

Λ.Β. Αθανασίου , Καρδίτσα 2018

ΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΣΤΟ ΣΚΥΛΟ ΚΑΙ ΤΗ ΓΑΤΑ

Το λέμφωμα (κακοήθες λέμφωμα, λεμφοσάρκωμα) είναι κακοήθεια του λεμφοειδούς ιστού με προέλευση συμπαγή όργανα (λεμφογάγγλια, ήπαρ, σπλήνας) σε αντιδιαστολή με τις λεμφοειδείς λευχαιμίες που προέρχονται από το μυελό των οστών

Αιτιολογία και Επιδημιολογία

Αναφέρεται ότι το 70% των γατών με λέμφωμα είναι μολυσμένες με τον ιό της ιογενούς λευχαιμίας της γάτας (FeLV). Παρόλο που ο επιπολασμός της ιαμίας σε γάτες με λέμφωμα ποικίλλει ανάλογα με την ανατομική εντόπιση της νεοπλασίας, γενικά οι περισσότερες νεαρές γάτες με λέμφωμα είναι FeLV θετικές ενώ οι μεγαλύτερης ηλικίας γάτες είναι FeLV αρνητικές χωρίς αυτό να είναι απόλυτο. Η μόλυνση από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας της γάτας FIV αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος στη γάτα. Γάτες μολυσμένες με FIV είναι περίπου 6 φορές πιο πιθανό να αναπτύξουν λέμφωμα από ότι οι μη μολυσμένες.

Στο σκύλο η αιτιολογία του λεμφώματος είναι πολυπαραγοντική, καθώς δεν έχει διαπιστωθεί κανένας μοναδικός παράγοντας. Ωστόσο, είναι προφανής η γενετική προδιάθεση, καθώς το νεόπλασμα αυτό είναι περισσότερο συχνό σε ορισμένες γραμμές αίματος. Έτσι, έχει διαπιστωθεί προδιάθεση σε ορισμένες φυλές όπως Boxer, Basset Hound, Rottweiler, Cocker Spaniel, St Bernard, Scottish Terrier, Airedale Terrier, English Bulldog και Golden Retriever.

Η ηλικία γατών με λέμφωμα κατά την προσκόμιση είναι δίκορφη με την πρώτη κορυφή στην ηλικία των 2 ετών και τη δεύτερη στην ηλικία των 10-12 ετών. Οι γάτες που απαρτίζουν την πρώτη κορυφή είναι συνήθως FeLV θετικές ενώ αυτές της δεύτερης κορυφής συνήθως είναι FeLV αρνητικές. Οι περισσότεροι σκύλοι με λέμφωμα είναι μέσης ηλικίας ή μεγαλύτερης (6-12 ετών).

Κλινική εικόνα

Υπάρχουν 4 ανατομικοί τύποι λεμφώματος στη γάτα και στο σκύλο

1. Πολυκεντρικός που χαρακτηρίζεται από γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, με προσβολή ήπατος, σπλήνας ή μυελού των οστών ή και συνδυασμό τους

2. Θυμικός που χαρακτηρίζεται από λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου με ή χωρίς διήθηση του μυελού των οστών
3. Πεπτικός που χαρακτηρίζεται από μονήρη διάχυτη ή πολυκεντρική διήθηση του πεπτικού σωλήνα, με ή χωρίς διήθηση των μεσεντέριων λεμφογαγγλίων
4. Εξωλεμφογαγγλιακός τύπος λεμφώματος με προσβολή οποιουδήποτε οργάνου ή ιστού (π.χ. νεφρικός, νευρικός, οφθαλμικός, δερματικός)

Η κατανομή μεταξύ των διαφόρων ανατομικών τύπων διαφέρει ανάμεσα στους σκύλους και τις γάτες. Ο πολυκεντρικός τύπος είναι ο πιο συχνός τύπος στο σκύλο και αντιπροσωπεύει περίπου το 80% των λεμφωμάτων αυτού του ζωϊκού είδους. Στις γάτες ο θυμικός τύπος λεμφώματος είναι περισσότερο κοινός από τον πολυκεντρικό και τον εξωλεμφογαγγλιακό.

Η κλινική εικόνα σε σκύλους και γάτες με λέμφωμα εξαρτάται από τον ανατομικό τύπο του λεμφώματος. Ζώα με γενικευμένο ή πολυκεντρικό λέμφωμα προσκομίζονται με ασαφή και μη ειδικά συμπτώματα, ενώ ο ιδιοκτήτης συχνά αναφέρει την ύπαρξη μίας ή περισσότερων υποδόριων μαζών που αντιλήφθηκε κατά την περιποίηση ενός κατά τα άλλα υγιούς ζώου και αυτή είναι και η κύρια αιτία προσκόμισης. Ορισμένες φορές σκύλοι και γάτες με λέμφωμα προσκομίζονται με μη ειδικά κλινικά συμπτώματα, όπως απώλεια βάρους, ανορεξία και ληθαργικότητα. Εάν τα διογκωμένα λεμφογάγγλια μηχανικά παρεμποδίζουν την παροχέτευση της λέμφου, διαπιστώνεται οίδημα. Εάν παρεμποδίζεται η αναπνευστική οδός, το κύριο αίτιο προσκόμισης είναι ο βήχας.

Από τη φυσική εξέταση γατών και σκύλων με πολυκεντρικό λέμφωμα προκύπτει η παρουσία γενικευμένης λεμφαδενοπάθειας, με ή χωρίς ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία ή εξωλεμφογαγγλιακές αλλοιώσεις (π.χ. οφθαλμικές, δερματικές, νεφρικές, νευρικές κλπ). Τα προσβεβλημένα λεμφογάγγλια παρουσιάζουν έντονη διόγκωση (5 ή 15X το φυσιολογικό μέγεθος), είναι ανώδυνα και κινητά. Ένα σύνδρομο αντιδραστικής (υπερπλαστικής λεμφαδενοπάθειας) στη γάτα μιμείται τις κλινικοπαθολογικές εκδηλώσεις του πολυκεντρικού λεμφώματος.

Οι γάτες και οι σκύλοι με θυμικό λέμφωμα συνήθως προσκομίζονται λόγω δύσπνοιας, βήχα ή αναγωγών (το τελευταίο πιο συχνά στη γάτα) που πρωτοεμφανίστηκαν μικρό χρονικό διάστημα πριν από την προσκόμιση. Η πολυουρία και πολυδιψία είναι συχνά αίτια προσκόμισης σε σκύλους με θυμικό λέμφωμα και υπερασβεστιαμία, ενώ η

σχετιζόμενη με νεοπλασία υπερασβεστιαϊμία είναι σχετικά σπάνια στη γάτα. Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό και το ανώτερο πεπτικό σύστημα προκαλούνται από συμπίεση από τα διογκωμένα λεμφογάγγλια του μεσοθωρακίου, ενώ κακοήθεις πλευριτικές συλλογές μπορεί να ευθύνονται για τα συμπτώματα από το αναπνευστικό. Στη φυσική εξέταση τα ευρήματα αφορούν κυρίως στη θωρακική κοιλότητα όπως η μείωση βρογχοκυψελιδικών ήχων και μετακίνηση των πνευμονικών ήχων, ενώ κατά την επίκρουση γίνεται αντιληπτός αμβλύς ήχος και μειωμένη ενδοτότητα (στις γάτες). Ετερόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο Horner μπορεί να παρατηρηθεί στη γάτα και σπανιότερα στο σκύλο με θυμικό λέμφωμα. Ορισμένοι σκύλοι με θυμικό λέμφωμα παρουσιάζουν σημαντικό οίδημα στην κεφαλή και τον τράχηλο λόγω της συμπίεσης από τα διογκωμένα λεμφογάγγλια (σύνδρομο πρόσθιας κοίλης φλέβας).

Γάτες και σκύλοι με πεπτικό λέμφωμα συνήθως εμφανίζουν συμπτώματα από το πεπτικό όπως έμετο, ανορεξία, διάρροια και απώλεια βάρους. Συχνά παρατηρούνται συμπτώματα συμβατά με έμφραξη του εντέρου ή περιτονίτιδα (λόγω ρήξης της μάζας του λεμφώματος). Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνονται μάζες στην κοιλιακή κοιλότητα (π.χ. διογκωμένα μεσεντέρια λεμφογάγγλια ή μάζες στο έντερο) και πάχυνση των εντερικών ελίκων (σε ζώα με διάχυτο λέμφωμα του λεπτού εντέρου). Σπανίως, λεμφοματοειδείς πολύποδες μπορεί να προεξέχουν από τον πρωκτό σε ζώα με λέμφωμα του απευθυσμένου.

Τα κλινικά συμπτώματα και τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης σε γάτες και σκύλους με εξωλεμφογαγγλιακό λέμφωμα ποικίλλουν και εξαρτώνται από την εντόπιση της μάζας ή των μαζών. Γενικότερα, τα κλινικά συμπτώματα προκύπτουν από συμπίεση ή αντικατάσταση των φυσιολογικών παρεγχυματικών κυττάρων των προσβεβλημένων οργάνων (π.χ. αζωθαιμία σε νεφρικό λέμφωμα, νευρικά συμπτώματα σε λέμφωμα του ΚΝΣ). Τα τυπικά κλινικά συμπτώματα και τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης στη γάτα και το σκύλο με εξωλεμφογαγγλιακό λέμφωμα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συμπτώματα και ευρήματα της κλινικής εξέτασης σε σκύλο ή γάτα με εξωλεμφογαγγλιακό λέμφωμα		
ΟΡΓΑΝΟ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
ΚΝΣ	Μονήρη ή πολυεστιακά	Οποιοδήποτε νευρολογικό σύμπτωμα
Οφθαλμός	Τύφλωση, Φωτοφοβία	Ιριδοκυκλίτιδα, γλαύκωμα
Νεφροί	Πολυουρία/Πολυδιψία, Αζωθαιμία	Διόγκωση νεφρών, Μάζες

		στους νεφρούς
Πνεύμονες	Βήχας, Δύσπνοια	Ακτινολογικά ευρήματα
Δέρμα	Οποιαδήποτε αλλοίωση	Οποιαδήποτε αλλοίωση

Οι συνήθεις εξωγαγγλιακές μορφές λεμφώματος στο σκύλο είναι η δερματική και η οφθαλμική και στη γάτα είναι συνήθως ρινοφαρυγγική, οφθαλμική, νεφρική και νευρική.

Το δερματικό λέμφωμα είναι από τις συνηθέστερες μορφές λεμφώματος στο σκύλο. Τα συμπτώματα και οι αλλοιώσεις είναι ποικίλες και μπορούν να μιμηθούν οποιαδήποτε πρωτογενή ή δευτερογενή δερματική αλλοίωση. Σκύλοι με mycosis fungoides (επιθηλιοτρόπο λέμφωμα των T κυττάρων) συνήθως προσκομίζονται λόγω χρόνιας αλωπεκίας, κνησμού και ερυθρήματος που συχνά οδηγούν σε σχηματισμό πλακών και νεοπλασιών. Αλλοιώσεις στους βλεννογόνους και στα βλεννογονοδερματικά όρια είναι συχνές αλλά στα αρχικά στάδια η γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια είναι σχετικά σπάνια. Χαρακτηριστική αλλοίωση σε σκύλους με αυτή τη μορφή λεμφώματος είναι κυκλοτερής επιγεργμένη ερυθρηματώδης δερματοεπιδερμική αλλοίωση που μοιάζει με donut και περιέχει υγιές δέρμα στο κέντρο. Οι περισσότερες γάτες με δερματικό λέμφωμα είναι FeLV αρνητικές.

Ο οφθαλμικός τύπος λεμφώματος παρατηρείται τόσο σε σκύλους όσο και σε γάτες. Προσβολή του οφθαλμού στο σκύλο συνδέεται συνήθως με πολυκεντρικό λέμφωμα, ενώ πρωτογενές οφθαλμικό λέμφωμα και προσβολή του οφθαλμού σε πολυκεντρικό λέμφωμα παρατηρείται στη γάτα. Στα συμπτώματα και τις αλλοιώσεις του οφθαλμού περιλαμβάνονται η φωτοφοβία, ο βλεφαρόσπασμος, η επιφορά, το ύφαιμα, το υποπύον, οφθαλμικές μάζες, διήθηση τρίτου βλεφάρου, πρόσθια ιριδοκυκλίτιδα, χorioαμφιβληστροειδίτιδα και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

Το ρινοφαρυγγικό λέμφωμα είναι σχετικά συχνό στη γάτα αλλά εξαιρετικά σπάνιο στο σκύλο. Τα συμπτώματα είναι παρόμοια με αυτά που διαπιστώνονται σε κάθε νόσημα της ανώτερης αναπνευστικής οδού στη γάτα και μεταξύ αυτών περιλαμβάνεται ο πταρμός, το ετερόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο ρινικό έκκριμα, (που κυμαίνεται από βλεννοπυώδες ως αιμορραγικό) κοπιώδης αναπνοή, εξώφθαλμος και παραμόρφωση του προσώπου.

Το νεφρικό λέμφωμα είναι σχετικά συχνό στις γάτες αλλά σπάνιο στους σκύλους. Η αιτία προσκόμισης είναι συνήθως η εμφάνιση συμπτωμάτων δευτερογενών της νεφρικής ανεπάρκειας. Στη φυσική εξέταση διαπιστώνεται απίσχνανση των γατών και συνήθως αναιμία, οι νεφροί είναι μεγάλοι με ακανόνιστο σχήμα και ακίνητοι, ενώ συνήθως η προσβολή τους είναι αμφοτερόπλευρη. Λόγω της ενδεχόμενης σχέσης μεταξύ νεφρικού και νευρικού λεμφώματος στη γάτα, ορισμένοι συνιστούν τη χορήγηση αντινεοπλασματικών φαρμάκων στο νεφρικό λέμφωμα που επιτυγχάνουν υψηλές συγκεντρώσεις στο ΚΝΣ σε μια προσπάθεια να αποφευχθεί δευτερογενής διασπορά στο ΚΝΣ.

Οι γάτες και οι σκύλοι με νευρικό λέμφωμα συνήθως προσκομίζονται με μεγάλη ποικιλία νευρικών συμπτωμάτων που αντανακλούν την εντόπιση και την έκταση του λεμφώματος. Παρόλο που τα συμπτώματα από το ΚΝΣ είναι τα συνηθέστερα, στις γάτες συχνά μπορεί να παρατηρηθεί και προσβολή των περιφερικών νεύρων. Έχουν περιγραφεί τρεις διαφορετικές μορφές νευρικού λεμφώματος: το επισκληρίδιο λέμφωμα, λέμφωμα του νευροπιλήματος (ενδοκρανιακό ή ενδομυελικό) το οποίο ονομάζεται επίσης και αληθές λέμφωμα του ΚΝΣ και το λέμφωμα των περιφερικών νεύρων. Το μονήρες επισκληρίδιο λέμφωμα είναι συχνό σε νεαρές FeLV θετικές γάτες. Το νευρικό λέμφωμα μπορεί να είναι πρωτογενές (π.χ. επισκληρίδιο λέμφωμα) ή δευτερογενές σε πολυκεντρικό λέμφωμα. Όπως προαναφέρθηκε, το νευρικό λέμφωμα μπορεί να είναι συχνό σε γάτες με νεφρικό λέμφωμα. Μια συχνή περίπτωση είναι η υποτροπή λεμφώματος του ΚΝΣ σε σκύλους που παίρνουν θεραπεία για πολυκεντρικό λέμφωμα για μήνες ή χρόνια. Τα ζώα αυτά εμφανίζουν οξεία έναρξη νευρικών συμπτωμάτων, ενώ το πολυκεντρικό λέμφωμα είναι ακόμη σε υποχώρηση. Αυτή η ξαφνική υποτροπή από το ΚΝΣ πιθανώς συνδέεται με το γεγονός ότι τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του λεμφώματος δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όταν χρησιμοποιούνται στις συνήθεις δόσεις με αποτέλεσμα το ΚΝΣ να αποτελεί καταφύγιο για τα καρκινικά κύτταρα.

Σε ζώο με λέμφωμα υπάρχει μία μεγάλη λίστα διαφορικής διάγνωσης και αυτό γιατί το λέμφωμα μιμείται πολλές νεοπλαστικές και μη διαταραχές. Συχνά σκύλοι με λέμφωμα προσκομίζονται με δευτερογενή συμπτώματα λόγω παρανεοπλαστικού συνδρόμου (με τη μεσολάβηση μορίων που δρουν από απόσταση). Μεταξύ αυτών αναφέρεται η υπερασβεστιαϊμία, μονοκλωνικές ή πολυκλωνικές γ-σφαιρινοπάθειες, ανοσολογικές κυτταροπενίες, πολυνευροπάθεια και υπογλυκαιμία. Μόνο η υπερασβεστιαϊμία και οι

γ-σφαιρινοπάθειες έχουν διαπιστωθεί σε γάτες με λέμφωμα που είναι πολύ σπανιότερες από ότι στους σκύλους. Από όλα αυτά τα σύνδρομα το σημαντικότερο κλινικά για το σκύλο είναι η υπερασβεστιαμία.

Αιματολογικές και βιοχημικές διαταραχές.

Πολλές και διαφορετικές αιματολογικές και βιοχημικές διαταραχές διαπιστώνονται σε γάτες και σκύλους με λέμφωμα. Οι αιματολογικές διαταραχές προκαλούνται από διήθηση του μυελού των οστών από νεοπλασματικά κύτταρα, υπολειτουργία του σπλήνα (λόγω διήθησης από νεοπλασματικά κύτταρα), χρόνια νόσημα ή παρανεοπλασματικές ανοσολογικές αιτιολογίας διαταραχές (π.χ. αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και θρομβοκυτταροπενία και οι δύο σπάνιες). Ορισμένες αιματολογικές διαταραχές (π.χ. μονοκυττάρωση, λευχαιμοειδείς αντιδράσεις) που μπορεί να προκαλούνται από τοπική ή συστηματική παραγωγή βιοενεργών ουσιών από τα καρκινικά κύτταρα (π.χ. παράγοντας ανάπτυξης αιμοποίησης, ιντερλευκίνες). Οι βιοχημικές διαταραχές προκύπτουν από την παραγωγή βιοενεργών ουσιών από τα νεοπλασματικά κύτταρα ή από οργανική ανεπάρκεια δευτερογενώς της νεοπλασίας λόγω διήθησης. Γενικά όμως η γενική αίματος και οι βιοχημικές εξετάσεις δεν είναι διαγνωστικές του λεμφώματος.

Οι συχνότερες αιματολογικές ανωμαλίες είναι η αναιμία, η λευκοκυττάρωση, η ουδετεροφιλία (με ή χωρίς αριστερή κλίση), μονοκυττάρωση, ανώμαλα λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, θρομβοκυτταροπενία, μονήρεις ή σε συνδυασμό κυτταροπενίες, λευκοερυθροβλαστικές αντιδράσεις. Η λεμφοκυττάρωση είναι σπάνια στο σκύλο και στη γάτα με λέμφωμα και όταν παρατηρείται, είναι συνήθως μικρού βαθμού.

Οι βιοχημικές ανωμαλίες είναι περισσότερο συχνές στο σκύλο από ότι στη γάτα με λέμφωμα και είναι κυρίως η υπερασβεστιαμία και η γ-σφαιριναίμία. Η υπερασβεστιαμία είναι από τις συνηθέστερες παρανεοπλασματικές διαταραχές σε σκύλους με λέμφωμα και διαπιστώνεται στο 20-40% των ασθενών ενώ είναι εξαιρετικά σπάνια στις γάτες. Περισσότερο εμφανίζεται σε σκύλους με θυμικό λέμφωμα από ότι σε αυτούς με πολυκεντρικό, πεπτικό ή εξωλεμφογαγγλιακό λέμφωμα. Στους περισσότερους σκύλους με λέμφωμα και υπερασβεστιαμία, η νεοπλασία είναι προέλευσης T-κυττάρων.

Οι μοριακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την υπερασβεστιαμία δεν είναι απολύτως διευκρινισμένοι, ωστόσο στις περισσότερες περιπτώσεις η υπερασβεστιαμία φαίνεται

ότι είναι αποτέλεσμα της παραγωγής πρωτεΐνης που μοιάζει με την παραθορμόνη PTH gp από τα νεοπλασματικά κύτταρα. Στον άνθρωπο με λέμφωμα και υπερασβεστιαμία διαπιστώνεται επίσης σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της 1,25-βιταμίνης D γεγονός που έχει αναφερθεί και σε σκύλους Boxers με θυμικό λέμφωμα.

Οι μονοκλωνικές γ-σφαιρινοπάθειες είναι συχνές στον άνθρωπο και τα ζώα με νεοπλασματικά νοσήματα. Ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο η υπερ-γ-σφαιριναιμία οφείλεται στην υπερβολική παραγωγή πρωτεϊνών από μία μονοκλωνική γραμμή πλασμοκυττάρων που παράγουν ανοσοσφαιρίνης (Ig). Όταν η παραγωγή αυτών των Igs, μερικών Igs, βαριών αλυσίδων και / ή ελαφριών αλυσίδων γίνεται ακραία, εμφανίζονται κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου του υπερικτώδους (αταξία, κατάπτωση, άνοια, καρδιακή νόσος ή ανεπάρκεια, επιληπτικές κρίσεις και κώμα), υποξία των ιστών, αιμορραγία (μειωμένη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, επικάλυψη αιμοπεταλίων με Igs και απελευθέρωση παράγοντα III αιμοπεταλίων) καθώς και οφθαλμικές διαταραχές (π.χ., οίδημα οπτικής θηλής, αιμορραγία αμφιβληστροειδούς, αποκόλληση). Αυτές οι πρωτεΐνες μπορούν να ταυτοποιηθούν ύστερα από ηλεκτροφόρηση ορού ή ούρου. Ομοίως, η παραγωγή ελαφριάς αλυσίδας μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα ως πρωτεΐνες Bence-Jones. Εκτός από τα νεοπλάσματα των πλασμοκυττάρων (πολλαπλό μύελωμα και εξωμυελικό πλασματοκύτωμα) την υπεργαμμασφαιριναιμία μπορεί να εμφανίζεται ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο σε λεμφώματα, οι λεμφοκυτταρικές λευχαιμίες.

Απεικονιστικές εξετάσεις

Οι ακτινολογικές ανωμαλίες που διαπιστώνονται σε σκύλους και γάτες με λέμφωμα ποικίλλουν ανάλογα με την ανατομική εντόπιση αλλά γενικά είναι δευτερογενείς στη λεμφαδενοπάθεια ή τη διόγκωση των οργάνων (ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, αύξηση του μεγέθους των νεφρών). Σπανιότερα διήθηση άλλων οργάνων (π.χ. πνεύμονα) μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση άλλων ακτινολογικών ευρημάτων.

Τα ακτινολογικά ευρήματα σε γάτες και σκύλους με πολυκεντρικό λέμφωμα περιλαμβάνουν στερνική ή τραχειοβρογχική λεμφαδενοπάθεια ή μικτή, διάμεση ή βρογχοκυψελιδική διήθηση του πνεύμονα, πλευριτική συλλογή (σπάνια), ενδοκοιλιακή λεμφαδενοπάθεια (μεσεντέρια ή ειλεακή), ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, αύξηση του

μεγέθους των νεφρών ή ενδοκοιλιακές μάζες. Σπανιότερα διαπιστώνονται λυτικές ή εκφυλιστικές αλλοιώσεις στα οστά σε ακτινογραφίες του θώρακα ή της κοιλιάς.

Σε γάτες και σκύλους με θυμικό λέμφωμα, τα ακτινολογικά ευρήματα περιορίζονται στην εντόπιση μιας μάζας στο πρόσθιο και λιγότερο συχνά στο οπίσθιο μεσοθωράκιο, με ή χωρίς πλευριτική συλλογή. Σε γάτες και σκύλους με πεπτικό λέμφωμα, σπάνια ανευρίσκονται ανωμαλίες σε απλές ακτινογραφίες κοιλιάς (<50%). Όταν υπάρχουν, ποικίλλουν στη φύση και περιλαμβάνουν κυρίως ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία και κοιλιακές μάζες. Σε θετικές ακτινογραφίες, με σκιαγραφικό του ανώτερου γαστρεντερικού, συνήθως διαπιστώνονται ανωμαλίες όπως ανωμαλίες του βλενογόνου, ανεπάρκειας πλήρωσης του σωλήνα και μη φυσιολογική πάχυνση του τοιχώματος ενδεικτική διηθητικού νοσήματος.

Η υπερηχογραφία είναι πολύτιμη διαγνωστική μέθοδος για τον έλεγχο γατών και σκύλων με υποψία ενδοκοιλιακού λεμφώματος. Διαταραχές στην ηχογένεια των παρεγχυματικών οργάνων (ήπαρ, σπλήνα, νεφρός) συνήθως αντανακλούν αλλαγές της υφής των οργάνων αυτών δευτερογενώς λόγω της διήθησης διήθηση από τα νεοπλασματικά κύτταρα. Επιπρόσθετα, διογκωμένες λεμφοειδείς κατασκευές ή όργανα γίνονται εύκολα αντιληπτές με τον τρόπο αυτό. Διάφορες ανωμαλίες γίνονται υπερηχογραφικά αντιληπτές στο σκύλο και τη γάτα με ενδοκοιλιακό λέμφωμα, όπως ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, διαταραχές στην ηχογένεια του ήπατος ή του σπλήνα (μικτή ηχογένεια, ή πολλαπλές υπερηχογενείς περιοχές), πάχυνση του εντέρου, λεμφαδενοπάθεια, μάζες στο σπλήνα, και συλλογές. Η βιοψία με λεπτή βελόνα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση μπορεί εύκολα να διενεργηθεί, καθώς έτσι διευκολύνεται η τοποθέτηση της βελόνας.

Διάγνωση

Τα κλινικά συμπτώματα και τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης όπως παραπάνω περιγράφηκαν, είναι ενδεικτικά λεμφώματος. Ωστόσο, πριν την έναρξη της θεραπείας, η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιωθεί με κυτταρολογική ή ιστοπαθολογική εξέταση. Επιπλέον, ένας ελάχιστος αριθμός εξετάσεων όπως η γενική αίματος, βιοχημικές εξετάσεις, εξέταση ούρου συμπληρώνει τη διάγνωση.

Στις περισσότερες γάτες και σκύλους με πολυκεντρικό λέμφωμα, επιφανειακό εξωλεμφοαγγλιακό, θυμικό ή πεπτικό λέμφωμα, η διάγνωση μπορεί εύκολα να επιβεβαιωθεί με κυτταρολογική εξέταση βιοψίας με λεπτή βελόνη των

προσβεβλημένων οργάνων ή λεμφογαγγλίων. Μέχρι να υπάρξει σαφής απόδειξη ότι η ιστοπαθολογική εξέταση και ταξινόμηση του λεμφώματος γάτας και σκύλου μπορεί να προσθέσει στην πρόγνωση, η αφαίρεση και ιστοπαθολογική εξέταση σε ένα ζώο με κυτταρολογική διάγνωση λεμφώματος δεν είναι ιδιαίτερα ενδεικνυόμενη. Η κυτταρολογική εξέταση υπερτερεί της ιστοπαθολογικής καθώς α) συνδέεται με ελάχιστη ή μηδενική νοσηρότητα β) είναι οικονομικά πιο αποδεκτή από τον ιδιοκτήτη.

Οι περιπτώσεις στις οποίες οι κυτταρολογικές και ιστοπαθολογικές εξετάσεις ιστοτεμαχίων ή κυτταρικών υγρών δεν είναι διαγνωστικές είναι σχετικά σπάνιες.

Όταν σε ύποπτες μάζες, κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα και υγρά συλλογών διαπιστωθεί μικτός κυτταρικός πληθυσμός ή όταν δεν είναι δυνατή ή διάκριση της κακοήθειας από την αντιδραστική υπερπλασία προτείνονται ο προσδιορισμός του ανοσοφαινότυπου με μεθόδους κυτταρομετρίας ροής ή οι δοκιμασίες κυτταρικής κλωνικότητας. Η κλωνικότητα είναι το σήμα κατατεθέν της κακοήθειας: ο κακοήθης κυτταρικός πληθυσμός θα πρέπει θεωρητικά να προέρχεται από την επέκταση ενός απλού κακοήθους κλώνου που χαρακτηρίζεται από μια συγκεκριμένη περιοχή DNA μοναδική σε αυτόν τον όγκο. Για παράδειγμα, σε ένα σκύλο με λέμφωμα T-λεμφοκυττάρων, όλα τα κακοήθη κύτταρα θα πρέπει να περιέχουν την ίδια αλληλουχία DNA για τη μεταβλητή περιοχή του γονιδίου του υποδοχέα T-κυττάρων. Ομοίως, σε σκύλο με λέμφωμα B κυττάρων, τα κακοήθη λεμφοκύτταρα θα πρέπει να έχουν ταυτόσημες ακολουθίες DNA στη μεταβλητή περιοχή του γονιδίου του υποδοχέα ανοσοσφαιρίνης.

Αντιθέτως, στην καλοήγη αντιδραστική λεμφοκύτταρα τα κύτταρα είναι πολυκλωνικά για τους υποδοχείς αντιγόνου τους.

Σήμερα, η τεχνολογία αλυσωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ενίσχυση των μεταβλητών περιοχών των γονιδίων των κυττάρων T και των γονιδίων των υποδοχέων ανοσοσφαιρίνης για την ανίχνευση της παρουσίας πληθυσμών κλωνικών λεμφοκυττάρων σε σκύλους. Τέτοιες δοκιμασίες κλωνικότητας είναι περίπου 70-90% ευαίσθητες. Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα φθάνουν περίπου το 5%.

Για τη διάγνωση ωστόσο θα πρέπει να συνεκτιμούνται τα αποτελέσματα όλων των διαγνωστικών εξετάσεων συμπεριλαμβανομένων των κυτταρολογικών και ιστοπαθολογικών εξετάσεων του ανοσοφαινότυπου και της κλωνικότητας σε συνδυασμό πάντα με τα κλινικά ευρήματα.

Μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης του λεμφώματος συνηθίζεται η σταδιοποίηση του νοσήματος για την πρόγνωση. Η σταδιοποίηση κατά WHO συνηθίζεται τις τελευταίες δεκαετίες στο σκύλο και τη γάτα. Στη σταδιοποίηση αυτή που προέρχεται από το σύστημα TNM (tumor, node, metastasis) στον άνθρωπο οι κλινικές και κλινικοπαθολογικές διαταραχές του ασθενή χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της έκτασης του νοσήματος και τη συσχέτιση με τη διάγνωση.

Πίνακας 2. Στάδια λεμφώματος κατά WHO	
Στάδιο	Κλινικά χαρακτηριστικά
I α ή β	Προσβολή ενός λεμφογαγγλίου ή του λεμφοειδούς ιστού ενός οργάνου
II α ή β	Προσβολή ομάδας λεμφογαγγλίων που εντοπίζονται πριν ή μετά το διάφραγμα
III α ή β	Προσβολή πολλών λεμφογαγγλίων
IV α ή β	Στάδιο III + ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία
V α ή β	Στάδιο IV + διήθηση μυελού των οστών ή παρουσία κακοήθων λεμφοκυττάρων στο αίμα

α = χωρίς γενικά συμπτώματα β = με γενικά συμπτώματα

Δυστυχώς, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πρόγνωση (π.χ. ότι ζώα σταδίου I έχουν χ φορές μεγαλύτερη επιβίωση από αυτά του IV σταδίου). Η μόνη προγνωστική αξία έγκειται στο ότι τα ζώα της υποκατηγορίας α δηλαδή χωρίς συμπτώματα έχουν καλύτερη πρόγνωση από αυτά της υποκατηγορίας β. Στη γάτα ένα σύστημα σταδιοποίησης που λαμβάνει υπόψη τόσο το μέγεθος του όγκου όσο και τη μόλυνση από FeLV της γάτας δίνει πρόγνωση μόνο αν στη γάτα χορηγηθεί συγκεκριμένη θεραπεία. Μέχρι την εφαρμογή ενός συγκεκριμένου τρόπου σταδιοποίησης η πρόγνωση μπορεί να στηριχθεί στα κλινικά ευρήματα, τη μόλυνση ή όχι από FeLV (στη γάτα) και σε όποιες αιματολογικές και βιοχημικές διαταραχές παρατηρηθούν. Ένα πολύ σημαντικό θέμα είναι ότι η πρόγνωση με βάση τη σταδιοποίηση είναι διαφορετική, αν χρησιμοποιηθεί διαφορετική θεραπεία.

Για την πιο ακριβή σταδιοποίηση σκύλων με λέμφωμα πρέπει να γίνει γενική εξέταση αίματος, βιοχημικές εξετάσεις, ανάλυση ούρου, ακτινογραφίες θώρακα, απεικονιστικές εξετάσεις κοιλίας, κυτταρολογική εξέταση μυελού των οστών, βιοψία και

ιστοπαθολογική εξέταση. Ανάλογα βέβαια με την κλινική εικόνα του κάθε ζώου όλες αυτές οι εξετάσεις δεν είναι απαραίτητα αναγκαίες. Είναι όμως σημαντικό να γίνει αντιληπτό ότι χωρίς όλες αυτές τις εξετάσεις τα ζώα θεωρούνται ατελώς σταδιοποιημένα και ότι προηγούμενες αναφορές για την αξία της σταδιοποίησης και το αποτέλεσμα κάθε συγκεκριμένης θεραπείας μπορεί να μην είναι ακριβείς. Επίσης μπορεί να γίνεται «μετακίνηση» σε άλλο στάδιο με την προσθήκη περισσότερων ευαίσθητων εξετάσεων και την αναγνώριση άλλων αλλοιώσεων ή παθήσεων που δεν είχαν ανιχνευθεί. Τα ζώα έτσι μετακινούνται σε υψηλότερα στάδια.

1. Γενική αίματος. Εκτός των άλλων πρέπει να γίνει έλεγχος για την κυκλοφορία στο αίμα λεμφοβλαστών. Αν και οι σύγχρονοι αιματολογικοί αναλυτές ανιχνεύουν την ύπαρξη λεμφοβλαστών, αν ο αριθμός των λεμφοβλαστών είναι πολύ μικρός, ενδέχεται να μην ανιχνευθούν από τον αιματολογικό αναλυτή.
2. Βιοχημικές εξετάσεις. Για τον έλεγχο της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων και την ανίχνευση παρανεοπλασματικής υπερασβεστιαϊμίας.
3. Ανάλυση ούρου. Οι ουρολοιμώξεις (συμπτωματικές ή μη) μπορεί να αυξήσουν το κίνδυνο σηψαιμίας μετά τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών. Επίσης μπορεί να υπάρχει σπειραματοπάθεια.
4. Ακτινογραφίες θώρακος. Για την ανίχνευση διογκωμένων λεμφογαγγλίων, μαζών, συλλογών, διήθησης του πνεύμονα συνήθως δύο ακτινογραφίες αρκούν.
5. Απεικονιστικές μέθοδοι κοιλίας. Ο υπέρηχος είναι καλύτερος από την ακτινογραφία κοιλίας. Ο υπέρηχος κοιλίας είναι απαραίτητος, εάν υπάρχουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό, για να αποκλεισθεί λέμφωμα του γαστρεντερικού, έμφραξη του γαστρεντερικού και παγκρεατίτιδα. Επιπλέον, ο υπέρηχος συνιστάται σε ζώα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και σε καχεκτικά ζώα.
6. Κυτταρολογική εξέταση μυελού των οστών. Η φυσιολογική εξέταση αίματος δεν αποκλείει προσβολή του μυελού των οστών. Στους μισούς μόνο σκύλους με λέμφωμα και προσβολή του μυελού των οστών διαπιστώνονται ευρήματα στο περιφερικό αίμα π.χ. λεμφοβλάστες στο περιφερικό αίμα. Η εξέταση του μυελού των οστών συνιστάται ιδιαίτερα σε σκύλους με κυτταροπενίες (ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία) κατά την αρχική αξιολόγηση πριν την έναρξη θεραπείας.
7. Η χρησιμότητα της ιστοπαθολογικής εξέτασης. Για τα ζώα που έχουν τυπική κλινική εικόνα λεμφώματος (ιδιαίτερα, οι σκύλοι με γενικευμένη διόγκωση των λεμφογαγγλίων) η διάγνωση με κυτταρολογική εξέταση παρακέντησης με λεπτή βελόνα είναι αρκετή. Για τις άλλες περιπτώσεις η ιστοπαθολογική εξέταση θα

δώσει πληροφορίες για το στάδιο του λεμφώματος και κυρίως για τον ανοσοφαινότυπο.

Θεραπεία

Το λέμφωμα είναι συστηματικό νόσημα και η χημειοθεραπεία είναι η καταλληλότερη θεραπεία. Η φύση του λεμφώματος ως συστηματικό νόσημα καθιστά την ακτινοβολία χαμηλής αξίας. Για το λόγο αυτό η ακτινοβολία είναι χρήσιμη σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις όπως η ανακουφιστική θεραπεία για την υποχώρηση συμπτωμάτων από τα διογκωμένα λεμφογάγγλια, ως επείγουσα θεραπεία για την αντιμετώπιση της έμφραξης της αναπνευστικής οδού, για το λέμφωμα σταδίου I, εστιακών δερματικών αλλοιώσεων, ρινικό λέμφωμα, μονήρεις αλλοιώσεις των οστών, λέμφωμα του ΚΝΣ, ακτινοβολία και μεταμόσχευση του μυελού των οστών. Η ακτινοβολία χρησιμοποιείται επικουρικά της χημειοθεραπείας και για την αύξηση του χρόνου υποχώρησης σε σχέση με τη χημειοθεραπεία μόνο.

Η χημειοθεραπεία σε σκύλους με λέμφωμα δεν οδηγεί σε πλήρη ίαση. Ωστόσο, η χημειοθεραπεία προκαλεί την υποχώρηση των περισσότερων ή όλων των κλινικών συμπτωμάτων και την αποκατάσταση των κλινικοπαθολογικών εξετάσεων για αρκετούς μήνες με καλή ποιότητα ζωής. Στόχος της θεραπείας του λεμφώματος είναι η υποχώρηση, η διατήρησή της και η επαναυποχώρηση (διάσωση) ύστερα από υποτροπή. Η επίτευξη πλήρους υποχώρησης είναι ο πιο σημαντικός στόχος της θεραπείας. Υπάρχουν πολλά πρωτόκολλα που είναι αποτελεσματικά για τη θεραπεία του λεμφώματος. Μονοθεραπεία ή συνδυασμός χημειοθεραπευτικών είναι καταλληλότερο σε διαφορετικά ζώα, διαφορετικούς ιδιοκτήτες και κάτω από διαφορετικές συνθήκες.

Ορολογία

Χημειοθεραπεία εφόδου ή εισαγωγής: η αρχική περίοδος θεραπείας που αφορά την εντατική χορήγηση των χημειοθεραπευτικών κάθε πρωτοκόλλου για την επίτευξη υποχώρησης

Θεραπεία συντήρησης: διακοπτόμενη ή διαλείπουσα θεραπεία (κάθε 2-3 εβδομάδες) για τη διατήρηση της υποχώρησης

Υποτροπή : Επανεκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων

Θεραπεία εφόδου ή διάσωσης: Προσπάθεια να επιτευχθεί δεύτερη υποχώρηση μετά την υποτροπή. Συνήθως αφορά χορήγηση διαφορετικών χημειοθεραπευτικών. Εξαρτάται

βέβαια από το αρχικό πρωτόκολλο, αλλά η θεραπεία εφόδου μπορεί να περιλαμβάνει την επανέναρξη του αρχικού πρωτοκόλλου.

Υποχώρηση: υποχώρηση των συμπτωμάτων και αποκατάσταση των κλινικοπαθολογικών ευρημάτων.

Έλεγχος ανταπόκρισης της θεραπείας. Πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει πάντα να αξιολογείται το μέγεθος των λεμφογαγγλίων. Μόλις υπάρξει υποχώρηση είναι σημαντικό να γίνει επαναξιολόγηση όλων των παθολογικών ευρημάτων της αρχικής σταδιοποίησης. Η μέση αρχική διάρκεια υποχώρησης και το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μεγαλύτερο για σκύλους στους οποίους επιτυγχάνεται πλήρης ανταπόκριση σε σχέση με αυτούς στους οποίους διαπιστώνεται μερική ανταπόκριση. Για αυτό το λόγο, αν το πρώτο πρωτόκολλο που εφαρμοστεί δεν οδηγήσει σε πλήρη ανταπόκριση ενδεχομένως να πρέπει να αλλάξει το χημειοθεραπευτικό σχήμα.

Πλήρης ανταπόκριση	100% μείωση όλων των μετρήσιμων παραμέτρων του νοσήματος
Μερική ανταπόκριση	>50% μείωση αλλά <100%
Σταθερή κατάσταση	<50% μείωση ή μη αλλαγή του μεγέθους και όλων των μετρήσιμων παραμέτρων χωρίς όμως εμφάνιση άλλων συμπτωμάτων ή αλλοιώσεων
Εξελισσόμενο νόσημα	>25% στο μέγεθος όλων των μετρήσιμων παραμέτρων ή εμφάνιση άλλων συμπτωμάτων ή αλλοιώσεων

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ

A. Μη χορήγηση θεραπείας. Συνήθως χωρίς θεραπεία η επιβίωση δεν ξεπερνά κατά μέσο όρο τις 30 ημέρες.

B. Χορήγηση μόνο πρεδνιζολόνης. (40 mg/m² PO ημερησίως X 7 ημέρες και μετά μέρα παρά μέρα). Η απόφαση για αυτού του είδους θεραπεία πρέπει να ληφθεί με ιδιαίτερη προσοχή καθώς η χορήγηση στεροειδών μπορεί να επιδράσει στην ανταπόκριση σε άλλα φάρμακα. Αυτό μπορεί να συμβεί, γιατί η χορήγηση πρεδνιζολόνης μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη σταδιοποίηση και στον κίνδυνο εμφάνισης αντοχής στα άλλα χημειοθεραπευτικά. Συνήθως υπάρχει μερική ανταπόκριση περίπου 50% και επιβίωση κατά μέσο όρο 30-60 ημέρες.

Γ. Χορήγηση συνδυασμού χημειοθεραπευτικών

1. Πολλά πρωτόκολλα έχουν χρησιμοποιηθεί και φαίνεται ότι ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών είναι καλύτερος από τη μονοθεραπεία.

COP

Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone

- Υποχώρηση – 60-75%.
- Διάρκεια 1^{ης} υποχώρησης – 4-5 μήνες (κατά μ.ό.)
- Επιβίωση – 6 μήνες (κατά μ.ό), 10-20% 1 χρόνος.
- Γιατί επιλέγεται το COP;

Είναι χρόνια χρησιμοποιούμενο με 3 γνωστά φάρμακα. Το πρωτόκολλο διαρκεί 1 χρόνο.

Doxorubicin

Doxorubicin (Adriamycin): είναι το αποτελεσματικότερο φάρμακο που χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία στο σκύλο.

- Υποχώρηση – 75-85%.
- Διάρκεια 1^{ης} υποχώρησης – 6 μήνες (κατά μ.ό.)
- Επιβίωση – 6-9 μήνες (κατά μ.ό.).

Πρωτόκολλα με Doxorubicin και L-asparaginase

1. Πολλά πρωτόκολλα στην κτηνιατρική βιβλιογραφία όπως

VELCAP - Vincristine, Elspar, Cyclophosphamide, Adriamycin, Prednisone

CHOP – Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin (doxorubicin), Oncovin (vincristine),

Prednisone + Lasparaginase.

Τα καλύτερα αποτελέσματα αναφέρονται σε συνδυασμούς 5 φαρμάκων

Υποχώρηση – 80-95%.

Διάρκεια 1^{ης} υποχώρησης – 9-10 μήνες (κατά μ.ό.)

Επιβίωση – 1 χρόνος (κατά μ.ό), 25% 2 χρόνια.

Χημειοθεραπεία συντήρησης

Τα περισσότερα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν συνδυασμό χημειοθεραπευτικών για περίπου 6 μήνες θεωρούνται επαρκή. Εάν υπάρξει υποτροπή κατά τη διάρκεια εκτέλεσης του πρωτοκόλλου, χρειάζεται θεραπεία διάσωσης. Εάν η υποτροπή εμφανιστεί μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου, η θεραπεία διάσωσης περιλαμβάνει την επανέναρξη του

πρωτοκόλλου. Εάν η επαναχορήγηση είναι επιτυχής, ολοκληρώνεται το πρωτόκολλο και ακολουθεί θεραπεία συντήρησης.

ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ, ΔΟΣΗ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
--------------------	-----------------------------------

Συνήθως ένα COP πρωτόκολλο είναι ένα πρωτόκολλο συντήρησης, αφού το ζώο ολοκληρώσει ένα πρωτόκολλο με doxorubicin.

Η έναρξη ενός πρωτοκόλλου 6 μηνών χωρίς να ακολουθείται από πρωτόκολλο συντήρησης υπολείπεται από ένα πρωτόκολλο που περιέχει και τη φάση συντήρησης. Βεβαίως η καλή συνεννόηση με τον ιδιοκτήτη είναι πρωταρχικής σημασίας.

Ο ιδιοκτήτης πρέπει να καταλάβει ότι μετά από 6 μήνες μπορεί να συμβεί υποτροπή. Μόνο το 5% των σκύλων δεν παρουσιάζουν υποτροπή. Πολλοί ιδιοκτήτες επιλέγουν να μη γίνει προσπάθεια θεραπείας μετά την πρώτη υποτροπή και για τέτοιους ιδιοκτήτες πρέπει να έχει αποφασισθεί από την αρχή πρωτόκολλο που να ενσωματώνει θεραπεία συντήρησης. Ωστόσο, αυτό δεν είναι πάντα απλό να καθορισθεί στην πρώτη συζήτηση με τον ιδιοκτήτη.

UW-Madison Short Protocol (Τροποποιημένο CHOP)

1	Vincristine: 0,5-0,7 mg/m ² iv Prednisone: 2 mg/kg orally
2	Cyclophosphamide: 250 mg/m ² iv Furosemide: 1 mg/kg iv Prednisone: 1,5 mg/kg orally
3	Vincristine: 0,5-0,7 mg/m ² iv Prednisone: 1mg/kg orally
4	Doxorubicin: 30 mg/m ² iv Prednisone: 0,5 mg/kg orally
5	Χωρίς θεραπεία
6	Vincristine: 0,5-0,7 mg/m ² iv
7	Cyclophosphamide: 250 mg/m ² iv Furosemide: 1 mg/kg iv
8	Vincristine: 0,5-0,7 mg/m ² iv
9	Doxorubicin: 30 mg/m ² iv
10	Χωρίς θεραπεία
11	Vincristine: 0,5-0,7 mg/m ² iv
12	Cyclophosphamide: 250 mg/m ² iv Furosemide: 1 mg/kg iv
13	Vincristine: 0,5-0,7 mg/m ² iv
14	Doxorubicin: 30 mg/m ² iv
15	Χωρίς θεραπεία
16	Vincristine: 0,5-0,7 mg/m ² iv
17	Cyclophosphamide: 250 mg/m ² iv Furosemide: 1 mg/kg iv
18	Vincristine: 0,5-0,7 mg/m ² iv
19	Doxorubicin: 30 mg/m ² iv

UW-Madison Short Protocol (Τροποποιημένο CHOP)

Πρόκειται για συνδυαστικό πρωτόκολλο χημειοθεραπείας για σκύλους με λέμφωμα από το Πανεπιστήμιο Wisconsin-Madison.

Η φουροσεμίδη δίνεται ταυτόχρονα με κυκλοφωσφαμίδη για να μειωθεί η πιθανότητα αιμορραγικής κυστίτιδας. Εάν ο ασθενής είναι σε πλήρη υποχώρηση την 9^η εβδομάδα η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι την 11^η εβδομάδα. Εάν ο ασθενής είναι σε πλήρη υποχώρηση τη 19^η εβδομάδα, η θεραπεία διακόπτεται και ο σκύλος επανελέγχεται μηνιαίως για υποτροπή. Σημειώνεται ότι κάθε φορά πριν τη χημειοθεραπεία πρέπει να γίνεται γενική αίματος. Εάν τα ουδετερόφιλα <1500 κύτταρα/μl, ο κλινικός πρέπει να περιμένει 5-7 ημέρες και να επαναλάβει τη γενική αίματος. Η θεραπεία συνεχίζεται όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων αυξηθεί πάνω από 1500 κύτταρα.

Σε περίπτωση που δεν γίνεται δεκτή επιθετική συστηματική χημειοθεραπεία εναλλακτικά χρησιμοποιείται το τροποποιημένο COP πρωτόκολλο που ακολουθεί

Πρωτόκολλο	Συχνότητα χορήγησης
COP high dose for dogs	
Cyclophosphamide (250-300 mg/m ² i.v. or orally)	Give once every 3 weeks for 1 year. If dog is in complete remission at 1 year, decrease to once every 4 weeks for 6 additional months. Discontinue if animal is in complete remission at 1.5 years
Vincristine (0.75 mg/m ² iv.)	Give once a week for 4 doses, then once every 3 weeks for a year on the same day as cyclophosphamide. If dog is in complete remission at 1 year, decrease to once every 4 weeks for 6 additional months. Discontinue if animal is in complete remission at 1.5 years
Prednisone/prednisolone Give daily for 22 days, then every other (1 mg/kg orally)	Give daily for 22 days, then every other (1 mg/kg orally) day for 1.5 years. Discontinue by gradual tapering over 3 weeks if animal is in complete remission at 1.5 years
COP low dose for dogs	
Cyclophosphamide (50 mg/m ² orally)	Give q48h or for the first 4 days of each week
Vincristine (0.5 mg/m ² i.v.)	Give q7d
Prednisone/ prednisolone	Give at 40 mg/m ² orally q24h for 7 days, then at 20 mg/m ² orally q48h
Maintenance	After 8 weeks of induction, continue COP alternate-week treatment for 4 months, then 1 week in 3 for 6 months, and reduce to 1 week in 4 after 1 year
COP for cats	
Cyclophosphamide (300 mg/m ² i.v.)	Give every 3 weeks on the day after vincristine. Discontinue if animal is in complete remission at 1 year
Vincristine (0.75 mg/m ² Lv.)	Give q7d on weeks 1, 2, 3 and 4, then every 3 weeks thereafter, on the day before cyclophosphamide. Discontinue if animal is in complete remission at 1 year
Prednisone/prednisolone (50 mg/m ² orally)	Give q24h for 1 year

COP πρωτόκολλα για το λέμφωμα του σκύλου και της γάτας. Για τα πρωτόκολλα υψηλής δόσης πρέπει να γίνεται γενική αίματος πριν την κυκλοφωσφαμίδη. Εάν τα ουδετερόφιλα <1500 κύτταρα/μl, ο κλινικός πρέπει να περιμένει 5-7 ημέρες και να επαναλάβει τη γενική αίματος. Η θεραπεία συνεχίζεται όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων αυξηθεί πάνω από 1500 κύτταρα. Για της χαμηλής δόσης πρωτόκολλα η γενική αίματος πρέπει να γίνεται κάθε 2-4 εβδομάδες ανάλογα με τον αριθμό των ουδετεροφίλων.

ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Οι λευχαιμίες είναι κακοήθεις νεοπλασίες που προέρχονται από τα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών. Τα κύτταρα αυτά δεν μπορούν να φθάσουν σε πλήρη διαφοροποίηση και έτσι πολλαπλασιάζονται ως κλώνοι άωρων και μη λειτουργικών κυττάρων. Τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να εμφανίζονται ή όχι στο περιφερικό αίμα, και από εκεί προκύπτουν οι όροι αλευχαιμική, υπολευχαιμική και λευχαιμική μορφή που αναφέρονται σε καταστάσεις στις οποίες τα νεοπλασματικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται μέσα στο μυελό των οστών αλλά απουσιάζουν, είναι λίγα ή υπάρχουν και στην κυκλοφορία του αίματος αντίστοιχα.

Οι λευχαιμίες μπορεί να ταξινομηθούν φυλογενετικά σε δύο κατηγορίες σε σχέση με την κυτταρική σειρά προέλευσης, τη λεμφοειδή και τη μυελοειδή ή μη λεμφοειδή. Ο όρος μυελοβλαστική νόσος ή διαταραχή έχει επίσης χρησιμοποιηθεί, για να περιγράψει τη μυελοειδή λευχαιμία (κυρίως την οξεία μορφή). Σε σχέση με την κλινική πορεία και τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά των λευχαιμικών κυτταρικών πληθυσμών οι λευχαιμίες μπορούν επίσης να χαρακτηρισθούν ως οξείες ή χρόνιες. Οι οξείες λευχαιμίες χαρακτηρίζονται από επιθετική βιολογική συμπεριφορά (ο θάνατος επέρχεται λίγο μετά τη διάγνωση, αν δεν γίνει θεραπεία) και από την παρουσία ανώριμων κυττάρων (βλαστών) στο μυελό των οστών, στο αίμα ή και στα δύο. Οι χρόνιες λευχαιμίες έχουν μια παρατεταμένη βραδύτερη εξέλιξη και κυριαρχούν τα καλά διαφοροποιημένα κύτταρα (π.χ. λεμφοκύτταρα σε χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία και ουδετερόφιλα σε χρόνια μυελοειδή λευχαιμία). Σε σκύλους (και πιθανά σε γάτες) με χρόνια μυελοειδή λευχαιμία μπορεί να υποστούν βλαστική μεταμόρφωση (βλαστική κρίση) κατά την οποία το νόσημα προσομοιάζει με την οξεία λευχαιμία και συνήθως ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Οι βλαστικές κρίσεις δεν έχουν αναφερθεί σε σκύλους ή γάτες με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία.

Η οξεία λευχαιμία μπορεί να είναι δύσκολο να ταξινομηθεί μορφολογικά ως μυελοειδής ή λεμφοειδής λευχαιμία ύστερα από χρώση Giemsa επιχρίσματος αίματος ή μυελού των οστών, καθώς βλαστικά κύτταρα χαμηλής διαφοροποίησης δεν ξεχωρίζουν μεταξύ τους στο οπτικό μικροσκόπιο. Στην κτηνιατρική υπάρχουν εξειδικευμένα εργαστήρια όπου με κυτταροχημικές χρώσεις μπορεί να διαφοροποιηθούν οι βλάστες λεμφοειδούς ή μυελοειδούς σειράς και επίσης να διαχωριστούν σε υποκατηγορίες (μυελοειδής, μονοκυτταρική ή μυελομονοκυτταρική). Με τις χρώσεις αυτές ανιχνεύεται η παρουσία ενζύμων στο κυτταρόπλασμα των βλαστών που βοηθά στην αναγνώριση της προέλευσής τους.

Ο ανοσοφαινότυπος των λευχαιμικών κυττάρων των σκύλων και των γατών με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων χρησιμοποιείται τώρα σε κτηνιατρικά εργαστήρια. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς σαφής συσχέτιση μεταξύ του ανοσοφαινότυπου και της πρόγνωσης.

Στον άνθρωπο έχει προταθεί ένα είδος κατηγοροποίησης αποτέλεσμα Γαλλικής Αμερικάνικης και Βρετανικής συνεργασίας γνωστό ως FAB βασιζόμενο σε χαρακτηριστικά επιχρισμάτων με χρώση Giemsa αίματος και μυελού των οστών, την κλινική εικόνα και τα βιολογικά χαρακτηριστικά του νοσήματος. Κάτι ανάλογο δεν έχει τεκμηριωθεί στην ογκολογία των ζώων συντροφιάς.

Ο όρος προλευχαιμικό σύνδρομο ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αναφέρεται για ένα σύνδρομο αιμοποιητικής δυσλειτουργίας που προηγείται της ανάπτυξης οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας για μήνες ή χρόνια. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από κυτταροπενία και αυξημένη κυτταροβρίθια και φαίνεται περισσότερο συχνό στις γάτες από ότι στους σκύλους.

ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΟ ΣΚΥΛΟ

Στο σκύλο οι λευχαιμίες αποτελούν λιγότερο από 10% του συνόλου των αιματολεμφικών νεοπλασμάτων και θεωρούνται μάλλον σπάνιες.

ΟΞΕΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Οι οξείες μυελοειδείς λευχαιμίες είναι περισσότερο συνήθεις από τις οξείες λεμφοειδείς λευχαιμίες και αποτελούν τα $\frac{3}{4}$ των περιστατικών οξείας λευχαιμίας. Πρέπει όμως να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι μορφολογικά οι οξείες μυελοειδείς λευχαιμίες με βάση το επίχρισμα αίματος ή μυελού των οστών με χρώση Giemsa εκλαμβάνονται ως λεμφοειδείς. Μετά την κυτταροχημική χρώση των επιχρισμάτων ή ανοσοφαινοτυπική το ένα τρίτο αυτών κατατάσσεται ως μυελοειδής. Περίπου στο μισό των σκύλων με μυελοειδή λευχαιμία κατατάσσεται ως μυελομονοκυτταρική μετά από κυτταροχημική ή ανοσοφαινοτυπική χρώση.

Κλινική εικόνα

Τα κλινικά συμπτώματα και τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης σε σκύλους με οξεία λευχαιμία είναι ασαφή και μη ειδικά. Οι περισσότεροι ιδιοκτήτες προσκομίζουν τα ζώα τους λόγω ανορεξίας ή ληθαργικότητας ή λόγω επίμονου ή διαλείποντα πυρετού, απώλειας βάρους, διαλείπουσας χλωρότητας και σπανιότερα νευρικών συμπτωμάτων. Κατά τη φυσική

εξέταση διαπιστώνεται σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, ωχρότητα, πυρετός και ήπια περιφερική λεμφαδενοπάθεια. Ο σπλήνας στα ζώα αυτά είναι συνήθως ιδιαίτερα διογκωμένος και με λεία υφή κατά την ψηλάφηση. Στην επισκόπηση των βλεννογόνων διαπιστώνονται συχνά πετέχειες ή εκχυμώσεις ή και τα δύο πέρα από την ωχρότητα. Επίσης, εάν υπάρχει σημαντική διήθηση από λευχαιμικά κύτταρα στο ήπαρ, μπορεί να παρατηρηθεί ίκτερος. Η γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια σε σκύλους με οξεία λευχαιμία είναι συνήθως ήπια σε αντίθεση με αυτό που συμβαίνει σε σκύλους με λέμφωμα, όπου υπάρχει έντονη γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια. Δηλαδή σε σκύλους με λευχαιμία διαπιστώνεται συνήθως ηπατοσπληνομεγαλία πολύ πιο έντονη από τη λεμφαδενοπάθεια. Επίσης τα ζώα με λευχαιμία έχουν συνήθως συμπτώματα, ενώ στο λέμφωμα είναι κυρίως ασυμπτωματικά. Παρόλο που είναι συνήθως αδύνατη η διάκριση της οξείας μυελοειδούς από την οξεία λεμφοειδή λευχαιμία με βάση τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης, ορισμένες διαφορές υπάρχουν με κυριότερες τη διαλείπουσα χλωρότητα, τον πυρετό και τις αλλοιώσεις στον οφθαλμό που είναι συνηθέστερες στην οξεία μυελοειδή λευχαιμία, ενώ τα νευρικά συμπτώματα είναι συνηθέστερα στη χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία.

Αιματολογικά ευρήματα

Σημαντικά είναι τα ευρήματα της γενικής εξέτασης αίματος σε ζώα με οξεία λευχαιμία. Μη φυσιολογικά λευχαιμικά κύτταρα μπορεί να διαπιστωθούν στο αίμα των περισσότερων σκύλων με οξεία μυελοειδή και οξεία λεμφοειδή λευχαιμία, αν και το εύρημα αυτό είναι συνηθέστερο στη λεμφοειδή (π.χ. βλάστες είναι σπάνιες σε ορισμένα ζώα με οξεία μυελοειδή λευχαιμία). Μεμονωμένες κυτταροπενίες, κυτταροπενίες δύο ειδών κυττάρων ή πανκυτταροπενίες διαπιστώνονται σχεδόν σε όλους τους σκύλους με οξεία μυελοειδή και οξεία λεμφοειδή λευχαιμία. Οι λευκοερυθροβλαστικές αντιδράσεις διαπιστώνονται στους μισούς σκύλους με οξεία μυελοειδή λευχαιμία αλλά είναι σπάνιες σε σκύλους με οξεία λεμφοειδή λευχαιμία. Ο συνολικός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και ο αριθμός των βλαστών είναι μεγαλύτερος σε σκύλους με οξεία λεμφοειδή λευχαιμία και ως γενικός κανόνας μόνο ζώα με οξεία λεμφοειδή λευχαιμία έχουν περισσότερο από 150000/μλ. Αναιμία διαπιστώνεται και στις δύο οξείες λευχαιμίες, ενώ στην οξεία μονοβλαστική/μονοκυτταρική λευχαιμία η αναιμία είναι λιγότερο βαριά. Οι περισσότεροι σκύλοι με οξεία λευχαιμία είναι επίσης θρομβοκυτταροπενικοί, ενώ η θρομβοκυτταροπενία είναι πιο σοβαρή σε σκύλους με μονοβλαστική/μονοκυτταρική λευχαιμία.

Διάγνωση

Πιθανή διάγνωση σε σκύλους με οξεία λευχαιμία γίνεται συνήθως με βάση το ιστορικό και τη φυσική εξέταση, ενώ η γενική αίματος είναι συνήθως επιβεβαιωτική της διάγνωσης, αν

και οι αιματολογικές διαταραχές σε σκύλους με αλευχαιμική μορφή μοιάζουν με αυτές στην ερλιχίωση ή σε διαταραχές του μυελού των οστών. Για την εκτίμηση της σοβαρότητας του νοσήματος ενδείκνυται η κυτταρολογική εξέταση αναρρόφησης ή βιοψίας μυελού των οστών. Επιχρίσματα παρακέντησης σπλήνα, ήπατος ή λεμφογαγγλίων επίσης λαμβάνονται εύκολα, αν και τα ευρήματά τους μπορεί να μη συνεισφέρουν ιδιαίτερα στη διάγνωση ή στην πρόγνωση. Για παράδειγμα σε ένα ζώο με ήπια περιφερική λεμφαδενοπάθεια και κυτταρολογική εξέταση λεμφογαγγλίου σπλήνα ή ήπατος, η ανεύρεση αδιαφοροποίητων βλαστών στο επίχρισμα μπορεί να σημαίνει είτε οξεία λευχαιμία είτε λέμφωμα και να οδηγήσει τελικά σε διάγνωση λεμφώματος δεδομένου ότι είναι το συνηθέστερο από τις δύο καταστάσεις. Στις περιπτώσεις αυτές χρειάζονται περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το βαθμό και το εύρος της λεμφαδενοπάθειας, την παρουσία και το βαθμό της ηπατοσπληνομεγαλίας, εξέταση αίματος και μυελού των οστών, ώστε να προκύψει σωστή διάγνωση.

Μπορεί να είναι δύσκολη η διάγνωση του τύπου της νεοπλασίας σε ζώα με γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία και μικρό αριθμό κυκλοφορούντων βλαστών. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την οξεία λεμφοειδή λευχαιμία και το λέμφωμα με βλάστες στην κυκλοφορία. Είναι σημαντικό να γίνει διαφοροποίηση μεταξύ αυτών των δύο καταστάσεων καθώς η πρόγνωση σε ζώα με λέμφωμα είναι σαφώς ευνοϊκότερη από αυτή σε σκύλους με λευχαιμία. Οι δύο αυτές κλινικές καταστάσεις είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν με βάση την κλινική, αιματολογική και κυτταρολογική εξέταση αλλά οι παρακάτω οδηγίες μπορεί να βοηθήσουν περισσότερο τη διαφοροποίηση

1. Εάν η λεμφαδενοπάθεια είναι γενικευμένη, ο σκύλος είναι πιθανότερο να έχει λέμφωμα
2. Αν ο σκύλος έχει συστηματικό νόσημα, είναι πιθανότερη η λευχαιμία
3. Εάν υπάρχει διπλή κυτταροπενία ή πανκυτταροπενία, είναι πιθανότερη η λευχαιμία
4. Εάν ο αριθμός των λεμφοβλαστών στον μυελό των οστών είναι μεγαλύτερος από 40-50%, είναι πιθανότερη η λευχαιμία
5. Εάν υπάρχει υπερασβεστιαμία, είναι πιθανότερο το λέμφωμα

Εάν τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι χαμηλής διαφοροποίησης, ιστοχημική ανοφαινοτυπική χρώση απαιτείται για την οριστική διάγνωση. Αυτό είναι σημαντικό, για να αποφασίσει ο ιδιοκτήτης τη θεραπευτική αντιμετώπιση του νοσήματος, καθώς η θεραπεία και η πρόγνωση σε σκύλους με οξεία μυελοειδή λευχαιμία και σε αυτούς με οξεία λεμφοειδή λευχαιμία διαφέρουν (χρόνος επιβίωση μικρότερος στη μυελοειδή).

Εκτός από το λέμφωμα, η διαφορική διάγνωση σε σκύλο με οξεία ή χρόνια λευχαιμία περιλαμβάνει άλλες διαταραχές των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων ή του αιμοποιητικού συστήματος όπως η κακοήθης ιστοκυττάρωση, η λευχαιμία των σιτευτικών κυττάρων, οι ρικετσιώσεις, οι μπαρτονελλώσεις, η λοίμωξη από *Mycoplasma haemofelis*, και η φυματίωση.

Οι παρακάτω αρχές διάγνωσης ισχύουν για όλους τους σκύλους με υποψία λευχαιμίας:

1. Εάν υπάρχει κυτταροπενία ή μη φυσιολογικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα, πρέπει να ληφθεί βιοψία ή δείγμα αναρρόφησης μυελού των οστών
2. Εάν είναι διογκωμένο το ήπαρ ή ο σπλήνας, πρέπει να ληφθεί δείγμα με αναρρόφηση με λεπτή βελόνα για κυτταρολογική εξέταση
3. Εάν υπάρχουν βλάστες στο αίμα ή στο μυελό των οστών, πρέπει να αποσταλεί το δείγμα σε εργαστήριο για ιστοχημική ή ανοσοφαινοτυπική χρώση
4. Ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις όπως ορολογικές ή PCR για τη διάγνωση π.χ. ρικκετσιώσεων και άλλων νοσημάτων της διαφορικής διάγνωσης.

Η διάγνωση της οξείας λευχαιμίας στο σκύλο άλλες φορές είναι πολύ απλή όπως π.χ. όταν προσκομίζεται ένας σκύλος με απώλεια βάρους, ληθαργικότητα, και με αριθμό λευκοκυττάρων μεγαλύτερο από 500000/μl από τα οποία τα περισσότερα είναι βλάστες είναι πιθανότερο να έχει οξεία λευχαιμία, ενώ σε άλλες περιπτώσεις είναι δύσκολη όπως π.χ. όταν προσκομίζεται σκύλος με ανεξήγητη κυτταροπενία η οποία εξελίσσεται σε αλευχαιμική μορφή οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας.

Θεραπεία

Η θεραπεία σκύλων με οξεία λευχαιμία είναι συνήθως μάταιη. Οι περισσότεροι σκύλοι με τέτοια νοσήματα έχουν συνήθως μικρή ανταπόκριση στη θεραπεία. Η θεραπευτική αποτυχία είναι αποτέλεσμα ενός από τους παρακάτω παράγοντες:

1. Αποτυχία υποχώρησης (συχνότερη σε οξεία μυελοειδή από οξεία λεμφοειδή λευχαιμία).
2. Αποτυχία διατήρησης της υποχώρησης
3. Η παρουσία ή η ανάπτυξη οργανικής ανεπάρκειας που προκύπτει από διήθηση με λευχαιμικά κύτταρα. Αυτό αποκλείει τη χορήγηση συνδυασμού χημειοθεραπευτικών (λόγω πιθανής αυξημένης τοξικότητας).
4. Η ανάπτυξη σήψης ή αιμορραγίας ή και των δύο λόγω προϋπάρχουσας ή προκληθείσας από τη θεραπεία κυτταροπενίας

Η παρατεταμένη υποχώρηση σε σκύλους με οξεία μυελοειδή λευχαιμία μετά τη χημειοθεραπεία είναι σπάνια. Στους περισσότερους σκύλους με οξεία μυελοειδή

λευχαιμία, εάν παρατηρηθεί υποχώρηση, αυτή θα είναι πολύ μικρής διάρκειας και η επιβίωση σπάνια υπερβαίνει τους 3 μήνες. Επιπλέον, οι περισσότεροι σκύλοι πεθαίνουν κατά την έναρξη της θεραπείας λόγω σήψης ή αιμορραγίας. Ακόμη, επιβάλλεται και υποστηρικτική θεραπεία σε αυτούς τους σκύλους (συστατικά αίματος, εντατική παρακολούθηση και φροντίδα) η οποία είναι οικονομικά και ψυχολογικά δύσκολα αποδεκτή από τους ιδιοκτήτες. Για αυτούς τους λόγους οι ιδιοκτήτες πρέπει να είναι ενήμεροι για όλους αυτούς τους παράγοντες πριν αποφασισθεί η θεραπεία του ζώου.

Η πρόγνωση είναι ελαφρώς ευνοϊκότερη σε σκύλους με οξεία λεμφοειδή λευχαιμία. Ωστόσο, η ανταπόκριση στη θεραπεία και ο χρόνος επιβίωσης σε αυτούς τους σκύλους είναι μικρότερος σε σχέση με αυτούς με λέμφωμα. Τα ποσοστά υποχώρησης κυμαίνονται στο 20-40% σε αντίθεση με σκύλους με λέμφωμα που φθάνει το 90%. Οι χρόνοι επιβίωσης μετά τη χημειοθεραπεία σε σκύλους με οξεία λεμφοειδή λευχαιμία είναι συνήθως μικρότεροι (κατά μέσο όρο 1-3 μήνες) από αυτούς σε σκύλους με λέμφωμα (13-18 μήνες). Χωρίς θεραπεία ο χρόνος δεν υπερβαίνει τις δύο εβδομάδες.

ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Επιπολασμός

Στο σκύλο η οξεία λεμφοειδής λευχαιμία είναι πιο συχνή από τη χρόνια μυελοειδή λευχαιμία και επιπλέον η τελευταία είναι δύσκολα αναγνωρίσιμη.

Κλινική εικόνα

Όπως και οι οξείες λευχαιμίες οι χρόνιες λευχαιμίες έχουν ασαφή και μη ειδική κλινική εικόνα. Συνήθως, υπάρχει ιστορικό ασαφών κλινικών συμπτωμάτων διάρκειας λίγων μηνών. Υπάρχουν και περιπτώσεις σκύλων στους οποίους το νόσημα είναι ασυμπτωματικό και διαπιστώνεται κατά τη διάρκεια προληπτικής εξέτασης. Στα συμπτώματα περιλαμβάνεται ληθαργικότητα, ανορεξία, έμετος, πολυουρία-πολυδιψία, διόγκωση λεμφογαγγλίων, διαλείπουσα διάρροια ή έμετος και απώλεια βάρους ενώ το 50% των ζώων είναι ασυμπτωματικά. Κατά τη φυσική εξέταση σκύλων με οξεία λεμφοειδή λευχαιμία διαπιστώνεται ήπια γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, ωχρότητα βλεννογόνων και πυρετός. Στη χρόνια μυελοειδή λευχαιμία διαπιστώνεται παρόμοια συμπτώματα με τη χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία.

Ένα καταληκτικό στάδιο σε σκύλους με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία είναι η ανάπτυξη ενός διάχυτου λεμφώματος των μεγάλων λεμφοκυττάρων που ονομάζεται σύνδρομο Richter. Αυτό χαρακτηρίζεται από συμπαγή, γενικευμένη περιφερική λεμφαδενοπάθεια και ηπατοσπληνομεγαλία. Μόλις αναπτυχθεί αυτό το στην ουσία πολυκεντρικό λέμφωμα η

μακράς διάρκειας υποχώρηση λόγω χημειοθεραπείας είναι δύσκολο να ξαναεπιτευχθεί και ο χρόνος επιβίωσης είναι συνήθως μικρός.

Η βλαστική κρίση η οποία περιλαμβάνει την εμφάνιση ανώριμων βλαστοκυττάρων στο αίμα και το μυελό των οστών, εμφανίζεται σε ανθρώπους και σκύλους με χρόνια μυελοειδή λευχαιμία μήνες ή χρόνια μετά την αρχική διάγνωση. Στον άνθρωπο αυτές οι βλάστες είναι μυελοειδούς ή λεμφοειδούς φαινότυπου ενώ στον σκύλο δεν αναφέρεται η προέλευσή τους. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί βλαστικές κρίσεις σε 5 από τους 11 σκύλους με οξεία μυελοειδή λευχαιμία, ενώ δεν έχουν αναφερθεί σε σκύλους με λεμφοειδή λευχαιμία.

Αιματολογικά ευρήματα

Το πιο συχνό εύρημα της γενικής αίματος σε σκύλο με οξεία λεμφοειδή λευχαιμία είναι η έντονη λεμφοκυττάρωση που οδηγεί σε λευκοκυττάρωση. Τα λεμφοκύτταρα είναι συνήθως φυσιολογικά από άποψη μορφολογίας αλλά μπορεί να παρατηρηθούν και μεγάλα κοκκίωδη λεμφοκύτταρα. Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων κυμαίνεται από 8000/μλ έως 100000/μλ αλλά σπάνια πάνω από 500000/μλ. Επιπλέον της λεμφοκυττάρωσης που μπορεί να είναι και από μόνη της διαγνωστική (δηλαδή σε ένα σκύλο με αριθμό λεμφοκυττάρων >100000/μλ είναι σχεδόν βέβαιη η χρόνια λεμφοειδής λευχαιμία), αναιμία διαπιστώνεται σε περισσότερο από 80% των σκύλων και θρομβοκυτταροπενία σε περισσότερους από τους μισούς. Παρόλο που στην κυτταρολογική εξέταση του μυελού των οστών διαπιστώνονται συνήθως μορφολογικά φυσιολογικά λεμφοκύτταρα, σπανιότερα είναι φυσιολογικός ο αριθμός των λεμφοκυττάρων. Αυτό συμβαίνει πιθανώς, γιατί η λεμφοκυττάρωση σε ορισμένα ζώα οφείλεται στην επανακυκλοφορία στο αίμα παρά στον αυξημένο πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων στο μυελό των οστών.

Οι μονόκλωνες γ-σφαιριναίμιες εμφανίζονται περίπου στα 2/3 των σκύλων με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία στους οποίους γίνεται ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών. Συνήθως πρόκειται για IgM έχουν όμως αναφερθεί και IgG και IgA. Αυτές οι γ-σφαιριναίμιες οδηγούν σε αύξηση του ιξώδους του αίματος. Σπανίως, σκύλοι με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία έχουν παρανεοπλασματικές, ανοσολογικής αιτιολογίας διαταραχές (π.χ. αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία).

Οι αιματολογικές διαταραχές σε σκύλους με χρόνια μυελοειδή λευχαιμία χαρακτηρίζονται από λευκοκυττάρωση με αριστερή κλίση σε επίπεδο μυελοκυττάρων (ή σπανιότερα μυελοβλαστών), ενώ μπορεί να εμφανιστεί και θρομβοκυτταροπενία. Τα αιματολογικά ευρήματα κατά τη διάρκεια βλαστικής κρίσης δύσκολα διαχωρίζονται από αυτά σε σκύλους με οξεία λεμφοειδή ή οξεία μυελοειδή λευχαιμία.

Διάγνωση

Η απόλυτη λεμφοκυττάρωση είναι το κύριο διαγνωστικό κριτήριο για την χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία στο σκύλο. Παρόλο που άλλα νοσήματα (π.χ. ερλιχίωση, πυροπλάσμωση, λεισμανίωση, Addison) μπορεί να περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση σε σκύλους με ήπια λεμφοκυττάρωση (7000-20000/ml) η εντονότερη λεμφοκυττάρωση (>20000/μl) είναι σχεδόν παθολογική για χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία. Εάν η φυσική εξέταση και οι αιματολογικές διαταραχές που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο συνυπάρχουν, μπορεί να οδηγήσουν στη διάγνωση χρόνιας λεμφοειδούς λευχαιμίας σε σκύλο με λεμφοκυττάρωση, παρόλο που τέτοιες διαταραχές είναι συμβατές και με χρόνια ερλιχίωση.

Η διάγνωση της χρόνιας μυελοειδούς λευχαιμίας μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς αυτό το νόσημα έχει ελάχιστα περιγραφεί στο σκύλο. Επιπλέον ορισμένοι από τους δείκτες που χρησιμοποιούνται για διάγνωση στον άνθρωπο δεν χρησιμοποιούνται στο σκύλο. Για παράδειγμα το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια Ι και η αλκαλική φωσφατάση χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο για τη διαφοροποίηση χρόνιας μυελοειδούς λευχαιμίας από λευχαιμοειδείς αντιδράσεις (τα κύτταρα της μυελοειδούς λευχαιμίας έχουν το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια Ι και η αλκαλική φωσφατάση αυξάνει σε λευχαιμοειδείς αντιδράσεις, ενώ μειώνεται σε μυελοειδή λευχαιμία). Δυστυχώς, το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια Ι δεν έχει βρεθεί στο σκύλο και τα ώριμα ουδετερόφιλα σκύλου και γάτας δεν έχουν αλκαλική φωσφατάση. Έτσι, η διάγνωση της χρόνιας μυελοειδούς λευχαιμίας πρέπει να γίνεται με συνεκτίμηση κλινικής εικόνας και εργαστηριακών ευρημάτων γενικής αίματος και αφού έχουν αποκλεισθεί φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αιτίες ουδετεροφιλίας.

Θεραπεία

Ο κλινικός συνήθως αντιμετωπίζει το δίλημμα της θεραπείας ή όχι σκύλου με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία. Εάν το ζώο έχει συμπτώματα, οργανομεγαλία, ή συνυπάρχουσες αιματολογικές διαταραχές, η θεραπεία με αλκυλιωτικό παράγοντα με ή χωρίς γλυκοκορτικοειδή είναι η περισσότερο ενδεικνυόμενη. Εάν δεν υπάρχουν παρανεοπλασματικά σύνδρομα (ανοσολογικής αιτιολογίας αιμόλυση, θρομβοκυτταροπενία, γ-σφαιριναιμία) συνιστάται η χορήγηση χλωραμβουκίλης στη δόση των 20mg/m² per os κάθε δύο εβδομάδες. Εάν συνυπάρχει παρανεοπλασματικό σύνδρομο, η προσθήκη γλυκοκορτικοειδών (πρεδνιζολόνης 50-75mg/m² per os για μία εβδομάδα και μετά 25mg/m² per os q48h) μπορεί να προσφέρει στη θεραπεία.

Επειδή το κλάσμα ανάπτυξης των νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων σε σκύλους με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία είναι μικρό, είναι συχνή η καθυστερημένη ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε ένα μεγάλο μέρος των σκύλων με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία, ύστερα από

θεραπεία με χλωραμβουκίλη και πρεδνιζολόνη ή μόνο χλωραμβουκίλη, η αποκατάσταση των διαταραχών της γενικής αίματος και των ευρημάτων της φυσικής εξέτασης μπορεί να πάρει περισσότερο από ένα μήνα (μέχρι και 6 μήνες). Αντιθέτως σε σκύλους με λέμφωμα ή οξεία λευχαιμία η υποχώρηση συνήθως επέρχεται μέσα σε 2 έως 7 ημέρες.

Ο χρόνος επιβίωσης σκύλων με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία είναι αρκετά μεγάλος. Ακόμη και χωρίς θεραπεία αναφέρεται επιβίωση έως και 2 χρόνια. Περισσότερο από 2/3 σκύλων με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία και θεραπεία με χλωραμβουκίλη με ή χωρίς πρεδνιζολόνη συνήθως ξεπερνούν τα δύο χρόνια. Επίσης πολλοί σκύλοι με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία δεν πεθαίνουν από λευχαιμία αλλά από άλλα σοβαρά νοσήματα.

Η θεραπεία της χρόνιας μυελοειδούς λευχαιμίας με τη χρήση υδροξουρίας μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη υποχώρηση, αν δε συμβεί βλαστική κρίση. Ωστόσο, η πρόγνωση δεν είναι τόσο καλή όσο στους σκύλους με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία (επιβίωση 4-15 μήνες χωρίς θεραπεία). Η θεραπεία σε βλαστικές κρίσεις είναι συνήθως μάταιη. Για τον άνθρωπο έχει αναπτυχθεί θεραπεία που στοχεύει στη τυροσινική κίνηση των νεοπλασματικών φαρμάκων που είναι όμως ηπατοτοξική για το σκύλο.

ΟΙ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ ΤΗΣ ΓΑΤΑΣ

Οξεία Λευχαιμία

Επιπολασμός

Οι αληθείς λευχαιμίες είναι σπάνιες στη γάτα αποτελώντας μόνο το 15-35% των νεοπλασμάτων του αιμοποιητικού ιστού. Αν και δεν υπάρχουν ακριβή στοιχεία για το λέμφωμα και τη λευχαιμία στη γάτα, φαίνεται ότι υπάρχει πιθανότητα ο κλινικός να δει περισσότερες λευχαιμίες στη γάτα από ότι στο σκύλο. Εάν χρησιμοποιηθούν ιστοχημικές χρώσεις (ανοσοφαινοτυπικές) για την ταξινόμηση των οξείων λευχαιμιών στη γάτα, τα 2/3 είναι μυελοειδείς και το 1/3 λεμφοειδείς. Ωστόσο, σε αντίθεση με το σκύλο, οι μυελομονοκυτταρικές λευχαιμίες φαίνεται ότι είναι σπάνιες στις γάτες.

Το FeLV συνήθως ενέχεται ως αίτιο της λευχαιμίας της γάτας, ενώ η σημασία του FIV δεν είναι επαρκώς διευκρινισμένη. Αναφέρεται ότι περίπου το 90% των γατών με λεμφοειδή και μυελοειδή λευχαιμία είναι ορολογικά θετικές για FeLV.

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα και τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης γατών με οξείες λευχαιμίες είναι παρόμοια με αυτά των σκύλων. Η διαλείπουσα χλωρότητα και τα νευρικά συμπτώματα δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερα συχνά στις γάτες σε αντίθεση με τους σκύλους με μυελοειδείς λευχαιμίες.

Αιματολογικές διαταραχές

Περισσότερο από τα ¾ των γατών με οξεία μυελοειδή λευχαιμία και οξεία λεμφοειδή λευχαιμία έχουν κυτταροπενίες, ενώ οι λευκοερυθροβλαστικές αντιδράσεις είναι συχνότερες στις γάτες με μυελοειδείς λευχαιμίες από ότι στις γάτες με οξείες λεμφοειδείς λευχαιμίες.

Διαδοχικές εξετάσεις σε γάτες με μυελοειδείς λευχαιμίες δείχνουν ότι η μορφολογία των κυττάρων συχνά μεταβάλλεται με το χρόνο (π.χ. διαδοχικές διαγνώσεις ερυθροβλαστικής μυελοειδούς λευχαιμίας, ερυθρολευχαιμίας και οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας συχνά συμβαίνουν στην ίδια γάτα). Για αυτόν τον λόγο χρησιμοποιείται ο γενικός όρος μυελοειδής λευχαιμία στη γάτα.

Διάγνωση και Θεραπεία

Η διαγνωστική προσέγγιση γάτας με υποψία οξείας λευχαιμίας είναι παρόμοια με αυτή του σκύλου. Εάν οι διαταραχές της γενικής εξέτασης αίματος δεν είναι διαγνωστικές, η εξέταση του μυελού των οστών μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Επιπλέον γάτες με υποψία ή επιβεβαιωμένη οξεία λευχαιμία πρέπει να εξετάζονται για FeLV και FIV.

Με τη θεραπεία οι γάτες με οξεία λεμφοειδή λευχαιμία έχουν καλύτερη πρόγνωση από ότι οι γάτες με οξεία μυελοειδή λευχαιμία. Οι χρόνοι επιβίωσης στις γάτες με οξεία λεμφοειδή λευχαιμία μετά τη θεραπεία κυμαίνονται από 1 έως 7 μήνες.

Έχουν δημοσιευθεί διάφορα πρωτόκολλα θεραπείας γατών με οξεία μυελοειδή λευχαιμία όπως κυκλοφωσφαμίδη ή αραβινοσιδική κυτοσίνη όπως και συνδυασμός τους με πρεδνιζολόνη, βινπλαστίνη και δοξορουβικίνη. Οι χρόνοι επιβίωσης κυμαίνονται από 2-10 εβδομάδες με μέσο όρο τις 3 εβδομάδες.

Νεότερα δεδομένα αφορούν σε χορήγηση αραβονικής κυτοσίνης (10mg/m² sc q12h) η οποία έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόκληση κυτταρικής διαφοροποίησης με χαμηλή τοξικότητα, αν και έχει αναφερθεί μυελοκαταστολή. Η υποχώρηση αναφέρεται ότι διαρκεί 3-8 εβδομάδες.

ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Οι χρόνιες λευχαιμίες είναι σπάνιες στις γάτες. Οι χρόνιες λεμφοειδείς λευχαιμίες διαπιστώνονται ορισμένες φορές τυχαία κατά τον προληπτικό έλεγχο. Η κύρια αιτία προσκόμισης είναι ιστορικό ασθένειας με μη ειδικά συμπτώματα όπως ανορεξία, ληθαργικότητα και συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Σε γάτες με χρόνια λεμφοειδή λευχαιμία, ώριμα καλά διαφοροποιημένα κύτταρα κυριαρχούν στο περιφερικό αίμα και στο μυελό των οστών και συνήθως υπάρχει καλή ανταπόκριση στη θεραπεία.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Η αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων στα ζώα συντροφιάς μπορεί να είναι α) χειρουργική αφαίρεση του νεοπλάσματος β) ακτινοθεραπεία γ) χημειοθεραπεία δ) υπερθερμία, ε) φωτοδυναμική θεραπεία στ) ανοσοθεραπεία, γονιδιακή θεραπεία

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση νεοπλασμάτων των ζώων συντροφιάς είναι μια πλήρως αποδεκτή μέθοδος και οι ενδείξεις για τη χρήση κυτταροτοξικών φαρμάκων στα ζώα αυτά διαρκώς αυξάνονται.

Αρχές χημειοθεραπείας

Τρόπος δράσης

Φάρμακα διαφόρων κατηγοριών χρησιμοποιούνται για την αντικαρκινική τους δράση ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους, την αντικαρκινική και τοξική δραστηριότητα. Όπως φαίνονται στο πίνακα

Πίνακας. Κατηγορίες κυτταροτοξικών φαρμάκων

Αλκυλιωτικοί παράγοντες	Κυκλοφωσφαμίδη Μελφαλάνη Χλωραμβουκίλη
Αντιμεταβολίτες	Κυτταραβίνη 5-φθοριουρακίλη Μεθοτρεξάτη Αζαθειοπρίνη
Αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά	Δοξορουβικίνη Επιρουβικίνη Μιτοξαντρόνη Βλεομυκίνη
Φυτικά αλκαλοειδή	Βινκριστίνη Βινβλαστίνη
Άλλοι παράγοντες	Σισπλατίνη Καρβοπλατίνη L-ασπαργινάση

Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες και τα αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά και ορισμένοι άλλοι αταξινόμητοι παράγοντες εμπλέκονται στην αντιγραφή και μεταγραφή του DNA. Οι

αντιμεταβολίτες εμπλέκονται στη σύνθεση DNA ή RNA με αναστολή ενζύμων ή τη σύνθεση μη λειτουργικών μορίων. Τα φυτικά αλκαλοειδή είναι αντιμιτωτικά που δρουν κυρίως στη μιτωτική άτρακτο και προκαλούν διαφυγή κατά τη μετάφαση.

Όλα τα κυτταροτοξικά – αντινεοπλασματικά φάρμακα δρουν στη φάση ανάπτυξης ή κυτταρικής διαίρεσης και για το λόγο αυτό είναι περισσότερο αποτελεσματικά σε αναπτυσσόμενα ή διαιρούμενα κύτταρα

Ανταπόκριση στη θεραπεία

Όλα τα νεοπλάσματα δεν είναι το ίδιο ευαίσθητα στη χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων. Οι κύριοι παράγοντες που καθορίζουν την ευαισθησία του νεοπλάσματος στη χημειοθεραπεία είναι:

- Το κλάσμα ανάπτυξης του νεοπλάσματος
- Ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα

Πίνακας. Σχετική ευαισθησία νεοπλασμάτων στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα	
Ευαισθησία	Είδος νεοπλάσματος
Υψηλή	Λέμφωμα Μυέλωμα Λευχαιμίες AMN
Μέτρια	Οστεοσάρκωμα Αιμαγγειοσάρκωμα Μαστοκύττωμα
Χαμηλή	Αργής ανάπτυξης σαρκώματα Καρκινώματα Μελανώματα

Το κλάσμα ανάπτυξης του νεοπλάσματος (GF) δηλαδή η αναλογία κυττάρων του νεοπλάσματος που βρίσκονται σε μιτωτική δραστηριότητα είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την ανταπόκριση στη θεραπεία καθώς τα περισσότερα κυτταροτοξικά φάρμακα δρουν σε κύτταρα που βρίσκονται σε διαίρεση.

Η αντοχή είναι η ικανότητα του νεοπλάσματος να επιβιώνει ύστερα από τη δράση κυτταροτοξικού φαρμάκου που φυσιολογικά προκαλεί καταστροφή και θάνατο. Ορισμένα νεοπλάσματα έχουν εγγενή αντοχή απέναντι στα κυτταροτοξικά φάρμακα με διάφορους

βιοχημικούς/μεταβολικούς μηχανισμούς. Τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορούν όμως να αποκτήσουν ανθεκτικότητα όπως π.χ. στις κλινικές περιπτώσεις κατά τις οποίες ένα νεόπλασμα που πριν ανταποκρίθηκε (υποχώρησε) με τη χορήγηση κυτταροτοξικού φαρμάκου να μην είναι πια ευαίσθητο σε θεραπεία με το ίδιο φάρμακο. Τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να αποκτήσουν ανθεκτικότητα σε φάρμακα που είναι ανεξάρτητα από την ομάδα φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση του νεοπλασματος αρχικά μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται πολυφαρμακευτική αντοχή (MDR-Multi Drug resistance). Η MRD σχετίζεται με την αντλία p-γλυκοπρωτεΐνης της μεμβράνης που μεταφέρει κυτταροτοξικά φάρμακα από μεμβράνη ή από κυτταρόπλασμα μειώνοντας συγκέντρωση στο στόχο.

Η χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων

Τα κυτταροτοξικά φάρμακα καταστρέφουν τα νεοπλασματικά κύτταρα ακολουθώντας κινητική 1ης τάξης δηλαδή ο αριθμός ή το ποσοστό των κυττάρων που καταστρέφονται είναι ανάλογο της δόσης. Για το λόγο αυτό:

- Πρέπει να γίνεται χορήγηση της μεγαλύτερης δυνατής δόσης για την καταστροφή του μέγιστου ποσοστού κυττάρων
- Μία μόνο χορήγηση στην υψηλότερη δόση δεν καταστρέφει το σύνολο των νεοπλασματικών κυττάρων ακόμα και του πιο ευαίσθητου νεοπλασματος.
- Η χημειοθεραπεία πρέπει να αρχίζει, όταν το νεόπλασμα είναι ακόμη μικρό.
- Δεν είναι συνήθως αποτελεσματική σε προχωρημένα και εκτεταμένα νεοπλάσματα.

ΣΤΑΔΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η χημειοθεραπεία συνήθως περιλαμβάνει διαφορετικές φάσεις ανάλογα με το στόχο και το αναμενόμενο αποτέλεσμα.

Φάση εφόδου

Ο σκοπός της θεραπείας εφόδου είναι η μείωση του μεγέθους του νεοπλασματος ώστε να γίνει μη ανιχνεύσιμο δηλαδή μέχρι την υποχώρηση. Η θεραπεία εφόδου συνήθως περιλαμβάνει εντατική χορήγηση για μια χρονική περίοδο. Η κλινική υποχώρηση δεν είναι συνώνυμη με απόλυτη ίαση και εάν η θεραπεία δε συνεχισθεί, τα εναπομείνοντα νεοπλασματικά κύτταρα θα πολλαπλασιασθούν γρήγορα, οπότε θα προκύψει υποτροπή.

Φάση συντήρησης

Για τη διατήρηση της υποχώρησης του νεοπλασματος χορηγείται θεραπεία η οποία θα εμποδίσει την υποτροπή

Φάση διάσωσης ή επανεφόδου

Σε ορισμένες περιπτώσεις το ζώο μπορεί να μην ανταποκριθεί καλά στην αρχική θεραπεία ή αν ανταποκριθεί, να υπάρξει υποτροπή ακόμη και εάν δεν διακοπεί η χορήγηση (συνήθως λόγω ανάπτυξης αντοχής). Ο σκοπός της φάσης διάσωσης είναι να ξανά υπάρξει υποχώρηση και αυτό συνήθως απαιτεί πιο επιθετική θεραπεία συνήθως με παράγοντες στους οποίους δεν έχει ξαναεκτεθεί το νεόπλασμα

Μονοθεραπεία και συνδυασμοί φαρμάκων

Γενικά, οι συνδυασμοί κυτταροτοξικών έχουν αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματικοί στην αντικαρκινική θεραπεία από ότι ένας μόνο παράγοντας. Με τη χρήση συνδυασμού κυτταροτοξικών που χρησιμοποιούν διαφορετικό τρόπο δράσης και με διαφορετική τοξικότητα η ανταπόκριση μπορεί να αυξηθεί χωρίς αθροιστική τοξικότητα. Ένα κλασσικό παράδειγμα συνδυασμού χημειοθεραπευτικών στην κτηνιατρική είναι το πρωτόκολλο COP για τη θεραπεία του λεμφώματος.

C Κυκλοφωσφαμίδη – αλκαλυωτικός παράγοντας

O Βινκριστίνη- vincr αλκαλοειδές

P Πρεδνιζολόνη- γλυκοκορτικοειδές

Δόσεις και χρονοδιαγράμματα θεραπείας

Τα κυτταροτοξικά φάρμακα συνήθως χορηγούνται σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα, ώστε να δίνεται η δυνατότητα επαναφοράς των φυσιολογικών κυττάρων. Επιπλέον όμως πρέπει να μη δίνεται η δυνατότητα πολλαπλασιασμού των νεοπλασματικών κυττάρων που έχουν εναπομείνει. Για τα περισσότερα μυελοκατασταλτικά κυτταροτοξικά (π.χ. δοξορουβικίνη) η μέγιστη δόση που προκαλεί καταστολή του μυελού των οστών είναι 7-10 ημέρες μετά τη θεραπεία με αποκατάσταση τις 21 ημέρες. Έτσι, κύκλοι 3 εβδομάδων θεραπείας χορηγούνται στην κλινική πράξη. Για άλλα φάρμακα ή συνδυασμούς χρησιμοποιούνται εβδομαδιαίες θεραπείες ή ημισυνεχή πρωτόκολλα.

Δόσεις

Κατά κανόνα οι δόσεις των κυτταροτοξικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τον άνθρωπο δεν είναι κατάλληλες για τα ζώα καθώς σοβαρές τοξικότητες που μπορεί να προκληθούν από τα κυτταροτοξικά φάρμακα δεν μπορούν εύκολα να αντιμετωπισθούν σε επίπεδο ρουτίνας στην κτηνιατρική πράξη. Οι δόσεις που συνιστώνται για τα ζώα είναι υπολογισμένες ούτως ώστε να υπάρχει μισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και τοξικότητας.

Υπολογισμός της δόσης

Οι δόσεις καθορίζονται με βάση την επιφάνεια του σώματος και όχι σ.β. (αιμάτωση ήπατος και νεφρών για την απομάκρυνση των τοξικών ουσιών ανάλογη επιφάνειας και όχι σ.β.)

Ενδείξεις χημειοθεραπείας

Η κυριότερη ένδειξη για χημειοθεραπεία ως πρώτης γραμμής θεραπείας είναι οι λεμφοβλαστικές ή οι μυελοβλαστικές διαταραχές όπως

- Λέμφωμα
- Μυέλωμα
- Λευχαιμία

Τα νοσήματα αυτά είναι συστηματικά και συνήθως υπάρχει καλή ανταπόκριση. Η χημειοθεραπεία σπάνια είναι αποτελεσματική για μη λεμφοειδή νεοπλάσματα όπως π.χ. καρκινώματα, σαρκώματα και μελανώματα. Τα νεοπλάσματα αυτά καλύτερα αντιμετωπίζονται με χειρουργική αφαίρεση και ακτινοθεραπεία.

Επιπλοκές χημειοθεραπείας

Οι επιπλοκές της χημειοθεραπείας μπορεί να προκύψουν σε οποιοδήποτε χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ορισμένα κυτταροτοξικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Ορισμένα είναι πολύ ερεθιστικά και μπορεί να προκαλέσουν τοπική αντίδραση. Η δράση των κυτταροτοξικών φαρμάκων δεν είναι εκλεκτική, για τα νεοπλασματικά κύτταρα και η δράση τους στα φυσιολογικά κύτταρα και ιστούς οδηγεί σε τοξικότητα ή ανεπιθύμητες ενέργειες. Όργανα με μεγάλο αριθμό κυττάρων σε πολλαπλασιασμό είναι περισσότερο ευαίσθητα στην εμφάνιση τοξικότητας. Έτσι οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας είναι

- Τοξίκωση του μυελού των οστών-μυελοκαταστολή, ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία
- Τοξίκωση του γαστρεντερικού-ανορεξία, ναυτία, έμετος και διάρροια

Οι φυσιολογικοί ιστοί όμως συνήθως καταφέρνουν να επανέλθουν μετά τη χορήγηση των κυτταροτοξικών με αναγέννηση από τα προγονικά κύτταρα. Παρόλο λοιπόν που η τοξικότητα μπορεί να απειλήσει και τη ζωή του ζώου, οι βλάβες που προκαλούνται είναι γρήγορα αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ορισμένα κυτταροτοξικά φάρμακα έχουν άλλες τοξικές δράσεις που είναι λιγότερο αναστρέψιμες όπως

- Κυκλοφωσφαμίδη – αιμορραγική κυστίτιδα
- Δοξορουβικίνη – καρδιοτοξικότητα
- Σισπλατίνη – νεφροτοξικότητα

Μυελοκαταστολή και λοίμωξη

Τα περισσότερα κυτταροτοξικά φάρμακα προκαλούν μυελοκαταστολή. Αντιθέτως, τα ακόλουθα φάρμακα **δεν** προκαλούν μυελοκαταστολή:

- Βινκριστίνη
- L-ασπαργινάση

Η μυελοκαταστολή είναι ο κύριος παράγοντας περιορισμού της δόσης στην κτηνιατρική. Τα κύρια αποτελέσματα της μυελοκαταστολής είναι:

- Αναιμία- σπάνια με ιδιαίτερη κλινική σημασία και δύσκολα διαχωρίζεται από αυτή που προκαλεί το ίδιο το νεόπλασμα. Ουδετεροπενία (αριθμός των ουδετεροφίλων μικρότερος από 2000/μl οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης και σήψης. Θρομβοκυτταροπενία (αριθμός μικρότερος των 70.000/μl) – σπάνια ιδιαίτερα σημαντική, ώστε να προκαλέσει αυτόματες αιμορραγίες αλλά θέλει ιδιαίτερη προσοχή κατά τις βιοψίες ή το χειρουργείο.

Η παρακολούθηση και ο τακτικός αιματολογικός έλεγχος είναι ζωτικής σημασίας σε όλα τα περιστατικά στα οποία χορηγούνται δυνητικά μυελοκατασταλτικά φάρμακα. Η γενική αίματος πρέπει να προηγείται της έναρξης της χημειοθεραπείας, για να υπάρχουν αρχικές τιμές των παραμέτρων για σύγκριση.

Η ουδετεροπενία προδιαθέτει σε λοίμωξη και σήψη. Η απορρόφηση των εντερικών βακτηρίων όπως π.χ. *E.coli* και *Klebsiella* spp μέσω του εντερικού βλεννογόνου που έχει υποστεί βλάβη είναι η κύρια πηγή μόλυνσης σε ζώα με νεοπλασία. Η διάγνωση της σήψης μπορεί να είναι δύσκολη σε ουδετεροπενικά ζώα καθώς η φλεγμονική αντίδραση μεταβάλλεται σε ουδετεροπενικά ζώα. Ο πυρετός είναι η πιο σταθερή ένδειξη σήψης.

Θεραπεία

Η διαχείριση των ουδετεροπενικών ζώων εξαρτάται από τον αριθμό των ουδετεροφίλων και την κλινική εικόνα όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα

WBC X 10 ³ /μl	Κατάσταση ζώου	Αντιμετώπιση
>3	Φυσιολογική	Χημειοθεραπεία συνεχίζεται Επανεξέταση αίματος σε 3-4 εβδ.
2-3	Ευρήματα μυελοκαταστολής	Μείωση δόσης κατά 50% Επανεξέταση σε 2 εβδομάδες
<2	Ασυμπτωματικό/Απύρετο Μέτρια μυελοκαταστολή	Διακοπή χημειοθεραπείας Παρακολούθηση
	Προδιάθεση για λοίμωξη	Χορήγηση σουλφοναμίδες/κινολόνες

	(έλκος)	
<1	Σοβαρή μυελοκαταστολή Ασυμπτωματικό/Απύρετο	Διακοπή χημειοθεραπείας Χορήγηση σουλφοναμίδες/κινολόνες
	Πυρετός	Αντιβιογράμμα Υποστηρικτική θεραπεία Κεφαλοσπορίνες, Γενταμικίνη, Κινολόνες

Τα περισσότερα ζώα συνήθως επανέρχονται 36-72 ώρες μετά τη διακοπή χορήγησης του υπεύθυνου κυτταροτοξικού. Επιπλέον, μπορεί να χορηγηθεί λίθιο για την ταχύτερη αποκατάσταση, ενώ για τον άνθρωπο χρησιμοποιούνται και γλυκοπρωτεΐνες που ελέγχουν τη διαφοροποίηση-πολλαπλασιασμό των πολυδύναμων μητρικών αιμοποιητικών κυττάρων. Ειδικότερα χρησιμοποιούνται ο G-CSF Human recombinant granulocyte stimulating factor και ο GM-CSF granulocyte monocyte stimulating factor. Οι ανθρώπινες ενισχυμένες κυτταροκίνες αναφέρονται ως χρήσιμες για την αποκατάσταση της ουδετεροπενίας που προκαλεί η χημειοθεραπεία. Αν και θα μπορούσε να υπάρξει παραγωγή αντισωμάτων κατά της ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης, αυτόν δεν φαίνεται να αποτελεί σύνηθες πρόβλημα. Στην κτηνιατρική η χρήση τους είναι μειωμένη για λόγους κόστους.

Ανορεξία, έμετος και τοξικότητα του γαστρεντερικού

Πολλά κυτταροτοξικά φάρμακα προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στο γαστρεντερικό είτε ως άμεσο αποτέλεσμα της άμεσης επαφής του φαρμάκου με το βλεννογόνο του στόματος, του στομάχου και του εντέρου ή λόγω μη ειδικής μυελοκαταστολής. Η καταστροφή του βλεννογόνου συνήθως εμφανίζεται 5-10 ημέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και οδηγεί σε στοματίτιδα, έμετο, βλενώδη ή αιμορραγική διάρροια. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αυτοπεριοριζόμενες και το ζώο επανέρχεται αυτόματα καθώς ανανεώνεται το επιθήλιο του πεπτικού. Ορισμένα φάρμακα προκαλούν ναυτία και έμετο με άμεση διέγερση των χημειούποδοχών. Σε αυτά τα φάρμακα ανήκουν η σισπλατίνη και δοξορουβικίνη.

Θεραπεία

Η θεραπεία είναι συνήθως συμπτωματική

- Για την ανορεξία στη γάτα χορηγούνται διεγερτικά της όρεξης
- Αντιεμετικά όπως π.χ. μετοκλοπραμίδη είναι χρήσιμα για την πρόληψη και τον έλεγχο εμέτου
- Αντιόξινα και επουλωτικά του έλκους χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του έλκους

Προϊόντα που περιέχουν υποσαλικυλικό βισμούθιο μπορεί να συνεισφέρουν στην αντιμετώπιση της εντεροκολίτιδας που προκαλείται από τη δοξορουβικίνη σε ορισμένους σκύλους.

- Η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών επιβάλλεται σε περιπτώσεις παρατεταμένων εμέτων ή διάρροιας
- Η βλάβη του βλεννογόνου μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική μόλυνση και για το λόγο αυτό μπορεί να χρειασθεί χορήγηση αντιμικροβιακών.

Υπερευαισθησία/αναφυλαξία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα κυτταροτοξικά είναι σπάνιες αλλά έχουν αναφερθεί σε σκύλους μετά από τη χορήγηση

- L-ασπαργινάσης
- Δοξορουβικίνης
- Σισπλατίνη

Ορισμένα κυτταροτοξικά φάρμακα προκαλούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ανοσολογικής αιτιολογίας (L-ασπαργινάση), ενώ άλλα (δοξορουβικίνη) μπορεί να προκαλέσουν αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων και άλλα ενεργοποιούν το συμπλήρωμα.

Πρόληψη

- Η οδός χορήγησης επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Η L-ασπαργινάση μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτική αντίδραση στο 30% των σκύλων, όταν χορηγηθεί ενδοφλέβια, γι αυτό και συνιστάται η ενδομυϊκή χορήγηση.
- Η προληπτική χορήγηση αντιϊσταμινικών μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας γι αυτό και συνιστώνται πριν τη χορήγηση δοξορουβικίνης.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση αντίδρασης υπερευαισθησίας πρέπει:

- Άμεση διακοπή της χορήγησης.
- Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, διαλυτών γλυκοκορτικοειδών, αδρεναλίνης και αντιϊσταμινικών.

Φλεβίτιδα και νέκρωση ιστών

Πολλά κυτταροτοξικά φάρμακα είναι ερεθιστικά ή καυστικά και μπορεί να προκαλέσουν τοπική νέκρωση των ιστών μετά την περιαγγειακή ή εξωαγγειακή διαφυγή τους.

- Καυστικά είναι: Σισπλατίνη, δοξορουβικίνη, επιρουβικίνη, βινκριστίνη, βινσπλαστίνη
- Ερεθιστικά είναι: Καρβοπλατίνη, μιτωζαντρόνη.

Πρόληψη

- Επαρκής συγκράτηση του ζώου
- Τοποθέτηση φλεβικού καθετήρα πριν τη χορήγηση. Πριν και μετά τη χορήγηση του φαρμάκου χορήγηση φυσιολογικού ορού.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση εξωαγγειακής διαφυγής συνιστάται:

- Άμεση διακοπή της χορήγησης αλλά ΠΡΟΣΟΧΗ χωρίς απομάκρυνση του καθετήρα
- Εισρόφηση του εξαγγειωθέντος φαρμάκου και υποδόρια έγχυση 0,9% NaCl για την περαιτέρω αρραίωση του εναπομείνοντος φαρμάκου.
- Απομάκρυνση του καθετήρα
- Διαλυτά γλυκοκορτικοειδή (π.χ. υδροκορτιζόνη) πρέπει να χορηγούνται συστηματικά (ενδοφλέβια), τοπικά ως υποδόριες εγχύσεις και γύρω από το σημείο της εξαγγείωσης (ως κρέμες).
- Κρύες κομπρέσες μπορούν επίσης να μειώσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση

Ειδικές τοξικώσεις

Κυκλοφωσφαμίδη-αιμορραγική κυστίτιδα

Οι μεταβολίτες της κυκλοφωσφαμίδης απεκκρίνονται με το ούρο και έχουν ερεθιστική δράση στο βλεννογόνο της κύστης οδηγώντας σε οξεία φλεγμονή που συχνά συνοδεύεται από αιμορραγία. Αυτή η άσηπτη αιμορραγική κυστίτιδα μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη αλλά συχνότερα, όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις ή χαμηλές δόσεις σε μεγάλη διάρκεια. Σε ορισμένες περιπτώσεις η κυστίτιδα υποχωρεί μόνη της μετά τη λήξη της χορήγησης, ενώ σε άλλες μπορεί να χρειαστεί πολύς χρόνος. Η αιμορραγική κυστίτιδα δεν αναφέρεται συχνά στις γάτες.

Πρόληψη/Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την αιμορραγική κυστίτιδα που προκαλείται από τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης. Η χορήγηση DMSO συντελεί στη γρήγορη ανταπόκριση. Για το λόγο αυτό θεωρείται καλύτερα να γίνεται πρόληψη της τοξικότητας με:

- Χορήγηση του φαρμάκου νωρίς το πρωί.
- Λήψη υγρών.

- Συχνό άδειασμα της κύστης.
- Ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, για να υποβοηθηθεί η διούρηση.
- Το ούρο στους σκύλους που λαμβάνουν κυκλοφωσφαμίδη πρέπει να ελέγχεται τακτικά για την ύπαρξη αίματος και πρωτεϊνών, για να γίνει έγκαιρη διάγνωση.

Καρδιοτοξικότητα από δοξορουβικίνη

Η δοξορουβικίνη μπορεί να προκαλέσει οξεία και χρόνια καρδιοτοξικότητα λόγω της δράσης στο μεταβολισμό του ασβεστίου στο μυοκάρδιο. Ο ρυθμός χορήγησης μπορεί να επηρεάσει την καρδιοτοξικότητα γι αυτό και συνιστάται αργή έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

Στην οξεία καρδιοτοξικότητα, ταχυκαρδία και αρρυθμίες μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη χορήγηση φαρμάκου. Ο ρυθμός και ο χαρακτήρας των καρδιακών παλμών πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της χορήγησης και εάν παρατηρηθεί ταχυκαρδία ή διαταραχές του ρυθμού, η χορήγηση πρέπει να διακοπεί ή να επιβραδυνθεί.

Η χρόνια τοξίκωση λόγω συσσώρευσης, προκαλεί ανάλογη της δόσης βλάβη του μυοκαρδίου και οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε μη αντιστρεπτή μυοκαρδιοπάθεια.

Αντιμετώπιση/πρόληψη

Σε όλους τους σκύλους πρέπει να γίνεται απεικονιστικός, υπερηχογραφικός και ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος πριν τη θεραπεία

Δεν υπάρχει απόλυτη δόση που προκαλεί μυοκαρδιοπάθεια στους σκύλους και υπάρχει τεράστια διαφορά μεταξύ των ζώων. Η ολική δόση του φαρμάκου δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 240 mg/m² αλλά μυοκαρδιοπάθεια έχει αναφερθεί και σε χαμηλότερες ολικές δόσεις 180-200 mg/m².

Οι καρδιοπροστατευτικές ουσίες όπως η δεξραζοξάνη έχουν χρησιμοποιηθεί στον άνθρωπο αλλά δεν έχουν αξιολογηθεί στο σκύλο.

Στις γάτες η δοξορουβικίνη μπορεί να προκαλέσει νεφροτοξικότητα ιδιαίτερα, όταν συνδυαστεί με κυκλοφωσφαμίδη. Η νεφροτοξικότητα έχει αναφερθεί σε ολικές δόσεις χαμηλότερες από 80 mg/m².

Σισπλατίνη-Νεφροτοξικότητα

Η σισπλατίνη συσσωρεύεται στα επιθηλιακά κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων όπου παρεμποδίζει την οξειδωτική φωσφορυλίωση οδηγώντας σε οξεία σωληναριακή νέκρωση. Αυτό το φάρμακο μπορεί επίσης να μεταβάλλει τη ροή του αίματος στο νεφρό. Για να μειωθούν αυτές οι δράσεις, η σισπλατίνη πρέπει να χορηγείται μαζί με υγρά, ενώ οι δείκτες της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να ελέγχονται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ασφάλεια στο χειρισμό κυτταροτοξικών φαρμάκων

Πολλά από τα κυτταροτοξικά φάρμακα είναι καρκινογόνα και μεταλλαξιογόνα και άλλα τερατογόνα. Ορισμένα φάρμακα μπορεί επίσης να είναι ιδιαίτερα ερεθιστικά και να προκαλέσουν τοπικές αντιδράσεις με την άμεση επαφή με το δέρμα ή τα μάτια. Το προσωπικό που θα χειριστεί και θα χορηγήσει τους παράγοντες αυτούς πρέπει να έχει εκπαιδευθεί στους δυνητικούς κινδύνους και να πάρει μέτρα για τη μείωση του κινδύνου στους ίδιους και τους ιδιοκτήτες. Πρέπει να υπάρχουν γραπτοί κανόνες σε κάθε ιατρείο ή κλινική, όπου χορηγούνται κυτταροτοξικά φάρμακα.

Τα κυτταροτοξικά φάρμακα είναι συνήθως διαθέσιμα στις παρακάτω φαρμακοτεχνικές μορφές:

- Δισκία ή κάψουλες για χορήγηση από το στόμα
- Σκόνη ή διάλυμα για ενέσιμες μορφές

Δισκία ή κάψουλες

- Δεν πρέπει να τέμνονται ή να ανοίγονται
- Χρησιμοποιούνται πάντα γάντια κατά το χειρισμό τους, καθώς γίνονται επικίνδυνα ειδικά, όταν έρθουν σε επαφή με το σάλιο του ζώου
- Φυλάσσονται μακριά από παιδιά
- Δίδονται οδηγίες στον ιδιοκτήτη
- Οι περιέκτες τους, τα αχρησιμοποίητα ή υπολείμματα απορρίπτονται σε ειδικά δοχεία
- Πλένονται τα χέρια μετά από κάθε επαφή.

Σκόνες και ενέσιμα διαλύματα

Ατυχήματα συμβαίνουν συνήθως κατά την ανασύσταση και τη δημιουργία σταγονιδίων και λόγω διαφυγής

Για την αποφυγή λαμβάνονται κατ'ελάχιστο τα παρακάτω μέτρα:

- Γάντια
- Ποδιά με μακριά μανίκια
- Προστατευτικά γιαλιά
- Χειρουργική μάσκα

Ανασύσταση

- Εκπαιδευμένο προσωπικό
- Σε συγκεκριμένο χώρο μακριά από τρόφιμα και ατμούς (ιδανικά σε απαγωγό)
- Αποφυγή άσκησης πίεσης, για να μη δημιουργηθεί σπρέυ
- Απομάκρυνση του αέρα πάνω σε γάζα και όχι στον αέρα

Χορήγηση

- Συγκράτηση – ηρέμηση σε ιδιαίτερα ανήσυχα ζώα
- Έλεγχος συνδέσεων με γάζα
- Σε περίπτωση διαφυγής
- Χρήση απορροφητικών χαρτιών και έκπλυση με άφθονο νερό για την απομάκρυνση της ουσίας

Διαχείριση υπολειμμάτων, αχρησιμοποίητων φαρμάκων, μολυσμένων υλικών

- Τα αιχμηρά αντικείμενα πρέπει να τοποθετούνται σε ειδικό περιέκτη απόρριψης

Τα φάρμακα και όλα τα σχετικά αναλώσιμα πρέπει να τοποθετούνται σε ειδικές σακούλες απόρριψης και να στέλνονται για αποτέφρωση.

Γενικότερα όπως για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να γίνεται «απόρριψη σύμφωνα με την Εθνική Νομοθεσία».