

Canines malignes Lymphom – Pro und Contra von Prednisolon in der Initialtherapie

Kirsten Spellmeyer

Das maligne Lymphom zählt bei Hunden zu den häufigsten hämatopoetischen Tumorerkrankungen. Als Therapieansatz sind Chemotherapieprotokolle gebräuchlich; sie können die Lebenszeit der Patienten signifikant verlängern. Herkömmlich wird Prednisolon initial in hohen Dosen eingesetzt. Vor allem großbrassige Hunde sprechen darauf häufig mit erheblichen Nebenwirkungen an. Anhand von 3 Hunden mit multizentrischem B-Zell-Lymphom konnte gezeigt werden, dass eine ebenso schnelle Remission auch ohne initiale Prednisolonegabe zu erzielen ist. Der Verzicht auf Prednisolon verbessert – bei vergleichbarer Überlebenszeit – das Ansprechen auf das Rezidivprotokoll.

Einleitung

Das maligne Lymphom ist beim Hund als eine der häufigsten Tumorerkrankungen bekannt und stellt mit 83% sogar die größte Gruppe der hämatopoetischen Tumore dar [17]. Es entwickelt sich aus jugendlichen oder reifzelligen Zellen des lymphatischen Systems – beispielsweise in Lymphknoten, Milz und Leber. Manifestationen sind aber ebenso in jedem anderen Gewebe zu beobachten; dagegen ist das Knochenmark meist erst sekundär betroffen [6,7]. Insgesamt gesehen besteht damit eine auffällige Parallele zum Non-Hodgkin-Lymphom des Menschen [23].

Die multifaktorielle Ätiologie bleibt weitgehend unbekannt. Mittelalte Hunde im Alter von 6–9 Jahren sind am häufigsten betroffen [23]. Zudem zeigen mittlere und größere Hunderassen ein erhöhtes Risiko, wie es am Beispiel folgender Rassen belegt ist [16,20,23]:

- Boxer
- Rottweiler

- Scottish Terrier
- Golden Retriever
- Basset Hound
- Airedale Terrier
- Bulldogge
- Bouvier des Flandres

Eine diskutierte Prädisposition kastrierter Hündinnen konnte dagegen nicht bestätigt werden [28].

Klassifikation

Anatomische, histologische und immunphänotypische Kriterien klassifizieren die heterogene Gruppe der malignen Lymphome; davon abhängig variieren Staging und Therapieentscheidung. Anatomisch differieren multizentrische, gastrointestinale, mediastinale, kutane und extranodale Lymphome – die multizentrische Form dominiert das Patientengut jedoch zu 84% [13]. Aus der Humanmedizin wurden histologische Klassifizierungen für den Hund übernommen. Hier haben sich die Kieler Klassifikation (1974, modifiziert 1984) und die Working Formulation vom National Cancer Institute (1982) zur Bestimmung des Malignitätsgrads bewährt [24]. Monoklonale Antikörper identifizieren bei der Immunphänotypisierung B-Zell- oder T-Zell-Lymphome [1]. Die Prognose fällt bei den großzelligen T-Varianten allgemein ungünstiger aus [4].

Klinik

Die heterogene Klinik korrespondiert mit der Erscheinungsform [22]: Merkmal multizentrischer Formen sind insbesondere vergrößerte Lymphknoten – oft sind hier ebenso Leber und Milz betroffen. Hunde mit B-Zell-Lymphomen zeigen sich dagegen zunächst überwiegend symptomlos. Anorexie, Gewichtsverlust, Erbrechen, Diarrhö, Polydypsie, Fieber,

Aszites und Dyspnoe sind zwar nicht ausgeschlossen, sie sind allerdings häufiger bei T-Zell-Lymphomen zu beobachten [26].

Diagnostik und Staging

Die Diagnose basiert zunächst auf der Feinnadelaspiration (FNA) peripherer Lymphknoten. Die histologische Untersuchung der Probe erlaubt häufig bereits die Einordnung gemäß der Kieler Klassifikation [22]. Bei Unsicherheiten empfiehlt sich eine Tru-Cut-Biopsie. Die Entnahme des Lymphknotens ist dagegen nur ausnahmsweise erforderlich. Für die immunphänotypische Untersuchung sind zudem in Formalin fixierte Hohl-nadelbiopsien erforderlich [1,22].

Die Laboruntersuchung zeigt im kleinen Blutbild bei ca. 40% der Patienten eine leichte Anämie sowie bei ca. 50% der Fälle eine Thrombozytopenie, die selten zu einer erhöhten Blutungsneigung führt. Veränderungen im weißen Blutbild sind unspezifisch; ca. 30–40% der Hunde weisen eine Leukozytose (meist Granulozytose) und 10% eine Leukopenie auf. Leukämien sind dagegen selten [12]. Bei ausgeprägten Zytopenien ist eine Knochenmarkpunktion zum Ausschluss einer Knochenmarkbeteiligung ratsam. In der klinischen Chemie wird bei ca. 10–40% der T-Zell-Lymphome eine Hyperkalzämie beobachtet, die Ursache für eine Polyurie und Polydypsie sein kann [26].

Das Staging beschreibt die Ausdehnung einer Erkrankung. Für das Lymphom des Hundes ist die klinische Stadieneinteilung der WHO maßgeblich (► Tab. 1). Die meisten Hunde werden im Erkrankungsstadium III–V vorgestellt [27].

Tab. 1 Klinische Stadieneinteilung des caninen malignen Lymphoms nach WHO.

Stadium	betroffene Strukturen
I	ein Lymphknoten, lymphatisches Gewebe eines Organs (außer Knochenmark)
II	mehrere Lymphknoten einer Region (± Tonsillen)
III	generalisierte Lymphknotenvergrößerung
IV	generalisierte Lymphknotenvergrößerung und Beteiligung von Leber oder Milz
V	Manifestation im Blut, Knochenmark und/oder anderen Organsystemen

Für eine umfassende Prognose müssen sämtliche Klassifikationskriterien berücksichtigt werden.

Therapie

Lymphome reagieren in aller Regel sehr sensibel auf Chemotherapeutika. Die Remissionsraten schwanken zwischen 65 und 90%. Es können mediane Überlebenszeiten von 26–51 Wochen erzielt werden [1, 2].

Nach Abwägung von Prognose und Kosten können sowohl Monotherapien als auch kombinierte Chemotherapeutika in Betracht kommen. Das COP-Protokoll, bestehend aus Vincristin, Cyclophosphamid und Prednisolon [9], ist bereits seit Langem als Chemotherapieprotokoll be-

kannt. Remissionsrate und Überlebenszeit (► **Tab. 2**) konnten hierbei jedoch erst in Kombination mit Doxorubicin verbessert werden [8]. Anstelle der zunächst lebenslangen Therapie erzielen „short-time“-Protokolle über 19–25 Wochen heute ähnlich gute Ergebnisse [2, 9, 18].

Das in der Praxis zurzeit verbreitetste Protokoll ist das University-Wisconsin-Madison-Short [11]. Kennzeichnend ist hier u. a. in den ersten 4 Wochen die initiale Gabe von hochdosiertem Prednisolon. Seine antiproliferative Wirkung soll den zytotoxischen Effekt der Chemotherapeutika stärken. Antiinflammatorische und antiallergische Wirkungen sollen zudem Toxizität und Nebenwirkungen mildern [26].

Bekannt ist allerdings, dass eine Therapie mit Glukokortikoiden vor der Chemotherapie die Remissionszeit bei Hunden deutlich verkürzt [19]. Grund ist insbesondere die durch Prednisolon hervorgerufene Resistenzbildung in den Tumorzellen. Steroide bewirken überdies eine Rezeptorveränderung; die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Medikamenten nimmt also ab. Dieser Effekt erinnert damit im Ergebnis an bestimmte Zellarten wie T-Zell-Lymphozyten, die von vornherein nur eine geringe Sensitivität gegenüber Chemotherapeutika aufweisen [15].

Allgemein bildet sich eine Medikamentenresistenz über verschiedene Mechanismen. So rufen unterschiedliche Transportproteine eine „Multidrug-Resistance“ (MDR) hervor. Bei gesunden Zellen schleust dieser Abwehrmechanismus (lebens)bedrohliche Substanzen – z. B. Zytostatika – beschleunigt aus der Zelle aus und vermindert so deren Wirkung [22].

Patienten

Berichtet wird exemplarisch über 3 mit multizentrischem Lymphom vorgestellte Rüden:

Tab. 2 Überlebenszeiten von Hunden mit malignem Lymphom. Vergleich verschiedener Chemotherapieprotokolle (nach Teske 2013 [22]).

Name	Protokoll	Therapiedauer in Wochen	Anzahl der Hunde	mediane Dauer bis zum Rezidiv in Wochen	mediane Überlebenszeit in Wochen	Autoren der Studie
COP	VCR, CTX, Pred	52	77	26	keine Angaben	Cotter [4]
Hofheim I	VCR, CTX, Dox, L-Asp, Pred, Ara-C	initial: 30 Erhaltung bis Rezidiv	57	30	61	Kessler u. Kandel [12]
Utrecht	VCR, CTX, DOX, L-Asp, Pred	initial: 12 Erhaltung bis Rezidiv	62	33	46	Teske [22]
Madison-Wisconsin 25 Wochen	VCR, CTX, DOX, L-Asp, Pred	25	53	40	57	Garrett et al. [9]
Madison-Wisconsin 19 Wochen	VCR, CTX, DOX, L-Asp, Pred	19	30	25	39	Hosoya et al. [10]
München/Hannover 12 Wochen	VCR, CTX, DOX, L-Asp, Pred	12	76	35	35	Simon et al. [21]

VCR: Vincristin; CTX: Cyclophosphamid; Dox: Doxorubicin; L-Asp: L-Asparaginase; Pred: Prednisolon; Ara-C: Cytarabin

Definition

Erstprotokoll beschreibt allgemein das Chemotherapieprotokoll, das nach Diagnosestellung initial zum Einsatz kommt.

Induktionstherapie beschreibt bei älteren Behandlungsprotokollen mit einer Therapiedauer von bis zu 2 Jahren die intensive Anfangsphase (kurze Therapieabstände), der sich eine lange Erhaltungstherapie anschließt (längere Therapieabstände).

Reinduktionsprotokoll wird bei den Hunden angewandt, die zum Zeitpunkt des Rezidivs die Chemotherapie bereits beendet haben. Hier kann eine neue Induktion mit demselben Protokoll wirksam sein. Bei der Behandlung eines Rezidivs ist jedoch die Remissionsrate geringer und die Remissionsdauer wesentlich kürzer als bei der Erstbehandlung.

Rescue-Therapie findet Anwendung, wenn bei dem Hund während der Induktions- oder Reinduktionstherapie ein Rezidiv eintritt. Wirkungslos gewordene Medikamente werden hierbei ausgetauscht. Auch hier ist die Remissionsrate geringer und die Remissionsdauer wesentlich kürzer als bei der Erstbehandlung [22].

- ein Golden Retriever, 8 Jahre, regional vergrößerte Mandibularlymphknoten, ohne Organänderung, Labor nicht weiter auffällig
- ein Rottweiler, 9 Jahre, generalisierte Lymphknotenänderung, Labor und Sonografie ohne weiteren Befund
- ein Rottweiler, 6 Jahre, generalisierte Lymphknotenvergrößerung, Splenomegalie und geringgradige, nicht regenerative Anämie

Die Zytologie der bei den 3 Patienten entnommenen FNA-Proben zeigte jeweils eine homogene Population großer lymphoider Zellen mit basophilem Zytoplasma und prominenten Nukleoli (► **Abb. 1**). Die immunhistochemische Analyse ergab für die Proben die Immunreaktivität für CD 79a – danach wiesen alle 3 Hunde ein B-Zell-Lymphom auf.

Als Therapieprotokoll fiel die Wahl auf das Wisconsin-Madison-Short-Protokoll über 25 Wochen (► **Tab. 3**).

In der Vergangenheit traten bei Prednisolongabe insbesondere bei den großrasigen Patienten nahezu durchgängig die bekannten Nebenwirkungen auf – vor allem Polydypsie, Polyurie, Polyphagie, Hecheln und Muskelatrophie.

Bei den hier beispielhaft vorgestellten 3 Patienten wurde auf die Initialtherapie mit Prednisolon verzichtet. Die Remission, bei der sich unter anderem die palpierbaren Lymphknoten auf die subjektiv normale Größe verkleinern, stellte sich dennoch bei 2 Hunden innerhalb der 1. Woche ein. Lediglich bei dem 3., aber geringgradig anämischen Hund verzögerte sie sich dagegen leicht: Die Lymphknoten bildeten sich zwar ebenso nach ca. 7 Tagen, die vergrößerte Milz jedoch erst in der 2. Woche zurück.

Nebenwirkungen

Je nach eingesetztem Medikament waren unterschiedliche, insgesamt aber moderate Nebenwirkungen zu beobachten.

L-Asparaginase

Die Applikation blieb bei den 3 Patienten gleichermaßen unauffällig. Das Risiko prinzipiell bekannter anaphylaktischer Reaktionen kann durch Prämedikation mit Diphenhydramin eingegrenzt werden.

Vincristin

Zwei Hunde zeigten 2–3 Tage nach Therapie mit Vincristin kurzzeitig eine Inappetenz; dem konnte mit Maropitant oder Metoclopramid abgeholfen werden. Bei einem Hund wurde die Folgebehandlung als Reaktion auf die aufgetretene Myelosuppression mit Leukopenie um wenige Tage verschoben. Es traten jedoch in keinem Fall Zellzahlen < 1500/µl auf; eine begleitende Antibiotikatherapie war damit verzichtbar.

Doxorubicin

Um anaphylaktische Reaktionen auf die Doxorubicingabe zu vermeiden, wurde ca. 10 Minuten vorab ergänzend Diphenhydramin verabreicht. Die kumulative Gesamtdosis des Doxorubicins von

240mg/m² KOF wurde während der Therapie zu keinem Zeitpunkt überschritten. Außerdem erfolgte beim begleitenden Monitoring der Kardiotoxizität vor der 1. und 4. Doxorubicingabe in der Herzsonografie eine begleitende Messung der LVFS (linksventrikuläre Verkürzungsfraction in %). Bei Werten der LVFS <27% kann Doxorubicin herkömmlich durch Mitoxantron – ein Medikament mit ähnlicher Wirkungsweise – ersetzt werden. Mitoxantron weist im Vergleich eine geringere Toxizität auf, ist jedoch deutlich weniger wirksam. Diese Umstellung war jedoch bei keinem der Patienten erforderlich.

Die gastrointestinalen Symptome wurden mit Maropitant oder Metoclopramid behandelt. Ein Hund reagierte auf die Therapieeinheiten zunächst mit Anorexie. Wir haben daher Maropitant prophylaktisch ab dem Tag der Medikamentengabe eingesetzt. Auftretender Durchfall konnte durch diätetische Maßnahmen kontrolliert werden, in 2 Fällen war einmalig eine Infusionstherapie nötig. Die insbesondere von Katzen bekannte Nephrotoxizität blieb aus. Ein Patient wies gesteigerten Haarausfall auf, ohne dass es zu einer Alopezie kam.

Cyclophosphamid

Alle 3 Hunde vertrugen das verabreichte Cyclophosphamid gut. Nur ein Patient zeigte über 3 Tage leichten Durchfall. Die

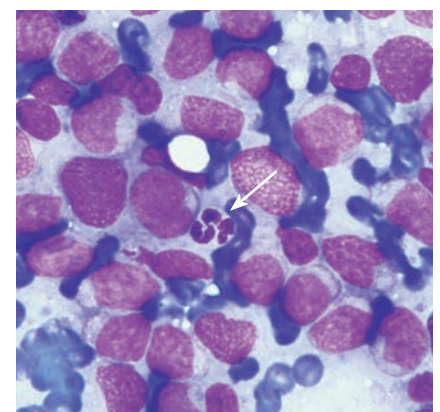


Abb. 1 Zytologisches Bild aus dem Lymphknoten eines Hundes (Feinnadelaspiration, Haema-Schnellfärbung: 1000 x). Große und mittelgroße lymphoide Zellen mit basophilem Zytoplasma und prominenten Nukleoli. Diese Zellen sind größer als neutrophile Granulozyten (→).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 3 Wisconsin-Madison-Short-Protokoll: Verzicht auf Prednisolon in der Initialtherapie.

Medikamente und Dosierungen	Woche																	
	1	2	3	4	6	7	8	9	11	13	15	17	19	17	19	21	23	25
Vincristin 0,7 mg/m ² KOF* i. v.	•		•		•		•		•		•		•		•		•	
L-Asparaginase 10000 IE/m ² KOF s. c.	•																	
Cyclophosphamid 250 mg/m ² KOF p. o.		•				•				•				•		•		
Doxorubicin 30 mg/m ² KOF i. v.				•				•				•						•
Prednisolon 0,5–2 mg/kg p. o. in absteigender Dosis	•	•	•	•														

* m² KOF = m² Körperoberfläche

häufig beschriebene sterile hämorrhagische Zystitis stellte sich nicht ein.

Rezidive traten nach dem 1. Therapieintervall bei allen Patienten auf, allerdings variierten die Zeitabstände (► **Tab. 4**).

Ein Hund wurde schon nach 31 Wochen mit einer generalisierten Lymphknotenschwellung vorstellig. Das längste Intervall zwischen Behandlungsende und Rezidiv betrug 48 Wochen. Bei allen 3 Hunden stellte sich das Rezidiv jedoch erst

nach dem Induktionsprotokoll ein. Daher wurde das eingesetzte Protokoll jeweils erneut verwendet, jedoch mit begleitender Prednisolongabe (in vorstehend skizzierter Dosierung, ► **Tab. 3**). Die Patienten sprachen darauf im Vergleich zum 1. The-

Tab. 4 Krankheitsverläufe der 3 Patienten.

Patienten	Dauer bis zur kompletten Remission (Tage)	Dauer bis zum Rezidiv (Wochen)	Ansprechen auf Reinduktion (Tage)	Dauer bis zum 2. Rezidiv (Wochen)	Überlebenszeit (Wochen)
Rottweiler, 6 Jahre	9	31	12	17	49
Rottweiler, 9 Jahre	7	43	9	24	69
Golden Retriever, 8 Jahre	4	48	6	24	75

rapieschritt lediglich geringfügig verzögert an, allerdings war die Remissionszeit kürzer. Rezidive stellten sich hier schon unter der Chemotherapie ein; zur Intensivierung wurde daher Doxorubicin durch Mitoxantron (5 mg/m² KOF i.v.) und Cyclophosphamid durch Lomustin (70–80 mg/m² KOF p.o.) substituiert. Eine vollständige Remission konnte bei

den Patienten dennoch nicht erneut erzielt werden.

Vergleich Überlebenszeiten

Im Vergleich zur medianen Überlebenszeit (35–61 Wochen, ► Tab. 2) initial mit Prednisolon behandelte Hunde lebten 2 unserer Patienten sogar einige Wochen länger (möglicherweise erfassen die be-

kannten Studien anteilig Hunde mit T-Zell-Lymphomen).

Bemerkenswert ist jedoch, dass die Medikamente aus dem Erstprotokoll jeweils identisch im Reinduktionsprotokoll Verwendung finden konnten – die 3 Patienten sprachen darauf in relativ kurzer Zeit an. Als Erklärung liegt nahe, dass der Verzicht auf Prednisolon die Medikamentenresistenz mindert; Prednisolon in der Initialtherapie herkömmlicher Protokolle fördert die Resistenz dagegen frühzeitig. Außerdem kann Prednisolon dann besser genutzt werden, um das Reinduktionsprotokoll zu intensivieren – allerdings wiederum nur verbunden mit den bekannten Nebenwirkungen.

Fazit

Der Verzicht auf Prednisolon im 1. Therapieschritt erscheint als Option, um die Effektivität und die Effizienz von Chemotherapien beim multizentrischen B-Zell-Lymphomen insgesamt zu erhöhen. Hier empfehlen sich vertiefende Untersuchungen.

Online zu finden unter

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1384410>

Literatur

- 1 Baskin CR, Couto CG, Wittum TE. Factors influencing first remission and survival in 145 dogs with lymphoma: a retrospective study. *J Am Vet Med Hosp Assoc* 2000; 36 (5): 404–409
- 2 Chun R, Garrett LD, Vail MD. Evaluation of a high-dose chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med* 2000; 14 (2): 120–124
- 3 Comazzi S, Gelain ME, Spagnolo V et al. Flow cytometric patterns in blood from dogs with non-neoplastic and neoplastic hematologic diseases using double labeling for CD 18 and CD 45. *Vet Clin Pathol* 2006; 35 (1): 47–54
- 4 Cotter SM. Treatment of lymphoma and leukemia with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone: I. Treatment in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1983; 19: 159–165
- 5 Dobson JM, Blackwood LB, McInnes EF et al. Prognostic variables in canine multicentric lymphosarcoma. *J Small Anim Pract* 2001; 42 (8): 377–384
- 6 Dorn CR, Taylor DO, Schneider R. The epidemiologie of canine leukemia and lymphoma. *Bibl Haematol* 1970; 36: 403–415

- 7 Dorn CR, Taylor DO, Hibbard HH. Epizootiologic characteristics of canine and feline leukemia and lymphoma. *Am J Vet Res* 1967; 28 (125): 993–1001
- 8 Ettinger SN. Principles of treatment for canine lymphoma. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003; 18 (2): 92–97
- 9 Garrett LD, Thamm DH, Chun R et al. Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med* 2002; 16 (6): 704–709
- 10 Hosoya K, Kisseberth WC, Lord LK et al. Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. *J Vet Intern Med* 2007; 21 (6): 1355–1363
- 11 Keller ET, MacEwen EG, Rosenthal RC et al. Evaluation of prognostic factors and sequential combination chemotherapy with doxorubicin for canine lymphoma. *J Vet Intern Med* 1993; 7 (5): 289–295
- 12 Kessler M, Kandel B. Chemotherapie des malignen Lymphoms beim Hund: Ergebnisse und Erfahrungen mit dem Hofheimer Protokoll bei 57 Patienten. *Kleintierprax* 2004; 49: 349–358
- 13 Madewell BR, Theilen GH. Hematopoietic neoplasms, sarkomas and related conditions. In: Theilen GH, Madewell BR, eds. *Veterinary cancer medicine*. 2. Aufl. Philadelphia: Lea and Febinger; 1987: 101–104
- 14 Madewell BR, Feldmann BF. Characterization of anemias associated with neoplasia in small animals. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 176 (5): 419–425
- 15 Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM et al. Dexamethasone treatment of a canine, but not human, tumor cell line increases chemoresistance independent of P-glycoprotein and multidrug resistance-related protein expression. *Vet Comp Oncol* 2003; 1 (2): 67–75
- 16 Modiano JF, Breen M, Burnett RC et al. Distinct B-cell and T-cell lymphoproliferative disease prevalence among dog breeds indicates heritable risk. *Cancer Res* 2005; 65 (13): 5654–5661
- 17 Moulton JE, Harvey JW. Tumors of lymphoid and hematopoietic tissue. In: Moulton JE, ed. *Tumors of domestic animals*. 3rd ed. California: University of California Press; 1990
- 18 Piek CJ, Ruttemann GR, Teske E. Evaluation of the results of a L-asparaginase-based continuous chemotherapy protocol versus a short doxorubicin-based induction chemotherapy protocol in dogs with malignant lymphoma. *Vet Q* 1999; 21 (2): 44–49
- 19 Price GS, Page RL, Fischer BM et al. Efficacy and toxicity of doxorubicin/cyclophosphamide maintenance therapy in dogs with multicentric lymphosarcoma. *J Vet Intern Med* 1991; 5 (5): 259–262
- 20 Priester WA. Canine lymphoma: relative risk in the boxer breed. *J Natl Cancer Inst* 1967; 39 (5): 833–845
- 21 Simon D, Nolte I, Eberle N et al. Treatment of dogs with lymphoma using 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol. *J Vet Intern Med* 2006; 20 (4): 948–954
- 22 Teske E. Hämatopoetische Tumoren. In: Kessler M, Hrsg. *Kleintieronkologie*. Stuttgart: Enke; 2013: 493–502
- 23 Teske E. Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *Vet Q* 1994; 16 (4): 209–219
- 24 Teske E, Wisman P, Moore PF et al. Histologic classification and immunophenotyping of canine non-Hodgkin's lymphomas: unexpected high frequency of T-cell lymphomas with B-cell morphology. *Exp Hematol* 1994; 22 (12): 1179–1187
- 25 Teske E, Ruttemann GR, Van Heerde P et al. Polyethylene glycol-L-asparaginase versus native L-asparaginase in canine non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer* 1990; 26 (8): 891–895
- 26 Vail DM, Pinkerton ME, Young KM. Hematopoietic tumors. In: Withrow SJ, Vail DM, Rodney LP, eds. *Small Animal Clinical Oncology*. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2013: 608–663
- 27 Valli VE, San Myint M, Barthel A et al. Classification of canine malignant lymphomas according to the World Health Organization criteria. *Vet Patholog* 2011; 48 (1): 198–211
- 28 Villamil JA, Henry CJ, Hahn AW et al. Hormonal and sex impact on the epidemiology of canine lymphoma. *J Cancer Epidemiol* 2009, Article ID 591753, Epub 2010

Dr. Kirsten Spellmeyer

Maurice Bob –

Tierarztpraxis am Lietzenseepark GmbH

Riehlstr. 3, 14057 Berlin