



EESTI MAAÜLIKOOL

Veterinaarmeditsiini ja loomakasvatuse instituut

Kristel Rjabov

**CHOP-KEEMIAARAVIPROTOKOLLI KÕRVALMÕJUDE
ESINEMUS RAVI TEOSTAMISE AJAL LÜMFOOMIGA
KOERTELE EESTI MAAÜLIKOOLI VÄIKELOOMAKLIINIKU
JA MAXI LEMMIKLOOMAKLIINIKU PATSIENTIDE ALUSEL**

PREVALENCE OF SIDE EFFECTS OF THE CHOP-
CHEMOTHERAPY PROTOCOL DURING TREATMENT OF
CANINE LYMPHOMA BASED ON THE PATIENTS OF THE SMALL
ANIMAL CLINIC OF THE ESTONIAN UNIVERSITY OF LIFE
SCIENCES AND MAXI SMALL ANIMAL CLINIC

Loomaarstiõppe lõputöö

Veterinaarmeditsiini õppekava

Juhendaja: Kaie Ohmann, DVM

Tartu 2025

Eesti Maaülikool Kreutzwaldi 1, 51014, Tartu		Lõputöö lühikokkuvõte	
Autor: Kristel Rjabov		Õppekava: Veterinaarmeditsiin	
Pealkiri: CHOP-keemiaraviprotokolli kõrvalmõjude esinemus ravi teostamise ajal lümfoomiga koertele Eesti Maaülikooli Väikeloomakliiniku ja Maxi Lemmikloomakliiniku patsientide alusel			
Lehekülgi: 75	Jooniseid: 5	Tabeleid: 13	Lisasisid: 4
<p>Õppetool: kliinilise veterinaarmeditsiini õppetool ETIS-e teadusvaldkond ja CERC S-i kood: 3. Terviseuuringud, 3.2. Veterinaarmeditsiin B750 Veterinaarmeditsiin, kirurgia, füsioloogia, patoloogia, kliinilised uuringud Juhendaja: Kaie Ohmann Kaitsmiskoht ja -aasta: Tartu 2025</p>			
<p>Koerte lümfoom on üks sagedaseimad koertel esinevaid neoplaasia tüüpe. Lümfoomi ravivalikud on väga varieeruvad, sõltudes ravimite kättesaadavusest, omanike soovidest ja majanduslikust võimekusest ning koera iseloomust. Kuldstandard koerte lümfoomi raviks on süsteemne keemiaravi kasutades CHOP-keemiaraviprotokolli (ingl – <i>cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin/doxyrubicin, Oncovin/vincristine, prednisolone</i>; CHOP). Keemiaravi teostamise ajal peab koer end tundma kliiniliselt hästi, mistõttu on oluline fikseerida kõik esinevad kõrvalmõjud.</p> <p>Käesoleva kirjeldava juhtude uuringu eesmärgiks oli hinnata CHOP-keemiaraviprotokolli vältel esinevaid kõrvalmõjusid, mis tekkisid Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikus või Maxi Lemmikloomakliinikus lümfoomiga koertel, keda raviti CHOP-keemiaraviprotokolli järgi vahemikus 12.2022-01.2025. Andmeid koguti mõlema loomakliiniku Provet Cloud© haldussüsteemist ning valimisse kuulusid seitse koera, kes läbisid antud perioodil CHOP-keemiaraviprotokolli täies ulatuses. Andmeid korrastati ja analüüsiti kasutades Microsoft Office Excel 2025 programmi.</p> <p>Kokku esines kõrvalmõjusid selle perioodi vältel 73, millest 38 (52,1%) olid hematoloogilised kõrvalmõjud ja 35 (47,9%) kliinilised kõrvalmõjud. Gastrointestinaalsed kõrvalmõjud moodustasid kõigist kõrvalmõjudest 17,8%, müelosupressiivsed 46,8%. Kõrvalmõjud esinesid vähemalt ühe korra kõigil uuringus osalenud koertel. Kõigist esinenud kõrvalmõjudest 65 ehk 89% kuulusid VCOG-CTCAE hindamissüsteemi järgi 1. klassi, kuus kõrvalmõju ehk 9,6% kuulusid 2. klassi ning üks kõrvalmõju (1,4% kõigist kõrvalmõjudest) kuulus 3. klassi. Ükski koer ei vajanud hospitaliseerimist. Varasema kirjandusega võrreldes oli antud uuringus suurem hematoloogiliste ja müelosupressiivsete kõrvalmõjude osakaal, mis võis tuleneda väikesest uurimispopulatsioonist, lisaks jäid antud uuringus valimist välja koerad, kes ei läbinud CHOP-keemiaraviprotokolli täielikult, mistõttu võis olla tõsiste kõrvalmõjude osakaal alaesindatud. Autor näeb antud uuringu väärtust loomaarstide töös, et teadvustada loomaomanikke kõrvalmõjude suurest esinemissagedusest CHOP-keemiaraviprotokolli ajal ning olla valmis nende tekkeks ja raviks.</p>			
Märksõnad: CHOP-keemiaraviprotokoll, kõrvalmõjud, koerte lümfoom, VCOG-CTCAE			

Estonian University of Life Sciences Kreutzwaldi 1, 51014, Tartu Estonia		Abstract of Final Thesis	
Author: Kristel Rjabov		Curriculum: Veterinary Medicine	
Title: Prevalence of side effects of the CHOP-chemotherapy regimen during treatment of canine lymphoma based on the patients of the Small Animal Clinic of the Estonian University of Life Sciences and Maxi Small Animal Clinic			
Pages: 75	Figures: 5	Tables: 13	Appendixes: 4
Chair: Chair of Clinical Veterinary Medicine Field of research and (CERC S) code: 3. Health, 3.2. Veterinary Medicine B750 Veterinary medicine, surgery, physiology, pathology, clinical studies Supervisor: Kaie Ohmann Place and year: Tartu 2025			
<p>Canine lymphoma is one of the most common types of neoplasias occurring in dogs. The treatment options for canine lymphoma vary widely, depending on the availability of chemotherapy drugs, the wishes and financial means of dog owners and the nature of the dog. The gold standard for treatment of canine lymphoma is systematic chemotherapy following the CHOP-chemotherapy regimen (cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin/doxyrubicin, Oncovin/vincristine, prednisolone). Chemotherapy is performed to maintain a good quality of life for the dog, which is why it is important to record any side effects happening during treatment. The aim of this descriptive case series study was to evaluate the incidence of CHOP-chemotherapy protocol related side effects in dogs with lymphoma treated in the Small Animal Clinic of the Estonian University of Life Sciences or the Maxi Pet Clinic between 12.2022-01.2025. The data was collected from the Provet Cloud© management system of both animal clinics and the final sample included seven dogs that completed the CHOP-chemotherapy protocol in full during this period. The data was organised and analysed using Microsoft Office Excel 2025 software.</p> <p>A total of 73 side effects occurred during this period, of which 38 (52.1%) were haematological and 35 (47.9%) clinical side effects. Gastrointestinal side effects accounted for 17.8% and myelosuppressive 46.8% of all adverse events. CHOP-chemotherapy protocol related side effects occurred at least once in all dogs in the study. Of the total amount of side effects that occurred, 65 or 89% were classified as Class 1 according to the VCOG-CTCAE scoring system, six side effects or 9.6% were classified as Class 2 and one side effect (1.4% of all adverse events) was classified as Class 3. None of the dogs required hospitalisation. Compared to previous literature, this study had a higher proportion of haematological and myelosuppressive side effects, which may be due to the small study population. This study also excluded dogs that did not complete the CHOP- chemotherapy protocol in full, which may have underrepresented the proportion of serious adverse events that may have occurred. The author sees the value of this study in the work of veterinarians to make pet owners aware of the high incidence of side effects during the CHOP chemotherapy protocol and to be prepared for their occurrence and treatment.</p>			
Keywords: CHOP-chemotherapy regimen, side effects, canine lymphoma, VCOG-CTCAE			

SISUKORD

SISUKORD.....	4
LÜHENDITE NIMEKIRI.....	6
SISSEJUHATUS	7
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	8
1.1 Lümfoom.....	8
1.1.1 Epidemioloogia	8
1.1.2 Etioloogia.....	9
1.1.3 Lümfoomi klassifikatsioon	10
1.1.1 Lümfoomi vormid asukoha järgi.....	11
1.1.2 B-rakuline lümfoom	13
1.1.3 T-rakuline lümfoom	13
1.2 Lümfoomi diagnoosimine	13
1.2.1 Kliinilised tunnused.....	14
1.2.2 Vere- ja uriinianalüüs	16
1.2.3 Kujutav diagnostika.....	16
1.2.4 Peennõelaaspiraati ja tsütoloogia.....	17
1.2.5 Biopsia, histoloogia ja immunohistokeemia.....	18
1.2.6 Voolutsütomeetria	19
1.2.7 PARR-süsteem.....	19
1.3 Keemiaravi.....	20
1.3.1 CHOP-keemiaravi protokoll.....	21
1.3.2 Ravi glükokortikosteroididega.....	23
1.3.3 Päästeprotokollid.....	24
1.3.4 Elumus ja remissioon	24
1.3.5 Keemiaravi kõrvalmõjud.....	25
2. UURIMISTÖÖ EESMÄRGID.....	29
3. MATERJAL JA METOODIKA.....	30
3.1 Valim.....	30
3.2 Andmetöötlus	30

3.3 Andmete analüüs	31
3.4 Eetilised kaalutlused	32
4. TULEMUSED.....	33
4.1 Valimi iseloomustus	33
4.2 Raviprotokolli kirjeldus.....	33
4.2 Koer 1	34
4.3 Koer 2	36
4.4 Koer 3	39
4.5 Koer 4	40
4.6 Koer 5	42
4.7 Koer 6	44
4.8 Koer 7	46
4.9 Haigusjuhtude kokkuvõte.....	47
5. ARUTELU	54
JÄRELDUSED	56
TÄNUAVALDUSED.....	58
KASUTATUD KIRJANDUS	59
LISAD.....	68
Lisa 1. Eesti Maaülikooli Väikeloomakliiniku nõusoleku ja hinnakalkulatsiooni blankett	69
Lisa 2. Uuringus osalenud koerte üldandmed	71
Lisa 3. Uuringus osalenud koertele teostatud CHOP-keemiaraviprotokolli kava.....	72
Lisa 4. Lihtlitsents lõputöö salvestamiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks ning juhendaja(te) kinnitus lõputöö kaitsmisele lubamise kohta	75

LÜHENDITE NIMEKIRI

CHOP – tsüklofosfamiid, doxorubitsiin, vinkristiin, prednisoloon (*cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin/doxorubicin, Oncovin/vincristine, prednisolone*)

CRP – C-reaktiivne valk (*C-reactive protein*)

cL – koerte lümfoom (*canine lymphoma*)

FC – voolutsütomeetria (*flow cytometry*)

FNA – peennõelaaspiraati (*fine needle aspirate*)

HCT – hematokrit (*hematocrit*)

IV – intravenoosne/intravenoosselt (*intravenous*)

MALT – limaskestaga seotud lümfoidne kude (*mucosa-associated lymphoid tissue*)

NEU – neutrofiil, kasutatud kui mõõdetud neutrofiilide üldarv (*neutrophil*)

NHL – Mitte-Hodgkini lümfoom (*Non-Hodgkins lymphoma*)

NK-rakk – loomulik tapjarakk (*natural killer cell*)

PARR-süsteem – süsteem polümeraasi ahelreaktsiooni kasutamiseks antigeeni retseptorite ümberpaigutamiseks (*polymerase chain reaction for antigen receptor rearrangements*)

PO – suukaudne/suukaudselt (*per os*)

REAL-süsteem – Ülekantud Euroopa-Ameerika Klassifikatsioon Lümfoidsetest neoplaasiatest (*Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*)

VCOG-CTCAE – Veterinaarne Kooperatiivne Onkoloogiarühm – kõrvalmõjude kriteeriumid (*Veterinary Cooperative Oncology Group – Common Terminology Criteria for Adverse Effects*)

WHO – Maailma Terviseorganisatsioon (*World Health Organisation*)

SISSEJUHATUS

Koerte lümfoom on hematopoeetiline neoplastiline haigus mis tekib lümfootsüütide halvaloomulisel muteerumisel ning moodustab 7-24% kõigist koertel esinevatest neoplaasiatest (Vail ja Young, 2007). Koerte lümfoomi etioloogia on suuresti veel teadmata ning tõenäoliselt on see multifaktoriaalne, hõlmates muuhulgas vanust, sugu, geneetikat, keskkonda ning looma immuunsüsteemi. Asukoha järgi kategoriseeritakse lümfoomi vorme nodaalseteks ja ekstranodaalseteks ning koertel enimesinev lümfoomi vorm on multitsentriline B-rakuline lümfoom (Marconato jt, 2019). Kuldstandard lümfoomi raviks on CHOP-keemiaraviprotokoll (ingl – *cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin/ doxyrubicin, Oncovin/vincristine, prednisolone*), mis on intensiivne keemiaraviprotokoll hõlmates tsüklofosfamiidi, doxorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooni. Peamised kõrvalmõjud selle protokolliga rakendamisel on gastrointestinaalsed sümptomid ja müelosupressioon ning kõrvalmõjud võivad olla kergekujulistest surmavateni (McKnight, 2003).

CHOP-keemiaraviprotokolle on erineva pikkusega, varieerudes 12-25 nädala vahel ning selle ravivaliku kasuks otsustamine eeldab loomaomanikult peaaegu iganädalasi kliinikuvisiite ning võrreldes muude ravivalikutega kokkuvõttes ka suuremat maksumust. Seetõttu on oluline, et loomaomanik oleks enne raviotsuse langetamist teadlik kõigist neid puudutavatest aspektidest, k.a potentsiaalsetest kõrvalmõjudest, nende esinemissagedustest ja raskusastmetest. Käesoleva kirjeldava juhtude uuringu eesmärgiks oli hinnata CHOP-keemiaraviprotokolliga kestvuse vältel esinevaid kõrvalmõjusid, mis tekkisid Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikus või Maxi Lemmikloomakliinikus lümfoomiga koertel, keda raviti CHOP-keemiaraviprotokolliga järgi vahemikus 12.2022-01.2025. Analüüsi esimeses osas antakse ülevaade koerte lümfoomist, selle ravivõimalustest ning sagedamini esinevatest kõrvalmõjudest. Teises osas kirjeldatakse seitsme koera haiguslugu, s.h. koerte andmeid, anamneesi, kliinilisi tunnuseid ja hematoloogiliste vereanalüüside tulemusi ning leitakse neil esinenud kõrvalmõjud, nende esinemissagedus, tüüp ja raskusaste. Uuringu läbiviimiseks koguti andmeid Eesti Maaülikooli Väikeloomakliiniku ja Maxi Lemmikloomakliiniku Provet Cloud© haldussüsteemist ning neid analüüsiti kasutades Microsoft Office Excel 2025 programmi.

1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1 Lümfoom

Hematopoeetilised kasvajakud on ühed sagedasemad koduloomadel esinevad kasvajakud (Teske, 1994). Hematopoeetilised kasvajakud pärinevad vereloomeelunditest ning neid saab suuresti jaotada kaheks: lümfotsüütidest pärinevad neoplaasiad ning mitte-lümfoidsetest luuüdi kudedest pärinevad neoplaasiad (Latimer, 2011). Esimese rühma neoplaasiad tekivad normaalsete lümfoidrakkude maliigsel muteerumisel erinevates diferentseerumise faasides (Morton jt, 2007). Siia kuuluvad lümfoom, plasmarakuline kasvaja, akuutne lümfoidne leukeemia ning krooniline lümfoidne leukeemia. Need neoplaasiad tekivad sageli väljaspool luuüdi (aga ei pruugi), näiteks lümfisõlmedes, põrnas, harknäärmes ja ka mujal (Latimer, 2011). Teise rühma hematopoeetilised kasvajakud mõjutavad mitteküpsid hematopoeetilisi rakke ning võivad olla lümfoidset päritolu, müeloidset päritolu või diferentseerumata. Tihti saavad nad alguse luuüdist. Siia kuuluvad äge lümfoidne leukeemia, äge müeloidne leukeemia ning äge diferentseerumata leukeemia (Rout ja Avery, 2017).

1.1.1 Epidemioloogia

Lümfoom on koertel kõige sagedasemini esinev hematopoeetiline neoplaasia, minimaalse esinemissagedusega 13-114 juhtu 100 000 koera kohta aastas (Teske, 1994). Ta moodustab kõigist koertel tekkivatest neoplaasiatest 7-24% ning kõigist hematopoeetilistest neoplaasiatest 83% (Vail ja Young, 2007).

Koerte lümfoomi (ingl – *canine lymphoma*, cL) võib kõrvutada inimestel esineva Mitte-Hodgkini lümfoomiga (ingl – *Non-Hodgkins lymphoma*, NHL), ning humaanmeditsiinis kasutusel olevad NHL klassifitseerimisskeemid on üle võetud ka veterinaarmeditsiini. Nii koerte lümfoomi kui Mitte-Hodgkini lümfoomi puhul on sagedasemaks alatüübiks diffuusne B-rakuline lümfoom (Seelig jt, 2016).

Teadaolev riskitegur lümfoomi tekkeks koertel on vanus. Lümfoomi diagnoositakse peamiselt keskealistel ja vanematel koertel, esinemissagedus on 1,5 juhtu 100 000 koera kohta alla ühe aastastel koertel ning 84 juhtu 100 000 koera kohta üle kümne aastastel koertel (Dorn jt, 1967). Alla neljaaastastel koertel on väiksem risk lümfoomi tekkeks võrreldes ülejäänud populatsiooniga.

Nelja- kuni seitsmeaastastel koertel on lümfoomi tekkeks noorematega võrreldes juba 6,73 korda suurem tõenäosus ning vanematel koertel suureneb see veelgi (Villamil jt, 2007).

Seoseid koera soo ja hormonaalse seisundi ning neoplaasiate esinemissageduse vahel on laialdaselt uuritud ning mitmete neoplaasiate puhul on leitud ka statistiliselt olulisi seoseid. Lümfoomi puhul on nii inimeste kui koerte populatsioonis täheldatud, et madalam risk vastavalt NHL-i või cL-i tekkeks on emastel isenditel. Inimestel kahaneb vahe NHL-i esinemissageduses meeste ja naiste vahel pärast viiekümnendat eluaastat, koertel see-eest pärast steriliseerimist. Seega saab öelda, et lümfoomi tekkel on oma osa ka hormonaalsetel faktoritel ning väikseima tõenäosusega tekib lümfoom steriliseerimata emastel koertel (Villamil jt, 2007). Mõningate tõugude, näiteks kuldsete retriiverite puhul on ka leitud seos varajase kastreerimise (varem kui ühe aasta vanuselt) ning lümfoomi esinemissageduse vahel, olles statistiliselt oluline riskitegur vaid isastel koertel (de la Riva jt, 2013).

Lümfoomi esinemissagedus varieerub ka koeratõuti. Segaverelised koerad on võrreldes kogu populatsiooniga väiksema riskiga cL tekkeks. Lisaks kuuluvad väiksema riskiga rühma ka sellised tõud nagu chihuahua, prantsuse bulldog, jack russell terjer, pomeranian, mops ja taks. Suurem tõenäosus lümfoomi tekkeks võrreldes kogupopulatsiooniga on kuldsetel retriiveril, labradori retriiveril, rotveileril, mastifil, border kollil ja bullterjeril. Suurem risk on steriliseeritud ja kastreeritud koertel (Bennett jt, 2018).

1.1.2 Etioloogia

Koerte lümfoomi etioloogia on suuresti veel teadmata ning tõenäoliselt on see multifaktoriaalne. Kuna on teada koeratõuge, kellel esineb lümfoomi teistest tõugudest sagedamini, siis kindlasti on üks osa lümfoomi tekkest geneetikal. Humaanmeditsiinis on lümfoomi ja geenetika vahelist seost täpsemalt uuritud ning kromosomaalsed kõrvalekalded on nõnda sagedased ning mittejuhuslikud, et neid kasutatakse markeritena erinevate lümfoomitüüpide jaoks. Lisaks on tuvastatud ka mitmeid onkogeene, mis võivad mängida rolli lümfoomi patogeneesis (Vail ja Young, 2007). Antud hetkel ei ole teada veel kindlaid geneetilisi faktoreid, mis lümfoomi teket koertel mõjutavad, kuid Thomas jt (2003) leidsid oma uuringus, mis hõlmas 25 multitsentrilise lümfoomiga koera, et kaheteistkümmel neist oli keharakkudes üleliigne 13. kromosoom, kaheksal neist oli üleliigne 31. kromosoom ning viiel oli puudu 14. kromosoom. Lisaks on uuritud epigeneetilisi modifikatsioone ja enamikel lümfoomi juhtumitel esinev desoksüribonukleiinhappe hüpometilatsioon on üks

neoplastilistel rakkudel esinev tunnus ning seega tõenäoliselt seotud lümfoidrakkude halvloomulise mutatsiooniga (Pelham jt, 2003).

Immuunsüsteemi alatalitus võib samuti mängida rolli lümfomageneesis ning inimestel on leitud, et immuunpuudulikkus, autoimmuunsed haigused ning immuunosupressiivne ravi suurendab tõenäosust lümfoomi tekkeks. Koertel pole neid seoseid veel kindlalt leitud (Zandvliet, 2016). Keller (1992) leidis statistiliselt olulise seose immuunvahendatud trombotsütopeenia ning lümfoomi tekke vahel, ent sama seost ei leidnud teiste immuunsüsteemi mõjutavate haigustega, nagu luupus, pemfigus, autoimmuunne polüartriit ja immuunvahendatud hemolüütiline aneemia. Santoro jt (2007) uuring leidis statistiliselt olulise seose atoopilise dermatiidi ning seenja mükoosi ehk kutaanse T-rakulise lümfoomi vahel. Antud uuringus oli atoopilise dermatiidiga koertel 12 korda suurem tõenäosus seenja mükoosi tekkeks kui kontrollrühma koertel.

Nakkuslikest faktoritest on uuritud retroviirust kui potentsiaalset onkogeeni cL arenguks, kuid seda pole veel kinnitatud. Siiski on leitud retroviirusele sarnaseid viiruseosakesi koerte lümfoomikoest kasvatatud rakukultuurides (Tomley jt, 1983). Samuti on alust arvata, et *Helicobacter pylori*-ga nakatatud beagle tõugu koertel põhjustas see infektsioon mao lümfifolliikulite moodustumise, mida loetakse humaanmeditsiinis MALT-tüüpi (ingl – *mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) lümfoomi prekursoriks (Rossi jt, 1999).

Keskkonnafaktoritest on välja toodud, et fenoksüaadikhapet sisaldavad herbitsiidid ning eriti 2,4-diklorofenoksüaadikhape võib olla seotud lümfoomi tekkega (Hayes jt, 1991). Selle uuringu tulemused on siiski sattunud mõningase kriitika alla ning hilisemad uuringud pole samadele järeldustele jõudnud (Reynolds jt, 1994). Euroopas tehtud uuring leidis, et kaks peamist tegurit, mis koerte lümfoomi tekkeriski tõstsid, olid tööstusalas elamine ning kemikaalide (värvide või lahustite) kasutamine omanike poolt (Gavazza jt, 2001).

1.1.3 Lümfoomi klassifikatsioon

Esimesed veterinaarsed lümfoomi klassifikatsioonisüsteemid matkisid inimeste NHL-i klassifikatsioonisüsteeme ning baseerusid suuresti maliigsete lümfotsüütide morfoloogiale, ent teadmiste suurenedes tekkis ka vajadus rakke eristada immunofenotüübiliselt (Valli jt, 2011).

1994. aastal loodi Rahvusvahelise Lümfoomi Uurimisrühma (ingl – *International Lymphoma Study Group*, ILSG) poolt REAL-klassifikatsioonisüsteem (ingl – *Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*, REAL). Selles süsteemis peeti kasvajaid haigusteks, mitte

vaid rakutüüpideks, ning diagnostiliselt oluliseks peeti kogu kasvajaga seotud informatsiooni: rakkude morfoloogiat ja arenguliine, topograafiat ja ka iga kasvaja rakubioloogiat (Harris jt, 1994). REAL-süsteem võeti veidi muudetuna kasutusele WHO (ingl – *World Health Organisation*, WHO) poolt 2001. aastal (Cogliatti ja Schmid, 2002). Antud hetkel kasutatakse tsütopatoloogias enim modifitseeritud Kieli ning histopatoloogias WHO-klassifikatsioonisüsteemi (Teske ja Heerde, 1996).

Lümfoomi saab klassifitseerida WHO järgi tema kliinilise taseme, anatoomilise asukoha, histoloogilise või tsütoloogilise fenotüübi ja immunofenotüübi järgi. Peamiselt eristatakse lümfoome nende päritolurakkude järgi. Pahaloomuliste lümfooidsete kasvajate klassifikatsioon tunnistab kolme suurt kategooriat: B-rakulised neoplaasiad, T- või NK-rakulised neoplaasiad ja Hodgkini lümfoomid (Cogliatti ja Schmid, 2002).

1.1.1 Lümfoomi vormid asukoha järgi

Asukoha järgi on kõige sagedamini esinev lümfoomi vorm multitsentriline lümfoom, mis mõjutab perifeerseid lümfisõlmi, ent esineb ka ekstranodaalseid lümfoomi vorme, milleks on mediastinaalne, abdominaalne (jaguneb omakorda gastrointestinaalseks, hepaatiliseks, põrna- ja neeruvormiks), kutaanne, okulaarne, pulmonaarne ja kesknärvisüsteemi mõjutav vorm (Zandvliet, 2016).

Multitsentriline lümfoom moodustab kõigist koerte lümfoomi juhtumitest Vezzali jt 2010. aasta uuringu järgi 73%, Ponce jt 2010. aasta uuringu järgi aga 84%. Teda saab WHO-klassifikatsioonisüsteemi järgi jaotada viide staadiumisse baseerudes lümfisõlmede ja organite kaasatusele ning täiendavalt a- ja b-alastaadiumisse sõltuvalt süsteemsete tunnuste esinemisest (tabel 1) (Owen, 1980).

Tabel 1. Multitsentrilise lümfoomi staadiumid (Owen, 1980)

Staadium	Tabandumine
I	Üksik lümfisõlm või lümfikude ühes organ (v.a luuüdis)
II	Regionaalne mitme lümfisõlme kaasatus (+mandlid)
III	Generaliseerunud lümfisõlmede kaasatus

Tabeli 1 järg

IV	Staadium I-III ning lisaks on kaasatud maks ja/või põrn
V	Staadium I-IV ning lisaks on kaasatud veri või lüüdi
Alastaadium	
a	Puuduvad süsteemsed tunnused
b	Süsteemsete tunnustega (palavik, >10% kaalukadu, hüperkaltseemia)

Mediastinaalne lümfoom hõlmab mediastiinumis asetsevat lümfikudet ning lümfisõlmi ja/või tüümust ehk harknäaret. Mediastinaalne lümfoom esineb sagedamini pigem noorematel koertel (Day, 1997). Enamjaolt esineb mediastinaalne vorm sekundaarsena multitsentrilisele vormile, ilmnedes 22-35,9%-l kõigist multitsentrilise lümfoomiga koertest ning 54%-l neist koertest, kelle multitsentriline lümfoom on T-rakulise fenotüübiga (Moore jt, 2018). Primaarne mediastinaalne lümfoom moodustab kõigist juhtumitest umbes 5% (Ettinger, 2003). Varasem kirjandus on leidnud, et mediastinaalsete masside olemasolu multitsentrilises lümfoomis on seotud halvema prognoosiga kui nende puudumine (Rosenberg jt, 1991). Enamik mediastinaalsetest lümfoomidest on T-rakulise fenotüübiga (Starrak jt, 1997).

Alimentaarne ehk gastrointestinaalne lümfoom mõjutab seedesüsteemi. See võib mõjutada ülemist või alumist seedetrakti, maksa, pankreast, põrna või mitut neist korraga, põhjustades organite infiltreerumist neoplastiliste lümfotsüütidega koos või ilma mesenteriaalsete lümfisõlmede hõlmatusega (Gieger, 2011). Seedesüsteem on sagedaseim ekstranodaalne koht lümfoomiga tabandumiseks ning alimentaarne lümfoom moodustab 5-7% kõigist koerte lümfoomijuhtumitest (Ettinger, 2003). Coyle ja Steinberg (2004) leidsid 44 gastrointestinaalse lümfoomiga koeraga retrospektiivses uuringus, et primaarne gastrointestinaalne lümfoom on pigem T-rakulise kui B-rakulise päritoluga. Alimentaarne lümfoom võib olla osa multitsentrilisest lümfoomist, ehk on hõlmatud ka perifeersed lümfisõlmed ja/või muud elundkonnad, ent sagedasemalt jääb ta seedesüsteemi piirdesse (Gieger, 2011).

1.1.2 B-rakuline lümfoom

B-rakuline lümfoom areneb ebanormaalsetest B-lümfirakkudest ning üle 60% koerte lümfoomidest on B-rakulise päritoluga, ülejäänud on T-rakulised või segatüüpi lümfoomid (Modiano jt, 2005). Difuusne B-suurerakuline lümfoom on kõige sagedamini esinev lümfoomi alatüüp koertel. Ülejäänud B-rakulise lümfoomi vormid on väikeserakuline ning keskmiserakuline lümfoom ning nende alla kuuluvad follikulaarne-, marginaaltsooni ja lümfoplasmaatsütaarne lümfoom (Marconato jt, 2019). Difuusset B-suurerakulist lümfoomi iseloomustavad suured neoplastilised B-rakud, mille tuumad on enam kui kaks korda suuremad punaverelibledest ning millel on histoloogiliselt difuusne areng (Valli jt, 2011). Marginaaltsooni ja follikulaarne lümfoom on nodulaarse kasvustruktüüri ning iseloomuliku rakulise morfoloogiaga. Teisi B-rakulisi lümfoomi tüüpe on raskem morfoloogia põhjal tuvastada ning selleks on vaja täiendavaid diagnostikat (O'Brien jt, 2013).

1.1.3 T-rakuline lümfoom

T-rakuline lümfoom on koertel paljude alatüüpidega heterogeenne haigus. T-rakulised lümfoomid on väga erineva kuluga ning histomorfoloogiliselt erinevamad kui B-rakulised lümfoomid, olles ka nendest halvema prognoosiga (Ponce jt, 2004). Sagedaseimad T-rakulise lümfoomi vormid on perifeerne T-rakuline lümfoom, T-lümfoblastiline lümfoom ja T-tsooni lümfoom. Harvemini esinevad vormid on enteropaatia seotud T-rakuline lümfoom, kutaanne epiteliotroofne lümfoom, mediastinaalne lümfoom, hepatotsütotroofiline ja hepatosplanhiline lümfoom (Valli jt, 2011). Modiano jt (2005) uuringus 1263 koeraga leiti tõuline eelsoodumus T-rakulise lümfoomi tekkeks Aasiast pärit koeratõugudel, täpsemalt spitsitüüpi (akita inu, basenji, Siberi husky, Alaska malamut, shar-pei) ja väikse kasvuga (shih tzu, lhasa apso) koertel. Peamised kliinilised sümptomid T-rakulise lümfoomi puhul on generaliseerunud või regionaalne lümfadenopaatia, hepatosplenomegalia, mediastinaalne mass ning biokeemilistest vereproovidest hüperkaltseemia (Moore, 2016).

1.2 Lümfoomi diagnoosimine

Lümfoomi diagnoosimisel tuleks erilist tähelepanu pöörata tuntavate lümfisõlmede palpatsioonile, k.a rektaalsel uurimisel. Limaskestade hindamisel võib kahvatus olla seotud aneemiaga ning petehhiad trombotsütopeeniaga. Kõhupalpatsioonil võib tunda organomegaliaid, soolteseina paksenemist või mesenteriaalset lümfadenopaatiat. Rinnakorvi asukultatsioonil võivad

summutatud südame- ning hingamishelid viidata pleuraefusioonile ja/või mediastinaalsele massile. Oftalmoloogilisel ning silmapõhja hindamisel võib esineda kõrvalekaldeid, näiteks uveiiti või hemorraagiat (Vail, 2008).

Koerte lümfoomi diagnoosimisel on tähtsad ka hematoloogiline ja biokeemiline vereproov, röntgenülesvõtted rinnaõõnest ning kõhuõõnest, kõhuõõne ning perifeersete lümfisõlmede ultraheliuuring, kompuutertomograafiline uuring, tsütoloogia (nii suurenenud lümfisõlmedest kui ka luuüdist) ning biopsia histoloogiline uuring. Laboratoorsetest meetoditest kasutatakse proovide analüüsimiseks enim PARR-i ehk polümeraasi ahelreaktsiooni antigeeni retseptori ümberpaigutamiseks (ingl – *polymerase chain reaction for antigen receptor rearrangement*) ning ka voolutsütomeetriat immunofenotüpeerimiseks (Zandvliet, 2016).

1.2.1 Kliinilised tunnused

Lümfoomi sümptomid sõltuvad suuresti ta vormist, asukohast ja rakkude fenotüübist. Dobson ja Gorman (1993) leidsid 90 multitsentrilise lümfoomiga koera juhtumeid analüüsid, et sagedasim kliiniline tunnus oli generaliseerunud lümfadenopaatia, ent kolmandikul juhtudest lisandusid ka muud nähud, nagu polüuuria ja polüdipsia, näoturse ja ülemiste hingamisteede obstruktsioon. Enamikel koertel väljendub seega multitsentriline lümfoom vaid valutult lümfadenopaatia ja on muidu asümptomaatiline. Nendel 20-40%-l multitsentrilise lümfoomiga koertest, kellel ilmnevad ka muud kliinilised tunnused on need pigem mittespetsiifilised, nagu anoreksia, kaalukadu, oksendamine, kõhulahtisus, astsiit, düspnoe ja palavik (Ettinger, 2003).

Okulaarne lümfoom mõjutab silmi, ent esineb sagedamini sekundaarsena multitsentrilisele lümfoomile kui primaarse kasvajana (Sohi jt, 2022). Krohne jt (1994) leidsid uuringus 94 multitsentrilise lümfoomiga koeraga, et neist 37%-l olid ka okulaarsed muutused, nagu eesmine uveit, tagumine uveit, panuveit ja silmasisene verejooks.

Alimentaarse vormi puhul on tunnused sarnased multitsentrilisele lümfoomile, ent rohkem võib esineda seedeprobleeme nagu oksendamine, peensoole tüüpi kõhulahtisus ja kaalukadu (Ettinger, 2003). Sogame jt (2018) leidsid 84 alimentaarset lümfoomiga koeraga retrospektiivses uuringus, et 70%-l neist esines oksendamist, 53%-l anoreksiat, 49%-l kõhulahtisust, 43%-l kaalukadu ning 37%-l letargiat, kusjuures enamikel patsientidest oli korraga enam kui üks sümptom.

Mediastinaalse vormi puhul võivad suurenenud mediastinaalsed lümfisõlmed ja/või harknääre põhjustada hingamisraskuseid, seda kas pleuraefusiooni tõttu või mehaaniliselt kopsudele surudes.

Koertel võib esineda treeningtalumatust ning regurgiteerimist. Kuna mediastinaalsed lümfoomid on enamjaolt T-rakulise päritoluga, siis kaasneb tihti ka hüperkaltseemia, mis omakorda võib põhjustada poliüuriat, polüdipsiat ja neerukahjustust. Iseloomulik on ka kraniaalse õõnesveeni sündroom (ingl – *cranial vena cava syndrome*), mille puhul takistab suur mediastinaalne mass venoosset tagasivoolu südamesse ning tekib pea ja kaelapiirkonna pehme turse (joonis 1) (Zandvliet, 2016).



Joonis 1. Kraniaalse õõnesveeni sündroom enne (1b*) ja pärast (1b**) keemiaraviga alustamist (Zandvliet, 2016).

Kutaanne lümfoom väljendub sageli multifokaalse või generaliseerununa, kuid nahamuutused võivad näha väga erinevad välja. Esineda võib nii nooduleid, haavandeid, paapulite kogumeid (ingl – *plaque*) kui ka erüteemset või eksfoliatiivset dermatiiti. Muutused on kroonilise kuluga ning esineb kolm kliinilist faasi: esimesena koorumine, alopeetsia ja pruriit, teiseks erüteem, haavandumine, eksudeerimine ja lihhenifikatsioon ning kolmandana proliferatiivsed *plaque*'d ja noodulid aina progresseeruva haavandumisega. Kutaanne lümfoom võib esineda ka limaskestadel, peamiselt suus (Ettinger, 2003).

Närvisüsteemi mõjutav lümfoom on harvaesinev lümfoomi vorm, moodustades kõigist koerte lümfoomidest 4% ning tekkides enim sekundaarsena multitsentrilisele lümfoomile (Sisó jt, 2017). Perifeerset närvisüsteemi mõjutab lümfoom harvemini kui kesknärvisüsteemi ning peamised kliinilised tunnused on ataksia, nõrkus, paraparees, kraniaalnärvide defitsiidid ning valu või hüperesteesia (LaRue jt, 2018).

1.2.2 Vere- ja uriinianalüüs

Hematoloogilises vereproovis on lümfoomiga koertel sagedaseimaks leiuks aneemia, mille esinemissagedus on erinev. Gavazza jt (2009) uuringus esines aneemia 48,3% patsientidest, kusjuures nendest kergekujulise aneemia (hematokrit 30-37%) oli 62,1%-l ning mõõdukas ja raskekujuline aneemia (hematokrit <30%) 37,9%-l. Kergekujulistest aneemiast 87,9% olid normokroomsed ja normotsütaarsed. Tasca jt (2009) leidsid aga uuringus 210 hematopoietilise kasvajaga koeraga, et aneemiat esines 85%-l koertest. Aneemia esinemissagedus oli agressiivsemate lümfoomide puhul suurem. Esineda võib veel leukotsütoosi, täpsemalt neutrofiiliat, monotsütoosi ja kergelt lümfoopeeniat. Umbes kolmandikul juhtudest esineb trombotsütopeeniat (Gavazza jt, 2009).

Muutused biokeemilises veres sõltuvad suuresti lümfoomi lokaliseerimisest ning paljudel juhtudel pole primaarselt seotud lümfoomiga, vaid tulenevad kaasuvatest seisunditest, nagu anoreksia, kaalukadu, valgukaoga enteropaatia, hemorraagia või dehüdratsioon (Gavazza jt, 2009). Maksaensüümide, nagu aluselise fosfataasi, aspartaadi aminotransferaasi ning gamma-glutamüültransferaasi tõusu esineb sagedamini kui neerutalitlust näitavate markerite tõusu (Kayar jt, 2018).

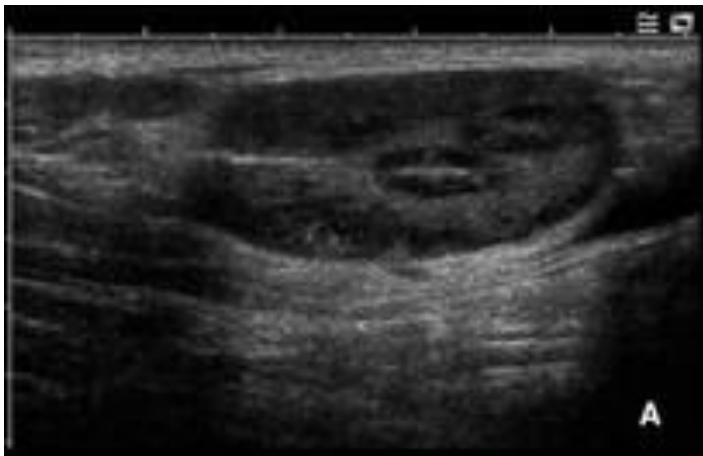
Uriinianalüüsis on sagedaseimaks leiuks proteinuuria, mis on enamjaolt kergekujuline kuni mõõdukas. Proteinuuria olemasolu ja raskusaste ei ole seotud lümfoomi fenotüübi ega staadiumiga (Di Bella jt, 2013). On leitud, et proteiinuuriaste lümfoomiga koerte keskmine elumus on oluliselt madalam kui neil, kellel proteiinuriat ei esinenud, olles vastavalt 245 ja 335 päeva (Skinner jt, 2024).

1.2.3 Kujutatav diagnostika

Kujutatav diagnostika on koerte lümfoomi diagnoosimises oluline, et välistada sarnaseid kliinilisi tunnuseid põhjustavaid haiguseid. Rinnaõõne röntgenpiltidelt võib lümfoomi puhul olla näha rinnaku- ja trahheobronhiaalsete lümfisõlmede suurenemist, kraniaalse mediastiinumi laienemist ja ebanormaalseid kopsustumstreid (nodulaarseid, fokaal-alveolaarseid, interstitsiaalseid).

Kõhuõõne röntgenpiltidel on sagedasimateks leidudeks lümfoomipatsientidel hepato- ja splenomegalia ning mesenteeri lümfadenopaatia (Teske, 1994).

Ultraheliuuring kõhuõõnest on suurema tundlikkusega lümfoomi diagnoosimisel kui röntgenkujutamine (Nerschbach jt, 2016). Lümfoomi alimentaarse vormi puhul võib esineda ebanormaalsusi nagu sooleseinte fokaalne või difuusne paksenemine ning seinakihtide eristamatus, ent kuni neljandikul alimentaarse lümfoomiga koertest võib kõhuõõne ultraheliuuring olla patoloogiliste leiduteta (Frances jt, 2013). Ebanormaalsete pindmiste lümfisõlmede või nende lümfisõlmede ultraheliuuringus, mis dreenevad ala, kus kahtlustatakse primaarset halvloomulist neoplaasiat võib aga näha muutuseid lümfisõlmede struktuuris. Healoomulised lümfisõlmed on peamiselt ümbritsevate kudede isoehhogeensed ja homogeense struktuuriga. Metastaaside või primaarse lümfoomi poolt mõjutatud lümfisõlmed on aga tihti hüpoehhogeensed või heteroehhogeensed, mis võib olla nekroosi, metastaatiliste kollete, turse või intranodulaarse hemorraagia tõttu (joonis 2) (Nyman jt, 2006).



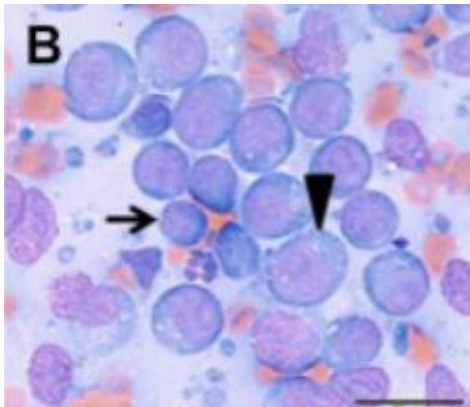
Joonis 2. Reaktiivse õndlalümfisõlme ultraheliuuring, kus on näha fokaalseid muutuseid ning varieeruva ehogeensusega struktuuri (Nyman jt, 2006).

1.2.4 Peennõelaaspiraad ja tsütoloogia

Lümfoomi kinnitamiseks või välistamiseks kogutakse peennõelaaspiraad ehk FNA (ingl – *fine needle aspirate*, FNA) tabandunud organist, multitsentrilise lümfoomi korral ebanormaalsetest lümfisõlmedest (Cora jt, 2015). Kui mitu lümfisõlme on suurenenud, tuleks võtta proove mitmetest erinevatest lümfisõlmedest. Neoplastilisest lümfisõlmest kogutud peennõelaaspiraadi tsütoloogiline uurimine on kiire, tundlik ja minimaalselt invasiivne viis kõrge pahaloomulisuse

astmega ehk *high-grade* lümfoomi diagnoosimiseks. Enamike multitsentrilise lümfoomi juhtumite puhul on tegu suurerakulise lümfoomiga, mille puhul on tsütoloogia väga tundlik, ent harvemate väikese- või keskmiserakuliste lümfoomide puhul ei pruugi tsütoloogiast diagnoosimiseks piisata. Tsütoloogilised proovid värvitakse Romanowsky-tüüpi värvidega (näiteks Wright-Giemsa või May Grunwald Giemsa) (Zhang jt, 2022).

Normaalses lümfisõlmes on enam kui 75% rakkudest küpsed väikesed lümfotsüüdid, ülejäänud rakkudest moodustavad keskmise suurusega lümfotsüüdid ning mõned suured lümfotsüüdid ehk lümfoblastid. Lisaks võib näha plasmarakke, makrofaage, nuumrakke, neutrofiile, eosinofiile, põletikulisi hiidrakke ja metastaatilisi kasvajakarakke. Mitteneoplastilises lümfisõlmes on lümfoblaste harva enam kui 20% rakkudest, ent suurerakulise lümfoomi puhul on neid enam kui 50% kõigist rakkudest (joonis 3). Suure hulga väikeste lümfotsüütide olemasolu ning teiste rakutüüpide puudumine võib viidata väikeserakulisele lümfoomile. Kui kahtlustatakse lümfoomi, ent tsütoloogia diagnoosi ei kinnita, peaks teostama lümfisõlme kirurgilise eemalduse ning histopatoloogilise uurimise (Cowell jt, 2003).



Joonis 3. Lümfisõlme tsütoloogia B-rakulise lümfoomiga koeral. Näha on basofiilseid lümfoblaste, millel on ümar tuum ning mis on neutrofiiliga kas sama suured (nool) või 1.5-2 korda neutrofiilist suuremat (noolepea) (Cowell jt, 2003).

1.2.5 Biopsia, histoloogia ja immunohistokeemia

Parim meetod reaktiivsete lümfirakkude eristamiseks neoplastilistest on nende kudede histoloogiline uurimine. Eelistatuim meetod biopsia kogumiseks multitsentrilise lümfoomi puhul on väljalõikebiopsia, mille puhul eemaldatakse terve tabandunud lümfisõlm. Muude lümfoomi vormide puhul peab biopsia koguma tabandunud organist. Histoloogia võimaldab uurida kudede

struktuuri ning lümfoomi puhul määrata nähtavate mitooside arvu järgi ta histoloogiline aste ehk agressiivsus (Avallone jt, 2021). Negatiivseks küljeks histoloogiale on biopsiate võtmise invasiivsus, kuna protseduuri peab tavaliselt teostama üldanesteesias (Zandvliet, 2016).

Histoloogilise proovi täiendavaks uurimiseks kasutatakse immunohistokeemiat, et määrata lümfoomi immunofenotüüp, mis on üks peamistest prognostilistest faktoritest haiguse kulule. Immunohistokeemia käigus tuvastatakse rakkudes ja kudedes olevad antigeenid kasutades spetsiifilisi antikehasid, mis moodustavad nendega antikeha-antigeeni komplekse (Magaki jt, 2019).

1.2.6 Voolutsütomeetria

Voolutsütomeetria on meetod, mis iseloomustab erinevaid rakutüüpe populatsioonis. Sellega saab tuvastada rakkude päritolu nende rakupinna antigeenide põhjal, mistõttu on lümfoomi puhul võimalik rakke immunofenotüpeerida ning selle informatsiooni põhjal valida vastavad ravimeetodid (Rout ja Avery, 2017). Voolutsütomeetriaga saab tuvastada ka rakkude klonaaalsust ehk neid morfoloogilisi eripärasusi, mida annavad maliigselt muundunud rakud edasi kontrollimatult jagunedes. Klonaaalsuse hindamine aitab eristada lümfoomi reaktiivsest lümfirakkude proliferatsioonist või lümfisõlme hüperplaasiast (Riondato ja Comazzi, 2021). Voolutsütomeetriaks vajalik proov kogutakse FNA-ga ning hoiustatakse kindlas meediumis või seerumis (Comazzi ja Gelain, 2011).

1.2.7 PARR-süsteem

Polümeraasi ahelreaktsiooni kasutamine antigeenide retseptorite ümberpaigutamiseks ehk PARR-süsteem on laboratoorne klonaaalsuse analüüs, mis aitab eristada neoplastilisi lümfirakke inflamatoorsetest lümfirakkudest. See meetod on kasulik nendel juhtudel, kui FNA ja tsütoloogia põhjal ei pruugi kindlat diagnoosi saavutada, näiteks lümfoomi varajane staadium, kroonilise või kerge lümfotsütoosiga juhtumid või väikese hulga atüüpiliste lümfotsüütide leidmine FNA-st (Lana jt, 2006).

PARR-süsteemi saab kasutada täiendava diagnostikavahendina, kui senised uuringud ei ole lümfoomidiagnoosi kinnitanud. Waugh jt (2016) uuringus teostati 271 patsiendi puhul uuring PARR-süsteemiga ning klonaaalsed ehk neoplastilised proovid tuvastati 99% juhtudest ning polüklonaaalsed ehk reaktiivsed proovid 84% juhtudest. Järeldustes toodi välja, et PARR-uuringu

tulemusi tuleb tõlgendada koos patsiendi kliinilise pildi, rakumorfoloogia, immunofenotüpeerimise jt testidega. Lisaks on PARR-i teostamisel määravalt tähtis uuritava proovi hea kvaliteet.

1.3 Keemiaravi

Lümfoomi puhul on tegu süsteemse ning tihti diffuusse neoplaasiaga, mistõttu on selle peamiseks ravivalikuks keemiaravi. Lisaks keemiaravile on võimalikud ravivariandid veel kiiritusravi, kirurgia ning palliatiivne ravi. Kiiritusravi puhul on ravivõimalused piiratud, sest kuigi neoplastilised lümfirakud on kiiritusele tundlikud, siis lümfoom on peamiselt süsteemne haigus ja kiiritusravi puhul on tegu lokaalse raviga. Samadel põhjustel on ravivalikutest piiratud väärtusega ka kirurgia (Hahn, 2002). Palliatiivse ravi puhul ei ole eesmärgiks lümfoomi remissiooni saavutamine, vaid kliiniliste sümptomite kontrolli all hoidmine ja looma hea elukvaliteedi tagamine nii kaua kui võimalik (Mellanby jt, 2002).

Keemiaravi eesmärk on kiiresti jagunevate rakkude hävitamine tsütotoksiliste ravimitega, mis segavad nende rakutsükli. Keemiaravi koosneb mitmest faasist, millest esimene on induktsioon ehk remissiooni indutseerimise faas. Sellele järgneb säilitusteraapia, et remissiooni hoida ning kasvaja taastekkel on võimalus kasutada päästeprotokolle. Palliatiivse keemiaraviga saab vähendada kliinilisi sümptomeid ja valu nendel juhtudel, kui kirurgia pole võimalik ning remissiooni pole enam võimalik saavutada (Gustafson ja Page, 2013).

Enne keemiaraviga alustamist peab olema veterinaararstil korrektne diagnoos ning lümfoomi puhul ka informatsioon immunofenotüübi (T-rakuline või B-rakuline) ja lümfoomi staadiumi kohta, mille põhjal valitakse vastavalt neoplaasia tüübile ning ka omaniku võimalustele sobiv keemiaraviprotokoll. Patsient peaks olema enne keemiaraviga alustamist võimalikult stabiilne ning korrigeerida tuleks veetustumine, elektrolüütide häired, vähenenud neeru- või maksafunktsioon, aneemia ja muud häired, et patsient suudaks vastu pidada keemiaravimite toksilisusele (McKnight, 2003). Eelnevate neeru- või maksahaigustega loomad on suurema riskiga keemiaravimite toksilisusele või vähenenud efektile (Morrison, 2002).

Monomodaalset keemiaravi saab läbi viia erinevate tsütostaatikumidega, nagu L-asparaginaasiga, doxorubitsiiniga, mitoksantrooniga või lomustiiniga. Nendest valikutest on efektiivseim monoteraapia doxorubitsiiniga, kas püsiravina (viis manustamiskorda iga kolme nädala tagant) või vahelduva ravina (induktsioon ning järgnevad doosid vaid seisundi halvenemistel) (Zandvliet, 2016). Monomodaalsete keemiaraviprotokollide ravivasted ja elumused on multimodaalsetest

lühemad, aga raviprotseduur on odavam ning ravi läbiviimine nõuab vähem kliinikuvisiite, mistõttu võib see olla loomaomanike jaoks ainus sobiv valik (Flory, 2023).

Multimodaalsete keemiaraviprotokollide korral on kasutuses mitu tsütostaatikumi ja olulised on ravimite doosid ning ajastamine, eesmärgiga saavutada ravimite maksimaalne efekt minimaalse toksilisusega. Ravimeid tuleks manustada maksimaalsel tolereeritud doosil ning võimalikult lühikeste intervallidega, et optimeerida efektiivsust. Kuna enamike keemiaravimite terapeutiline vahemik on kitsas, tuleks doosid kalkuleerida väga täpselt (Dobson jt, 2008). Enamik antineoplastilisi ravimeid metaboliseeritakse ning väljutatakse kehast mitmete organsüsteemide poolt korraga, mistõttu arvutatakse keemiaravimite doose keha pindala põhjal. Osad ravimid, nagu doxorubitsiin ja melfalaan, on väikese kehamassiga loomadest suurema toksilisusega, mistõttu peab selles patsientide rühmas neid doseerima kehamassi järgi (Morrison, 2002).

Süsteemset keemiaravi peetakse nii lümfoomi nodaalse kui ekstranodaalse vormi puhul esimeseks ravivalikuks, et ennetada või vähendada süsteemseid haigustunnuseid. Keemiaravi võib kombineerida kasvaja kirurgilise resektsiooniga, ent seda teostatakse pigem siis, kui kasvaja põhjustab obstruktsiooni või on tekitanud sooleperforatsiooni. Statistiliselt olulist erinevust keskmises elumuses kombineeritud keemiaravi ning kirurgia ja ainult keemiaravi vahel ei ole leitud (Sogame jt, 2018).

1.3.1 CHOP-keemiaraviprotokoll

Multimodaalne keemiaravi, mis sisaldab vinkristiini, tsüklofosfamiidi ja doxorubitsiini koos või ilma prednisooni ja furosemiidiga on esmavalik agressiivsete ehk *high-grade* lümfoomide raviks, saavutades täieliku remissiooni 60-90% juhtudest ning saavutades mediaanse elumuse 6-12 kuud (Vail ja Young, 2007). Praegune kuldstandard koerte B-rakulise lümfoomi raviks on CHOP-protokoll (ingl – *cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin/ doxyrubicin, Oncovin/vincristine, prednisolone, CHOP*) (Garrett jt, 2002). T-rakulise lümfoomiga koerte esmane ravivalik on samuti multimodaalne keemiaravi CHOP-protokolli järgi, ent ravivaste sellele on palju madalam, kui B-rakulise lümfoomi puhul (Moore, 2016).

CHOP-protokoll, teise nimega ka Wisconsin ülikooli Madisoni protokoll (ingl – *The University of Wisconsin Madison Protocol, UW-19*) on standardselt 19-nädalane ravikuur (ent pikkus võib varieeruda), mille vältel manustatakse iga nädal teatud doosidega ravimeid, et saavutada remissioon (tabel 2) (Rebhun jt, 2011).

Tabel 2. CHOP-protokoll (ingl – *cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin/ doxyrubicin, Oncovin/vincristine, prednisolone, CHOP*) kava (Rebhun jt, 2011)

Nädal	Ravi
1. nädal	Vinkristiin 0.5-0.7 mg/m ² IV Prednisoon/prednisoloon 2 mg/kg PO, SID
2. nädal	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO Prednisoon/prednisoloon 1.5 mg/kg PO, SID
3. nädal	Vinkristiin 0.5-0.7 mg/m ² IV Prednisoon/prednisoloon 1 mg/kg PO, SID
4. nädal	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV Prednisoon/prednisoloon 0.5 mg/kg PO, SID
5. nädal	Paus
6. nädal	Vinkristiin 0.5-0.7 mg/m ² IV
7. nädal	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO
8. nädal	Vinkristiin 0.5-0,7 mg/m ² IV
9. nädal	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV
10. nädal	Paus
11. nädal	Vinkristiin 0.5-0.7 mg/m ² IV
12. nädal	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO
13. nädal	Vinkristiin 0.5-0.7 mg/m ² IV
14. nädal	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV
15. nädal	Paus
16. nädal	Vinkristiin 0.5-0.7 mg/m ² IV
17. nädal	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO
18. nädal	Vinkristiin 0.5-0.7 mg/m ² IV
19. nädal	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV

Humaanmeditsiinis on leitud, et NHL keemiaravis saavutatakse parem ravivaste kasutades kõrgete doosidega intensiivseid CHOP-keemiaraviprotokolle. Sarnased uuringud veterinaarmeditsiinis pole leidnud, et ravimidooside tõstmine korreleeruks cL puhul paremate ravitulemustega (Burton jt, 2013). Vos jt (2019) võrdlesid oma uuringus 47 lümfoomiga koera ravitulemusi, keda oli ravitud kas standardse 19-nädalase CHOP-protokolliga või 12-nädalase CHOP-protokolliga, mis oli 58% intensiivsemate doxorubitsiini ja tsüklofosfamiidi doosidega ja 21% vähemintensiivse vinkristiini doosiga. Tulemusena saavutasid mõlemas uurimisrühmas vastavalt 89,5% ja 89,3% patsientidest täieliku remissiooni, ent 19-nädalase CHOP-protokolliga läbinud patsientidel kestis nii remissioon kui täielik elumus enam kui sada päeva rohkem, kui lühema protokolliga läbinud patsientidel. Keemiaravi intensiivsuse tõstmine, kas ravimite hulka ja doose suurendades või raviintervalle lühendades, ei tõsta ravi tulemuslikkust, aga suurendab kõrvalmõjude hulka (Sorenmo jt, 2010). Kasutusel on ka 16-nädalased CHOP-keemiaraviprotokollid, mida kasutatakse lühema ja soodsama variandina (Siewert jt, 2023).

1.3.2 Ravi glükokortikosteroididega

Glükokortikosteroidid indutseerivad lümfotsüütide ja lümfoblastide apoptoosi ning neid kasutatakse enim osana multimodaalselt protokollist cL ravis (Smith ja Cidlowski, 2010). Monomodaalne ravi glükokortikosteroididega on aga piiratud kasutusajaga resistentsuse tekke tõttu ning on leitud ka seos eelneva glükokortikosteroidide kasutuse ja keemiaravi vähenenud ravivaste ning lühema remissiooniperioodide vahel (Zandvliet, 2016). Gavazza jt (2008) uurisid retrospektiivselt 120 lümfoomiga koera haigusjuhtumeid, kellest 44,2% olid saanud glükokortikosteroide enne keemiaraviprotokolliga alustamist ning leidsid selle statistiliselt olulise seose lühema elumusega. Glükokortikosteroidide kasutamine lümfoomi puhul on seega vastunäidustatud kuni pole vastu võetud otsust keelduda ravist tsütostaatikumidega, millejärgelt saab neid kasutada palliatiivselt kuni patsient ravimile vastab (Zandvliet, 2016).

Ei ole leitud, et glükokortikosteroidide (peamiselt prednisolooni) lisamine doxorubitsiinipõhiste multimodaalsetele keemiaraviprotokollidele parandaks ravitulemusi. Zandvliet jt (2013) teostasid 81 multitsentrilise koeraga kliinilise katse, mille puhul raviti kõiki koeri CHOP-keemiaraviprotokolliga järgi ning pooltele patsientidele lisati raviskeemi ka prednisoloon. Mõlema uurimisrühma ravivaste, remissiooni kestus, vaste päästeprotokollidele, keskmine elumus ning kõrvalmõjude hulk ja tõsidus olid sarnased. Praeguse konsensususe järgi tuleks hoiduda

glükokortikosteroidide kasutamisest kuni hilisemate päästeprotokollideni kasutamiseni. Siiski peab võtma arvesse patsiendi heaolu ning glükokortikosteroidide kasutamine võib olla näidustatud kõrvalmõjude leevendamiseks (Zandvliet jt, 2013).

1.3.3 Päästeprotokollid

Päästeprotokoll on keemiaravi protokoll, mida rakendatakse juhtudel, kus agressiivse lümfoomiga patsiendi remissioon kestis vähem kui kolm kuud pärast esialgse CHOP-keemiaravi protokolliga lõpetamist. Päästeprotokolli valik sõltub relapsi tekkimise hetkest, varasemalt kasutatud ravimitest (vältides doxorubitsiini kumulatiivset kardiotoksilisust) ning raviarsti eelistustest. Kui relaps tekkis keemiaravi toimumise ajal, peaks päästeprotokoll hõlmama varem kasutamata ravimeid. Kui relaps tekkis pärast esimese keemiaravi protokolliga lõppemist, võib kasutada ka samu keemiaravimeid, mida kasutati originaalses protokollis. Päästeprotokollidel on üldiselt madalam ravivaste, lühem remissiooni kestus ning suurem toksilisus kui esmavaliku keemiaravi protokollidel (Zandvliet, 2016).

1.3.4 Elumus ja remissioon

Lümfoom on heterogeenne haigus, mille kliiniline kulgu, ravivaste ning elumus sõltuvad paljudest teguritest nagu morfoloogiline alatüüp, immunofenotüüp ja primaarne asukoht. Koertel on leitud, et primaarsed ekstranodaalsed lümfoomi vormid, näiteks kutaane või alimantaarne vorm on seotud halvema prognoosiga võrreldes nende koertega, kellel on primaarne nodaalne või multitsentriline vorm (Sogame jt, 2018). Dank jt (2011) uuring primaarsetest hepaatilistest lümfoomidest leidis keskmiseks elumuseks 63 päeva, kusjuures ravivaste keemiaravile oli madal ning kõrgem keskmine elumus, milleks oli 120 päeva saavutati vaid siis, kui keemiaraviga saavutati koertel täielik remissioon.

Ilma ravita on lümfoomiga koerte keskmine elumus diagnoosimisest umbes kuus nädalat. CHOP-keemiaravi protokolliga tõuseb see B-rakuliste lümfoomide puhul keskmiselt 300 päevani (14 artikliga metaanalüüsis oli vahemik 159-505 päeva) (Bennett jt, 2023). Enamik koeri saavutavad CHOP-keemiaravi protokolliga täieliku remissiooni, millele mingi hetk järgneb üks või mitu relapsi ehk lümfoomi ägenemist. CHOP-keemiaravi on harva täielikult raviva toimega ning ainult umbes 20% ravitud koertest elavad diagnoosimishetkest kauem kui kaks aastat (Richards ja Suter, 2015). Davies jt (2017) uuringus, kus osalesid 42 multitsentrilise diffuusse B-rakulise lümfoomiga koera

oli keskmine elumus 322 päeva. Keskmine aeg esimese remissioonini oli 182 päeva, pärast mida raviti 58% koertest täiendavalt keemiaraviga päästeprotokoll järgi.

Halvem prognoos on ka T-rakulisel lümfoomil võrreldes B-rakulise lümfoomiga. Agressiivne T-rakuline lümfoom vastab CHOP-keemiaravi protokollile halvemini, täieliku remissiooni saavutavad umbes 40% patsientidest ja remissiooni kestus ning keskmine elumus on lühemad võrreldes sama pahaloomulisuse astmega B-rakulise lümfoomiga (Moore, 2016). Rebhun jt 2011 aastal teostatud uuring multitsentrilise T-rakulise lümfoomiga koerte ravivastest CHOP-keemiaravi protokollile leiti, et osalenud 24-st koerast 23 vastasid CHOP-keemiaravi protokollile ning neid raviti protokoll järgi keskmiselt 146 päeva. Keskmine elumus oli koertel 235 päeva.

1.3.5 Keemiaravi kõrvalmõjud

Neoplaasiaid iseloomustab suur mitootiline kiirus, mistõttu enamik keemiaravimid mõjuvad peamiselt kiirelt jagunevatesse rakkudesse, et peatada nende rakutsüklid (Gustafson ja Page, 2013). Kõrvalmõjud tekivad siis, kui mõjutatud on normaalsed, mitte-maliigsed rakud mis on samuti suure jagunemiskiirusega. Sagedaseimad kõrvalmõjud on seetõttu müelosupressioon, gastrointestinaalne toksilisus ning alopeetsia (McKnight, 2003).

Keemiaravimitega seotud toksilisuse juhtumid hõlmavad akuutseid toksikoosi, mis ilmnevad 24-48 tundi pärast keemiaravi teostamist, akuutseid viivitusega efekte, mis ilmnevad 2-14 päeva pärast keemiaravi teostamist ning kumulatiivset või kroonilist toksikoosi, mille efektid kestavad nädalaid, kuid või aastaid. Akuutne toksikoos võib tekkida ülitundlikkusest ning histamiini poolt vahendatud allergilistest reaktsioonidest ravimitele. Selliste juhtumite puhul hõlmab ravi antihistamiinikumide ning glükokortikosteroidide, et immuunsüsteemi ülireaktsiooni peatada. Samuti võivad tekkida kindlate ravimite puhul või liigkiire manustamise korral akuutne iiveldus ja oksendamine (Gustafson ja Page, 2013).

Keemiaravi akuutseid viivitusega kõrvalmõjud hõlmavad luuüdi supressiooni ning iiveldust, oksendamist ja kõhulahtisust. Enamikel nendest juhtumitest on sümptomid mööduvad ning täiendavat ravi ei vaja (Vail, 2009).

Kumulatiivsed ja kroonilised kõrvalmõjud on ravimipõhised. Doxorubitsiinil on turvalise kumulatiivse doosi ületamisel kardiotoksilised mõjud, mis väljenduvad peamiselt arütmiate ja vähenenud süstoolse funktsioonina, mille tagajärjena võib areneda dilatatiivne kardiomiopaatia. Sagedamini esinevad need kõrvalmõjud suurtel koertel (Chun jt, 2005). Vinkristiini ja

tsüklofosfamiidi kõrvalmõjud on enamjaolt gastrointestinaalsed, hõlmates isutust, kõhulahtisust, oksendamist ja ka letargiat, mistõttu peab patsient saama keemiaravile eelnevalt antiemeetikume. Tsüklofosfamiid võib ärritada ka põie limaskesta ning tekkida võivad sekundaarsed tsüstiidid (Gustafson ja Page, 2013). Lomustiinil, mida võib samuti CHOP-protokolli vajadusel lisada on peamiseks kõrvalmõjudeks müelosupressioon koos akuutse neutropeeniaga, lisaks võib ta olla hepatotoksiline (Hay ja Larson, 2019).

Igale keemiaravile eelnevalt teostatakse hematoloogiline vereproov ning patsiendi kliiniline läbivaatus. Kui neutrofiile on enam kui 1500/ μ L, võib keemiaravi teostada. Kui neutrofiile on 750-1500/ μ L, ent patsiendil pole palavikku, lükatakse keemiaravi ühe nädala võrra edasi ning looma jälgitakse kodus. Kui neutrofiile on vähem kui 750/ μ L, siis keemiaravi ei teostata, alustatakse antibiootikumiraviga viieks päevaks ning kontrollitakse hematoloogiat 2-3 päeva pärast. Kui loomal on palavik, subjektiivselt halb enesetunne ning neutrofiile on vähem kui 1500/ μ L, siis hospitaliseeritakse ta intravenoosseks antibiootikumiraviks ja vedelikteraapiaks, hematoloogiat korratakse järgmisel päeval. Jälgitakse ka vereliistakuid ning kui neid on vähem kui 50 000/ μ L, ei manustata samuti keemiaravi ning hematoloogiat kontrollitakse 2-3 päeva pärast (Garrett jt, 2002).

Kõrvalmõjude klassifitseerimiseks on veterinaaronkoloogias kasutusel kasside ja koerte keemiaravimite kõrvalmõjude hindamise süsteem ehk VCOG-CTCAE (ingl – *Veterinary Cooperative Oncology Group – Common Terminology Criteria for Adverse Effects*, VCOG-CTCAE) (tabel 3). VCOG-CTCAE põhjal saab jaotada kõrvalmõjud raskusastmete järgi viide klassi (LeBlanc jt, 2021).

Tabel 3. VCOG-CTCAE ehk keemiaravi kõrvalmõjude klassid väikeloomadel (LeBlanc jt, 2021)

Klass	Kõrvalmõjud
1. klass	<p>Kergekujulised. Asümptomaatiline või kergekujulised sümptomid. Sekkumine pole näidustatud.</p> <p>Hematokrit koertel >30%, neutropeenia 1.5-2.5 x 10⁹/L, kerge letargia, hüpertermia 39.3-40°C, kaalukadu 5-10% algkaalust, lokaliseeritud alopeetsia, kerge sügelus, isutus mis kestab <1 nädala, kõhulahtisus või oksendamine mis kestab <24h ja laheneb koos või ilma ravimiteta, kerge köha</p>

Tabeli 3 järg

2. klass	<p>Mõõdukad. Ambulatoorne ravi või mitteinvasiivne sekkumine on näidustatud. Kõrvalmõjud osutavad mõõdukaid takistusi igapäevaelule.</p> <p>Hematokrit koertel 20-30%, neutropeenia $1-1.5 \times 10^9/L$ või neutrofiilia $50-100 \times 10^9/L$, mõõdukas letargia, hüpertermia $40-40.8^\circ C$, kaalukadu 10-15% algkaalust, generaliseerunud kergekujuline alopeetsia, mõõdukas ja sage sügelus, isutus mis kestab 1-2 nädalat, kõhulahtisus või oksendamine mis kestab $>24h$, sage köha</p>
3. klass	<p>Tõsised või meditsiiniliselt olulised kõrvalmõjud, mis pole eluohtlikud. Hospitaliseerimine või pikaegne statsionaarne ravi on näidustatud. Kõrvalmõjud piiravad oluliselt igapäeva elu.</p> <p>Hematokrit koertel 15-20%, neutropeenia $0.5-0.99 \times 10^9/L$ või neutrofiilia $>100 \times 10^9/L$, mitteambulatoorne, hüpertermia $40.9-41.7^\circ C$, kaalukadu 15-20% algkaalust, püsiv generaliseerunud alopeetsia, pidev sügelus, isutus mis kestab >2 nädala, kõhulahtisus või oksendamine mis vajab hospitaliseerimist, köha mis kestab ka öösel</p>
4. klass	<p>Eluohtlikud kõrvalmõjud, kiireloomuline sekkumine on näidustatud</p> <p>Hematokrit koertel $<15\%$, neutropeenia $<0.5 \times 10^9/L$, hüpertermia $>41.8^\circ C$, kaalukadu $>20\%$ algkaalust</p>
5. klass	<p>Surm; kõrvalmõjudega seotud loomulik surm või nende tõttu teostatud eutanaasia.</p>

Chavalle jt (2022) retrospektiivses uuringus tõsistest kõrvalmõjudest koertel keemiaravi ajal, kus osalesid 155 keemiaravi saavat koera esines kõrvalmõjusid vähemalt ühe korra 80% koertest ning tõsiseid kõrvalmõjusid 32,3% koertest. Kõigist koertest 14,8%-l olid gastrointestinaalsed ning 20% müelotoksilised kõrvalmõjud. Kõrvalmõjude tõttu hospitaliseeriti 23,9% koertest ning surid või eutaneeriti 5,8% koertest. Uuringus olid tõsiste kõrvalmõjude tekkimise riskifaktoriteks multimodaalne keemiaravi protokoll, $<10kg$ kehamass ning hematopoeetilised neoplaasiad.

Cunha jt (2017) retrospektiivses uuringus keemiaravi kõrvalmõjudest, milles osales 292 koera, leiti, et VCOG-CTCAE järgi esines 1. klassi kõrvalmõjusid, ehk olematuid või kergekujulisi 83% koertest. Tõsiseid ja eluohtlikke kõrvalmõjusid kogesid 4% koertest. Gastrointestinaalprobleemidest esines oksendamist 21% juhtudest (19% 1. klass, 1% 2. klass ja 1% 3. klass), kõhulahtisust 20% juhtumitest (17% 1.klass, 3% 2. klass) ja isutust 20% juhtumitest (1% 1. klass, 17% 2.klass, 1% 3. klass). Neutropeeniat esines 22% juhtumitest (1.7% 1. klass, 12.7% 2. klass, 6.8% 3. klass ja 0.34% 4. klass). Hawkes jt (2024) uuringus esines kõrvalmõjusid ühe korra 86.2% lümfoomiga koertest, kelle puhul kasutati 19-nädalast CHOP-keemiaraviprotokolli. 10.3% uuringus osalenud koertest vajasisid keemiaravi ajal ühe korra ja 5.2% kaks korda hospitaliseerimist.

2. UURIMISTÖÖ EESMÄRGID

Antud töö on kirjeldav juhtude uuring, mille eesmärgiks oli hinnata kõrvalmõjusid mis esinesid lümfoomiga koertel keda raviti CHOP-keemiaravi protokollil alusel ning kellele teostati keemiaravi Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikus või Maxi Lemmikloomakliinikus vahemikus 12.2022-01.2025. Kõrvalmõjudest uuriti vaid neid, mis tekkisid CHOP-keemiaravi protokollil teostamise ajal, leiti tihedamini esinevad kõrvalmõjud, nende esinemissagedus ning raskusaste VCOG-CTCAE hindamissüsteemi järgi.

3. MATERJAL JA METOODIKA

3.1 Valim

Käesoleva retrospektiivse kirjeldava juhtude uuringu valimi moodustasid koerad, kellega pöörduiti Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikusse või Maxi Lemmikloomakliinikusse vahemikus 12.2022-01.2025, kellel diagnoositi tsütoloogia või histoloogia alusel lümfoom ning kes läbisid kas 12-nädalase või 16-nädalase CHOP-keemiaravi protokolliga. Valimisse ei kaasatud koeri, kes ei läbinud CHOP-keemiaravi protokolliga täies ulatuses (s.t. keemiaravi katkestati või protokoll pole veel lõpetatud) või kellel muudeti keemiaravi teostamise ajal kasutatavat protokolliga (peamiselt kuna lümfoomil ei ilmnenud CHOP-keemiaravi protokollile ravivastet). Lisaks arvati uuringust välja koerad, kelle puhul puudus autoril ligipääs kõigile keemiaravi raames tehtud kliinikuvisiitidele (s.t. kui nad olid teostatud mujal väikeloomakliinikutes).

3.2 Andmetöötlus

Patsientide andmed koguti mõlemas loomakliinikus kasutusel olevast elektroonilisest patsiendiprogrammist ©Provet Cloud (Nordhealth, Soome). Tegu on pilvepõhise programmiga, kuhu märgitakse iga loomaomaniku ja tema looma isikuandmed ning kus registreeritakse iga loomaga teostatud vastuvõtt eraldi. Uuringus osalevad patsiendid leiti antud lõputöö juhendaja dr. Ohmanni patsientide seast, kes olid tema juures visiitidel käinud kas Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikus, Maxi Lemmikloomakliinikus või mõlemas ning kellele ta oli teostanud 12- või 16-nädalase keemiaravi programmi CHOP-protokolliga järgi vahemikus 12.2022-01.2025.

Uuringus osalevate patsientide puhul koosnes iga visiidi sissekanne anamneesist, kliinilisest läbivaatusest ja enesetunde kirjeldusest, vajadusel täiendavate uuringute teostamisest ja kirjeldusest (hematoloogiline ja biokeemiline vereanalüüs, uriinianalüüs) ning raviskeemi ja teostatud ravi kirjeldusest. Sissekandes oli kirjeldatud kõiki olulisi kõrvalekaldeid normaalsest, seega kirjelduste puudumisel (ebatäieliku anamneesi või osalise kliinilise läbivaatuse korral) seati eeldus, et sel juhul kõrvalekaldeid ei esinenud. Lisaks loeti läbi ka iga uuritava patsiendi ©Provet Cloud süsteemi lisatud isiklik kommunikatsioon ning märkmed ja vaadati laboratoorsete uuringute tulemusi.

Üldandmetena märgiti üles iga patsiendi sünniaeg, sugu ja steriliseerituse seisund, tõug ning koera vanus hetkel, kui kinnitati lümfoomi diagnoos (kui ©Provet Cloud süsteemi saabus tsütoloogia- või histoloogiaraport).

3.3 Andmete analüüs

Andmed registreeriti ja korrastati programmis Microsoft Office Excel 2025 (Microsoft©, Ameerika Ühendriigid). Kõik patsiendid lisati ühte tabelisse, mille lahtritesse märgiti looma üldandmetest number, sugu, steriliseerituse seisund (steriliseeritud/kastreeritud või mitte), sünnikuupäev, vanus haiguse esmasel diagnoosimisel ning keemiaraviga alustamise kuupäev. Iga patsiendi kohta tehti lisaks veel eraldi tabel, kus toodi nädalapõhiselt välja esinenud kõrvalmõjud ja kõrvalekalded kliinilises läbivaatuses ning hematoloogilises vereproovis. Saadud tulemuste põhjal koostati Microsoft Office Excel 2025 programmis kokkuvõtlikud joonised ja tabelid.

Patsientide hematoloogilised analüüsid olid teostatud kas IDEXX (©IDEXX, Ameerika Ühendriigid) ProCyte Dx Hematology Analyzer täisautomaatse hematoloogiamasinaga või saadetud Eesti Maaülikooli Veterinaarmeditsiini ja Loomakasvatuse Instituudi kliinilise veterinaaria ühendlaborisse. Antud uuringus jälgiti hematoloogilistes vereproovides hematokritti ja neutrofiilide arvu, kuna need olid muude parameetritega võrreldes kõige määravamad otsuste langetamisel keemiaravi osas. Originaalselt plaanitud vereliistakute jälgimine jäi samuti uuringust välja, kuna nende määramisel kiiranalüsaatoriga esineb palju mõõtmisvigu ning tulemus sõltub ka verevõtmise tehnikast ja edukusest. Aneemilisteks loeti patsiente, kui nende HCT oli $<37,3\%$, kuna see väärtus oli seatud IDEXX ProCyte Dx Hematology Analyzer referentsväärtuseks (millega teostati enim hematoloogilisi analüüse antud uuringus). Neutropeeniaks arvestati neutrofiilide arvu $<2,95 \times 10^9/L$, neutrofiiliaks $>11,64 \times 10^9/L$. Uriiniproovi tulemusi siin uuringus ei seiratud, kuna puudus täielik informatsioon iga teostatud uriiniproovi tulemustest. Kliinilised tunnused ja hematoloogilised kõrvalekalded, mis esinesid koera esimesel kliinikuvisiidil on edasistes kirjeldustes küll välja toodud, kuid analüüsis neid ei kasutatud, kuna nad olid tekkinud enne keemiaraviga alustamist.

Kliinilisest ülevaatuses jälgiti kaalu ja temperatuuri, kuna keemiaravi võib põhjustada müelosupressiooni, muuta looma seega immunosupresseerituks ning tekkida võib sekundaarseid infektsioone. Hüpertermiaks loeti temperatuuri $>39,2^\circ\text{C}$. Kõrvalmõjudest jälgiti kõigil koertel

isutust, loidust, kõhulahtisust, köha ja oksendamist. Kõrvalmõjude esinemiseks loeti igat keemiaravijärgset nädalat, kus esines kliiniline sümptom vähemalt ühe korra.

3.4 Eetilised kaalutlused

Uuringus kasutati patsientide andmeid mida koguti teaduslikel eesmärkidel ja mis muudeti täielikult anonüümseks, identifitseerides patsiente vaid numbrite järgi. Nõusolek Eesti Maaülikooli Väikeloomakliiniku patsientide andmete kasutamiseks teadus- ja uurimustöö eesmärgil saadi loomaomanikelt kasutades selleks Eesti Maaülikooli Väikeloomakliiniku nõusoleku ja hinnakalkulatsiooni vormi (lisa 1). Nõusolek Maxi Lemmikloomakliiniku patsientide omanikelt saadi kirjaliku kommunikatsiooni kaudu, kus selgitati uurimistöö eesmärke ning patsiendiandmete anonüümsust.

4. TULEMUSED

4.1 Valimi iseloomustus

Perioodil 12.2022 – 01.2025 külastas Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikut ja Maxi Lemmikloomakliinikut hulgaliselt lümfoomidiagnoosiga koeri, kellest uuringusse valituks osutusid varasemalt kirjeldatud kriteeriumite järgi seitse koera (lisa 2). Nendest seitsmest koerast moodustasid kaks kuldsed retriiverid ja kaks Saksa lambakoerad, ülejäänud koeratõugusid, milleks olid Berni alpi karjakoer, akita ja Lääne-Siberi laika, esindas vaid üks koer. Lümfoomi diagnoosimise hetkel oli noorim koer kolme aasta ja nelja kuu vanune, vanim koer üheksa aasta ja kümne kuu vanune. Keskmise vanus oli diagnoosimise hetkel kuus aastat ja viis kuud. Kõik uuringus osalenud koerad olid suurt kasvu koerad (kehakaal >20 kg), algkaalud jäid vahemikku 24,2-50,2 kg. Seitsmest uuringus osalenud patsientidest kuus olid isased koerad, üks emane. Kõigist koertest oli vaid üks isane koer kastreeritud.

4.2 Raviprotokolli kirjeldus

Kõigile uuringus osalenud koertele teostati keemiaravi modifitseeritud CHOP-keemiaraviprotokolli järgi, mis koosnes kolmest või neljast tsüklist ning kestis vastavalt 12 või 16 nädalat. Plaan oli manustada iga tsükli esimesel nädalal koertele vinkristiini 0.7 mg/m² IV (ingl – *intravenously*, intravenoosselt), teisel nädalal tsüklofosfamiidi 250 mg/m² PO (ld – *per os*, suukaudselt) ja furosemiidi 1-2 mg/kg PO (esimene kord koos tsüklofosfamiidiga ning teine kord 4h hiljem) ning kolmandal nädalal doxorubitsiini 30 mg/m² IV. Iga tsükli viimane nädal oli puhkenädal, kus keemiaravi ei teostatud. Esimese tsükli vältel oli plaanis ka koertele anda igapäevaselt suukaudselt prednisolooni – esimesel nädalal 2 mg/kg üks kord päevas, teisel nädalal 1 mg/kg üks kord päevas, kolmandal nädalal 0,5 mg/kg üks kord päevas ning viimasel nädalal 0,5 mg/kg ülepäeviti. Enne igat intravenoosset keemiaravi manustati koertele maropitanti kas intravenoosselt 1 mg/kg või suukaudselt 1-2 mg/kg.

Korrekse CHOP-keemiaraviprotokolli järgi sai keemiaravi vaid Koer nr 7, teistel koertel muudeti keemiaravi saamise perioodi vältel ravimite järjestust, doose, puhkenädalate hulka ning ühel juhul ka ravimit ennast (lisa 3). Ravimite järjestuse muutmine oli peamiselt seotud ravimite kättesaadavusega, ühel juhul ka probleemidega veenitee rajamisel. Puhkenädalate hulga ja tiheduse määrasid peamiselt kõrvalmõjude teke ja konfliktid kliinikuvisiitide ajastamisega.

Kõigile koertel teostati hematoloogiline vereproov igal visiidil ning mõnikord ka puhkenädalatel, et vältida keemiaravi teostamist tugeva neutropeeniaga ($<1,9 \times 10^9/L$) patsientidele. Neutropeenia puhul lükati keemiaravi sõltuvalt selle ulatusest mõne päeva kuni nädala võrra edasi. Lisaks teostati koertele ka enne tsüklofosfamiidi andmist ning sellele järgneval visiidil uriinianalüüs, kuna tsüklofosfamiidil võib olla põit mõjutavaid kõrvaltoimeid. Uriiniproovist teostati peamiselt ribatest, et seirata vere/pigmendi leidumist uriinis, mis võiks viidata kuseteede kahjustusele.

Kõigile koertele anti esimesel keemiaravivisiidil koju kaasa ravimid ja juhendid nende manustamisest keemiaravi kõrvalmõjude tekkimisel. Kõhulahtisuse puhul oli näidustatud metronidasool 10-15 mg/kg PO kaks korda päevas, 3-5 päeva, lisaks sellele veel pre- ja probiootikumide ning kaoliin-pektiini siirupi manustamine. Iivelduse või isutuse korral oli näidustatud maropitant 1-2 mg/kg PO üks kord päevas vastavalt vajadusele.

Kliinilistesse märkmetesse oli kõigile koertele märgitud järgmine tekst: „Kui koer pöördub komplikatsioonidega kliinikusse, siis tuleb rakendada sümptomaatilist ravi, teha hematoloogiline vereanalüüs, hinnata valgevereliblede arvu, põiepõletiku sümptomaatika korral teostada uriinianalüüs. Kui NEU $<3 \times 10^9/L$ ning esineb hüpertermia või muu kliinika, siis lisada raviplaani laiatoimeline suukaudne antibiootikum - amoksitsilliin-klavulaanhape (20-25 mg/kg BID) ja/või enrofloksatsiin (5-10 mg/kg SID) - viis kuni seitse päeva ning paluda omanikul temperatuuri monitorida kaks korda päevas. Kui NEU $<1 \times 10^9/L$, kuid normotermne ning kliiniline ülevaatus on suuremate leidudeta, siis lisada raviplaani laiatoimeline suukaudne antibiootikum - amoksitsilliin-klavulaanhape (20-25 mg/kg BID) ja/või enrofloksatsiin (5-10 mg/kg SID) - viis kuni seitse päeva ning paluda omanikul temperatuuri monitorida kaks korda päevas. Palaviku ($39.5^\circ C$) või sepsise korral koer hospitaliseerida. Ekstravasatsiooni korral külmakompress 20-30 min (doksorubitsiin, mitoksantroon, karboplatiin) q6h.”

4.2 Koer 1

Andmed ja anamnees: Seitsme aasta ja kolme kuu vanuse isase Lääne-Siberi laikaga pöörduti 04.2024 Maxi Lemmikloomakliinikusse onkoloogi vastuvõtule seoses teises kliinikus diagnoositud lümfoomiga. Ainsaks kaebuseks olid omanikel koera suurenenud submandibulaarsed lümfisõlmed. Teises kliinikus koguti nendest FNA kaudu tsütoloogiline proov, mis saadeti nii Eesti Maaülikooli Veterinaarmeditsiini ja Loomakasvatuse Instituudi Veterinaaria alusteaduste ja populatsioonimeditsiini osakonda tsütoloogilisele uuringule kui ka LABOKLIN (©LABOKLIN

GMBH & CO. KG, Saksamaa) laborisse Saksamaal. Lõplik diagnoos oli multitsentriline B-rakuline lümfoom.

Kliinilised tunnused: Esimesel kliinikuvisiidil kaalus koer 26,6 kg ning ainsaks muutuseks kliinilisel läbivaatusel olid bilateraalselt suurenenud submandibulaarsed lümfisõlmed, mis olid 3 cm läbimõõduga. Palpatsioonil tundusid kergelt suurenenud ka preskapulaarsed ja inguinaalsed lümfisõlmed, kuid seda kirjeldati kui suurenemise algstaadiumit.

Keemiaravi ja kõrvaltoimed: Koer 1-l teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvaltoimed ja keemiaravi ajal mõõdetud hematoloogilised väärtused on välja toodud tabelis 4. Esimene pikem kahenädalane puhkeperiood (nädalad 4 ja 5) tekkis organisatoorse konflikti tõttu. Teine pikem kahenädalane puhkeperiood (nädalad 19 ja 20) ja vahepealsed üksikud liigsed puhkenädalad (nädal 11, 13 ja 17) tehti vahele neutropeeniat tõttu, mis on vastunäidustus keemiaravile. Ühtegi kliinilist kõrvalmõju koeral ei esinenud, kuid hematoloogilistest kõrvalekalletest esines seitsmel korral neutropeeniat. Ühel korral 8. nädalal oli koer ka kergelt aneemiline. Koera kaal kõikus 25,5-28,4 kg vahel, viimane mõõdetud kaal oli esimesest 200 grammi kõrgem. Kokku kestis Koer 1-e keemiaravi 21 nädalat ning lõppes 09.2024.

Tabel 4. Koer 1-le teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvalmõjud ning hematoloogilised väärtused

KOER 1	Kaal (kg)	Isutus	Loidus	Kõhulahtisus	Kõha	Oksendamine	Temperatuur	HCT	NEU	Milline keemiaravim?
Nädal 1	26,6	0	0	0	0	0		49,20%	6,43	V
Nädal 2	26,2	0	0	0	0	0	37,3	45,70%	4,63	C
Nädal 3	25,5	0	0	0	0	0	38,5	43,20%	5,03	D
Nädal 4		0	0	0	0	0				
Nädal 5		0	0	0	0	0				
Nädal 6	27,8	0	0	0	0	0				V
Nädal 7	28,1	0	0	0	0	0	38,5	44,40%	2,47	C
Nädal 8	27,2	0	0	0	0	0		39,10%	2,46	D
Nädal 9		0	0	0	0	0		40,10%	1,63	
Nädal 10	27,9	0	0	0	0	0		39,50%	6,28	V
Nädal 11	28,4	0	0	0	0	0		42,70%	1,85	
Nädal 12		0	0	0	0	0				C
Nädal 13	27,2	0	0	0	0	0		41,00%	1,78	
Nädal 14	27,7	0	0	0	0	0		48%	2,84	D

Tabeli 4 järg

Nädal 15		0	0	0	0	0				
Nädal 16	27,6	0	0	0	0	0				V
Nädal 17	27,4	0	0	0	0	0		41,80%	1,72	
Nädal 18		0	0	0	0	0		43,80%	7,31	C
Nädal 19		0	0	0	0	0		43,80%	1,56	
Nädal 20		0	0	0	0	0		39,30%	3,5	
Nädal 21	26,8	0	0	0	0	0	38,6	40,30%	6,01	D

Punane värvus – kõrvalekalle referentsist või kõrvalmõju olemasolu

0 – sümptomit ei esinenud

1 – sümptom esines

HCT – hematokrit

NEU – neutrofiilide arv x 10⁹/L

V – vinkristiin

C – tsüklofosfamiid

D – doxorubitsiin

4.3 Koer 2

Andmed ja anamnees: Üheksa aasta ja kuue kuu vanuse emase akitaga pöörduiti 08.2024 esmaliini loomakliinikusse seoses profuusse kõhulahtisusega. Varasemalt on koeral diagnoositud seabeniit, mistõttu oli ta saanud viimased 2,5 aastat igapäevaselt tsüklosporiini (doosi pole mainitud). Lisaks mainis omanik, et koer on terve elu vahelduvalt aneemiline olnud, kuid antud haigusseisundi nime ta ei osanud nimetada. Kliinikus tuvastati koeral väga tugevalt suurenenud lümfisõlmed ning vereproovides andis IDEXX SNAP 4DX Plus Test (Ameerika Ühendriigid) positiivse tulemuse *Borrelia burgdorferi*-le. Koerale määrati raviks esomeprasool 0.82 mg/kg üks kord päevas 7-14 päeva, doksütsükliin 10,3 mg/kg üks kord päevas 14-20 päeva ning Canius pre- ja probiootikumid 1 mõõtelusikatäis üks kord päevas 20 päeva.

Järgmisel kordusvisiidil kaks nädalat hiljem oli kõhulahtisus lahenenud, koer oli loid kuid veel hea isuga. Vereproovides oli üle referentsväärtuse CRP (ingl – *C-reactive protein*, CRP) väärtusega 72 mg/L (referentsväärtused 0-10 mg/L). Koerale jätkati esomeprasooli, doksütsükliini ning pre- ja probiootikumide manustamist veel 10 päeva.

Kliinilised tunnused ja diagnostika: Koer 2-ga pöörduiti kaks nädalat hiljem (10.2024) kolmandale kliinikuvisiidile Maxi Lemmikloomakliinikusse. Selleks hetkeks olid koeral tekkinud ka kõha ja oksendamine, koer kaalus 21,2 kg. Kliinilisel ülevaatusel tuvastati tugevalt suurenenud alalõuaalused lümfisõlmed (vasak 5 cm ja parem 4,5 cm läbimõõduga), abaluu-eesed lümfisõlmed

(mõlemad 5 cm läbimõõduga), kaenalümfisõlmed (mõlemad 2,5 cm), kubemelümfisõlmed (mõlemad 6 cm läbimõõduga) ning õndlalümfisõlmed (vasak 2,5 cm, parem 3 cm läbimõõduga). Muu kliiniline läbivaatus oli leitudeta. Õndlalümfisõlmedest koguti FNA ning tsütoloogiline proov saadeti nii Eesti Maaülikooli Veterinaarmeditsiini ja Loomakasvatuse Instituudi Veterinaaria alusteaduste ja populatsioonimeditsiini osakonda kui ka LABOKLIN-i, lisaks teostati LABOKLIN-is ka PARR-uuring. Lõplik diagnoos oli multitsentriline B-rakuline lümfoom.

Keemiaravi ja kõrvaltoimed: Koer 2-l teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvaltoimed ja keemiaravi ajal mõõdetud hematoloogilised väärtused on välja toodud tabelis 5. Koer 2-l alustati prednisolooniraviga nädal enne esimest keemiaravi, et vähendada lümfisõlmede suurust ning seeläbi ka kõha, ent sellega tekkisid koeral seedehäired ning prednisolooni ravikuur lõpetati planeeritust kiiremini, kestes kokku kaks nädalat. Koer 2 oli esimestel keemiaravivisiitidel ka tugevalt aneemiline, ta HCT oli madalaimas punktis 16,5% ning punaste vereliblede üldarv $3,12 \times 10^9/L$. Kuna omaniku sõnul oli tegu selle koera jaoks normaalse tasemega ning ta olevatki pidevalt aneemiline olnud, siis otsustati vaatamata raskekujulisele aneemiaele siiski keemiaraviga alustada.

Tabel 5. Koer 2-le teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvalmõjud ning hematoloogilised väärtused

KOER 2	Kaal (kg)	Isutus	Loidus	Kõhulahtisus	Kõha	Oksendamine	Muu	Temperatuur	HCT	NEU	Milline keemiaravim?
Nädal 1	21,2	1	1	0	1	1					Pred
Nädal 2	20,1	1	1	1	1	1		39	17%	4,54	V
Nädal 3	20,2	0	0	0	0	0			16,5%		C
Nädal 4	20,3	0	0	0	0	0			20,5%	1,17	
Nädal 5											
Nädal 6	21,6	0	0	0	1	1		39,6	22,6%		D
Nädal 7		0	0	0	0	0					
Nädal 8	20,6	0	0	0	0	0		38,3	31,8%	3,02	V
Nädal 9	20,7	0	0	0	0	0			32,9%	0,91	
Nädal 10	21,6	0	0	0	0	0		38,3	34,3%	1,6	C

Tabeli 5 järg

Nädal 11	22,3	0	0	0	0	0		38,5	31,2%	2,79	D
Nädal 12											
Nädal 13	22,8	0	0	0	0	0	1 (karvakadu)	38,6	38,3%	4,67	V
Nädal 14	22	1	0	1	0	1		38,7	34,8%	1,16	
Nädal 15	22	0	0	0	0	0		38,2	35,4%	3,37	C
Nädal 16	22,5	0	0	1	0	0					
Nädal 17	23	0	0	0	0	0	0	38,6			Epirubitsiin

Punane värvus – kõrvalekalle referentsist või kõrvalmõju olemasolu

0 – sümptomit ei esinenud

1 – sümptom esines

HCT – hematokrit

NEU – neutrofiilide arv x 10⁹/L

V – vinkristiin

C – tsüklofosfamiid

D – doxorubitsiin

Koer 2-l teostati 12-nädalane CHOP-keemiaravi protokoll mis koosnes kolmest tsüklist. Pikem puhkepaus (nädalad 4 ja 5) ning üksikud protokollivälised puhkenädalad (nädal 9 ja 14) jäeti vahele tugeva neutroopenia tõttu, mis selle pikema vahega keemiaravide vahel taandus. 10. nädalal oli neutrofiilide tase piisavalt lähedal minimaalsele piirile keemiaravi teostamiseks, et tsüklofosfamiidi ja furosemiidi tabletid anti omanikule koju ning ta manustas need kaks päeva planeeritust hiljem, kui oli eeldatavalt kõrgem neutrofiilide tase. CHOP-protokoll viimane keemiaravi teostati doxorubitsiini asemel epirubitsiiniga esimese ravimi kättesaamatuse tõttu.

13. nädalaks oli Koeral 2 tekkinud sebadeniidi relaps ning koeral esines difuusne karvakadu ja naha ketendus. Sellele järgnenud kolme nädala vältel taas alustati ravi tsüklosporiiniga (mis oli keemiaravi ajaks lõpetatud). Tsüklosporiini manustamise alustamisele järgnes profuusne vesine kõhulahtisus (mis juhtub iga kord, kui koeral on tekkinud ravimi manustamise vahele paus) ning ravimi andmine lõpetati enne viimast epirubitsiini manustamist, et vältida nende kahe omavahelist reageerimist ja täiendavate kõrvaltoimete teket. Teistest kliinilistest kõrvalmõjudest esines üks kord hüpertermiat, kaks korda isutust (alates keemiaraviga alustamisest), üks kord suurenenud loidust, kolm korda kõhulahtisust ning kaks korda oksendamist. Koera kaal kõikus 20,1-23 kg vahel, viimane mõõdetud kaal keemiaravi ajal oli esimesest 1,8 kg kõrgem. Kokku kestis Koer 2-e keemiaravi 17 nädalat ning lõppes 01.2025.

4.4 Koer 3

Andmed ja anamnees: Kolme aasta ja kaheksa kuu vanuse isase kuldse retriiveriga pöördui 11.2022 Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikusse vastuvõtule seoses isutuse, kõha ning väsimusega. Lisaks mainiti, et tekkinud oli turse kõripiirkonda. Kliinilisel läbivaatusel tuvastati tugevalt suurenenud alalõuaalused lümfisõlmed ning ka suurenenud abaluu-eesed lümfisõlmed, kaenla- ja õndlalümfisõlmed. Muu kliiniline läbivaatus oli leiduteta. Esimesel visiidil teostati talle biokeemiline vereanalüüs, mis oli leiduteta, ja hematoloogiline vereanalüüs, kus esines tugev leukotsütoos ($WBC\ 34,6 \times 10^9/L$) koos vasaknihkega ning monotsütoos. Röntgenülesvõtted rinnaõõnest olid leiduteta. Lümfisõlmedest koguti FNA ning saadeti Eesti Maaülikooli Veterinaarmeditsiini ja Loomakasvatuse Instituudi Veterinaaria alusteaduste ja populatsioonimeditsiini osakonda tsütoloogilisele uuringule, kust tuli kinnitus, et tegu on B-rakulise lümfoomiga ning lisaks ka vasaku alalõuaaluse lümfisõlme puhul tugeva neutrofiilse põletikuga. Lõplik diagnoos oli multitsentriline B-rakuline lümfoom. Koer 3 ravi alustati amoksitsilliini ja klavulaanhappega 19,5 mg/kg PO kaks korda päevas 10 päeva.

Koer 3-ga pöördui 10 päeva hiljem samas kliinikus seoses lümfoomiga onkoloogi vastuvõtule. Selleks hetkeks esines ikka kõhimine, koer oli isutu ning veel jõuetum kui varem.

Kliinilised tunnused: Esimesel kliinikuvisiidil onkoloogi juurde kaalus koer 36,5 kg ning ainsaks muutuseks kliinilisel läbivaatusel olid suurenenud lümfisõlmed. Kõik lümfisõlmed olid bilateraalselt suurenenud, alalõuaaluseid, abaluu-eesed ja kubemelümfisõlmi kirjeldati kui kanamunasuureid, kaenlalümfisõlmede läbimõõt oli 1,5 cm ning õndlalümfisõlmede läbimõõt 2 cm. Kõik lümfisõlmed olid palpeerimisel tihked ja kõvad.

Keemiaravi ja kõrvaltoimed: Koer 3-l teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvaltoimed ja keemiaravi ajal mõõdetud hematoloogilised väärtused on välja toodud tabelis 6. Keemiaravitsükliid möödusid plaanipäraselt, ühtegi ettenähtust pikemat puhkeperioodi vahele ei jäänud. Prednisoloonikuur teostati lühemalt: alustati 1,1 mg/kg PO üks kord päevas kolm päeva, seejärel 0,55 mg/kg PO kaks korda päevas kolm päeva, seejärel 0,27 mg/kg PO kaks korda päevas kolm päeva, mille järel prednisolooni manustamine lõpetada. Esimese keemiaravitsükli ajal manustati keemiaravimeid teises järjekorras, vahetades doxorubitsiini ja tsüklofosfamiidi manustamise nädalad, kuna tsüklofosfamiidi polnud õigel hetkel saadaval. Kliinilistest kõrvalmõjudest esines Koeral 3 ühel korral isutust, lisaks oli ta viimasel nädalal kergelt aneemiline. Koera kaal kõikus

36,5-39,5 kg vahel, viimane mõõdetud kaal oli esimesest 2,7 kg kõrgem. Kokku kestis Koer 3-e keemiaravi 15 nädalat ning lõppes 03.2023.

Tabel 6. Koer 3-le teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvalmõjud ning hematoloogilised väärtused

KOER 3	Kaal (kg)	Isutus	Loidus	Kõhulahtisus	Kõha	Oksendamine	Temperatuur	HCT	NEU	Milline keemiaravim?
Nädal 1	36,5	1	1	0	1	0		38%	31,54	V
Nädal 2		0	0	0	0	0		44,50%	5,94	D
Nädal 3	37,8	0	0	0	0	0		39,50%	4,86	C
Nädal 4		0	0	0	0	0				
Nädal 5	39,5	0	0	0	0	0		41%	4,5	V
Nädal 6	38,5	1	0	0	0	0	38,8	39,50%	3,96	C
Nädal 7	39	0	0	0	0	0		41,20%	4,91	D
Nädal 8		0	0	0	0	0				
Nädal 9	38,8	0	0	0	0	0	38,9	42,60%	4,36	V
Nädal 10	39,3	0	0	0	0	0		42,20%	3,61	C
Nädal 11	39,4	0	0	0	0	0		39,60%	4,92	D
Nädal 12		0	0	0	0	0				
Nädal 13	39,3	0	0	0	0	0	38,7	40,90%	6,71	V
Nädal 14	38,7	0	0	0	0	0		43,10%	5,11	C
Nädal 15	39,2	0	0	0	0	0		30,80%	5,2	D

Punane värvus – kõrvalekalle referentsist või kõrvalmõju olemasolu

0 – sümptomit ei esinenud

1 – sümptom esines

HCT – hematokrit

NEU – neutrofiilide arv x 10⁹/L

V – vinkristiin

C – tsüklofosfamiid

D – doxorubitsiin

4.5 Koer 4

Andmed ja anamnees: Nelja aasta ja kuue kuu vanuse isase kuldse retriiveriga pöörduti 02.2023 Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikusse vastuvõtule seoses veritsusega vasakust esikäpast, kust kuu aega tagasi oli kirurgiliselt eemaldatud varvastevaheline tsüst. Omanik kurtis ka uudismoodustise üle, mis oli tekkinud vasakule abaluupiirkonda. Varasemas ajaloos kirjeldati lümfisõlmede suurenemist juba 08.2022. Kliinilisel läbivaatusel tuvastati palpeeritavate lümfisõlmede suurenemine, kerge hüpertermia (39,4°C) ja murdunud vasaku esijala 5. varba küüs. Hematoloogilistes ja biokeemilistes vereproovides oli ainsaks leiuks kerge neutrofiilia. Röntgenülesvõtted rinnaõõnest olid leiduteta. Vasakust alalõuaalusest, abaluu-eesest ja

kubemelümfisõlmest koguti FNA-ga tsütoloogia, mis saadeti Eesti Maaülikooli Veterinaarmeditsiini ja Loomakasvatuse Instituudi Veterinaaria alusteaduste ja populatsioonimeditsiini osakonda tsütoloogilisele uuringule. Lõplik diagnoos oli multitsentriline B-rakuline lümfoom. Koer 4-le väljastati firokoksiib 5,9 mg/kg juhustega anda seda siis, kui koer tundub valulik.

Koer 4-ga pöördui neli päeva hiljem samas kliinikus seoses lümfoomiga onkoloogi vastuvõtule. Koera enesetunne oli püsinud vahepeal endine.

Kliinilised tunnused: Esimesel kliinikuvisiidil onkoloogi juurde kaalus koer 38,9 kg. Kliinilisel läbivaatusel tuvastati tugevalt suurenenud alalõuaalused lümfisõlmed (vasak 4 cm ja parem 3 cm läbimõõduga), abaluu-eessed lümfisõlmed (vasak 4,5 cm ja parem 3 cm läbimõõduga), kaenlalümfisõlmed (mõlemad 1 cm läbimõõduga ja pehmed), kubemelümfisõlmed (vasak 4 cm ja parem 3 cm läbimõõduga) ning õndlalümfisõlmed (mõlemad 2,5-3 cm läbimõõduga). Muu kliiniline läbivaatus oli leitudeta.

Keemiaravi ja kõrvaltoimed: Koer 4-l teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvaltoimed ja keemiaravi ajal mõõdetud hematoloogilised väärtused on välja toodud tabelis 7. Liigsed puhkenädalad (nädal 3 ja 5) tekkisid vahele esinenud neutropeenia tõttu. Kaks järjestikust tsüklofosfamiidi manustamist toimusid seetõttu, et omanikul polnud võimalik 4. nädalal intravenoosseks keemiaraviks koera kliinikusse tuua. Koeral 4-l esines üks kord isutus, loidust ja oksendamist, lisaks esines tal ühel korral kerge hüpertermia (39,4°C). Ühel korral oli esinenud ka kõhulahtisust, kuigi omanikud seostasid ise seda koera jaoks võõra toidu söömisega. 16. nädalal tuvastati kliinilisel läbivaatusel vasaku esijäseme 4. ja 5. varba vahel tekkinud fistul, mistõttu sai Koer 4 kaks nädalat amoksitsilliini klavulaanhappega 20,3—26,8 mg/kg kaks korda päevas (ühe nädala möödumisel langetati doosi). Hematoloogilistest kõrvalekalletest esines kuus korda aneemiat, kaks korda neutropeeniat ning üks kord neutrofiiliat. Koera kaal kõikus 37,2-40,5 kg vahel, viimane mõõdetud kaal oli esimesest 1,3 kg madalam. Kokku kestis Koer 4 keemiaravi 18 nädalat ning lõppes 06.2023.

Tabel 7. Koer 4-le teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvalmõjud ning hematoloogilised väärtused

KOER 4	Kaal (kg)	Isutus	Loidus	Kõhulahtisus	Kõha	Oksendamine	Muu	Temperatuur	HCT	NEU	Milline keemiaravim?
Nädal 1	38,9	0	0	0	0	0			45,10%	6,52	V
Nädal 2	38,3	0	0	0	0	0			39,90%	3,1	C
Nädal 3	38,6	0	0	0	0	0		39,2	37,80%	1,62	
Nädal 4	38,9	0	0	0	0	0			36,70%	11,33	C
Nädal 5	39,6	0	0	1	0	0		39,2	34,30%	2,35	
Nädal 6	40,5	0	0	0	0	0		38,3	38,80%	5,93	D
Nädal 7		0	0	0	0	0					
Nädal 8	38,2	0	0	0	0	0					V
Nädal 9	39,1	0	0	0	0	0			38,20%	6,46	C
Nädal 10	38,5	0	0	0	0	0		39,4	36,60%	5,4	D
Nädal 11		0	0	0	0	0					
Nädal 12	37,7	1	1	0	0	0			34,90%	8,82	V
Nädal 13		0	0	0	0	0			39,70%	4,4	C
Nädal 14	37,3	0	0	0	0	1			40,10%	4,52	D
Nädal 15											
Nädal 16	37,3	0	0	0	0	0	Fistul vasaku esijäseme 4. ja 5. varba vahel		35,30%	13,19	V
Nädal 17	37,2	0	0	0	0	0			36,30%	6,14	C
Nädal 18	37,6	0	0	0	0	0			42,40%	4,3	D

Punane värvus – kõrvalekalle referentsist või kõrvalmõju olemasolu

0 – sümptomit ei esinenud

1 – sümptom esines

HCT – hematokrit

NEU – neutrofiilide arv x 10⁹/L

V – vinkristiin

C – tsüklofosfamiid

D – doxorubitsiin

4.6 Koer 5

Andmed ja anamnees: Üheksa aasta ja kümne kuu vanuse isase Saksa lambakoeraga pöörduiti 04.2024 Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikusse esmasele onkoloogi vastuvõtule seoses multitsentrilise B-rakulise lümfoomi diagnoosiga. Lümfoom diagnoositi FNA-ga kogutud tsütoloogia alusel Eesti Maaülikooli Veterinaarmeditsiini ja Loomakasvatuse Instituudi Veterinaaria alusteaduste ja populatsioonimeditsiini osakonnas. Varasemat haiguslugu antud süsteemis koeral ei olnud, kuid varasemaks pöördumise põhjuseks oli olnud isutus ja generaliseerunud loidus.

Kliinilised tunnused ja diagnostika: Esimesel kliinikuvisiidil onkoloogi juurde kaalus koer 50,2 kg. Kliinilisel läbivaatusel esinenud kõrvalekaldeid ei kirjeldatud. Esmastes vereproovides esines

hematoloogias kerge trombotsütopeenia ja aneemia ning biokeemilistes kergelt tõusnud maksaensüümid [Alaniini transaminaas 288 U/L (referentsväärtused 10-125 U/L) ning aluseline fosfataas 335 U/L (referentsväärtused 23-212 U/L)].

Keemiaravi ja kõrvaltoimed: Koer 5-l teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvaltoimed ja keemiaravi ajal mõõdetud hematoloogilised väärtused on välja toodud tabelis 8. Koer 5-l teostatud keemiaravi ei toimunud standardse CHOP-protokolli järgi, vaid ravimite järjekordasid muudeti seoses ravimite kättesaadavusega. Sama põhjuse tõttu manustati Koer 5-le 4. nädalal vinkristiini asemel vinblastiini. Ainus liigne puhkenädal 3. nädalal tekkis seoses arsti haigestumisega. Alates 8. nädalast teostati koerale intravenooset keemiaravi sedatsiooniga, kuna ta polnud piisavalt rahuliku iseloomuga, et talle ärkvelolekus turvaliselt ja piisava aja jooksul keemiaravimeid manustada. Kõigil kordadel kasutati sedatsiooniks deksmedetomidini 2 µg/kg ja butorfanooli 0,3 mg/kg, manustatuna ühe süstina intramuskulaarselt. Koer 5-l jälgitud kliinilistest kõrvalmõjudest esines ainsana kahel korral kergelt hüpertermiat (39,4°C). Hematoloogilistest kõrvalmõjudest esines tal viis korda aneemiat, üks kord neutropeeniat ja üks kord neutrofiiliat. Koera kaal kõikus 47-53,3 kg vahel, viimane mõõdetud kaal oli esimesest ühe kilogrammi võrra madalam. Kokku kestis Koer 5-e keemiaravi 16 nädalat ning lõppes 08.2024.

Tabel 8. Koer 5-le teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvalmõjud ning hematoloogilised väärtused

KOER 5	Kaal (kg)	Isutus	Loidus	Kõhulahtisus	Kõha	Oksendamine	Temperatuur	HCT	NEU	Milline keemiaravim?
Nädal 1	50,2	0	0	0	0	0		35,90%	8,34	D
Nädal 2	47	0	0	0	0	0		41%	11,19	C
Nädal 3		0	0	0	0	0				
Nädal 4	47,9	0	0	0	0	0		35,70%	2,75	Vinblastiin
Nädal 5		0	0	0	0	0				
Nädal 6	51,8	0	0	0	0	0	39			V
Nädal 7	51,1	0	0	0	0	0		37%	3,48	C
Nädal 8	53,3	0	0	0	0	0		37,20%	12,03	D
Nädal 9		0	0	0	0	0				
Nädal 10	50,5	0	0	0	0	0	39,4	40,30%	16,88	C
Nädal 11	49,8	0	0	0	0	0		36,40%	8,24	V

Tabeli 8 järg

Nädal 12	50,7	0	0	0	0	0	39,4	36,60%	5,68	D
Nädal 13		0	0	0	0	0				
Nädal 14		0	0	0	0	0				C
Nädal 15	48,6	0	0	0	0	0		39,10%	4,15	V
Nädal 16	49,2	0	0	0	0	0	39,2	39,60%	6,42	D

Punane värvus – kõrvalekalle referentsist või kõrvalmõju olemasolu

0 – sümptomit ei esinenud

1 – sümptom esines

HCT – hematokrit

NEU – neutrofiilide arv x 10⁹/L

V – vinkristiin

C – tsüklofosfamiid

D – doxorubitsiin

4.7 Koer 6

Andmed ja anamnees: Kolme aasta ja nelja kuu vanuse isase Saksa lambakoeraga pöörduti 09.2024 esmaliini loomakliinikusse seoses kahe ümara uudismoodustisega lõua all. Loomakliinikus kahtlustati süljenäärpõletikku ning koerale määrati raviks amoksitsilliin klavulaanhappega 17 mg/kg kaks korda päevas 10 päeva ning prednisoloon 0,56 mg/kg üks kord päevas viis päeva. Koera enesetunne halvenes ning kaks nädalat hiljem pöörduti Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikusse seoses hingamisraskustega, isutusega, kõhulahtisusega ja umbes ühe kuu kestnud polüuuria ja polüdipsiaga.

Koer 6-le teostatud biokeemilistes vereproovides leiti madal üldvalk (49 g/L, referentsväärtused 52-82 g/L), kõrgealaniini transaminaas (165 U/L, referentsväärtused 10-125 U/L), madal kolesteroolitase (2,35 mmol/L, referentsväärtused 2,84-8,26 mmol/L) ja kõrge CRP (72 mg/L, referentsväärtus 0-10 mg/L). Hematoloogilises vereproovis esines leukotsütoos (WBC 16,6 x 10⁹/L), neutrofiilia paremnihkega, basofiilia ja trombotsütoopenia. Rinnaõhne röntgenpildil jäi kahtlus mediastinaalse lümfisõlme suurenemisele, trahhea oli nihkunud dorsaalselt. Alalõuaalustest, kaenla- ja õndlalümfisõlmedest koguti FNA-ga tsütoloogia, mis saadeti Eesti Maaülikooli Veterinaarmeditsiini ja Loomakasvatuse Instituudi Veterinaaria alusteaduste ja populatsioonimeditsiini osakonda ning VetCyto (©VetCyto, Läti) tsütoloogialaborisse. Lõplikuks diagnoosiks oli multitsentriline B-rakuline lümfoom.

Kliinilised tunnused: Esimesel kliinikuvisiidil kaalus koer 41,2 kg. Kliinilisel läbivaatusel tuvastati tahhükardia (südamelöögisagedusega 140), generaliseerunult suurenenud lümfisõlmed, millest

suurimad olid alalõuaalused lümfisõlmed, hüpertermia (39,7°C) ning ulatuslik verevalum ventraalsel kõhul.

Keemiaravi ja kõrvaltoimed: Koer 6-l teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvaltoimed ja keemiaravi ajal mõõdetud hematoloogilised väärtused on välja toodud tabelis 9. Viimasel kahel keemiaravitsükli (nädalad 9-12 ning nädalad 13-16) vahetati tsüklofosfamiidi ja doxorubitsiini manustamise korrad, kuna tegu oli pühadeajaga ning nii langes suukaudse keemiaravi manustamine päevadele, kui loomakliinik oli suletud. Intravenoosne keemiaravi teostati sedatsiooniga, kuna koera iseloomu tõttu polnud seda turvalisel viisil võimalik ärkvelolekus teha. Sedatsiooniks kasutati alati deksmedetomidini 2 µg/kg ja butorfanooli 0,3 mg/kg, manustatuna ühe süstina intramuskulaarselt.

Tabel 9. Koer 6-le teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvalmõjud ning hematoloogilised väärtused

KOER 6	Kaal (kg)	Isutus	Loidus	Kõhulahtisus	Kõha	Oksendamine	Muu	Temperatuur	HCT	NEU	Milline keemiaravim?
Nädal 1	41,2	1	1	1	0	0		39,7	37,20%	12,4	V
Nädal 2	40,5	0	0	1	0	0		38,7	37,90%	5,7	C
Nädal 3	39,3	0	0	0	0	0		39,5	39,90%	6,7	D
Nädal 4		0	0	0	0	0					
Nädal 5	42,3	0	0	0	0	0		39,3	39,90%	8,86	V
Nädal 6	43	0	0	0	0	0			41,40%	6,01	C
Nädal 7	42,7	0	0	0	0	0	1 (stügelus)	38,8	43,90%	6,6	D
Nädal 8		1	0	0	0	0					
Nädal 9	44,4	0	0	0	0	0		39,2	42,70%	8,73	V
Nädal 10	44	0	0	0	0	0		39,1	40,60%	2,77	D
Nädal 11		0	0	0	0	0					
Nädal 12	44,6	0	0	0	0	0		40,2	48,40%	7,39	C
Nädal 13	45,3	0	0	0	0	0			46,50%	2,91	D
Nädal 14		0	0	0	0	0					
Nädal 15	45,6	0	0	0	0	0		39,6	47,10%	7,98	V
Nädal 16	44,3	1	0	0	0	0	1 (stügelus)		47,30%	3,46	C

Punane värvus – kõrvalekalle referentsist või kõrvalmõju olemasolu

0 – sümptomit ei esinenud

1 – sümptom esines

HCT – hematokrit

NEU – neutrofiilide arv x 10⁹/L

V – vinkristiin

C – tsüklofosfamiid

D – doxorubitsiin

Kliinilistest kõrvalmõjudest esines Koeral 6 kahel korral isutust ning kolmel korral hüpertermiat. Kahel korral tekkis koeral ka sügelus ja varbavahede näkitsemine, mille puhul määrati mõlemal korral koduseks raviks oklatsitiniib 0,56 mg/kg kaks korda päevas seitsmeks päevaks. Hematoloogilistest kõrvalekalletest esines kaks korda neutropeeniat. Koera kaal kõikus 39,3-45,6 kg vahel, viimane mõõdetud kaal oli esimesest 3,1 kg võrra kõrgem. Kokku kestis Koer 5-e keemiaravi 16 nädalat ning lõppes 01.2025.

4.8 Koer 7

Andmed ja anamnees: Seitsme aasta ja ühe kuu vanuse isase kastreeritud Berni alpi karjakoeraga pöörduiti 09.2023 Maxi Lemmikloomakliinikusse seoses kõhimise ja pindmiste lümfisõlmede suurenemisega. Muid kliinilisi nähte ei esinenud, koera temperatuur oli 39,2°C. Rinnaõõne röntgenülesvõtetel täheldati muutuseid kopsstruktuuris ning tõstetud trahheat. IDEXX SNAP *Leptospira* (Ameerika Ühendriigid) kiirtest andis nõrgalt positiivse tulemuse, mistõttu raviks määrati doksütsükliin 5 mg/kg kaks korda päevas 14 päeva. Preskapulaarsetest lümfisõlmedest koguti FNA-ga tsütoloogilised proovid, mis saadeti LABOKLIN laborisse tsütoloogiliseks uuringuks ning PARR-testiks. Uuringute tulemusel diagnoositi multitsentriline B-rakuline lümfoom. Kaks nädalat hiljem pöörduiti Koer 7-ga onkoloogi vastuvõtule esmaseks konsultatsiooniks ja keemiaravi teostamiseks.

Kliinilised tunnused: Esimesel kliinikuvisiidil kaalus koer 34,4 kg. Kliinilisel läbivaatusel tuvastati suurenenud alalõuaalused lümfisõlmed (vasak 2,5 cm ja parem 3 cm läbimõõduga), abaluu-eesed lümfisõlmed (vasak 2,5 cm ja parem 5 cm läbimõõduga), vasak kaenlalümfisõlm (1,5 cm läbimõõduga), kubemelümfisõlmed (mõlemad 2,5-3 cm läbimõõduga) ning õndlalümfisõlmed (mõlemad 3 cm läbimõõduga). Muu kliiniline läbivaatus oli leiduteta.

Keemiaravi ja kõrvaltoimed: Koer 7-l teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvaltoimed ja keemiaravi ajal mõõdetud hematoloogilised väärtused on välja toodud tabelis 10. 4-tsükliline CHOP-keemiaraviprotokoll teostati ilma muudatusteta raviskeemi või puhkenädalate kestusesse või asetusse. Koeral 7 esines neli korda kõhulahtisust, mille tõttu talle manustati ka varasemalt kirjeldatud skeemi järgi metronidasooli. Kahel korral esines hüpertermiat, viiel korral aneemiat ja üks kord neutrofiiliat. Koera kaal kõikus 33,8-38,5 kg vahel, viimane mõõdetud kaal oli esimesest 3,6 kg võrra kõrgem. Kokku kestis Koer 7-e keemiaravi 15 nädalat ning lõppes 01.2024.

Tabel 10. Koer 7-le teostatud keemiaraviprogramm, esinenud kõrvalmõjud ning hematoloogilised väärtused

KOER 7	Kaal (kg)	Isutus	Loidus	Kõhulahtisus	Kõha	Oksendamine	Temperatuur	HCT	NEU	Milline keemiaravim?
Nädal 1	34,4	0	1	0	1	0	39,2	42%	12,62	V
Nädal 2	33,8	0	0	0	0	0		36,50%	8,9	C
Nädal 3		0	0	0	0	0		34,90%	7,71	D
Nädal 4		0	0	0	0	0				
Nädal 5	35,2	0	0	0	0	0	38,9	36,40%	12,46	V
Nädal 6	36	0	0	0	0	0	39,6	37,20%	3,66	C
Nädal 7	36,5	0	0	0	0	0	39,3	39,60%		D
Nädal 8		0	0	0	0	0				
Nädal 9	38,5	0	0	0	0	0	38,9	42,30%	7,21	V
Nädal 10	38,2	0	0	1	0	0	38,9	43,60%	4,33	C
Nädal 11	38	0	0	0	0	0		45,90%	6,18	D
Nädal 12										
Nädal 13	37,5	0	0	1	0	0		47,70%	4,61	V
Nädal 14		0	0	1	0	0		47,60%	3,29	C
Nädal 15	38	0	0	1	0	0		49,90%	4,97	D

Punane värvus – kõrvalekalle referentsist või kõrvalmõju olemasolu

0 – sümptomit ei esinenud

1 – sümptom esines

HCT – hematokrit

NEU – neutrofiilide arv x 10⁹/L

V – vinkristiin

C – tsüklofosfamiid

D – doxorubitsiin

4.9 Haigusjuhtude kokkuvõte

Kliinikusse pöördumise sagedaseimateks põhjusteks oli isutus, loidus ja suurenenud lümfisõlmed (tabel 11). Kuuel koeral seitsmest kirjeldasid omanikud järsult tekkinud uudismoodustisi, mis kolme koera puhul olid vaid kaelal (submandibulaarsed lümfisõlmed) ning kolmel koeral lisaks ka mujal (preskapulaarsed, aksillaarsed ja inguinaalsed lümfisõlmed). Esimesel kliinikuvisiidil kirjeldati veterinaari poolt kuuel koeral multifokaalselt suurenenud ja tihkeid lümfisõlmi (igal koeral olid vähemalt kahe regiooni lümfisõlmed suurenenud), isegi kui esimeses anamneesis oli mainitud vaid submandibulaarsete lümfisõlmede suurenemist. Vaid ühel koeral (Koer 5) ei esinenud lümfadenopaatiat.

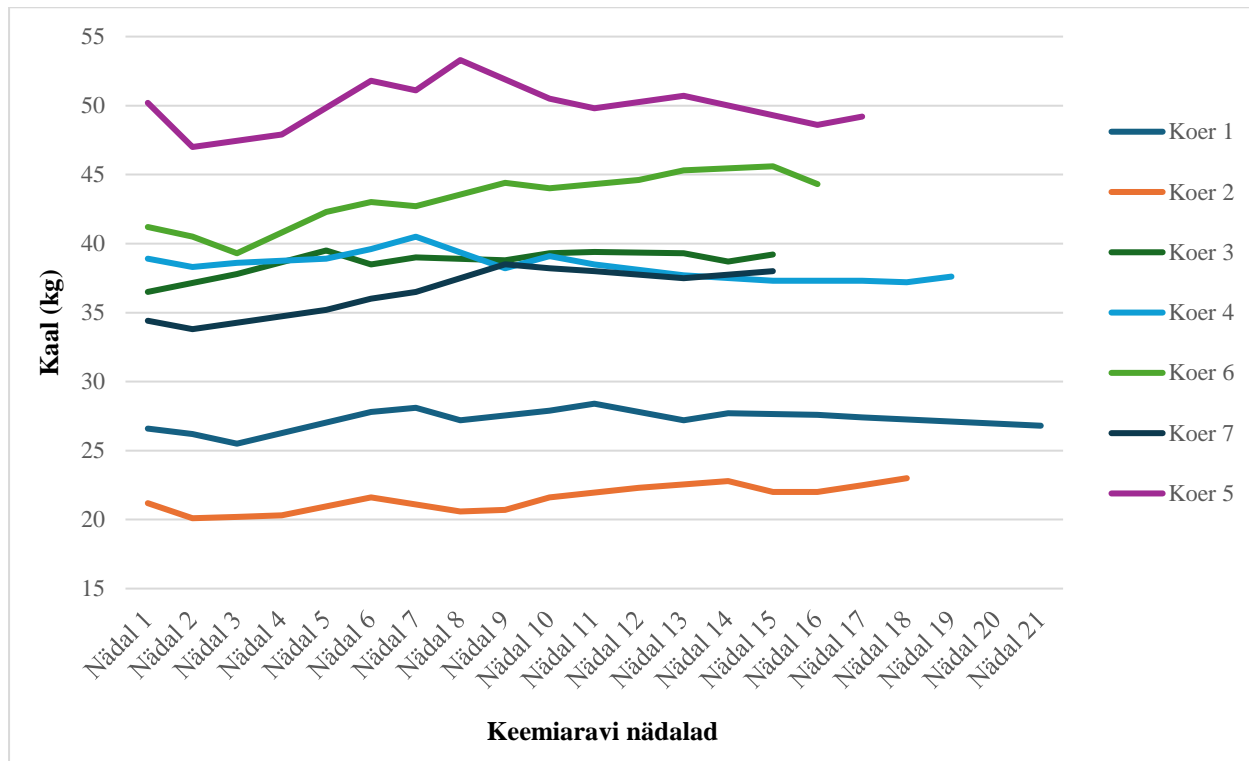
Tabel 11. Uuringus osalenud koerte põhjused loomakliinikusse pöördumiseks

Nr	Suurenenud submandibulaarsed lümfisõlmed	Generaliseerunud suurenenud lümfisõlmed	Loidus	Isutus	Oksendamine	Kõhulahtisus	Kõha	Raskused hingamisel	Polüuuria/polüdipsia
Koer 1	+								
Koer 2		+	+		+	+	+		
Koer 3	+		+	+			+		
Koer 4		+							
Koer 5			+	+					
Koer 6	+			+		+		+	+
Koer 7		+					+		

Lümfoomi diagnoos saavutati kõigil uuringus osalenud koertel peennõelaaspiraadiga tsütoloogia kogumise ning tsütoloogilise uuringu kaudu. Kuuel juhul saadeti tsütoloogiline proov Eesti Maaülikooli Veterinaarmeditsiini ja Loomakasvatuse Instituudi Veterinaaria alusteaduste ja populatsioonimeditsiini osakonda, kus diagnoosi kinnitas veterinaarpatoloog. Nendest kuuest kahel saadeti tsütoloogiline proov veel täiendavalt LABOKLIN laborisse (©LABOKLIN GMBH & CO. KG, Saksamaa) ning ühel juhul VetCyto (©VetCyto, Läti) tsütoloogialaborisse. Ühel korral saadeti tsütoloogiline proov ainult LABOKLIN laborisse. Kahe koera tsütoloogilistel proovidel (Koer 2 ja Koer 7) teostati LABOKLIN-is ka PARR-uuring, et kinnitada lümfoomi diagnoos. Kõigi uuringus osalenud koerte lõplik diagnoos oli multitsentriline B-rakuline lümfoom.

Koerte algkaalu ja lõppkaalu vahe oli keskmiselt 2 kg, keskmine erinevus algkaalust oli 6% (0,75%-10,9% erinevus). Viis koera kaalusid keemiaravi lõpus rohkem kui alguses (0,2-3,6 kg võrra), kaks koera vähem kui alguses (1-1,3 kg võrra). Keskmiselt kaalusid koerad keemiaravi lõpus 4,5% rohkem kui alguses. Kaalus kaotasid Koer 4 võrreldes algkaaluga 3,3% ja Koer 5 võrreldes algkaaluga 2%. Kõige enam muutus kaal Koer 5-l ja Koer 6-l, olles keemiaravi vältel kuni 6,3 kg erinevusega. Kõige vähem muutus kaal Koer 1-l, olles keemiaravi vältel 2,9 kg erinevusega. Keskmine maksimaalse ja minimaalse kaalu vahe oli 4,3 kg, mis moodustas keskmisest kaalust 11,8%. Koerte kaalud keemiaravi vältel on välja toodud joonises 4 ning kaalude muutumine võrreldes algkaaluga tabelis 12.

Joonis 4. Uuringus osalenud koerte kaal CHOP-keemiaraviprotopkollil vältel.



Tabel 12. Uuringus osalenud koerte kaalude muutumine võrreldes alkaaluga CHOP-keemiaraviprotopkollil vältel.

	Koer 1	Koer 2	Koer 3	Koer 4	Koer 5	Koer 6	Koer 7
Alkaal	26,6 kg	21,2 kg	36,5 kg	38,9 kg	50,2 kg	41,2 kg	34,4 kg
Nädal 2	-1,50%	-5,20%		-1,50%	-6,40%	-1,70%	-1,80%
Nädal 3	-4,10%	-4,70%	+3,6%	-0,80%		-4,60%	
Nädal 4		-4,20%		0%	-4,60%		
Nädal 5			+8,2%	+1,8%		+2,7%	+2,3%
Nädal 6	+4,5%	+1,9%	+5,5%	+4,1%	+3,2%	+4,4%	+4,7%
Nädal 7	+5,6%		+6,8%		+1,8%	+3,6%	+6,1%
Nädal 8	+2,3%	-2,80%		-1,80%	+6,2%		
Nädal 9		-2,30%	+6,3%	+0,5%		+7,8%	+11,9%
Nädal 10	+4,9%	+1,9%	+7,7%	-1,00%	+0,6%	+6,8%	+11,0%
Nädal 11	+6,8%	+5,2%	+7,9%		+0,8%		+10,5%

Tabeli 12 järg

Nädal 12				-3,10%	+1,0%	+8,3%	
Nädal 13	+2,3%	+7,5%	+7,7%			+9,95%	+9,0%
Nädal 14	+4,1%	+3,8%	+6,0%	-4,10%			
Nädal 15		+3,8%	+7,4%		+3,2%	+10,7%	+10,5%
Nädal 16	+3,8%	+6,1%		-4,10%	+2,0%	+7,5%	
Nädal 17	+3%	+8,5%		-4,40%			
Nädal 18				-3,30%			
Nädal 19							
Nädal 20							
Nädal 21	+0,8%						

Punane värv – kaalu langemine võrreldes algkaaluga

CHOP-keemiaravi protokoll ajal esinenud kõrvalmõjud, nende esinemissagedus ja kirjeldav statistika on välja toodud tabelis 12. Tabelisse ei lisatud esinevaid sümptomeid või hematoloogilisi kõrvalkaldeid, mis esinesid enne esimest keemiaravi või pärast keemiaravi lõppu. Tabelist on kõrvale jäetud aneemia osas (madal HCT) Koer 2, kellel olevat juba varasemalt olnud probleeme aneemiaga, lisaks jäeti välja üks Koer 2-l esinenud kõhulahtisusejuhtum, kuna seda seostati rohkem tsüklosporiiniravi taasalustamise kui keemiaraviga. Keemiaraviga ei seostatud samuti Koer 4-l esinenud fistuli teket.

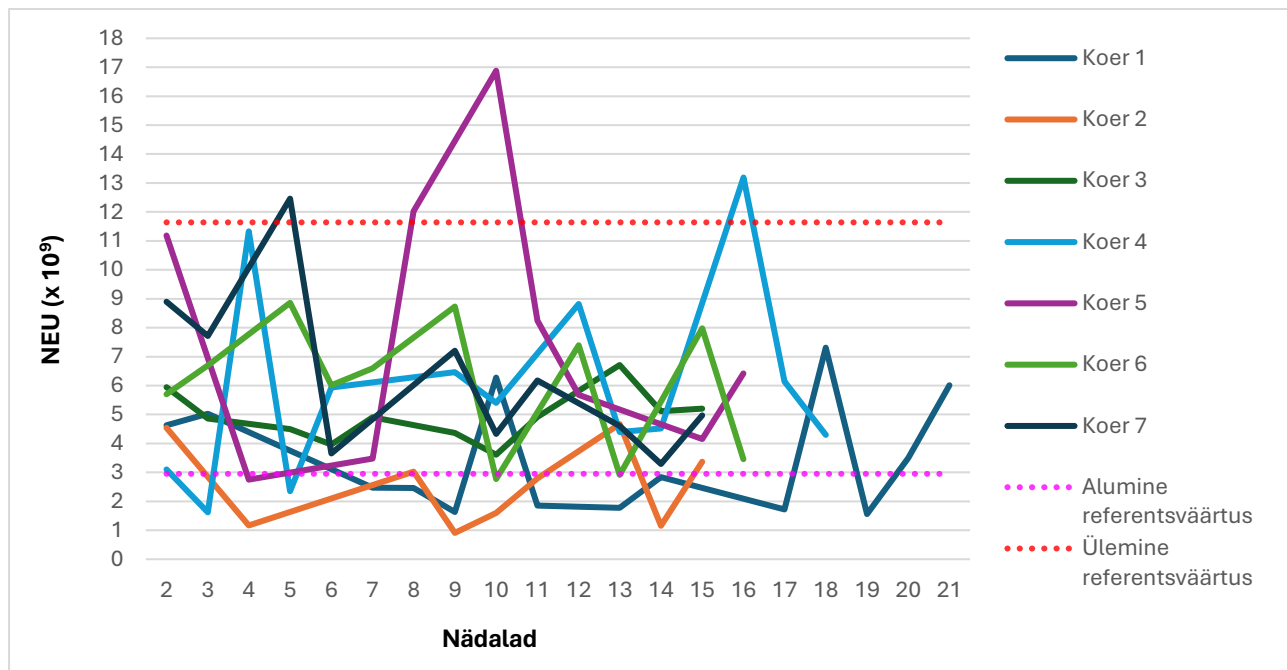
Tabell 12. Uuringus osalenud koertel CHOP-keemiaravi protokoll ajal esinenud kõrvalmõjud, nende esinemissagedus ja kirjeldav statistika.

	Mitu korda esines	Mitmel koeral esines	Valimi arv	Mitmel % valimist esines	Keskmine esinenud kordade arv tabandunud koertel	Mitu korda esines valimis keskmiselt
Neutropeenia	18	6	7	85,7	3,0	2,6
Madal HCT	16	4	6	66,7	4,0	2,7
Hüpertermia	9	5	7	71,4	1,8	1,3
Kõhulahtisus	7	3	7	42,9	2,3	1,0
Isutus	6	4	7	57,1	1,5	0,9
Neutrofiilia	4	3	7	42,9	1,3	0,6
Oksendamine	4	2	7	28,6	2,0	0,6
Loidus	2	2	7	28,6	1,0	0,3
Kõha	2	1	7	14,3	2,0	0,3
Sügelus	2	1	7	14,3	2,0	0,3
Kaahukadu 5-10% võrreldes algkaaluga	2	2	7	28,6	1,0	0,3
Karvakadu	1	1	7	14,3	1,0	0,1

CHOP-keemiaravi protokollil teostamise vältel ilmnes kordade arvu põhjal kõrvalmõjudest enim neutropeeniat. Neutropeeniat esines viiel koeral seitsmest (71,4%), tabandunud koertel esines keemiaravi protokollil vältel neutropeeniat keskmiselt 3,6 korda. Kogu valimi põhjal esines neutropeeniat igal koeral keskmiselt 2,6 korda. Teistest hematoloogilistest kõrvalmõjudest esines aneemiat ehk madalat hematokritti 66,7% koertest. Neutrofiiliat esines kolmel koeral (42,9%).

Kliinilistest kõrvalmõjudest esines enim hüpertermiat, tekkides vähemalt ühel korral 71,4% koertest. Keskmise hüpertermia esinemissagedus tabandunud koertel oli 1,8 korda CHOP-keemiaravi protokollil vältel, kõigi koerte põhjal esines seda keskmiselt 1,3 korda ravi jooksul. Teistest kliinilistest kõrvalmõjudest esines sagedamini isutus (57,1% koertest vähemalt ühe korra) ja kõhulahtisust (42,9% koertest vähemalt ühe korra).

Neutrofiilide arv esines keemiaravi protokollil vältel suuri kõikumisi (vahesid kõrgeima ja madalaima tulemuse vahel). Kõige suuremad kõikumised esinesid Koer 5-l, olles keemiaravi vältel kuni $14,13 \times 10^9/L$ erinevusega (joonis 5). Kõige väiksemad kõikumised esinesid Koer 3-l, olles $3,1 \times 10^9/L$ erinevusega. Uuringus osalenud koerte keskmine neutrofiilide arvu vahe oli $7,65 \times 10^9/L$.



NEU – neutrofiilide üldarv

Joonis 5. Neutrofiilide üldarv CHOP-keemiaravi protokollil vältel.

Kõigil uuringus osalenud koertel esines CHOP-keemiaravi protokolliga teostamise ajal vähemalt üks kord kõrvalmõjusid, peamiselt hematoloogilisi kõrvaltoimeid. Ühel koeral (Koer 1) ei esinenud CHOP-keemiaravi protokolliga vältel mitte ühtegi kliinilist kõrvaltoimet. Kliinilisi kõrvaltoimeid (hüpertermia, isutus, loidus, kõhulahtisus, köha, oksendamine, sügelus, kaalukadu >5% algkaalust või karvakadu) esines kokku 35 korda, jaotatuna kuue koera peale. Nendest moodustasid gastrointestinaalsed kõrvaltoimed (isutus, oksendamine või kõhulahtisus) 18 juhtu, mis on 17,8% kõigist esinenud kõrvaltoimetest. Hematoloogilisi kõrvaltoimeid (neutropeenia, madal HCT ja neutrofiilia) esines kokku 38 korda, jaotatuna seitsme koera peale. Hematoloogilised kõrvaltoimed moodustasid 52,1% kõigist kõrvaltoimetest, millest neutropeenia 24,7% kõigist kõrvaltoimetest ja üldine müelosupressioon (kas neutropeenia või aneemia) 46,8% kõigist kõrvaltoimetest. Müelosupressiooni esines vähemalt ühe korra kõigil seitsmel uuringus osalenud koeral.

Kokku registreeriti uuringus osalenud seitsmel koeral CHOP-keemiaravi protokolliga teostamise ajal esinenud kõrvalmõjusid 73, ehk 10,4 ühe patsiendi või ühe CHOP-keemiaravi protokolliga läbiviimise kohta. Keskmise kõrvaltoime jälgimise aeg oli 16 nädalat (esimese nädala kõrvaltoimeid ei arvestatud, kuna keemiaraviga polnud veel alustatud). Enim kõrvaltoimeid esines Koer 2-l, kellel esines kõrvaltoimeid ilma HCT väärtuseid arvestamata 18 korda. Kõige vähem esines kõrvaltoimeid Koer 3-l, kellel esines neid vaid kaks korda (üks kord isutus ja üks kord madal HCT). Mitte ühtegi koera ei hospitaliseeritud CHOP-keemiaravi protokolliga teostamise ajal.

Kõrvaltoimete jaotumine raskusastmete põhjal VCOG-CTCAE klassidesse on toodud tabelis 13. Kõigist esinenud kõrvaltoimetest 65 ehk 89% kuulusid 1. klassi ehk tegu oli kergekujuliste kõrvaltoimete jaotusega, need mõjutasid vähemalt ühe korra kõiki seitsmet uuringus osalenud koera. Kuus kõrvaltoimeid ehk 9,6% kuulusid 2. klassi ehk tegu oli mõõdukate kõrvaltoimete jaotusega. Siia kuulusid kaks neutropeeniat (neutrofiilide arv $1-1.5 \times 10^9$), üks hüpertermia ($40,2^\circ\text{C}$), kolm kõhulahtisust mis kestsid kauem kui 24h ning üks karvakadu, mille puhul oli tegu diffuusse probleemiga. 2. klassi kõrvaltoimeid esines kolmel koeral ehk 42,9% valimist, nendest viis esines Koer 2-l. Üks kõrvaltoimeid (1,4% kõigist kõrvaltoimetest) kuulus VCOG-CTCAE järgi 3. klassi ning tegu oli neutropeeniaga, mis jäi vahemikku $0.5-0.99 \times 10^9$. See esines samuti Koer 2-l.

Tabel 13. Uuringus esinenud kõrvalmõjude jaotumine VCOG-CTCAE klasside järgi

	1. klass	2. klass	3. klass	4. klass	5. klass
Neutropeenia	15	2	1	0	0
Madal HCT	16	0	0	0	0
Hüpertermia	8	1	0	0	0
Kõhulahtisus	5	2	0	0	0
Isutus	6	0	0	0	0
Neutrofiilia	4	0	0	0	0
Oksendamine	4	0	0	0	0
Loidus	2	0	0	0	0
Kõha	2	0	0	0	0
Sügelus	2	0	0	0	0
Kaahukadu	2	0	0	0	0
Karvakadu	0	1	0	0	0

HCT – hematokrit

5. ARUTELU

Perioodil 12.2022-01.2025 külastas Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikut ja Maxi Lemmikloomakliinikut seitse lümfoomiga koera, kellele teostati keemiaravi CHOP-keemiaraviprotokolli järgi täies ulatuses 12- või 16-nädalase protokolli põhjal. Uuringus jälgiti iganädalaselt koerte enesetunnet ja hematoloogilisi parameetreid, kokku võeti arvesse 112 nädala sissekandeid. Kõrvalmõjusid esines selle perioodi vältel 73, millest 38 (52,1%) olid hematoloogilised kõrvalekalded ja 35 (47,9%) kliinilised kõrvalmõjud. Gastrointestinaalsed kõrvalmõjud moodustasid kõigist kõrvalmõjudest 17,8%, müelosupressiivsed 46,8%. Kõrvalmõjud esinesid vähemalt ühe korra kõigil uuringus osalenud koertel. Chavalle jt (2022) 155 koeraga uuringus esines kõrvalmõjusid 80% koertest, millest 14,8% olid gastrointestinaalsed ja 20% müelosupressiivsed. Hawkes jt (2024) uuringus esines CHOP-19 protokolli järgi keemiaravi saanud koertest 86,2%-l kõrvalmõjusid ning CHOP-25 protokolli järgi keemiaravi saanud koertest 91,4%-l kõrvalmõjusid. Mõlemas uuringus osalenud koertest vajasid osad hospitaliseerimist, esimeses 23,9% koertest ning teises 17,5% koertest. Kõrvalmõjude esinemine keemiaravi ajal on seega sage nähtus ning kõrvalmõjud tekivad vähemalt ühe korra enamikel keemiaravi saavatel koertel. Erinevused antud uuringuga tulenevad tõenäoliselt antud uuringu väikesest populatsioonist, mistõttu iga patsient moodustas kõigist patsientidest 1/7 ehk 14,3%. Samuti võis see väike populatsioon mõjutada kõrvalmõjude erinevate tüüpide (müelosupressiivsed, gastrointestinaalsed, üldised) esinemissagedust. Antud uuringus ei vajanud ükski koer hospitaliseerimist, mis võib tuleneda lisaks väikesele uurimispopulatsioonile ka sellest, et antud uuringus kestis keskmine CHOP-keemiaraviprotokoll 16 nädalat, Hawkes jt (2024) ja Chavalle jt (2022) uuringutes aga vähemalt 19 nädalat (ehk kasutati intensiivsemaid protokolle ning kõrvalmõjude teket jälgiti pikema aja vältel). Samuti jäeti antud uuringust välja koerad, kelle puhul CHOP-keemiaraviprotokoll katkestati või seda muudeti puuduva ravivaste tõttu, mistõttu võis antud uuringus olla tõsiste kõrvalmõjude esinemine alaesindatud.

VCOG-CTCAE klassifikatsiooni järgi 1. klassi kõrvalmõjusid esines 100% uuringus osalenud koertest, 2. klassi kõrvalmõjusid 42,9% uuringus osalenud koertest ja 3. klassi kõrvalmõjusid 14,3% koertest vähemalt ühe korra. Kõigist esinenud kõrvalmõjudest 89% kuulusid 1. klassi, 9,6% 2. klassi ning 1,4% 3. klassi. Ühtegi 4. ja 5. klassi kõrvalmõju ei esinenud. Cunha jt (2017) uuringus, kus osales 292 koera esines 1. klassi kõrvalmõjusid 83% koertest, 2. klassi kõrvalmõjusid

13% koertest ning 3. või kõrgema klassi kõrvalmõjusid 4% koertest. Chavalle jt (2022) uuringus mainiti, et tõsiseid (3. klass või kõrgem) kõrvalmõjusid esines 32,3%-l koertest. Need suured erinevused antud uuringu ja varasemate vahel tulenevad tõenäoliselt niisamuti antud uuringu väikesest uurimispopulatsioonist, kuid lisaks tugines autor andmete kogumisel kliiniliste kõrvalmõjude kohta arstide sissekannetele ©Provet Cloud süsteemi ning on võimalik, et kõrvalmõjude esinemissagedus ning nende klass VCOG-CTCAE süsteemi järgi olid erinevad tegelikult esinenutele. Raviarsti lähenemine keemiaravi saavate koerte vastuvõttudele hõlmas kõigi kliinilise läbivaatuse kõrvalekallete ning omaniku poolt mainitud probleemide ülesmärkimist vastava vastuvõtu sissekandesse, ent on võimalik, et pika raviprotokollid ning hulgaliste vastuvõttude vältel jäid osad kõrvalmõjud (näiteks kodus esinev isutus) kas loomaomanikul mainimata või raviarstil ülesmärkimata, mis niivõrd väikese valimi puhul võib tulemusi suuresti mõjutada.

JÄRELDUSED

Koerte lümfoom on heterogeenne neoplastiline haigus, mille fenotüüp, lokalisatsioon, haiguse kulg ja ravivaste keemiaravile on suure individuaalse varieeruvusega. Keemiaravi peetakse nii lümfoomi nodaalse kui ekstrapodaalse vormi puhul esimeseks ravivalikuks, et ennetada või vähendada süsteemseid haigustunnuseid. Praegune kuldstandard koerte lümfoomi ravis hõlmab CHOP-keemiaravi protokoll, mille puhul manustatakse koertele tsükliitena vinkristiini, tsüklofosfamiidi, doxorubitsiini ja prednisolooni. CHOP-keemiaravi protokolle on varieeruva pikkuse ja tsükliite arvuga ning konkreetne ravivalik sõltub raviarstist, patsiendist ja loomaomanikest.

CHOP-keemiaravi protokoll puhul on varasemate uuringute põhjal täheldatud suurt kõrvalmõjude esinemissagedust ning seda kinnitas ka antud uuring, mis hõlmas seitset lümfoomiga koera, kellega pöörduti Eesti Maaülikooli Väikeloomakliinikusse või Maxi Lemmikloomakliinikusse vahemikus 12.2022-01.2025. Kõigil uuringus osalenud koertel esines vähemalt kaks korda keemiaravi protokoll kestuse ajal kõrvalmõjusid ning vaid ühel koeral ei esinenud ühtegi kliinilist kõrvalmõju. Sagedaseim kõrvalmõju oli neutropeenia, mis mõnel juhul ka mõjutas keemiaravi kulgu (vajades täiendavaid puhkenädalad keemiaravide vahel). Sagedaseimad kliinilised kõrvalmõjud olid hüpertermia, kõhulahtisus ja isutus. Autor näeb uuringu kasulikkust loomaarstide töös Eestis, kuna pärast koeral lümfoomi diagnoosimist on edasiseks raviks mitmeid valikuid, mis erinevad üksteisest invasiivsuse, tulemuslikkuse ja ravi kestuse osas ning on määrava tähtsusega, et loomaomanik on enne ravivaliku langetamist teadlik kõigist neid puudutavatest aspektidest, k.a kõrvalmõjudest. Lisaks annab loomaarsti teadlikkus potentsiaalsetest kõrvalmõjudest talle võimaluse nende esinemiseks ette valmistada juba enne kõrvalmõjude teket, olles näiteks valmis raviskeemi muutma või pikendama (puhkenädalate arvelt) või määrates koerale kodused ravimid, mida loomaomanik saab kõrvalmõjude esinemisel kodus koerale manustada.

Uuringu puuduseks peab autor väikest uurimispopulatsiooni, mistõttu ei olnud võimalik teha statistilist analüüsi ega suuri üldistusi tulemuste põhjal. Lisaks oli uuringu valimi kogumisel üheks kriteeriumiks CHOP-keemiaravi protokoll täielik läbimine, mistõttu võis uuringus olla alaesindatud tõsiste kõrvalmõjude osakaal, kuna kriitiliste patsientide puhul tõenäoliselt keemiaravi protokoll katkestati või loom eutaneeriti enne selle lõppu. Käesoleva uuringu jätku-uuringutesse soovib autor kaasata kõik koerad, kellele teostati keemiaravi CHOP-protokoll järgi

ka osaliselt või kelle puhul keemiaravi katkestati, leida keemiaravi teostamise perioodi vältel tekkinud kõrvalmõjud ning seeläbi koguda esinduslikum ülevaade kõigist esinenud kõrvalmõjudest ja nende tõsidusest.

TÄNUAVALDUSED

Soovin südamest tänada oma juhendajat Kaie Ohmanni, kes aitas mind selle lõputöö valmimisel jõu ja nõuga ning kellela see lõputöö poleks valminud. Soovin tänada oma ema Sirje Vaaski, kes oli mu vormistuse- ja õigekirjakontroll ning kes aitas mind õigele teele juhtida hetkedel, kus kõik tundus liiga keeruline olevat. Soovin tänada Toomas Orrot, kes tegi minuga konsultatsioone ning vastas enamikele mu paanilistele emailidele lõputöö ja statistika kohta. Viimaseks soovin veel tänada oma kursuse Kambavaimu tüdrukuid, kellega koos sai lõputöö pärast naerdud, nutetud, vaieldud, arutletud ning vahepeal ka käega rapsatud ja öeldud, et „Ah, peaasi, et tehtud saaks.“ Varsti kolleegidena edasi!

KASUTATUD KIRJANDUS

Avallone, G., Rasotto, R., Chambers, J. K., Miller, A. D., Behling-Kelly, E., Monti, P., Berlato, D., Valenti, P. & Roccabianca, P. (2021). Review of histological grading systems in veterinary medicine. *Veterinary pathology*, 58(5), 809-828.

Bennett, P. F., Taylor, R., & Williamson, P. (2018). Demographic risk factors for lymphoma in Australian dogs: 6201 cases. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(6), 2054-2060.

Burton, J. H., Garrett-Mayer, E., & Thamm, D. H. (2013). Evaluation of a 15-week CHOP protocol for the treatment of canine multicentric lymphoma. *Veterinary and comparative oncology*, 11(4), 306-315.

Chavalle, T., Chamel, G., Denoeux, P., Lajoinie, M., Sayag, D., Berny, P., & Ponce, F. (2022). Are severe adverse events commonly observed in dogs during cancer chemotherapy? A retrospective study on 155 dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, 20(2), 393-403.

Chun, R., Garrett, L. D., Henry, C., Wall, M., Smith, A., & Azene, N. M. (2005). Toxicity and efficacy of cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(6), 382-387.

Cogliatti, S. B., & Schmid, U. (2002). Who is WHO and what was REAL? *Swiss medical weekly*, 132(4344), 607-607.

Comazzi, S., & Gelain, M. E. (2011). Use of flow cytometric immunophenotyping to refine the cytological diagnosis of canine lymphoma. *The Veterinary Journal*, 188(2), 149-155.

Cora, R., Gal, A. F., Taulescu, M., & Vidrighinescu, R. (2015). The utility of fine needle aspiration cytology in canine lymphadenopathies. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 19(2).

Cowell, R. L., Dorsey, K. E., & Meinkoth, J. H. (2003). Lymph node cytology. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33(1), 47-67.

Cunha, S. C. D. S., Silva, F. B. F., Corgozinho, K. B., Da Silva, K. G. C., & Ferreira, A. M. R. (2017). Adverse effects of chemotherapy in dogs. *World's Veterinary Journal*, (3), 74-82.

Dank, G., Rassnick, K.M., Kristal, O., Rodriguez, C.O., Clifford, C.A., Ward, R., Mallett, C.L., Gieger, T. & Segev, G. (2011). Clinical characteristics, treatment, and outcome of dogs with

presumed primary hepatic lymphoma: 18 cases (1992–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(7), 966-971.

Day, M. J. (1997). Review of thymic pathology in 30 cats and 36 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 38(9), 393-403.

de la Riva, G. T., Hart, B. L., Farver, T. B., Oberbauer, A. M., Messam, L. L. M., Willits, N., & Hart, L. A. (2013). Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in golden retrievers. *PLoS one*, 8(2), e55937.

Di Bella, A., Maurella, C., Cauvin, A., Schmidt, J. M., Tapia, B. B., & North, S. M. (2013). Proteinuria in canine patients with lymphoma. *Journal of Small Animal Practice*, 54(1), 28-32.

Dobson, J. M., & Gorman, N. T. (1993). Canine multicentric lymphoma 1: Clinico-pathological presentation of the disease. *Journal of Small Animal Practice*, 34(12), 594-598.

Dobson, J. M., Hohenhaus, A. E., & Peaston, A. E. (2008). Cancer chemotherapy. *Small Animal Clinical Pharmacology 2nd ed.*(Maddison, JE, Page, SW and Church, DB eds.), Saunders Elsevier, Edinburgh, 330-366.

Dorn, C. R., Taylor, D. O., & Hibbard, H. H. (1967). Epizootiologic characteristics of canine and feline leukemia and lymphoma. *American journal of veterinary research*, 28(125), 993-1001.

Ettinger, S. N. (2003). Principles of treatment for canine lymphoma. *Clinical techniques in small animal practice*, 18(2), 92-97.

Flory, A. (2023). Glucocorticoid Therapy in Oncology. *Therapeutic Strategies in Veterinary Oncology*, 215-232.

Frances, M., Lane, A. E., & Lenard, Z. M. (2013). Sonographic features of gastrointestinal lymphoma in 15 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 54(9), 468-474.

Gavazza, A., Presciuttini, S., Barale, R., Lubas, G., & Gugliucci, B. (2001). Association between canine malignant lymphoma, living in industrial areas, and use of chemicals by dog owners. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(3), 190-195.

Gavazza, A., Lubas, G., Valori, E., & Gugliucci, B. (2008). Retrospective survey of malignant lymphoma cases in the dog: clinical, therapeutical and prognostic features. *Veterinary Research Communications*, 32, 291-293.

Gavazza, A., Sacchini, F., Lubas, G., Gugliucci, B., & Valori, E. (2009). Clinical, laboratory, diagnostic and prognostic aspects of canine lymphoma: a retrospective study. *Comparative Clinical Pathology*, 18, 291-299.

Garrett, L. D., Thamm, D. H., Chun, R., Dudley, R., & Vail, D. M. (2002). Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 16(6), 704-709.

Gieger, T. (2011). Alimentary lymphoma in cats and dogs. The veterinary clinics of North America. *Small animal practice*, 41(2), 419-432.

Gustafson, D. L., & Page, R. L. (2013). Cancer chemotherapy. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*, 157-179.

Hahn, K. A. (2002). Radiation therapy for drug resistant lymphoma. In *Proceedings* (pp. 417-418).

Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H., Banks, P.M., Chan, J.K., Cleary, M.L., Delsol, G., Falini, B. & Gatter, K. C. (1994). A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 84(5), 1361-1392.

Hawkes, C., Morris, J., Bavcar, S., Wilkie, C., Ray, S., Auquier, C., Benjamin, S., Borrego Massó, J., Bottin, S., Davies, O. and Desmas-Bazelle, I. (2024). Comparison of CHOP-19 and CHOP-25 for treatment of canine peripheral nodal B-cell lymphomas: a European multicenter retrospective cohort study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

Hay, J. K., & Larson, V. S. (2019). Lomustine (CCNU) and prednisone chemotherapy for high-grade completely excised canine mast cell tumors. *The Canadian Veterinary Journal*, 60(12), 1326.

Hayes, H. M., Tarone, R. E., Cantor, K. P., Jessen, C. R., McCurnin, D. M., & Richardson, R. C. (1991). Case-control study of canine malignant lymphoma: positive association with dog owner's

use of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid herbicides. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 83(17), 1226-1231.

Kayar, A., Dokuzeylul, B., Iskefli, O., Bayrakal, A., Saka, S. U., Yildirim, F., & Gurel, A. (2018). Clinical features, haematologic parameters, blood serum biochemistry results and thymidine kinase activity of dogs affected by malignant lymphoma in Turkey. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 66(4), 227-238.

Keller, E. T. (1992). Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma. *Cancer*, 70(9), 2334-2337.

Krohne, S. G., Henderson, N. M., Richardson, R. C., & Vestre, W. A. (1994). Prevalence of ocular involvement in dogs with multicentric lymphoma: prospective evaluation of 94 cases.

Lana, S. E., Jackson, T. L., Burnett, R. C., Morley, P. S., & Avery, A. C. (2006). Utility of polymerase chain reaction for analysis of antigen receptor rearrangement in staging and predicting prognosis in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(2), 329-334.

LaRue, M.K., Taylor, A.R., Back, A.R., Lindley, S.E., Boudreaux, B.L., Almond, G.T., Shores, A., Brawner, W.R. & Smith, A. N. (2018). Central nervous system lymphoma in 18 dogs (2001 to 2015). *Journal of Small Animal Practice*, 59(9), 547-552.

Latimer, K. S. (Ed.). (2011). *Duncan and Prasse's veterinary laboratory medicine: clinical pathology*. John Wiley & Sons.

LeBlanc, A.K., Atherton, M., Bentley, R.T., Boudreau, C.E., Burton, J.H., Curran, K.M., Dow, S., Giuffrida, M.A., Kellihan, H.B., Mason, N.J. & Mazcko, C. (2021). Veterinary cooperative oncology group—common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats. *Veterinary and comparative oncology*, 19(2), 311-352.

Magaki, S., Hojat, S. A., Wei, B., So, A., & Yong, W. H. (2019). *An introduction to the performance of immunohistochemistry* (pp. 289-298). Springer New York.

Marconato, L., Aresu, L., Stefanello, D., Comazzi, S., Martini, V., Ferrari, R., Riondato, F., Rouquet, N., Frayssinet, P. & Sabattini, S. (2019). Opportunities and challenges of active

immunotherapy in dogs with B-cell lymphoma: a 5-year experience in two veterinary oncology centers. *Journal for immunotherapy of cancer*, 146, 1-9.

McKnight, J. A. (2003). Principles of chemotherapy. *Clinical techniques in small animal practice*, 18(2), 67-72.

Mellanby, R. J., Herrtage, M. E., & Dobson, J. M. (2002). Owners' assessments of their dog's quality of life during palliative chemotherapy for lymphoma. *Journal of Small Animal Practice*, 43(3), 100-103.

Modiano, J.F., Breen, M., Burnett, R.C., Parker, H.G., Inusah, S., Thomas, R., Avery, P.R., Lindblad-Toh, K., Ostrander, E.A., Cutter, G.C. & Avery, A. C. (2005). Distinct B-cell and T-cell lymphoproliferative disease prevalence among dog breeds indicates heritable risk. *Cancer research*, 65(13), 5654-5661.

Moore, A. S. (2016). Treatment of T cell lymphoma in dogs. *Veterinary Record*, 179(11), 277-277.

Moore, E. L., Vernau, W., Rebhun, R. B., Skorupski, K. A., & Burton, J. H. (2018). Patient characteristics, prognostic factors and outcome of dogs with high-grade primary mediastinal lymphoma. *Veterinary and comparative oncology*, 16(1), E45-E51.

Morrison, W. B. (2002). *Cancer in dogs and cats: medical and surgical management*. Teton NewMedia.

Morton, L.M., Turner, J.J., Cerhan, J.R., Linet, M.S., Treseler, P.A., Clarke, C.A., Jack, A., Cozen, W., Maynadié, M., Spinelli, J.J. & Weisenburger, D. D. (2007). Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the pathology working group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 110(2), 695-708.

Nerschbach, V., Eberle, N., Joetzke, A.E., Hoeinghaus, R., Hungerbuehler, S., Mischke, R., Nolte, I. & Betz, D. (2016). Splenic and hepatic ultrasound and cytology in canine lymphoma: effects of findings on stage migration and assessment of prognosis. *Veterinary and comparative oncology*, 14, 82-94.

- O'Brien, D., Moore, P. F., Vernau, W., Peuroi, J. R., Rebhun, R. B., Rodriguez Jr, C. O., & Skorupski, K. A. (2013). Clinical characteristics and outcome in dogs with splenic marginal zone lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(4), 949-954.
- Owen, L. N., & World Health Organization. (1980). TNM Classification of Tumours in Domestic Animals/edited by LN Owen (No. VPH/CMO/80.20). *World Health Organization*.
- Pelham, J. T., Irwin, P. J., & Kay, P. H. (2003). Genomic hypomethylation in neoplastic cells from dogs with malignant lymphoproliferative disorders. *Research in veterinary science*, 74(1), 101-104.
- Ponce, F., Magnol, J. P., Ledieu, D., Marchal, T., Turinelli, V., Chalvet-Monfray, K., & Fournel-Fleury, C. (2004). Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy. *The Veterinary Journal*, 167(2), 158-166.
- Ponce, F., Marchal, T., Magnol, J.P., Turinelli, V., Ledieu, D., Bonnefont, C., Pastor, M., Delignette, M.L. & Fournel-Fleury, C. (2010). A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. *Veterinary pathology*, 47(3), 414-433.
- Rebhun, R. B., Kent, M. S., Borrofska, S. A. E. B., Frazier, S., Skorupski, K., & Rodriguez, C. O. (2011). CHOP chemotherapy for the treatment of canine multicentric T-cell lymphoma. *Veterinary and comparative oncology*, 9(1), 38-44.
- Reynolds, P. M., Reif, J. S., Ramsdell, H. S., & Tessari, J. D. (1994). Canine exposure to herbicide-treated lawns and urinary excretion of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 3(3), 233-237.
- Richards, K. L., & Suter, S. E. (2015). Man's best friend: what can pet dogs teach us about non-Hodgkin's lymphoma?. *Immunological reviews*, 263(1), 173-191.
- Riondato, F., & Comazzi, S. (2021). Flow cytometry in the diagnosis of canine B-cell lymphoma. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 600986.
- Rosenberg, M. P., Matus, R. E., & Patnaik, A. K. (1991). Prognostic factors in dogs with lymphoma and associated hypercalcemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5(5), 268-271.

Rossi, G., Rossi, M., Vitali, C. G., Fortuna, D., Burroni, D., Pancotto, L., Capecchi, S. & Taccini, E. (1999). A conventional beagle dog model for acute and chronic infection with *Helicobacter pylori*. *Infection and immunity*, 67(6), 3112-3120.

Rout, E. D., & Avery, P. R. (2017). Lymphoid neoplasia: correlations between morphology and flow cytometry. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 47(1), 53-70.

Santoro, D., Marsella, R., & Hernandez, J. (2007). Investigation on the association between atopic dermatitis and the development of mycosis fungoides in dogs: a retrospective case-control study. *Veterinary dermatology*, 18(2), 101-106.

Seelig, D. M., Avery, A. C., Ehrhart, E. J., & Linden, M. A. (2016). The comparative diagnostic features of canine and human lymphoma. *Veterinary sciences*, 3(2), 11.

Siewert, J. M., Gustafson, D. L., Weishaar, K. M., Galloway, A. M., & Thamm, D. H. (2023). Individualized chemotherapy drug dose escalation in dogs with multicentric lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(6), 2402-2409.

Sisó, S., Marco-Salazar, P., Moore, P.F., Sturges, B.K., Vernau, W., Wisner, E.R., Bollen, A.W., Dickinson, P.J. & Higgins, R. J. (2017). Canine nervous system lymphoma subtypes display characteristic neuroanatomical patterns. *Veterinary pathology*, 54(1), 53-60.

Skinner, S. M., Specht, A. J., Cicchirillo, V., Fox-Alvarez, S., & Harris, A. N. (2024). Association of proteinuria at time of diagnosis with survival times in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(5), 2633-2641

Smith, L. K., & Cidlowski, J. A. (2010). Glucocorticoid-induced apoptosis of healthy and malignant lymphocytes. *Progress in brain research*, 182, 1-30.

Sohi, A. S., Randhawa, C. S., Sandhu, B. S., & Gupta, K. (2022). Observations on ocular changes in multicentric lymphoma of dogs. *Indian J. Vet. Med. Vol*, 42(1), 15-18.

Sogame, N., Risbon, R., & Burgess, K. E. (2018). Intestinal lymphoma in dogs: 84 cases (1997–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 252(4), 440-447.

Sorenmo, K., Overley, B., Krick, E., Ferrara, T., LaBlanc, A., & Shofer, F. (2010). Outcome and toxicity associated with a dose-intensified, maintenance-free CHOP-based chemotherapy protocol in canine lymphoma: 130 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 8(3), 196-208.

Starrak, G. S., Berry, C. R., Page, R. L., Johnson, J. L., & Thrall, D. E. (1997). Correlation between thoracic radiographic changes and remission/survival duration in 270 dogs with lymphosarcoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 38(6), 411-418.

Zandvliet, M., Rutteman, G. R., & Teske, E. (2013). Prednisolone inclusion in a first-line multidrug cytostatic protocol for the treatment of canine lymphoma does not affect therapy results. *The Veterinary Journal*, 197(3), 656-661.

Zandvliet, M. (2016). Canine lymphoma: a review. *Veterinary Quarterly*, 36(2), 76-104.

Zhang, Y., Han, Q., Du, P., Lu, Y., Hu, L., Ali, S., Mehmood, K., Hameed, S., Tang, Z., Zhang, H. & Li, Y. (2022). Diagnosis of Canine Multicentric Lymphoma in Dog. *Pakistan Journal of Zoology*, 54, 957-960.

Tasca, S., Carli, E., Caldin, M., Menegazzo, L., Furlanello, T., & Gallego, L. S. (2009). Hematologic abnormalities and flow cytometric immunophenotyping results in dogs with hematopoietic neoplasia: 210 cases (2002–2006). *Veterinary Clinical Pathology*, 38(1), 2-12.

Teske, E. (1994). Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *Veterinary Quarterly*, 16(4), 209-219.

Teske, E., & Van Heerde, P. (1996). Diagnostic value and reproducibility of fine-needle aspiration cytology in canine malignant lymphoma. *Veterinary Quarterly*, 18(3), 112-115.

Thomas, R., Smith, K. C., Ostrander, E. A., Galibert, F., & Breen, M. (2003). Chromosome aberrations in canine multicentric lymphomas detected with comparative genomic hybridisation and a panel of single locus probes. *British journal of cancer*, 89(8), 1530-1537.

Tomley, F. M., Armstrong, S. J., Mahy, B. W., & Owen, L. N. (1983). Reverse transcriptase activity and particles of retroviral density in cultured canine lymphosarcoma supernatants. *British Journal of Cancer*, 47(2), 277-284.

Vail, D.M. ja Young, K.M. (2007). Hematopoietic tumors. Koost. S.J. Withrow, Vail, D.M., *Withrow & MacEwen's Small animal clinical oncology (Fourth edition)* (lk. 699-733). Elsevier Inc.

Vail, D. M. (2008). Lymphoma. University of Wisconsin-Madison.

Vail, D. M. (2009). Supporting the veterinary cancer patient on chemotherapy: neutropenia and gastrointestinal toxicity. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24(3), 122-129.

Valli, V.E., Myint, M.S., Barthel, A., Bienzle, D., Caswell, J., Colbatzky, F., Durham, A., Ehrhart, E.J., Johnson, Y., Jones, C. & Vernau, W. (2011). Classification of canine malignant lymphomas according to the World Health Organization criteria. *Veterinary pathology*, 48(1), 198-211.

Vezzali, E., Parodi, A. L., Marcato, P. S., & Bettini, G. (2010). Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. *Veterinary and comparative oncology*, 8(1), 38-49.

Villamil, J. A., Henry, C. J., Hahn, A. W., Bryan, J. N., Tyler, J. W., & Caldwell, C. W. (2009). Hormonal and sex impact on the epidemiology of canine lymphoma. *Journal of cancer epidemiology*, 2009.

Vos, N., Pellin, M., & Vail, D. M. (2019). A comparison of 12- and 19-week CHOP protocols using non-randomized, contemporaneous controls. *Veterinary and comparative oncology*, 17(3), 276-284.

Waugh, E. M., Gallagher, A., Haining, H., Johnston, P. E., Marchesi, F., Jarrett, R. F., & Morris, J. S. (2016). Optimisation and validation of a PCR for antigen receptor rearrangement (PARR) assay to detect clonality in canine lymphoid malignancies. *Veterinary immunology and immunopathology*, 182, 115-124.

LISAD

Lisa 1. Eesti Maaülikooli Väikeloomakliiniku nõusoleku ja hinnakalkulatsiooni blankett

Käesolevaga kinnitan allkirjaga, et:

1. olen looma omanik või otsene valdaja;

1.1. otsese valdaja täiendav kinnitus:

1.1.1. kinnitan, et loom on minu õiguspärasest valduses ning looma omanik on mind volitanud otsustama loomaga seostuvate tegevuste üle, sealhulgas volitanud andma käesolevat nõusolekut;

1.1.2. kinnitan, et juhul kui minu ülaltoodud kinnitus ei ole mistahes põhjusel õige, kohustun isiklikult vastutama looma omaniku ees ja vabastama EMÜ loomakliiniku ning selle töötajad mistahes omaniku poolt esitatavatest nõuetest, sh hüvitama kõik võimalikud kulud seoses oma käesoleva nõusolekuga;

2. olen nõustunud:

2.1. minu poolt esindatava omaniku looma (edaspidi: looma) läbivaatamisega, mida on teinud ja mille tulemustest ja looma tervise seisundist, võimalikest haigustest ja nende kulgemisest on mind mulle arusaadaval moel teavitanud veterinaararst;

(ees- ja perekonnanimi)

2.2. loomale diagnoosimiseks ja raviks soovitatud uuringute ja/või protseduuride (sh anesteesia ja/või kirurgiliste protseduuride) tegemisega, kusjuures uuringute ja/või protseduuride olemusest ja otstarbest, nende osutamisega kaasnevatest ohtudest ja tagajärgedest ning nende hindadest on veterinaararst mind mulle arusaadavalt teavitanud;

2.3. veterinaarmeditsiini eriala üliõpilaste õppe-eesmärgil osalemisega loomale tehtavatel uuringutel ja/või protseduuridel;

2.4. looma terviseandmete kasutamise teadus- ja uurimustöö eesmärgil;

3. olen veterinaararstile oma parima arusaama järgi avaldanud kõik vajalikud asjaolud seotult looma tervise seisundi ning talle tehtavate uuringute ja/või protseduuridega;

Lisa 1 järg

4. olen teadlik veterinaararsti kohustusest informeerida mind uuringute ja/või protseduuride orienteeruva hinna alates 25%-lisest ületamisest;

5. kohustun tellitud uuringute ja protseduuride eest tasuma sularahas või maksekaardiga;

48

6. olen nõus, et looma ravikulgu võidakse jäädvustada nii foto- kui ka videomaterjalina ning seda võidakse kasutada EMÜ loomakliiniku kodulehel, sotsiaalmeedia- jmt avalikes

kanalites*

JAH / EI

**Loomast tehtud foto-ja videomaterjali kasutamisel EMÜ loomakliiniku kodulehel, sotsiaalmeedia- jmt avalikes kanalites ei märgita ära loomaomaniku ega looma nime.*

Loomaomaniku / otsese valdaja:

allkirjastamise kellaeg _____

allkiri _____

Veterinaararsti allkiri

Lisa 2. Uuringus osalenud koerte üldandmed

Nr	Tõug	Sugu	Steriliseeritud?	Sünnikuupäev	Vanus diagnoosimisel	Vanus aastates	CHOP-protokolli alustamise aasta	CHOP-protokolli lõpetamise aasta	Algkaal (kg)
Koer 1	Lääne-Siberi laika	Isane	Ei	03.03.2017	7a 3k	7.25	2024	2024	26.6
Koer 2	Akita	Emane	Ei	01.04.2015	9a 6k	9.5	2024	2025	24.2
Koer 3	Kuldne retriiver	Isane	Ei	28.03.2019	3a 8k	3.67	2022	2023	38.5
Koer 4	Kuldne retriiver	Isane	Ei	04.08.2018	4a 6k	4.5	2023	2023	38.6
Koer 5	Saksa lambakoer	Isane	Ei	08.06.2014	9a 10k	9.83	2024	2024	50.2
Koer 6	Saksa lambakoer	isane	Ei	10.05.2021	3a 4k	3.33	2024	2025	44.2
Koer 7	Berni alpi karjakoer	isane	Jah	18.09.2016	7a 1k	7.08	2023	2024	34.4

Lisa 3. Uuringus osalenud koertele teostatud CHOP-keemiaravi protokoll kava

	Koer 1	Koer 2	Koer 3	Koer 4	Koer 5	Koer 6	Koer 7
1. Nädal	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV ¹ Predniso- loon 1.5 mg/kg PO ²	Predniso- loon 0.94 mg/kg PO	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV Predniso- loon 2 mg/kg PO	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV Predniso- loon 2 mg/kg PO	Doxorubi- tiin 30 mg/m ² IV Predniso- loon 1 mg/kg PO	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV Predniso- loon 2 mg/kg PO	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV Predniso- loon 2 mg/kg PO
2. Nädal	Tsüklo- fosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1.9 mg/kg PO Predniso- loon 1.5 mg/kg PO	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV Predniso- loon 0.48 mg/kg PO	Doxorubi- tiin mg/m ² IV Predniso- loon 0.5 mg/kg PO	Tsüklo- fosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO Predniso- loon 1 mg/kg PO	Tsüklo- fosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 0.85 mg/kg PO Predniso- loon 0.64 mg/kg PO	Tsüklo- fosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO Predniso- loon 1 mg/kg PO	Tsüklo- fosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO Predniso- loon 1 mg/kg PO
3. Nädal	Doxorubi- tiin 30 mg/m ² IV Predniso- loon 0.78 mg/kg PO	Tsüklo- fosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO	Tsüklo- fosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1.1 mg/kg PO	Paus Predniso- loon 0.5 mg/kg PO	Paus Predniso- loon 0.64 mg/kg PO	Doxorubi- tiin 30 mg/m ² IV Predniso- loon 0.5 mg/kg PO	Doxorubi- tiin 30 mg/m ² IV Predniso- loon 0.3 mg/kg PO
4. Nädal	Paus	Paus	Paus	Tsüklo- fosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO Predniso- loon 0.1 mg/kg PO ülepäeviti	Vinblastiin 2 mg/m ² Predniso- loon 0.42 mg/kg PO	Paus Predniso- loon 0.5 mg/kg PO ülepäeviti	Paus Predniso- loon 0.3 mg/kg PO ülepäeviti
5. Nädal	Paus	Paus	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Paus	Paus Predniso- loon 0.21 mg/kg PO ülepäeviti	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV Predniso- loon 0.3 mg/kg PO ülepäeviti
6. Nädal	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Doxorubi- tiin 30 mg/m ² IV	Tsüklo- fosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1.1 mg/kg PO	Doxorubi- tiin 30 mg/m ² IV	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Tsüklo- fosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO	Tsüklo- fosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1.1 mg/kg PO

Lisa 3 järg

7. Nädal	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1.1 mg/kg PO	Paus	Doxorubitsiin 30 mg/m ²	Paus	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 0.98 mg/kg PO	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV
8. Nädal	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Paus	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV	Paus	Paus
9. Nädal	Paus	Paus	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO	Paus	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV
10. Nädal	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO	Doxorubitsiin 14 mg/m ² IV	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO
11. Nädal	Paus	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV	Paus	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Paus	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV
12. Nädal	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1.1 mg/kg PO	Paus	Paus	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO	Paus
13. Nädal	Paus	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1.1 mg/kg PO	Paus	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV
14. Nädal	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV	Paus	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO	Paus	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1 mg/kg PO

Lisa 3 järg

15. Nädal	Paus	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 0.91 mg/kg PO	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV	Paus	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV
16. Nädal	Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Paus		Vinkristiin 0.7 mg/m ² IV	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 0.9 mg/kg PO	
17. Nädal	Paus	Epirubitsiin 30 mg/m ² IV		Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1.1 mg/kg PO			
18. Nädal	Tsüklofosfamiid 250 mg/m ² PO Furosemiid 1.1 mg/kg PO			Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV			
19. Nädal	Paus						
20. Nädal	Paus						
21. Nädal	Doxorubitsiin 30 mg/m ² IV						

¹IV – intravenoosselt

²PO – suukaudselt

Lisa 4. Lihtlitsents lõputöö salvestamiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks ning juhendaja(te) kinnitus lõputöö kaitsmisele lubamise kohta

Mina, Kristel Rjabov,
sünniaeg 27.06.2000,

1. annan Eesti Maaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda koostatud lõputöö „CHOP-keemiaravi protokoll kõrvalmõjude esinemus ravi teostamise ajal lümfoomiga koertel Eesti Maaülikooli Väikeloomakliiniku ja Maxi Lemmikloomakliiniku patsientide alusel“, mille juhendaja on Kaie Ohmann,
 - 1.1. salvestamiseks säilitamise eesmärgil,
 - 1.2. digiarhiivi DSpace lisamiseks ja
 - 1.3. veebikeskkonnas üldsusele kättesaadavaks tegemiseks kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile;
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Lõputöö autor _____
(allkiri)

Tartu, 09.05.2025

Juhendaja kinnitus lõputöö kaitsmisele lubamise kohta

Luban lõputöö kaitsmisele.

(juhendaja nimi ja allkiri)

(kuupäev)