

# Serie: Behandling af familiedyr med cytostatika og andre antineoplastiske lægemidler

Artiklen gennemgår de mest almindelige indikationer for brug af kemoterapi hos familiedyr, herunder som primær og adjunktiv behandling – samt nogle af de mest almindelige kemoterapeutika, som bruges i familiedyrspraksis i Europa.

MAJA LOUISE ARENDT<sup>1</sup>, PERNILLE HOLST<sup>2</sup>, ANNEMARIE T. KRISTENSEN<sup>3</sup> OG BETINA BØRRESEN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dyrlæge, ph.d., DECVIM-CA(oncology), lektor i Veterinær og Komparativ Onkologi

<sup>2</sup>Dyrlæge, studieadjunkt i Klinisk Onkologi

<sup>3</sup>Dyrlæge, ph.d., DACVIM-SA, DECVIM-CA and Oncology, Konst. Institutleder, professor

<sup>4</sup>Dyrlæge, ph.d., DECVIM-CA(oncology), lektor i Veterinær og Komparativ Onkologi

INSTITUT FOR KLINISK VETERINÆRMEDICIN, KØBENHAVNS UNIVERSITET

I år er det 20 år siden, at artiklen »Cytostatikabehandling af cancer hos hund og kat« blev publiceret i Dansk Veterinærtidsskrift [1]. I den mellemtilgængelige periode er der kommet ny viden om kræftsygdomme, og om hvordan de opstår. Det har ført til udvikling af nye lægemidler til behandling af cancer hos familiedyr.

Denne artikel er den første af tre artikler om cancer hos

familiedyr. Artiklen gennemgår kort definitioner og indikationer for konventionel cytostatikabehandling og afslutter med en opdatering om nye former for medicinsk anticancerbehandling, som er tilgængelig til behandling af familiedyr i Europa.

## Behandling af cancer hos familiedyr

For at kunne behandle cancer effektivt kræves en præcis

diagnose samt en redegørelse for stadiet, det vil sige sygdommens udbredelse [6]. Veterinært behandles langt de fleste cancertyper kirurgisk, eftersom kirurgi i mange tilfælde kan kurere sygdommen, hvis patienten behandles på et tidligt stadium inden metastasering.

Andre typer af lokalbehandling til veterinære cancerpatienter findes som alternativ eller supplement til kirurgi, så som stråleterapi, elektrochemoterapi, kryoterapi, fotodynamisk terapi og injektion med proteinkinase C aktivatorer.

Denne artikel omhandler medicinsk anticancerbehandling til systemisk brug i form af cytostatika, men kommer kort ind på andre typer af medicinsk anticancerbehandling godkendt til veterinær brug i Europa, herunder immunterapi og tyrosinkinase hæmmere.

## Cytostatika

Der findes forskellige grupper af cytostatika, som klassificeres efter deres farmakolo-

giske virkningsmekanisme [6,7]. Fælles for dem er dog, at de hovedsageligt har effekt overfor celler, der aktivt deler sig, og at de er målrettede molekylære mekanismer, som er grundlæggende for cellernes eksistens. Mekanismerne er konserveret på tværs af dyrearter, herunder dyr og mennesker. Der kan være forskelle på, hvordan forskellige dyrearter omsætter de enkelte lægemidler, men det grundlæggende princip om, hvordan lægemidlerne virker på celleniveau, er det samme. Det betyder, at en lang række cytostatika udviklet til mennesker har været brugt til familiedyr med god effekt.

Behandlingseffekten på cancercellerne skyldes, at disse er kendetegnet ved hyppig celledeling, hvorved de bliver et mål for lægemidlets generelle virkningsmekanisme [7].

## Terapeutisk indeks og bivirkninger

Cytostatika administreres i udgangspunktet systemisk –

## Hvad er cancer?

Cancer er en genetisk sygdom. Dette betyder dog ikke, at cancer nødvendigvis er arvelig, men i stedet, at cancer opstår, fordi cellens genetiske materiale, DNA, er muteret. Mutationerne ændrer på cellens karakter, så den kan dele sig uden at blive påvirket af almindelige kontrolmekanismer. Cancer er dermed defineret ved uhæmmet vækst og deling af abnorme celler [2].

Mutationerne kan være opstået stokastisk, fordi cellernes replikationsmekanisme ikke er fejlfri, eller de kan være induceret som følge af eksponering med karcinogener.

Hanahan & Weinberg publicerede i 2000 en oversigtsartikel, som beskrev de vigtigste karakteristika, der kendetegner cancer. Disse såkaldte »Hallmarks of Cancer« er siden blevet opdateret i 2011 og 2022, og der er pt. beskrevet 14 karakteristika. Der er efterhånden evidens for, at udover forandringer i cellens DNA, spiller interaktionen mellem den muterede celle, immunforsvaret og cellens nærmiljø en vigtig rolle for, at forudsætningerne for udvikling af cancer er til stede [3-5].

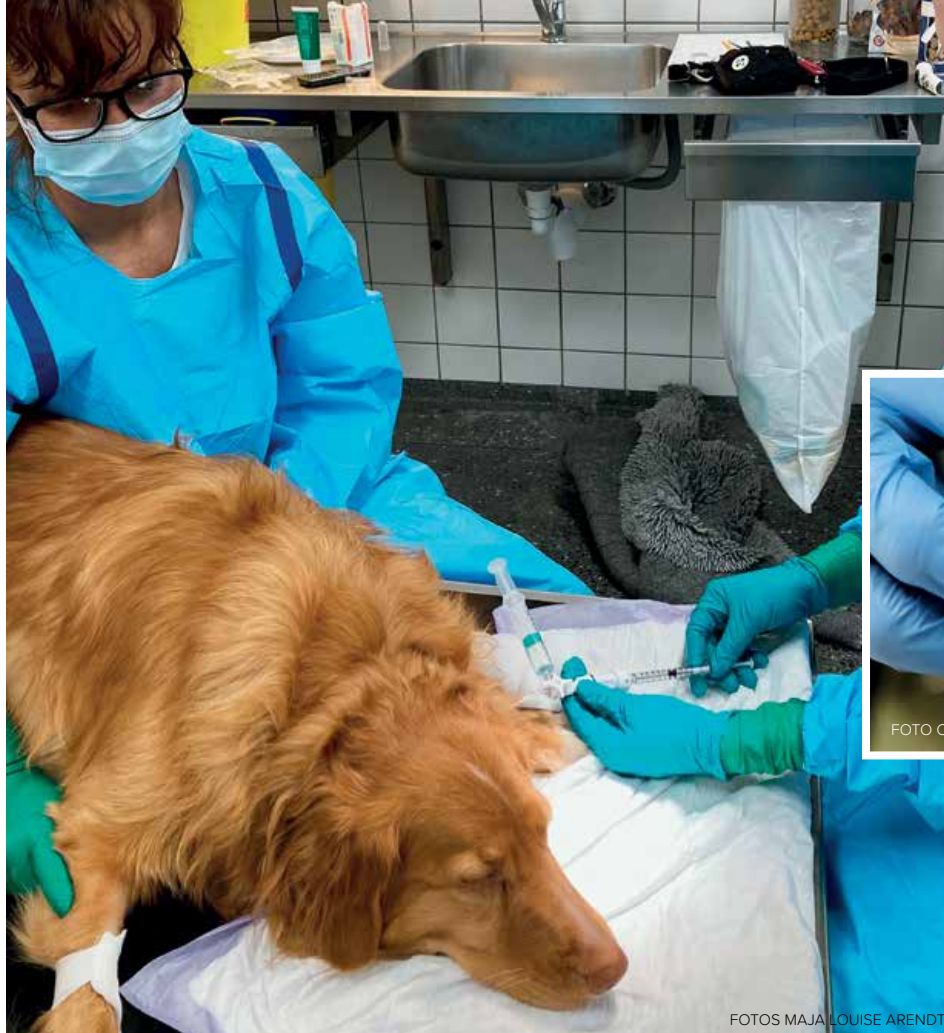


FOTO CHRISTINA HAUSCHILDT

FOTOS MAJA LOUISE ARENDT

enten intravenøst eller peroralt. Det kan også administreres lokalt eller intrakavitært, men dette er mindre almindeligt. Da cytostatika har effekt mod aktivt delende celler uanset type, vil patientens raske celler også kunne rammes, hvilket giver anledning til bivirkninger.

Desværre har cytostatika generelt et snævert terapeutisk indeks. Det betyder, at der er risiko både for at overdosere behandlingen, hvilket kan resultere i svære bivirkninger, eller at underdosere. Det sidste vil mindske muligheden for effekt og øge risikoen for behandlingsresistens. Derfor udregnes dosis for cytostatika til familiedyr meget nøje efter hundens eller kattens overfladeareal (se tabel 1).

Hos mennesker vil målet for behandling oftest være at kurere patienten. Veterinært gives cytostatika med henblik på at få den højeste tera-

peutiske effekt uden svære kliniske bivirkninger. Dette resulterer i doser, som er livsforlængende, men som sjældent kurerer patienten.

De fleste typer af cytostatika har deres egen specifikke bivirkningsprofil. Der er dog nogle bivirkninger, som er mere generelle og ses ved stort set alle cytostatikatyper.

Knoglemarvssuppression er en meget almindelig bivirkning, som skyldes, at hurtigt delende celler i knoglemarven bliver hæmmet af behandlingen. Cirkulerende neutrofile granulocytter har en kort halveringstid i kroppen på under 24 timer og dannes derfor kontinuerligt i knoglemarven [8].

Ved cytostatikabehandling vil der ske en kortvarig destruktion af neutrofile forstadier i knoglemarven. Det resulterer i, at antallet af cirkulerende neutrofile granulocytter falder midlertidigt.

Da neutrofile granulocytter spiller en vigtig rolle for funktionen af det innate immunrespons, vil neutropeni øge risikoen for bakteriel translokation og i værste fald sepsis. Derfor monitoreres patientens hæmatologiske profil løbende under behandlingsforløbet med specifikt fokus på de neutrofile granulocytter. De fleste veterinære patienter vil udvikle midlertidig subklinisk reduktion i antallet af cirkulerende neutrofile granulocytter, uden at det kræver intervention med understøttende behandling.

Andre bivirkninger, som reduceret appetit eller kvalme, ses forbigående ved nogle behandlinger, og kan i de fleste tilfælde forebygges ved brug af anti-emetika, fx serotonin- eller NK-1 receptor antagonist som ondansetron og maropitant. Ligeledes kan diarre opstå i dagene efter behandling på grund af skade på de hurtigt delende kryptceller i tarmen, hvilket er forbigående og behandles symptomatisk [9]. I modsætning til mennesker ses deci-

deret hårtab relativt sjældent, men nogle racer med kontinuerligt voksende pels kan opleve et delvist pelstab.

Hvis der opstår bivirkninger, som påvirker dyrets livskvalitet negativt og ikke kan forebygges medicinsk, justeres behandlingen fremadrettet for at sikre patientens overordnede livskvalitet.

### Medfødt genetisk variation kan påvirke transport af cytostatika

En del af de veterinært anvendte cytostatika bliver transporteret over cellemembranen af ABCB1-proteinet. Medfødte genetiske varianter, som ødelægger dette proteins funktion, er blevet identificeret hos hunde [10]. Bærere af disse varianter vil have en øget risiko for svære bivirkninger i forbindelse med cytostatikabehandling, og derfor anbefales det at teste især hyrdehunde, inden behandling igangsættes [11]. Der findes formentlig andre genetiske varianter, som kan påvirke transport og omsætningen af cytostatika hos hund og kat, men farmakogenetik er hidtil ikke blevet eksploreret i detaljer hos familiedyr.

### Hvilke typer af familiedyrscancer behandles med cytostatika?

Systemiske cancerformer, som er opstået i knoglemar-

Hund	Overflade areal (m <sup>2</sup> ) = 0,101 × (vægt i kg) <sup>0,75</sup>
Kat	Overfladeareal (m <sup>2</sup> ) = 0,1 × (vægt i kg) <sup>0,75</sup>

Tabel 1. Formler for beregning af overfladeareal hos hund og kat.

ven – fx leukæmi eller multipelt myelom, eller som er multicentriske i deres oprindelse fx multicentrisk lymfom – kan ikke behandles kirurgisk, men responderer generelt godt på behandling med cytostatika. Behandlingen er sjældent kurativ, men forventes at give en signifikant forlænget overlevelse. I de fleste tilfælde vil behandlingen også forbedre patientens livskvalitet under og efter behandlingsperioden, da kroppens tumorbyrde mindskes og kliniske tegn relateret til paraneoplastisk påvirkning reduceres.

For aggressive solide tumorer med høj metastasefrekvens som fx osteosarkom, hæmangiosarkom, histiocytært sarkom og højgradige mastcelletumorer er der indikation for at behandle med en kombination af kirurgi og adjuverende cytostatika, eftersom mikroskopiske metastaser ofte er til stede ved operationstidspunktet.

Cytostatikabehandlingen vil oftest ikke forebygge udviklingen af metastaser fuldstændigt, men kan forlænge den sygdomsfrie periode, det vil sige den tid, der går, før metastaserne udvikles og kan erkendes [6]. Cytostatika er ikke et alternativ til kirurgi hos denne gruppe af patienter. Dette skyldes, at cytostatika hovedsageligt er effektivt overfor hurtigtledende celler. I en makroskopisk synlig tumor vil der være en stor population af celler, som ikke deler sig, og derfor er resistente overfor behandlingen. Desuden er vaskulariseringen i en makroskopisk tumor ujævnt fordelt, og der vil være områder, hvor behandlingen ikke har effekt grundet manglende transport ud i vævet. Tilbageværende mikroskopisk sygdom efter endt operation vil generelt have en højere mitotisk aktivitet og bedre blodforsyning, og derfor vil effekten af cytostatika være bedre.

Behandling af rundcelletu-

morer, så som malignt lymfom, er en undtagelse til den regel, da der ses god effekt selv ved makroskopisk sygdom, og klinisk respons forventes i op mod 90 procent af hunde med multicentrisk malignt lymfom. Det gode respons gør lymfom til den hyppigste indikation for behandling med cytostatika hos hund og kat. Højgradigt lymfom behandles oftest med en CHOP (cyclophosphamid, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), oncovin (vincristin), prednisolon) eller en COP-protokol, især hvis det er af B-celle ophav [12]. Kombination af forskellige stoffer

med forskellige virkningsmekanismer reducerer risikoen for udvikling af behandlingsresistens. Lavgradigt lymfom eller kronisk leukæmi behandles oftest med en kombination af chlorambucil og prednisolon, som gives enten kontinuerligt i lave doser eller som pulsbehandling [13, 14].

#### Metronomisk terapi

Metronomisk kemoterapi adskiller sig fra konventionel cytostatikabehandling ved, at man i stedet for at behandle med den højest tolererede terapeutiske dosis som pulsbehandling, behandler med en lavere dosis, som gives regel-

mæssigt i en længere periode. Metronomisk kemoterapi har færre bivirkninger end konventionel cytostatikabehandling og virker ved at hæmme neovaskularisering af tumoren og ved at påvirke immunsystemet til at være mindre tolerant overfor tumorcellerne.

Metronomisk kemoterapi er blevet undersøgt til brug mod en lang række forskellige tumorer specielt hos hund med varierende resultat [15].

#### Udvikling af præcisionsmedicin

De sidste 20 år er der sket en revolutionerende udvikling indenfor genetik og molekylær biologi, herunder udvikling af nye metoder til at sekventere DNA og analysere genudtryk. Dette har ført til en detaljeret karakterisering af forskellige cancertyper hos både mennesker og hunde samt i mindre grad katte. Det står nu klart, at mange cancerceller deler de samme genetiske mutationer og genudtryk. Dette har ført til udvikling af præcisionsmedicin, altså behandling målrettet celler som overudtrykker et specifikt onkogen eller bærer på en specifik genvariant [18].

Fordelen ved denne type behandling er, at man kan målrette behandlingen til den enkelte patients specifikke cancer med mulighed for en bedre effekt og færre bivirkninger. Eftersom disse behandlinger er mere specifikke i deres terapeutiske mekanisme end konventionel cytostatikabehandling, er det desværre almindeligt, at et lægemiddel udviklet til mennesker ikke kan anvendes til dyr. Desuden er en del af de humane præcisionslægemidler meget bekostelige og bliver derfor sjældent brugt veterinært.

#### Præcisionsmedicin til familiedyr, toceranib og masitinib

Mastcelletumorer hos hunde

### Retningslinjer fra DDD om behandling med cytostatika og andre kræft hæmmende lægemidler

DDD har publiceret et politikpapir, som angiver retningslinjer for behandling af dyr med cytostatika og andre kræft hæmmende lægemidler, herunder at behandelende dyrlæger skal have viden og kompetence indenfor behandling af dyr med cytostatika og håndtering af bivirkninger. Desuden skal arbejdet med cytostatika foregå ifølge de gældende retningslinjer fra arbejdsmiljøloven.

I forlængelse af udarbejdelsen af politikpapiret blev der oprettet en efteruddannelse i onkologi og efterfølgende i 2007 en certificeringsordning i DDD-regi for klinikker og dyrlæger, som behandler med cytostatika.

I Danmark er der syv certificerede dyrlæger, heraf er to danske specialdyrlæger, og desuden tre Europæiske diplomater i onkologi (DipECVIM-CA(Oncology)). Den oprindelige efteruddannelse indenfor onkologi er i dag indlejret i den masteruddannelse, som udbydes på Københavns Universitet, Master of Companion Animal Sciences (Oncology).

Teoretisk og praktisk erfaring med brug af cytostatika er vigtig, da lægemidlerne ud over at være toksiske for patienten også kan udgøre en risiko for medarbejdere og dyreejere ved fejlagtig håndtering. Dyrlæger, som arbejder med onkologiske patienter, har derfor nedskrevne procedurer for, hvordan både cytostatika og patienter, som modtager cytostatika, skal håndteres. Ligeledes informeres ejere også om potentielle risici ved at have en hund eller kat, som modtager cytostatika [16].

Risikoen ved ikke-intentionel eksponering med cytostatika skyldes, at de mest anvendte cytostatika er karcinogene og virker ved at forårsage skade på kræftcellens DNA. Raske celler i kroppen vil således kunne få påført DNA-skade, som enten resulterer i, at cellen dør, at DNA'et bliver repareret, eller at cellen lever videre med fejlagtigt repareret DNA. Over tid kan raske celler, som er blevet udsat for cytostatika, udvikle sig til cancerceller [17].

Cytostatikæksponering er skadelig for fostre specielt i det tidlige fosterstadium, og derfor tages der ekstra forbehold overfor ejere og medarbejdere, som enten er gravide eller forsøger at blive det [16]. Den reelle risiko associeret med eksponering med cytostatika fra familiedyr til deres ejere formodes at være meget lille, men da der endnu ikke er nogen, som har kvantificeret denne risiko, er det vigtigt, at der tages forholdsregler for at reducere risikoen mest muligt [16].



bærer ofte på mutationer i *KIT*-genet, og i op mod 45 procent af tumorerne findes en specifik DNA-duplikation i exom 11 af *KIT* (*ITD Exom 11*) [19]. Selv mastcelletumorer uden mutationer udtrykker *KIT*-receptoren, da denne receptor har en central rolle i mastcellens funktion.

Siden 2008 og 2009 har to veterinære lægemidler været godkendt i Europa til behandling af mastcelletumorer hos hunde. Toceranib (Palladia) og masitinib (Masivet) er begge tyrosinkinase hæmmere, som forhindrer *KIT*-receptorens signalering i cellen. Disse lægemidler er ikke klassificeret som cytostatika, men som antineoplastiske stoffer. Begge lægemidler er godkendt til behandling af grad 2-3 mastcelletumorer, som ikke kan fjernes ved en operation. De kliniske studier, som blev udført for at få læ-

gemidlerne godkendt, viste, at der var forbedret effekt af lægemidlerne i hunde, hvis tumorer havde mutationer i *KIT*-genet [20,21]. Som konsekvens er masitinib derfor kun godkendt til brug i hunde, hvor man har dokumenteret tilstedeværelse af mutationen, selvom der også er vist effekt af behandlingen i tumorer uden mutationer. Toceranib og masitinib er pt. ikke markedsført i Danmark, og derfor skal man ansøge Lægemiddelstyrelsen om udleveringstilladelse for at bruge det til klinisk behandling.

Masitinib og toceranib er også blevet undersøgt som behandling mod andre kræfttyper, primært hos hunde. Toceranib har især vist effekt mod epitheliale og neuroendokrine tumorer, mens masitinib har vist effekt mod fx epitheliotroft lymfom [22,23].



Tabel 2. Oversigt over de hyppigst anvendte cytostatika til familiedyr i Danmark og almindelige veterinære indikationer.

Lægemiddel	Stofgruppe	IARC-klassificering	Almindelige indikationer	Indgivelse	Bivirkninger og toksicitet
Vinblastin	Mitose hæmmer Vinka alkaloid	Gruppe 3	Mastcelletumorer (adj)	IV.	Knoglemarvs-suppression, ekstravasationsreaktion
Vincristin	Mitose hæmmer Vinka alkaloid	Gruppe 3	Akut leukæmi, multicentrisk lymfom	IV.	Ekstravasationsreaktion, knoglemarvs-suppression
Doxorubicin	Topoisomerase hæmmer Antitumor antibiotika	Gruppe 2A	Akut leukæmi, multicentrisk lymfom, højgradigt bløddelssarkom (adj), hæmangiosarkom (adj)	IV.	Ekstravasation, anafylaksi, knoglemarvs-suppression, kvalme, gastro-intestinal toksicitet, hjertetoksicitet
Chlorambucil	Alkylerende	Gruppe 1	Kronisk leukæmi, lavgradigt lymfom.	PO.	Knoglemarvs-suppression
Cyclophosphamid	Alkylerende	Gruppe 1	Akut leukæmi, multicentrisk lymfom, metronomisk kemoterapi	IV. el PO.	Knoglemarvs-suppression, steril hæmorrhagisk cystit
Melphalan	Alkylerende	Gruppe 1	Multipelt myelom	PO.	Knoglemarvs-suppression
Lomustine	Alkylerende	Gruppe 2A	Multicentrisk T-celle lymfom, histiocytært sarkom (adj)	PO.	Hepatotoksicitet, knoglemarvs-suppression
Carboplatin	Platinanalog	Ikke beskrevet, men cisplatin er klassificeret som gruppe 2A	Osteosarkom (adj), højgradige karcinomer (adj)	IV.	Kvalme, knoglemarvs-suppression
Bleomycin	Antitumor antibiotika	Gruppe 2B	Elektrokemoterapi	IV. el IT.	Pulmonær fibrose, anafylaksi

Tabellen angiver det aktive lægemiddels navn, hvilken stofgruppe det tilhører, International Agency for Research on Cancer (IARC)-klassifikation, mest almindelige indikation, indgivelsesvej, almindelige bivirkninger og toksicitet. IARC-klassifikation 1=Kræftfremkaldende hos mennesker, 2A=Formentlig kræftfremkaldende hos mennesker, 2B=Muligvis kræftfremkaldende hos mennesker, 3=Ikke klassificeret i forhold til at være kræftfremkaldende hos mennesker (<https://www.iarc.who.int>). Adj.=adjungerende.

### Udvikling af veterinær immunterapi

Immunterapi er blevet en almindelig del af behandlingen af flere kræftformer hos mennesker. Veterinært har der været flere produkter under udvikling, men der er indtil videre kun ét godkendt veterinært lægemiddel i Europa. Oncept IL-2 er en rekombinant virusvaccine, hvor man ved genteknologi har modificeret en canary pox viral vek-

tor, så den udtrykker et gen, som koder for kattens IL-2 molekyle. Når IL-2 udtrykkes, aktiveres kroppens immunsystem og vil potentielt angribe tilbageværende kræftceller. Behandlingen er godkendt som supplerende behandling til katte med 2-5 cm store fibrosarkomer, som adjuverende behandling i forbindelse med kirurgi og stråleterapi [24]. Lægemidlet er pt. ikke markedsført i Danmark, og

grundet den begrænsede terapeutiske indikation, har vi ikke erfaring med, at lægemidlet har været brugt til behandling af katte i Danmark.

### Udvikling i fremtiden

I USA er der flere nye lægemidler, som enten er i klinisk afprøvning (verdinexor, Laverdia™-CA1) eller er godkendt (rabacfosadine, Tanovea®) til behandling af lymfekræft hos hund [25,26]. I Europa ser vi

også en udvikling af nye eksperimentelle behandlingsmetoder med særlig fokus på immunterapi til cancerbehandling af hunde.

I de seneste år er der kommet meget fokus på behandling af familiedyr med kræft, og selvom udviklingen på området har været relativt langsom, forventer vi, at der kommer til at ske en langt hurtigere udvikling på området i fremtiden. ♦

Tabel 3. Oversigt over nogle af de mest almindelige cytostatikaprotokoller til behandling af cancer hos familiedyr.

Cytostatikaprotokol	Behandlingslængde	Indikationer
Chlorambucil og prednisolon	Kontinuerlig	Lavgradigt lymfom og kronisk leukæmi hos hund og kat.
CHOP	12-25 uger	Højgradigt lymfom og akut leukæmi hos hund og kat.
COP	12 måneder	Højgradigt lymfom og leukæmi hos hund og kat.
LOP(P)	12-25 uger	Højgradigt T-celle lymfom hos hund.
Vinblastin og prednisolon	8 behandlinger over 12 uger	Adjunktiv behandling til mastcelletumorer (højgradige og/eller histologisk bekræftede lymfeknudemetastaser).
Carboplatin	4-6 doser med 3 ugers mellemrum	Adjunktiv behandling osteosarkom, analsæksadenokarcinom, thyroideakarcinom, andre højgradige karcinomer.
Doxorubicin	4-6 doser med 3 ugers mellemrum	Adjunktiv behandling hæmangiosarkom, højgradigt sarkom. Single-agent til højgradigt lymfom.
Lomustine	4-8 doser med 3 ugers mellemrum	Epiteliotroft lymfom (med prednisolon), adjunktiv behandling histiocytært sarkom.

Tabellen viser navnet på de stoffer, som indgår i protokollen, protokollens behandlingslængde samt almindelige indikationer. CHOP (cyclophosphamid, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), oncovin (vincristin), prednisolon), COP (cyclophosphamid, Oncovin (vincristin), prednisolon), LOP(P) (lomustine, Oncovin (vincristin), prednisolon, (procarbazine, udeladt da det pt. ikke er tilgængeligt i Danmark)).

### Referencer

- M. Bentsen, A.T.K., *Cytostatikabehandling af cancer hos hund og kat*. Dansk Veterinærtidsskrift, 2003; p. 36-41.
- Black, J.R.M. and N. McGranahan, *Genetic and non-genetic clonal diversity in cancer evolution*. Nat Rev Cancer, 2021. 21(6): p. 379-392.
- Hanahan, D., *Hallmarks of Cancer: New Dimensions*. Cancer Discov, 2022. 12(1): p. 31-46.
- Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell, 2011. 144(5): p. 646-74.
- Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*. Cell, 2000. 100(1): p. 57-70.
- Billir, B., et al., *2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats*. J Am Anim Hosp Assoc, 2016. 52(4): p. 181-204.
- Chabner, B. and D.L. Longo, *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. 5th ed. 2011, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. xv, 812 p.
- Raab, S.O., et al., *Granulokinetics in Normal Dogs*. Am J Physiol, 1964. 206: p. 83-8.
- Vail, D.M., *Supporting the veterinary cancer patient on chemotherapy: neutropenia and gastrointestinal toxicity*. Top Companion Anim Med, 2009. 24(3): p. 122-9.
- Mealey, K.L., et al., *Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the mdrl gene*. Pharmacogenetics, 2001. 11(8): p. 727-33.
- Mealey, K.L. and J. Fidel, *P-glycoprotein mediated drug interactions in animals and humans with cancer*. J Vet Intern Med, 2015. 29(1): p. 1-6.
- Zandvliet, M., *Canine lymphoma: a review*. Vet Q, 2016. 36(2): p. 76-104.
- Paulin, M.V., et al., *Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease*. BMC Vet Res, 2018. 14(1): p. 306.
- Rout, E.D., et al., *Clinical outcome and prognostic factors in dogs with B-cell chronic lymphocytic leukemia: A retrospective study*. J Vet Intern Med, 2021. 35(4): p. 1918-1928.
- Gaspar, T.B., et al., *The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs-insight into a modern cancer field*. Vet Comp Oncol, 2018. 16(1): p. 2-11.
- Smith, A.N., et al., *ACVIM small animal consensus statement on safe use of cytotoxic chemotherapeutics in veterinary practice*. J Vet Intern Med, 2018. 32(3): p. 904-913.
- Demoor-Goldschmidt, C. and F. de Vathaire, *Review of risk factors of secondary cancers among cancer survivors*. Br J Radiol, 2019. 92(1093): p. 20180390.
- Tsimberidou, A.M., et al., *Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm*. Cancer Treat Rev, 2020. 86: p. 102019.
- Brocks, B.A.W., et al., *Internal Tandem Duplication of Exon 8 of c-kit Is Associated With Longer Total Survival in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors*. Vet Pathol, 2021. 58(2): p. 315-324.
- London, C.A., et al., *Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision*. Clin Cancer Res, 2009. 15(11): p. 3856-65.
- Gentilini, F., *»Masitinib« is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors*. J Vet Intern Med, 2010. 24(1): p. 6; author reply 7.
- Frezoulis, P. and A. Harper, *The role of toceranib phosphate in dogs with non-mast cell neoplasia: A systematic review*. Vet Comp Oncol, 2022. 20(2): p. 362-371.
- Holtermann, N., et al., *Masitinib monotherapy in canine epitheliotropic lymphoma*. Vet Comp Oncol, 2016. 14 Suppl 1: p. 127-35.
- Zabielska-Koczywas, K., A. Wojtalewicz, and R. Lechowski, *Current knowledge on feline injection-site sarcoma treatment*. Acta Vet Scand, 2017. 59(1): p. 47.
- Sadowski, A.R., et al., *Phase II study of the oral selective inhibitor of nuclear export (SINE) KPT-335 (verdinexor) in dogs with lymphoma*. BMC Vet Res, 2018. 14(1): p. 250.
- Weishaar, K.M., et al., *Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled study of rabacfosadine in dogs with lymphoma*. J Vet Intern Med, 2022. 36(1): p. 215-226.