

Cytostatikabiverkningar hos hund och katt – en litteraturstudie

Cytostatika används som behandling vid olika typer av neoplastiska sjukdomar hos hund och katt. Flera biverkningar har associerats med cytostatikabehandling. Cytostatika har setts orsaka benmärgstoxicitet, gastrointestinal toxicitet, kardiotoxicitet, neurotoxicitet, hepatisk toxicitet, urotoxicitet, dermal toxicitet samt akut tumörlyssyndrom. Trots att det finns många biverkningar är det få hundar och katter som utvecklar allvarliga kliniska symtom till följd av toxicitet. Många hundar och katter genomgår cytostatikabehandling med god livskvalitet under behandlingstiden. Artikeln utgör författarens skriftliga arbete för specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt.

Författare: Amanda Backlund, legitimerad veterinär, Anicura Regionsdjursjukhuset Bagarmossen

Handledare: Shacko Di Grado, legitimerad veterinär, Specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt, Anicura Regionsdjursjukhuset Bagarmossen.

INLEDNING

Cytostatika används som behandling vid olika typer av neoplastiska sjukdomar hos hundar och katter (4, 8, 14, 23, 27, 30, 31, 33).

Dessvärre finns det ett flertal rapporterade biverkningar associerade med cytostatikabehandling (1, 5, 14, 21, 23, 27, 29). Det är viktigt att hundar och katter som genomgår cytostatikabehandling har en god livskvalitet. Syftet med denna litteraturstudie är att belysa biverkningar vid cytostatikabehandling och förebyggande åtgärder för att minska risken för biverkningar.

LITTERATURGENOMGÅNG

Cytostatikas verkningsmekanismer

Cytostatika orsakar cellskada genom att skada DNA eller RNA, hämma celldelning och inducera apoptos. Cytostatika delas in i olika klasser beroende på verkningsmekanism (9, 24).

Flertal cytostatikaklasser påverkar cellernas DNA. Både platina-föreningar och alkyliserande medel hämmar replikation av DNA och dessutom hämmar platinaföreningar DNA-transkription (9, 24). Antracykliner och antimetaboliter har effekt på både DNA och RNA genom att hämma dess syntes (9, 24). Vincaalkaloider hämmar celldelning genom att hindra formation och funktion av den mitotiska spindeln i cellens delningsfas (9, 24).

Cytostatika har effekt på delande celler vilket leder till att även

friska celler kan påverkas vid behandling. Beroende på vilka celler som påverkas, kan olika cytostatikabiverkningar ses (24).

Benmärgstoxicitet

Neutropeni och trombocytopeni är vanliga biverkningar vid cytostatikabehandling hos hund och katt (3, 5, 23, 27, 35, 36, 37, 41) och kan ses vid behandling med bland annat doxorubicin (10, 16, 25, 37, 39), vinkristin (17, 39, 41), cyklofosfamid (7, 21, 25, 41), carboplatin (3, 4, 30, 33, 36) och lomustin (17, 31, 35). Doxorubicin och cyklofosfamid kan även orsaka anemi hos hund (10, 25). Det finns studier som visar att hundar kan utveckla sepsis vid cytostatikainducerad neutropeni, men många djur med neutropeni utvecklar aldrig sepsis (10, 17, 31, 33, 35, 36, 39). Behandling med doxorubicin och vinkristin har förknippats med ökad sepsisrisk jämfört med andra typer av cytostatika. Det finns även evidens för ökad sepsisrisk vid cytostatikabehandling av hundar med lymfom jämfört med solida neoplasier samt vid behandling av små hundar jämfört med stora hundar (39). Neutropeni och trombocytopeni hos cytostatikabehandlade hundar och katter har normaliserats inom 28–35 respektive 14 dagar (3, 4, 31).

Gastrointestinal toxicitet

Kräkning, diarré och anorexi har setts hos hund och katt efter behandling med cytostatika (2, 3, 8, 16, 20, 21, 23, 29, 30, 33, 37). Vid behandling med doxorubicin, gemcitabin eller epirubicin har gastrointestinala biverkningar visats vara vanligt förekommande (23, 27, 29). Däremot har biverkningar påvisats vara mindre vanligt förekommande vid behandling med carboplatin (3, 30, 33, 36), cyklofosfamid (2, 7, 21) samt cisplatin (8). Hundar som har behövt sjukhusvård eller har avlivats på grund av kraftiga gastrointestinala biverkningar har setts efter behandling med doxorubicin, epirubicin, cyklofosfamid, carboplatin och cisplatin (8, 16, 23, 29, 30, 33). Ökad risk för gastrointestinala biverkningar har påvisats hos små hundar jämfört med stora hundar vid carboplatinbehandling (30).

Tabell 1: Ett urval av cytostatikaklasser samt substanser som används inom veterinärmedicin

Klass	Exempel på substans
Platinaföreningar	Cisplatin, Carboplatin
Alkyliserande medel	Cyklofosfamid, Lomustin
Antracykliner	Doxorubicin, Epirubicin, Dactinomycin
Antimetaboliter	5-Fluorouracil, Gemcitabin
Vincaalkaloider	Vinkristin

Ondansetron har visats minska gemcitabinorsakad kräkning hos hund när det getts i samband med cytostatikabehandling (27).

Kardiotoxicitet

Biverkningar såsom hjärtarytmier, hjärtsvikt och pleural effusion har påvisats hos hundar och katter som har behandlats med cytostatika (1, 25, 31, 32). Hos hundar som har fått upprepade behandlingar med doxorubicin har sinusarrest, sinustakykardi och prematura kammarextraslag identifierats med elektrokardiografi (EKG) (1). Ökad kumulativ dos av doxorubicin har associerats med ökad risk för biverkningar (1, 32). Även vid kombinationsprotokoll innehållande doxorubicin har förändringar på EKG påvisats (32). Dessutom har andra kardiotoxiska biverkningar setts vid kombinationsprotokoll med doxorubicin (19, 32). Bland annat har auskultation efter administration påvisat blåsljud och arytmier hos patienter som vid behandlingsstart ej haft några anmärkningar på hjärtat vid auskultation (32). Det finns dokumenterade fall av plötslig död utan tidigare påvisade arytmier hos hundar som har behandlats med doxorubicin, varav en hund diagnostiserades med akut lungödem strax innan den avled (1). Även doxorubicin kombinerat med cyklofosfamid och glukokortikoider har påvisats orsaka dödsfall eller avlivning på grund av misstänkt hjärtsvikt (25). Förutom doxorubicin finns ytterligare cytostatika som setts orsaka kardiotoxicitet, bland annat cisplatin hos hund (11) och lomustin hos katt (31). Katter som har behandlats med lomustin har setts utveckla misstänkt högersidig hjärtsvikt med allvarlig pleural effusion som följd (31).

Förebyggande effekter av olika substanser har utvärderats som skydd mot doxorubicin-inducerad kardiotoxicitet (22, 34). Behandling med trimetazidin i samband med administration av doxorubicin på råttor har setts minska allvarlighetsgraden på myokardförändringar jämfört med råttor som enbart har behandlats med doxorubicin (34). Carvedilol har setts ha en förebyggande effekt hos människor som behandlas med olika typer av cytostatika. Vid cytostatikabehandling kombinerat med carvedilol bevaras den systoliska funktionen i vänster kammare och därmed bevaras vänster kammars diameter, som annars kan öka vid cytostatikabehandling och orsaka kardiomyopati (22).

Neurotoxicitet

Neurologiska kliniska symtom har observerats hos hund vid behandling med kombinationsprotokoll bestående av cyklofosfamid, dactinomycin och 5-fluorouracil (5-FU). Likaså har kombinationsprotokoll med vinkristin orsakat neurotoxicitet (37). Oro,

hyperexcitabilitet, desorientering och kramper är kliniska symtom som setts och har debuterat inom 36 timmar efter administrering av 5-FU (21). Behandling med en dos diazepam vid kramp har påvisats häva krampstillståndet hos majoriteten, men även dödsfall till följd av kramp har rapporterats (21). Ytterligare har behandling med carboplatin setts orsaka dödsfall hos hund med neurotoxiska samt gastrointestinala biverkningar (33). Katter som har behandlats med 5-FU har rapporterats få mycket allvarliga neurologiska biverkningar såsom cerebellär ataxi, dysmetri, hyperexcitabilitet och dödsfall (24).

Urotoxicitet

Ökad koncentration av serumkreatinin och ureabundet kväve i blod (BUN) har setts hos hundar behandlade med cisplatin (11). Studier på möss har påvisat att cisplatins toxiska effekter på njurar är dosberoende samt tidsberoende där högre dos och längre behandlingsduration ökar risk för njurpåverkan (15). Även cisplatin kombinerat med piroxicam har setts orsaka toxiska effekter på njurar (8, 20). De toxiska effekterna har visats variera i allvarlighetsgrad från lindriga öknings av serumkreatinin och BUN utan azotemi, till kraftig azotemi (8). Serumkreatinin- och BUN-koncentrationer sjunker i vissa fall efter avslutad behandling (8, 11).

Förebyggande effekter av elektrolytreducerat vatten (ERV) mot cisplatin-inducerad renal toxicitet har undersökts på möss. Möss som har behandlats med cisplatin kombinerat med ERV har påvisats få sänkt koncentration av serumkreatinin och BUN jämfört med möss som enbart har behandlats med cisplatin (15).

Hematuri, pollakiuri, stranguri och negativ bakterieodling av urin har använts som kriterier för att ställa diagnosen steril hemorragisk cystit (SHC) (7, 13, 14). SHC har setts vid behandling med cyklofosfamid (13, 14) och utvecklas hos upp till 9 % av hundar som behandlats med cyklofosfamid enbart (14). Dessutom har SHC påvisats vid behandling med carboplatin (26) samt vid kombinationsprotokoll med cyklofosfamid och annan cytostatika (10, 37). Kliniska symptom vid SHC resolveras efter dosreducering eller avbruten behandling med cytostatika (13, 26).

Furosemid har utvärderats som förebyggande skydd i samband med cytostatikabehandling och har setts minska risken för SHC hos hund vid behandling med cyklofosfamid (13, 14).

Hepatisk toxicitet

Bedömning av hepatisk toxicitet vid cytostatikabehandling har utförts genom mätning av serumkoncentrationer av alaninamino-

Tabell 2: Biverkningar vid behandling med utvalda cytostatikasubstanser. De biverkningar som kan ses vid behandling med respektive cytostatikasubstans är kryssmarkerade.

	Benmärgs-toxicitet	Gastro-intestinal toxicitet	Kardio-toxicitet	Neuro-toxicitet	Uro-toxicitet	Hepatisk toxicitet	Dermal toxicitet
Cisplatin		x	x		x	x	x
Carboplatin	x	x		x	x		x
Cyklofosfamid	x	x		x	x		
Lomustin	x		x			x	
Doxorubicin	x	x	x				x
Epirubicin		x					
Dactinomycin				x			
5-Fluorouracil				x			
Gemcitabin		x					
Vinkristin	x			x			x

transferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), alkalinfosfatas (ALP), gamma-glutamyltransferas (GGT) samt bilirubin. Lomustin enbart eller i kombinationsprotokoll med andra cytostatika och/eller glukokortikoider, samt monoterapi med cisplatin har visats orsaka ökning av ALAT hos hund (11, 16, 35, 38). Hundar behandlade med lomustin har även påvisats få ökade koncentrationer av ASAT, ALP, GGT och bilirubin (38). Hos hundar med ALAT-koncentrationer inom referensintervall innan behandlingsstart, har lindriga, måttliga och kraftiga öknings av ALAT setts efter behandling med cytostatika (11, 35, 38). Ökad ALAT-koncentration resolveras hos vissa hundar efter avslutad cytostatikabehandling (11). Vidare diagnostik avseende levern har utförts både in vivo och post mortem på hundar med ökade leverenzymkoncentrationer efter cytostatikabehandling (11, 38). Vid ultraljudsundersökningar av hundar som har behandlats med lomustin har både mild hepatomegali och normal leverstorlek setts. Vidare har finnaspirat tagits från levervävnad hos drabbade hundar där cytologiska fynd har inkluderat hepatocyter med voluminös cytoplasma och oregelbunden form, karyomegali samt vakuolisering (38). Vid histopatologisk undersökning av leverbiopsier från hundar som har behandlats med cisplatin eller lomustin har flera patologiska leverförändringar påvisats såsom neutrofil cholangit, neutrofil hepatit, lobulär kollaps med nodulär hyperplasi samt vakuolär degeneration (38).

S-adenosylmethionine har visats ha positiva effekter hos hundar som har behandlats med lomustin. Behandling med S-adenosylmethionine i samband med lomustinbehandling har setts ge lägre koncentrationer av ALAT, ASAT, ALP samt bilirubin jämfört med lomustinbehandling utan S-adenosylmethionine (38).

Dermal toxicitet

Generaliserad alopeci, lokal alopeci, förlust av morrhår samt hyperpigmentering har observerats hos hund som har behandlats med doxorubicin, både vid monoterapi och vid kombination med annan cytostatika. Ökad risk för doxorubicin-inducerad alopeci har påvisats hos hundar med krullig eller strävårig päls samt vid ökad kumulativ doxorubicindos. Hårväxten har setts återkomma efter avslutad cytostatikabehandling (18).

Lokala reaktioner i huden såsom svullnad, erytem och vävnadsnekros har påvisats vid både intratumoral behandling med cisplatin samt vid känd eller misstänkt extravasering av doxorubicin, vinkristin och carboplatin (6, 28, 40, 42, 43).

Akut tumörlyssyndrom

Akut tumörlyssyndrom (ATLS) har setts hos hund och katt som har behandlats med cytostatika och strålning (12, 44). Metabolisk acidosis, hyperkalcemi, kraftig hyponatremi och kraftig hyperkalemi med kraftig bradykardi som följd har påvisats inom 55 timmar efter cytostatikabehandling hos katt (12). Hos hund som behandlats med strålning har dessutom hyperfosfatemi och ökad koncentration BUN påvisats och associerats med ATLS (44).

DISKUSSION

Neutropeni har setts vara en vanlig biverkning vid cytostatikabehandling hos hund och katt (3, 23, 27, 35, 36, 37, 41). Trots att neutropeni är vanligt är det få djur som får sepsis eller behöver sjukhusvård under behandlingstiden (17, 10, 31, 33, 35, 36). Sepsisrisken kan därför anses vara låg. Det finns dokumenterat att små hundar har ökad risk för sepsis jämfört med stora hundar vid cytostatikabehandling (39). Detta kan bero på att många

cytostatikadoseringar baseras på kroppsyta istället för kroppsvikt och att doseringen ej tar hänsyn till förhållandet mellan kroppsyta och lever/njurfunktion där de flesta cytostatika metaboliseras. Det finns beskrivet att hundar med lymfom har ökad risk för att utveckla sepsis jämfört med hundar med solida tumörer. En anledning till detta kan vara att individer med lymfom är immun-supprimerade på grund av sjukdomen och därför känsligare för myelosuppression. Blodprover för hematologisk undersökning bör tas på alla patienter inför cytostatikabehandling. Patienter med neutropeni eller trombocytopeni bör behandlas med försiktighet eller inte behandlas alls med cytostatika som har kända biverkningar på benmärgen, eftersom det kan orsaka ytterligare benmärgssuppression. Flera studier har påvisat trombocytopeni hos cytostatikabehandlade djur. Trots det finns inga rapporteringar om blödning sekundärt till trombocytopeni (3, 5, 23, 27, 36). Både neutropeni och trombocytopeni har setts vara övergående och har normaliserats veckor efter behandlingsslut, vilket kan bero på att produktionen av neutrofiler och trombocyter återupptas när benmärgen inte längre supprimeras av cytostatika (3, 4, 31).

Gastrointestinala biverkningar kan orsaka lidande både för djuret och dess ägare (23, 27, 29). Ondansetron har en förebyggande effekt för gastrointestinala biverkningar i samband med gemcitabinbehandling och bör även kunna ha samma effekt vid andra typer av cytostatika (27). Andra förebyggande åtgärder såsom foder med lättsmälta proteiner och probiotika kan rekommenderas till djur inför behandling.

SHC är en biverkning som har setts framför allt vid behandling med cyklofosfamid (2, 10, 13, 14). Eftersom furosemid har påvisats ha en förebyggande effekt mot cyklofosfamid-inducerade biverkningar bör det ges inför samtliga behandlingar med cyklofosfamid (13, 14).

Endast ett fåtal studier har rapporterat neurotoxicitet vid cytostatikabehandling. Neurologiska biverkningar kan tolkas som ovanliga men potentiellt mycket allvarliga (21, 33, 37). 5-FU ska ej ges till katt på grund av dess biverkningar.

Allvarliga biverkningar på hjärtat har setts vid cytostatikabehandling (1, 25, 31, 32). Hundar med känd hjärtsjukdom bör ej behandlas med doxorubicin med hänsyn till biverkningsriskerna. Kardiomyopati har påvisats hos tidigare hjärtfriska hundar tack vare screening med ekokardiografi inför initial behandling och drabbade hundar har således ej fått genomgå behandling med doxorubicin (32). Screening med ekokardiografi inför doxorubicinbehandling bör utföras på raser som är predisponerade för kardiomyopati såsom boxer och dobermann. Dessutom bör ekokardiografi erbjudas till andra hundraser då kardiotoxicitet är en känd biverkning vid doxorubicinbehandling. Eftersom risken för biverkningar är större ju högre kumulativ dos av doxorubicin som ges, bör patienter som får flera behandlingar med doxorubicin även erbjudas ekokardiografi efter upprepade behandlingstillfällen. Trimetazidin och carvedilol är substanser som setts minska risken för doxorubicin-inducerad myokardtoxicitet hos möss respektive människor (22, 34). Det behövs dock fler studier avseende förebyggande åtgärder mot myokardtoxicitet i samband med cytostatikabehandling hos hund.

Renal toxicitet är enligt litteraturen främst associerat med cisplatinbehandling (8, 11, 20). Cisplatin bör därför ej ges till hundar eller katter med nedsatt njurfunktion. Blodprov och urinprov för att kontrollera njurfunktion bör analyseras inför behandlingsstart med cisplatin, men även efter behandling för att kunna identifiera eventuella toxiska effekter. ERV har setts minska ökning av kreatininkoncentration vid cisplatinbehandling hos möss

(15), men det behövs fler studier för att utvärdera effekten av ERV hos hund.

Ökad serumkoncentration av leverenzym har setts vid behandling med cisplatin och kombinationsprotokoll med lomustin (11, 17, 35, 38). Leverenzym bör således analyseras hos alla djur inför och efter behandling med cisplatin eller lomustin. Behandling ska ej ges alternativt avslutas om det finns tecken på leversjukdom. S-adenosylmethionine har setts ha positiva effekter i samband med lomustinbehandling (38) och kan därför med fördel ges till patienter som genomgår behandling med lomustin eller cisplatin.

Alopeci har setts drabba upp till 19 % av hundar som har behandlats med doxorubicin (18). Alopeci påverkar ej djurets livskvalitet men kan anses vara ett kosmetiskt bekymmer för djurägare. Extravasering av cytostatika kan däremot orsaka stor skada för patienten och kräva kirurgisk behandling samt antibiotika (28, 42). För ett undvika extravasering bör den intravenösa katetern kontrolleras noga så att den ligger på plats i kärlet innan administrering. Om patienten har lättspruckna kärl föredras central venkateter istället för perifer venkateter och att patienten är sederad under behandlingen för att underlätta säker administrering av intravenösa cytostatika. Om extravasering misstänks skall infusion avbrytas omedelbart och åtgärder för att förebygga vävnadsreaktioner bör vidtas snarast.

ATLS är ett livshotande tillstånd och har setts uppkomma kort tid efter behandling av elakartade tumörer (32, 44). Det finns endast ett fåtal studier som har rapporterat ATLS hos hund och katt associerat med cytostatikabehandling och ATLS kan därför anses vara mycket ovanligt.

Cytostatikabehandling har associerats med flera olika toxiska effekter hos hund och katt. Trots biverkningsrisken är det få som utvecklar allvarliga kliniska symptom på grund av toxicitet. Många hundar och katter som genomgår cytostatikabehandling har en god livskvalitet under behandlingstiden. Flera studier behövs för att utvärdera åtgärder som kan förebygga cytostatikabiverkningar.

SUMMARY

Chemotherapy is used as treatment for different types of neoplastic diseases in dogs and cats. Several toxic effects have been associated with chemotherapy. Chemotherapy has been seen to cause hematologic toxicity, gastrointestinal toxicity, cardiotoxicity, neurotoxicity, hepatotoxicity, urotoxicity, dermatologic toxicity and acute tumor lysis syndrome. Despite several toxic effects, it is rare that dogs and cats develop severe clinical signs due to toxicity. Many dogs and cats undergo chemotherapy with a good quality of life during treatment. •

REFERENSER

1. Alves de Suoza RC & Camacho AA. Neurohormonal, hemodynamic, and electrocardiographic evaluations of healthy dogs receiving long-term administration of doxorubicin. *Am J Vet Res*, 2006, 67, 1319-1325
2. Amber EI, Henderson RA, Adeyanju JB & Gyang EO. Single-drug chemotherapy of canine transmissible venereal tumor with cyclophosphamide, methotrexate, or vincristine. *J Vet Intern Med*, 1990, 4, 144-147
3. Bailey DB, Rassnick KM, Dykes NL & Pendyala L. Phase I evaluation of carboplatin by use of a dosing strategy based on a targeted area under the platinum concentration-versus-time curve and individual glomerular filtration rate in cats with tumors. *Am J Vet Res*, 2009, 70, 770-776
4. Bailey DB, Rassnick KM, Erb HN, Dykes NL, Hoopes PJ & Page RL. Effect of glomerular filtration rate on clearance and myelotoxicity of carboplatin in cats with tumors. *Am J Vet Res*, 2004, 65, 1502-1507
5. Bannink EO, Sauerbrey ML, Mullins MN, Hauptman JG & Obradovich JE. Actinomycin D as rescue therapy in dogs with relapsed or resistant lymphoma: 49 cases (1999-2006). *J Am Vet Med Assoc*, 2008, 233, 446-451
6. Bergman NS, Urie BK, Pardo AD & Newman RG. Evaluation of local toxic effects and outcome for dogs undergoing marginal tumor excision with intralesional cisplatin-impregnated bead placement for treatment of soft tissue sarcomas: 62 cases (2009-2012). *J Am Vet Med Assoc*, 2016, 248, 1148-1156
7. Best MP & Fry DR. Incidence of sterile hemorrhagic cystitis in dogs receiving cyclophosphamide orally for three days without concurrent furosemide as part of a chemotherapeutic treatment for lymphoma: 57 cases (2007-2012). *J Am Vet Med Assoc*, 2013, 243, 1025-1029
8. Boria PA, Murry DJ, Bennett PE, Glickman NW, Snyder PW, Merkel BL, Schlitter DL, Mutsaers AJ, Thomas RM & Knapp DW. Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral cell malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2004, 224, 388-394
9. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A & Belardelli F. Immune-based mechanism of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ►

Forskningsbidrag från Marianne Thedes stiftelse

Marianne Thedes stiftelse har som uppgift att främja vetenskaplig forskning och kliniska studier avseende hund. Fondstyrelsen har rekommenderat att i första hand reservera pengar till projekt inom steg 2 specialisering. Dock kan andra sökande beaktas. Innevarande år har vi upp till 120 000 kr tillgängliga för **ansökan senast 2021-11-01**.

Kontakta undertecknad för ytterligare information.
För fondstyrelsen
Ole Frykman, info@herrgardskliniken.se





REFERENSER FORTSÄTTNING

- combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*, 2014, 21, 15-25
10. Bulakowski EJ, Philibert JC, Siegel S, Clifford CA, Risbon R, Zivni K & Cronin KL. Evaluation of outcome associated with subcutaneous and intramuscular hemangiosarcoma treated with adjuvant doxorubicin in dogs: 21 cases (2001-2005). *J Am Vet Med Assoc*, 2008, 233, 122-128
 11. Cai S, Zhang Ti, Forrest WC, Yang Q, Groer C, Mohr E, Aires DJ, Axiak-Bechtel SM, Flesner BK, Henry CJ, Selting KA, Tate D, Swartz JA, Bryan JN & Forrest ML. Phase I-II clinical trial of hyaluronan-cisplatin nanoconjugate in dogs with naturally occurring malignant tumors. *Am J Vet Res* 2016, 77, 1005-1016.
 12. Calia CM, Hohenhaus E, Fox PR & Meleo KA. Acute tumor lysis syndrome in a cat with lymphoma. *J Vet Intern Med*, 1996, 10, 409-411
 13. Chan CM, Frimberger AE & Moore AS. Incidence of sterile hemorrhagic cystitis in tumor-bearing dogs concurrently treated with oral metronomic cyclophosphamide chemotherapy and furosemide: 55 cases (2009-2015). *J Am Vet Med Assoc*, 2016, 249, 1408-1414
 14. Charney AC, Bergman PJ, Hohenhaus AE & McKnight JA. Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide: 216 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc*, 2003, 222, 1388-1393
 15. Cheng TC, Hsu YW, Lu, FJ, Chen YY, Tsai NM, Chen WK & Tsai CF. Nephroprotective effect of electrolysed reduced water against cisplatin-induced kidney toxicity and oxidative damage in mice. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81, 119-126
 16. Chun R, Kurzman ID, Cuoto CG, Klausner J, Henry C & MacEwen EG. Cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma: a pilot study. *J Vet Intern Med*, 2000, 14, 495-498
 17. Fahey CE, Milner RJ, Barabas K, Lurie D, Kow K, Parfitt S, Lyles S & Clemente M. Evaluation of the University of Florida lomustine, vincristine, procarbazine, and prednisone chemotherapy protocol for the treatment of relapsed lymphoma in dogs: 33 cases (2003-2009). *J Am Vet Med Assoc*, 2011, 239, 209-215
 18. Falk EF, Lam ATH, Barber LG & Ferrer L. Clinical characteristics of doxorubicin-associated alopecia in 28 dogs. *J Vet Dermatol*, 2017, 28, 207-e48
 19. Flory AB, Rassnick KM, Erb HN, Garret LD, Northrup NC, Selting KA, Philips BS, Locke JE & Chretien JD. Evaluation of factors associated with second remission in dogs with lymphoma undergoing retreatment with a cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy protocol: 95 cases (2000-2007). *J Am Vet Med Assoc*, 2011, 238, 501-506
 20. Greene SN, Lucroy MD, Greenberg CB, Bonney PL & Knapp DW. Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc*, 2007, 231, 1056-1060
 21. Hammer AS, Carothers MA, Harris CL, O'Keefe DA, Ayl RD, Peterson JL, Shank KA & Couto CG. Unexpected neurotoxicity in dogs receiving a cyclophosphamide, dactinomycin, and 5-fluorouracil chemotherapy protocol. *J Vet Intern Med* 1994, 8, 240-243
 22. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Catinkaya Y, Dogan A, Inanc T, Oguzhan A, Eryol NK, Topsakal R & Ergin A. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48, 2258-2262
 23. Kim SE, Liptak JM, Gall TT, Monteith GJ & Woods JP. Epirubicin in the adjuvant treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: 59 cases (1997-2004). *J Am Vet Med Assoc*, 2007, 231, 1550-1557
 24. Lana, SE & Dobson JM. Principles of chemotherapy. In: Dobson JM and Lascelles B D X (eds), *BSAVA Manual of canine and feline oncology*, 3rd ed, Replika Press Pvt Ltd, India, 2011, 60-79
 25. Lori JC, Stein TJ & Thamm DH. Doxorubicin and cyclophosphamide for the treatment of canine lymphoma: a randomized, placebo-controlled study. *Vet Comp Oncol*, 2010, 8, 188-195
 26. MacDonald V, & Dickinson R. Hemorrhagic cystitis in a dog receiving carboplatin. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2014, 50, 67-70
 27. Marconato L, Zini E, Lindner D, Suslak-Brown L, Nelson V & Jeglum AK. Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Assoc*, 2011, 238, 1004-1010
 28. Miller KB, Lejeune A, Regan R, Szivek A & Kow K. Suspected carboplatin extravasation reactions in seven dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2018, 54, 360-367
 29. Mutsaers AJ, Glickman NW, DeNicola DB, Widmer WR, Bonney PL, Hahn KA & Knapp DW. Evaluation of treatment with doxorubicin and piroxicam or doxorubicin alone for multicentric lymphoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2002, 220, 1813-1817
 30. Rassnick KM, Ruslander DM, cotter, SM, Al-Sarraf R, Bruyette DS, Gamblin RM, Meleo KA & Moore AS. Use of carboplatin for treatment of dogs with malignant melanoma: 27 cases (1989-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2001, 218, 1444-1448
 31. Rassnick KM, Williams LE, Kristal O, Al-Sarraf R, Baes JL, Zwahlen CH & Dank G. Lomustine for treatment of mast cell tumors in cats: 38 cases (1999-2005). *J Am Vet Med Assoc*, 2008, 232, 1200-1205
 32. Ratterree W, Gieger T, Pariaut R, Saelinger C & Strickland K. Value of echocardiography and electrocardiography as screening tools prior to doxorubicin administration. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2012, 48, 89-96
 33. Saam DF, Liptak JM, Stalker MJ & Chun R. Predictors of outcome in dogs treated with adjuvant carboplatin for appendicular osteosarcoma: 65 cases (1996-2006). *J Am Vet Med Assoc*, 2011, 238, 195-206
 34. Salouge I, Ali RB, Said DB, Elkadri N, Kourda N, Lakhal M & Klouz A. Means of evaluation and protection from doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. *J Can Res Ther*, 2014, 10, 274-278
 35. Sauerbrey ML, Mullins MN, Bannink EO, Van Dorp TER, Kaneene JB & Obradovich JE. Lomustine and prednisone as a first-line treatment for dogs with multicentric lymphoma: 17 cases (2004-2005). *J Am Vet Med Assoc*, 2007, 230, 1866-1869
 36. Simcock JO, Withers SS, Prpich CY, Kuntz CA & Rutland BE. Evaluation of a single subcutaneous infusion of carboplatin as adjuvant chemotherapy for dogs with osteosarcoma: 17 cases (2006-2010). *J Am Vet Med Assoc*, 2012, 241, 608-614
 37. Simon D, Naranjo Moreno S, Hirschberger J, Moritz A, Kohn B, Neumann S, Jurina K, Scharvogel S, Schwedes C, Reinacher M, Beyerback M & Nolte I. Efficacy of a continuous, multiagent chemotherapeutic protocol versus a short-term single-agent protocol in dogs with lymphoma. *J Am Vet Med Assoc*, 2008, 232, 879, 885
 38. Skorupski KA, Hammond GM, Irish AM, Kent MS, Guerrero TA, Rodriguez CO & Griffin DW. Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of denamarin for prevention of CCNU-induced hepatopathy in tumor-bearing dogs. *J Vet Intern Med*, 2011, 25, 838-845
 39. Sorenmo KU, Harwood LP, King LG & Drobatz KJ. Case-control study to evaluate risk factors for the development of sepsis (neutropenia and fever) in dogs receiving chemotherapy. *J Am Vet Med Assoc*, 2010, 236, 650-656
 40. Spugnini EP. Use of hyaluronidase for the treatment of extravasation of chemotherapeutic agents in six dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2002, 10, 1437-1440
 41. Waite AHK, Jackson K, Gregor TP & Krick EL. Lymphoma in cats treated with weekly cyclophosphamide-, vincristine-, and prednisone-based protocol: 114 cases (1998-2008). *J Am Vet Med Assoc*, 2013, 242, 1104-1109
 42. Venable RO, Saba CF, Endicott MM & Northrup NC. Dexrazoxane treatment of doxorubicin extravasation injury in four dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2012, 240, 304-307
 43. Venable RO, Worley DR, Gustafson DL, Hansen RJ, Ehrhart III EJ, Cai S, Cohen MS & Forrest ML. Effects of intratumoral administration of a hyaluron-cisplatin nanoconjugate to five dogs with soft tissue sarcomas. *Am J Vet Res*, 2012, 73, 1969-1976
 44. Vickery KR & Thamm DH. Successful treatment of acute tumor lysis syndrome in a dog with multicentric lymphoma. *J Vet Intern Med*, 2007, 21, 1401-1404