

Linfoma canino de células T: aspectos epidemiológicos, clínicos e morfológicos de 38 casos

Kleber MORENO¹
Ana Paula Frederico
Rodrigues Loureiro
BRACARENSE¹

1 - Centro de Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina-PR

Correspondência para:

Kleber Moreno
Departamento de Clínicas Veterinárias,
Centro de Ciências Agrárias, Universidade
Estadual de Londrina
Rod. Celso Garcia Cid, PR 445 km 380
Caixa Postal 6001 – Londrina –Pr, Cep
86051-990, email: kleber@uel.br

Recebido para publicação: 11/11/2005
Aprovado para publicação: 24/05/2007

Resumo

O objetivo deste trabalho foi avaliar a ocorrência e aspectos clínicos, morfológicos e imunoistoquímicos de linfomas caninos de células T. Foram avaliados 71 cães com linfoma, dos quais 38 foram classificados imunoistoquimicamente como células T. Conforme a classificação da *Working Formulation* e Kiel 18 foram classificados como grau intermediário de malignidade, 15 de alta malignidade e 5 de baixa malignidade. O padrão de proliferação linfomatoso foi difuso em todos os animais (38). O linfoma de células T foi mais comum em cães de raça definida (24/38), como Boxer, Cocker Spaniel Inglês e Rottweiler. A ocorrência de linfoma T em machos (21/38) foi maior do que em fêmeas e a idade média foi de 5,8 anos (1-13 anos). Quanto à classificação anatômica e estadiamento clínico do linfoma de células T, a forma multicêntrica (29/38) foi a mais comum e os estádios IV (15/38) e III (14/38), respectivamente.

Palavras-chave:

Linfoma células T.
Cães. Epidemiologia.
Estadiamento clínico.
Morfologia.

Introdução

O linfoma é a terceira neoplasia de maior ocorrência no cão. É uma neoplasia agressiva e sua etiologia permanece obscura. Histologicamente possui características similares ao linfoma não-Hodgkin humano.¹

Diferentes classificações histológicas para o linfoma humano têm sido adaptadas para o linfoma canino.^{2,3} Dois sistemas de classificação do linfoma humano, a *Working Formulation* (*National Cancer Institute*) e o sistema *Kiel* foram os mais facilmente adaptados e considerados os mais completos quando comparados a outros sistemas de classificação.^{4,5,6}

A *Working Formulation* classifica o tumor em difuso ou folicular, com base no padrão tecidual, e em pequeno, clivado, grande e imunoblástico de acordo com o tipo celular.^{7,8} Já o sistema *Kiel* modificado avalia a morfologia celular (centroblástico, centrocítico e imunoblástico) e a imunofenotipagem (células B ou T). Ambos os sistemas classificam se a neoplasia é de baixa ou alta malignidade, sendo que a *Working Formulation* acrescenta um grau

intermediário de malignidade.^{7,8}

Os sistemas de classificação auxiliam na determinação do prognóstico dos linfomas. A classificação da *Working Formulation* tem maior correlação na determinação do tempo de sobrevida do animal.⁴ O padrão de arquitetura folicular em cães não está correlacionado com prognóstico, sendo encontrado na minoria dos casos. Em seres humanos, ao contrário, aproximadamente 30% dos linfomas não-Hodgkins são foliculares determinando um prognóstico favorável.³ Na maioria dos estudos, demonstrou-se que linfomas de alto grau de malignidade apresentam com maior frequência, remissão completa em resposta à quimioterapia, quando comparados aos de baixa malignidade. No entanto, cães com linfoma de baixo grau de malignidade têm maior tempo de vida sem quimioterapia agressiva.⁸

O sistema *Kiel* modificado auxilia na determinação do tempo de reincidência nos animais tratados, acreditando-se que também tenha utilização na estimativa do tempo de sobrevida.⁴ A imunofenotipagem passou a ter importância prognóstica, nos cães com linfoma, quando se verificou que

o linfoma de células T tinha prognóstico pior para o tempo de vida e o período livre da doença do que o linfoma de células B.^{4,9}

Em cães observa-se maior incidência de linfomas com imunofenótipo B¹⁰, porém Teske et al.⁶ observaram uma alta incidência do fenótipo T (37,9%).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a ocorrência e os aspectos clínicos, morfológicos e imunoistoquímicos de 38 casos de linfoma T canino, utilizando dois sistemas de classificação histológicos, a *Working Formulation* e o sistema Kiel modificado.

Material e Método

Animais

Dentre 71 casos de linfoma canino encaminhados ao laboratório de Anatomia Patológica da Universidade Estadual de Londrina no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004, todos submetidos à técnica de imunoistoquímica, 38 casos de linfoma de células T foram avaliados. Todos os animais foram submetidos ao exame clínico, classificação anatômica e estadiamento da neoplasia de acordo com os critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde.^{3,11} Os dados referentes à idade, gênero e raça também foram analisados.

O diagnóstico foi realizado por meio de exame citológico de aspirado por agulha

fina ou decalque de linfonodos aumentados ou nódulos cutâneos, sendo que em alguns em pacientes com efusões cavitárias, o diagnóstico foi obtido por meio da análise citológica do sedimento do líquido. De todos os animais foram obtidos fragmentos de linfonodos ou de nódulos cutâneos cirurgicamente ou durante a necropsia.

Exame citológico e histopatológico

Os esfregaços e decalques obtidos foram fixados em metanol e corados pelo método de Giemsa. Os critérios de classificação morfológica basearam-se nos descritos por Fournel-Fleury et al.¹²

Os fragmentos de linfonodo ou nódulos cutâneos foram fixados em solução de formalina tamponada a 10% e processados rotineiramente até a inclusão em parafina. Cortes de 5 µm de espessura foram obtidos e posteriormente corados pelo método de Hematoxilina e Eosina (HE).

As classificações histológicas utilizadas foram a *Working Formulation* (*National Cancer Institute*, 1982) e pelo sistema Kiel modificado^{5,13}, propostas para linfomas não-Hodgkin humanos. As características morfológicas celulares e o padrão arquitetural para a classificação do linfoma de acordo com cada método estão descritos no quadro 1.

Exame imunoistoquímico

Para a detecção do imunofenótipo T

GRAU DE MALIGNIDADE	WORKING FORMULATION	SISTEMA KIEL
BAIXO GRAU	Linfocítico, pequenas células.	Linfocítico Linfoplasmocítico
	Folicular, com predomínio de células clivadas e pequenas.	Centrocítico (Folicular)
	Folicular, misto de células pequenas e grandes clivadas.	Centrocítico/centroblástico (Folicular)
GRAU INTERMEDIÁRIO	Folicular, com predomínio de grandes células.	Centrocítico/centroblástico
	Difuso, células pequenas clivadas	Centrocítico (Difuso)
	Difuso, misto de pequenas e grandes células.	Centrocítico/centroblástico
	Difuso, grandes células	Centroblástico
ALTO GRAU	Imunoblástico	Imunoblástico
	Linfoblástico	Linfoblástico B
	Células não clivadas pequenas	Linfoblástico T

Quadro 1 - Classificação histológica do linfoma não-Hodgkin pelos critérios da *Working formulation* e pelo sistema *Kiel* modificado (modificado de De Moura e Sequeira, 2000)

utilizou-se técnica padrão de imunoperoxidase pelo método do polímero (sistema Envision, Dako Corp., K1491). O imunofenótipo foi estabelecido utilizando-se anticorpo policlonal humano contra CD3.

Os cortes histológicos foram colocados em lâminas previamente tratadas com poli L-lysina, sendo então desparafinizados e submetidos à recuperação antigênica em solução de EDTA (10mM/pH8,0) com aquecimento à 95°C por três sessões de cinco minutos. Após o bloqueio da peroxidase endógena, os cortes foram incubados com anticorpo policlonal CD-3 pronto para o uso (Dako Corp., N1580) durante 18 horas à 4°C. Após dois banhos em solução TRIS pH 7,4, os cortes foram incubados por 30 minutos com o kit Dako Envision, sendo então submetidos à aplicação do cromógeno (3-3' diaminobenzidina, Sigma Chemical CO – D5637). Os cortes foram contra corados com hematoxilina de Harris por 30 segundos. Soro não imune foi utilizado, no lugar do anticorpo primário, como controle negativo para cada lâmina. Como controle positivo utilizou-se um linfonodo normal de cão.

Resultados

Ocorrência, classificação histológica e imunoistoquímica

A ocorrência de linfomas de células T em cães atendidos no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004 foi de 53,5% (38/71). Os resultados obtidos na classificação histológica pela *Working Formulation* e pelo sistema Kiel modificado demonstraram que o grau intermediário de malignidade (Figura 1) foi o de maior ocorrência (18/38), seguido pelo alto grau de malignidade (15/38, Figura 2) e baixo grau (5/38) de malignidade (Tabelas 1 e 2).

Em todos os animais avaliados observou-se o padrão arquitetural difuso. Em cada grau de malignidade houve o predomínio de um subtipo celular, sendo os mais freqüentes o de células pequenas e clivadas/ centrocítico (13/38) e o imunoblástico (12/38, Tabelas 1 e 2).

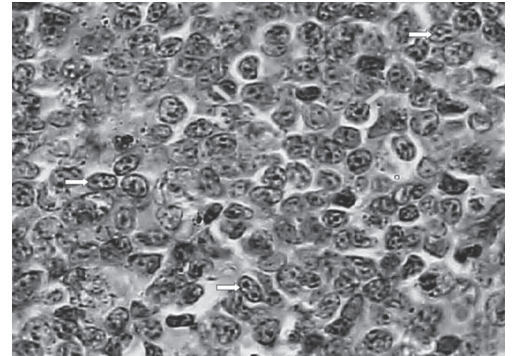


Figura 1 - Fotomicrografia de linfonodo de cão. Observar o padrão difuso e presença de núcleos com reentrâncias (setas verdes) e com nucléolos evidentes (algumas com nucléolos na periferia – centroblastos – setas brancas). Linfoma de grau intermediário de malignidade, subtipo centrocítico com componente centroblástico (Sistema Kiel modificado) ou difuso de células mistas pequenas e grandes clivadas (*Working Formulation*). HE 40X

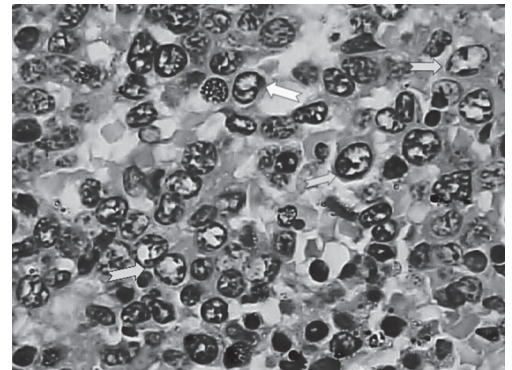


Figura 2 - Fotomicrografia de linfonodo de cão. Observar presença de células pleomórficas (setas), com anisocariose. Linfoma de alto grau de malignidade, subtipo imunoblástico (sistema Kiel modificado e *Working Formulation*) HE 40X

Em 38 amostras avaliadas obteve-se marcação positiva para o anticorpo policlonal CD3, sendo estas classificadas como linfomas de células T (Figura 3).

Aspectos epidemiológicos, classificação anatômica e estadiamento clínico

Verificou-se que cães com raça definida apresentaram maior ocorrência de linfoma de células T (24/38), sendo as raças Boxer, Cocker Spaniel Inglês e Rottweiler as mais comuns. Observou-se também uma maior ocorrência em machos (21/38), tendo

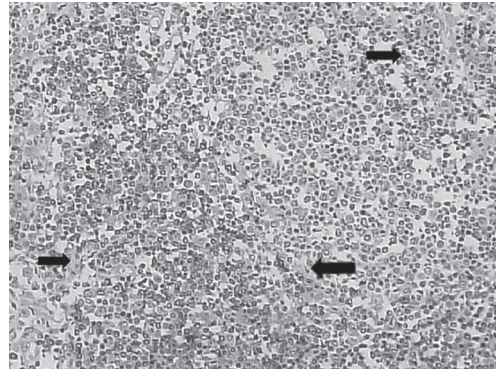


Figura - 3A

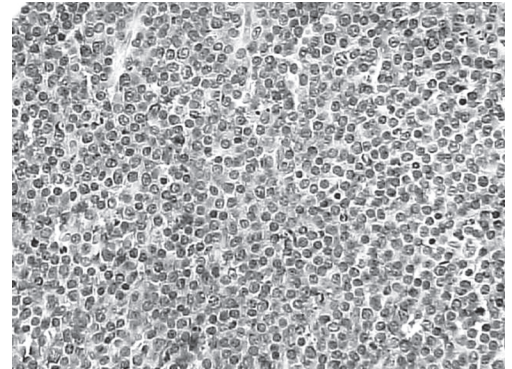


Figura - 3B

Figura 3 - (A) Fotomicrografia de linfonodo de cão. Controle positivo de imunoperoxidase utilizando-se anticorpo policlonal CD3 (pan-T). Observar nas setas a marcação da região paracortical do linfonodo. 40X. **(B)** Fotomicrografia de linfonodo de cão. Observar a marcação do corte com o anticorpo policlonal humano CD3 (pan-T). Linfoma de células T

Tabela 1 - Morfologia dos linfomas de células T em cães atendidos no HV-UEL no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004, de acordo com o sistema de classificação da *Working Formulation*. Londrina – Paraná, 2005

	Baixo Grau de Malignidade		Grau Intermediário de Malignidade			Alto Grau de Malignidade		Total
	Linfocítico	Difuso células pequenas clivadas	Difuso, misto de pequenas e grandes células	Difuso, grandes células	Linfoblástico	Imunoblástico		
Número de casos	05	13	03	02	03	12	38	
Idade em anos (mediana)	1-9 (6)	3-7 (5)	2-9 (5)	5-8 (7)	6-8 (7)	6-13 (9,5)	1-13 (5,8)	
Linfoadenomegalia regional	0	04	02	01	00	00	07	
Linfoadenomegalia Generalizada	05	08	00	01	03	11	28	
Hepatoesplenomegalia	04	03	00	00	02	06	15	
Massa Mediastínica	00	01	01	01	01	02	06	
Massa Extranodal	00	01 Pericárdica	01 Pericárdica	01 Cavidade Nasal	00	00	03	

os animais idade entre 1 – 13 anos, com uma mediana de 5,8 anos (Tabela 3).

Quanto à classificação anatômica a forma multicêntrica foi a de maior ocorrência (28/38) e os estádios clínicos IV (15/38) e III (14/38) os mais freqüentes. A maioria destes animais não apresentava sinais clínicos no atendimento inicial (24/38) e quando da existência de sinais clínicos, os mais comuns foram apatia, anorexia, perda de peso, fraqueza, dispnéia, vômito e diarreia. No momento do diagnóstico, a alteração mais comum detectada no exame físico foi linfoadenomegalia generalizada (28/38),

sendo que em sete cães observou-se linfoadenomegalia localizada (Tabelas 2 e 3). Hepatoesplenomegalia foi detectada em 15/38 casos, sendo a maioria observada nos linfomas classificados como de alto grau de malignidade, pela *Working Formulation* (Tabela 2) e pelo sistema Kiel modificado (Tabela 3), predominando o tipo imunoblástico (6/15).

Discussão

A determinação da imunofenotipagem de linfomas em humanos tem sido essencial

Tabela 2 - Morfologia dos linfomas de células T em cães atendidos no HV-Uel no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004, de acordo com o sistema de classificação Kiel. Londrina – Paraná, 2005

	Baixo Grau de Malignidade		Grau Intermediário de Malignidade			Alto Grau de Malignidade		Total
	Linfocítico	Linfoplas mótico	Centrocitico	Centrocitico/ Centroblástico	Centroblástico	Linfoblástico	Imunoblástico	
Número de casos	03	02	13	03	02	03	12	38
Idade em anos (mediana)	1-9 (6)	3-7 (5)	3-7 (5)	2-9 (5)	5-8 (7)	6-8 (7)	6-13 (9,5)	1-13 (5,8)
Linfadenomegalia regional	0	0	04	02	01	00	00	07
Linfadenomegalia Generalizada	3	2	08	00	01	03	11	28
Hepatoesplenomegalia	2	2	03	00	00	02	06	15
Massa Mediastínica	0	0	01	01	01	01	02	06
Massa Extranodal	0	0	01 Efusão Pericárdica	01 Efusão Pericárdica	01 Cavidade Nasal	00	00	03

Tabela 3 - Aspectos epidemiológicos do linfoma de células T em 38 cães atendidos no HV-Uel no período de janeiro de 1990 a outubro de 2004. Londrina – Paraná, 2005

RAÇA	GÊNERO		Idade em Anos (Mediana)	Classificação Anatômica				Estadiamento Clínico					Substágio		
	MACHO	FEMEA		M	A	MED	C	E-N	I	II	III	IV	V	A	B
Boxer	2	2	1-6 (4,5)	2	0	0	0	2	0	1	3	0	0	2	2
Cocker Spaniel Inglês	1	2	6-8 (7,0)	2	0	0	0	1	0	0	1	0	2	1	2
Rottweiler	2	1	2-6 (5,0)	1	1	0	0	1	0	0	0	3	0	1	2
Doberman	0	2	5-9 (7,0)	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0
Fila Brasileiro	1	1	5-6 (5,5)	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
Pinscher	1	1	3-7 (5,0)	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0
Teckel	1	1	6-13 (9,5)	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0
Outras Raças	4	1	1-8 (6,0)	2	0	1	2	0	0	0	1	3	1	1	4
SRD	9	6	4-9 (6,0)	13	1	0	1	0	0	2	6	6	1	12	3
Total	21	17	1-13 (5,8)	28	02	01	03	04	01	04	14	13	06	24	14

M= Multicêntrica, A= Alimentar, MED= Mediastínica, C= Cutânea, E-N= Extranodal

nas etapas de classificação, auxiliando na determinação do comportamento biológico e na escolha da terapia. Na medicina humana, observa-se uma ocorrência de 12% de linfomas de células T na Europa e nos EUA, enquanto no Japão este número ultrapassa os 50% dos casos. Esta maior ocorrência de linfomas T no Japão está relacionado com fatores ambientais, principalmente infecções virais por HTLV-1.¹²

A determinação da imunofenotipagem em linfomas caninos é recente, havendo poucos estudos na veterinária, porém a

maioria dos relatos refere-se ao predomínio de linfomas de células B.⁶ Em relação aos linfomas de células T, Teske et al.⁶ e Fournel-Fleury et al.¹⁰ citam uma ocorrência de 37,9% e 26%, respectivamente. De Moura¹⁴, em estudo realizado no Brasil, observou uma ocorrência de 60,2% de linfomas T em cães. Neste estudo, a ocorrência de linfoma T em cães foi 53,5%, concordando com o valor encontrado por De Moura¹⁴, demonstrando que no Brasil pode haver fatores ambientais que contribuam para o aparecimento do linfoma de células T. Desta forma, outros

estudos devem ser realizados para se determinar possíveis causas para o desenvolvimento do linfoma T em nossa região, permitindo assim melhor compreensão do comportamento biológico do tumor e auxiliando na escolha da terapia a ser instituída. Até o momento, pouco se sabe da participação de agentes virais na patogenia de linfomas de células T. Até o momento, nenhum retrovírus foi demonstrado como agente causador de linfoma em cães, apesar de partículas virais terem sido detectadas em cães com linfoma T, o que pode sugerir a participação destes vírus na patogenia da doença em cães.

Existem vários métodos de classificação morfológica para o linfoma não-Hodgkin's humano. Dentre os métodos existentes, a *Working Formulation* e o sistema *Kiel* modificado, têm sido aplicados na classificação morfológica do linfoma em cães devido à similaridade deste tumor com o não-Hodgkin's humano. Estes métodos fornecem informações sobre prognóstico e sobrevida do animal. Ambos os métodos classificam os tumores pelo padrão arquitetural e pelo tipo celular. Na medicina humana, observa-se uma equivalência entre o padrão folicular e o difuso. Na espécie canina, o padrão predominante é o difuso. Em nosso estudo, observou-se que em todos os casos avaliados o padrão arquitetural foi o difuso. Segundo Teske et al.⁶, o linfoma canino tem um comportamento mais agressivo determinando rápida progressão da doença, sendo por isso raramente encontrado o padrão folicular nesta espécie. Outro fator que contribui para a maior ocorrência do padrão difuso é o tempo que o proprietário leva para perceber alguma alteração em seu cão. Com isto, no momento da avaliação clínica do animal, as células neoplásicas já infiltraram por todo linfonodo descaracterizando a arquitetura tecidual normal deste órgão. Em humanos o padrão folicular está relacionado com um melhor prognóstico. No entanto em cães, não é observado qualquer tipo de associação entre padrão tecidual e prognóstico.³

Teske et al.⁶ classificaram histologicamente

116 casos de linfoma canino, de acordo com critérios estabelecidos pela *Working Formulation*, observando que 75% dos casos eram de grau intermediário, 16,4% de baixo grau, 6% de alto grau de malignidade e 6% de *Mycosis fungoides*. Fournell-Fleury et al.¹ ao realizarem classificação histológica de 136 cães com linfoma de acordo com o sistema Kiel, obtiveram um maior percentual de cães com alto grau de malignidade (73,9%). Em estudo nacional similar, realizado por De Moura¹⁴, foi observado uma maior ocorrência de grau intermediário com 52%, seguido de 28,6% de baixo grau de malignidade e 19,4% com alto grau. De uma forma geral, os estudos morfológicos realizados em cães com linfoma não diferem muito um do outro. Neste estudo, apesar de estar sendo avaliado apenas cães com linfoma de células T, não houve diferença ao comparar-se com estudos que não consideraram o fenótipo do tumor. Além disto, os percentuais de ocorrência dos diferentes graus de malignidade foram similares no sistema Kiel modificado e na *Working Formulation*. Desta forma, não há necessidade de se empregar mais de um método de classificação morfológica para o linfoma de células T em cães.

Em relação à apresentação clínica, sabe-se que em humanos há algumas apresentações do linfoma de células T que ocorrem mais em homens, com idade média de 53 anos. Linfadenomegalia generalizada é um achado comum em homens com linfoma (68%), podendo haver invasão extranodal (37%), massa em mediastino (32%) e infiltração em medula óssea (25%). Outra situação comum em humanos é verificada em crianças ou adolescentes que apresentam massa em mediastino (57-75%) acompanhada freqüentemente de leucemia aguda (40-72%), sendo encontrada mais comumente no sexo masculino. Morfológicamente, estes tumores são classificados pelo sistema Kiel modificado e pela *Working Formulation* como linfoma de alto grau de malignidade do tipo linfoblástico.¹² A apresentação clínica do linfoma de células T em cães é similar a

existente em humanos. O fator que chama a atenção consiste no fato de que o linfoma de alto grau de malignidade ocorre normalmente em pessoas jovens do sexo masculino, enquanto que em cães não há predisposição relacionada ao gênero e os animais com alto grau de malignidade normalmente são adultos ou idosos. Isto pode ser verificado em nosso estudo, estando de acordo com o descrito por Fournel-Fleury et al.¹².

Na medicina veterinária quase não há estudos sobre características epidemiológicas, clínicas e morfológicas do fenótipo do linfoma em cães. Fournel-Fleury et al.¹² descreveram uma possível predisposição racial na raça Boxer (15/46), porém neste estudo, apesar da raça Boxer ter sido a mais freqüente dentre os cães de raça definida, a ocorrência do linfoma nas outras raças foi similar. Em relação à faixa etária, o autor descreve

uma idade média de 6.9 anos não demonstrando diferença em relação a estudos prévios (6,3 a 7,7 anos). Em nosso estudo a mediana da idade foi de 5,8 anos, sendo semelhante ao descrito na literatura.

Os resultados observados neste estudo são similares a outros descritos no Brasil. A maior ocorrência de linfoma T em nosso meio, diferentemente do que ocorre em outros países, pode ser decorrente de fatores ambientais. A importância destes fatores no linfoma não-Hodgkin humano está bem determinada, contribuindo para a compreensão do comportamento biológico e para a terapia desta neoplasia. O avanço em estudos epidemiológicos e morfológicos no linfoma canino permitirá o desenvolvimento de terapias mais eficazes e prognósticos mais precisos.

Canine T - cell lymphoma: a morphological, epidemiologic and clinical study of 38 cases

Abstract

The aim of this study was to evaluate the incident and clinical, morphological and immunological aspects of canine T-cell lymphomas. From 71 canine lymphomas, 38 were classified by immunohistochemistry as T-cell lymphomas. According to the *Working Formulation* and Kiel classification, 18 were classified as intermediate-grade, 15 as high-grade and 5 as low-grade. The pattern of lymphomatous proliferation was diffuse in all 38 animals. T-cell lymphoma was more common in defined breeds (24/38), such as Boxers, English Cocker and Rottweilers. The occurrence of T-cell lymphoma in males (21/38) was greater than in females and the median age was 5.8 years (1 to 13 years). For the anatomical classification and the clinical staging of T-cell lymphomas, the most common were multicentric form (29/38) and stage IV (15/38) and III (14/38), respectively.

Key words:

Canine malignant lymphoma.
Epidemiological aspects.
Lymphoma anatomical classification.
Lymphoma clinical staging.

Referências

- 1 Fournell-Fleury, C. et al. Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. *Journal Comparative Pathology*, v. 117, p. 35-59, 1997.
- 2 Milner, R. J. et al. Immunophenotypic classification of canine malignant lymphoma on formalin-fixed paraffin wax-embedded tissue by means of CD2 and CD79a cell markers. *Onderspoort Journal of Veterinary Research*, v. 63, p. 309-313, 1996.
- 3 Teske, E. Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *Veterinary Quarterly*, v. 16, n. 4, p. 209-219, 1994.
- 4 Kiupel, M.; Teske, E.; Bostock, D. Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. *Veterinary Pathology*, v. 36, p. 292-300, 1999.
- 5 Lennert, K; Stein, H.; Kaiserling, E. Cytological

and functional criteria for the classification of malignant lymphoma. **British Journal of Cancer**, v. 31, p. 29-43, 1975. Supplement 2.

6 TESKE, E. et al. Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 205, n. 12, p. 1722-1728, dez. 1994.

7 LIEBERMAN, P. H. et al. Evaluation of malignant lymphomas using three classifications and the Working Formulation. **The American Journal of Medicine**, v. 81, p. 365-380, 1986.

8 VAIL, D. M.; MacEWEN, E. G.; YOUNG, K. M. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. In: WITHROW, S. J.; MacEWEN E. G. **Small animal clinical oncology**. 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001. p. 558-590.

9 GREENLEE, P. G. et al. Lymphoma in dogs. A morphologic, immunologic and clinical study. **Cancer**, v. 66, p. 480-490, 1990.

10 FOURNELL-FLEURY, C. et al. Growth fractions in canine non-Hodgkin's lymphoma as determined in situ by the expression of the Ki-67 antigen. **Journal Comparative Pathology**, v. 117, p. 61-72, 1997.

11 OWEN, L. **TNM Classification of tumors in domestic animals**. Geneva: World Health Organization, 1980. p. 46-47.

12 FOURNELL-FLEURY, C. et al. Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. **Veterinary Pathology**, v. 39, p. 92-109, 2002.

13 De MOURA, V. M. B. D.; SEQUEIRA, J. L.; BANDARRA, E. P. Linfoma Canino. **Revista de Educação Continuada do CRMV – SP**, v. 2, n. 2, p. 29-33, 1999.

14 De MOURA, V. M. B. D. **Classificação Cito-histológica e Imunofenotipagem dos Linfomas Caninos**. 2000. 107f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Botucatu/SP, 2000.