

Köpeklerde Görülen Plazmasitomlar

Burcak OZKAN¹ Erman OR²

¹ International Pet Hospital, Tiran, Arnavutluk

² İstanbul Üniversitesi, İç Hastalıkları A.D, İstanbul, Türkiye

Geliş tarihi: 22.02.2011

Kabul Tarihi: 15.03.2011

ÖZET

Ekstramedüller plazmasitomlar, kemik iliği boşluğu dışından köken alan plazma hücre tümörleridir. Klasik literatür, köpeklerdeki insidansı malignan tümörler içinde %1'den az olarak açıklarken, araştırmacılar son zamanlarda görülen artışı çeşitli faktörlere bağlamaktadırlar. Biz de değişik sistemlerde farklı bulgularla seyreden ve yaşam kalitesini belirgin ölçüde olumsuz etkileyen hastalık hakkında detaylı bilgi edinmenin yararlı olacağı düşüncesiyle, derlememizde konuya dair bilgi vermeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler

Köpek, Plazmasitom

Plasmacytomas Seen In Dogs

SUMMARY

Extramedullary plasmacytomas are plasma cell tumors originated from outer cavum medullare. While classical literature explaining their incidence in dogs less than 1% within all malignant tumors, the rise of these tumors recently seen is related to diverse factors. We aimed to give further information about the subject since further knowledge about the disease significantly worsening the life quality of the patients by affecting different systems while being represented with diverse symptoms.

Key Words

Dog, Plasmacytoma

TANIM

Ekstramedüller plazmasitomlar şeklinde de adlandırılan plazmasitomlar (McEntee 2010), kemik iliği boşluğu dışından orijin alan plazma hücre tümörleridir (Majzoub ve ark. 2003; Wright ve ark. 2008). B Lenfosit neoplazmaları oldukları bildirilmekte (Weight 2010) ve kutanöz plazmasitomların benign özellikleri vurgulanmaktadır. (Cangul ve ark. 2002; Mayer ve ark. 2008; Wellman 2010). Araştırmacılar (Mayer ve ark. 2008), plazma hücre neoplazmalarının bir B-Lenfosit hücresinin büyük çapta benzer hücreler topluluğu oluşturmak üzere proliferasyonu ile oluştuğuna dikkat çekmektedir. Tek bir hücreden türeyen ve farklılaşan bu grubun hücrelerinin homojenöz immunoglobülin oluşturma özelliklerine bağlı olarak monoklonal özellik taşıdıkları belirtilmektedir. Bu gelişim, kronik bir immünostimülasyonun bir sonucu olarak da görülmektedir (Wright ve ark. 2008).

Mills (1997), ekstramedüller ve kutanöz plazmasitomları, malignan intramedüller plazma hücre tümörleri ya da multiple myelomlardan bağımsız primer kutanöz tümörler şeklinde tanımlamıştır.

Ramos-Vara ve ark.'na (2007) göre ise, ekstramedüller plazmasitomlar, kemiğe involve olmayan değişen farklılaşma düzeyleri ile tanımlanan plazma hücre neoplazmalarıdır.

Tüting ve Bork (1996), kemik iliği plazmasitomuna ilişkin belirti göstermeyen derinin primer plazmasitomlarını, plazma hücre neoplazmalarının heterojenöz grubundaki nadir bir dejenerasyon olarak göstermektedir.

Soliter plazmasitomlar ise, köpeklerde nadir olarak görülen ve maligniteye eğimli tanımlanmamış

oluşumlardır (Majzoub ve ark 2003). İnsanlarda plazma hücrelerinin soliter akümülyasyonu, multiple myelomların ekstramedüller farklılaşması ya da generalize bir hastalığa bağlı lokalize neoplazmalar şeklinde ortaya çıkabildikleri belirtilmektedir (Lester ve Mesfin 1980). Ramos-Vara ve ark.(2007), insanlarda ayrıca bu tip neoplazmaların nadir görüldüğünü de vurgulamaktadır.

Beşeri hekimlikte kutanöz plazmasitomların nadiren görüldüğü ve genellikle multiple myelomların sekonder metastazları oldukları bilinmektedir. Köpeklerde iç organ multiple myelomu da plazmasitomu da mukokutanöz plazmaistomlardan farklı biyolojik davranış göstermekte ve çok daha kolay metastaze olmaktadır (Cangul ve ark. 2002).

Weight (Weight 2010) ve Majzoub (Majzoub ve ark. 2003), ekstramedüller plazmasitomların başlı başına bir hastalık mı yoksa multiple myelomun erken belirtisi mi oldukları yönünde tartışmaların devam ettiğini bildirirken, EMP insidansının hastalığın yanlış teşhisine bağlı olarak doğru ifade edilemediğini de ileri sürmektedir. Ayrıca plazmasitomların diğer kutanöz hücre tümörlerinden ayırt edilmesinin gerekliliğine de sıklıkla işaret edilmektedir (Mills 1997; Wellmann 2010).

Klasik literatür de köpeklerde bildirilen plazma hücre tümörlerinin malignan tümörler içinde %1'den az olarak kabul edildiğini açıklamaktadır (Muller ve ark. 1983). Wright ve ark (2008), son 10 yıllık dönemde EMP ların köpeklerde görülen tüm neoplazmalar arasında %2.5 payı olduğu bulgusuna varmışlardır.

Ramos-Vara ve ark. (2007), EMP ların köpeklerde sıklıkla görülmediğini, insidansını da tüm kutanöz plazmasitomlar

içinde %1.5 olarak açıklamaktadırlar.

Bazı araştırmacılar, hastalığın insidansındaki artışın, başta gingivitis ve periodontal hastalıklar ile otitis olmak üzere, tanımlanamayan kronik bir antijenik immünostimülasyon ile bağlantılı olduğunu bildirmektedirler (Wright ve ark. 2008).

PREDİSPOZİSYON

Yatkınlık belirtilen ırklar arasında Yorkshire Terrier, kırma ırklar, Golden Retriever ve Labrador Retriever, English Cocker Spaniel, Çoban Köpekleri, American Canadian White Shepherd, Boxer, Jack Russel Terrier, Staffordshire Bull Terrier, West Highland White Terrier belirtilmektedir. (Cangul ve ark. 2002).

Rakich ve ark (1989) kutanöz ve mukokutanöz plazmasitomları ortalama 8-10 yaşta orta yaşlı hayvanlarda daha sıklıkla görüldüklerini açıklamışlardır. 4-13 yaş aralığındaki tüm hayvanlarda hastalık görülebilmektedir, bazılarında ise, ağırlıklı ortalama yaş 9'dur (Baer ve ark. 1989; Cangul ve ark. 2002). Başka bazı yazarlar da (Platz ve ark. 1999; Ramos-Vara ve ark. 2007) kutanöz plazmasitomların, özellikle erişkin geriyatrik köpeklerde daha sık görüldüğü bilgisini iletmektedir. Araştırmacılar, hastalığın sıklıkla orta yaş ve üzerindeki hayvanlarda (2.5-16 yaş) görüldüğünü, ortalama yaşın ise 9.4 olduğunu bildirmişlerdir (Kyriazidou ve ark. 1989; Withrow ve MacEwen 1989; Ramos-Vara ve ark. 2007;).

Aynı araştırmacı, erkeklerde yatkınlık bulunduğunu da ileri sürmüştür (Cangul ve ark. 2002). Bazı bildirimler (Wright ve ark. 2008) ise, erkeklerde plazmasitomun daha yaygın olduğundan bahseden literatürün varlığına rağmen, kendi bulgularının cinsiyetlerde eşit yatkınlığa işaret ettiğini açıklamaktadır.

Bazı yayınlar (Platz ve ark. 1999; Cangul ve ark. 2002; Majzoub ve ark. 2003;), genel olarak ekstramedullar plazmasitomların köpeklerde yaygın görülen bir neoplazma türü olduğunu belirtirken, Ramos-Vara (Ramos-Vara ve ark. 2007) ekstrameduller plazmasitomların nadiren görüldüğünü ifade ederek, tüm kutanöz neoplazmalar arasındaki görülme oranlarını %1.5 olarak açıklamaktadır.

LOKALİZASYON

Tümör, özellikle ayaklar, dudaklar ve kulakların derisinde lokalize olmaktadır (Baer ve ark. 1989; Withrow ve MacEwen 1989; Wellmann 2010;). Cangul ve ark. (2002) ise gövde ve bacak bölgelerini işaret etmektedirler. Weight (2010) ile Platz ve ark. (1999), ekstramedullar plazmasitomların, kutanöz ve mukokutanöz alanlarda sıklıkla yerleşim gösterirken, nadiren de köpeklerin gastrointestinal yollarında bulunduğunu ifade etmişlerdir. Chaffin ve ark. (1998) bir köpekte trakeada Hayes ve ark. (2007) ise larenkste yerleşim gösteren bir ekstramedullar plazmasitoma karşılaştırmıştır.

Kupanoff ve ark.'nın (2006) bildirdiği 9 kolorektal plazmasitoma ise, kolorektal plazmasitomların mukokutanöz olanlar ile benzerlik gösteren karakterine işaret etmektedir.

Lester ve Mesfin (1980), soliter plazmasitomların sıklıkla üst solunum yolları ve ağız boşluğunda yerleştiğini, ayrıca sekum ve kolon gibi alt sindirim sisteminde de bulunabileceklerini ve dudakta da yerleşebileceklerini bildirmektedir.

Ekstrameduller plazmasitomların köpeklerde özellikle deri ve gastrointestinal yapılarda yerleşim gösterdikleri başka

kaynaklarca da bildirilmektedir (Withrow ve MacEwen 1989).

Majzoub ve ark. (2003), başka araştırmacılarca düşük bir oran açıklanmasına rağmen, ekstramedullar plazmasitomların deri dışında gösterdikleri yerleşim oranının genelde bilinmezliğini koruduğunu ifade etmektedir.

McIntee (2010) ise, bu tip tümörlerin, vücutta kıllı derinin bulunduğu her yerde görülmesinin olağan olduğuna ve ağız boşluğu ile diğer mukozal alanlar gibi mukokutanöz bileşim bölgelerinde tanımlandıklarına değinmiştir.

Bazı başka araştırmacılarca göre oral plazmasitomlar, çene, dişetleri, dudaklar ve dilde bulunabilirken, kutanöz formlar ise bacaklar, ayaklar, gövde, baş ve kulaklarda görülebilmektedir. Aynı oluşumlara rektum ve farenkste de nadiren rastlanabilmektedir (Rakich ve ark. 1989; Mills 1997; Ramos-Vara ve ark. 2007)

Perlmann ve ark. (2009) 7 yaşlı American Cocker Spaniel ırkı köpekte 3. gözkapığı bezinde ekstramedullar plazmasitom bildirmiştir.

Ramos-Vara ve ark.'nın (2007) 107 köpekteki 109 plazmasitomu inceledikleri kapsamlı araştırmada, plazmasitomların femur, beyin, rektum, karaciğer, akciğer, böbrekler, dişetleri, sert damak, dil, bademcikler, ayak, baş, dudak, ense, perineal alan, dalak ve gövdeyi de içeren birçok organda yerleşim gösterdiğini belirlemişlerdir.

Rowland ve ark. (1991) da yaş ortalamaları 10,7 olan 6 köpekteki plazmasitomların yerleşimlerinin en sık görüldüğü organları, parmaklar, ön ayaklar, dudak ve kulak şeklinde belirlemişlerdir.

Wright ve ark. (2008) 16 köpeği kapsayan araştırmalarında köpeklerin %25'inde dilde lezyonlar bulunduğunu, lezyonların mandibulanın rostral bölümünde, maksilla, sert damak ve alt dudağın bukkal yüzünden köken aldığını belirlemişlerdir. Bu hastalarda lezyonların, değişen oranlarda, mandibulanın rostral bölümünde, maksilla ve sert damakta ve alt dudağın bukkal yüzünden köken almakta oldukları bildirilmektedir. Ayrıca bir köpekte, dalak, karaciğer, pankreas ve akciğerleri içeren multiple organ plazmasitom infiltrasyonu saptamışlardır.

LEZYONLAR ve KLİNİK BULGULAR

Ekstramedullar plazmasitomların köpeklerde, akciğer, dalak, böbrek, spinal kanal, sinonazal boşluklarda görüldüğü belirtilerek, klinik bulguların da etkilenen bölgeye bağlı olarak, kusma, rektal prolapsus ve hematöz gibi olabileceği ifade edilmiştir. Ancak EMP ların paraneoplastik sendromla ilişkilendirilmesi oldukça nadir bir durumdur (Rakich ve ark. 1989; Rowland ve ark. 1991; Cangul ve ark. 2002).

Bir başka vakada, soliter plazmasitomu olan bir köpekte genel durumda bozulma olmadığı gibi, kondüsyonu da normal olarak değerlendirilmiştir. Başlangıçta subkutanöz bir neoplazma şeklinde varlığını belli eden tümörün, semptomla yol açmadığı ve laboratuvar parametrelerinde bir değişiklik gözlenmediği belirlenmiştir (Lester ve Mesfin 1980).

Meleo (1997), genellikle hasta köpeklerin veterinerine getirilme nedenlerini deri lezyonları olarak açıklamıştır.

McIntee (2010), plazmasitomları, yumuşak, soliter nodüller şeklinde tanımlamaktadır.

Mills (1997), kısırlaştırılmış 14 yaşlı Jack Russel Terrier cinsi bir köpekte ağız bölgesinde yerleşen kutanöz plazmasitomun pedunküle olduğunu, dişetlerinden alt

kesicilere doru yöneldiğini, görünürde şikayete yol açmamasına rağmen sekonder olarak anoreksi, kusma ve diyareye neden olduğunu bildirmiştir.

Klasik literatür, kitleleri, 0.5-7 cm. arasında değişen çaplarda tanımlamaktadır (Muller ve ark.1983). Plazma hücre tümörleri ile ilişkilendirilen klinik bulgular, neoplastik hücrelerin organ infiltrasyonuna veya protein ürünlerine ya da her ikisine bağlı olmaktadır. En sık rastlanılan klinik bulgu özellikle burun boşluğu ve mukozadan köken alan kanamalı diathesis, retinal hemoraji, dilate olmuş retinal damarların varlığı ve körlüktür. Depresyon, bunama ve nadiren de olsa koma gelişebilir. Hiperviskoziteye bağlı konjestif kalp yetmezliği, renal disfonksiyon veya hipekalsemiye bağlı olarak ise poliüri ve polidipsi gözlenebilir. Osteolitik ve osteoprotik kemik lezyonlarının varlığında zayıflık ve topallık da izlenebilir. Rastlanabilecek diğer klinik bulguların, muköz membranlarda solgunluk, ateş, letarji ve hepatosplenomegali olduğu belirtilmektedir (Withrow ve Macewen 1989).

Wright ve ark. (2008) oral plazmasitomu olan 16 köpekte orta şiddetli düzeyde diştaşı ve gingivitis bildirmişlerdir.

Perlmann ve ark. (2009), üçüncü gözkapığı bezlerinde yerleşim gösteren plazmasitomu olan köpekte mukoprülan akıntı, orta düzeyde hiperemi ve korneal pigmentasyon bulguları açıklamışlardır.

Beşeri literatürde EMP ile beraber seyreden hiperglobulinemi çoğunlukla köpeklerde oluşmamakta, nadiren artan serum globulin düzeyi de bir başka hastalığa karşı gelişen antijenik yanıtı bağlanmaktadır. Zaman zaman ALP düzeyinde de orta seviyede bir yükselmeden bahsedilirken diğer laboratuvar parametrelerinde bir değişim bildirilmemiştir (Wright ve ark. 2008).

LABORATUVAR BULGULARI

Bazı araştırmacılar (Lester ve Mesfin 1980; Rakich ve ark. 1989) laboratuvar bulgularının normal sınırlar dahilinde olduğunu bildirmişlerdir. Bazı kutanöz plazmasitom vakalarında lokal amiloidozis görülebileceği belirtilmektedir (Rowland ve ark. 1991; Weight 2010).

Weight (2010), olası hematolojik değişimlerin MM ile bağlantılı gelişeceğine dikkat çekmektedir. Bu durum, klasik literatür tarafından da doğrulanmaktadır (Withrow ve Macewen 1989). Ancak MM olmaksızın, EMP larda normal veya düşük total protein düzeyi görülebileceği de bildirilmektedir (Wright ve ark. 2008).

Bir araştırmada 10 yıllık bir zaman diliminde EMP vakaları incelenerek kan ve serum değerleri incelenmiştir. İki hastada yükselmiş globulin düzeyi, sistemik hastalıklar ile ilişkilendirilmiş, ayrıca ALP düzeylerinde orta derecede bir artış saptanmıştır. Ciddi immun kaynaklı trombositopeni ve hemolitik anemi çoklu organ plazmasitom infiltrasyonu olan hastalarda dikkat çekmiştir (Wright ve ark. 2008).

METASTAZ

Beşeri hekimlikte nadiren görülen kutanöz ve mukokutanöz plazmasitomlar, genellikle multiple myelomların metastazik lezyonlarıdır (Cangul ve ark. 2002). Kutanöz plazmasitomların iç organ plazmasitomlarına kıyasla nadiren metastazlaştığı (Withrow ve Macewen 1989; Weight 2010) ve EMP ların genelde lokalize olarak kaldığı, nadiren kemik iliği ile iç organlara yayıldığı bildirilmektedir (Withrow ve Macewen 1989; Trevor ve ark. 1993; Ramos-Vara ve ark. 2007). Ayrıca soliter kemik plazmasitomları generalize olmaya ve

metastazlaşmaya daha yatkındır (Withrow ve Macewen 1989). Kato ve ark.(2002) kemiğe metastaz yapan bir kutanöz lenfoma vakası bildirmişlerdir. Bir başka hastada perianal soliter plazmasitomun vertebral kolon, karaciğer, dalak, kemik iliği ve visseral lenf yumrularına dağılım gösteren multiple myelom ile seyrettiği post mortem bakıda ortaya çıkmıştır (Lester ve Mesfin 1980). Kutanöz plazma hücre tümörlerinin malignant intramedüller plazma hücre tümörleri veya MM den bağımsız primer kutanöz tümörler olarak kabul edilmekle beraber, nadiren de olsa MM ile ilişkilendirildikleri bildirilmektedir (Mills 1997). Rakich ve ark. (1989), multiple mukokutanöz plazmasitomları inceledikleri 75 hastada, vakaların generalize hastalık tablosu ile seyretmediğini açıklamıştır. Bununla beraber, hem beşeri hem veteriner hekimlikte EMP ların gelecekte MM oluşumuna işaret ettikleri bulgusuna varılmış ve özellikle GI kanalda bulunan EMP ların metastazlaşmaya meyilli oldukları ifade edilmiştir (Weight 2010). İnsanlarda bölgesel lenf yumrularında büyümenin EMP vakalarının %25'inde metastaza işaret ettiği bildirilmektedir (Wright ve ark. 2008).

HİSTOLOJİ ve HİSTOPATOLOJİ

Bütün plazmasitom olgularında monoklonal lambda zayıf zincirlerin varlığı bilinmektedir (Majzoub ve ark. 2003; Ramos-Vara ve ark.2007; Perlmann ve ark. 2009; VanWettere ve ark.2009). Kappa zayıf zincir pozitif plazma hücreleri bazı tümörlerde hücreyel infiltratta bulunmakta iken, çoğu vakada lambda zayıf zincir tutulumu tümör çevresinde yoğun olarak görülmekte (Mills 1997; Cangul ve ark. 2002) ve vakaların çoğunda tümör hücreleri pozitif reaksiyon göstermektedir (Platz ve ark. 1999; Cangul ve ark. 2002).

Plazmasitom, monoklonal immunoglobülin üreten bir tümör olduğundan, teşhisi de başta lambda veya kapa zayıf zincir immunoglobülinler olmak üzere sitoplazmik immunoglobülinlerin varlığına dayandırılmaktadır (Platz ve ark. 1999; Ramos-Vara ve ark.2007). Dolayısı ile plazma hücre ayırımında immunoglobülin ağır ve zayıf zincirlerin immünohistokimyasal belirlenmesi genel kabul gören bir standarttır (Withrow ve Macewen 1989; Ramos-Vara ve ark.2007; Wellmann 2010;). Spesifik olarak tüm EMP ler içinde %97'si lambda zayıf zincir reaktivitesi açısından pozitifdir (Wright ve ark. 2008).

Mukokutanöz plazmasitomların kesin tanısı Ig zayıf zincir varlığına dayandırılmaktadır (Platz ve ark.1999). Köpeklerde plazma hücrelerinin önemli bir karakteristik özelliği lambda zayıf zincir varlığının baskın olarak izlenmesidir (Kyriazidou ve ark. 1989; Platz ve ark. 1999).

Majzoub ve ark. (2003) EMP ların genel kabul gören histolojik sınıflandırmalarında, farklı türlerden bahsederken, Cangul ve ark. (2002), kutanöz ve mukokutanöz plazmasitomların klinikopatolojik bulgularını inceledikleri 63 köpek ile yaptıkları araştırmalarında plazmasitomları sınıflandırmışlardır.

Bazı araştırmacılar (Platz ve ark. 1999, Ramos-Vara ve ark. 2007) çalışmalarında asenkronöz tipin en sık görülen sınıflardan olduğuna dikkat çekerken, köpeklerde plazmasitomların histolojik derecesinin genellikle benign özellik gösteren biyolojik davranışı ile bağlantılı olmadığını da açıklamışlardır.

TEDAVİ

Mukokutanöz plazmasitomlar için prognoz, buldukları bölge ve hücre tipi ne olursa olsun, olumludur (Cangul ve ark.2002).

Kolorektal ve perianal bölgede yerleşmiş bazı soliter plazmasitomlar ile EMP lar için önerilen tedavi, tümörün eksizyonudur (Lester ve Mesfin 1980; Rakich ve ark. 1989; Trevor ve ark. 1993; Chaffin ve ark. 1998; Majzoub ve ark. 2003; Kupanoff ve ark. 2006; Mayer ve ark. 2008; Wright ve ark. 2008; Weight 2010).

Radyasyon terapisi (Mayer ve ark. 2008; Meleo 1997) ve kemoterapi de önerilen alternatif tedavi seçenekleridir (Trevor ve ark. 1993; Tüting ve Bork 1996; Mayer ve ark. 2008; Wright ve ark. 2008; Weight 2010). Plazmasitomun yerleşim gösterdiği saha, total eksizyonu zorlaştırıyorsa ve tümör infiltratif değilse dahi kemoterapi ve lokal radyasyon tedavisi seçeneklerinin uygulanması gerekmektedir (Mills 1997).

Gerek EMP gerek diğer plazma hücreleri, kortikosteroidler, klorambusil, malfalan ve siklofosfamidleri de içeren farklı kombinasyonlardan oluşan immunosupresif ve sitotoksik bir tedavi gerektirmektedir (Weight 2010).

Kemoterapinin etkinliği başka EMP ların gelişimini bildiren raporlar sebebi ile hala sorgulanmaktadır (Rakich ve ark. 1989). Her zaman küratif etkisi olmasa bile kemoterapi köpeklerde yaşam süresini belirgin biçimde uzatmaktadır (Weight 2010).

Plazma hücre tümörleri için en etkin tedavinin kemoterapi olduğu da ileri sürülmektedir (Withrow ve Macewen 1989). Gene de tümör hücreleri tamamen yok edilemeyebilir (Rakich ve ark. 1989; Weight 2010). Tedavide siklofosfamid, malfalan, vinkristin ve prednison kombinasyonu önerilir. Birçok köpeğin tolere ettiği bu tedavi daha agresif özellik taşır. Her 3 haftada bir doksorubisin de denenebilir (Weight 2010).

SONUÇ

Sonuç olarak, insidansı artış gösteren ve çeşitli sebeplerle ilişkilendirilen hastalık, seyrettiği farklı sistemlerde oldukça değişik semptomlar ile seyrederek hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz yönde etkilemektedir. Bu bağlamda, hastalığın üzerine detaylı araştırmaların yapılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Baer KE, Patnaik AK, Gilbertson SR, Hurvitz AI. (1989).** Cutaneous Plasmacytomas In Dogs: A Morphologic And Immunohistochemical Study. *Vet Pathol*, 26 (3),216-221.
- Cangul T, Wijnen M, Van Garderen E, Van den Ingh TSAGAM (2002).** Clinico-pathological Aspects of Canine Cutaneous And Mucocutaneous Plasmacytomas. *J Vet Med*, (49), 307-312.
- Chaffin C, Ross AR, Allen SW, Mahaffey EA, Watson SK. (1998).** Extramedullary Plasmacytoma In The Trachea of a Dog. *J Am Vet Med Assoc*, 212 (10), 1579-1581.
- Hayes AM, Gregory SP, Murphy S, McConnell JF, Patterson -Kane JC (2007).** Solitary Extramedullary Plasmacytoma of The Canine Larynx. *J Small Animal Pract*, 48 (5), 288-291.

- Kato N, Kimura K, Yasukawa K, Aikawa K. (2002).** Metastatic Cutaneous Plasmacytoma = A Case Report Associated With IgA And Lambda Multiple Myeloma And A Review Of The Literature Of Metastatic Cutaneous Plasmacytomas Associated With Multiple Myeloma And Primary Cutaneous Plasmacytomas. *J Dermatol*, 139, 475-486.
- Kupanoff PA Popovitch C.A, Goldschmidt MH. (2006).** Colorectal Plasmacytomas=A Retrospective Study of Nine Dogs. *J Am Hosp Assoc*, 42, 37-43.
- Kyriazidou A, Brown PJ, Lucke VM. (1989).** An Immunohistochemical Study of Canine Extramedullary Pasma Cell Tumors. *J Comp Pathol*, 100, 259-266.
- Lester SJ, Mesfin GM. (1980).** A Solitary Plasmacytoma in a Dog With Progression to a Disseminated Myeloma. *Can Vet J*, 21, 284-286.
- Majzoub M, Breuer W, Platz SJ, Linke RP, Hermanns W. (2003).** Histopathologic and Immunophenotypic Characterization of Extramedullary Plasmacytomas in Nine Cats. *Vet Pathol*, 40, 249-253.
- Mayer MN, Kerr MN, Grier CK, MacDonald VS. (2008).** Immunoglobulin A Multiple Myeloma With Cutaneous Involvement In A Dog . *Can Vet J*, 49, 694-702
- McEntee MC (2010).** Evaluation of Superficial Masses=Diagnostic and Treatment Considerations. Atlantic Coast Veterinary Conference 2001 <http://www.vin.com/VINDBPub/SearchPB/Proceedings/PR05000/PR00484.htm>
- Meleo KA (1997).** Tumors of the Skin and Associated Structures. *Vet Clin N Am Small Anim Pract*. 27 (1), 73-94.
- Mills JN (1997).** Oral Mass in an Old Dog. *Aust Vet J*, 75 (2), 92-94.
- Muller GH, Kirk RW, Scott DW (1983).** Small Animal Dermatology. Saunders Company. (Third Edition). (770)
- Perlmann E, Dagli ML, Martins MC, Siqueira SA, Barros PS (2009).** Extramedullary Plasmacytoma of the Third Eyelid Gland in a Dog. *Vet Ophthalmol*, 12 (2), 102-105.
- Platz SJ, Breuer W, Pflieger S, Minkus G, Hermanns W (1999).** Prognostic Value of Histopathological Grading in Canine Extramedullary Plasmacytoma. *Vet Pathol*, 36, 23-27.
- Rakich PM, Latimer KS, Weiss R, Steffens WL (1989).** Mucocutaneous Plasmacytomas in Dogs: 75 Cases (1980-1987). *J Am Vet Med Assoc*, 194 (6), 803-810.
- Ramos-Vara JA, Miller MA, Valli VEO (2007).** Immunohistochemical Detection of Multiple Myeloma 1/Interferon Regulatory Factor 4 (MUM1/IRF4)in Canine Plasmacytoma=Comparison With CD79a and CD20. *Vet Pathol*, 44, 875-884.
- Rowland PH, Valentine BA, Stebbins KE, Smith CA (1991).** Cutaneous Plasmacytomas With Amyloid in Six Dogs. *Vet Pathol*, 28 (2), 125-130.
- Trevor PB, Saunders GK, Waldron DR, Leib MS (1993).** Metastatic Extramedullary Plasmacytoma of the Colon and Rectum in a Dog. *J Am Vet Med Assoc*, 203 (3), 406-409.
- Tüting T, Bork K (1996).** Primary Plasmacytoma of the Skin. *J Am Acad Dermatol*, 34, 386-390.
- VanWettere AJ, Linder KE, Suter SE, Olby NJ (2009).** Solitary Intracerebral Plasmacytoma in a Dog: Microscopic, Immunohistochemical and Molecular Features. *Vet Pathol*, 46, 949-951.
- Weight AK, McCracken MD, Krahwinkel DJ (2001).** Extramedullary Plasmacytoma in the Canine Trachea: Case Report and Literature Review. *Small Animal/Exotics Compendium*, February 143-152, http://cp.vetlearn.com/Media/PublicationsArticle/PV_23_02_143.pdf
- Wellman ML (2010).** Cytology and the Diagnosis of Neoplasia Proceedings of the 20 th Waltham /OSU Symposium. <http://www.walthamusa.com/articles/WELLMAN.pdf>
- Withrow S, Macewen EG. (1989).** Clinical Veterinary Oncology J.B.Lipincott Comp. Philadelphia pp: 403-410.
- Wright ZM, Rogers KS, Mansell J (2008).** Survival Data for Canine Oral extramedullary Plasmacytomas: A Retrospective Analysis (1996-2006). *J Am Anim Hosp Assoc*, 44, 75-81.