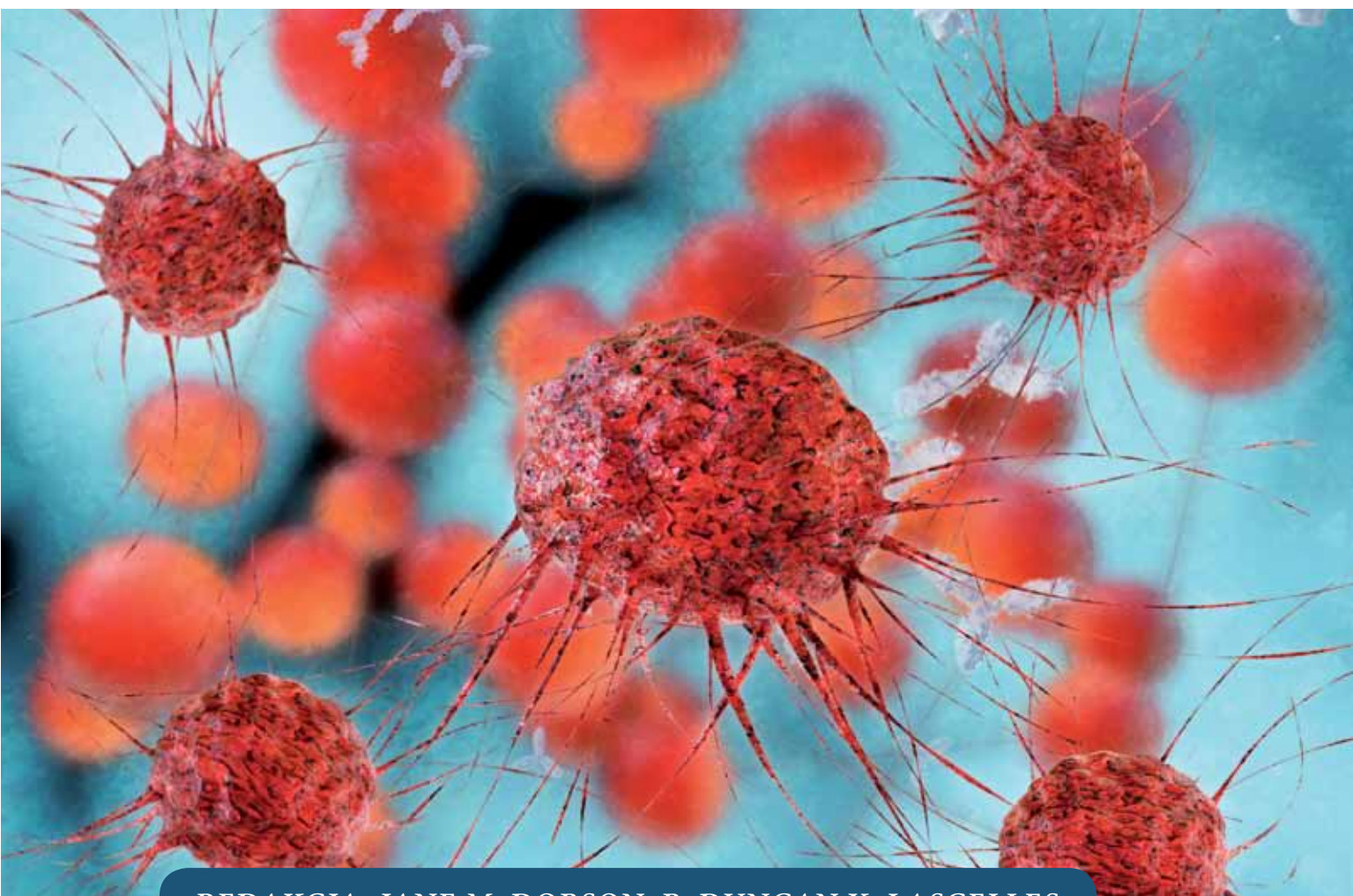


ONKOLOGIA PSÓW I KOTÓW



REDAKCJA: JANE M. DOBSON, B. DUNCAN X. LASCELLES

G A L A K T Y K A

ONKOLOGIA PSÓW I KOTÓW

REDAKCJA: JANE M. DOBSON,
B. DUNCAN X. LASCELLES

G A L A K T Y K A

Tytuł oryginału: *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (3rd edn)

Jane M. Dobson

MA BVetMed DVetMed Diplomate ECVIM-CA(Onc) MRCVS
European and RCVS Specialist in Veterinary Oncology
Department of Veterinary Medicine, University of Cambridge
Madingley Road, Cambridge, CB3 0ES

B. Duncan X. Lascelles

BSc BVSc PhD CertVA DSAS(ST) Diplomate ECVS
Diplomate ACVS MRCVS
Comparative Pain Research Laboratory and Surgery Section
Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine
North Carolina State University, 4700 Hillsborough Street
Raleigh, NC 27606, USA

© 2011 BSAVA

British Small Animal Veterinary Association
Woodrow House, 1 Telford Way, Waterwells
Business Park, Quedgeley, Gloucester GL2 2AB

Informacje o British Small Animal Veterinary Association oraz informacje dotyczące opcji członkostwa dla osób spoza Wielkiej Brytanii, a także informacje o pozostałych tytułach z serii „MANUALS” dostępne są na stronie www.bsava.com lub pod adresem mailowym administration@bsava.com.

ISBN wydania oryginalnego: 978-19-0531-921-3

Wszelkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej książki nie może być reprodukowana w żaden sposób bez wcześniejszej zgody na piśmie od oryginalnego właściciela praw autorskich.

Ilustracja na okładce: © *xrender*, Shutterstock

Ilustracje na ryc. 2.16, 6.7, 11.2, 13.6 i 15.27: © S.J. Elmhurst BA Hons (www.livingart.org.uk) (wykorzystano za zgodą).

© for the Polish edition Wydawnictwo Galaktyka Sp. z o.o., Łódź 2018

90-644 Łódź, ul. Żeligowskiego 35/37
tel.: 42 639 50 18, tel./fax 42 639 50 17
e-mail: weterynaria@galaktyka.com.pl
www.galaktyka.com.pl

Książka wydana z inicjatywy i przy wsparciu PSLWMZ.

Przekładu z języka angielskiego na podstawie wydania trzeciego z 2011 r. dokonali:

dr n. wet. Justyna Sokółowska (rozdz. 1–4, 9, 16, 19a), *dr hab. Łukasz Adaszek* (rozdz. 5, 7, 10, 12), *dr n. wet. Katarzyna Mróz* (rozdz. 6, 14, 18), *dr n. wet. Marta Płonek* (rozdz. 8, 21, 22), *dr n. wet. Renata Górecka* (rozdz. 11, 13, 15, 17, 19b, 20)

Redakcja naukowa: *dr n. wet. Dariusz Jagielski*, *prof. dr hab. Antonii Schollenberger*, *dr n. wet. Wojciech Hildebrand*, *dr hab. Rafał Sapierzynski*, *prof. dr hab. Andrzej Pomianowski*, *prof. dr hab. Ireneusz Balicki*

Redakcja językowa: *Marta Sobczak-Proga*

Redakcja techniczna: *Marta Sobczak-Proga*

Korekta: *Karolina Kozera*, *Emilia Michalak*, *Lidia Kowalczyk*, *Monika Ulatowska*

Projekt okładki: *Garamond*

Skład: *Garamond*

Druk: *OZGRAF S.A.*

Koordinacja projektu: *Marta Sobczak-Proga*

ISBN: 978-83-7579-693-3

Uwaga

Medycyna jest gałęzią nauki cechującą się stałym rozwojem wiedzy. Badania naukowe i trwały postęp w klinicznych metodach postępowania wpływają także na farmakoterapię. Autorzy niniejszego dzieła starali się przedstawić dokładne informacje i wskazówki dotyczące dawkowania różnych leków przy odpowiednim zastosowaniu oraz w zgodzie z aktualnym stanem wiedzy. Te wskazówki dawkowania są zgodne ze standardowymi przepisami i wskazaniami producentów. Mimo to ani Autorzy, ani Wydawnictwo nie mogą gwarantować prawidłowości dawkowania. Lekarzom praktykującym zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leków uwzględniali informacje producenta odnośnie do dawkowania i przeciwwskazań. Podanie w niniejszej książce nazw użytkowych, nazw handlowych, oznakowań towarów itp. nie uprawnia do przypuszczeń, że takie nazwy można uznać za wolne w sensie ustawodawstwa o znakach fabrycznych i o ochronie prawnej znaków fabrycznych, czyli takie, których każdy może dowolnie używać. Niniejsze dzieło jest chronione prawem autorskim. Ugruntowane w ten sposób prawa, zwłaszcza prawo wykonywania przekładów, przedruków, wygłaszania wykładów i odczytów, wykorzystywania fotografii i tabel, przesyłania drogą radiową, mikrofilmowania lub powielania innymi sposobami oraz gromadzenia i magazynowania w zakładach przetwarzania danych, są zastrzeżone, z uwzględnieniem także wykorzystywania w postaci streszczenia. Powielanie niniejszego dzieła lub jego części jest, nawet w pojedynczym przypadku, dozwolone jedynie w granicach prawnych postanowień ustawy obejmującej prawo autorskie. Wykroczenia podlegają postanowieniom karnym wynikającym z ustawy o prawie autorskim.

Spis treści

Współautorzy	VII
Przedmowa	IX
Wstęp	X
1. Wstęp: nowotwory u psów i kotów	1
Jane M. Dobson	
2. Jak postawić rozpoznanie	7
Timothy J. Scase, Jane M. Dobson	
3. Określenie stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu i klasyfikacja TNM	23
Jane M. Dobson	
4. Zespoły paranowotworowe	35
Richard Mellanby	
5. Kiedy należy leczyć zwierzęta z rakiem	47
Bernard E. Rollin	
6. Zasady chirurgii onkologicznej	51
Kieri Jermyn, B. Duncan X. Lascelles	
7. Zasady chemioterapii	67
Susan E. Lana, Jane M. Dobson	
8. Podstawy radioterapii	89
Amy F. Pruitt, Donald E. Thrall	
9. Terapie przyszłości	101
Stuart C. Helfand	
10. Zasady żywienia pacjentów z chorobą nowotworową	115
Korinn E. Saker	
11. Leczenie przewlekłego bólu w chorobach nowotworowych	125
Brian J. Trumpatori, B. Duncan X. Lascelles	
12. Nowotwory skóry i tkanki podskórnej	145
Laura Blackwood	
13. Nowotwory układu kostnego	179
William S. Dernell	
14. Mięsaki tkanek miękkich	199
Nicholas Bacon	
15. Nowotwory układu pokarmowego	
a. Nowotwory jamy ustnej	215
B. Duncan X. Lascelles	
b. Nowotwory ślinianek	227
Brian J. Trumpatori, Richard A.S. White	
c. Nowotwory przełyku	231
Brian J. Trumpatori, Richard A.S. White	
d. Nowotwory żołądka	235
Jonathan Bray, Reto Neiger	
e. Nowotwory jelita cienkiego	239
B. Duncan X. Lascelles, Richard A.S. White	
f. Nowotwory okrężnicy i odbytnicy	243
Jonathan Bray	
g. Nowotwory okolicy okołodbytowej	249
Jonathan Bray	
h. Nowotwory wątroby	257
Jonathan Bray	
i. Nowotwory części zewnątrzwydzielniczej trzustki	265
Brian J. Trumpatori, Reto Neiger	
16. Nowotwory gruczołu sutkowego	267
Henrik von Euler	

17. Nowotwory układu moczowego i narządów płciowych	281	20. Nowotwory gruczołów dokrewnych	347
Robert N. White, Malcolm Brearley		J. Catharine R. Scott-Moncrieff	
18. Nowotwory układu oddechowego i klatki piersiowej	299	21. Nowotwory układu nerwowego	369
B. Duncan X. Lascelles, Robert N. White		Christopher Mariani	
19. Nowotwory układu krwiotwórczego i śledziony		22. Nowotwory oka	383
a. Nowotwory układu krwiotwórczego	319	David Gould	
David M. Vail		Indeks	397
b. Nowotwory śledziony	341		
Jane M. Dobson			

Współautorzy

Nicholas J. Bacon MA VetMB CertVR CertSAS Diplomate ECVS Diplomate ACVS MRCVS

Clinical Assistant Professor in Surgical Oncology, Department of Small Animal Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32610-0126, USA

Laura Blackwood BVMS PhD MVM CertVR Diplomate ECVIM-CA

(Oncology) MRCVS

European and RCVS Specialist in Veterinary Oncology

Senior Lecturer in Oncology, Small Animal Teaching Hospital, University of Liverpool, Leahurst Campus, Chester High Road, Neston, Wirral CH64 7TE

Jonathan Bray MVSc MACVSc CertSAS Diplomate ECVS MRCVS

European and RCVS Specialist in Small Animal Surgery

Centre for Companion Animal Health, Institute of Veterinary, Animal and Biomedical Sciences, Massey University, Palmerston North 4471, New Zealand

Malcolm J. Brearley MA VetMB MSc(Clin Onc) Diplomate ECVIM-CA

(Oncology) FRCVS

European and RCVS Specialist in Veterinary Oncology

Principal Clinical Oncologist, Department of Veterinary Medicine, University of Cambridge, Madingley Road, Cambridge CB3 0ES

William S. Dernell DVM MS Diplomate ACVS

Professor and Chair, Department of Veterinary Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Washington State University, PO Box 646610, Pullman, WA 99164-6610, USA

Jane M. Dobson MA BVetMed DVetMed Diplomate ECVIM-CA

(Oncology) MRCVS

European and RCVS Specialist in Veterinary Oncology

Department of Veterinary Medicine, University of Cambridge, Madingley Road, Cambridge CB3 0ES

David Gould BSc(Hons) BVM&S PhD DVOphtal Diplomate ECVO MRCVS

RCVS and European Veterinary Specialist in Ophthalmology

Director, Davies Veterinary Specialists, Manor Farm Business Park, Higham Gobion, Hitchin, Herts SG5 3HR

Stuart C. Helfand DVM Diplomate ACVIM

(Oncology and Small Animal Internal Medicine)

Professor of Oncology, College of Veterinary Medicine, Oregon State University, Magruder Hall, Corvallis, OR 97331, USA

Kieri Jermyn BVSc CertSAS MRCVS

Assistant Professor of Small Animal Surgery, College of Veterinary Medicine, Department of Clinical Sciences, North Carolina State University, 4700 Hillsborough Street, Raleigh, NC 27606, USA

Susan E. Lana DVM MS Diplomate ACVIM

Associate Professor, Animal Cancer Center, Department of Clinical Sciences, Colorado State University, Fort Collins, CO 80523, USA

B. Duncan X. Lascelles BSc BVSc PhD CertVA DSAS(ST) Diplomate ECVS Diplomate ACVS MRCVS

Comparative Pain Research Laboratory and Surgery Section, Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, 4700 Hillsborough Street, Raleigh, NC 27606, USA

Christopher L. Mariani DVM PhD Diplomate ACVIM (Neurology)

Assistant Professor of Neurology, Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine,
4700 Hillsborough Street, North Carolina State University, Raleigh, NC 27606, USA

Richard Mellanby BSc (Hons) BVMS PhD DSAM Diplomate ECVIM-CA MRCVS

The Royal (Dick) School of Veterinary Studies, The University of Edinburgh, Easter Bush,
Midlothian EH25 9RG

Reto Neiger DrMedVet PhD Diplomate ACVIM Diplomate ECVIM-CA

Klinik für Kleintiere, Justus-Liebig Universität Giessen, Frankfurter Strasse 126,
35392 Giessen, Germany

Amy F. Pruitt DVM PhD Diplomate ACVR (Radiation Oncology)

College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, 4700 Hillsborough Street, Raleigh,
NC 27606, USA

Bernard E. Rollin

University Distinguished Professor, Professor of Philosophy, Professor of Animal Sciences,
Professor of Biomedical Sciences, University Bioethicist, Department of Philosophy, Colorado State
University, Fort Collins, CO 80523-1781, USA

Korinn Saker DVM Diplomate ACVN

Associate Professor, Nutrition, Department of Molecular Biosciences, College of Veterinary
Medicine, North Carolina State University, 4700 Hillsborough Street, Raleigh, NC 27606, USA

Timothy J. Scase BSc BVM&S PhD DipACVP MRCVS

Director, Bridge Pathology Ltd, Courtyard House, 26 Oakfield Road, Bristol BS8 2AT

**J. Catharine R. Scott-Moncrieff MA Vet MB MS Diplomate ACVIM (SA Internal Medicine)
Diplomate ECVIM-CA**

Professor, Small Animal Internal Medicine, School of Veterinary Medicine, Purdue University,
Lynn Hall, 625 Harrison Street, West Lafayette, IN 47907-2026, USA

Donald E. Thrall DVM PhD Diplomate ACVR (Radiology, Radiation Oncology)

Professor, Department of Molecular Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, North
Carolina State University, 4700 Hillsborough Street, Raleigh, NC 27606, USA

Brian J. Trumpatori DVM Diplomate ACVS

Veterinary Specialty Hospital of the Carolinas, 6405 Tryon Road #100, Cary, NC 27518, USA

David M. Vail DVM Diplomate ACVIM (Oncology)

Professor of Oncology, Director, Center for Clinical Trials and Research, School of Veterinary
Medicine, University of Wisconsin-Madison, 2015 Linden Drive, Madison, WI 53706, USA

Henrik von Euler DVM MSc PhD Diplomate ECVIM-CA(Oncology)

Associate Professor, Small Animal Internal Medicine, Head of Center of Clinical Comparative
Oncology (C3O), Department of Clinical Sciences, Swedish University of Agricultural Sciences
(SLU), PO Box 7054, 750 07 Uppsala, Sweden

Richard A.S. White BVetMed PhD DSAS DVR Diplomate ACVS Diplomate ECVS FRCVS

*ACVS, RCVS and European Recognised Specialist in Small Animal Surgery; RCVS Specialist in
Veterinary Oncology*
Dick White Referrals, Station Farm, Six Mile Bottom, Newmarket CB8 0UH

**Robert N. White BSc(Hons) BVetMed CertVA DSAS
(Soft Tissue) Diplomate ECVS MRCVS**

RCVS Specialist in Small Animal Soft Tissue Surgery; European Specialist in Small Animal Surgery
Willows Veterinary Centre and Referral Service, Highlands Road, Shirley, Solihull B90 4NH

3. Określenie stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu i klasyfikacja TNM

Jane M. Dobson

Wprowadzenie

Postępowanie diagnostyczne ma zasadnicze znaczenie dla leczenia pacjenta onkologicznego. Leczenie każdego zwierzęcia z podejrzeniem nowotworu należy tak zaplanować, aby uzyskać następujące cele, oczywiście w stopniu dostosowanym do możliwości właściciela pacjenta:

- postawienie rozpoznania histopatologicznego/cytologicznego;
- określenie stopnia złośliwości histologicznej guza;
- określenie zasięgu procesu nowotworowego – zarówno miejscowego, jak i odległego;
- ocena i leczenie wszystkich powikłań towarzyszących – zarówno tych wynikających z obecności nowotworu, jak i chorób współistniejących, ponieważ mogą one wpływać na ostateczne rokowanie i tolerancję organizmu na zastosowane leczenie.

W rozdz. 2 omówiono metody rozpoznawania i oceny stopnia histologicznej złośliwości nowotworów, ale dla określenia rokowania i sposobu leczenia równie ważna jest ocena stopnia klinicznego zaawansowania guza lub rozległości procesu nowotworowego. Stopień zaawansowania nowotworu w momencie jego rozpoznania jest ważnym czynnikiem rokowniczym wpływającym na czas przeżycia pacjenta i narzucającym wybór metody leczenia. W niniejszym rozdziale omówiono techniki badawcze służące do całościowej oceny pacjentów z nowotworami i wskazano, co można zyskać, stosując kompleksowe podejście diagnostyczne. Zespoły paranowotworowe opisano w rozdz. 4.

Właściwe określenie stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu w dużej mierze opiera się na wiedzy o zachowaniu biologicznym nowotworów złośliwych, charakterze wzrostu miejscowego guza danego typu i mechanizmach rozwoju przerzutów. Choć tematem niniejszego opracowania nie są subtelne szczegóły biologii nowotworów, to do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu niezbędne jest zrozumienie podstaw biologii zmian tego rodzaju.

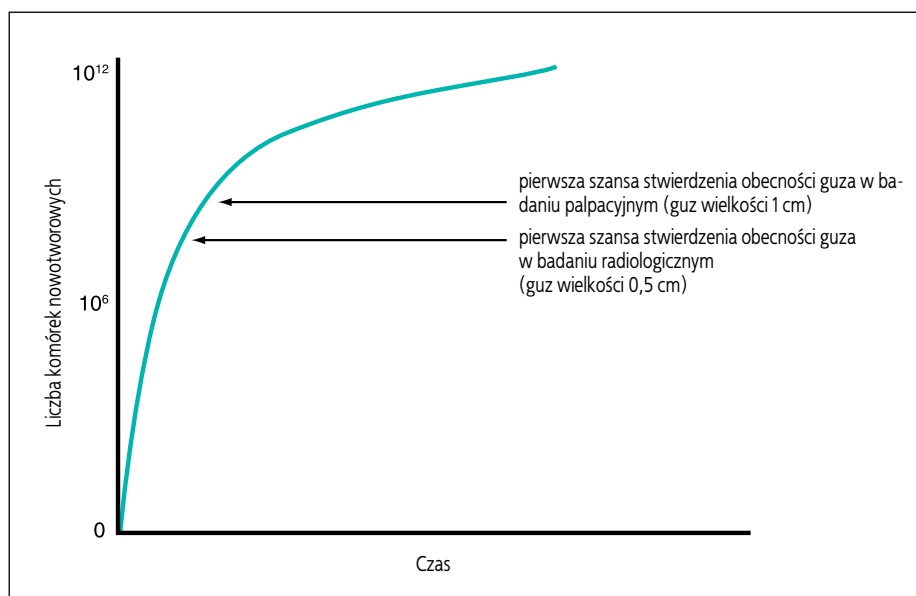
Biologia nowotworów

Procesy prowadzące do rozwoju nowotworu opisano w rozdz. 1. W każdym przypadku trzeba uwzględnić dwa ważne fakty:

- proces wzrostu guza toczy się na długo przed tym, nim jego obecność zostanie wykryta;
- komórki, które tworzą masę guza, nie są identyczne.

Obecności nowotworu nie można stwierdzić przez omacywanie, nie da się go także wykryć ani w badaniu radiologicznym, ani za pomocą innych technik obrazowania, aż do momentu, gdy osiągnie średnicę ok. 0,5–1 cm lub wagę ok. 0,5–1 g. W tym czasie guz będzie się już składał z 10^8 – 10^9 komórek (ryc. 3.1).

Gdy guz rośnie, jego komórki nieustannie zmieniają swoje właściwości, głównie w wyniku niewielkich mutacji pojawiających się w trakcie podziałów komórkowych. Tak więc choć komórki nowotworowe mogą posiadać pewne cechy swojej pierwotnej komórki prekursorowej, najczęściej różnią się od siebie innymi właściwościami, takimi jak zdolność do dawania przerzutów lub metabolizowania leków cytostatycznych.



Rycina 3.1. Wzrost guza i kliniczne możliwości jego wykrycia

Różnice te są ważne w czasie leczenia nowotworów, ponieważ poszczególne komórki składające się na masę guza mogą być bardziej lub mniej wrażliwe na chemioterapię bądź radioterapię.

Zachowanie biologiczne guza

Opierając się na zachowaniu biologicznym i charakterze wzrostu, tradycyjnie nowotwory klasyfikuje się jako łagodne lub złośliwe (ryc. 3.2).

Choć ten prosty podział jest użyteczny ze względów opisowych, w rzeczywistości nowotwory wykazują całe spektrum zachowań – od naprawdę łagodnych do wysoce złośliwych. Niektóre z nich (np. guzy wrzecionowatokomórkowe o niskim stopniu złośliwości histologicznej) są miejscowo złośliwe, ale rzadko dają przerzuty. Inne (np. guzy z komórek tłuszczowych) mogą wykazywać szerokie spektrum zachowania biologicznego – od łagodnych aż do złośliwych.

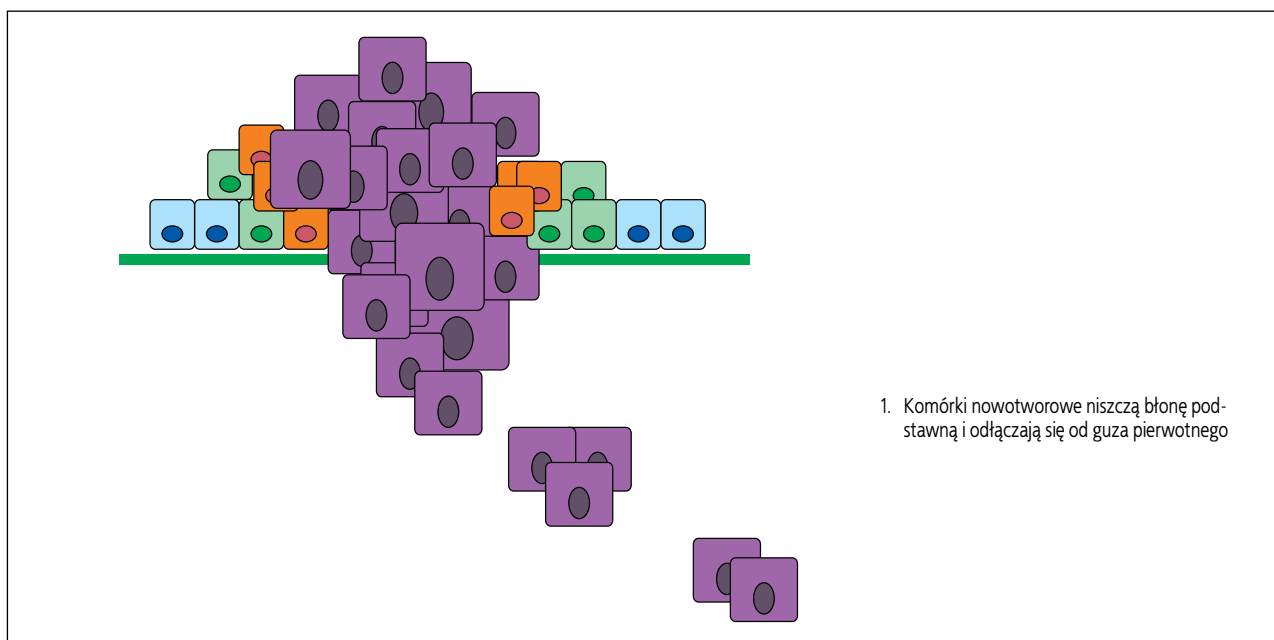
Z histologicznego punktu widzenia wiele cech morfologicznych komórek nowotworowych można wykorzystać do przewidywania prawdopodobnego zachowania biologicznego guza. Z tego względu podczas określania rokowania istotne znaczenie ma obraz mikroskopowy lub **stopień złośliwości histologicznej** nowotworu oceniany pod kątem wpływu, jaki guz wywiera na sąsiadujące tkanki prawidłowe, jego indeksu mitotycznego, cech morfologicznych komórek nowotworowych i ich jąder komórkowych (rozdz. 2).

Cechy złośliwości

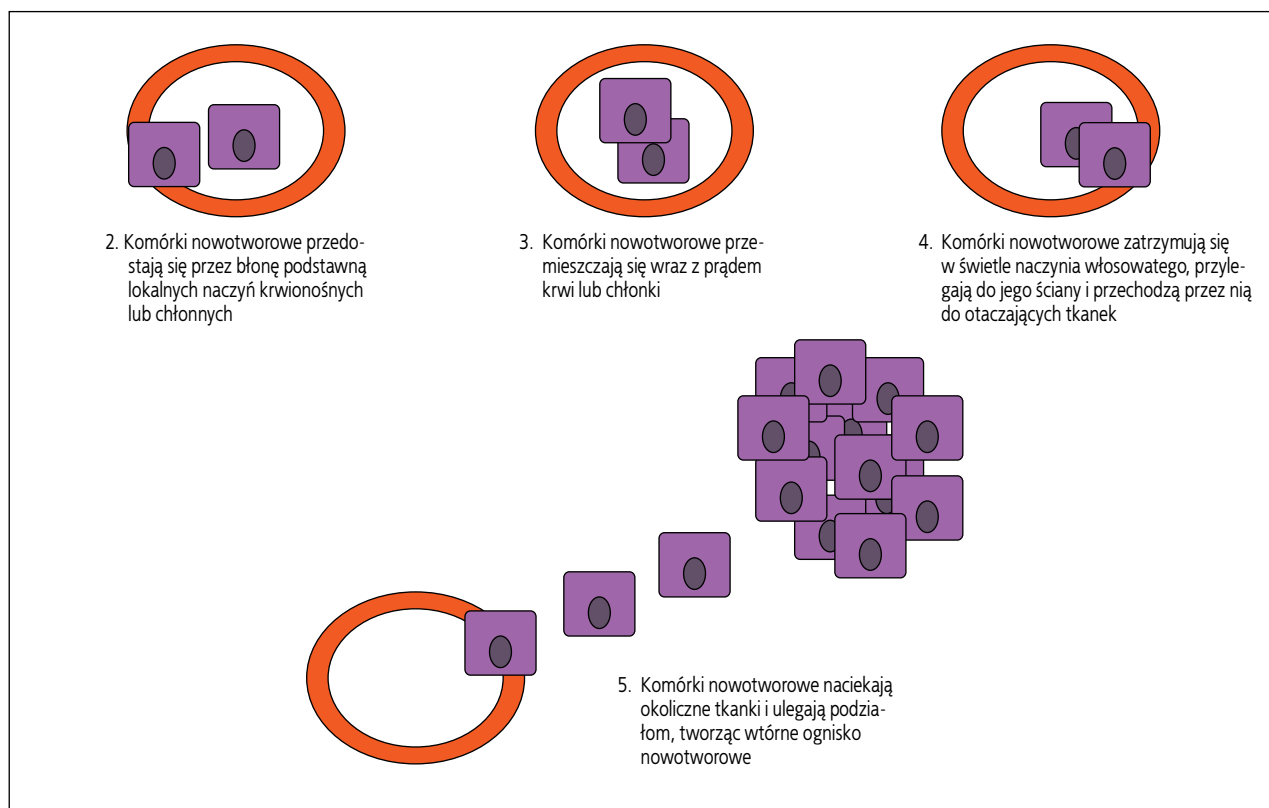
Klinicznie najważniejszą cechą nowotworu złośliwego jest jego zdolność do naciekowego wzrostu i dawania przerzutów (ryc. 3.3). Oba te procesy są ze sobą mocno powiązane, ponieważ w wielu przypadkach naciekanie tkanek prawidłowych jest pierwszym etapem powstawania ognisk przerzutowych. Naciekanie i przerzutowanie są bardzo złożonymi procesami, których

Cecha	Nowotwór łagodny	Nowotwór złośliwy
Szybkość wzrostu	Stosunkowo powolny; w niektórych przypadkach może przestać rosnąć	Zwykle szybki; rzadko ulega zahamowaniu
Charakter wzrostu	Ekspansywny; zazwyczaj występuje wyraźna granica pomiędzy utkaniem nowotworowym a tkanką prawidłową; może ulec otobieniu	Naciekający; słabo odgraniczony od otoczenia; komórki nowotworowe rozprzestrzeniają się na tkanki sąsiadujące i mogą być rozproszone pomiędzy komórkami tkanki prawidłowej otaczającej guz
Wpływ na otaczające tkanki	Zwykle niewielki; może powodować martwicę z ucisku i deformacje anatomiczne	Zwykle poważny; wzrost guza i naciekanie okolicznych tkanek prowadzi do zniszczenia sąsiadujących tkanek prawidłowych, co manifestuje się owrzodzeniami tkanek leżących bardziej powierzchownie czy zmianami litycznymi kości
Przerzuty	Nie występują	Przerzuty drogą limfogenną, hematogenną i transcelomiczną
Wpływ na organizm gospodarza	Zwykle niewielki, ale może wystąpić zagrożenie życia, jeżeli nowotwór rozwija się w narządach niezbędnych do życia (np. mózg)	Zwykle zagrażający życiu ze względu na destrukcyjny charakter wzrostu i dawanie przerzutów do innych (niezbędnych do życia) narządów

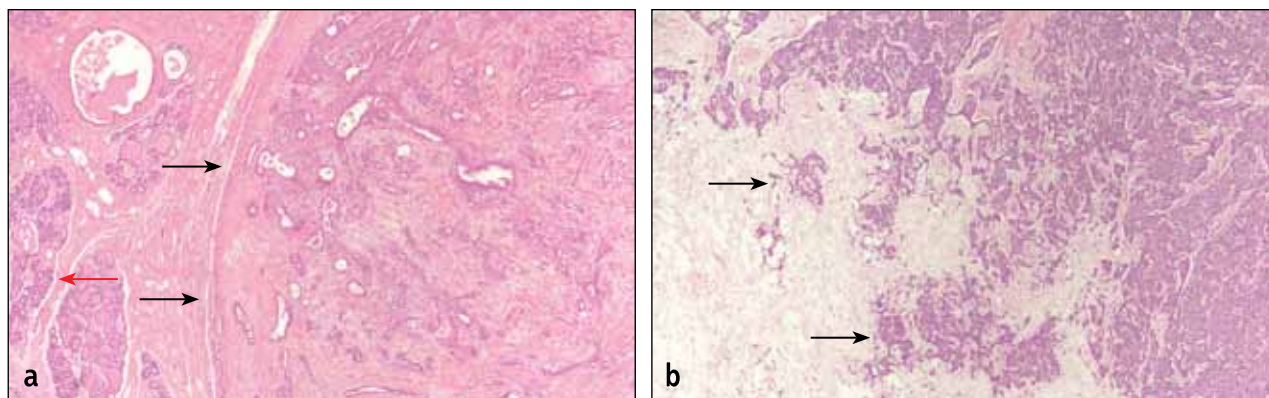
Rycina 3.2. Porównanie nowotworów łagodnych i złośliwych



Rycina 3.3. Inwazyjność i przerzutowanie



Rycina 3.3. Inwazyjność i przerzutowanie (cd.)



Rycina 3.4. Porównanie obrazu mikroskopowego nowotworu dobrze odgraniczzonego od otaczających tkanek i nowotworu o naciekowym charakterze wzrostu. **a)** Dobrze odgraniczony od otoczenia gruczolak złożony sutka u suki rasy staffordshire bulterier w wieku 8 lat. Czarnymi strzałkami zaznaczono wyraźną granicę pomiędzy guzem a otaczającymi go tkankami prawidłowymi. Czerwona strzałka wskazuje prawidłowe utkanie gruczołu sutkowego. **b)** Inwazyjny rak gruczołów zatok okołoodbytowych u cocker-spaniela w wieku 6 lat. W przeciwieństwie do przypadku przedstawionego na ryc. 3.4a, nie ma tutaj wyraźnej granicy pomiędzy guzem a tkanką prawidłową, a komórki nowotworowe przyjmujące układ zrazikowy naciekają okoliczną tkankę łączną (czarne strzałki) (barwienie metodą H&E, powiększenie oryginalne 40×) (fot. dr Fernando Constantino-Casas, Department of Veterinary Medicine, University of Cambridge)

podłoże biochemiczne i genetyczne ciągle jeszcze nie zostało w pełni poznane. Wiadomo, że w obydwu procesy zaangażowane są cząsteczki adhezyjne uczestniczące w oddziaływaniach międzykomórkowych (w szczególności należące do rodziny kadheryn) oraz integryny (łącznie komórki z macierzą pozakomórkową), ponieważ dochodzi do przebudowy składników macierzy komórkowej i ich proteolitycznej degradacji, co pozwala komórkom nowotworowym na pokonanie bariery, jaką stanowi dla nich tkanka łączna.

Naciekanie tkanek

Z klinicznego punktu widzenia naciekanie ścian narządów rurowych lub otaczających tkanek przez komórki nowotworowe warunkuje rozległość marginesów chirurgicznych, które trzeba zachować, aby uzyskać całkowitą resekcję guza, a zatem determinuje możliwość wyleczenia nowotworu drogą chirurgiczną (ryc. 3.4).

Niestety, w warunkach klinicznych bardzo trudno jest oszacować inwazyjność poszczególnych guzów przed ich chirur-

gicznym usunięciem. W praktyce lekarz zwykle musi się opierać na danych uzyskanych z przeprowadzonych wcześniej badań dotyczących naciekania okolicznych tkanek przez komórki nowotworowe. Na przykład dobrze udokumentowano konieczność usunięcia guza z komórek tłuszczowych o II stopniu złośliwości histologicznej z szerokim marginesem zdrowych tkanek. W niedawno opublikowanym badaniu obejmującym 23 przypadki mastocytomy skórnej wykazano, że 75% z 20 guzów o II stopniu złośliwości udało się doszczętnie usunąć przy zachowaniu marginesu chirurgicznego wynoszącego 1 cm, a 100%, gdy margines ten wyniósł 2 cm (Simpson et al., 2004). Autorzy wnioskuje, że do całkowitej resekcji guzów o I i II stopniu złośliwości wystarczające wydaje się zachowanie bocznego marginesu chirurgicznego wynoszącego 2 cm i usunięcie jednej powięzi leżącej poniżej guza (margines głęboki). Wnioski te potwierdzono w odrębnym badaniu prospektywnym obejmującym 16 psów (Fulcher et al., 2006). Szczegółowe dane z tego zakresu, dotyczące innych typów nowotworów występujących u pacjentów weterynaryjnych, są niestety skąpe.

Przerzuty

Zdolność do rozprzestrzeniania się i wzrostu w narządach odległych są najważniejszymi cechami nowotworów złośliwych, które zagrażają życiu pacjentów onkologicznych. W medycynie człowieka przerzuty są przyczyną śmierci 90% pacjentów cierpiących na nowotwory. Mechanizmy zaangażowane w proces przerzutowania nie zostały w pełni poznane. Aby doszło do powstania ogniska przerzutowego, komórki nowotworowe muszą oddzielić się od guza pierwotnego, naciekać tkanki i przedostać się do układu naczyniowego – w ten sposób przemieszczają się w nowe miejsce. Następnie w wyniku agregacji z płytkami krwi i włóknikiem tworzą czop zatorowy, który umożliwia im zatrzymanie się w nowym miejscu oraz wynaczynienie do otaczających tkanek, gdzie rozpoczynają wzrost (ryc. 3.3). W czasie tego procesu komórki nowotworowe muszą unikać mechanizmów obronnych gospodarza i nabyć zdolności, które umożliwią im przeżycie w układzie krążenia. Obecnie przypuszcza się, że tylko pewne kłony komórek nowotworowych znajdujących się w masie guza nabywają wszystkich cech niezbędnych do rozwoju przerzutów, ale prawdopodobnie powstają one i rozprzestrzeniają się we wczesnych stadiach wzrostu nowotworu, zwykle przed wykryciem obecności guza pierwotnego.

Nowotwory mogą dawać przerzuty za pośrednictwem naczyń limfatycznych do lokalnych i regionalnych węzłów chłonnych lub drogą naczyń krwionośnych, co umożliwia rozwój wtórnych ognisk nowotworowych w każdym narządzie wewnętrznym. Ponieważ pomiędzy układem chłonnym i krwionośnym istnieje wiele połączeń, część guzów należących do różnych typów histologicznych rozprzestrzenia się dzięki nim po całym organizmie. Guzy mogą także dawać przerzuty w obrębie jam ciała poprzez wylewy krwi lub wysięki, a także mogą być rozsiewane za pośrednictwem narządów chirurgicznych.

U ludzi stwierdza się tzw. tropizm przerzutów poszczególnych typów nowotworów do określonych narządów wewnętrznych, np.:

- raki gruczołu krokowego dają przerzuty do kości;
- raki gruczołu sutkowego – do kości, mózgu, nadnerczy, płuc, wątroby;
- czerniaki skóry – do wątroby, mózgu, jelit.

Jeśli chodzi o guzy rozprzestrzeniające się drogą hematogeną u małych zwierząt, to najczęstszym miejscem rozwoju wtórnych ognisk nowotworowych są płuca, jednak jako potencjalnych miejsc rozwoju przerzutów nie należy w tych przypadkach pomijać również innych narządów, w tym wątroby, śledziony, nerek, skóry i kości.

- Raki i guzy z komórek tłuszczowych zazwyczaj dają przerzuty najpierw drogą limfatyczną, zanim nastąpi ich rozleglejszy rozsiew w organizmie.
- Mięsaki (kości i tkanek miękkich) oraz czerniaki dają przerzuty drogą naczyń krwionośnych.

Jednak zachowanie biologiczne guzów nie zawsze zgadza się z oczekiwanym wzorcem i niektóre z nich mogą się rozprzestrzeniać zarówno drogą limfogenną, jak i hematogenną.

Określenie stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu

Stopień klinicznego zaawansowania nowotworu służy do opisu anatomicznego zasięgu nowotworu w określonym momencie, a więc wskazuje, jak dużemu rozprzestrzenieniu uległ nowotwór. Podczas oceny stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu należy wziąć pod uwagę wielkość guza, głębokość, na jaką nacieka on ścianę narządu lub okoliczne tkanki, obecność przerzutów do lokalnych lub regionalnych węzłów chłonnych, a także określić, które z nich są zajęte procesem nowotworowym i czy doszło do rozprzestrzenienia się nowotworu na inne, odleglejsze narządy wewnętrzne.

Do celów oceny stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu zalicza się:

- określenie rozległości procesu nowotworowego na poziomie miejscowym, regionalnym i odległym;
- pomoc w określeniu optymalnego sposobu leczenia;
- określenie punktu odniesienia dla późniejszej oceny odpowiedzi na leczenie;
- dostarczenie informacji o znaczeniu rokowniczym.

Określenie stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu można podzielić na dwa etapy: kliniczny i patologiczny.

- **Etap kliniczny** jest oparty na wszystkich informacjach uzyskanych w trakcie badania klinicznego, wynikach badań obrazowych, endoskopowych, biopsyjnych itp. Odbywa się przed wykonaniem zabiegu chirurgicznego.
- **Etap patologiczny** dostarcza dodatkowych informacji uzyskanych podczas mikroskopowej oceny guza dokonanej przez histopatologa. Ten etap to ocena pooperacyjna.

Oba etapy, kliniczny i patologiczny, powinny się wzajemnie uzupełniać. Nie jest niczym niezwykłym, że pomiędzy kliniczną a patologiczną oceną stopnia zaawansowania nowotworu występują pewne różnice, ponieważ w badaniu makroskopowym lub przeprowadzonym za pomocą dostępnych metod diagnostyki obrazowej nie można stwierdzić rozległości mikronacieków lub obecności depozytów komórek nowotworowych. Patologiczna ocena stopnia zaawansowania nowotworu zwykle jest uważana za „bardziej zgodną z rzeczywistością”, ponieważ opiera się na bezpośrednim (mikroskopowym) obrazie guza. Ocenę kliniczną natomiast ogranicza pozyskiwanie informacji w drodze pośredniej obserwacji guza, który nadal znajduje się *in situ*. Jednakże ocena patologiczna również może stanowić problem, ponieważ opiera się na potwierdzeniu obecności komórek nowotworowych.

wych w badanych wycinkach tkanek i na umiejętności patologa polegającej na wzrokowej identyfikacji jednej, może dwóch komórek nowotworowych obecnych pomiędzy komórkami prawidłowymi badanego skrawka tkanki. W medycynie człowieka do identyfikacji swoistych białek nowotworowych stosuje się obecnie znacznie czulsze metody badań przesiewowych, które są oparte na technikach molekularnych (PCR w czasie rzeczywistym, *real-time* PCR, RT-PCR).

Zarówno w medycynie człowieka, jak i weterynaryjnej opisano wiele systemów określania stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, które służą do oceny pacjentów z nowotworem zlokalizowanym w różnych częściach ciała. Idealny system powinien być łatwy do zastosowania i zapamiętania, powtarzalny, wolny od ryzyka subiektywizmu, który wpływa na pojawienie się różnic między oceną dokonaną pierwotnie i po raz wtóry przez tę samą osobę oraz między ocenami różnych badających, a także oparty na czynnikach ważnych z rokowniczego punktu widzenia. Opracowany przez WHO system klasyfikacji TNM u zwierząt domowych (*TNM Classification of Tumors in Domestic Animals*; Owen, 1980) jest jednym z najszerzej wykorzystywanych i zaadoptowanych na potrzeby onkologii weterynaryjnej systemów klasyfikacyjnych. Chociaż z punktu widzenia lekarza praktyka posługiwanie się nomenklaturą zastosowaną w klasyfikacji TNM lub innych systemach klasyfikacyjnych może nie być konieczne, to w diagnostyce każdego pacjenta z nowotworem niezbędne jest stosowanie się do podstawowych zasad określania rozległości procesu nowotworowego pod względem miejscowego naciekania tkanek, obecności przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych.

Klasyfikacja TNM

Klasyfikacja TNM opiera się na anatomicznym zasięgu nowotworu (ryc. 3.5):

- **T** (*tumor*) – odnosi się do rozległości guza pierwotnego;
- **N** (*nodusus*) – odnosi się do rozległości przerzutów do węzłów chłonnych;
- **M** (*metastasis*) – odnosi się do obecności przerzutów odległych lub ich braku.

Ocena kliniczna guza pierwotnego (T)

Niektóre cechy kliniczne guza pierwotnego mogą wskazywać na stopień jego złośliwości, możliwości skutecznego leczenia oraz rokowanie. Dokładna ocena guza pierwotnego ma oczywiście zasadnicze znaczenie dla planowania zabiegu operacyjnego.

Badanie kliniczne

Ważną cechą jest wielkość guza pierwotnego. Na przykład, jeśli chodzi o guzy sutka, zmiany, których średnica wynosi <3 cm, mają na ogół lepsze rokowanie niż guzy o większych rozmiarach (rozdz. 16).

Stopień naciekania lub inwazji sąsiadujących tkanek prawidłowych przez guz pierwotny odzwierciedla jego złośliwość, a także wpływa na leczenie i rokowanie dotyczące ryzyka rozwoju wznowy miejscowej. Klinicznie można go oszacować, oceniając takie cechy, jak: stopień, w jakim guz jest dobrze odgraniczony od okolicznych tkanek, stopień jego ruchomości, przytwierdzenie guza do okolicznych tkanek w jednej lub

T – guz pierwotny	
Tx	Nie można ocenić obecności ogniska pierwotnego
T0	Brak dowodów na istnienie ogniska pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1–4	Guz pierwotny o coraz większych rozmiarach i zasięgu
N – regionalne węzły chłonne	
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1–3	Narastający stopień zajęcia regionalnych węzłów chłonnych
M – przerzuty odległe	
Mx	Nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe są obecne

Rycina 3.5. Klasyfikacja TNM. W przypadku każdego z parametrów można przedstawić dwie klasyfikacje: kliniczną (TNM) i patologiczną (pTNM)

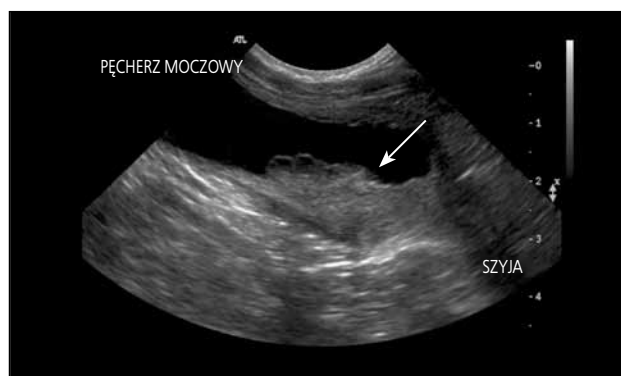
w większej liczbie płaszczyzn, zrośnięcie z sąsiadującymi strukturami oraz owróżnienia pokrywającej go skóry lub nabłonka.

Cechy te należy ocenić i odnotować jako element wstępnego badania klinicznego pacjenta z nowotworem. W przypadku powierzchniowych guzów tkanek miękkich do oceny guza pierwotnego może wystarczyć samo badanie kliniczne. Jeśli chodzi o guzy znajdujące się w pewnych okolicach (np. głowa i szyja), położone blisko kości lub obejmujące je swoim zasięgiem, a także guzy zajmujące narządy rurowe, może być wskazane wykonanie dalszych badań. Badanie endoskopowe umożliwia wzrokową ocenę rozległości nacieków nowotworowych w górnym i dolnym odcinku przewodu pokarmowego, górnym odcinku dróg oddechowych (rynoskopia) lub w pęcherzu moczowym. W czasie badania endoskopowego można pobrać próbki biopsyjne.

Badania obrazowe

Radiografia. Badanie radiologiczne np. guzów w jamie ustnej czy nosowej lub obejmujących palce umożliwia ocenę stopnia zniszczenia kości, a zatem inwazyjności nowotworu. Chociaż badanie radiologiczne jest stosunkowo tanie i łatwo dostępne, jego zastosowanie w ocenie stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu w przypadku pierwotnych guzów głowy i szyi oraz mięsaków tkanek miękkich zostało w znacznej mierze wyparte przez rezonans magnetyczny (zob. dalej).

Ultrasonografia. Badanie ultrasonograficzne jest ważnym elementem oceny lokalizacji, wielkości i rozległości każdego nowotworu obecnego w jamach ciała. W przypadku oceny narządów jamy brzusznej i obecnych w nich zmian oraz w przypadku wysięków do jamy opłucnej lub otrzewnej dostarcza więcej informacji niż badanie radiologiczne. USG może być także wykorzystane do oceny guzów tkanek miękkich kończyn i szyi. We wszystkich tych sytuacjach ultrasonografia jest bardzo czułą metodą umożliwiającą zlokalizowanie zmiany i ocenę jej rozległości, a także określenie jej związku z sąsiadującymi strukturami. Nie jest to jednak właściwa metoda do określania etiologii poszczególnych zmian i nie można za jej pomocą zróżnicować procesów nowotworowych od nienowotworowych oraz zmian łagodnych od złośliwych. Do postawienia rozpoznania, oprócz wykonania badania USG, nadal konieczne jest wykonanie ba-



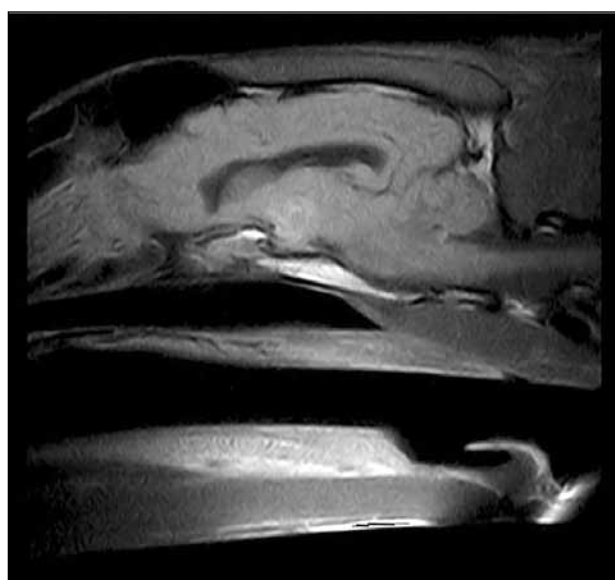
Rycina 3.6. Obraz ultrasonograficzny guza pęcherza moczowego (grot strzałki) uwidaczniający warstwy ściany pęcherza moczowego

dania cytologicznego lub histopatologicznego. Pod kontrolą ultrasonograficzną można wykonywać biopsję aspiracyjną cienkoigłową lub biopsję gruboigłową.

Ultrasonografia o wysokiej rozdzielczości może być bardzo użyteczna w ocenie guzów rozwijających się w takich narządach, jak układ pokarmowy i moczopłciowy, ponieważ umożliwia uwidocznienie warstw mięśni formujących ściany tych narządów, a zatem pozwala na uzyskanie informacji o głębokości nacieków nowotworowych (ryc. 3.6).

Tomografia komputerowa. Tomografia komputerowa wykorzystuje promieniowanie jonizujące, ale uzyskiwane obrazy mają charakter przekrojów ciała lub jego części. Skanery tomografii spiralnej umożliwiają uzyskanie obrazów o wysokiej szczegółowości, co znacząco zwiększa kontrastowość tkanek w porównaniu z badaniem radiograficznym. Tomografia komputerowa jest bardzo czułą metodą oceny struktur kostnych, jednak obrazowanie za jej pomocą tkanek miękkich nie ma takiej wartości, jak w przypadku rezonansu magnetycznego. Z tego powodu tomografia komputerowa jest zwykle wykorzystywana do wykrywania obecności przerzutów, a nie do oceny stopnia zaawansowania klinicznego guza pierwotnego. Jej zastosowanie jest także uzależnione od dostępności poszczególnych metod obrazowania, kosztów i czasu, jakim dysponuje się w danym przypadku. Badanie metodą tomografii komputerowej jest znacznie szybsze niż przy pomocy rezonansu magnetycznego, a pacjenci do jego wykonania nie zawsze muszą być poddani znieczuleniu ogólnemu. Biopsję pod kontrolą tomografii komputerowej można wykonać np. w przypadku guzów płuc, których nie da się zobrażować ultrasonograficznie. W niektórych ośrodkach podczas planowania radioterapii preferuje się wykonanie badania tomograficznego, ponieważ dane dotyczące fizycznej gęstości tkanek można wykorzystać w komputerowych systemach planowania radioterapii.

Rezonans magnetyczny. Dzięki rezonansowi magnetycznemu uzyskuje się przekroje ciała w płaszczyźnie poprzecznej, strzałkowej i czołowej. Badanie to umożliwia uzyskanie szczegółowego obrazu tkanek miękkich i struktur anatomicznych, ale nie pozwala na dokładne obrazowanie kości. Jest to szczególnie czuła metoda obrazowania mózgu (ryc. 3.7) oraz rdzenia kręgowego (w medycynie człowieka rezonans magnetyczny w dużej mierze wyparł mielografię). Jest także bardzo użyteczna w ocenie mięsaków tkanek miękkich i guzów jamy nosowej przed roz-



Rycina 3.7. Obraz rezonansu magnetycznego mózgu psa z makrogruczolakiem przysadki w przekroju poprzecznym i strzałkowym

poczęciem ich leczenia (ryc. 3.8) (zob. odpowiednie rozdziały). Rezonans magnetyczny może być wykorzystywany w obrazowaniu pierwotnych guzów głowy i szyi, kręgosłupa oraz miednicy. Jednak z uwagi na konieczność, by w trakcie wykonywania rezonansu magnetycznego badany obszar pozostawał bez ruchu, jest on znacznie rzadziej wykorzystywany do obrazowania zmian w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej u małych zwierząt. Aby wyeliminować artefakty ruchowe, można zastosować systemy bramkowania sygnału, jednak do obrazowania guzów powyższych okolic zaleca się tomografię komputerową.

Ocena kliniczna lokalnych i regionalnych węzłów chłonnych (N)

Przerzuty do węzłów chłonnych występują najczęściej w przypadku raków, czerniaków i guzów z komórek tłuszcznych. Mięsaki tkanek miękkich sporadycznie dają przerzuty drogą limfogeną.

Lekarz klinicysta powinien znać lokalizację głównych węzłów chłonnych i drogi spływu chłonki (ryc. 3.9).

Badanie kliniczne

W ramach początkowej oceny stanu pacjenta należy określić wielkość, kształt, konsystencję oraz ruchomość lokalnych i regionalnych węzłów chłonnych. Znaczne powiększenie, nieregularny kształt, twarda konsystencja i brak ruchomości to cechy wskazujące na zajęcie węzłów chłonnych przez proces nowotworowy. Nieznaczne powiększenie węzłów chłonnych może wskazywać na obecność niewielkich ognisk przerzutowych lub może być wynikiem reakcji odczynowej.

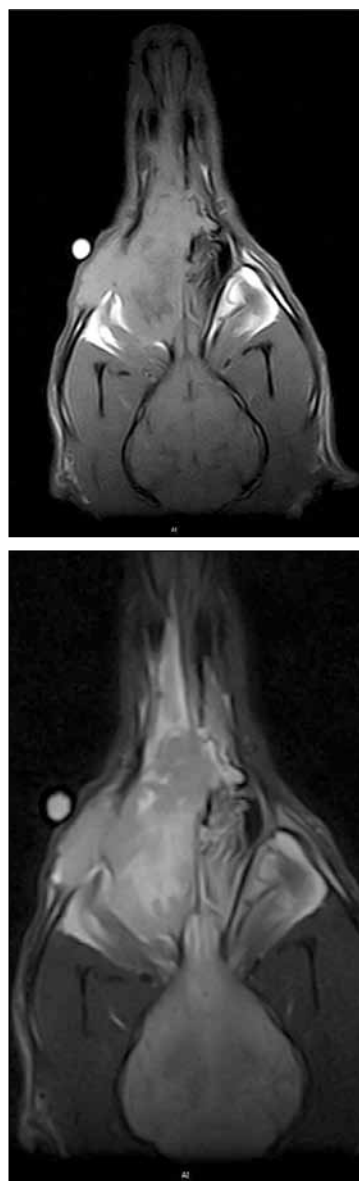
W przypadku każdego powiększenia węzłów chłonnych, niezależnie od jego stopnia, należy przeprowadzić dalszą ocenę, wykonując biopsję aspiracyjną cienkoigłową i badanie cytologiczne uzyskanego materiału. Aspiraty należy pobierać także z węzłów chłonnych, które wydają się niezmienione, ale znajdują się na drodze spływu chłonki z obszarów, w których zlokalizowane są wysoce złośliwe guzy, takie jak czerniaki złośliwe.

W niektórych przypadkach interpretacja obrazu cytologicznego materiału pobranego z węzłów chłonnych może stanowić wyzwanie, szczególnie w przypadku mastocytom, ponieważ zdarza się, że komórki tuczne są obecne nawet w aspiratach pochodzących z węzłów chłonnych zdrowych zwierząt. Według aktualnych zaleceń przerzuty mastocytomy do węzła chłonnego można rozpoznawać w badaniu cytologicznym, gdy komórki tuczne stanowią >3% wszystkich komórek obecnych w rozmazie (Duncan, 1999). Jednak stosując powyższe kryteria, mogłoby się okazać, że nawet u 25% zdrowych psów można postawić rozpoznanie przerzutów mastocytomy do węzłów chłonnych (Bookbinder et al., 1992). Dlatego należy ostrożnie podchodzić do wyników badań węzłów chłonnych znajdujących się na drodze spływu chłonki z okolicy zajętej przez guz z komórek tucznych. Warto również zaznaczyć, że brak obecności komórek tucznych w badaniu cytologicznym materiału pochodzącego z biopsji aspiracyjnej węzła chłonnego nie wyklucza całkowicie możliwości istnienia ognisk przerzutowych. Wycięcie węzła chłonnego i przeprowadzenie jego oceny histopatologicznej stanowi najbezpieczniejszą metodę oceny węzłów chłonnych, do których spływa chłonka pochodząca z okolicy zajętej przez mastocytomę (rozd. 12).

Badania obrazowe

Radiografia. Chociaż badanie radiograficzne stanowi użyteczną metodę oceny powiększenia węzłów chłonnych w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej, może ono wykazać jedynie znaczną zmianę ich wielkości. Dlatego do oceny stanu węzłów chłonnych w czasie określania stopnia klinicznego zaawansowania nowotworów zaleca się zastosowanie pozostałych metod obrazowania.

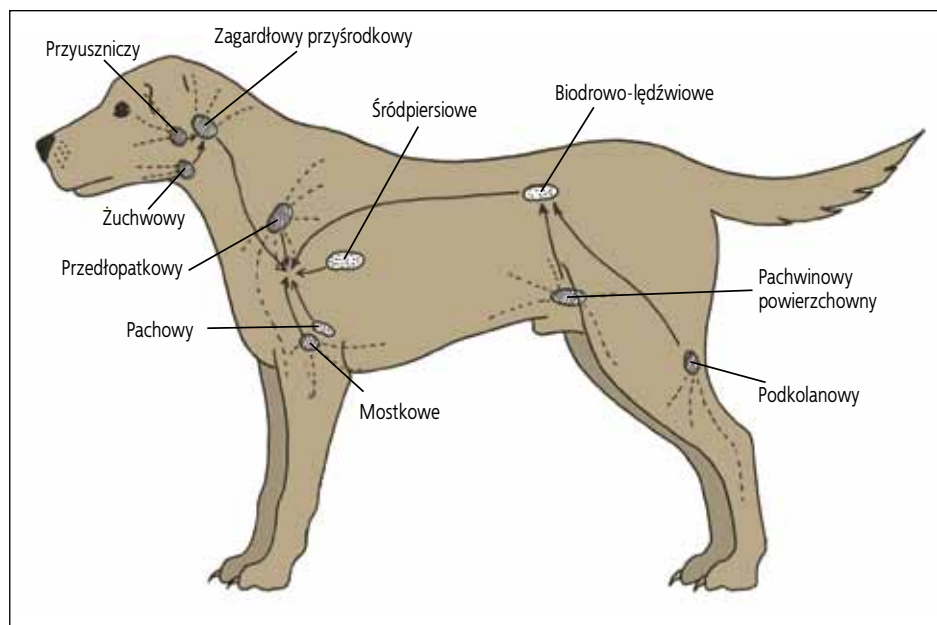
Ultrasonografia. Badanie ultrasonograficzne jest bardzo czułą metodą służącą do wykrywania powiększenia węzłów chłonnych leżących w obrębie jamy brzusznej. Umożliwia także pozyskanie na drodze biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej pod kontrolą USG materiału cytologicznego z węzłów chłonnych oraz pomiar ich wielkości, który może służyć początkowej ocenie stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu i monitorowaniu skuteczności leczenia. Ultrasonografia jest natomiast mniej użyteczna w ocenie powiększenia węzłów chłonnych klatki piersiowej z uwagi na ograniczenia wynikające z obecności powiętrza w płucach.



Rycina 3.8. Obraz rezonansu magnetycznego guza jamy nosowej naciekającego kość szczękową u psa, przekrój w płaszczyźnie grzbietowej w sekwencjach T1- i T2-zależnych

Tomografia komputerowa. Tomografia komputerowa jest czulszym badaniem służącym do wykrywania powiększenia węzłów chłonnych śródpiersiowych niż radiografia i powinna stanowić metodę z wyboru w czasie oceny zwierzęcia z guzem płuc, zwłaszcza że jest także czulsza w wykrywaniu ognisk przerzutowych w płucach. Dzięki niej można otrzymać szczegółowy obraz utkania węzłów chłonnych jamy brzusznej i uzyskać wytyczne dotyczące wykonania biopsji aspiracyjnej, biopsji gruboigłowej lub laparotomii.

Rezonans magnetyczny. Z uwagi na wysokie koszty, długi czas potrzebny do pozyskania obrazów, konieczność znieczulenia ogólnego pacjenta i zastosowania systemów bramkowania sygnału, rezonans magnetyczny nie stanowi metody z wyboru w przypadku oceny węzłów chłonnych obecnych w klatce piersiowej lub jamie brzusznej.



Rycina 3.9. Główne węzły chłonne i drogi spływu chłonki u psa

Ocena kliniczna przerzutów odległych (M)

Nowotwory złośliwe mogą rozprzestrzeniać się drogą hematogenną, dając początek rozwojowi przerzutów w narządach odległych. Droga krwionośna jest typowym sposobem rozprzestrzeniania się mięsaków tkanek miękkich, kostniakomięsaków i czerniaków złośliwych, choć jest także wykorzystywana przez niektóre typy raków oraz guzy z komórek tłuszczowych.

Chociaż najczęstszym miejscem rozwoju przerzutów u małych zwierząt są płuca, to nie można zapominać o innych narządach jako o potencjalnych miejscach rozwoju ognisk przerzutowych. Są to:

- skóra,
- kości,
- mózg i rdzeń kręgowy,
- narządy wewnętrzne: śledziona, wątroba, nerki, serce.

Z wykrywaniem przerzutów wiąże się pewien problem. Tylko w późnych etapach rozwoju guza przerzut będzie wystarczająco duży, aby można go było wykryć za pomocą dostępnych metod diagnostyki obrazowej. W tym czasie w organizmie pacjenta mogą być już obecne mikroprzerzuty, które ze względu na swoją wielkość nie są wykrywalne przy pomocy dostępnych technik diagnostycznych.

Badanie kliniczne

Dzięki szczegółowemu badaniu podmiotowemu można odnotować objawy wskazujące na poważniejsze problemy zdrowotne, np. spadek masy ciała, brak łaknienia, ospałość lub gorączka, które mogą nasunąć podejrzenie obecności przerzutów. Wyniki badania przedmiotowego, takie jak stwierdzenie obecności guzków skórnych, powiększenia wątroby i śledziony lub bolesności kości, uzasadniają podjęcie dalszych badań.

Informacji o tym, gdzie szukać ognisk przerzutowych, powinien w pewnym stopniu dostarczyć obraz histopatologiczny guza, jego typ, a także wiedza o najczęstszej drodze jego rozprzestrzeniania się i miejscach rozwoju przerzutów. Całościowe postępowanie, którego celem jest zlokalizowanie potencjalnych przerzutów, prawdopodobnie nie jest konieczne w przypadku każdego pacjenta z nowotworem.

Badania obrazowe

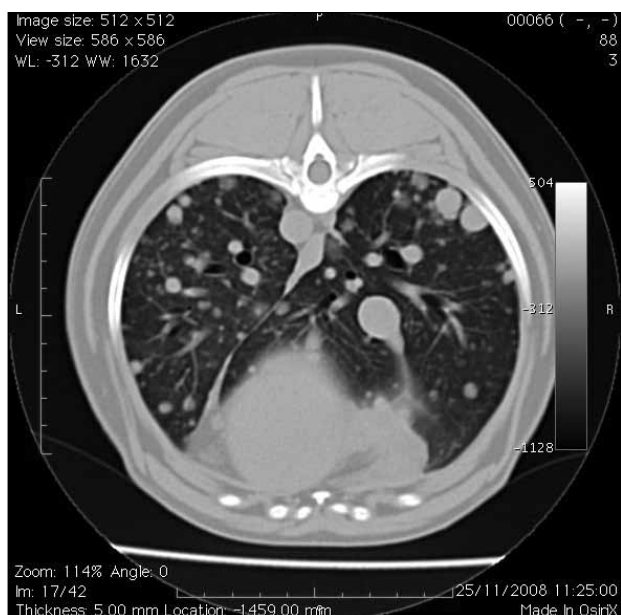
Radiografia. Rutynowe badanie radiologiczne klatki piersiowej jest standardową metodą poszukiwania ognisk przerzutowych nowotworów rozprzestrzeniających się drogą hematogenną (np. kostniakomięsaków, naczynek krwionośnych mięsaków, czerniaków złośliwych, raków sutka i innych raków – tarczycy, pęcherza moczowego), ponieważ płuca stanowią jedno z pierwszych miejsc rozwoju przerzutów. Badanie radiograficzne nie stanowi bardzo czułej metody wykrywania guzów płuc. Jego użyteczność można zoptymalizować przez:

- ograniczenie nieostrości ruchowej obrazu;
- wykonanie ekspozycji, gdy płuca są maksymalnie wypełnione powietrzem;
- wykonanie zdjęć we właściwych projekcjach.

Wykonanie zdjęć w projekcji prawo- i lewobocznej jest konieczne w przypadku oceny obecności ognisk przerzutowych w płucach, ponieważ optymalny kontrast występuje w górnej, wypełnionej powietrzem części płuc, podczas gdy częściowa kompresja ich dolnej partii może przesłaniać guzki tkanek miękkich. To, czy wykonanie zdjęcia w trzeciej projekcji, grzbietowo-brzuszej lub brzuszno-grzbietowej, zwiększa czułość badania, pozostaje kwestią sporną, chociaż wyniki jednej z prac, która objęła psy z naczyniakiem krwionośnym mięsakowym, sugerują, że wykonanie zdjęć radiologicznych w trzech projekcjach znacząco zmniejsza liczbę rozpoznań fałszywie ujemnych (Holt et al., 1992). Warto zaznaczyć, że nawet pozornie prawidłowy obraz radiologiczny klatki piersiowej nie wyklucza obecności przerzutów.

Podczas gdy przeglądowe zdjęcia radiologiczne płuc zwykle nie są bardzo pomocne w ocenie obecności przerzutów w takich narządach, jak wątroba i śledziona, przeglądowe zdjęcia szkieletu mogą być użyteczne w przypadku guzów, które dają przerzuty do kości lub je naciekają (np. szpiczak mnogi).

Ultrasonografia. Badanie ultrasonograficzne jest bardzo czułe w zakresie wykrywania zmian w wątrobie, śledzionie i nerkach, ale, jak stwierdzono wcześniej, nie stanowi swoistej metody



Rycina 3.10. Obraz tomografii komputerowej klatki piersiowej psa w przekroju poprzecznym z obecnością licznych ognisk przerzutowych w płucach (Paddy Mannion, Cambridge Radiology Referrals)

służącej do określania charakteru zmiany i zwykle na jego podstawie nie można odróżnić łagodnego rozrostu guzkowego od zmian bardziej agresywnych. Ultrasonografię wykorzystuje się do pobierania materiału metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej z podejrzanych zmian, jednak jej przydatność diagnostyczna jest zwykle niska.

Ultrasonografię wzmocnioną kontrastem z zastosowaniem mikropęcherzykowych środków kontrastujących wykorzystano do udoskonalenia możliwości odróżnienia pojedynczych i wielogniskowych zmian o charakterze łagodnym lub złośliwym w śledzienie (Rossi et al., 2008).

Tomografia komputerowa. W porównaniu z badaniem radiologicznym tomografia komputerowa stanowi czulszą metodę wykrywania obecności guzków w płucach. Jej przeprowadzenie może być wskazane, jeśli obraz radiologiczny klatki piersiowej jest niejednoznaczny lub w przypadku guzów o wysokim ryzyku przerzutowania do płuc (np. kostniakomięsaki), ponieważ wykazano, że stanowi ona skuteczniejszą metodę wykrywania ognisk przerzutowych w płucach niż radiografia (Nemanic et al., 2006) (ryc. 3.10).

Tomografia może być także wykorzystana w ocenie narządów jamy brzusznej. Wykazano, że tomografia komputerowa wzmocniona kontrastem umożliwia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych w śledzienie, ale, podobnie jak inne techniki obrazowania, nie pozwala na postawienie rozpoznania cytologicznego lub histopatologicznego (Fife et al., 2004).

Rezonans magnetyczny. Choć u ludzi rezonans magnetyczny całego ciała jest wykorzystywany do określania stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, jego rola w medycynie weterynaryjnej jest bardziej ukierunkowana na określenie stopnia klinicznego zaawansowania guza pierwotnego niż na ocenę pacjenta pod kątem obecności przerzutów.

Medycyna nuklearna (scyntygrafia). Zastosowanie radioizotopów, które pozwalają na zlokalizowanie obszaru zainteresowania w celu oceny funkcjonowania narządów i rozległości zmian, stanowi powszechnie uznaną metodę diagnostyczną w medycynie człowieka, jednak w medycynie weterynaryjnej jej wykorzystanie jest ograniczone. Najczęściej stosowanym radioizotopem jest ^{99m}Tc , ponieważ ma on krótki czas półtrwania i łatwo daje się łączyć z farmaceutykami, które z kolei wiążą się z określonymi strukturami, jak gromadzący się w kościach metylenodifosfonian (MDP). Zastosowanie tego kompleksu ($^{99m}\text{TcMDP}$) jest czułą i nieinwazyjną metodą oceny szkieletu w przypadku zwierząt z podejrzeniem obecności ognisk przerzutowych w kościach lub tych, u których ryzyko rozwoju takich przerzutów jest duże, np. u psów z kostniakomięsakiem (rozd. 13).

Inne badania

Rutynowe badanie krwi

Parametry hematologiczne i biochemiczne u pacjentów onkologicznych można oceniać z wielu powodów, także podczas oceny stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu. Na przykład u pacjentów z nowotworami tkanki krwiotwórczej istotne znaczenie ma określenie stopnia zajęcia krwi obwodowej przez komórki nowotworowe oraz istnienia jakiegokolwiek cytopenii (rozd. 19). Niektórym nowotworom towarzyszy rozwój zespołów paraneoplastycznych, takich jak hiperkalcemia i hipoglikemia (rozd. 4).

Aspiracja szpiku kostnego

Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego jest szczególnie użyteczna w rozpoznawaniu i określaniu stopnia klinicznego zaawansowania nowotworów tkanki krwiotwórczej (chłoniaka, szpiczaka i białaczki).

Według niektórych źródeł badanie szpiku kostnego jest także niezbędne w ocenie stopnia klinicznego zaawansowania guzów z komórek tucznych. Chociaż u psów opisywano występowanie uogólnionej mastocytozy (O'Keefe et al., 1987), jest to rzadka choroba i u zdecydowanej większości pacjentów ze skórną postacią mastocytozy nie obserwuje się komórek tucznych we krwi krążącej lub oznak naciekania szpiku kostnego. A więc w opinii autora niniejszego rozdziału w ocenie psów z mastocytomą skórną odosobnioną takie badanie jest nieuzasadnione.

Przykład systemu oceny stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu

Na ryc. 3.11 i 3.12 przedstawiono system oceny stopnia klinicznego zaawansowania nowotworów skóry zastosowany w odniesieniu do raka płaskonabłonkowego płytki nosowej u kota.

Guzy Tis, T1 i T2 mogą być skutecznie leczone chirurgicznie, metodą kriochirurgii lub przez napromienianie, podczas gdy guzy w stopniu T4 są trudne do leczenia jakąkolwiek metodą inną niż radykalne wycięcie, choć nawet wtedy rokowanie jest złe (rozd. 18).

Ocena stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu jest szczególnie ważna w przypadku badań klinicznych, zwłaszcza

Parametr T	Opis
Tis	Rak przedinwazyjny (rak <i>in situ</i>) (ryc. 3.12a)
T1	Guz o maksymalnej średnicy 2 cm, o wzroście powierzchniowym lub egzofitycznym (ryc. 3.12b)
T2	Guz o maksymalnej średnicy 2–5 cm lub o nieznacznie naciekowym wzroście niezależnym od jego wielkości
T3	Guz >5 cm lub naciekający tkankę podskórną bez względu na jego wielkość (ryc. 3.12c)
T4	Naciekanie innych struktur, np. powięzi, mięśni, chrząstki lub kości (ryc. 3.12d)

Rycina 3.11. Schemat określania stopnia klinicznego zaawansowania nowotworów skóry o pochodzeniu nabłonkowym (Owen, 1980)



Rycina 3.12. Określenie stopnia klinicznego zaawansowania raka płaskonabłonkowego płytki nosowej u kota. **a)** Tis – rak przedinwazyjny *in situ*. **b)** T1 – powierzchniowy/egzofityczny, <2 cm. **c)** T3 – naciekanie tkanki podskórnej. **d)** T4 – naciekanie innych struktur

Metoda diagnostyczna	Wskazanie
Badanie kliniczne	W przypadku wszystkich pacjentów z nowotworem obowiązkowym postępowaniem jest przeprowadzenie szczegółowego i skrupulatnego badania klinicznego w celu określenia stopnia klinicznego zaawansowania guza pierwotnego, a także oceny obecności ognisk przerzutowych w węzłach chłonnych i przerzutów odległych
Radiografia	T – pierwotne miejsce, w którym guzy przylegają lub naciekają kości N – poszukiwanie powiększonych węzłów chłonnych w klatce piersiowej i jamie brzusznej M – zdjęcia radiologiczne klatki piersiowej w projekcji prawo- i lewobocznej w przypadku wszystkich guzów o dużym prawdopodobieństwie rozwoju przerzutów w płucach
Ultrasonografia	T – pierwotne guzy tkanek miękkich lub narządów jamy brzusznej N – węzły chłonne jamy brzusznej M – ocena narządów jamy brzusznej w przypadku guzów o dużym prawdopodobieństwie rozwoju przerzutów w wątrobie/śledzionie, szczególnie złośliwych guzów z komórek tucznych, oraz nowotworów żołądka i jelit
Tomografia komputerowa	T – pierwotne guzy płuc (także N i M) N – powiększenie węzłów chłonnych klatki piersiowej i jamy brzusznej M – najczulsza metoda wykrywania ognisk przerzutowych w płucach; zwierzęta z guzami o wysokim stopniu złośliwości
Rezonans magnetyczny	T – dobry do określenia rozległości guzów głowy i szyi (w tym mózgu); przedoperacyjna ocena mięsaków tkanek miękkich
Scyntygrafia	M – ocena przerzutów do kości; badanie ektopowych lub przerzutowych guzów tarczycy
Badanie hematologiczne/biochemiczne	Może pomóc w określeniu stopnia klinicznego zaawansowania nowotworów tkanki krwiotwórczej
Biopsja aspiracyjna/biopsja szpiku kostnego	Ważne metody określania stopnia klinicznego zaawansowania nowotworów tkanki krwiotwórczej

Rycina 3.13. Podsumowanie wskazań i metod służących do określania stopnia klinicznego zaawansowania nowotworów

cza badań klinicznych nad zastosowaniem nowych leków lub metod leczenia, w których istotne znaczenie ma to, co z czym się porównuje. Na przykład skuteczność nowej metody leczenia raków płaskonabłonkowych płytki nosowej u kotów nie może być rzetelnie oceniona, jeśli wszystkie koty, które poddano nowej metodzie terapeutycznej, miały nowotwór w stopniu T4, a efekty ich leczenia były porównywane z kotami poddanymi standardowej terapii, u których guz znajdował się w stopniu Tis i T1.

Podsumowanie

Na ryc. 3.13 podsumowano sposób oceny stopnia klinicznego zaawansowania nowotworów oraz wskazania do jej przeprowadzenia.

Zasady oceny stopnia klinicznego zaawansowania nowotworów mają kluczowe znaczenie w powszechnej praktyce klinicznej, w której wiedza o przypuszczalnym zachowaniu biologicznym różnych typów nowotworów stanowi podstawę doboru właściwych metod badań diagnostycznych. Systemy oceny stopnia klinicznego zaawansowania nowotworów i ich stadia zostały przedstawione, jeśli miało to istotne znaczenie, w kolejnych rozdziałach poświęconych konkretnym nowotworom i układom narządów.

Bibliografia

- Bookbinder P.F., Butt M.T., Harvey H.J., *Determination of the number of mast cells in lymph node, bone marrow and buffy coat cytological specimens in dogs*, „Journal of the American Veterinary Medical Association” 1992, 200, 1648–1650.
- Duncan J., *The lymph nodes*, [w:] Cowell R.L. et al., *Diagnostic Cytology and Haematology of the Dog and Cat*, 2nd ed., Mosby: St. Louis 1999, 9–103.
- Fife W.D., Samil V.F., Drost W.T., Matton J.S., Hoshaw-Woodard S., *Comparison between malignant and non-malignant splenic masses in dogs using contrast-enhanced computed tomography*, „Veterinary Radiology and Ultrasound” 2004, 45, 289–297.
- Fulcher R.P., Ludwog L.L., Bergman P.J. et al., *Evaluation of a two-centimetre lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumours in dogs*, „Journal of the American Veterinary Medical Association” 2006, 228, 210–215.
- Holt D., Van Winkle T., Schelling C. et al., *Correlation between thoracic radiographs and post mortem findings in dogs with hemangiosarcoma: 77 cases (1984–1989)*, „Journal of the American Veterinary Medical Association” 1992, 200, 1535–1539.
- Nemanic S., London C.A., Wisner E.R., *Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia*, „Journal of Veterinary Internal Medicine” 2006, 20, 508–515.
- O’Keefe D.A., Couto G.C., Burke-Schwartz C., Jacobs R.M., *Systemic mastocytosis in 16 dogs*, „Journal of Veterinary Internal Medicine” 1987, 1, 75–80.
- Owen L.N., *TNM Classification of Tumours in Domestic Animals*, World Health Organization, Geneva 1980.
- Rossi F., Leone V.F., Vignoli M., Laddaga E., Terragni R., *Use of contrast-enhanced ultrasound for characterization of focal splenic lesions*, „Veterinary Radiology and Ultrasound” 2008, 49, 154–164.
- Simpson A.M., Ludwig L.L., Newman S.J. et al., *Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs*, „Journal of the American Veterinary Medical Association” 2004, 224, 236–240.

15a. Nowotwory jamy ustnej

B. Duncan X. Lascelles

Wprowadzenie

Nowotwory w jamie ustnej są powszechne u kotów i psów. Nowotwory jamy ustnej u tych gatunków stanowią odpowiednio 3–12% i 6% przypadków wszystkich guzów.

Do najczęstszych nowotworów złośliwych zuchwy i szczęki u psów zalicza się następujące guzy, zgodnie z malejącą częstością występowania: czerniaka złośliwego, raka płaskonabłonkowego (SCC) i włókniakomięsaka (FSA). Inne złośliwe nowotwory jamy ustnej obejmują kostniakomięsaka (OSA), chrzęstniakomięsaka, mięsaka anaplastycznego, kostniakochrzęstniakomięsaka wielopłacikowego, raka śródkostnego, śluzakomięsaka, naczyniakomięsaka krwionośnego, chłoniaka, guza z komórek tucznych (MCT) i zakaźnego guza wenerycznego. Rak płaskonabłonkowy jest najczęściej występującym rakiem przełyku u kotów i najczęściej rozpoznany guzem języka u psów. Podsumowanie dotyczące typowych nowotworów jamy ustnej przedstawiono na ryc. 15.1. Nowotworów jamy ustnej nie

można rozróżnić jedynie na podstawie ich wyglądu (ryc. 15.2), co podkreśla znaczenie wczesnego wykonania biopsji dla prawidłowej oceny zmian nowotworowych w tej okolicy.

Należy pamiętać, że łagodne nowotwory są u psów co najmniej tak samo powszechne, jak nowotwory złośliwe, a zatem przed rozpoczęciem leczenia zawsze należy wykonać biopsję. Guzy łagodne obejmują grupę nadziąsłaków, a także brodawczycę wirusową, szkliwiaka i nienowotworowy przerost dziąseł.

Typy nowotworów oraz ich zachowanie

Nowotwory jamy ustnej u psów

Czerniak złośliwy

W przeciwieństwie do innych złośliwych nowotworów jamy ustnej, czerniak złośliwy występuje u mniejszych ras, a także u niektórych dużych ras, średnio u zwierząt w wieku 11 lat. Do ras, u których obserwuje się go częściej, zaliczamy: cocker-spa-

	Psy				Koty	
	Czerniak złośliwy	Rak płaskonabłonkowy	Włókniakomięsak	Nadziąsłak	Rak płaskonabłonkowy	Włókniakomięsak
Częstość występowania (wśród wszystkich nowotworów)	15–20%	8–15%	5–12%	40–50%	70–80%	15–20%
Średni wiek (w latach) podczas pierwszego badania	12	8–10	7–9	Różny	10–12	10
Skłonności związane z płcią	Samce (nieznacznie częściej)	Brak	Samce	Brak	Brak	Brak
Wielkość zwierzęcia	Mniejsze	Większe	Większe	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Miejsca predylekcyjne	Dziąsła, błona śluzowa policzka i warg	Donosowa część zuchwy	Dziąsła szczęki, podniebienie twarde	Donosowa część zuchwy	Język, gardło, migdałki	Dziąsła
Przerzuty do węzłów chłonnych	Częste (40–75%)	Rzadkie (<40%) SCC migdałków do 73%	Sporadyczne (10–30%)	Brak	Rzadkie	Rzadkie
Przerzuty odległe	Częste (15–90%)	Rzadkie (<35%)	Sporadyczne (0–70%)	Brak	Rzadkie	Rzadkie (<20%)
Wygląd makroskopowy	Pigmentowany (67%) lub amelanotyczny (33%), wrzodziejący	Czerwony, kałafiorowaty, wrzodziejący	Płaski, tęgi, wrzodziejący	Różny	Proliferyjący, wrzodziejący	O tęgiej konsystencji
Występowanie w kościach	Częste (60%)	Częste (80%)	Częste (60–70%)	Częste (80–100%) w akantocycznym; nie występuje w typie włóknistym i kostniejącym	Częste	Częste

Rycina 15.1. Podsumowanie prezentujące często spotykane nowotwory jamy ustnej u psów i kotów



Rycina 15.2. Nowotworów jamy ustnej nie można odróżnić jedynie na podstawie ich wyglądu: **a, b)** rak płaskonabłonkowy; **c)** czerniak; **d)** włóknio-mięsak; **e)** guz z komórek tłuszczowych

niela, pudla miniaturowego, anatolijskiego psa pasterskiego, gordon setera, chow chowa i golden retrievera. Czerniak złośliwy może być trudny do zdiagnozowania, jeśli guz lub próbka biopsyjna nie zawierają melaniny. Czerniaki amelanotyczne stanowią ok. 25% przypadków tego nowotworu w obszarze jamy ustnej u psów. W części podstawnej może występować czerniak ze zwrotnym rozpoznaniem histopatologicznym niezróżnicowanego lub anaplastycznego mięsaka, a nawet raka nabłonka. Jeśli podejrzewa się czerniaka amelanotycznego, w celu jego odróżnienia od innych słabo zróżnicowanych nowotworów jamy ustnej należy zastosować melan A, który jest barwnikiem immu-

nohistochemicznym o wysokiej czułości i swoistości w diagnozowaniu czerniaka u psów i może być stosowany razem z S100 i HMB45 (rozdz. 2).

Czerniak jamy ustnej jest bardzo złośliwym nowotworem, który często powoduje rozwój przerzutów (nawet u 80% psów). Częstość tworzenia się przerzutów zależy od miejsca, rozmiaru i stopnia zaawansowania zmiany pierwotnej. Czerniak złośliwy jest wysoce immunogennym nowotworem, a molekularne podejście do leczenia, w szczególności do immunoterapii genetycznej, jest przedmiotem szeregu badań i doświadczeń.

Rak płaskonabłonkowy

Rak płaskonabłonkowy jest drugim najczęstszym nowotworem jamy ustnej u psów, który często nacieka kości. Częstość przerzutów u psów z SCC zlokalizowanym poza migdałkami wynosi ok. 20%, jednak ryzyko rozwoju przerzutów zależy od miejsca, w którym zlokalizowana jest zmiana pierwotna. Guzy znajdujące się donosowo charakteryzują się niskim wskaźnikiem przerzutów, zaś zmiany w doogonowej części języka i na migdałkach mają wysoki potencjał do tworzenia przerzutów. U psów migdałki i język stanowią najważniejsze miejsca występowania tego nowotworu poza dziąsłami. W niemal wszystkich przypadkach zmiany w migdałkach powodują powstanie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (zagardłowych). Odległe przerzuty mogą rozwinąć się u pacjentów, którzy przeżyją dłużej.

Włóknakiomęsak

Włóknakiomęsak (FSA) jamy ustnej jest trzecim co do częstości nowotworem jamy ustnej u psów. Wykazuje tendencję do występowania u dużych ras, a zwłaszcza u golden retrieverów i labradorów, średnio w wieku ok. 8 lat. Przypuszczalnie większa zachorowalność dotyczy osobników męskich. FSA jamy ustnej może być zaskakująco łagodny histologicznie, jednak nawet przy dużych próbkach biopsyjnych często diagnozuje się włókniaka lub FSA niskiego stopnia. Zespół ten powszechnie występuje w twardym podniebieniu i łuku szczęki, między kłem i łamaczem u psów ras dużych. Określa się go jako FSA o niskim stopniu złośliwości histologicznej, ale biologicznie – o dużym nasileniu (Ciekot et al., 1994). Leczenie powinno być agresywne, zwłaszcza jeśli nowotwór szybko się rozwija, nawraca lub nacieka do kości. FSA jest bardzo inwazyjny miejscowo, ale tworzy przerzuty do płuc, a czasami do regionalnych węzłów chłonnych, u <30% psów.

Kostniakiomęsak

Kostniakiomęsak w części osiowej szkieletu jest mniej powszechny niż OSA kończyn (postać osiowa stanowi ok. 25% przypadków wszystkich OSA), a ok. 25% zmian osiowych w OSA występuje w żuchwie i szczęce. Rokowanie u psów z OSA jamy ustnej jest lepsze niż u psów z OSA kończyn z powodu niższego potencjału do przerzutów, choć budzi to pewne kontrowersje.

Nadziąślaki

Nadziąślaki są stosunkowo częste u psów. Są to łagodne zmiany rozrostowe dziąseł wywodzące się z więzadła przyzębnego, które wyglądem przypominają przerost dziąseł. Ogólnie rzecz biorąc, u psów opisano cztery rodzaje nadziąsłaków: włóknisty, kostniejący, akantotyczny i olbrzymiokomórkowy. Powyższa nomenklatura jest jednak myląca i różnicowana. Z tego względu zachęca się do nawiązania bezpośredniego kontaktu pomiędzy lekarzem a patologiem w przypadku pojawienia się pytań dotyczących terminologii. Termin „nadziąślak” ściśle odnosi się do nowotworu, który powstaje w dziąśle, jednak przez długi czas był stosowany do oznaczania nowotworów powstających z więzadła przyzębnego. Zmiany tego typu zostały później opisane jako jedna z trzech głównych form, tj. nadziąsłak włóknisty, kostniejący lub akantotyczny. Niedawno wykazano jednak, że niektóre z tych nowotworów nie obejmują więzadeł przyzębia, przy czym wiele z włóknistych i kostniejących typów nadziąsłaków pochodzi z dziąseł. Nadziąsłaka akantotycznego określano jako raka podstawnokomórkowego, a ostatnio jako szkliwiaka akantotycznego, choć termin „nadziąślak akantotyczny” jest na-

dal stosowany. Szkliwiak jest innym terminem, który również był stosowany zarówno w przypadku ameloblastomy, jak i ameloblastomy akanotycznej.

Nadziąślak akantotyczny jest łagodnym guzem, jednak charakteryzującym się agresywnym zachowaniem miejscowym, z częstym naciekaniem kości żuchwy lub szczęki. Najczęściej spotykaną lokalizacją jest donosowa część żuchwy. Zmiany tego typu nie dają przerzutów. Zaleca się stosowanie terminu „nadziąślak akantotyczny”, choć niektórzy patolodzy posługują się innymi nazwami (zob. powyżej).

Nadziąślaki włókniste i kostniejące to łagodne nowotwory jamy ustnej, które w przeciwieństwie do nadziąsłaków akantotycznych nie wykazują tendencji do naciekania kości. Są one rosnącymi powoli, twardymi guzami, zazwyczaj pokrytymi przez nieuszkodzony nabłonek. Nadziąślaki kostniejące zwykle mają szeroką podstawę i są mniej uszypułowane niż nadziąślaki włókniste. Te dwa nowotwory można różnicować histologicznie dzięki obecności lub braku tkanki kostnej w obrębie guza.

Nowotwory jamy ustnej u kotów

Rak płaskonabłonkowy (SCC)

Rak płaskonabłonkowy jest najczęstszym nowotworem jamy ustnej u kotów. Zidentyfikowane czynniki ryzyka rozwoju tej formy raka obejmują stosowanie obroży przeciwpchelnych, wysokie spożycie ogólne karmy puszkowanej lub tuńczyka z puszek oraz narażenie na kontakt z dymem (Bertone et al., 2003). Naciekanie kości występuje często i zwykle jest ono ciężkie i rozległe. Hiperkalcemię paranowotworową rozpoznano u dwóch kotów z SCC jamy ustnej. Częstość przerzutów u tego gatunku zwierząt nie jest znana, ponieważ długoterminowa kontrola miejscowej choroby i tworzenia przerzutów była możliwa jedynie u niewielkiej liczby kotów.

Nowotwory zębopochodne

Nowotwory te wywodzą się z komórek nabłonkowych blaszki zębowej i stanowią 2,4% wszystkich przypadków nowotworów jamy ustnej. W zależności od tego, czy mogą wywołać reakcję dotyczącą zrębu, klasyfikuje się je do dwóch grup: indukcyjnej i nieindukcyjnej. Indukcyjne nowotwory zębopochodne obejmują włókniaka szkliwiakowego, zębiaka oraz zębiaka szkliwiakowego złożonego i mieszanego. Szkliwiaki i wapniejące guzy zębopochodne są przykładami nowotworów nieindukcyjnych.

Indukcyjna fibroameloblastoma jest najczęstszym guzem zębopochodnym u kotów, występującym u zwierząt, które nie ukończyły 18 miesięcy, często w okolicy górnych kłów i szczęki. Radiograficznie wyróżnia się różne stopnie zniszczenia kości, wytwarzania i poszerzenia kości żuchwy lub szczęki. Mniejsze zmiany usuwa się chirurgicznie i z wykorzystaniem kriochirurgii bądź wycięcia części szczęki. Większe zmiany reagują na promieniowanie. Przy agresywnym leczeniu miejscowym wskaźniki kontrolne są dobre i nie obserwuje się przerzutów.

Ziarniniak eozynofilowy

Ziarniniak eozynofilowy (wrzód drążący lub owrzodzenie źle gojące się) występuje częściej u samic niż u samców, średnio w wieku 5 lat. Etiologia jest nieznana. Każde miejsce w jamie ustnej jest zagrożone wystąpieniem tej zmiany, choć guz najczęściej powstaje w górnej wardze, w pobliżu linii pośrodkowej. W wywiadzie zazwyczaj opisywany jest powolny rozwój i po-

stęp (od kilku miesięcy do kilku lat) nadżerki warg. Aby można było odróżnić tę zmianę od nowotworu, często konieczne jest wykonanie biopsji. Należy zachować ostrożność, aby wykluczyć nadwrażliwość jako przyczynę. Proponowano różne sposoby leczenia, w tym prednizon *p.o.* (1–2 mg/kg m.c. co 12 godz. przez 30 dni) lub metyloprednizolon *s.c.* (20 mg/kota co 2 tygodnie), megestrol, diety hipoalergiczne, radioterapię, zabieg chirurgiczny, immunomodulację lub kriochirurgię. Rokowanie dotyczące całkowitego i trwałego powrotu do zdrowia jest dobre. W rzadkich przypadkach może dochodzić nawet do spontanicznego cofnięcia się zmian.

Inne typy guzów

Włóknakiomiesak jamy ustnej jest drugim najczęstszym nowotworem tej okolicy u kotów. Dysponujemy jednak niewielką ilością danych na temat jego zachowania biologicznego. U kotów zostały również opisane nadziąsłaki. Najczęściej spotyka się nadziąsłaki włókniejące i olbrzymiokomórkowe, zaś nadziąsłaki akantotyczne i kostniejące są rzadkie u tego gatunku zwierząt.

Prezentacja i objawy kliniczne

U większości kotów i psów z nowotworem jamy ustnej i zmianą w tej okolicy problem zostaje zauważony przez właściciela. Guzy zlokalizowane w tylnej części gardła są trudniejsze do zaobserwowania i z tego powodu zwierzęta trafiają na leczenie w późniejszym etapie choroby, co ogranicza możliwości terapii. U pacjenta mogą występować nadmierne ślinienie się, wytrzeszcz oka lub obrzęk twarzy, krwawienie z nosa, utrata masy ciała, cuchnący oddech, krwawa wydzielina z jamy ustnej, dysfagia, ból przy otwieraniu jamy ustnej lub (rzadziej) powiększenie węzłów chłonnych w obszarze szyi (zwłaszcza w SCC migdałków). Ruszające się zęby, szczególnie u zwierząt z ogólnie dobrym stanem uzębienia, mogą wskazywać na nowotworową lizę kości, zwłaszcza u kotów. Zaleca się pełne badanie jamy ustnej w trakcie corocznej kontroli zdrowia pod kątem obecności guzów w jamie ustnej, ponieważ postępowanie to umożliwi wcześniejsze rozpoznanie, lepsze leczenie i rokowanie.

Podejście kliniczne

Rozpoznanie i ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego

Biopsja

Do ostatecznego rozpoznania konieczna jest biopsja, która ułatwia również określenie zachowania biologicznego i rokowania. Autor niniejszego rozdziału zaleca wykonanie biopsji przed rozpoczęciem innych etapów postępowania, ponieważ typ nowotworu wpływa na dalszą strategię postępowania. Preparaty cytologiczne odciskowe lub aspiracyjne zazwyczaj nie są satysfakcjonujące i mogą dawać błędne rozpoznanie, ponieważ wiele nowotworów jamy ustnej wiąże się z wysokim stopniem martwicy i zapalenia. Zalecana jest obszerna biopsja wycięciowa. Kauteryzację należy stosować tylko w przypadku hemostazy po nacięciach ostrzem lub po biopsji trepanem, aby nie uszkodzić pobranej próbki. Należy zachować ostrożność, aby nie zanieczyścić prawidłowej tkanki, która nie może być usunięta podczas zabiegu chirurgicznego lub włączona do obszaru napromieniania. Jeśli zmiana jest niewielka i wykonywana jest biopsja

wycięciowa, należy wyraźnie zanotować, skąd dokładnie pobrano próbkę (ewentualnie dołączyć zdjęcia), aby zaplanowane leczenie objęło odpowiednie miejsce.

Stopień zaawansowania klinicznego

Miejscowe obrazowanie guza. Regionalne radiogramy czaszki lub zdjęcia zębów mogą być przydatne do określenia zakresu choroby, jednak liza kości nie jest na nich widoczna do momentu aż 40% lub więcej kory zostanie zniszczone, a zatem pozornie normalne zdjęcia rentgenowskie nie wykluczają naciekania do kości. Zaawansowane metody obrazowania są obecnie powszechnie dostępne i ich zastosowanie zaleca się w czasie obrazowania nowotworów jamy ustnej, zwłaszcza w przypadku nowotworów wywodzących się ze szczęki, podniebienia i dogonowej części żuchwy. Skany tomografii komputerowej (TK) zazwyczaj są chętniej wybierane niż obrazowanie rezonansem magnetycznym (RM), ponieważ zapewniają uzyskanie bardziej szczegółowego obrazu kości. Warto jednak zaznaczyć, że zarówno TK, jak i RM dostarczają więcej informacji na temat miejscowego zakresu nowotworu niż radiogramy danej okolicy. Informacje te mają duże znaczenie dla odpowiedniego zaplanowania ostatecznej procedury chirurgicznej (lub radioterapii, jeśli jest wskazana).

Regionalne węzły chłonne. Regionalne węzły chłonne należy starannie omacać w celu stwierdzenia powiększenia lub asymetrii. W czasie oceny klinicznej, opartej jedynie na palpacji, należy jednak zachować ostrożność, ponieważ wielkość węzła chłonnego nie jest dokładnym wskaźnikiem obecności przerzutów. W jednym z badań przeprowadzonym u 100 psów z czerniakiem jamy ustnej, 40% zwierząt z prawidłowymi węzłami chłonnymi miało przerzuty, a u 49% psów z powiększonymi węzłami chłonnymi przerzutów nie stwierdzono (Williams, Packer, 2003). Co więcej, okoliczne węzły chłonne obejmują węzły chłonne żuchwowe, śliniankowe i zagardłowe przyśrodkowe. Opisano całkowitą resekcję regionalnych węzłów chłonnych, choć korzyści terapeutyczne takiego podejścia nie są znane, może ono jednak dostarczyć cennych informacji na temat zaawansowania choroby (Herring et al., 2002, Smith, 1995).

Przerzuty odległe. W czasie oceny zwierząt z przerzutami do klatki piersiowej zaleca się wykonanie radiogramów klatki piersiowej w trzech projekcjach (prawej i lewej bocznej, grzbietowo-brzuszej i brzuszno-grzbietowej). Zastosowanie projekcji prawej i lewej bocznej jest minimalnym wymogiem. Skanowanie spiralne TK należy rozważyć u zwierząt z nowotworami o dużych skłonnościach do przerzutów, takimi jak czerniak złośliwy w jamie ustnej, ponieważ powyższa metoda badania jest znacznie bardziej czuła niż radiogramy w wykrywaniu przerzutów w płucach.

Na podstawie tych etapów nowotwory jamy ustnej są następnie oceniane klinicznie zgodnie ze schematem stopnia zaawansowania wg WHO (ryc. 15.3).

Postępowanie

Opisano ponad 500 przypadków psów z różnymi nowotworami złośliwymi jamy ustnej, które leczono zarówno poprzez usunięcie żuchwy, jak i usunięcie szczęki. Większość z nich była leczona wyłącznie chirurgicznie, co wskazuje na istotną rolę, jaką odgrywa operacja w leczeniu nowotworów jamy ustnej. Inne

T – nowotwór pierwotny	
Tis	Guz <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy <2 cm w najszerszym miejscu
T1a	Bez objawów naciekania kości
T1b	Z objawami naciekania kości
T2	Guz 2–4 cm średnicy w najszerszym miejscu
T2a	Bez objawów naciekania kości
T2b	Z objawami naciekania kości
T3	Guz >4 cm średnicy w najszerszym miejscu
T3a	Bez objawów naciekania kości
T3b	Z objawami naciekania kości
N – stan regionalnych węzłów chłonnych	
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przesuwalne węzły chłonne po tej samej stronie
N1a	Brak objawów przerzutów do węzłów chłonnych
N1b	Objawy przerzutów do węzłów chłonnych
N2	Przesuwalne węzły chłonne po przeciwnej stronie
N2a	Brak objawów przerzutów do węzłów chłonnych
N2b	Objawy przerzutów do węzłów chłonnych
M – przerzuty odległe	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe (specyficzne miejsca)

a) Klasyfikacja TNM

I	T1	N0, N1a, N2a	M0
II	T2	N0, N1a, N2a	M0
III	T3	N0, N1a, N2a	M0
	Jakikolwiek T	N1b	M0
IV	Jakikolwiek T	N2b	M0
	Jakikolwiek T	Jakikolwiek N	M1

b) Grupowanie według stopnia zaawansowania

Rycina 15.3. Kliniczne stadia zaawansowania (TNM) nowotworów jamy ustnej u psów i kotów

zabiegi chirurgiczne obejmują resekcję podniebienia twardego i częściowe/całkowite usunięcie języka. Ogólnie, zabiegi chirurgii szczękowo-twarzowej powinny być wykonywane przez wyspecjalizowanego w tym zakresie chirurga. Szczegółowe dojścia chirurgiczne opisano i zilustrowano w innych podręcznikach, w tym w *BSAVA Manual of Canine and Feline Head, Neck and Thoracic Surgery*.

Leczenie chirurgiczne

Wycięcie chirurgiczne jest najczęściej stosowanym sposobem leczenia miejscowego nowotworów jamy ustnej, a wybór podejścia chirurgicznego zależy od typu guza i lokalizacji. Z wyjątkiem włókniastych i kostniejących nadziąsłaków większość guzów obejmujących żuchwę, szczękę i podniebienie twarde powoduje pewne, podstawowe zmiany w kości, a ich chirurgiczna resekcja powinna obejmować margines kości, co zwiększa

prawdopodobieństwo całkowitego wycięcia zmiany. Radykalne zabiegi, takie jak usunięcie żuchwy i usunięcie szczęki, są dobrze tolerowane przez koty i psy (rozdz. 13). Procedury te są wskazane w przypadku guzów jamy ustnej obejmujących żuchwę i szczękę, szczególnie uszkodzeń z dużym naciekaniami kości, lub takiego rodzaju nowotworu, który wykazuje niską wrażliwość na radioterapię.

Szczegółowa wiedza na temat anatomii danej okolicy jest ważna z uwagi na skuteczne leczenie i zminimalizowanie ryzyka powikłań. Przed zabiegiem należy ocenić położenie anatomiczne zmiany, a także wykonać TK lub RM, aby zaplanować chirurgiczne dojście, resekcję i rekonstrukcję. Czaszka kota i psa powinna być dostępna dla ułatwienia orientacji i planowania śródoperacyjnego.

Skuteczne zwalczanie bólu ma zasadnicze znaczenie w przypadku każdej operacji (rozdz. 6 i 11).

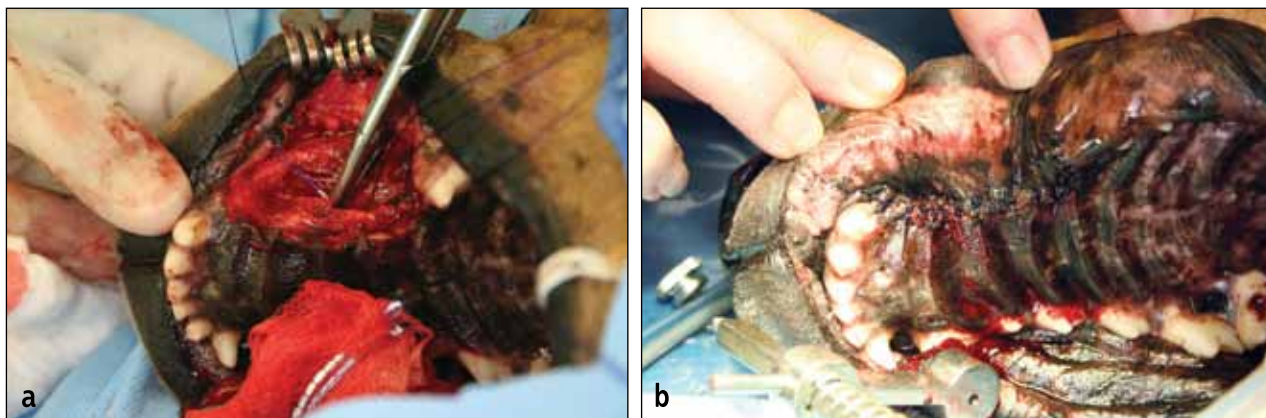
Marginesy

W przypadku nowotworów złośliwych, takich jak SCC, czerniak złośliwy i włókniakomięsak, zaleca się zachowanie minimalnych marginesów cięcia, wynoszących co najmniej 2 cm, a najlepiej 3 cm, jednak w większości przypadków jest to nierealistyczne zalecenie. Zdaniem autora niniejszego rozdziału większość opublikowanych danych dotyczyła marginesów o szerokości 0,5–1 cm (zob. dalej). Sugerowano również, by SCC u kotów leczyć z zachowaniem marginesów chirurgicznych >2 cm ze względu na wysokie prawdopodobieństwo wznowy. Powyższe zalecenie jest trudne do zrealizowania, ponieważ uzyskanie tak dużych marginesów może nie być możliwe bez znacznych powikłań wynikających z rozmiaru guza. Choć zachowanie zalecanych marginesów prawdopodobnie poprawiłoby kontrolę guza, znane wyniki leczenia nowotworów jamy ustnej opierają się na węższych marginesach – w przybliżeniu był to 1 cm normalnej tkanki poza marginesem makroskopowym. Choć szersze marginesy mogą gwarantować dłuższe odstępy między nawrotami choroby, ze względu na powyższe uwarunkowania w przypadku złośliwych nowotworów jamy ustnej celem operacyjnym, do którego należy dążyć, jest uzyskanie marginesu prawidłowej tkanki o szerokości 1 cm zarówno poza makroskopowo widocznym guzem, jak i poza jego zasięgiem ustalonym w badaniach obrazowych, w zależności od tego, która wartość jest większa. W przypadku guzów łagodnych zaleca się margines 0,5–1 cm.

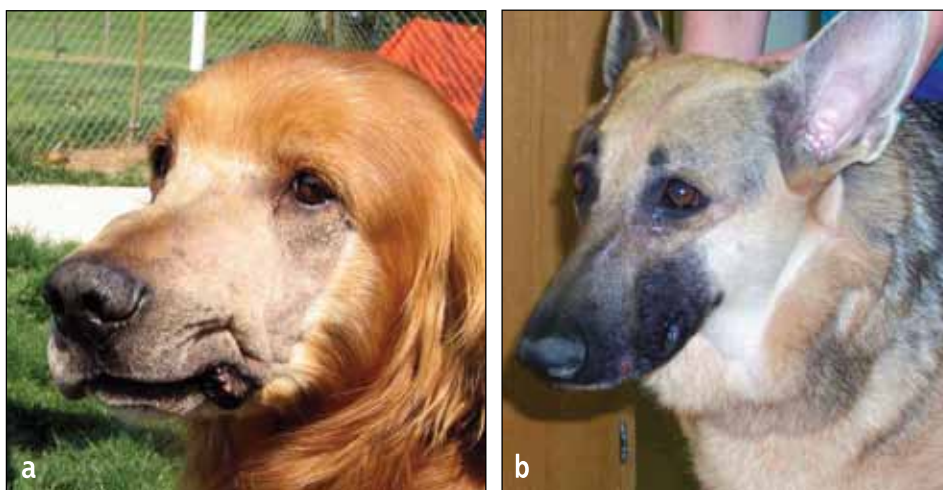
Narzędzia chirurgiczne i materiały szewne

W przypadku osteotomii żuchwy preferowana jest piła oscylacyjna, choć można również wykorzystać pneumatyczne ostrza do cięcia, giętkie druty Gigli i szczypce do kości. Ze względu na ryzyko roztrząsania kości, należy unikać osteotomów do wszystkich osteotomii żuchwy poza jej spojeniem.

Do zamknięcia ubytków w jamie ustnej zaleca się monofilamentowy, wchłanialny materiał szewny (np. polidoksanon), ponieważ dłużej utrzymuje odpowiednią wytrzymałość na rozciąganie i jest stosunkowo obojętny, co minimalizuje podrażnienie błon śluzowych i stan zapalny. Zamknięcie w dwóch warstwach jest korzystniejsze w porównaniu z zamknięciem jednowarstwowym ze względu na zmniejszone ryzyko rozejścia się brzegów rany. Materiały szewne należy przesunąć przez tunele kostne, o ile jest to możliwe, szczególnie w przypadku podniebienia twardego i szczęki, ze względu na zwiększoną siłę podtrzymywania w porównaniu z tkanką miękką (ryc. 15.4).



Rycina 15.4. a) W przypadku chirurgii jamy ustnej rozejście się brzegów rany jest częstym powikłaniem, zwłaszcza u pacjentów po większych resekcjach. Częstość występowania tego powikłania można zmniejszyć, stosując otwory wywiercone w krawędziach kości, dzięki którym można zabezpieczyć szwy. b) Zamknięcie ubytku uzyskano dzięki dwuwarstwowemu zaszyciu. Do zamknięcia warstw od strony jamy ustnej zastosowano polidoksanon, choć jest on sztywniejszy od poliglaktyny 910 i potencjalnie bardziej drażniący, jednak jego stopniowa utrata rozciągliwości sprawia, że szew pozostaje dłużej w miejscu i maleje ryzyko rozejścia się brzegów rany



Rycina. 15.5. a) Wygląd pooperacyjny po upływie 24 godz. psa poddanego tej samej operacji co na ryc. 15.4. Odbudowa spowodowała dość dobre pośladowanie wargi. Zmiana ta rozluźni się w pewnym stopniu i stanie się mniej widoczna, gdy zwierzęciu odrosną włosy. b) U tego owczarka niemieckiego doszło do dość dobrego przesunięcia tylnej części wargi z powodu rekonstrukcji dużego ubytku utworzonego po usunięciu doogonowej części szczęki z OSA, przeprowadzonej przy użyciu dojścia kombinowanego

Wyniki leczenia

Ponad 85% właścicieli zwierząt jest zadowolonych z pooperacyjnych wyników kosmetycznych i funkcjonalnych w zakresie jedzenia, picia i zdolności do trzymania przedmiotów w jamie ustnej (Lascalles et al., 2003, Northrup et al., 2006). Spodziewane wyniki leczenia należy omówić z właścicielem przed uzyskaniem jego zgody na postępowanie chirurgiczne, wykorzystując do tego celu reprezentatywne zdjęcia pooperacyjne innych pacjentów (ryc. 15.5–15.8). Wygląd kosmetyczny jest zwykle bardzo dobry po większości zabiegów usunięcia żuchwy i szczęki, choć uzyskanie zadowalającego wyglądu może stanowić wyzwanie w przypadku obustronnego, agresywnego usunięcia części donosowej żuchwy i radykalnego wycięcia szczęki (Lascalles et al., 2003).

Powikłania

Najczęściej spotykanymi powikłaniami śródoperacyjnymi są utrata krwi i hipotensja, szczególnie podczas wycięcia doogonowej części szczęki (Lascalles et al., 2003). Powikłania pooperacyjne są rzadkie i obejmują rozejście się okolicy cięcia (ryc. 15.9), krwawienie z nosa, zwiększone ślinienie, przesunięcie żuchwy względem szczęki i wady zgryzu oraz trudności z po-

bieraniem pożywienia. Stosowanie sond przeznaczonych do żywienia dojelitowego zwykle nie jest konieczne u psów, u których wykonano zabiegi w okolicy jamy ustnej, jednak są one zalecane u kotów po usunięciu żuchwy, ponieważ u zwierząt tego gatunku przyjmowanie pokarmu może być utrudnione przez 2–4 miesiące po operacji (ryc. 15.10).

Leczenie multimodalne

Radioterapia

Może być skuteczną metodą miejscowego kontrolowania nowotworów jamy ustnej. Stosuje się ją jako leczenie pierwotne, postępowanie paliatywne lub lecznicze, albo jako terapię uzupełniającą przy niecałkowicie wyciętych guzach lub w przypadku nowotworów charakteryzujących się agresywnym zachowaniem miejscowym, np. FSA jamy ustnej. Czerniak złośliwy, SCC jamy ustnej u psów i niektóre łagodne nowotwory, takie jak nadziąśłak akantotyczny, reagują na promieniowanie i radioterapię i metody te można rozważyć w pierwotnym leczeniu wymienionych typów choroby (choć zabieg chirurgiczny jest wciąż leczeniem z wyboru ze względu na ryzyko wystąpienia martwicy kości po radioterapii).



Rycina 15.6. a) Całkowite wycięcie FSA o niskim stopniu zaawansowania poprzez resekcję pełnej grubości doogonowej części podniebienia twardego. b) Rekonstrukcję przeprowadzono z zastosowaniem płatu błony śluzowej wargi, a zamknięcie ubytku spowodowało wgłębienie bocznej powierzchni twarzy. c) Zabiegi chirurgiczne w obszarze głowy i szyi łatwo prowadzą do obrzęku



Rycina 15.7. Wygląd może być dramatycznie zmieniony w przypadku radykalnego zabiegu chirurgicznego w jamie ustnej, np. u tego psa z obustronnym wycięciem donosowej części żuchwy do poziomu trzeciego przedtrzonowca. Jednak zwierzę po operacji funkcjonowało prawidłowo. Podczas zabiegu ominięto nerw podjęzykowy, co umożliwiło uniknięcie zaburzeń czynnościowych dotyczących języka

W przypadku SCC jamy ustnej u psów, guzów wywodzących się z zębów i FSA opisano protokoły leczenia codziennego i co drugi dzień, składające się z 2,7–4,2 Gy na frakcję, przy całkowitej dawce w zakresie od 48 do 57 Gy. Kontrola guza jest lepsza w przypadku mniejszych zmian (nowotwory T1 i T2) leczonych samym promieniowaniem. Miejscową kontrolę nowotworów i czas przeżycia można poprawić poprzez połączenie radioterapii i chirurgii, szczególnie w przypadku nowotworów uznawanych za odporne na promieniowanie, takich jak FSA jamy ustnej u psów i SCC jamy ustnej u kotów. Uważa się, że środki uczulające na działanie promieniowania, takie jak etanidazol i gemcytabina, powodują zwiększenie szybkości odpowiedzi u kotów z SCC jamy ustnej, zaś leki z platyną stosowano jako substancje uczulające na promieniowanie u psów z czerniakiem jamy ustnej (Jones et al., 2003; Proulx et al., 2003), jednak ocena efektów związanych z ich stosowaniem nie jest jednoznaczna.

Czerniak jamy ustnej reaguje na protokoły frakcjonowania z dużą dawką. U ludzi zaleca się dawkowanie >4 Gy na frak-



Rycina 15.8. Ten pies przeszedł resekcję łuku jarzmowego, ramienia pionowego i szczęki oraz częściowe usunięcie oczodołu (w tym jego zawartości) z powodu kostniakochrzęstniakomięsaka wielopłacikowego. Ze względu na zakres operacji i krwawienie pooperacyjne, natychmiastowy pooperacyjny wygląd psa **a)** jest zaskakujący. Na zdjęciu widać cewnik do podania leków przeciwbólowych znajdujący się na bocznej części szyi psa – jest to technika zapewniająca maksymalny komfort pacjenta po operacji. Właściciela zawsze należy uprzedzić o pooperacyjnej zmianie wyglądu zwierzęcia. **b)** Po kilku tygodniach wygląd psa jest zadowalający. Część pigmentowanej tkanki wokół powieki została pozostawiona na miejscu, ponieważ uznano ją za kosmetycznie bardziej akceptowalną dla właściciela, co nie miało wpływu na samą resekcję



Rycina 15.9. Po zabiegu w jamie ustnej może dojść do rozejścia się brzegów rany pooperacyjnej. Zjawisko to można zminimalizować, dzięki przestrzeganiu odpowiednich zasad chirurgicznych i ograniczeniu napięcia tkanek. Radioterapia przeprowadzona przed lub po zabiegu zwiększa ryzyko wystąpienia tego powikłania, jak u pacjenta przedstawionego na zdjęciu. W tym przypadku pomimo wielu zabiegów chirurgicznych nie udało się zlikwidować niewielkiej przetoki ustno-nosowej i z tego powodu umieszczono w niej „korek” z przegrody nosa, który umożliwił jej zamknięcie. Było to trwałe rozwiązanie, a pies zakończył życie kilka lat później z powodu choroby niezwiązanej z nowotworem jamy ustnej

cję, a wskaźniki odpowiedzi są znacznie lepsze przy frakcjach >8 Gy w porównaniu do <4 Gy. Jednakże w jednym z badań przeprowadzonych u psów z czerniakiem jamy ustnej, w których porównywano dwa hipofrakcjonowane protokoły 9–10 Gy na frakcję z protokołem z pełnym frakcjonowaniem 2–4 Gy na frakcję, nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania nawrotów lub czasu przeżycia (Proulx et al., 2003). Drobne frakcjonowanie czerniaka jamy ustnej opisano u kilku kotów z ograniczonym powodzeniem, w tym obserwowano jedną pełną odpowiedź i dwie częściowe odpowiedzi.

Ostre efekty uboczne napromieniowania są częste, ale mają charakter zmian samoograniczających się. Obejmują łysienie i wilgotne złuszczenie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, dysfagię i zmiany dotyczące oka, np. zapalenie powiek, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki i zapalenie błony naczyniowej. Ostre efekty uboczne frakcjonowania są mniej poważne niż w przypadku protokołów pełnych. Późne



Rycina 15.10. Choć psy zazwyczaj funkcjonują bardzo dobrze po radykalnych resekcjach, w przypadku kotów jest nieco inaczej. W każdym przypadku radykalnej operacji jamy ustnej zwierzęciu należy założyć sondę do odżywiania. Właściciela pacjenta należy ostrzec, że kot może się nie nauczyć samodzielnego jedzenia i będzie wymagał również utrzymania higieny

powikłania są rzadkie ($<5\%$ przypadków), ale mogą obejmować trwałe wyłysienia (ryc. 15.11), zwłóknienie skóry, martwicę kości i powstanie przetoki ustno-nosowej, rozwój drugiego nowotworu w obrębie obszaru napromieniowania, suche zapalenie rogówki i spojówek, tworzenie się zaćmy i atrofię gałki ocznej (rozdz. 8).

Chemioterapia

Główny problem spotykany w przypadku większości nowotworów jamy ustnej wiąże się z kontrolą miejscowych zmian. Z zasady chemioterapia powinna być wskazana w leczeniu niektórych nowotworów, ze względu na ich wysoki potencjał przerzutowy (np. czerniak jamy ustnej u psów, SCC migdałków u kotów i psów), jednak ich chemiowrażliwość jest niewielka.

W nowotworach jamy ustnej u kotów (głównie SCC) odnotowano ekspresję COX-2 (Hayes et al., 2006; DiBernardi et al., 2007), ale niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak piroksydam, nie były skuteczne w leczeniu SCC u kotów, co wykazano we wstępnych, nieopublikowanych jeszcze badaniach.



Rycina 15.11. Napromieniowanie nowotworów jamy ustnej może powodować działania niepożądane. U tych dwóch psów widać trwałe wyłysienie w obszarze napromieniowania

Piroksykam ma pewne działanie na SCC jamy ustnej u psów, a odpowiedź ta poprawia się, gdy zostanie on połączony z cisplatyną (Boria et al., 2004).

Immunoterapia

Czerniak złośliwy jest wysoce immunogennym nowotworem. Stosowanie leków immunoterapeutycznych i modyfikatorów odpowiedzi biologicznej jest nowym i ekscytującym zagadnieniem dotyczącym leczenia psów z czerniakiem jamy ustnej. Modyfikatory odpowiedzi biologicznej, takie jak *Corynebacterium parvum* i liposomalny muramylotripeptyd fosfatydyloetanoloaminy (L-MTP-PE), zapewniły uzyskanie zachęcających wyników w porównaniu do grup kontrolnych w kontrolowanych badaniach klinicznych. Inne, takie jak *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) i lewamizol, nie poprawiły czasu przeżycia u psów z czerniakiem złośliwym.

Immunoterapia genetyczna jest aktywnie badaną dziedziną, a obecne metody przyniosły znaczną poprawę miejscowych wskaźników kontrolnych i czasu przeżycia. Podejścia te obejmują: ogólnoustrojowe podawanie interleukiny-2 (IL-2) i czynnika martwicy nowotworów (TNF); autologiczne szczepionki z napromieniowanych komórek nowotworowych transfekowanych ludzkim rekombinowanym (hr) czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów – makrofagów (GM-CSF), silną cytokiną krwiotwórczą i prozapalną; bezpośrednią iniekcję DNA do guzów w celu wywołania ekspresji enterotoksyny B gronkowcowej (superantygenu) w kombinacji z GM-CSF lub IL-2 i szczepienie DNA mysia lub ludzką tyrozinazą, która może powodować reakcje cytotoksyczne i odpowiedź limfocytów T, z hrGM-CSF lub bez niego.

Wstępne wyniki sugerują, że podejście immunoterapeutyczne w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym i/lub radioterapią zapewniają obiecujące wyniki w leczeniu czerniaka jamy ustnej. Szczepionka DNA z ludzką tyrozinazą jest w tej chwili dostępna w handlu (ograniczona licencja) do leczenia wspomagającego u psów z całkowicie wyciętym czerniakiem złośliwym jamy ustnej (rozdz. 9).

Rokowanie

Na ryc. 15.12 przedstawiono dane prognostyczne dotyczące złośliwych nowotworów jamy ustnej u psów i kotów.

Z zabiegiem chirurgicznym

Ogólnie najniższe wskaźniki miejscowego nawrotu nowotworu i najdłuższe czasy przeżycia odnotowano u psów z nadziąślakiem akantotycznym i SCC, podczas gdy FSA i czerniak złośliwy wiążą się z najgorszymi wynikami (Kosovsky et al., 1991; Schwarz et al., 1991a, b; Wallace et al., 1992a, b). Większość z powyższych doniesień wskazuje, że histologicznie całkowite usunięcie i lokalizacja donosowa należą do korzystnych czynników prognostycznych. W dwóch badaniach przeprowadzonych na 142 psach poddanych zabiegom usunięcia żuchwy lub szczęki, zejścia związane z nowotworami były 10–21 razy bardziej prawdopodobne w przypadku nowotworów złośliwych, do 5 razy bardziej prawdopodobne w przypadku guzów zlokalizowanych doogonowo względem kłów i 2–4 razy częstsze po niekompletnej resekcji (Schwarz et al., 1991a, b). Włókniakomięsak charakteryzuje się wy-

soką częstością wznowy miejscowej, podczas gdy czerniak jest kontrolowany miejscowo w 75% przypadków, jednak przerzuty powodują śmierć większości psów. Wydaje się, że lepsze wyekspozowanie na resekcję zapewnia lepsze wyniki leczenia (Lascelles et al., 2003).

Z radioterapią

U psów leczonych promieniowaniem megawoltowym wielkość guza jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym w miejscowej kontroli nowotworu zarówno w przypadku łagodnych, jak i złośliwych zmian jamy ustnej. Miejscowe wznowy pojawiają się w 30% przypadków, a w porównaniu z nowotworami T1 (<2 cm średnicy) nawrót jest 3 razy bardziej prawdopodobny w przypadku nowotworów T2 (o średnicy 2–4 cm) i do 8 razy bardziej prawdopodobny w nowotworach T3 (>4 cm średnicy). Wielkość guza wiąże się również z czasem przeżycia u psów z nowotworami złośliwymi jamy ustnej. Trwający ok. 3 lat czas przeżycia wolny od objawów choroby odnotowano u 55%, 32% i 20% psów, odpowiednio w przypadku nowotworów T1, T2 i T3.

Nowotwory języka

Rokowanie w nowotworach języka zależy od lokalizacji, typu i stopnia zaawansowania nowotworu. W ostatnim retrospektywnym badaniu oceniono 42 przypadki nowotworów języka u psów (Syrcle et al., 2008): 27 (64%) było złośliwe, a 15 (36%) miało charakter łagodny. Całkowity średni czas przeżycia (MST) u psów z łagodnymi guzami wynosił >1607 dni, w porównaniu do 286 dni w przypadku nowotworów złośliwych. Całkowita resekcja (ryc. 15.13), mały rozmiar nowotworu i łagodny charakter guza wiązały się z dłuższym czasem przeżycia. Krótkotrwałe zmiany związane z usunięciem języka obejmowały ślinienie się i rozejście brzegów rany. Długotrwałe problemy obejmowały niewielkie zmiany w sposobie przyjmowania pokarmu i picia.

Kostniakochrzęstniakomięsak wielopłacikowy

Kostniakochrzęstniakomięsak wielopłacikowy jest rzadko diagnozowanym nowotworem kości i chrząstki, który zwykle pojawia się w czaszce u psów, w tym w żuchwie, szczęcie i podniebieniu twardym. Do miejscowego leczenia guza zaleca się zastosowanie zabiegu chirurgicznego, choć znane są nieliczne doniesienia, zgodnie z którymi nowotwory tego typu reagują również na radioterapię. Całkowita częstość miejscowej wznowy po wycięciu chirurgicznym wynosi ok. 50% i zależy od kompletności resekcji i histologicznego stopnia zaawansowania. Mediana czasu wolnego od choroby w przypadku całkowicie wyciętego kostniakochrzęstniakomięsaka wynosi prawie 4 lata i jest to wynik znacznie lepszy niż 11 miesięcy w przypadku niekompletnie wyciętych guzów. Wskaźnik wznowy miejscowej jest znacząco wyższy w przypadku guzów o większym stopniu zaawansowania. Nowotwór charakteryzuje się umiarkowanym potencjałem do dawania przerzutów, szczególnie do płuc, co jest zależne od stopnia zaawansowania i zwykle występuje późno w przebiegu choroby. Przerzuty są znacznie bardziej prawdopodobne po niekompletnej resekcji chirurgicznej – wskaźnik wynosi 25% przy całkowicie wycię-

	Psy				Koty	
	Czerniak złośliwy	Rak płaskonabłonkowy	Włókniakomięsak	Nadziąślaki	Rak płaskonabłonkowy	Włókniakomięsak
Odpowiedź na zabieg chirurgiczny	Umiarkowanie dobra i dobra	Dobra	Umiarkowanie dobra i dobra	Znakomita	Zła	Umiarkowanie dobra
<i>Miejscowa wznowa</i>	0–60%	0–50%	30–60%	0–10%	Brak danych	Brak danych
<i>MST</i>	5–17 miesięcy	9–26 miesięcy	10–12 miesięcy	>28–64 miesięcy	45 dni	Brak danych
<i>Wskaźnik przeżycia 1 roku</i>	20–35%	60–90%	20–50%	70–100%	<10%	Brak danych
Reakcja na radioterapię	Dobra	Dobra	Zła do umiarkowanej	Znakomita	Zła	Zła
<i>MST</i>	4–12 miesięcy	16–36 miesięcy	7–26 miesięcy	37+ miesięcy	90 dni	Brak danych
<i>Wskaźnik przeżycia 1 roku</i>	35–70%	70%	77%	85%	40 dni	Brak danych
Optymalna terapia	Operacja i/lub radio-terapia ± immuno-terapia	Operacja i/lub radio-terapia	Operacja i/lub radio-terapia	Operacja	Operacja i/lub radio-terapia ± środki uczulające	Operacja i/lub radio-terapia
Ogólne rokowanie	Złe do umiarkowanego	Średnie do dobrego	Średnie do dobrego	Znakomite	Złe	Umiarkowanie dobre
Przyczyna śmierci	Przerzuty odległe	Zmiana miejscowa lub przerzuty odległe	Zmiana miejscowa	Rzadko związane z nowotworem	Zmiana miejscowa	Zmiana miejscowa

Rycina 15.12. Podsumowanie rokowania dotyczącego nowotworów złośliwych u psów i kotów



Rycina 15.13. Całkowite usunięcie języka z powodu czerniaka złośliwego. Histologicznie uzyskano zupełną resekcję, a pies nauczył się „ssać” jedzenie o konsystencji zawiesiny. W czasie operacji umieszczono sondę gastrostomią i stosowano ją przez 1 miesiąc, zanim pacjent nauczył się pobierać pokarm

tych guzach i 75% po niekompletnej resekcji. Pojawienie się przerzutów jest również bardziej prawdopodobne w przypadku wyższego stopnia zaawansowania histologicznego. Nie jest znana skuteczna chemioterapia w leczeniu przerzutów. Wydaje się, że lokalizacja nowotworu ma znaczenie prognostyczne, ponieważ wyniki u psów z kostniakochrzęstniakomięsakiem wielopłacikowym żuchwy są znacznie lepsze niż w przypadku nowotworów zlokalizowanych w innych miejscach.

Bibliografia

- Bertone E.R., Snyder L.A., Moore A.S., *Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats*, „Journal of Veterinary Internal Medicine” 2003, 17, 557–562.
- Boria P.A., Murry D.J., Bennett P.F., *Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs*, „Journal of the American Veterinary Medical Association” 2004, 224, 388–394.
- Ciekot P.A., Powers B.A., Withrow S.J. et al., *Histologically lowgrade, yet biologically highgrade, fibrosarcomas of the mandible and maxilla in dogs: 25 cases (1982–1991)*, „Journal of the American Veterinary Medical Association” 1994, 15, 610–615.
- DiBernardi L., Dore M., Davis J.A. et al., *Study of feline oral squamous cell carcinoma: potential target for cyclooxygenase inhibitor treatment*, „Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids” 2007, 76, 245–250.
- Hayes A., Scase T., Miller J. et al., *COX1 and COX2 expression in feline oral squamous cell carcinoma*, „Journal of Comparative Pathology” 2006, 135, 93–99.
- Herring E.S., Smith M.M., Robertson J.L., *Lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in 31 dogs and cats*, „Journal of Veterinary Dentistry” 2002, 19, 122–126.
- Jones P.D., de Lorimier L.P., Kitchell B.E., Losonsky J.M., *Gemcitabine as a radiosensitizer for nonresectable feline oral squamous cell carcinoma*, „Journal of the American Animal Hospital Association” 2003, 39, 463–467.
- Kosovsky J.K., Matthiesen D.T., Marretta S.M., Patnaik A.K., *Results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 142 dogs*, „Veterinary Surgery” 1991, 20, 397–401.
- Lascelles B.D., Thomson M.J., Dernell W.S. et al., *Combined dorsolateral and intraoral approach for the resection of tumors of the maxilla in the dog*, „Journal of the American Animal Hospital Association” 2003, 39, 294–305.
- Northrup N.C., Selting K.A., Rassnick K.M. et al., *Outcomes of cats with oral tumors treated with mandibulectomy: 42 cases*, „Journal of the American Animal Hospital Association” 2006, 42, 350–360.
- Proulx D.R., Ruslander D.M., Dodge R.K. et al., *A retrospective analysis of 140 dogs with oral melanoma treated with external beam radiation*, „Veterinary Radiology and Ultrasound” 2003, 44, 352–359.
- Schwarz P., Withrow S., Curtis C., Powers B., Straw R., *Mandibular resection as a treatment for oral cancer in 81 dogs*, „Journal of the American Animal Hospital Association” 1991a, 27, 601–610.
- Schwarz P.D., Withrow S.J., Curtis C.R., Powers B.E., Straw R.C., *Partial maxillary resection as a treatment for oral cancer in 61 dogs*, „Journal of the American Animal Hospital Association” 1991b, 27, 617–624.
- Smith M.M., *Surgical approach for lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in dogs*, „Journal of the American Animal Hospital Association” 1995, 31, 514–518.
- Syricle J.A., Bonczynski J.J., Monette S., Bergman P.J., *Retrospective evaluation of lingual tumors in 42 dogs: 1999–2005*, „Journal of the American Animal Hospital Association” 2008, 44, 308–319.
- Wallace J., Matthiesen D.T., Patnaik A.K., *Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumor in 69 dogs*, „Veterinary Surgery” 1992, 21, 337–341.
- Williams L.E., Packer R.A., *Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987–2001)*, „Journal of the American Veterinary Medical Association” 2003, 222, 1234–1236.

ONKOLOGIA PSÓW I KOTÓW

W najbliższym czasie lekarze weterynarii będą coraz częściej leczyć psy i koty z chorobą nowotworową, co bezpośrednio wiąże się ze wzrostem średniej długości życia zwierząt towarzyszących oraz rosnącymi oczekiwaniami ich opiekunów. Jestem pewien, że książka *Onkologia psów i kotów* będzie nieocenioną pomocą w codziennej pracy każdego praktykującego lekarza weterynarii. Ta kultowa już pozycja jest nie tylko cennym podręcznikiem akademickim, ale przede wszystkim niezwykle praktycznym przewodnikiem, którego wartość polega na połączeniu aktualnej wiedzy naukowej z doświadczeniem klinicznym znanych na całym świecie autorów.

Wydanie oryginalne *Onkologii psów i kotów* znajduje się na mojej podręcznej półce, odkąd rozpocząłem pracę jako lekarz weterynarii.

*dr n. wet. Dariusz Jagielski
przewodniczący Sekcji Onkologii
Polskiego Stowarzyszenia Lekarzy Weterynarii Małych Zwierząt*

Praktycy często pytają mnie, w jaki podręcznik powinni się zaopatrzyć. Ta książka jest na szczycie mojej listy!

*C. Guillermo Couto DVM Diplomate ACVIM
The Ohio State University Veterinary Medical Center*

Dzięki tej książce zdobędziesz najnowocześniejszą i kompletną wiedzę z zakresu:

- etiologii i patogenezы poszczególnych chorób nowotworowych,
- diagnostyki oraz oceny klinicznej stopnia zaawansowania nowotworów,
- charakterystycznych objawów, leczenia i rokowania,
- zwalczania bólu i żywienia pacjentów onkologicznych oraz opieki nad nimi.

www.galaktyka.com.pl

ISBN: 978-83-7579-693-3



9 788375 796933

Cena: 280 zł (w tym 5% VAT)