

# Guz z komórek tucznych u psa

ADRIANA KRUPA, WOJCIECH HILDEBRAND, MAŁGORZATA KANDEFER-GOLA\*,  
MARCIN NOWAK\*, JÓZEF NICPOŃ

Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP,  
Pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

\*Zakład Patomorfologii i Weterynarii Sądowej Katedry Patologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP,  
ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Krupa A., Hildebrand W., Kandefefer-Gola M., Nowak M., Nicpoń J.

## Mast cell tumor

### Summary

Mast cell tumor (MCT) is the most frequently diagnosed cutaneous tumor of the dog, representing between 8% and 21% of all skin tumors. MCT is considered a multifactorial disease with no clear aetiology, confirmed in the dog, with variable clinical presentation, behaviour and response to treatment. It is usually a disease of older animals with a mean age of 8-9 years old, but may occur at any age. Cutaneous MCTs are typically solitary lesions but the gross appearance can mimic many other cutaneous tumors, which is why MCTs are described as "great pretenders". After confirming a diagnosis of MCT, which involves numerous procedures, prognostic factors should be specified because they play a crucial role in prognosis, as well as in therapeutic options. Currently available treatment modalities include surgery, radiotherapy and chemotherapy. Nevertheless, MCTs remain a serious challenge to veterinary surgeons.

**Keywords:** MCT, dog, diagnostic workup, therapy

Guz z komórek tucznych jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów skóry u psów. W wyniku transformacji nowotworowej komórek tucznych dochodzi do rozwoju pojedynczych lub mnogich guzów w obrębie skóry, które mogą także naciekać głębiej leżące tkanki, jak również prowadzić do rozwoju trzewnej lub układowej mastocytozy. Etiologia choroby jak dotąd nie została do końca poznana i mimo dobrze rozwiniętych technik i procedur diagnostycznych nadal stanowi poważne wyzwanie terapeutyczne.

Komórki tuczne (mastocyty), jako wielofunkcyjne komórki szeregu białokrwinkowego, aktywnie uczestniczą w indukcji oraz w odpowiedzi zarówno wrodzonego, jak i nabytego układu odpornościowego. Najważniejszą rolę odgrywają w reakcjach zapalnych oraz w reakcjach alergicznych, jako podstawowe komórki efektorowe (4). Pełnią także bardzo ważną rolę obronną, będąc bezpośrednio zaangażowane w walkę z patogenami oraz proces gojenia ran (5).

Komórki tuczne, podobnie jak leukocyty, powstają w szpiku kostnym z komórek macierzystych CD 34+, ale do krążenia docierają ich niedojrzałe prekursorzy (11, 13). Dopiero po dotarciu do tkanek obwodowych różnicują się w komórki tuczne pod wpływem warunków mikrośrodowiska. Lokalizują się strategicznie w pobliżu naczyń krwionośnych, w miejscach takich jak: skóra, błony śluzowe dróg oddechowych, prze-

wodu pokarmowego czy narządów moczowo-płciowych (7).

Dojrzałe mastocyty charakteryzuje obecność w cytoplazmie licznych ziaren zawierających szereg substancji biologicznie aktywnych, tzw. mediatorów reakcji zapalnej, takich jak: histamina, heparyna, cytokiny prozapalne (IL-1, 4, 6, 10, TNF- $\alpha$ ), eikozanoidy, chemokiny, enzymy proteolityczne (1, 5, 26). Substancje te nie tylko zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych, ale także powodują ich rozszerzenie, czego skutkiem jest zaczerwienienie i podwyższenie temperatury uszkodzonej tkanki oraz przesączanie się osocza przez ściany naczyń, co z kolei powoduje obrzęk (histamina, prostaglandyny). Ponadto mogą stymulować napływ wielu różnych składników osocza, np. przeciwciał, dopełniacza, jak również działają chemotaktycznie na inne leukocyty (4).

## Patogeneza

Guz z komórek tucznych (mastocytoma, MCT – mast cell tumour) to jeden z najczęściej diagnozowanych nowotworów skóry u psów, stanowi 8-21% wszystkich nowotworów w obrębie tej tkanki (15, 28). Zachorować mogą zwierzęta w każdym wieku, od 3 tygodni do 19 lat, jednak najczęściej choroba stwierdzana jest u zwierząt 8-9-letnich (28). Do obarczonych wyższym ryzykiem wystąpienia mastocytomy można

zaliczyć przede wszystkim psy ras: shar-pei, bokser, beagle, golden retriever, labrador, boston terier, rhodesian ridgeback i bullterier (16). Należy zaznaczyć, iż u bokserów nowotwór ten charakteryzuje się zazwyczaj niższym stopniem złośliwości (4, 7). Psy rasy shar-pei mają tendencje do rozwoju MCT w znacznie młodszym wieku i zazwyczaj nowotwory te charakteryzują się wyższym stopniem złośliwości. Płeć nie wydaje się mieć wpływu jako czynnik ryzyka. Etiologia jak dotąd nie została w pełni poznana; uważa się, że wiele czynników odgrywa rolę w rozwoju tego procesu nowotworowego (4, 7). Mutacja receptora c-Kit kinazy tyrozynowej notowana u ok. 30% zwierząt z MCT II lub III stopnia złośliwości histologicznej na pewno odgrywa istotną rolę w patogenezie (10, 29). Białko c-Kit stanowi transmembranowy receptor kinazy białkowo-tyrozynowej, którego aktywność podlega wielostopniowej regulacji. Jest to receptor III typu, zbudowany z domeny zewnątrzłonowej wiążącej ligand, domeny transłonowej, okołłonowej (o właściwościach samohamujących, tzn. w czasie fizjologicznego spoczynku hamuje ona dimeryzację receptora c-Kit) oraz domeny cytoplazmatycznej (12, 16, 18, 26).

Pojawiające się mutacje strukturalne zlokalizowane są w domenie zewnątrzłonowej (eksony kodujące 8 i 9), jednak większość dotyczy eksonu 11 kodującego wewnątrzkomórkową domenę okołłonową, co prowadzi do konstytutywnej aktywności receptora (receptor może znaleźć się w stanie zaktywowanym bez obecności ligandu aktywującego) (4, 10, 13, 18, 29). Receptor c-Kit w stanie uśpienia występuje w postaci monomeru. Po związaniu odpowiedniego ligandu (w tym przypadku jest to SCF; stem cell factor, czyli czynnik wzrostu komórek pnia) przez domenę zewnątrzłonową dwóch monomerycznych receptorów, dochodzi do ich połączenia i wytworzenia homodimeru c-Kit (11, 12, 16). Zapoczątkowuje to kaskadę reakcji poprzez autofosforylację domeny okołłonowej, a następnie domeny kinazy tyrozynowej, co doprowadza do aktywacji szlaków przewodzenia sygnałów odpowiedzialnych za rozwój, proliferację i zahamowanie apoptozy mastocytów (10, 18, 29). Przypuszcza się również, iż przewlekłe drażnienie skóry i jej zapalenie może także odgrywać rolę w rozwoju tej choroby (7).

### Objawy kliniczne

Guzy z komórek tucznych charakteryzują się bardzo dużym zróżnicowaniem w swym zachowaniu biologicznym, od łagodnych zmian do bardzo złośliwych, prowadzących nawet do śmierci chorych zwierząt. Wygląd czy też zachowanie skórnej mastocytomy jest silnie skorelowane ze stopniem złośliwości histologicznej (2, 7). MCT o niskim stopniu złośliwości, czyli dobrze zróżnicowany, zazwyczaj przyjmuje postać pojedynczych, pozbawionych włosa, wolno rosnących guzów, wielkości 1-4 cm, mogących rozwijać się nawet przez kilka miesięcy (7) (ryc. 1). Bardziej agre-



Ryc. 1. Mastocytoma I stopnia (o niskim stopniu złośliwości) u psa rasy golden retriever



Ryc. 2. Mastocytoma III stopnia (o wysokim stopniu złośliwości) u psa rasy buldog francuski

sywne w swym zachowaniu, nisko zróżnicowane MCT prezentują się najczęściej jako duże guzy, z możliwym owrzodzeniem oraz obrzękiem i zaczerwienieniem okolicznych tkanek (5, 14) (ryc. 2). Zazwyczaj są one bardzo inwazyjne, z wysokim ryzykiem tworzenia przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych, wątroby oraz śledziony (4). Istotny wpływ na określenie stadium zaawansowania klinicznego choroby i dalsze rokowanie ma również zajęcie przez proces nowotworowy szpiku kostnego. Podejrzenie takiego procesu mogą nasuwać zmiany w obrazie morfologicznym krwi obwodowej, choć brak odchyień od normy nie wyklucza ostatecznie takiego procesu (2). Czasami mogą występować także guzki satelitarne wokół guza pierwotnego, jako wynik rozprzestrzeniania się nowotworu wzdłuż skórnych naczyń limfatycznych (9).

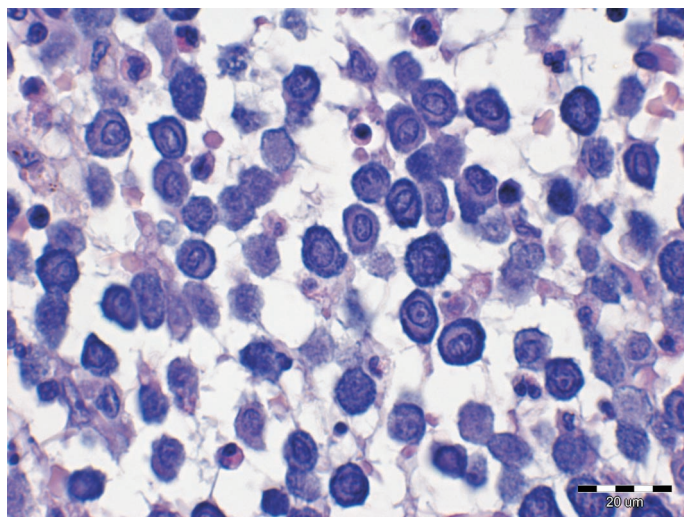
### Zespoły paranowotworowe

Towarzyszące MCT uwalnianie histaminy i innych wazoaktywnych amin z komórek guza może być przyczyną miejscowych bądź też ogólnoustrojowych zespołów paraneoplastycznych (14, 24, 28). Mechaniczna manipulacja prowadzi do degranulacji mastocytów, co powoduje zaczerwienienie i obrzęk guza oraz okolicznych tkanek – tzw. fenomen Dariera (7, 9). Uwalniana histamina powoduje także pobudzenie receptorów  $H_2$  i w efekcie zwiększone wydzielanie kwasu solnego przez komórki okładzinowe żołądka, co może doprowadzić do zapalenia i w następstwie do owrzodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, a w konsekwencji do wymiotów, utraty masy ciała, niedokrwistości, w skrajnych przypadkach nawet perforacji (4, 14, 26, 29). Często jest to jeden z pierwszych objawów mastocytomy, będący powodem konsultacji weterynaryjnej. Każdy z powyższych objawów jest czynnikiem pogarszającym rokowanie.

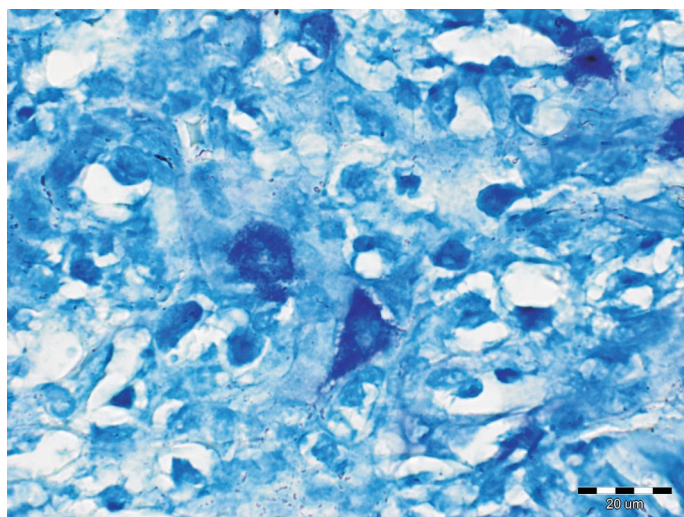
### Diagnoza

Wstępne rozpoznanie zmian nowotworowych skóry powinno być postawione na podstawie badania klinicznego, przede wszystkim oględzin i palpacji oraz wywiadu ukierunkowanego na występowanie objawów paranowotworowych. Istotne jest ustalenie lokalizacji zmiany, jak również jej rozległości, a mianowicie czy związana jest ona z naskórkiem, skórą właściwą, czy też tkanką łączną. Bardzo ważne, zwłaszcza w przypadku nowotworów z komórek tłuszcznych, jest określenie, czy zmiany mają charakter ogniskowy, czy rozsiany. Należy zawsze dokładnie zbadać całą powierzchnię skóry, ponieważ ma to istotny wpływ na dalsze rokowanie.

Najszybszą i najprostszą metodą uzyskania materiału diagnostycznego do badania cytopatologicznego jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa bądź nieaspiracyjna guza (7). W przypadku stwierdzenia w badaniu klinicznym powiększenia okolicznych węzłów chłonnych istnieje wskazanie również do pobrania z nich biopsji, w celu ustalenia, czy są one powiększone tylko w wyniku reaktywnego pobudzenia, czy też procesu nowotworowego. Alternatywnie lub dodatkowo, jeśli badanie cytopatologiczne nie jest jednoznaczne, należy wykonać badanie histopatologiczne usuniętego guza lub pobranego wycinka (4). W rutynowym badaniu histopatologicznym z barwieniem hematoksyliną i eozyną (ryc. 3) komórki tłuszczne (zdegranulowane lub zawierające niewielką ilość ziarnistości) są trudne do rozróżnienia od histiocytów, dlatego często istnieje konieczność stosowania dodatkowych barwień m.in. metodą Giemzy lub błękitem toluidyny (ryc. 4). Barwienia te umożliwiają dodatkowo przeprowadzenie klasyfikacji histopatologicznej (ocenę stopnia złośliwości histologicznej) pod względem morfologii komórek nowotworowych i typu wzrostu. Czasami istnieje konieczność wykonania badań immunohisto-



Ryc. 3. Mastocyty z widocznymi ziarnistościami. Barw. HE. 600 ×



Ryc. 4. Mastocyty z widocznymi ziarnistościami. Barw. błękitem toluidyny 600 ×

chemicznych (7). Skuteczną ocenę aktywności proliferacyjnej komórek guza, a zatem i rokowania, daje kontrola aktywności mitotycznej komórek (ekspresja antygenu Ki-67) (4, 5, 26). Ważne jest również wykazanie obecności mutacji receptora c-Kit (do potwierdzenia służy technika RT-PCR, a materiał należy zabezpieczyć odczynnikami RNA-later), zwłaszcza dla zmian nowotworowych drugiego stopnia (23, 29). W Polsce w wykonaniu takich badań pośredniczą komercyjne laboratoria weterynaryjne.

W procesie diagnostycznym konieczne jest badanie radiologiczne klatki piersiowej (wskazane zdjęcia w trzech projekcjach) i ultrasonograficzne jamy brzusznej. Ma zasadnicze znaczenie dla oceny zajęcia narządów wewnętrznych (wątroba, śledziona, płuca), wykrycia zmian guzowatych w obrębie klatki piersiowej i w efekcie określania stopnia zaawansowania klinicznego choroby (2). Chociaż w badaniu radiologicznym można uwidocznić znaczne powiększenie i zmianę cienia narządów wewnętrznych, to badanie ultrasonograficzne ma większą od niego wartość z powodu uwi-

dacznięcia nacieków oraz zmiany architektury narządów (15). Pod kontrolą USG można wykonać także biopsję gruboigłową do badań diagnostycznych. W celu ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego choroby należy, jeśli stwierdzone są zmiany hematologiczne we krwi obwodowej, wykonać także biopsję szpiku kostnego (2). Badanie biochemiczne krwi pozwoli natomiast wykazać ewentualne zaburzenia w funkcjonowaniu narządów wewnętrznych, co będzie także rzutować na decyzje dotyczące ewentualnej metody terapii i ustalenia rokowania.

### Czynniki prognostyczne

Istotnym etapem procesu diagnozowania jest określenie czynników prognostycznych, gdyż odgrywają one ważną rolę w dalszym rokowaniu i zaplanowaniu odpowiedniego protokołu leczenia. Bardzo istotne jest określenie zaawansowania klinicznego choroby

Tab. 1. System stopniowania zaawansowania klinicznego guzów z komórek tłuszczowych wg WHO (4)

Stadium	Opis
I	Pojedynczy guz ograniczony do skóry, bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych: a) bez ogólnych objawów klinicznych b) z ogólnymi objawami klinicznymi
II	Pojedynczy guz ograniczony do skóry, z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych: a) bez ogólnych objawów klinicznych b) z ogólnymi objawami klinicznymi
III	Liczne guzy skóry; duże naciekające guzy z lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych: a) bez ogólnych objawów klinicznych b) z ogólnymi objawami klinicznymi
IV	Każdy guz z przerzutami odległymi lub wznowa z przerzutami

Tab. 2. Stopnie złośliwości histologicznej nowotworów z komórek tłuszczowych wg Patnaik i wsp. 1984 (7, 26)

Stopień złośliwości histologicznej	I Dobrze zróżnicowany (niski stopień)	II Średnio zróżnicowany	III Słabo zróżnicowany (wysoki stopień)
Zajęte tkanki	skóra właściwa, zmiany dobrze odgraniczone	skóra właściwa i tkanka podskórna	skóra właściwa, tkanka podskórna i głębiej leżące tkanki
Układ komórkowy	włókna kolagenowe między grupami lub rzędami komórek	duże skupiska i sznury komórek	bardzo gęsto ułożone wielopostaciowe komórki
Komórki	monomorficzne, okrągłe, duże i liczne ziarnistości cytoplazmatyczne	nieznaczny pleomorfizm, okrągłe do owalnych, mniej liczne ziarnistości cytoplazmatyczne	znaczny pleomorfizm, średniej wielkości, okrągłe, owalne lub wrzecionowate, słabo widoczne ziarnistości cytoplazmatyczne bądź ich brak
Jądro komórkowe	małe, okrągłe, centralnie położone, jąderka słabo widoczne, sporadyczne figury podziałow mitotycznych	powiększone, nieznaczny pleomorfizm, czasami podwójne jądra, pojedyncze jąderka, nieznaczna do umiarkowanej aktywności mitotyczna	znaczny pleomorfizm, duże okrągłe, podwójne bądź liczne, liczne jąderka, aktywność mitotyczna wysoka, atypowe figury podziałowe

(tab. 1) oraz złośliwości histologicznej (tab. 2) (14). Obecność objawów klinicznych przede wszystkim w postaci wymiotów zawsze pogarsza rokowanie i świadczy o bardziej agresywnym przebiegu, podobnie jak lokalizacja zmian w obrębie błon śluzowych lub w okolicach przejść śluzówkowo-skórnych (np. wargi), gdyż guzy te mają większą skłonność do dawania przerzutów i miejscowego naciekania tkanek (7). Inne lokalizacje, jak pachwinowa czy kroczoowa, wydają się bardziej kontrowersyjne co do rokowania w przebiegu choroby (24).

Pod względem złośliwości histologicznej guzy nisko zróżnicowane są bardziej agresywne w swym przebiegu, charakteryzują się szybkim tempem wzrostu i dużym potencjałem przerzutowym (1, 2). Natomiast guzy dobrze zróżnicowane wykazują łagodniejszy przebieg i rokuja znacznie lepiej, zwłaszcza wtedy, gdy zlokalizowane są w takich miejscach, w których usunięcie z bezpiecznym marginesem chirurgicznym jest możliwe. Według najnowszej literatury, czynnikiem mającym największy wpływ na czas przeżycia jest indeks mitotyczny (MI) (19, 24, 25). Inne czynniki, które wpływają niekorzystnie na rokowanie, to obecność komórek nowotworowych w linii cięcia lub wznowa w miejscu usunięcia. Te i inne czynniki powinny być brane pod uwagę, gdyż nierzadko decydująco wpływają na rokowanie i sukces terapii.

### Leczenie

Leczenie jest ściśle uzależnione od czynników prognostycznych, zwłaszcza od oceny stopnia zaawansowania zmian klinicznych oraz stopnia złośliwości histologicznej mastocytozy. Terapia w przypadku tych guzów może obejmować zarówno chirurgiczne usunięcie zmiany, radioterapię, jak i chemioterapię. Czasami wystarczające jest zastosowanie tylko jednej z powyższych metod, w innych przypadkach wymaga jest terapia wielokierunkowa, kombinowana (4, 27).

W przypadku pacjentów z MCT pierwszego stopnia wycięcie chirurgiczne jest najskuteczniejszą metodą, gwarantującą pełne wyleczenie (4, 5), pod warunkiem, że lokalizacja anatomiczna guza pozwala na zachowanie bezpiecznych marginesów chirurgicznych. Minimalny margines boczny wynosi 3 cm, natomiast margines głęboki powinien obejmować mięsień skórny, jeśli taki występuje i leżąca pod nim powięź, natomiast w sytuacji, gdy jej brak, powierzchowną warstwę mięśni (7, 29). Niekiedy zachowanie tak szeroko-

kich marginesów, z uwagi na niedostatek przesuwalnej skóry, wymaga rekonstrukcji w celu zamknięcia powstałego ubytku. Zastosowanie znalazły tu m.in. techniki wykorzystujące płaty skóry bądź ich zespoły, a nawet wolne przeszczepy skóry (5, 14, 17). Zaplanowanie takiego zabiegu wymaga jednak dokładnej oceny linii napięć skóry, jej elastyczności i przesuwalności oraz unaczynienia w danej okolicy, aby możliwe było szybkie wygojenie rany i zapewnienie poprawnej funkcjonalności. Płaty skóry ze względu na własne unaczynienie mogą służyć także do zamykania ubytków słabo unaczynionych, np. płaty osiowe skóry są przenoszone wraz z odżywiającym je naczyniem (3). Natomiast przeszczepy wolnej skóry, jako przeszczepy siatkowe, mają zastosowanie przede wszystkim przy zamykaniu ubytków całej grubości skóry obejmujących kończyny (14).

W przypadku MCT II stopnia, gdy guz nacieka okoliczne tkanki na tyle, że usunięcie z szerokim marginesem jest niewystarczające, konieczne jest zastosowanie radykalnego postępowania np. wyodrębnionego wycięcia, tzn. usunięcia guza wraz z nienaruszoną okolicą anatomiczną aż do czystej powięzi. Można także usunąć guz wraz z całym przedziałem tkankowym – metoda *en bloc* (1, 3, 14, 22). W guzach zlokalizowanych w obrębie bliższych odcinków kończyn wycięcie przedziału tkanek obejmuje usunięcie mięśni i leżącej nad nimi skóry (3, 14). W pozostałych przypadkach koniecznością może okazać się amputacja kończyny, jednak warunkiem pozwalającym na wykonanie takiego zabiegu jest dobra kondycja zwierzęcia i wynik badania ortopedycznego, wykluczający schorzenia, które po zabiegu uniemożliwiałyby komfortowe funkcjonowanie zwierzęcia, np. dysplazja stawów biodrowych wyklucza zabieg amputacji kończyny zarówno piersiowej, jak i miednicznej.

W przypadku MCT II oraz III stopnia lub gdy guz nie został w całości usunięty, a lokalizacja anatomiczna wyklucza reoperację, istnieje wskazanie do zastosowania radioterapii lub chemioterapii (4, 23, 28). Napromieniowanie wiązką zewnętrzną może być stosowane nie tylko jako uzupełnienie terapii, ale też samodzielnie, w przypadku, gdy np. guz zlokalizowany jest w obrębie dystalnej części kończyny, a alternatywnym postępowaniem jest jedynie radykalny zabieg chirurgiczny w postaci amputacji. Zabieg amputacji w takim przypadku będzie zawsze gwarancją zachowania czystych marginesów chirurgicznych. Radioterapia może także spowodować, iż zmiana wcześniej nieoperacyjna staje się operacyjną (5, 19, 24). Różne protokoły radioterapii charakteryzują się zmienną częstotliwością i wielkością dawki, w zależności od pożądanego efektu, np. w sytuacji niepełnego usunięcia zalecana jest radioterapia megawoltowa w pierwotnej okolicy chirurgicznej, wykorzystująca frakcjonowane dawki 48 Gy lub wyższe. Dzięki temu można uzyskać nawet dwuletni okres bez zaobserwowania wznowy procesu nowotworowego (24).

U pacjentów z MCT wykazującym mutację receptora c-Kit (około 30% MCT II i III stopnia złośliwości histologicznej) skuteczną metodą leczenia jest terapia celowana z zastosowaniem inhibitora receptora kinazy tyrozynowej, takiego jak masitinib (Masivet® AB Science) lub toceranib (Palladia® Pfizer). Leki te konkurencyjnie wiążą się z wewnątrzkomórkową domeną w miejscu kinazy tyrozynowej przeznaczonym do przyłączenia cząsteczki ATP, hamując fosforylację, a tym samym aktywację receptora (10, 29). Efektem tego jest zahamowanie proliferacji komórek tucznych zależnej od receptora c-Kit i indukcja apoptozy. Dochodzi więc do zatrzymania dalszego rozwoju guza oraz wydłużenia czasu przeżycia pacjenta. Masitinib hamuje nie tylko zmutowane formy receptora c-Kit, ale także aktywność receptora płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR) oraz białek kinazowych L $\gamma$ k i FAK. Lek ten prowadzi także do zahamowania angiogenezy w guzie, a co za tym idzie – zmniejszenia ryzyka powstawania przerzutów. Zalecana wyjściowa dawka masitinibu wynosi 12,5 mg/kg masy ciała (zakres dawki 11-14 mg/kg m.c.), podawana jest raz na dobę. Należy systematycznie oceniać reakcję na leczenie. Wskazaniem do kontynuacji terapii jest remisja objawiająca się całkowitym zanikiem guza/ów, ich zmniejszeniem się, a także brakiem dalszego powiększania. W czasie całego okresu trwania terapii należy prowadzić ścisłą kontrolę stanu zdrowia leczonych zwierząt, wykonując kontrolne badania krwi. Wskazaniem do zmniejszenia wielkości stosowanej dawki jest wzrost aktywności enzymów wątrobowych, obniżenie liczby neutrofilów, obniżenie stężenia albumin i/lub wzrost UPC (zespół utraty białka), a także stwierdzenie niedokrwistości hemolitycznej bądź nieregeneratywnej.

Chemioterapia jako wyłączny rodzaj terapii rzadko ma trwały efekt leczniczy, może jednak powodować zmniejszenie masy guza i stabilizację choroby. Wymaga to długotrwałego podawania leku, często przez okres kilku, kilkunastu miesięcy. Główne wskazania do jej zastosowania to terapia paliatywna zaawansowanych procesów z obecnością przerzutów (II i III stopnia złośliwości guza) jako terapia adiuwantowa w przypadku, gdy marginesy chirurgiczne zawierają komórki nowotworowe. Leki cytostatyczne mają także zastosowanie w terapii neoadiuwantowej przed wykonaniem ewentualnego zabiegu chirurgicznego lub radiacji. W przypadku MCT odpornej na masitinib zastosowanie mają schematy wielolekowe, które charakteryzują się wyższą skutecznością terapeutyczną niż pojedyncze leki. Zastosowanie znalazły m.in. takie leki, jak: winblastyna (VBL), lomustyna (CCNU), cyklofosfamid, w schematach jednolekowych jak i wielolekowych, łącznie z glikokortykosteroidami (prednizon/prednizolon). Przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego należy pamiętać o wykonaniu badania hematologicznego w celu uzyskania punktu odniesienia dla późniejszych badań (ocena supresji szpiku kostnego).

Jeden z częściej stosowanych schematów stanowi połączenie winblastyny i prednizonu (prednizolonu). Przez pierwszy tydzień powyższej terapii prednizon podawany jest codziennie doustnie w dawce 2 mg/kg masy ciała. Następnie dawka jest stopniowo redukowana, tj. w drugim tygodniu do 1 mg/kg masy ciała, a od trzeciego tygodnia dawka ta kontynuowana jest co drugi dzień. W takiej dawce prednizon może być stosowany nawet przez okres roku do dwóch lat. Z kolei winblastynę (VBL) podaje się, począwszy od drugiego tygodnia terapii, w bolusach dożylnych, powtarzanych 8-12 razy w dawce 2 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Można zastosować schemat podań cotygodniowych przez 12 tygodni lub 8 podań w cyklach cotygodniowych, a następnie 4 podania w odstępach 2-tygodniowych. Ze względu na ryzyko wystąpienia mielosupresji przed każdym kolejnym podaniem VBL należy wykonać badanie morfologiczne krwi z oznaczeniem liczby neutrofilów. W przypadkach braku objawów supresji szpiku kostnego istnieje wskazanie do stopniowego zwiększania dawki VBL o 0,5 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w każdym następnym podaniu, aż do momentu wystąpienia mielosupresji. Przy stwierdzeniu mielosupresji należy obniżyć dawkę VBL do poprzedniej, która nie powodowała takich objawów. Ostateczna dawka winblastyny może być zwiększona nawet do 6 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała psa.

W niektórych przypadkach winblastyna może także stanowić uzupełnienie terapii opartej na masitinibie i prednizonie. Należy wtedy zwrócić uwagę na metabolizm powyższych leków. Głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie tych leków jest cytochrom-P450 3A4 (CYP3A4), dlatego w takich sytuacjach dawka stosowanej VBL powinna być zmniejszona do 1,6 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Można także zastosować dawkę 2 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, pod warunkiem zaprzestania podawania masitinibu na dwa dni przed i jeden dzień po podaniu VBL.

Istnieją także doniesienia (23, 26) na temat korzystnych rezultatów terapii kombinowanej z użyciem cyklofosfamid, VBL i prednizonu nie tylko u zwierząt z potencjalnym ryzykiem wznowy w miejscu usunięcia guza, a także u zwierząt z chorobą widoczną makroskopowo. Winblastyna podawana jest w dawce 2 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 3 tygodnie pierwszego dnia cyklu, cyklofosfamid w dawce 200-250 mg/m<sup>2</sup> ósmego dnia dożylnie bądź w podzielonych dawkach w dniach od ósmego do jedenastego w postaci tabletek drażowanych. Podawanie prednizonu można zacząć od dawki 1 mg/kg masy ciała, a następnie stopniowo zmniejszać jej wielkość.

Z grupy związków alkilujących zastosowanie w terapii psów z MCT znalazła przede wszystkim lomustyna (CCNU). Może ona być stosowana pojedynczo, a także w kombinacji z prednizonem. Dawka CCNU powinna wynosić 60-90 mg/m<sup>2</sup>, podawana co trzy tygodnie (23). U leczonych pacjentów należy kontrolować przede wszystkim poziom neutrofilii i płytek

(wysokie ryzyko wystąpienia mielosupresji). W związku z tym zaleca się profilaktyczne stosowanie antybiotyków, np. enrofloksacyny lub amoksycyliny z kwasem klawulanowym przez 8-10 dni, począwszy od pierwszego dnia po podaniu lomustyny. Należy także kontrolować parametry wątrobowe w krwi. Natomiast ze względu na duże ryzyko uszkodzenia, czynność nerek powinna być oceniana nie tylko na podstawie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, ale także na podstawie badania moczu. O subklinicznym uszkodzeniu nerek może świadczyć fakt pojawienia się w moczu przede wszystkim białka oraz glukozy.

### Terapia objawowa zespołów paranowotworowych

Nadmierne uwalnianie histaminy z cytoplazmatycznych ziarnistości komórek tucznych może prowadzić do wystąpienia ogólnoustrojowych objawów, takich jak wymioty czy brak łaknienia. Bardzo szybka degranulacja i w związku z tym wzrost poziomu histaminy może pojawić się nie tylko po zabiegu chirurgicznym, radioterapii, chemioterapii, ale także u zwierząt z masywnymi guzami, nawrotami skórnej postaci choroby bądź w wyniku rozwoju choroby obejmującej narządy wewnętrzne (29). Zniesienie tych objawów może być osiągnięte przez zastosowanie blokerów receptora H<sub>2</sub>, takich jak: ranitydyna (2 mg/kg 2 × dziennie), cymetydyna (4 mg/kg 3 × dziennie) bądź antagonisty receptora H<sub>1</sub> – difenhydramina (2-4 mg/kg p.o. 2 × dziennie). Zastosowanie może tu również znaleźć inhibitor pompy protonowej – omeprazol (0,5-1,0 mg/kg doustnie raz na dobę) (23, 24). Powoduje on hamowanie produkcji soku żołądkowego przez komórki okładzinowe. Ponadto u zwierząt wykazujących objawy owrzodzenia i krwawień z błon śluzowych żołądka czy dwunastnicy korzystny efekt może mieć terapia sukralfatem (0,5-1 g 3 razy dziennie) (7).

### Piśmiennictwo

1. Baker-Grabb M.: Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behavior and response to surgery. Aust. Vet. J. 2003, 81, 732-738.
2. Book A., Fidel J., Wills T., Bryan J., Sellon R., Mattoon J.: Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors. Vet. Radiol. 2011, 52, 548-554.
3. Butinar J., Pecar J.: Podstawy chirurgii onkologicznej. Zabiegi rekonstrukcji. Mat. konf. Aktualne problemy w patologii psów i kotów, Wrocław 2011, s. 19-39.
4. Dobson J. M., Scase T. J.: Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. J. Small Animal Pract. 2007, 48, 424-431.
5. Foale R., Demetriou J.: Solutions in Veterinary Practice: Small Animal Oncology. Saunders Elsevier, London, Oxford 2010.
6. Gieger T. L., Theon A. P., Werner J. A., McEntee M. C., Rassnick K. M., DeCock H.: Biologic behavior and prognostic factors for mast cell tumors of the canine muzzle. 24 cases (1990-2001), J. Vet. Intern. Med. 2003, 17, 687-692.
7. Govier S. M.: Principles of treatment for mast cell tumors. Clin. Techn. Small Anim. Pract. 2003, 18, 103-106.
8. Gruber B. L., Marchese M. J., Kew R.: Angiogenic factors stimulate mast-cell migration. Blood 1995, 86, 2488-2493.
9. Jagielski D.: Guz z komórek tucznych (mastocytoma). Mat. konf. Onkologia w praktyce, Katowice 2010, s. 52-65.
10. Jagielski D.: Możliwości leczenia celowanego w onkologii weterynaryjnej. Weterynaria Prakt. 2010, 11-37.

11. *Lin T., Rush L., London Ch.*: Generation and characterization of bone marrow-derived cultured canine mast cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2006, 113, 37-52.
12. *London A., Kisseberth W., Gallit S., Geissler E., Helfand S.*: Expression of Stem Cell Factor Receptor (c-kit) by the Malignant Mast Cells from Spontaneous Canine Mast Cell Tumours. *J. Comp. Pathol.* 1996, 115, 399-414.
13. *London A. Ch., Galii S. J., Yuuki T., Hu Zhi-Qing, Helfand S. C, Geissler E. N.*: Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene ckit. *Exp. Hematol.* 1999, 27, 689-697.
14. *Morris J., Dobson J.*: Onkologia małych zwierząt. SIMA WLW, Warszawa 2003.
15. *Nowak M., Madej J. A., Ciaputa R., Poradowski D.*: Manifestation of tumours in domestic animals in Lower Silesia in 2005-2008. *Bull. Vet. Puławy* 2010, 54, 229-236.
16. *Passantino L., Passantino G., Cianciotta A., Ribaud M. R., Lo Presti G., Ranieri G., Perillo A.*: Expression of Proto- Oncogene C-Kit and Correlation with Morphological Evaluations in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2008, 30, 609-621.
17. *Pavletic M.*: Atlas of Small Animal Reconstructive Surgery. WB Saunders Company, Philadelphia 1999.
18. *Preziosi R., Morini M., Sarli G.*: Expression of the KIT protein (CD117) in primary cutaneous mast cell tumors of the dog. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2004, 16, 554-561.
19. *Romanisk E. M., Reilly C. M., Kass P. H., Moore P. F., London C. A.*: Mitotic Index Is Predictive for Survival for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Vet. Pathol.* 2007, 44, 335-341.
20. *Sapierzyński R., Sapierzyńska E.*: Nowotwory skóry i tkanki podskórnej u psów i kotów. Część I. Guz z komórek tucznych. *Życie Wet.* 2005, 80, 283-289.
21. *Sur R., Cavender D., Malaviya R.*: Different approaches to study mast cell functions. *Internat. Immunopharmacol.* 2007, 7, 555-567.
22. *Szentimrey D.*: Principles of Reconstructive Surgery for the Tumor Patient. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.* 1998, 13, 70-76.
23. *Thamm D. H.*: Mastocytoma in the Dog and Cat: Clinical Oncology. *Mat. konf. ONCOlogisch Treffen, Soesterberg 2012*, s. 183-199.
24. *Vail D.*: Guz z komórek tucznych i inne nowotwory skóry – problem diagnostyczno-terapeutyczny. *Mat. konf. XIX Kongres Medycyny Weterynaryjnej Małych Zwierząt PSLWMZ, Warszawa 2011*, s. 243-249.
25. *Valli V. E.*: The Diagnosis and Prognosis of Canine and Feline Mast Cell Tumors, *Mat. Konf. ONCOlogisch Treffen, Soesterberg 2012*, s. 153-163.
26. *Welle M., Rohrer Bley C., Howard J., Rijkenacht S.*: Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *J. Compilation* 2008, 19, 321-339.
27. *Wergin M.*: Mastocytoma – powszechny nowotwór u psów, *Mat. konf. Aktualne problemy w patologii psów i kotów, Wrocław 2011*, s. 16-18.
28. *Withrow J. S., Vail D. M.*: *Withrow&MacEwen's Small Animal Clinical Oncology.* Saunders Elsevier, St. Louis 2007.
29. *Zawłocka-Hutny E., de Vos J., Hildebrand W.*: Nowotwory komórek tucznych występujące u psów. *Weterynaria Prakt.* 2010, 1-2, 66-69.

**Adres autora: lek. wet. Adriana Krupa, Pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław; e-mail: krupa.adriana@gmail.com**