

# Nowotwory mezenchymalne skóry i tkanki podskórnej u psów i kotów. Część IV. Mięsaki poszczepienne u kotów

Rafał Sapieryński<sup>1</sup>, Edyta Sapieryńska

z Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie<sup>1</sup>

**Mesenchymal neoplasms of the skin and subcutaneous tissue in dogs and cats. Part IV. Vaccine-associated sarcomas in cats. Sapieryński R.<sup>1</sup>, Sapieryńska E., Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw Agricultural University.**

**Injection site sarcomas in cats were first associated with the administration of rabies vaccines in 1991. Cats were proven to be at increased risk of sarcoma when multiple vaccinations were given in the same anatomic location, not only adjuvanted rabies vaccines but feline leukemia vaccines as well. Strong epidemiologic support for this theory was published in 1993. The estimated incidence of vaccine-associated sarcomas (VAS) is likely one to 10 in 10,000 vaccines administered. In this article pathogenesis, diagnostic evaluation and treatment of VAS are presented. Tumor develops usually within three to 12 months of vaccination but may be delayed for three years. VAS are typically found in middle-aged and older cats and like spontaneous soft tissue sarcomas present firm masses adherent to underlying structures. They appear to be result of chronic, local inflammatory response to vaccine adjuvant. Tumorigenesis may arise from complex interplay between vaccine adjuvant, cytokines and growth factors released from inflammatory cells and individual, inherent genetic instability. To provide an accurate diagnosis broad clinical /laboratory examination must be accompanied by tissue biopsy for histopathology and radiography or cross-sectional imaging. Feline VAS are most appropriately treated with aggressive local therapy with surgery and radiography being its important component. Prognosis for VAS is better for small, noninvasive and superficial tumors. If complete surgical resection is not possible the prognosis is guarded.**

**Keywords:** cat, vaccine-associated sarcoma, fibrosarcoma, histopathology, therapy.

List do wydawcy „Journal of American Veterinary Medical Association”, zamieszczony na łamach tego czasopisma w październiku 1991 r. po raz pierwszy poruszył kwestię potencjalnego związku pomiędzy szczepieniami przeciwko wściekliznie a rozwojem mięsaków u kotów (1). Autorzy listu, którzy są patologami w University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine donosili, że od 1988 r. w badaniach histopatologicznych diagnozowali więcej niż dotychczas przypadków reakcji po zastosowaniu szczepionek przeciwko wściekliznie u kotów. Fakt ten wiązano z wprowadzeniem w 1987 r. w Stanie Pensylwania obowiązku takich szczepień u kotów oraz wprowadzeniem do użycia szczepionek zawierających zabite wirusy z adiuwantem glinowym (1). Analiza badanych przypadków wykazała, że zdecydowana większość mięsaków znaj-

dowała się w miejscach ciała, gdzie rutynowo wykonuje się szczepienia (1). Stwierdzono, że guzy w tkance podskórnej były dobrze ograniczone i otoczone naciekiem komórkowym, który jest typowy dla zapalenia limfocytarno-ziarniniakowego, rozwijającego się często jako reakcja na wstrzyknięcia podskórne (2). W cytoplazmie makrofagów wchodzących w skład nacieku obserwowano obecność szarobrazowego materiału, który jak się wydawało pochodził z podanej szczepionki (adiuwant, antygeny szczepionkowe lub obie te substancje; 1). W toku dalszych badań okazało się, iż ów bliżej niesprecyzowany materiał to glin, który jest powszechnie używany jako adiuwant szczepionkowy (3). Większość nowotworów rozpoznawana jest histopatologicznie jako włókniakomięsaki (*fibrosarcoma*) lub złośliwe włókniste histiocytomy (*malignant fibrous histiocytoma*). Opisano też

przypadki występowania chrząstniakomięsaków (*chondrosarcoma*), kostniakomięsaków (*osteosarcoma*), śluzakomięsaków (*myxosarcoma*), mięsaków niezróżnicowanych (undifferentiated sarcomas), mięśniakomięsaków prążkowanokomórkowych (*rhabdomyosarcoma*) oraz mięśniakowłókniakomięsaków (*myofibrosarcoma*; 3, 4, 5, 6, 7, 8). W nomenklaturze anglojęzycznej nowotwory te określa się mianami: vaccine-site associated sarcoma, postvaccination sarcomas, injection site-associated sarcoma, a ostatnio używane jest określenie vaccine-associated sarcoma (VAS).

Niedawno opisano też u fretek 10 przypadków włókniakomięsaków, które rozwinęły się w miejscach rutynowego podawania szczepionki u tych zwierząt (okolica grzbietowa szyi, okolica międzyłopatkowa) oraz u podstawy ogona, na brzuchu i na nadgarstku. W 7 przypadkach fretki były szczepione szczepionką zawierającą zabite wirusy wścieklizny. Nowotwory były histopatologicznie bardzo zbliżone do mięsaków poszczepiennych u kotów (9).

## Występowanie

Średnia wieku kotów z VAS według różnych badań wynosi od 8,2 do 10,3 roku (3–14 lat) i jest niższa niż u kotów, w których stwierdzono mięsaki nie związane ze szczepieniami; nie notowano predylekcji rasowej i płciowej (8, 10, 11, 12).

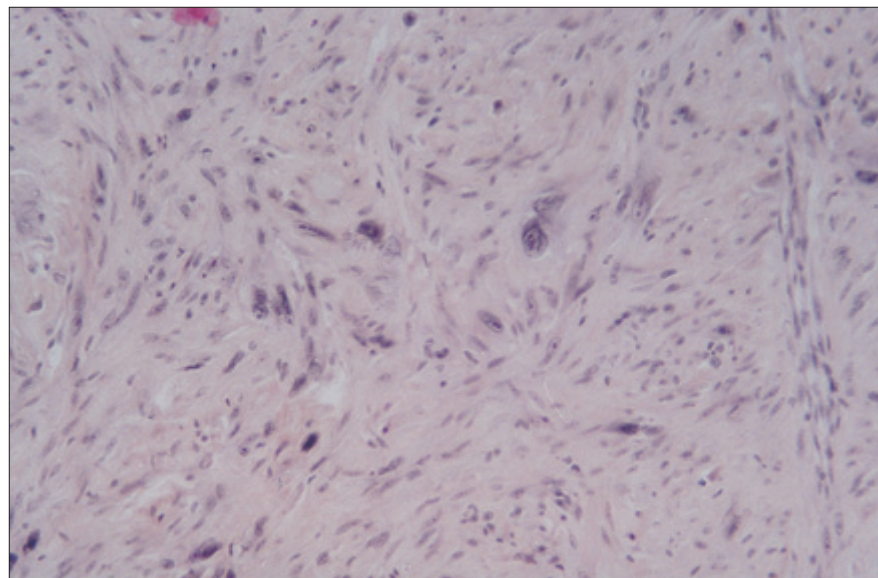
W retrospektywnym badaniu 345 kotów potwierdzono związek pomiędzy szczepieniem szczepionką zawierającą zabite wirusy wścieklizny a rozwojem mięsaków w miejscu szczepienia (10). Odkryto ponadto związek pomiędzy rozwojem omawianych nowotworów a szczepieniem przeciwko białaczce kotów oraz stwierdzono, że ryzyko rozwoju mięsaków w miejscu szczepień zwiększa się wraz ze wzrostem liczby podań szczepionki w okolicy szyi i międzyłopatkowej (10). W innych badaniach nie obserwowano wzrostu prawdopodobieństwa rozwoju VAS wraz ze wzrostem liczby szczepień. Guzy stwierdzano nawet po jednym szczepieniu szczepionkami różnego rodzaju i różnych producentów (11). Okres, jaki mija od momentu szczepienia do stwierdzenia VAS jest zmienny i waha się w granicach od 2 miesięcy do 10 lat (11, 13, 14).

W jednym z badań opisano 14 przypadków VAS w okolicy międzyłopatkowej u kotów uodpornianych szczepionką zawierającą zabite wirusy panleukopenii kotów i zakaźnego zapalenia dróg oddechowych. Zwierzęta te nigdy nie były szczepione szczepionkami przeciwko białaczce kotów, a szczepienia

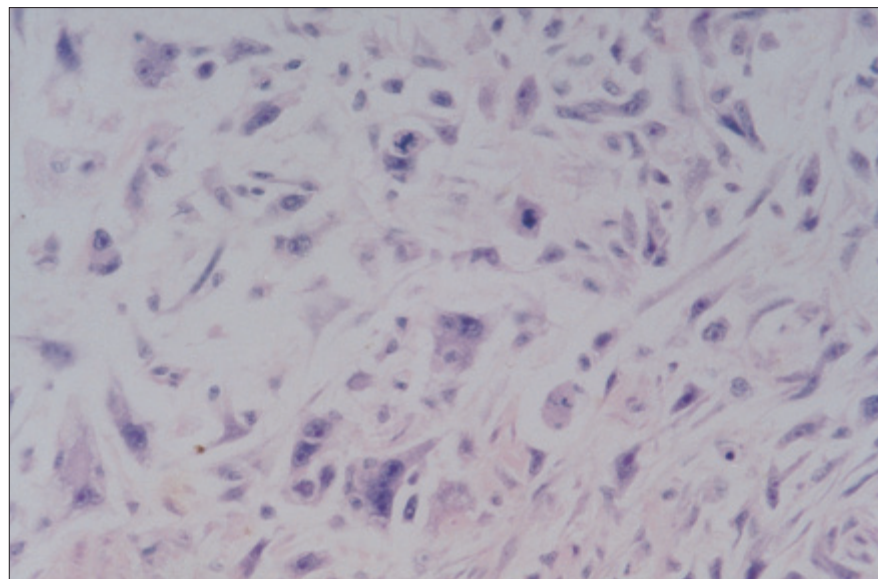
przeciwno wścieklicznie wykonywano u nich w okolicy ud. Wprowadzenie w tym ośrodku szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy panleukopenii kotów i zapalenia dróg oddechowych zmniejszyło częstość występowania mięsaków w okolicy międzyłopatkowej (cyt. za 15).

Rozpowszechnienie mięsaków jest trudne do oszacowania; różni się w różnych badaniach i wynosi od 1 do 13 na 10 000 kotów

(11,8 reakcji na 10 000 szczepień), a obecność mięsaków, które spełniały ściśle kryteria VAS stwierdzono jedynie u 2 kotów (0,63 mięsaki na 10 000 kotów; 0,32 mięsaki na 10 000 szczepień; 16). Z kolei istnieją doniesienia, w których mówi się o występowaniu tych guzów z częstością 1 przypadek na 250 szczepionych kotów (13) oraz 5 przypadków VAS na 2000 kotów szczepionych przeciwno wścieklicznie (17).



Ryc. 1. Mięsak poszczepienny; barwienie hematoxylina-eozyna, pow. 200×



Ryc. 2. Mięsak poszczepienny, widoczne komórki wielojądrowe i figury podziału mitotycznego; barwienie hematoxylina-eozyna, pow. 400×

(5, 10, 15). W jednym z badań epidemiologicznych przeprowadzonym drogą internetową na terenie USA i Kanady zebrano dane na temat liczby i jakości przeprowadzonych szczepień, poszczepiennych reakcji zapalnych oraz występowania VAS. Badaniem objęto 31 671 kotów, u których w ciągu 3 lat wykonano 61 747 szczepień. Zapalne reakcje poszczepienne stwierdzono u 73 kotów

## Etiologia

Uważa się, że w patogenezę VAS jest uwikłany przewlekły, nadmiernie wyrażony stan zapalny, charakteryzujący się między innymi proliferacją miejscowych fibroblastów i miofibroblastów w odpowiedzi na adiuwant lub inne składniki szczepionek (3, 4, 8, 11, 13, 14). W komórkach nowotworowych (komórki

histocytopodobne, komórki olbrzymie, rzadziej komórki kształtu wrzecionowatego), jak i w makrofagach naciekających mięsz nowotworu, a także dookoła i w pobliżu guza notowano obecność drobnocząsteczkowego krystalicznego materiału, który zidentyfikowano jako glin, prawdopodobnie pochodzenia szczepionkowego (3, 7). Glin w postaci wodorotlenku lub fosforanu jest używany jako adiuwant w niektórych szczepionkach zawierających inaktywowane wirusy, które są stosowane u kotów. Jednakże obecność VAS obserwowano także u kotów, które szczepione były szczepionkami nie zawierającymi adiuwantów glinowych (11). Obecnie brak odpowiedzi na pytanie czy pierwiastek ten ma znaczenie w patogenezie VAS, czy też jest on raczej jedynie markerem wcześniejszych szczepień w danym miejscu (10, 13).

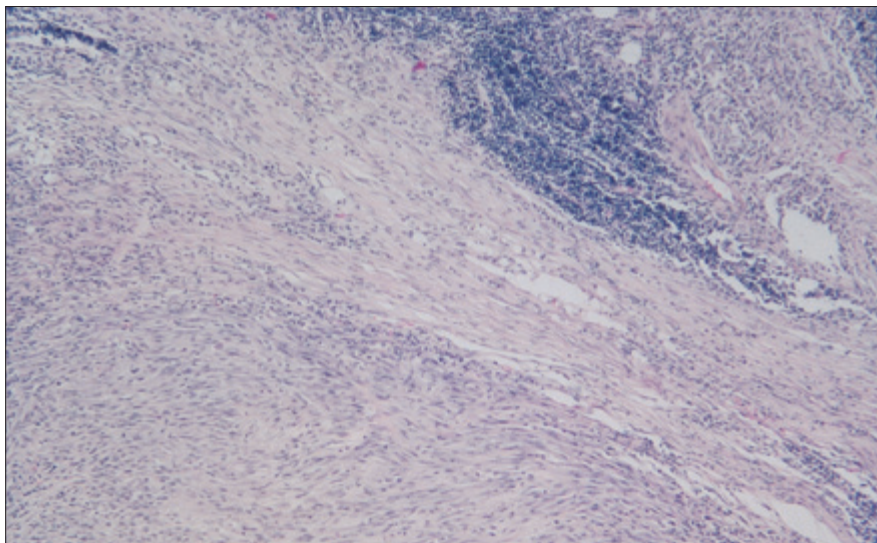
Występowanie reakcji poszczepiennej w 21 dniu po zastosowaniu trzech różnych szczepionek zawierających inaktywowany wirus wściekliczny odnotowano u 80–100% badanych kotów, a obecność adiuwantu glinowego pozostawała bez wpływu na nasilenie odczynu (13). Z kolei w przypadku szczepionek z inaktywowanym wirusem białaczki kotów preparaty zawierające glin zdecydowanie częściej doprowadzały do pojawienia się reakcji poszczepiennej. Rzadziej, 1 przypadek na 6 szczepień, odczyn obserwowano po podaniu preparatów, w których adiuwantem nie był glin. Przy stosowaniu szczepionek nie zawierających żadnego adiuwantu takich reakcji nie obserwowano (13). Reakcja po szczepieniu przeciwno wścieklicznie była w tym badaniu dwukrotnie silniej wyrażona niż w przy szczepieniu przeciwno białaczce kotów. Inne badania wskazują jednak, że szczepienia przeciwno białaczce kotów niosą większe ryzyko rozwoju VAS niż szczepienia przeciwno wścieklicznie (10, 11). Prawdopodobnie w patogenezie nowotworów oprócz odczynu zapalnego znaczenie ma specyficzna stymulacja antygenowa, która zapoczątkowuje ten proces lub zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się fenotypu nowotworowego komórek (13).

Często mięsz nowotworu pozostaje w łączności z ziarniną, która otacza obszar martwicy związanej z miejscem podania szczepionki, co może sugerować, że powstająca w tych miejscach młoda tkanka łączna jest miejscem zapoczątkowania nowotworzenia (8). Badania immunohistochemiczne i ultrastrukturalne wykazały, że wiele komórek wchodzących w skład mięsaków poszczepiennych u kotów ma cechy typowe dla miofibroblastów (markery immunohistochemiczne – wimentyna, desmina, aktyna mięśni gładkich), komórek typowych dla proce-

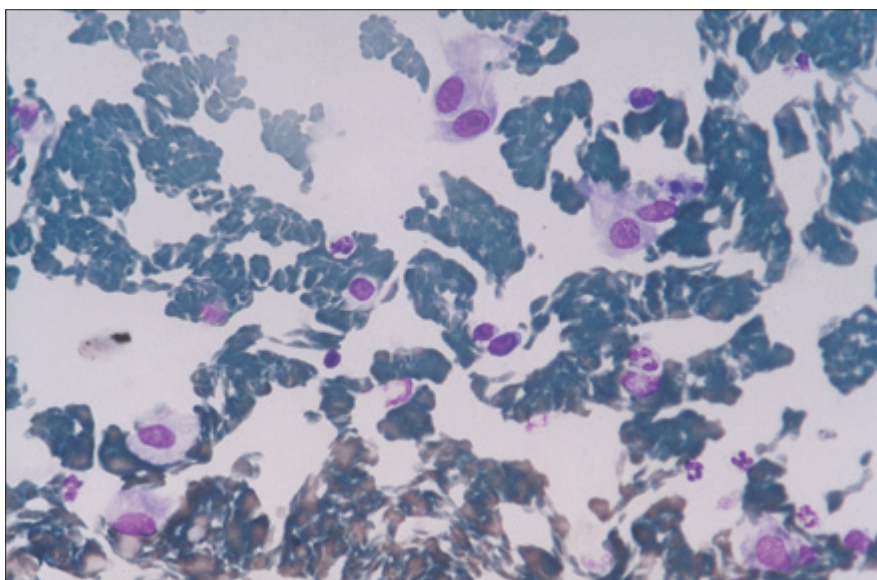


su gojenia się ran i naprawy tkanek (7, 11). Dokładne pochodzenie miofibroblastów jest kontrowersyjne, uważa się jednak, że mogą one wywodzić się z fibroblastów, a nawet makrofagów obecnych na terenie tkanek, które ulegają naprawie w związku z urazem, stanem zapalnym, zaburzeniami proliferacji itp. (cyt. 4, 7, 8). Niektórzy autorzy spekulują, że złośliwe włókniste guzy z komórek tłuszczowych (mastocytomy) u ludzi mogą być wynikiem transformacji nowotworowej takich właśnie miofibroblastów (18). Ponadto stwierdzano przypadki podobnych nowotworów, które rozwinęły się u kotów w związku z wcześniejszym urazem gałki ocznej (cyt. za 4). Opisano także przypadek mięsaka u kota, zbudowanego z komórek wykazujących immunohistochemiczne i ultrastrukturalne cechy typowe dla miofibroblastów, który określono jako mięśniakowłókniakomięsak (*myofibrosarcoma*). Nowotwór rozwinął się 4 miesiące po domięśniowym szczepieniu przeciwko wściekliźnie (19).

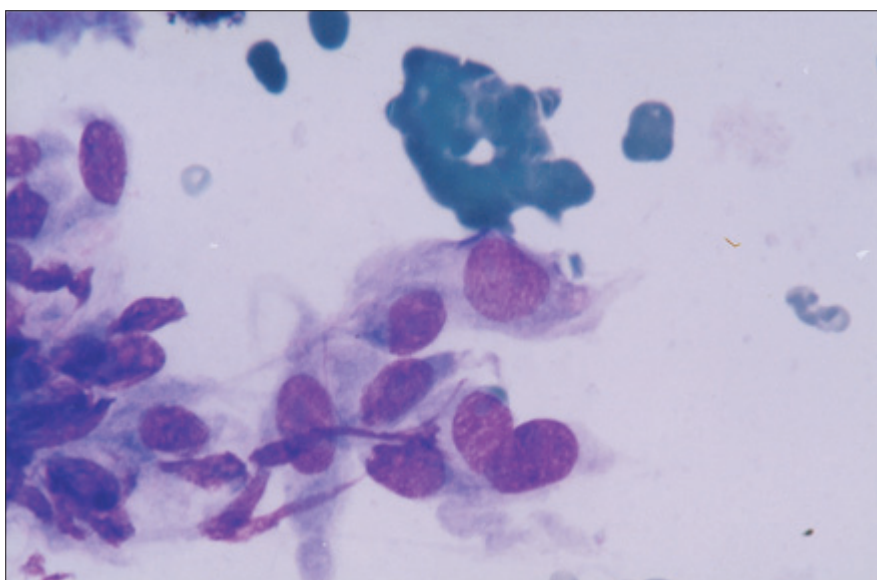
Istotną rolę w rozwoju VAS u kotów odgrywać mogą czynniki genetyczne, które zwiększają podatność pewnych osobników na rozwój mięsaków w miejscu wcześniejszych szczepień (20). Jako jedną z możliwości brano pod uwagę mutacje dotyczące genu kodującego białko p53. W jednym z badań stwierdzono bowiem silnie dodatnią reakcję z przeciwciałami przeciwko temu białku w 42% guzów. Wiadomo, że dzika, niezmutowana postać tego białka, występująca w prawidłowych komórkach, cechuje się krótkim okresem półtrwania wynoszącym 15–20 minut i dlatego też w badaniu immunohistochemicznym nie udaje się wykazać jej obecności (21). Z kolei silna jego ekspresja świadczy o obecności bardziej stabilnych, zmutowanych form tego białka. Obecność takich mutacji w genomie komórek VAS potwierdzono w innym badaniu (20). Białko p53 pełni rolę „strażnika genomu”, zatrzymując cykl komórkowy komórek z uszkodzonym DNA lub uruchamiając proces apoptozy komórek, w których uszkodzenia są nieodwracalne (22). Mutacje dotyczące genu kodującego białko p53 stwierdza się w około 50% przypadków różnego rodzaju nowotworów, w tym mięsaków u ludzi i zwierząt (7, 23). W badaniach przeprowadzonych u kotów nad występowaniem mutacji dotyczących genów kodujących białko p53, były one ograniczone jedynie do komórek nowotworowych, nie stwierdzano ich w tkankach nienowotworowych. Potwierdza to uwikłanie takich nieprawidłowości w rozwoju niektórych przypadków VAS, ale raczej wyklucza możliwość, że podatność tego gatunku kotowatych na rozwój omawianych nowotworów jest wynikiem istniejących wcze-



Ryc. 3. Mięsak poszczepienny, widoczny zapalny naciek komórkowy na obrzeżu guza (górny lewy róg); barwienia hematoksylina-eozyna, pow. 100×



Ryc. 4. Mięsak poszczepienny, materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej; barwienie barwnikiem Giemsa, pow. 400×



Ryc. 5. Mięsak poszczepienny, materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej; barwienie barwnikiem Giemsa, pow. 1000×

śniej mutacji białka p53, jak to stwierdzono np. u ludzi z zespołem Li-Fraumeni (20).

Jako jedną z możliwych przyczyn rozwoju VAS brane były pod uwagę zakażenia wirusowe. W badaniach ultrastrukturalnych 20 kotów z VAS u jednego zwierzęcia wykazano w przestrzeniach międzykomórkowych nowotworu wiriony o morfologii typowej dla niedojrzałych form retrowirusów, co potwierdzono testem ELISA (7). Od dawna jest znana możliwość rozwoju wieloogniskowych mięsaków u kotów w wyniku zakażenia wirusem mięsaka kotów (feline sarcoma virus – FSV). FSV jest wirusem, który do replikacji wymaga obecności wirusa białaczki kotów (feline leukemia virus – FeLV). Jednak ani badania immunohistochemiczne ani z użyciem techniki PCR nie wykazały w mięsakach poszczepionych obecności białek wirusowych lub materiału genetycznego wirusa białaczki kotów, wirusa mięsaka kotów, wirusa niedoboru immunologicznego kotów, wirusa brodawczaka i poliomawirusów (4, 24, 25, 26).

## Objawy kliniczne i wygląd makroskopowy guzów

VAS stwierdza się w miejscach, w których najczęściej wykonuje się wstrzyknięcia podskórne, są to: grzbiet w okolicy szyjnej i międzyłopatkowej, grzbietowoboczna powierzchnia klatki piersiowej, okolica krzyżowa, okolica mięśni półścięgniastego i półbłoniastego (11). Guzy są różnych rozmiarów, a w połowie przypadków osiągają średnicę ponad 4 cm, rosną szybko, często bardzo szybko. Z kolei mięsaki nie związane ze szczepieniami u kotów stwierdza się najczęściej na głowie, na obwodowych odcinkach kończyn, na brzusznej powierzchni klatki piersiowej, na powłokach brzusznych, palcach, ogonie i są one z reguły mniejsze niż zmiany z omawianej grupy (11). W centralnych obszarach VAS, szczególnie większych, stwierdza się obecność jam, często znacznych rozmiarów, wypełnionych jasnym, słomkowej barwy płynem. Jamy takie można wykryć w badaniu klinicznym w postaci fluktuujących ognisk w masie nowotworu (8).

VAS cechują się agresywnym, naciekowym wzrostem, a przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub przerzuty odległe zdarzają się rzadko, stwierdzano je w 12–24% przypadków (12, 27, 28, 29, 30). Na 69 kotów zbadanych w jednej z prac jedynie u 4 kotów podejrzewano obecność ognisk przerzutowych (3 przypadki w płucach i 1 przypadek w kośćcu), jednakże w żadnym przypadku nie dokonano histopatologicznego potwierdzenia wstępnej diagnozy (11). W pełni udokumentowany przypadek występowania przerzutów

mnoгих VAS do śródpiersia, opłucnej i płuc opisano u 8-letniego kocura, który 3 miesiące wcześniej miał usunięty guz z okolicy międzyłopatkowej (6). U kota stwierdzono występowanie duszności, pogorszenie kondycji, spadek masy ciała. W badaniu rentgenowskim odnotowano obecność płynu w jamie opłucnej oraz licznych guzków w mięszu płuc. Badanie cytologiczne płynu pobranego przez nakłucie jamy opłucnej nie wykazało obecności komórek nowotworowych (6).

## Wygląd mikroskopowy

Pośród mięsaków, które rozwijają się w miejscu szczepień u kotów stwierdzano obecność włókniakomięsaków, złośliwych włóknistych histiocytoz, kostniakomięsaków, mięśniaków mięsakowych prążkowano-komórkowych, chrząstkiakomięsaków, śluzakomięsaków oraz mięśniakowłókniakomięsaków (3, 4, 7, 12, 29). Zdecydowaną większość guzów opisanych w jednej z prac stanowiły włókniakomięsaki i złośliwe włókniste histiocytozy (36 na 46 zbadanych nowotworów), których odróżnienie czasami może sprawiać trudności (4). Włókniakomięsaki charakteryzuje obecność komórek kształtu wrzecionowatego ułożonych równolegle w długie warstwy, z kolei złośliwe włókniste histiocytozy cechuje bardziej bezładny wygląd w postaci zawirowań, przeplatających się i krzyżujących układów, złożonych z komórek o kształcie wrzecionowatym z przeważającą liczbą atypowych komórek o wyglądzie histiocytopodobnym (4). Obecność tych komórek stwierdza się także dość często w guzach zdiagnozowanych jako włókniakomięsaki (7). Pleomorfizm komórkowy jest wyraźny, najczęściej opisywany jest II stopień złośliwości guza i to zarówno w zmianach pierwotnych, jak i we wznowach (ryc. 1, 2; 8). Obecność komórek wielojądrowych wskazuje na słabe zróżnicowanie fenotypowe i jest dodatnio skorelowana ze stopniem złośliwości guza, bardziej naciekowym wzrostem i inwazyjną naturą. Komórek tych nie stwierdzano w VAS I stopnia złośliwości, zaś w VAS III stopnia stwierdzono je w 75% przypadków (8). W tym samym badaniu nie stwierdzono, aby obecność lub intensywność nacieku komórkowego, gęstość unaczynienia, tempo proliferacji komórek nowotworu były związane ze stopniem złośliwości (8).

Badanie VAS z użyciem mikroskopu elektronowego transmisyjnego, podobnie jak mikroskopia świetlna, wykazały obecność w mięszu nowotworu wyżej wymienionych typów komórek. Komórki wrzecionowate, o cechach fibroblastów posiadają wydłużone, bardziej lub mniej nieregularnego

kształtu jądro, bogate w euchromatynę i mające wyraźne jąderko. Organelle komórkowe są dobrze wykształcone, a kanały siateczki śródplazmatycznej często poszerzone i wypełnione ziarnisto-włóknkowym materiałem (7). Obecność histiocytopodobnych komórek stwierdzono w 70% VAS; są one okrągłe lub wielokątne, mają bardzo liczne mitochondria, zmienną ilość szorstkiej siateczki śródplazmatycznej i liczne lizosomy. Jądra tych komórek mają nieregularny kształt, często pofałdowaną błonę jądrową, mają wyraźne jąderko oraz rozproszoną chromatynę, czasami zbitą w grudki. Niektóre komórki są wielojądrowe, a czasami tworzą komórki olbrzymie. W 80% zbadanych przypadków w mięszu VAS stwierdzano obecność komórek o cechach miofibroblastów, w cytoplazmie posiadały regularne struktury zbudowane z miofilamentów, a także cechowały się obecnością połączeń międzykomórkowych (7).

Znamienną i typową cechą histopatologiczną VAS, odróżniającą te guzy od mięsaków nie związanych ze szczepieniami, jest obecność zapalnego nacieku komórkowego, w którego skład wchodzi: limfocyty, komórki plazmatyczne, makrofagi, granulocyty obojętnochłonne i komórki tuczne. Najliczniejsze są limfocyty, które skupiają się w grudki lub są rozmieszczone okolonaczyniowo, z reguły na obrzeżach nowotworu. W przeważającej liczbie są to limfocyty T (ryc. 3; 8). Nie stwierdzono związku pomiędzy obecnością bądź intensywnością zapalnego nacieku komórkowego a stopniem złośliwości nowotworu. Z kolei makrofagi wchodzi w skład zapalnych nacieków komórkowych w około 25% VAS. Z reguły układają się w małe grupki na terenie masy guza lub w jego sąsiedztwie, w pewnym oddaleniu. We wnętrzu komórek fagocytujących, szczególnie makrofagów obserwowano, oprócz adiuwantu szczepionkowego, pochłonięte erytrocyty, ferrytynę i kruszywo komórkowe (7, 8). W większych guzach często obserwuje się obecność rzekomych torbieli i wylewów krwawych otoczonych tkanką ulegającą martwicy. W odpowiedzi na te zmiany pojawia się zapalny naciek komórkowy z przewagą granulocytów obojętnochłonnych.

W badaniach immunohistochemicznych mięsaków poszczepionych nie stwierdza się ekspresji markerów typowych dla tkanki nabłonkowej (cytokeratyny, antygenów błony podstawnej nabłonka) ani markerów śród-błonka (czynnik VIII, CD 34). Z kolei zdecydowana większość wykazuje dodatnią reakcję na wimentynę – marker tkanki mezenchymalnej oraz markerami tkanki mięśniowej (desminę, aktynę specyficzną dla mięśni – muscle specific actin HHF 35 oraz aktynę mięśni



gładkich; 4, 7, 8). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy ekspresją aktywności mięśni gładkich a stopniem złośliwości guza (8).

W badaniu cytologicznym materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej z VAS obserwuje się obecność komórek mezenchymalnych o różnym stopniu zróżnicowania. Czasami są to komórki dobrze zróżnicowane, w innych przypadkach bardzo anaplastyczne (31). Komórki układają się pojedynczo, mają okrągłe lub owalne jądro, często są one liczne, z cechami anizokariozy i wyraźnymi dużymi jąderkami (ryc. 4, 5). W przypadku nienowotworowych reakcji poszczepiennych można stwierdzić różnorodny obraz w zależności od czasu, jaki minął od szczepienia oraz obszaru, z którego pobrano materiał. Oprócz obecności reaktywnych komórek tkanki łącznej (fibroblastów), które swym wyglądem mogą przypominać komórki nowotworowe, stwierdza się obecność komórek typowych dla nacieku zapalnego, a mianowicie limfocytów, komórek plazmatycznych, makrofagów (często zawierających w cytoplazmie materiał pochodzący ze szczepionki). Jednakże różnicowanie zmian nowotworowych od nienowotworowych reakcji poszczepiennych w badaniu cytologicznym jest bardzo trudne i najczęściej wymaga badania histopatologicznego (31, 32).

## Rozpoznawanie

Kot, który trafia do lekarza z podejrzeniem VAS powinien być poddany szczegółowemu badaniu klinicznemu w celu dokładnego rozpoznania i oceny zaawansowania procesu chorobowego (14). Ważne jest zebranie dokładnego wywiadu odnośnie do wcześniejszych szczepień (miejsca podania szczepionki i ich rodzaj) oraz występowania w przeszłości reakcji poszczepiennych. Badanie kliniczne powinno obejmować dokładne określenie charakteru zmiany, cechy wzrostu, przyleganie do skóry i tkanki podskórnej. Ponadto należy wykonać badanie histopatologiczne wycinka fragmentu zmiany, rentgenogram klatki piersiowej i ewentualnie badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz testy na obecność FIV i FeLV. W celu określenia ogólnego stanu zdrowia zaleca się wykonanie badania morfologicznego i biochemicznego krwi oraz ogólną analizę moczu (14).

Cechy przemawiające za występowaniem VAS stwierdzane w badaniu klinicznym to pojawienie się guza w okolicy, w której wcześniej wykonywano szczepienie przeciwko białaczce kotów lub wścieklicznie, utrzymującego się dłużej niż 3 miesiące lub mającego średnicę przekraczającą 2 cm (14, 27, 33). Każda taka zmiana powinna być zbadana histopatolo-

gicznie, zanim wykona się zabieg chirurgiczny. Materiał do badania pobiera się poprzez zastosowanie techniki Tru-cut, trepanobiopsji lub biopsji wycinkowej (14, 27). W czasie pobierania materiału należy pamiętać, że guzy te często zawierają w swojej masie ogniska martwicy i rzekome torbiele wypełnione masami martwiczymi i płynną zawartością. Obszary te powinny być omijane ze względu na nieprzydatność diagnostyczną. Miejsce pobrania próbki musi być tak wybrane, aby było możliwe jego usunięcie w czasie zabiegu chirurgicznego.

Bardzo przydatna do określenia stopnia zaawansowania procesu chorobowego, jak i ustalenia zakresu interwencji chirurgicznej jest tomografia komputerowa. Wykazano, iż badanie to ujawnia, że obszar zajęty przez nowotwór jest zazwyczaj dwukrotnie bardziej rozległy niż udaje się to ustalić w badaniu fizykalnym i jest najbardziej właściwą metodą obrazowania przed podjęciem zabiegu chirurgicznego i radioterapii (14).

## Leczenie i rokowanie

Leczenie chirurgiczne VAS powinno być podjęte jak najszybciej, jednak zwykle wycięcie zmiany, a nawet bardzo radykalne postępowanie chirurgiczne rzadko prowadzi do wyleczenia i często sprawia, że kolejny zabieg staje się bardzo trudny do wykonania (6, 27). Po interwencji chirurgicznej często zdarzają się wznowy. Stwierdza się je w 30–70% przypadków, pojawiają się średnio po 80–94 dniach i czasami kontrolowanie procesu chorobowego wymaga kolejnych zabiegów w krótkim okresie (tygodnie-miesiące; 12, 27, 34, 35). Te niepowodzenia są najczęściej wynikiem błędnej oceny zaawansowania procesu chorobowego. Nowotwór dość łatwo i szybko nacieka łopatkę, wyrostki kolczyste kręgow, mięśnie leżące ponad kręgosłupem i ich powięź. W większości przypadków leczonych chirurgicznie badanie mikroskopowe ujawnia obecność komórek nowotworowych w miejscu cięcia (36).

Najbardziej skuteczną metodą postępowania jest leczenie skojarzone: radykalny zabieg chirurgiczny połączony z radioterapią przed- lub popoperacyjną (27, 29, 30). Jednak u kotów, u których stwierdzono występowanie przerzutów lub obecność dużych guzów, i u których opóźniono czas przeprowadzenia radioterapii, a także u kastrowanych samców wyniki tej metody leczenia były słabsze (29). U kotów leczenie z zastosowaniem radioterapii cechuje się niewielkim szkodliwym działaniem ubocznym. W przypadkach leczonych chirurgicznie i napromienianiem okres wolny od choroby wyniósł średnio

405–584 dni, a gdy w badaniu histopatologicznym stwierdzano brak komórek nowotworowych w miejscu cięcia chirurgicznego – 986 dni (29, 30).

W leczeniu VAS stosowano też chemioterapię z użyciem karboplatyny, doksorubicyny i winkrystyny, uzyskując w pewnych przypadkach częściową lub pełną remisję (27, 30, 36). Chemioterapia może być stosowana w leczeniu paliatywnym w przypadku guzów niemożliwych do usunięcia lub przed zabiegiem chirurgicznym do zmniejszenia masy nowotworu, ale nie jako pojedyncza metoda leczenia (14). Zastosowanie doksorubicyny, z/lub bez cyklofosfamidu w terapii skojarzonej z zabiegiem chirurgicznym i radioterapią, nie wydłużało czasu przeżycia w stosunku do zwierząt z grupy leczonych chirurgicznie w połączeniu z radioterapią (29, 36). Jednak zastosowanie doksorubicyny jako terapii dodatkowej do samego zabiegu chirurgicznego wydłużało średni czas wolny od choroby, co jest istotne w przypadkach braku możliwości zastosowania radioterapii (35). Po zastosowaniu terapii skojarzonej w postaci radioterapii przedoperacyjnej, zabiegu chirurgicznego i podania karboplatyny dożylnie w dawce 150–250 mg/m<sup>2</sup>, uzyskano zadowalające efekty u 10 na 19 kotów (30).

Postępowanie pooperacyjne polega na okresowym badaniu fizykalnym leczonych kotów z częstotliwością raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące po zabiegu, a następnie co 3 miesiące przez rok (33).

## Zapobieganie

W USA i krajach Unii Europejskiej podjęto próby wytyczenia kierunku badań mających na celu odpowiedź na pytania dotyczące przyczyn i możliwości zapobiegania oraz wyeliminowania niebezpieczeństwa występowania VAS u kotów. Propaguje się także wiedzę z zakresu tej tematyki zarówno wśród lekarzy praktyków, jak i właścicieli kotów (33, 37). Powstały w Stanach Zjednoczonych Oddział Specjalny do spraw Mięsaków Poszczepiennych u Kotów (Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force) oraz Komitet do spraw Weterynaryjnych Produktów Medycznych (Committee for Veterinary Medicinal Products) Unii Europejskiej opracowały zalecenia odnośnie do zapobiegania rozwojowi VAS (33, 37). Zaleca się stosowanie szczepionki nie zawierającej adiuwantu bądź z adiuwantem bez glinu. Preferowana jest podskórna droga podania szczepionki, ponieważ wykrycie ewentualnego guza w tkance podskórnej jest łatwiejsze niż w przypadku zmian zlokalizowanych między mięśniami. Nie zaleca się rutynowych szcze-

pień przeciwko wścieklicznie i białaczce kotów u tych zwierząt, u których nie ma ku temu wskazań. Proponowane jest też rejestrowanie miejsca podania szczepionki i rzadsze używanie preparatów poliwalentnych. Zaleca się standaryzowanie miejsc iniekcji. Proponowane są następujące miejsca: szczepionki przeciwko wścieklicznie – w dalszym odcinku prawej kończyny miednicznej, szczepionki przeciwko białaczce kotów – w dalszym odcinku lewej kończyny miednicznej, pozostałe szczepienia – w okolicy ramienia po prawej stronie oraz niepodawanie szczepionki w regionach międzyopatkowym oraz krzyżowym (14, 27, 33, 38). Ważne jest także informowanie właścicieli kotów odnośnie do możliwości i ryzyka rozwoju VAS w świetle korzyści wynikających z zastosowania szczepień i ewentualnego ryzyka związanego szczególnie z profilaktyką wściekliczny. Oprócz postępowania mającego na celu wyeliminowanie zagrożenia rozwoju mięsaków poszczepionych u kotów równie ważne jest też wczesne wykrywanie zmian i w razie potrzeby podejmowanie szybkiej i właściwej interwencji terapeutycznej.

#### Pismienictwo

- Hendrick M.J., Goldschmidt M.H.: Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991, **199**, 968.
- Hendrick M.J., Dunagan C.: Focal necrotizing granulomatous panniculitis associated with subcutaneous injection of rabies in cats and dogs: 10 cases (1988–1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991, **198**, 304–305.
- Hendrick M.J., Goldschmidt M.H., Shofer F.S.: Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminium. *Cancer Res.* 1992, **52**, 5391–5394.
- Hendrick M.J., Brooks J.J.: Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. *Vet. Pathol.* 1994 a, **31**, 126–129.
- Coyne M.J., Reeves N.C.P., Rosen D.K.: Estimated prevalence of injection-site sarcomas in cats during 1992. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1997, **210**, 249–251.
- Rudmann D.G., Van Alstine W.G., Doddy F., Sandusky G.E., Barkdull T., Janovitz E.B.: Pulmonary and mediastinal metastases of a vaccination-site sarcoma in a cat. *Vet. Pathol.* 1996, **33**, 466–469.
- Madewell B.R., Griffey S.M., McEntee M.C., Leppert V.J., Munn R.J.: Feline vaccine-associated fibrosarcoma: an ultrastructural study of 20 tumors (1996–1999). *Vet. Pathol.* 2001, **38**, 196–202.
- Couto S.S., Griffey S.M., Duarte P.C., Madewell B.R.: Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphological distinctions. *Vet. Pathol.* 2002, **39**, 33–41.
- Munday J.S., Stedman N.L., Richey L.J.: Histology and immunohistochemistry of seven ferret vaccination-site fibrosarcomas. *Vet. Pathol.* 2003, **40**, 288–293.
- Kass P.H., Barnes W.G., Spangler W.L., Chomel B.B., Culbertson M.R.: Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1993, **203**, 396–405.
- Hendrick M.J., Shofer F.S., Goldschmidt M.H., Haviland J.C., Schelling S.H., Engler S.J., Gialto J.M.: Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991–1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994, **205**, 1425–1429.
- Hershey A.E., Sorenmo K.U., Hendrick M.J., Shofer F.S., Vail D.M.: Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986–1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2000, **216**, 58–61.
- Macy D.W., Hendrick M.J.: The potential role of inflammation in development of postvaccinal sarcomas in cats. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1996, **26**, 103–109.
- McEntee M.C., Page R.L.: Feline vaccine-associated sarcomas. *J. Vet. Intern. Med.* 2001, **15**, 176–182.
- Hauck M.: Feline injection site sarcomas. *Vet. Clin. Small. Anim. Pract.* 2003, **33**, 553–571.
- Gobar G.M., Kass P.M.: World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002, **220**, 1477–1482.
- Hendrick M.J.: Historical review and current knowledge of risk factors involved in feline vaccine-associated sarcomas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1998, **213**, 1422–1423.
- Brooks J.J.: Fact and fiction: malignant fibrous histiocytoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992, **16**, 1023.
- Dubielzig R.R., Hawkins K.L., Miller P.E.: Myofibroblastic sarcoma associated with rabies vaccination in a cat. *Vet. Pathol.* 1992, **29**, 438 (abstr.).
- Nambiar P.R., Haines D.M., Ellis J.A., Kidney B.A., Jackson M.L.: Mutational analysis of tumor suppressor gene p53 in feline vaccine site associated sarcomas. *J. Am. Vet. Res.* 2000, **61**, 1277–1281.
- Nambiar P.R., Jackson M.L., Ellis J.A., Chelack B.J., Kidney B.A., Haines D.M.: Immunohistochemical detection of tumor suppressor gene p53 protein in feline injection site-sarcomas. *Vet. Pathol.* 2001, **38**, 236–238.
- Greenblatt M.S., Bennett W.P., Hollstein M., Harris C.C.: Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res.* 1994, **54**, 4855–4878.
- Soini Y., Vahakangas K., Nuorva K., Kamel D., Lane D.P., Paakko P.: p53 immunohistochemistry in malignant fibrous histiocytomas and other mesenchymal tumors. *J. Pathol.* 1992, **168**, 29–33.
- Kidney B.A., Ellis J.A., Haines D.M., Jackson M.L.: Evaluation of formalin-fixed paraffin-embedded tissues from vaccine site-associated sarcomas of cats for DNA of feline immunodeficiency virus. *Am. J. Vet. Res.* 2000, **61**, 1037–1041.
- Kidney B.A., Haines D.M., Ellis J.A., Burnham M.L., Tefik J.P., Czerwinski G., Jackson M.L.: Evaluation of formalin-fixed paraffin-embedded tissues from vaccine site-associated sarcomas of cats for papillomavirus DNA and antigen. *Am. J. Vet. Res.* 2001, **62**, 833–839.
- Kidney B.A., Haines D.M., Ellis J.A., Burnham M., Jackson M.L.: Evaluation of formalin-fixed paraffin-embedded tissues from vaccine site-associated sarcomas of cats for polyomavirus DNA and antigen. *Am. J. Vet. Res.* 2001 b, **62**, 828–832.
- McEwen E.G., Powers B.E., Macy D., Withrow S.J.: Soft tissue sarcomas. W: *Small Animal Clinical Oncology*. Withrow S.J., MacEwen E.G. (edit.), 3<sup>rd</sup> ed, WB Saunders Company, Philadelphia 2001, s. 283–304.
- Esplin D.G., Campbell R.: Widespread metastasis of a fibrosarcoma associated with a vaccination site in a cat. *Feline Pract.* 1995, **23**, 13–16.
- Cohen M., Wright J.C., Brawner W.R., Smith A.N., Henderson R., Behrend E.N.: Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996–2000). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, **219**, 1582–1589.
- Kobayashi T., Hauck M.L., Dodge R., Page R.L., Price G.S., Williams L.E., Hardie E.M., Mathews K.G., Thrall D.E.: Preoperative radiotherapy for vaccine-associated sarcoma in 92 cats. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2002, **43**, 472–479.
- Baker R., Lumsden J.H.: The skin. W: *Baker R. Lumsden J.H. Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*. Mosby, St. Louis 2000, s. 39–50.
- Thrall M.A.: Cytologic examination of cutaneous and subcutaneous lumps and lesions. *Vet. Med.* 2000, **95**, 224–241.
- Morrison W.B., Starr R.M.: Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force: vaccine-associated feline sarcomas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, **218**, 697–702.
- Davidson E.B., Gregory C.R., Kass P.H.: Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. *Vet. Surg.* 1997, **26**, 265–269.
- Poirier V.J., Thamm D.H., Kurzman I.D., Jeglum K.A., Chun R., Obradovich J.E., O'Brien M., Fred R.M., Phillips B.S., Vail D.M.: Liposome-encapsulated doxorubicin (Doxil) and doxorubicin in the treatment of vaccine-associated sarcoma in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2002, **16**, 726–731.
- Bregazzi V.S., LaRue S.M., McNeil E., Macy D.W., Dernel W.S., Powers B.E., Withrow S.J.: Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995–2000). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, **218**, 547–550.
- The Committee for Veterinary Medicinal Product: CVMP advice on injection-site fibrosarcomas in cats. *Vet. Rec.* 2003, **29**, 381–382.
- Kass P.H., Spangler W.L., Hendrick M.J., McGill L.D., Esplin D.G., Lester S., Slater M., Meyer E.K., Boucher F., Peters E.M., Gobar G.G., Htoo T., Decile K.: Multi-center case-control study of risk factor associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002, **223**, 1283–1292.

Dr R. Sapieryński, Katedra Nauk Klinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159, 02–766 Warszawa

#### OGÓLNOPOLSKIE POROZUMIENIE STOWARZYSZEŃ LEKARZY WETERYNARII WOLNEJ PRAKTYKI

zaprasza do wzięcia udziału w II Ogólnopolskim Zjeździe Lekarzy Weterynarii Wolnej Praktyki, który rozpocznie się 24 października 2004 r. o godz. 10 w Domu Kultury w Radomsku.

Zainteresowanych udziałem prosimy o pilny kontakt z Porozumieniem gdyż wszystkim zainteresowanym prześlemy pocztą imienne zaproszenia z ramowym programem Zjazdu. Udział w Zjeździe jest bezpłatny. Zjazd będzie poświęcony analizie aktualnej sytuacji w zawodzie oraz wypracowaniu formuły przygotowań do najbliższych wyborów do władz Izby Lekarsko-Weterynaryjnej. Udział w Zjeździe zapowiedziało wielu interesujących gości.

Komitet Organizacyjny Zjazdu: Ogólnopolskie Porozumienie Stowarzyszeń Lekarzy Weterynarii Wolnej Praktyki, ul. 1 Maja 9, 46-100 Namysłów

www.medicusveterinarius.pl • e-mail: stowarzyszenie@medicusveterinarius.pl • tel.: (0 77) 410 19 30; (0 77) 410 30 90