

# Nowotwory skóry i tkanki podskórnej u psów i kotów. Część I. Guz z komórek tucznych

Rafał Sapierzyński<sup>1</sup>, Edyta Sapierzyńska

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

Komórki tuczne po raz pierwszy opisano w 1883 r., ale za ich odkrywcę uznaje się Pawła Ehrlicha, który w 1877 r. jeszcze jako student badał właściwości barwienia preparatów histologicznych barwnikami anilinowymi i stwierdził, że pewne komórki zawierają ziarnistości barwiące się inaczej niż otaczające tkanki (cyt. za 1). Nazwa komórki tuczne wzięła się stąd, że początkowo sądzono, iż komórki te magazynują substancje odżywcze dla tkanki łącznej. Mastocyty stwierdzane są niemal we wszystkich głównych narządach i tkankach zwierząt oraz człowieka, gdzie uczestniczą w wielu procesach tak fizjologicznych, jak i patologicznych. Największa liczba tych komórek znajduje się w narządach i tkankach, w których istnieje największe narażenie na kontakt z obcymi antygenami, czyli w skórze, błonie śluzowej układów oddechowego i pokarmowego (2). Mastocyty rozwijają się z wielopotencjalnych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym, które wędrują do tkanek docelowych jako komórki prekursorowe. W tkankach docelowych pod wpływem warunków mikrośrodowiska i swoistych czynników wzrostowych (m. in. interleukin: Il-3, Il-4, Il-9, Il-10 oraz czynnika komórek macierzystych – SCF – stem cell factor) dojrzewają i nabierają cech charakterystycznych dla komórek tucznych tkanki łącznej i komórek tucznych błon śluzowych. Dojrzałe komórki tuczne (zawierające ziarnistości) zachowują zdolność do proliferacji, a główną cytokiną regulującą ich proliferację, różnicowanie i dojrzewanie jest SCF (3, 4).

Za czynności biologiczne komórek tucznych oraz objawy stwierdzane niekiedy w przebiegu procesów patologicznych zachodzących z ich udziałem odpowiedzialne są mediatory zawarte w ziarnistościach tych komórek. Do związków tych należą mediatory preformowane, czyli magazynowane w ziarnistościach (wśród nich aminy biogenne: histamina i serotonina oraz proteoglikany, proteazy, kwasne hydrolazy, czynniki chemotaktyczne dla eozynofilów i neutrofilów), mediatory syntetyzowane *de novo* pod wpływem aktywacji komórek tucznych (m.in. prostaglandyny, leukotrieny i czynnik aktywu-

jący płytki krwi – PAF) oraz cytokiny (interleukiny, interferon- $\gamma$ , czynnik martwicy nowotworów – $\alpha$  i inne; 1). Aktywacja komórek tucznych przejawia się degranulacją i uwolnieniem zmagazynowanych w ziarnistościach substancji czynnych bądź ich proliferacją. Mastocyty wykazują wiele czynności, biorą udział w procesach immunologicznych, takich jak reakcje nadwrażliwości wczesnej i późnej, ponadto w regulacji ciśnienia krwi, przebudowie tkanki łącznej, gojeniu ran, procesie krzepnięcia krwi, angiogenezie i wielu innych.

W medycynie weterynaryjnej opisano dwa typy procesów rozrostowych dotyczących komórek tucznych: rozrost odczynowy i rozrost nowotworowy. W przypadku pierwszego z nich ma miejsce nienowotworowa proliferacja komórek tucznych pod wpływem znanego lub nieznanego czynnika, a proces określa się mianem **mastocytozy** (*mastocytosis*). Z kolei typowe rozrosty nowotworowe bez względu na przebieg kliniczny określane są mianem **mastocytomy** (*mastocytoma*). Jednakże w literaturze dość powszechnie mianem mastocytozy określa się też wieloogniskowe procesy nowotworowe o ewidentnie złośliwym przebiegu klinicznym, którym często towarzyszy pojawienie się nowotworowo transformowanych komórek tucznych we krwi obwodowej (białaczką – *mastocytosis leucaemica*). Do podkreślenia nowotworowego charakteru tego typu rozrostu nieodzowne jest określenie go mianem **mastocytozy złośliwej** (*mastocytosis maligna*, malignant mastocytosis).

## Występowanie

Guzy z komórek tucznych (mast cell tumors – MCT, *mastocytoma*, mast cell sarcoma) to najczęściej występujące nowotwory skóry u psów, u których stanowią 16–21% wszystkich zmian nowotworowych (5). Stwierdzano je u zwierząt w różnym wieku od 4 miesięcy do 18 lat, ze średnią wieku około 8–9 lat (6, 7, 8). Mastocytomy najczęściej opisywano u mieszańców, ale u pewnych ras psów, m. in. bokserów, boston terierów, bullterierów, foksterierów, mopsów, labradorów, beagli i golden

## Neoplasms of the skin and subcutaneous tissue in dogs and cats. Part I. Mast cell tumor

Sapierzyński R.<sup>1</sup>, Sapierzyńska E. • Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw Agricultural University.

Mast cell tumors (MCT) are the common skin tumors in dogs and quite common in cats. However, there are many differences between these two species with regard to histopathological type, tumor behavior, therapy, and prognosis for MCT. In cats tumors occur in both cutaneous and visceral form and are most frequently seen in middle-aged and older animals. Mast cell tumors have been reported in all canine breeds, but more often in boxers and boston terriers. The usual clinical finding is a single or multiple cutaneous aggregation forming a nodular tumor in the skin. Sometimes gastrointestinal symptoms may occur due to the ulceration caused by histamine released from mast cells. Aspiration cytology is frequently used for diagnostic purpose in cutaneous forms of MCT in dogs and cats. Histopathological grade is an important prognostic factor in dogs with these tumors and it is essential in determining therapy. Many cats with cutaneous MCT are cured when treated with surgery alone and there are only a few reports on the use of radiotherapy or chemotherapy in cats with mastocytomas. Well differentiated tumors in dogs are cured with surgery, but most undifferentiated ones require adjuvant radiotherapy. Surgical methods combined with radiotherapy are most effective in patients that do not have systemic disease.

**Keywords:** mast cell tumor, mastocytosis, histopathology, dog, cat.

retrieverów, nowotwory te występują częściej niż u innych. Należy dodać, iż u bokserów mastocytomy w większości przypadków są dobrze zróżnicowane i cechują się łagodnym obrazem klinicznym i korzystnym rokowaniem (5).

U kotów guzy z komórek tucznych występują w dwóch postaciach: jako pojedyncze, rzadziej mnogie, guzy skóry, które w niektórych przypadkach mogą dawać przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych oraz jako mastocytomy wywodzące się z narządów wewnętrznych (visceral mastocytoma), takich jak śledziona, wątroba i węzły chłonne krezkowe bez zajęcia skóry (8). Guzy z komórek tucznych skóry u kotów stanowią 1–9% spośród wszystkich zmian nowotworowych występujących u tego gatunku zwierząt oraz 2–7,6% spośród wszystkich nowotworów dotyczących skóry (7). Mastocytomy stwierdza się najczęściej u zwierząt starszych; średnia wieku dla różnych badań wynosi 10 lat, jednak stwierdzano je także u kociąt w wieku 6 tygodni. Mastocy-

tomy u kotów są zazwyczaj zmianami niezłośliwymi, przerzuty miejscowe lub odległe stwierdzane są raczej rzadko. Obecność wznowy po chirurgicznym usunięciu guza stwierdza się w 0–4% przypadków, przerzuty odległe w 0–7% przypadków, a obecność kolejnych guzów nie będących wznowami u 7–35% kotów (9, 10).

Przyczyny powstawania guzów z komórek tucznych u zwierząt w większości przypadków są nieznane, chociaż niekiedy wiązano je z przewlekłymi stanami zapalnymi lub działaniem na skórę środków drażniących (11). Jako czynnik etiologiczny mastocytom zarówno u psów, jak i u kotów brano pod uwagę zakażenia wirusowe. W próbkach mastocytom pochodzących od kotów obserwowano nawet twory wirusopodobne, jednak nie udało się przenieść zakażenia, ani wywołać nowotworu u kotów czy u zwierząt laboratoryjnych (cyt. za 5). Nie stwierdzono też związku pomiędzy zakażeniem wirusem białaczki kotów (FeLV), wirusem niedoboru immunologicznego kotów (FIV) lub wirusem zapalenia otrzewnej kotów (FIP) a rozwojem tych guzów (5). Z kolei u psów nie obserwowano obecności wirionów w komórkach mastocytom, ale u bardzo młodych szczeniąt lub u szczeniąt z upośledzonych układem immunologicznym udało się wywołać nowotwór przy użyciu całych komórek oraz przesączów bezkomórkowych (cyt. za 5).

W patogenezie guzów z komórek tucznych u psów bierze się pod uwagę mutacje dotyczące genu receptora określanego mianem *c-kit*. Ligandem dla tego receptora jest czynnik wzrostu mastocytów, którym jest SCF. Mutacja tego receptora odpowiada za transformację nowotworową komórek, co doprowadza do stałego pobudzenia ich proliferacji (cyt. za 12). Mutację taką w niektórych badaniach wykryto nawet w 50% przypadków analizowanych guzów z komórek tucznych u psów ale jak dotąd nie opisano jej u kotów.

U psów i kotów, oprócz nowotworów wywodzących się z komórek tucznych, stwierdza się mastocytozy (13, 14). W zależności od rozległości i lokalizacji procesu chorobowego rozróżnia się dwa rodzaje mastocytoz: skórną i układową. Pierwsza z nich ważna jest z punktu widzenia diagnostyki różnicowej guzów z komórek tucznych umiejscowionych w skórze, a drugą należy uwzględnić w przypadku uogólnienia się guzów z komórek tucznych (15). U psów, kociąt, źrebiąt i dzieci zmiany pojawiające się w przebiegu mastocytozy skórnej mogą ulec spontanicznej regresji w ciągu kilku lub kilkunastu miesięcy (14). U kotów sfinksów oraz reksów dewońskich opisano występowanie przewlekłej pokrzywki przypominającej w wielu aspektach pokrzywkę barwnikową u ludzi (u sfinksów stwierdzono predyspozycję

rodziną do jej występowania). Przyczyna choroby u kotów jest nieznana, a jej istotą jest mastocytoza skórna wynikająca z zaburzenia proliferacji komórek tucznych. Pokrzywka ta pojawia się u bardzo młodych kociąt pod postacią swędzących czerwono-brązowych plamek i grudek pojawiających się na całym ciele.

### Objawy kliniczne i wygląd makroskopowy guzów

U psów wygląd makroskopowy guzów z komórek tucznych, obecność zmian wtórnych i tempo wzrostu w dużym stopniu zależą od stopnia zróżnicowania komórek nowotworowych. Większość dobrze zróżnicowanych mastocytom ma wygląd skórnych lub podskórnych, dobrze odgraniczonych od otaczających je tkanek guzków lub guzów o średnicy 1–4 cm, które cechują się powolnym wzrostem (5, 8). Zmiany histopatologicznie słabo zróżnicowane, przybierają postać rozlanych, obrzmiałych obszarów skóry o słabo zaznaczonych granicach i miękkiej konsystencji. Guzy te rosną szybko, osiągają większe rozmiary, często ulegają powierzchownemu owrzodzeniu (5). W niektórych przypadkach mastocytomy mogą bardzo szybko zmieniać swój wygląd makroskopowy (nagle pojawia się rumień i znacznego stopnia obrzmienie), szczególnie w czasie lizania przez zwierzę, czy niedelikatnym omacywaniu. Nazywane jest to objawem Darriera. Zjawisko to jest wynikiem degranulacji komórek tucznych znajdujących się w mięszu zmiany i uwolnienia substancji biologicznie czynnych (12). Mastocytomy u psów mogą być pojedyncze, ale często (11–25% przypadków) bywają mnogie.

U psów guzy stwierdza się we wszystkich okolicach ciała, jednakże najczęściej na tułowiu i dalszych odcinkach kończyn. W 50% przypadków guzy z komórek tucznych u psów stwierdzane były na tułowiu i w okolicy krocza, w 40% na kończynach i w 10% na głowie i szyi (5). Opisywano też mastocytomy w okolicy podstawy pazura, jamach ustnej i nosowej, w krtani i tchawicy, okolicy napletka, warg sromowych i okolicy okołoodbytowej. Guzy na przekroju są białoszare, ale mogą być szare lub brązowe (8).

U kotów mastocytomy skóry mają postać okrągłych, twardych grudek lub guzków, średnicy od kilku milimetrów do 2 cm, najczęściej pozbawionych włosów. Zmiany mogą być pojedyncze, ale często są mnogie, czasami szczególnie u młodych kotów są bardzo liczne; pojawiają się jednocześnie bądź jeden po drugim w różnych odstępach czasu (12). Guzy z komórek tucznych u kotów stwierdzano w różnych okolicach ciała, jednakże najczęściej na głowie oraz szyi; nie stwierdzono predylekcji rasowej i związanej z płcią.

Oprócz obecności guza pierwotnego bądź ognisk wtórnych w trakcie rozwoju guza z komórek tucznych, obserwuje się niekiedy inne objawy kliniczne, które są wynikiem bądź działania całej gamy substancji czynnych produkowanych i uwalnianych przez komórki nowotworu, bądź też są spowodowane obecnością przerzutów w narządach wewnętrznych (mastocytoma trzewna – visceral mastocytoma). Jednym z częściej obserwowanych zespołów paraneoplastycznych u psów z mastocytomą są owrzodzenia żołądka i jelit, mogące objawiać się klinicznie. Owrzodzenia obserwowano najczęściej w części odzwiernikowej żołądka i w bliższych odcinkach dwunastnicy. Są one najprawdopodobniej wynikiem uwalniania przez komórki nowotworowe histaminy, która poprzez receptor H2 na komórkach okładzinowych pobudza je do wydzielania większych ilości kwasu solnego (5). Podwyższony poziom histaminy w surowicy obserwowano u psów z guzem z komórek tucznych (16). W przypadkach owrzodzenia żołądka lub/i dwunastnicy obserwuje się objawy bolesności jamy brzusznej, zmniejszenie lub brak apetytu, wymioty (często z krwią) oraz smoliste stolce (17). Do innych, rzadziej stwierdzanych objawów zespołu paraneoplastycznego w przebiegu mastocytomy należą zaburzenia krzepnięcia krwi oraz opóźnienie gojenia rany pooperacyjnej w miejscu po usuniętej zmianie (5).

Ponadto zarówno u psów, jak i kotów w bardziej agresywnych postaciach guzów z komórek tucznych oprócz obecności samego guza/guzów na skórze, obserwuje się objawy wynikające z zajęcia narządów wewnętrznych przez proces chorobowy (jelita, wątroba, śledziona, szpik kostny). U takich zwierząt obserwuje się apatię, spadek masy ciała, wymioty, biegunkę i zmniejszenie apetytu. Badanie kliniczne ujawnia powiększenie węzłów chłonnych, hepatosplenomegalię oraz obecność płynu w jamie brzusznej bądź jamie opłucnej.

### Rozpoznanie i wygląd mikroskopowy

Podejrzenie obecności guza z komórek tucznych można postawić na podstawie wyglądu makroskopowego zmiany, predyspozycji rasowych u psów i obecności objawu Darriera. Jednak rozpoznanie ostateczne możliwe jest dopiero po przeprowadzeniu co najmniej badania cytopatologicznego, a najlepiej badania histopatologicznego tkanki usuniętej w czasie zabiegu operacyjnego. Badanie materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej jest czułą, szybką i taną metodą ustalenia rozpoznania, jednak badanie histopatologiczne ma tę przewagę, że pozwala ocenić stopień złośliwości guza oraz odróżnić dobrze zróżnicowane guzy z ko-



mórek tucznych od mastocytozy skórnej. Precyzyjne rozpoznanie histopatologiczne umożliwia prognozowanie zachowania się guza, a przede wszystkim pozwala ustalić właściwą strategię postępowania terapeutycznego (12).

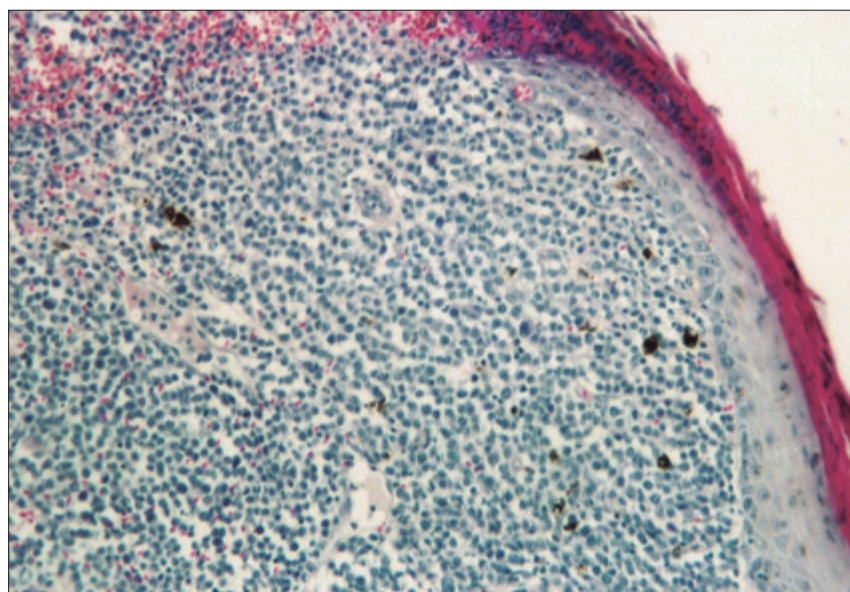
Ważne z punktu widzenia rokowania, stanu ogólnego pacjenta oraz podjęcia decyzji co do doboru metody leczenia jest ustalenie stopnia zaawansowania procesu chorobowego. Do tego celu służy system stopniowania opracowany przez WHO (tab. 1). W każdym przypadku, a szczególnie w mniej zróżnicowanych guzach z komórek tucznych, wskazane jest dokładne badanie kliniczne, badanie morfologiczne i biochemiczne krwi, ogólne badanie moczu oraz badanie rentgenowskie klatki piersiowej i ultrasonograficzne jamy brzusznej. W uzasadnionych przypadkach wykonuje się badanie cytologiczne szpiku kostnego i węzłów chłonnych zbierających chłonkę z obszaru, w którym zlokalizowany jest nowotwór. Postępowanie takie jest szczególnie ważne w przypadku mnogich guzów skóry II stopnia bądź w sytuacji gdy u danego psa był już wykonywany zabieg usuwania mastocytozy. W sytuacjach tych dokładne badanie pozwoli na odróżnienie uogólnionego procesu nowotworowego z obecnością guzów przerzutowych w skórze od obecności kolejnych guzów pierwotnych (18). Wykonując badanie cytologiczne węzłów chłonnych i szpiku kostnego, należy pamiętać, że komórki tuczne mogą występować w tych miejscach także w normalnych warunkach (15, 19). I tak obecność tych komórek w materiale pobranym drogą biopsji aspiracyjnej z węzłów chłonnych i szpiku kostnego stwierdzono je u odpowiednio 24 i 4% zdrowych psów, z kolei nie obserwowano obecności mastocytów w rozmazach krwi obwodowej (19).

U psów wśród guzów z komórek tucznych wyróżnia się trzy typy histologiczne, różniące się nie tylko obrazem, ale także charakterem wzrostu. **Mastocytozy I stopnia** (dobrze zróżnicowany guz z komórek tucznych) pojawiają się najczęściej w skórze właściwej, rzadziej osiągają tkankę podskórną, są dobrze odgraniczone od sąsiednich tkanek (ryc. 1). Komórki bardzo przypominają prawidłowe komórki tuczne, są monomorficzne, okrągłe bądź owalne, z małym, okrągłym centralnie położonym jądrem komórkowym. Jąderka są słabo widoczne. Figury podziałów mitotycznych stwierdza się bardzo rzadko. Ziarnistości cytoplazmatyczne są bardzo wyraźne, duże i liczne (7). Komórki **mastocytozy II stopnia** (średnio zróżnicowany guz z komórek tucznych) często naciekają tkankę podskórną, ułożone są w sznury lub duże skupiska i wykazują naciekanie tkanek sąsiednich. Komórki

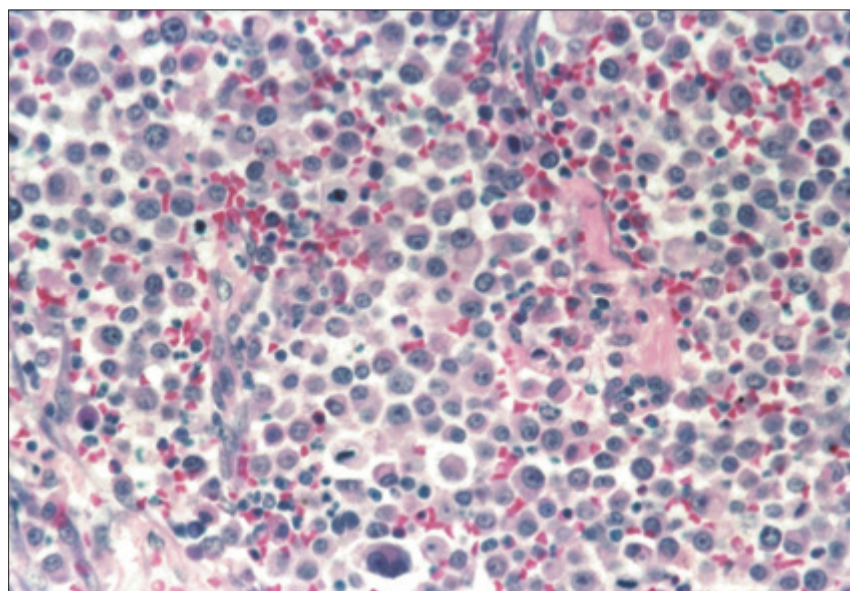
Tabela 1. System stopniowania klinicznego guzów z komórek tucznych wg WHO (5).

Stadium	Opis
0	Pojedynczy guz skóry niecałkowicie usunięty ze skóry, potwierdzony histopatologicznie, bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych a) bez ogólnych objawów klinicznych b) z ogólnymi objawami klinicznymi
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*

\* Również zajęcie szpiku kostnego lub krwi obwodowej (białaczka)

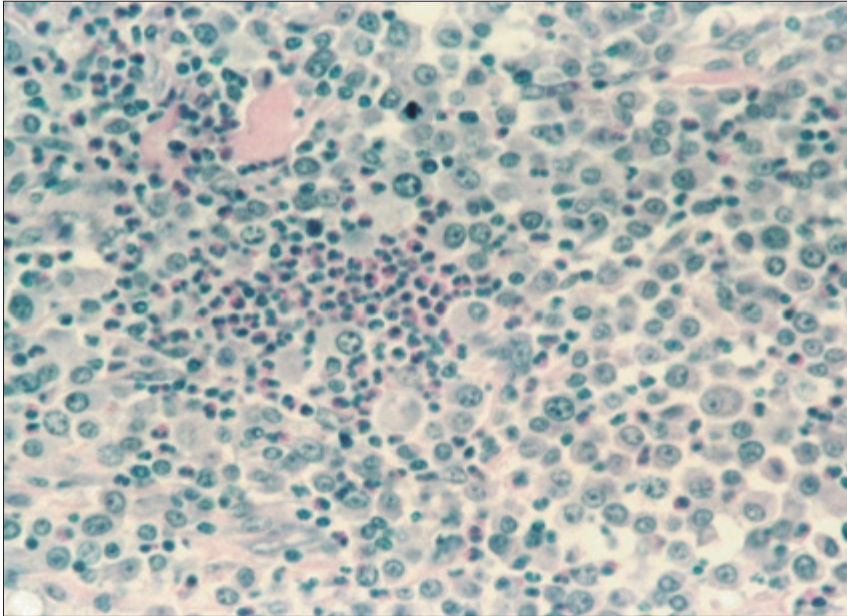


Ryc. 1. Dobrze zróżnicowany guz z komórek tucznych skóry psa (I stopień złośliwości); barwienie hematoksyli-na-eozyna, pow. 200×

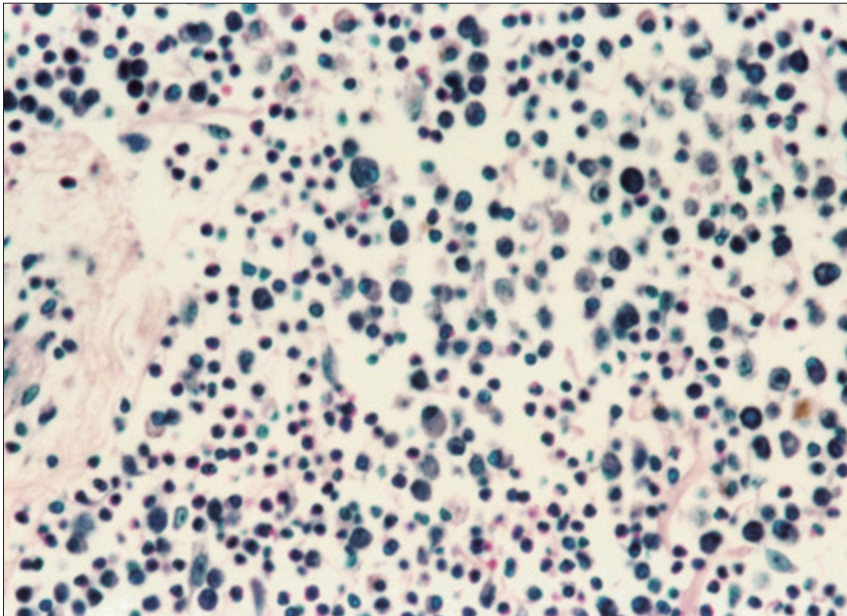


Ryc. 2. Słabo zróżnicowany guz z komórek tucznych skóry psa (III stopień złośliwości); barwienie hematoksyli-na-eozyna, pow. 400×





Ryc. 3. Słabo zróżnicowany guz z komórek tłuszczowych skóry psa – widoczne skupisko granulocytów kwasochłonnych; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 400×



Ryc. 4. Guz z komórek tłuszczowych w tkance podskórnej – widoczny obrzęk podścieliska nowotworu; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 400×

Tabela 2. Klasyfikacja histopatologiczna guzów z komórek tłuszczowych u kotów (5).

Typ	Podtyp	Opis mikroskopowy
Mastocytarne	dobrze zróżnicowany	homogenne snury i gniazda nieznacznie atypowych komórek tłuszczowych z zasadochłonnymi okrągłymi jądrami, obfitą kwasochłonną cytoplazmą i wyraźnymi granicami komórkowymi; eozynofile obserwuje się tylko w połowie przypadków
	słabo zróżnicowany (anaplastyczny)	układ komórek bardziej rozproszony, naciekają tkankę podskórną, większe jądra komórkowe (>50% średnicy komórki), 2–3 mitozy w dużym polu widzenia (400×); wyraźna anizocytoza, obecność jednojądrowych i wielojądrowych komórek olbrzymich; eozynofile obserwowane częściej
Histiocytarne		pola komórek o wyglądzie histiocytopodobnym z cytoplazmą o strukturze ziarnistej; obecność eozynofili oraz rozproszonych w mięszu guza skupisk limfocytów; ziarnistości cytoplazmatyczne w niektórych przypadkach są dobrze widoczne, w innych brak ziarnistości

są duże, nieznacznie pleomorficzne, mają mniej ziarnistości niż w poprzednim typie. Jądra komórkowe są nieznacznie powiększone, pleomorficzne, mają wyraźne jąderko. Aktywność mitotyczna jest nieznaczna, bądź umiarkowana. **Mastocytozy III stopnia** (słabo zróżnicowane guzy z komórek tłuszczowych) osiągają największe rozmiary, naciekają tkankę podskórną, naskórek, ich powierzchnia często ulega owrzodzeniu. Komórki oraz jądra komórkowe cechują się znacznym pleomorfizmem, a ziarnistości są często niewidoczne i do ich wykazania niezbędne jest barwienie barwnikiem Giemsy lub błękitem toluidyny. Jądra komórkowe są duże, okrągłe, podwójne, a niekiedy liczne. Jąderka są z reguły pojedyncze, wyraźnie widoczne, a aktywność mitotyczna komórek wysoka; często stwierdza się atypowe figury podziałowe (ryc. 2).

Ponadto, oprócz komórek nowotworowych w mięszu guza, obserwuje się obecność większej lub mniejszej liczby granulocytów kwasochłonnych. Z reguły komórek tych jest więcej w guzach dobrze zróżnicowanych, mniej w słabo zróżnicowanych, jednak nie jest to regułą (ryc. 3; 7). Zrąb nowotworu może ulegać zmianom wstępnym, takim jak szkliwienie; obserwuje się także ogniska wylewów krwi, kolagenolizy, a w niektórych przypadkach pod wpływem substancji biologicznie czynnych dochodzi do obrzęku podścieliska guza (ryc. 4)

Guzy z komórek tłuszczowych u kotów powstają w skórze właściwej i rozprzestrzeniają się do tkanki podskórnej, czasami naciekają naskórek (5). Są dobrze odgraniczone od otaczających tkanek i prawie nigdy nie mają torebki łącznotkankowej. Obraz mikroskopowy guzów z komórek tłuszczowych kotów jest różny od tego obserwowanego u psów. Większość mastocytom to tzw. **mastocytozy mastocytarne** (mastocytic type), rzadziej stwierdza się **mastocytozy histiocytarne** (histiocytic type; tab. 2). Pierwszy typ histopatologiczny zbudowany jest z komórek o wyglądzie komórek tłuszczowych układających się w snury lub duże skupiska (7). Komórki mięszu guza mają mniejszą lub większą liczbę ziarnistości. W zależności od stopnia zróżnicowania komórek nowotworu te dzieli się na dobrze zróżnicowane i słabo zróżnicowane. Mastocytozy mastocytarne dobrze zróżnicowane (well-differentiated type, compact type) stwierdzane są częściej; zbudowane są z komórek o dużym stopniu dojrzałości, dość jednolitej budowie, mają wiele ziaren wydzielniczych. Jądra komórkowe leżą w centrum komórki, są małe, okrągłe, posiadają niewyraźne jąderko, a figury podziałów mitotycznych są nieliczne (7). Z kolei słabo zróżnicowane mastocytozy mastocytarne (poorly differentiated type, diffuse type) zbudowane są



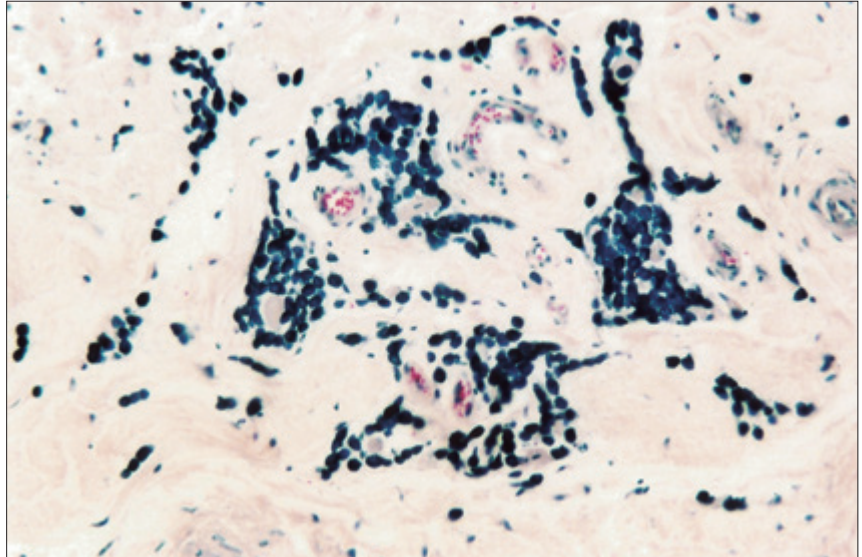
z komórek anaplastycznych, niedojrzałych, które wnikają w znacznym stopniu w otaczające struktury tkankowe (5, 7). Obserwuje się pleomorfizm komórek i jąder komórkowych, jądra są duże, hyperchromatyczne, mogą posiadać wyraźne jąderko, a figury podziałów mitotycznych są liczne. Często obserwuje się wielojądrowe komórki olbrzymie, a do wykazania obecności ziarnistości w komórkach nowotworowych niezbędne są dodatkowe barwienia histochemiczne (7). Typ histiocytarny guzów z komórek tucznych u kotów stwierdzany jest rzadko, w obrazie histopatologicznym przypomina ziarniniakowe odczyny zapalne (ziarniniaki powstałe po ukłuciu przez owady, ziarniniaki bakteryjne lub idiopatyczne) i z nimi musi być różnicowany (7). Komórki nowotworowe często nie są główną populacją w masie guza, a do wykazania ich obecności niezbędne są dodatkowe barwienia, a czasami badania w mikroskopie elektronowym transmisyjnym.

W obrazie mikroskopowym **mastocytozy skórnej** zmiany są słabo odgraniczone od otaczających tkanek, rozlane i pozbawione torebki. W obrębie skóry właściwej i tkanki podskórnej obserwuje się obecność dojrzałych komórek tucznych, które łagodnie wnikają w otaczające tkanki i gromadzą się szczególnie okołonaczyniowo (ryc. 5; 14). U kotów, oprócz rozległego nacieku z komórek tucznych, gromadzących się szczególnie w okolicy naczyń krwionośnych, stwierdza się nieznaczny stopień akantozę i gąbczastość naskórka oraz znaczny stopień zastój krwi w naczyniach skóry i tkanki podskórnej.

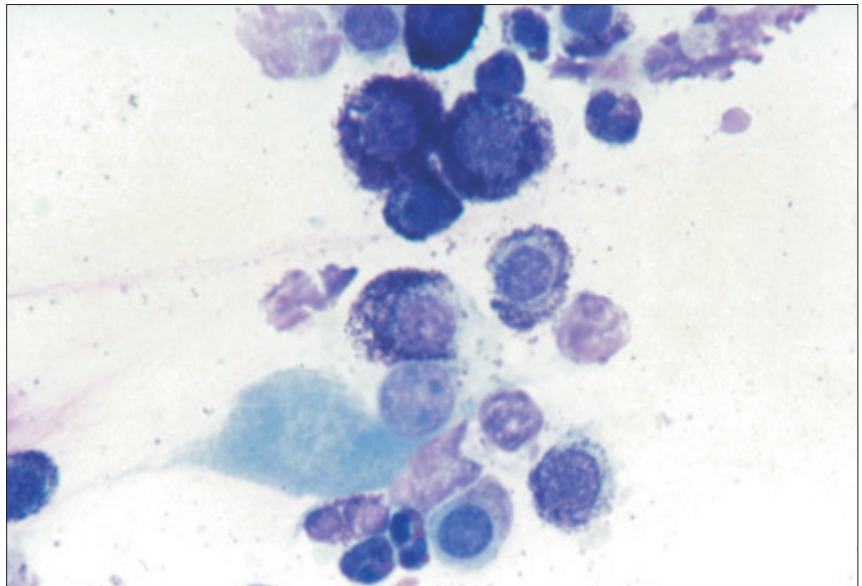
Badanie cytopatologiczne materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej z reguły ujawnia obecność dużej liczby komórek o wyglądzie komórek tucznych w guzach dobrze zróżnicowanych lub bardziej anaplastycznych, z mniejszym lub większym pleomorfizmem w guzach słabo zróżnicowanych (ryc. 6, 7). Ziarnistości cytoplazmatyczne w zależności od zmiany są dobrze lub słabo wyrażone, w niektórych przypadkach nawet po swoistych barwieniach do ich wykazania konieczne jest bardzo dokładne badanie pod imersją (20). Obecność ziarnistości obserwuje się też poza komórkami, rozrzucone są one w całym preparacie.

### Leczenie

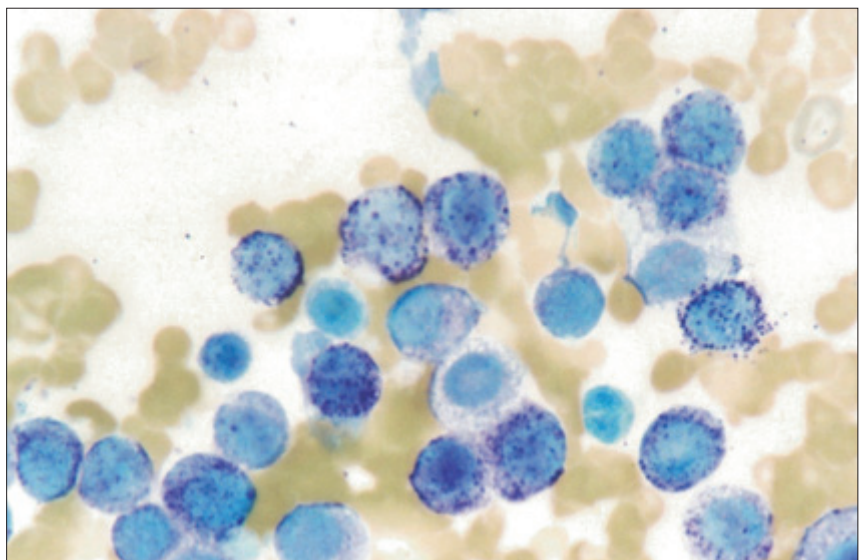
Możliwości postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania guza z komórek tucznych u psów oraz kotów są różne i zależą od histopatologicznego stopnia złośliwości guza, lokalizacji zmiany, zaawansowania procesu chorobowego, dostępności metod leczniczych oraz zaangażowania i możliwości finansowych właściciela (5, 12).



Ryc. 5. Mastocytoza skóry psa: w tkance podskórnej widoczny okołonaczyniowy naciek z dobrze zróżnicowanych komórek tucznych; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 100×



Ryc. 5. Mastocytoza skóry psa: w tkance podskórnej widoczny okołonaczyniowy naciek z dobrze zróżnicowanych komórek tucznych; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 100×



Ryc. 7. Guz z komórek tucznych, materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej; barwienie błękitem toluidyny, pow. 1000×

U psów w przypadkach dobrze i średnio zróżnicowanych guzów z komórek tucznych (I i II stopień), ograniczonych do skóry i tkanki podskórnej, możliwych do całkowitego usunięcia leczeniem z wyboru jest zabieg chirurgiczny (5, 21). Planując zabieg, należy pamiętać o pozostawieniu odpowiedniego marginesu tkanek zdrowych, szerokości przynajmniej 3 cm z każdej strony zmiany. Według najnowszych, wstępnych badań w przypadkach takich wystarczające jest uzyskanie 2-centymetrowej szerokości zapasu tkanek zdrowych oraz osunięcie jednej powięzi poniżej guza (22). Takie postępowanie ma na celu uzyskanie histologicznie potwierdzonego braku komórek nowotworowych we wszystkich liniach cięć chirurgicznych. Nie wszystkie jednak przypadki, w których linie cięcia chirurgicznego nie są wolne od komórek nowotworowych wymagają dodatkowego leczenia; w jednym z badań około 30% mastocytom niedoszczętnie usuniętych (co potwierdzono histopatologicznie) dało wznowę po interwencji chirurgicznej (5). Całkowite usunięcie mastocytomy II stopnia złośliwości potwierdzone badaniami histopatologicznymi dało zadowalające wyniki u 98% z 31 psów, co sugeruje, że takie postępowanie nie wymaga stosowania leczenia dodatkowego; podobne wnioski płyną z innych badań (23, 24).

W przypadku średnio lub słabo zróżnicowanych guzów z komórek tucznych zlokalizowanych na kończynach lub miejscach, gdzie pozostawienie marginesu tkanek zdrowych nie jest możliwe, istnieją trzy sposoby postępowania. Należą do nich: radykalny zabieg chirurgiczny, np. amputacja zajętej kończyny, radioterapia oraz najbardziej skuteczny – wycięcie zmiany w połączeniu z radioterapią (5). Radioterapia jest też polecaną metodą leczenia niecałkowicie usuniętych słabo zróżnicowanych mastocytom (III stopnia) u psów; rok po takim postępowaniu przeżyło 71% zwierząt (25).

Dodatkowe metody lecznicze w przypadku słabo zróżnicowanych guzów z komórek tucznych u psów obejmują chemioterapię z użyciem prednizonu, winblastyny, cyklofosfamid, lomustyny, L-asparaginazy, doksorubicyny, metotreksatu, winkrystyny, chlorambucilu oraz różnych kombinacji tych leków. Prednizon stosowany przez 28 dni w dawce 1 mg/kg m. c. dziennie *per os* doprowadził do całkowitej lub częściowej remisji jedynie u odpowiednio 1 i 4 na 25 leczonych psów, a w dodatku efekty leczenia były krótkotrwałe, dlatego też nie powinno się tego leku stosować w monoterapii (5). Najbardziej skuteczne w przypadku guzów z komórek tucznych typu III u psów wydaje się zastosowanie połączenia winblastyny w dawce 2 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, co 7–14 dni, z prednizonem w dawce 2 mg/kg m. c. doustnie według schematu

przedstawionego przez Thamm i wsp. (26). Zastosowanie takiego schematu pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 47% przypadków oraz średniego okresu przeżycia wynoszącego 154 dni (26).

U kotów metodą z wyboru w przypadku dobrze zróżnicowanych guzów z komórek tucznych skóry jest zabieg chirurgiczny. Wznowy pooperacyjne oraz rozsiew procesu nowotworowego po takim postępowaniu stwierdzano w 0–24% przypadków, a w przypadku mastocytom słabo zróżnicowanych częściej (5). Podobne postępowanie zalecane jest w przypadku mastocytom histocytycznych u młodych kotów, u których stwierdzono mnogie guzy tego typu (potwierdzone histopatologicznie). Możliwa do rozważenia jest też taktyka „czekać i obserwować”, bowiem wiele z tych guzów ulega spontanicznej regresji w różnym okresie (cyt. za 5).

### Rokowanie

Jednym z najważniejszych czynników w rokowaniu w przypadku guzów z komórek tucznych u psów jest histopatologiczny stopień złośliwości nowotworu. Ogólnie można przyjąć, że guzy I stopnia są zmianami ograniczonymi do skóry, a przerzuty do miejsc odległych są rzadkie. Szacuje się, że około 10% psów z mastocytomą I stopnia pada z powodu obecności wznowy lub przerzutów odległych. Mastocytomy II stopnia to z reguły także zmiany ograniczone do skóry, jednakże bardziej agresywne klinicznie, a przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i miejsc odległych stwierdzano w około 45% przypadków. Śmierć z powodu wznowy lub obecności ognisk wtórnych i to w różnych narządach wewnętrznych stwierdza się w 85% przypadków guzów z komórek tucznych III stopnia. Rok, po chirurgicznym usunięciu guza z komórek tucznych u 280 psów, przeżyło 100, 92 i 46% zwierząt z odpowiednio I, II i III stopniem złośliwości (21). W starszych badaniach Patnaika i wsp. (27) przeprowadzonych na 83 psach, u których dokonano chirurgicznego usunięcia mastocytomy z szerokim marginesem zdrowych tkanek, 1500 dni lub dłużej przeżyło 83% zwierząt z guzem dobrze zróżnicowanym (I stopień), 44% z guzem średnio zróżnicowanym (II stopień) i 6% zwierząt z guzem słabo zróżnicowanym (III stopień).

Takich zależności pomiędzy stopniem zróżnicowania nowotworu a jego zachowaniem nie obserwowano u kotów. Jednak u tego gatunku zwierząt mastocytomy mastocytarne słabo zróżnicowane, z silnie wyrażonym pleomorfizmem komórkowym, anizocytotą, obecnością wielojądrowych komórek olbrzymich i wysokim indeksem mitotycznym cechują się tendencją dawa-

nia wznowy po zabiegu chirurgicznym oraz daniem przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (8). Ponadto w przypadkach mnogich guzów z komórek tucznych skóry u kotów rokowanie powinno być ostrożne lub niekorzystne ze względu na możliwość powstania przerzutów oraz/lub powstawania kolejnych guzów w obrębie skóry (5).

Zachowanie się mastocytom u psów zależne jest także od umiejscowienia zmiany pierwotnej. Uważa się mianowicie, że guzy rozwijające się w okolicy okołoodbytowej, krocza, pachwinowej, w jamie ustnej oraz w okolicy pazurów są mniej zróżnicowane, mają bardziej agresywny charakter i w ich przebiegu dość wcześnie dochodzi do powstania wtórnych ognisk w miejscu zmiany pierwotnej (28).

Ważnym czynnikiem w rokowaniu, którego wartość koreluje ze stopniem zróżnicowania histopatologicznego, zachowaniem i wynikami leczenia chirurgicznego guzów z komórek tucznych jest tempo proliferacji komórek nowotworu. Oceny tego parametru można dokonać, wykonując barwienie immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał przeciwko jądrowemu antygenowi proliferującym komórek (PCNA – proliferating-cell nuclear antigen), przeciwciał MIB-1 skierowanych przeciwko antygenowi Ki-67 lub wykonując srebro organizatorów jąderkowych (AgNORs-agyrophylic nucleolar organizer regions; 29, 30).

### Piśmiennictwo

1. Szpunar G., Wawrocka-Pawlak M., Dąbrowski R.: Rola komórki tucznej w organizmie człowieka. *Post. Biol. Kom.* 1999, **26**, 427–436.
2. Yong L.C.J.: The mast cell: origin, morphology, distribution and function. *Exp. Toxicol. Path.* 1997, **49**, 409–424.
3. Welle M.: Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymases and tryptases. *J. Leukoc. Biol.* 1997, **61**, 233–245.
4. Czumińska K., Krawiec M.: Mastocytozy u psów. *Życie Wet.* 2001, **76**, 650–655.
5. Thamm D.H., Vail D.M.: Mast cell tumors. W: Withrow S.J., McEwen E.G. (edit.) *Small Animal Clinical Oncology*. 3<sup>rd</sup> ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001, s. 261–282.
6. Keller E.T., Madewell B.R.: Location and types of neoplasms in immature dogs: 69 cases (1964–1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, **200**, 1530–1532.
7. Walder E.J., Gross T.L.: Neoplastic diseases of the skin. W: Gross T.L., Ihrke J.L., Walder E.J. (edit.) *Veterinary Dermatopathology. A macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease*. Mosby Year Book, St. Louis 1992, s. 327–484.
8. Pulley L.T., Stannard A.A.: Tumors of the skin and soft tissues. W: Moulton J.E. (edit.) *Tumors in Domestic Animals*. 3<sup>rd</sup> ed., University of California Press, Los Angeles 1990, s. 23–87.
9. Wilcock B.P., Yager J.A., Zink M.C.: The morphology and behavior of feline cutaneous mastocytoma. *Vet. Pathol.* 1987, **23**, 320–324.
10. Burger R.G., Scott D.W.: Cutaneous mast cell neoplasia in cats: 14 cases (1975–1985). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987, **190**, 1440–1444.
11. Peterson S.L.: Scar-associated canine mast cell tumor. *Canine Pract.* 1985, **12**, 23–29.
12. Fan T.M.: Cutaneous mast cell neoplasia in the dog and cat. W: Campbell K.L. (edit.) *Small Animal Dermatology Secrets*. Hanley & Belfus, Philadelphia 2004, s. 418–425.



13. Castain C.B., Turk M.A.M., O'Brien D.: Benign cutaneous mastocytomas in two litters of Siamese kittens. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988, **193**, 959–960.
14. Davis B.J., Page R., Sannes P.L., Meuten D.J.: Cutaneous mastocytosis in a dog. *Vet. Pathol.* 1992, **29**, 363–365.
15. McManus P. M.: Frequency and severity of mastocytemia in dogs with and without mast cell tumors: 120 cases (1995–1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1999, **215**, 355–357.
16. Fox L.E., Rosenthal R.C., Twedt D.C., Dubielzig R.R., MacEwen E.G., Grauer G.F.: Plasma histamine and gastrin concentrations in 17 dogs with mast cell tumors. *J. Vet. Intern. Med.* 1990, **4**, 242–246.
17. Sapierzyński R., Galanty M.: Wrzody żołądka u psów. *Medycyna Wet.* 2004, **60**, 392–395.
18. Meleo K.A.: Tumors of the skin and associated structures. *Vet. Clin. North Am.* 1997, **27**, 73–94.
19. Bookbinder P.F., Butt M.T., Harvey H.J.: Determination of the number of mast cells in lymph node, bone marrow, and buffy coat cytologic specimens from dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, **200**, 1648–1650.
20. Baker R., Lumsden J.: The skin. W: Baker R., Lumsden J. (edit.): *Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*. Mosby, St. Louis 2000, s. 39–70.
21. Murphy S., Sparkes A.H., Smith K.C., Blunden A.S., Brearley M.J.: Relationships between the histological grade of cutaneous mast cell tumors in dogs, their survival and the efficacy of surgical resection. *Vet. Rec.* 2004, **154**, 743–746.
22. Simpson A.M., Ludwig L.L., Newman S. J., Bergman P.J., Hottinger H.A., Patnai A.K.: Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2004, **224**, 236–240.
23. Seguin B., Leibman N.F., Bregazzi V.S., Ogilvie G.K., Powers B.E., Dernell W.S., Fettman M.J., Withrow S.J.: Clinical outcome of dogs with grade-II mast cell tumors treated with surgery alone: 55 cases (1996–1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, **218**, 1120–1123.
24. Weisse C., Shofer F.S., Sorenmo K.: Recurrence rates and sites for grade II canine mast cell tumors following complete surgical excision. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2002, **38**, 71–73.
25. Hahn K.A., Kink G.K., Carreras J.K.: Efficacy of radiation therapy for incompletely resected grade-III mast cell tumors in dogs: 31 cases (1987–1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2004, **224**, 79–82.
26. Thamm D.H., Mauldin E.A., Vail D.M.: Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor – 41 cases (1992–1997). *J. Vet. Intern. Med.* 1999, **13**, 491–497.
27. Patnaik A.K., Ehler W.J., MacEwen E.G.: Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet. Pathol.* 1984, **21**, 496–499.
28. Turrel J.M., Kitchell B.E., Miller L.M.: Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumors in 85 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988, **193**, 936–940.
29. Simoes J.P.C.: Schoning P., Butine M.: Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods. *Vet. Pathol.* 1994, **31**, 637–647.
30. Abadie J.J., Amardeilh M.A., Deleverdier M.E.: Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1999, **215**, 1629–1634.

---

Dr R. Sapierzyński, Katedra Nauk Klinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159C, 43-976 Warszawa, e-mail: [sapieh@onet.poczta.pl](mailto:sapieh@onet.poczta.pl)