

Mięsaki poiniekcyjne u kotów – charakterystyka i rozpoznawanie

Rafał Sapieryński

z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Mięsak poiniekcyjny (mięsak poiniekcyjny kotów, feline injection-site sarcoma – FISS) to najpoważniejszy efekt niepożądany (poza przypadkami śmiertelnego w skutkach

wstrząsu anafilaktycznego) szczepień profilaktycznych oraz iniekcji podskórnych i domięśniowych u kotów. W przeszłości mięsaki rozwijające się w miejscach iniekcji u kotów określone były

jako mięsaki poszczepienne lub mięsaki związane z miejscami szczepień (vaccine-site sarcomas, post vaccination sarcomas), jednak obecnie wiadomo, że zmiany te mogą pojawić się też u osobników, u których nigdy szczepień nie wykonywano. W takich przypadkach pojawienie się mięsaka wiązano z iniekcją długo działających antybiotyków lub steroidów, lufenuronu, meloksykamu, cisplatyny, a także jako konsekwencja zmian, jakie pojawiły się dookoła niewchłanianych nici chirurgicznych czy portów do podawania płynów podskórnie. W zdecydowanej

większości najnowszych publikacji naukowych stosowana jest nazwa mięsaki związane z miejscami iniekcji (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), jednak w związku z faktem, że zdecydowana większość guzów rozwija się w powiązaniu z wcześniejszymi szczepieniami lub też brak jest jasnego związku na powiązanie FISS z podawaniem innych produktów leczniczych niż szczepionki przeciwko wściekliznie i białaczce kotów, niektórzy autorzy w dalszym ciągu sugerują nazwy mięsaki powiązane ze szczepieniami (vaccine-associated sarcomas; 11) lub mięsaki poszczepienne (postvaccinal sarcomas; 12). Chociaż nie istnieje oficjalna polska nazwa tego typu nowotworów, wydaje się, że określenie sugerowane przez piszącego ten artykuł – mięsaki poiniekcyjne kotów – jest zasadna (wydaje się, że też bardziej prawidłowa niż tłumaczenie z języka angielskiego – mięsaki związane z miejscami iniekcji u kotów – z kolei ta nazwa w przypadku, gdy nie udało się potwierdzić związku między mięsakiem a faktem iniekcji, wydaje się bardziej słuszną), a inne określenia raczej nie powinny być już używane. W literaturze opisano też przypadek włókniakomięsaka z morfologicznymi, histologicznymi i immunohistochemicznymi cechami typowymi dla mięsaków poiniekcyjnych, który rozwijał się dookoła mikroczipu, wszczepionego kotu około 4 lat przed rozpoznaniem nowotworu (13). W jednym z badań wykazano, z kolei, że częstotliwość iniekcji podskórnych leków zawierających długo działające glikokortykosteroidy była większa u kotów, u których doszło do rozwoju mięsaka poiniekcyjnego w okolicy międzyłopatkowej, niż u kotów z grupy kontrolnej (czyli kotów bez mięsaków poiniekcyjnych; 14).

Mięsaki poiniekcyjne u kotów charakteryzuje długi okres utajenia (czas od zaistnienia bodźca, który zapoczątkował proces transformacji nowotworowej, do klinicznego ujawnienia się choroby), szybki wzrost, agresywny wzrost miejscowy z wysokim ryzykiem powstania wznowy pooperacyjnej i niską/umiarkowaną tendencją do powstania przerzutów (1). Dokładny patomechanizm rozwoju FISS nie jest jasny, jednak wydaje się, że bez względu na czynniki inicjujące, u „genetycznie podatnych kotów” w miejscu pierwotnego uszkodzenia rozwija się przewlekły odczyn zapalny, przebiegający ze stymulowaną cytokinami prozapalnymi (takimi jak: TGF- α , FGF-b, PDGF) proliferacją fibroblastów i miofibroblastów (komórki wykazują markery typowe dla komórek mięśniowych – aktyna mięśni gładkich). Następnie w wymienionych proliferujących komórkach pojawiają się zmiany genetyczne, w tym zmiany w obrębie genów supresorowych (np. gen *TP53*;

choć udział tego genu w etiopatogenezie FISS u kotów nie był potwierdzony w badaniach autorów niemieckich; 2) oraz onkogenów (np. gen dla c-Kit), co z kolei prowadzi do powstania klonu zmutowanych komórek, z których rozwija się w pełni inwazyjny nowotwór złośliwy (1, 2, 15, 16). Przyjmując zasadę, że FISS rozwija się w ognisku zapalenia przewlekłego w reakcji na poiniekcyjne uszkodzenie tkanek, oszacowano, że mięsak poiniekcyjny rozwija się u jednego na 35–40 kotów z wcześniejszym poiniekcyjnym zapaleniem tkanki podskórnej (7).

Progresję nowotworu i jego wybitnie naciekowy charakter zapewniają, jak się wydaje, produkowane przez komórki nowotworowe enzymy degradujące macierz pozakomórkową, takie jak metaloproteinazy (MMP), a w szczególności żelatynazy MMP-2 i MMP-9, które rozkładają żelatynę (zdenaturowany kolagen) i umożliwiają komórkom nowotworowym naciekanie otaczających tkanek. Ekspresję żelatynaz stwierdzono badaniem za pomocą RT-PCR i metodą immunohistochemiczną w komórkach mięsaków poiniekcyjnych u kotów, z kolei immunokspresja MMP-9 była wyższa w przypadkach FISS, w porównaniu do kich mięsaków rozwijających się w miejscach, w których iniekcji podskórnych i domięśniowych się nie wykonuje, co sugeruje udział tych enzymów w szerzeniu się komórek nowotworowych w obrębie tkanek gospodarza (10, 17).

Występowanie i lokalizacja

Jednoznaczne określenie częstości występowania FISS jest trudne, według ostatnich badań rozpoznanie mięsaka poiniekcyjnego stawia się w około 13% (w zależności od roku badania od 6,8 do 21,1) wszystkich nowotworów skóry i tkanki podskórnej u kotów, przy czym częstość rozpoznawania mięsaków poiniekcyjnych u kotów nie zmienia się znacząco z czasem (12). W badaniach oceniających występowanie FISS w populacji kotów w Wielkiej Brytanii określono, że występują one z częstością od 1 na 50 000 zarejestrowanych kotów w lecznicach weterynaryjnych do 1 na 5000 kotów poddanych szczepieniom, co uznano za wartość bardzo niską (3). W badaniach własnych, stosując te same kryteria histologiczne, co w badaniach autorów brytyjskich, obejmujących 149 przypadków FISS rozpoznanych u kotów z Warszawy i okolic, mięsaki poiniekcyjne stanowiły 13,3% wszystkich zmian patologicznych u kotów ocenianych badaniem histopatologicznym oraz 45,08% zmian usuniętych ze skóry i tkanki podskórnej u tego gatunku zwierząt (8). W badaniach własnych oceniono też częstość

Feline injection-site sarcomas (FISSs) – characteristics and diagnosis

Sapierzyński R., Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This article aims at the presentation of soft tissue tumor in cats, that is apparently a consequence of repeated subcutaneous injections. Feline injection-site sarcomas (FISSs) are specific form of soft tissue sarcomas, characterized by aggressive biological behavior, high histological malignancy and considered to be connected with subcutaneous vaccinations, drugs injections and chronic inflammation of subcutaneous tissue. It seems that FISSs develop due to the malignant transformation of fibroblasts and myofibroblasts proliferating in areas of chronic inflammatory response mediated by pro-inflammatory cytokines, including FGF-b, TGF- α and PDGF. Specific localization with remarkable clinical characteristics (subcutaneous/cutaneous mass of palpable, firm consistency and cystic spaces in neoplastic mass), justifies FISSs assumption. Fine-needle biopsy, core-biopsy or surgical resection provide material for microscopic examination, which is the essential method of diagnosis. Histopathology of resected tumor gives information about its histotype, which is mostly fibrosarcoma, and less commonly osteosarcoma, undifferentiated sarcoma and chondrosarcoma, its histologic grade (I, II and III grade, of increased malignancy), and surgical margins, so this evaluation test should be performed with every FISS removed surgically.

Keywords: feline injection site sarcoma, soft tissue tumors, histopathology.

występowania mięsaków poiniekcyjnych w ogólnej populacji kotów, stanowiących pacjentów dwóch lecznic weterynaryjnych i stwierdzono, że w lecznicy, która prowadzi ogólną praktykę weterynaryjną w miejscowości podwarszawskiej, FISS stwierdzono u 0,16% pacjentów, z kolei w lecznicy, w której poza praktyką ogólną prowadzi się też praktykę onkologiczną rozpowszechnienie FISS w populacji zarejestrowanych kotów wyniosło 1,45% (8). Z powyższych danych wynika, że chociaż mięsaki poiniekcyjne nie są bardzo często rozpoznawane w populacji kotów trafiających do lecznic weterynaryjnych, to stanowią dużą pulę (niemal połowę) zmian patologicznych ze skóry i tkanki podskórnej. W oparciu o liczbę wykonywanych badań histopatologicznych szacuje się, że w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych każdego roku rozpoznaje się odpowiednio 300–500 i 2000 nowych przypadków mięsaków poiniekcyjnych, jednak jest wysoce prawdopodobne, że liczby te są wyższe (12).

Wydaje się, że wiedza na temat mięsaków poiniekcyjnych u kotów jest powszechnie znana, a wnioski płynące z przeprowadzonych badań, które dotyczą postępowania mającego na celu zminimalizować ten niezwykle niebezpieczny dla pacjenta uboczny skutek szczepień i iniekcji podskórnych, są akceptowane i wdrażane przez lekarzy praktyków. Według zaleceń organizacji zrzeszających lekarzy weterynarii, których celem jest między innymi dbałość o rozpowszechnianie wiedzy na temat możliwości minimalizowania ryzyka związanego z omawianymi zmianami, wszelkie iniekcje dokonywane u kotów (bez względu, czy są to szczepienia, czy nie) winny być wykonywane w te części ciała, w przypadku których w razie pojawienia się FISS możliwa będzie doszczętna resekcja zmiany, tzn. z zachowaniem szerokiego (3–5 cm szerokości) marginesu tkanek makroskopowo niezmiennych (18). Do takich miejsc należą obwodowe odcinki kończyn oraz ściana brzucha. O tym, że nie wszyscy praktykujący lekarze mają świadomość istniejącego zagrożenia lub też nie przestrzegają sensownych, jak się wydaje, zaleceń świadczyć mogą wyniki badań, które ukazują lokalizację mięsaków poiniekcyjnych. O ile z danych uzyskanych przez autorów amerykańskich wynika, że zwiększa się liczba przypadków FISS zlokalizowanych w obrębie kończyn miednicznych i na ścianie brzucha, a wyraźnie zmniejsza się lokalizacja „okołołopatkowa” (pięciokrotne zmniejszenie częstości występowania w tej lokalizacji), to w badaniach autorów brytyjskich zdecydowanie najwięcej guzów rozpoznano w okolicy międzyłopatkowej – aż 85% (19, 20). W badaniach autorów włoskich najwięcej zmian około 75% guzów zlokalizowanych było w okolicy międzyłopatkowej lub okołokręgosłupowej (5). W badaniach własnych, w których analizowano materiał z okresu 2008–2014, „niekorzystnie” zlokalizowane mięsaki poiniecyjne (okolica okołółopatkowa, szyja, ściana klatki piersiowej, okolica łędźwiowo-krzyżowa) rozpoznano aż w 83% przypadków, z kolei lokalizację „korzystną” (kończyny miedniczne, ściana brzucha) stwierdzono u pozostałych 17% pacjentów (8). Za zwiększeniem świadomości lekarzy weterynarii w krajach Ameryki Północnej w zakresie FISS oprócz wyżej cytowanych badań autorów amerykańskich świadczyć mogą też badania autorów kanadyjskich, którzy wykazali, że zwiększyła się liczba histologicznych rozpoznań poszczepiennego zapalenia tkanki podskórnej, co wskazuje na zwiększone zainteresowanie lekarzy praktyków oraz właścicieli obecnością zmian pojawiających się w miejscach zwyczajowo wykonywanych iniekcji (12).

Kryteria rozpoznania

Zgodnie z definicją do rozpoznania „feline injection-site sarcoma” upoważnia stwierdzenie nowotworu pochodzenia mezenchymalnego o wysokim stopniu złośliwości histologicznej w miejscu, w którym zwyczajowo wykonuje się iniekcje podskórne u kotów (1, 7, 8, 9, 11, 12). Jednak niektórzy autorzy podkreślają konieczność udowodnienia powiązania pomiędzy obecnością nowotworu a wcześniej wykonanym szczepieniem przeciwko wściekliźnie lub białaczce kotów (12). Stosując ogólnie przyjęte kryteria klasyfikacji mięsaków tkanek miękkich w zdecydowanej większości przypadków, są to zmiany o umiarkowanej lub wysokiej złośliwości histologicznej (zazwyczaj 2 i 3 stopień złośliwości histologicznej; 18).

Obecnie prowadzone są badania nad opracowaniem histopatologicznych kryteriów, które umożliwiłyby jednoznaczne rozpoznanie FISS, według założeń wstępnych do rozpoznania mięsaka poiniekcyjnego niezbędne jest wykazanie co najmniej 7 z 10 cech histologicznych, do których należą: skupiska limfocytów (ryc. 1), obecność naciekania tkanek otaczających przez komórki nowotworowe, obecność ognisk martwicy w mięszu guza (ryc. 2), obecność obszarów bliznowatych w tkankach otaczających, obecność nacieku zapalnego w tkankach otaczających, obecność adiuwantu w makrofagach, umiarkowany lub wysoki indeks mitotyczny, obecność wielojądrowych komórek olbrzymich (ryc. 3; 3). W badaniach własnych oceniających cechy histologiczne FISS obecność struktur cytoplazmatycznych sugerujących adiuwant szczepionkowy obserwowano w 42% guzów, przy czym inni autorzy obecności owego materiału nie obserwowali w żadnym przypadku (4, 8).

Obraz kliniczny

Mięsaki poiniecyjne kotów są najczęściej pojedynczymi guzami (ryc. 4), rzadko mają postać wieloguzkową, o średniej wielkości („najdłuższa” średnica) 4–5 cm (od 1,5 do 15 cm), w badaniach własnych guzy były zazwyczaj określone jako średniej wielkości (średnica 2–5 cm) lub duże (średnica powyżej 5 cm), nieco rzadziej zmiana była mała (poniżej 2 cm średnicy; 4, 5, 8, 10). Zdecydowana większość guzów (powyżej 70–80%) cechuje się twardą konsystencją oraz związaniem z tkankami otaczającymi, a w 30–58% przypadków obserwuje się obecność obszarów pseudotorbielowatych w mięszu guza, wypełnionych wodnistym lub ciągliwym białym lub brązowoszarym płynem, a w części przypadków stwierdza się też owrzodzenie powierzchni guza (ryc. 5; 1, 5, 7, 8, 21). W ocenie klinicznej/

makroskopowej guzy wydają się dobrze ograniczone – mają bowiem wyraźne brzożgi, wyczuwalne w czasie badania palpacyjnego, jednak komórki mięszu zazwyczaj naciekają tkanki otaczające (nacieki w formie „macek”), czego nie sposób wykryć badaniem za pomocą dotyku czy wzroku (np. w czasie zabiegu chirurgicznego; 18). W wielu przypadkach mięsz guza styka się z kośćmi leżącymi poniżej nowotworu, jednak cechy osteolizy w badaniu rentgenowskim są najczęściej niewykrywalne (4).

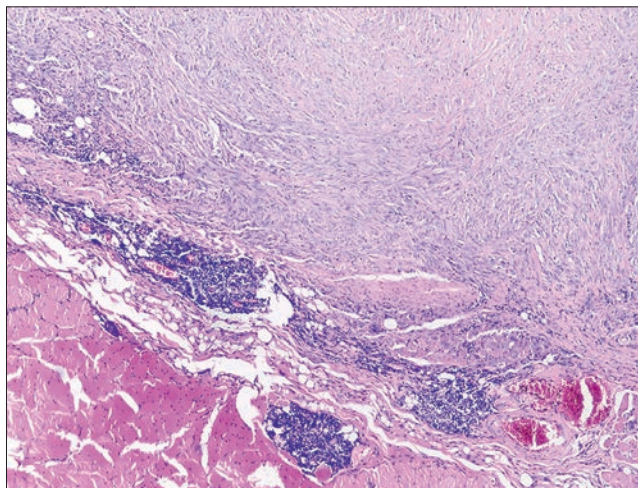
Zasady monitoringu poszczepiennego u kotów – „zasada 3-2-1”

W przypadku stwierdzenia u kota zmiany guzkowatej lub twardego obrzęknięcia tkanki podskórnej, które zlokalizowane są w miejscach, gdzie wykonano iniekcję podskórną, powinny być one poddane biopsji lub doszczętniej resekcji, jeżeli:

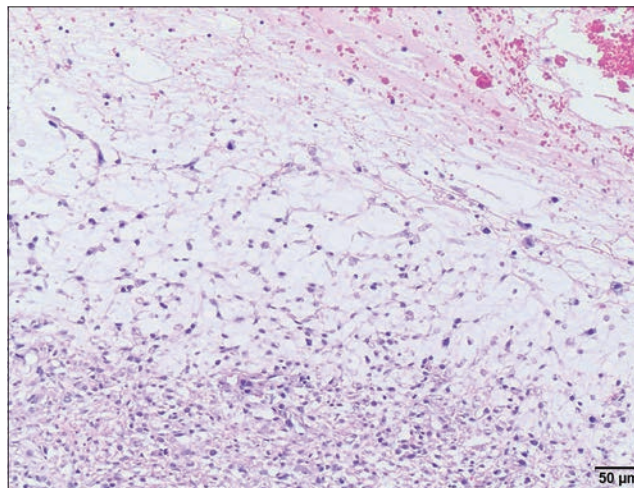
- zmiana utrzymuje się dłużej niż 3 miesiące od wcześniejszej iniekcji/w tym szczepienia,
- średnica zmiany przekracza 2 cm,
- zmiana zaczyna się powiększać w czasie 1 miesiąca od iniekcji.

Rozpoznanie

Charakterystyczna lokalizacja oraz opisany powyżej charakter i wygląd makroskopowy guza pozwalają z dużą dozą prawdopodobieństwa podejrzewać mięsaka poiniekcyjnego u kota. Chociaż niektórzy autorzy sugerują słabą (w jednym z badań u 6 kotów z FISS, u których dokonano biopsji cienkoigłowej nie uzyskano rozpoznania cytologicznego; 4) lub umiarkowaną przydatność badania cytologicznego w rozpoznaniu mięsaków poiniekcyjnych u kotów (wyniki diagnostyczne uzyskano w 50% przypadków; 1), analiza własnych wyników pokazuje, że wcale tak nie musi być (8). W celu określenia przydatności badania cytologicznego w przedoperacyjnej diagnostyce mięsaków poiniekcyjnych u kotów w badaniach własnych przeprowadzono analizę obrazu cytologicznego mięsaków poiniekcyjnych, których charakter potwierdzono badaniem histopatologicznym (8). Do cech cytologicznych, które zazwyczaj stwierdzano w przypadku FISS, należały: cechy martwicy guza (obecność bogatobiałkowego płynu oraz kruszywa komórkowego), obecność neutrofilów, obecność limfocytów, jednak najczęściej powtarzalnymi były obecność makrokariozy (jąder olbrzymich – widocznych w 25 na 26 przypadków; ryc. 6) oraz znaczny pleomorfizm komórkowy (obecny we wszystkich badanych przypadkach; 8). Może być zaskakujące, że cechy cytologiczne uznawane za typowe dla FISS, takie jak obecność wielojądrowych komórek olbrzymich oraz makrofagów zawierających materiał, który może być utożsamiany



Ryc. 1. Obraz mikroskopowy FISS – w górnej części ryciny widoczne komórki nowotworowe, widoczny naciek komórek zapalnych – głównie limfocytów, które tworzą struktury grudkowe. Barwienie hematoksylina-eoazy, powiększenie 40×



Ryc. 2. Obraz mikroskopowy FISS – w górnej części ryciny widoczne komórki nowotworowe, które ulegają martwicy, w górnym prawym rogu obecne też wylewy krwi. Barwienie hematoksylina-eoazy, powiększenie 100×

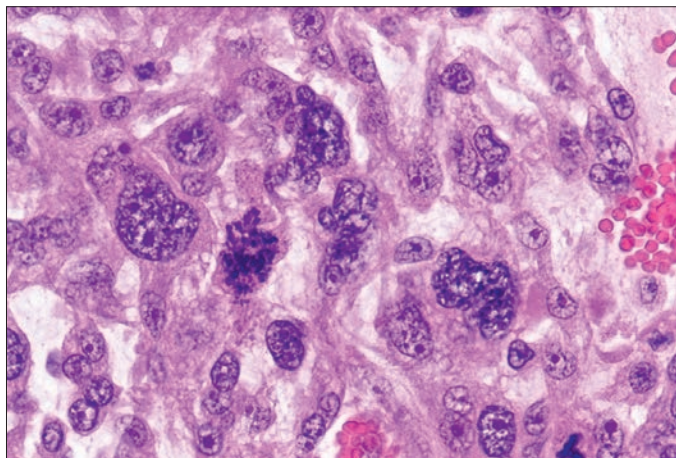
z adiuwantem szczepionkowym, stwierdzano jedynie w około 50% mięsaków poiniekcyjnych (8). Co istotne, materiał uznano za diagnostyczny we wszystkich badanych przypadkach, jednak co warto zaznaczyć, pośród przesyłanych lub pobieranych rozmazów od jednego pacjenta część nie miała wartości diagnostycznej, co wskazuje na potrzebę pobierania licznych próbek z różnych obszarów guza, z unikaniem tych, które są miękkie lub chlebocące (najczęściej zawierają płynny materiał ubogi w komórki). Celowe w takich przypadkach wydaje się pobieranie materiału z litych obszarów guza, najlepiej pod kontrolą ultrasonografu.

Podstawową metodą rozpoznawania FISS u kotów jest badanie histopatologiczne tkanek guza pobranych/usuniętych chirurgicznie, przy czym polecaną metodą pobierania materiału jest biopsja wycięciowa lub biopsja gruboigłowa (4). Biopsja wycinkowa nie jest raczej polecana, bowiem może się ona wiązać z pojawieniem

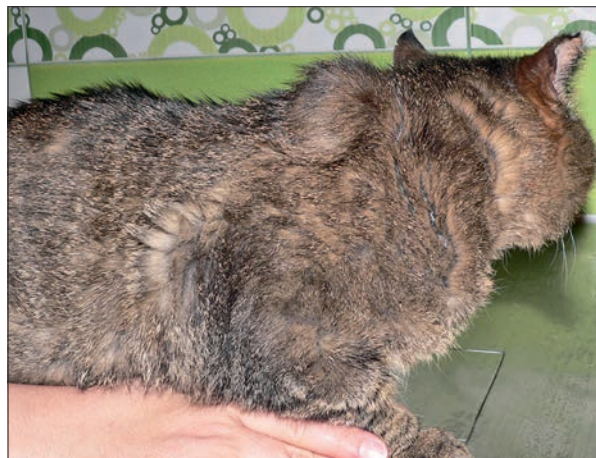
się rozrostu wieloguzkowego oraz bardziej naciekowego charakteru wzrostu komórek guza (4). Z kolei przy biopsji gruboigłowej istnieje duże ryzyko wyniku fałszywie ujemnego, co ma związek z heterogenną strukturą guza i możliwością pobrania jedynie fragmentów zmiany zawierającej obszary martwicy lub przewlekłej reakcji zapalnej (1). Parametry, które stanowią pełny opis histologiczny materiału pobranego/usuniętego w czasie zabiegu chirurgicznej resekcji, przedstawiono poniżej.

Według aktualnych poglądów najlepszą metodą oceny miejscowego zasięgu choroby oraz zajęcia płuc jest badanie za pomocą technik obrazowania, szczególnie za pomocą tomografii komputerowej (TK) lub badania rezonansem magnetycznym (MRI). Badania te pozwalają na obiektywną ocenę miejscowego zasięgu choroby, w tym naciekanie leżących poniżej powięzi, mięśni oraz kości, z jednoczesną oceną występowania przerzutów miejscowych, przerzutów do regionalnych węzłów

chłonnych (w tym tych niedostępnych do bezpośredniego badania) oraz narządów odległych (5, 22, 23). Badania porównawcze wykazały znaczną przewagę tomografii komputerowej w stosunku do oceny klinicznej odnośnie do wielkości guza, a także występowania naciekowego wzrostu mięsaka w obrębie tkanek otaczających lub też zmian okołonowotworowych (wtórne ogniska nowotworowe czy ogniska zapalenia tkanki podskórnej; 22, 23). Niestety, nawet użycie technik, takich jak TK i MRI, nie umożliwia określenia charakteru owych zmian okołonowotworowych, o ich naturze zdecydować może jedynie badanie histopatologiczne (23). Badania z użyciem tomografii komputerowej nie wykazały statystycznie istotnych różnic odnośnie do charakteru guza w zależności od tego, czy mięsak był pierwotną zmianą, czy też wznową pooperacyjną (21). W badaniu tomograficznym FISS mają zazwyczaj słabo odgraniczone brzozy, nieregularny kształt, często wielopłatowy, niekiedy



Ryc. 3. Obraz mikroskopowy FISS – przy dużym powiększeniu widoczne są pleomorficzne komórki nowotworowe, o jądrach różnej wielkości, często olbrzymich, jąderka są wyraźne. Na lewo od centrum widoczna atypowa figura mitotyczna, a na prawo od niej dwie wielojądrowe komórki olbrzymie. Barwienie hematoksylina-eoazy, powiększenie 400×



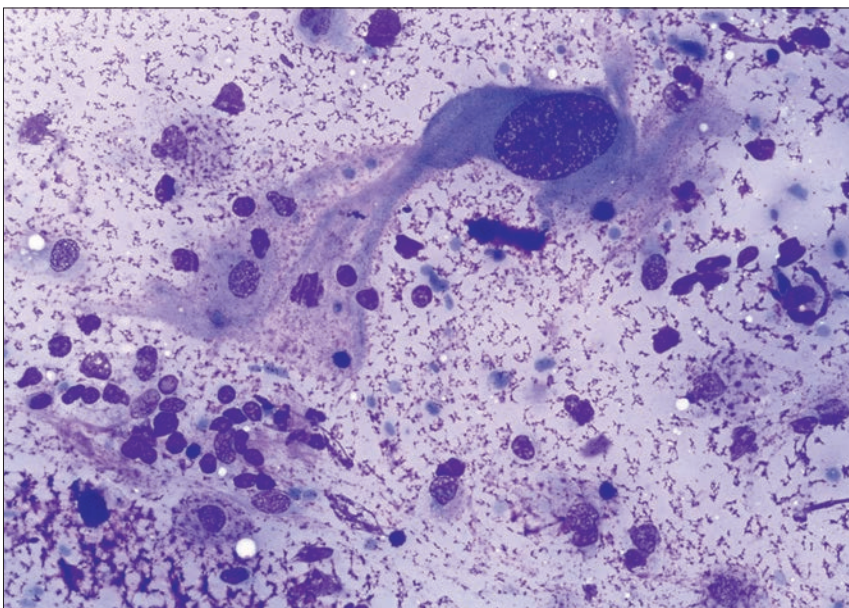
Ryc. 4. Obraz kliniczny kota z FISS – widoczna deformacja w okolicy międzyłopatkowej



Ryc. 5. Obraz kliniczny kota z FISS – zmiana zlokalizowana na prawej łopacie, obecność powierzchownej martwicy to dość typowa cecha mięsaka poiniekcyjnego u kotów

przyjmują płaską formę, a w ponad połowie przypadków heterogenną strukturę (21). Co ważne, TK umożliwia ocenę tkanek zlokalizowanych dookoła guza nowotworowego, co jest o tyle istotne, że w ten sposób można zidentyfikować obecność bogatounaczyniowej tkanki łącznej objętej procesem zapalnym. Obszar owej tkanki winien być poddany resekcji w czasie zabiegu chirurgicznego, jednak nie różni się on w konsystencji od tkanek niezmiennych, przez co chirurg w czasie zabiegu może uznać go za nieobjęty zmianami, co będzie skutkowało uzyskaniem zbyt wąskiego marginesu tkanek zdrowych (5). W badaniach Zardo i wsp. (21) obecność „palczastych” pasm mięszu nowotworu

wnikających do otaczających tkanek obserwowano we wszystkich przypadkach mięsaków poiniekcyjnych, zarówno guzów pierwotnych, jak i wznów po niedoszczętej resekcji chirurgicznej. Z kolei przerzuty miejscowe (tzw. guzki satelitarne) stwierdza się dość często w przypadkach wznowy chirurgicznej – w ponad połowie mięsaków, które odrosły po zabiegu chirurgicznym (21). Rozwiązaniem w przypadku braku możliwości badania tomograficznego może być badanie ultrasonograficzne. Badanie to pozwala wykazać nieprawidłowości wskazujące na obecność FISS, do których należą mieszana echogeniczność nowotworu, obecność nieregularnych brzegów, obecność centralnej



Ryc. 6. Obraz cytologiczny FISS – widoczne dość liczne komórki nowotworowe (widoczne głównie ich jądra komórkowe), jednak uwagę zwraca komórka olbrzymia o obfitej wydłużonej, „welonowatej” cytoplazmie oraz olbrzymim owalnego kształtu jądrem komórkowym, z widocznymi jąderkami. Barwienie odczynnikiem Giemsa, powiększenie 400×

martwicy rozplywnej (ponad 80% przypadków), a także, co istotne, faktu wnikańcia pasm nowotworowych do otaczającej tkanki podskórnej i mięśni (21).

Obraz mikroskopowy

W przypadku mięsaków poiniekcyjnych u kotów badanie histopatologiczne obejmuje następujące parametry: typ histologiczny nowotworu, stopień histologicznej złośliwości, stopień naciekania tkanek, doszczętność zabiegu chirurgicznego.

Typ histologiczny nowotworu

Mięsaki poiniekcyjne u kotów mają najczęściej charakter włókniakomięsaków (w badaniach własnych było to 72% FISS), rzadziej są to mięsaki niezróżnicowane, tłuszczakomięsaki, kostniakomięsaki (**ryc. 7**), chrzęstniakomięsaki (**ryc. 8**), mięsaki z miofibroblastów (*myofibrosarcoma*), mięśniaki prążkowanokomórkowe, śluzakomięsaki czy mięśniaki gładkokomórkowe mięsakowe (1, 8, 21). Ostatnio opisano też przypadki chłoniaków o wysokiej złośliwości (najczęściej chłoniaki rozlane z dużych komórek B i anaplastyczne chłoniaki z komórek T), rozwijające się w obrębie tkanki podskórnej w miejscach, w których wykonuje się iniekcje u kotów, guzy te mają cechy kliniczne i mikroskopowe typowe dla FISS (24).

Stopień histologicznej złośliwości

Niestety, jak dotąd nie udało się opracować systemu klasyfikacji histologicznej FISS, który miałby znaczenie rokownicze (1, 10). W analizie histologicznej pod uwagę brano takie parametry, jak: obecność i rozległość obszarów martwicy, wartość indeksów mitotycznych, pleomorfizm komórkowy, obecność wielojądrowych komórek olbrzymich, obecność lub nasilenie nacieku zapalnego czy unaczynienie guza (1). W **tabeli 1** zaprezentowano kryteria oceny stopnia histologicznej złośliwości mięsaków tkanek miękkich, który jest powszechnie używany w przypadku FISS.

Stopień naciekania tkanek

Parametr ten uwzględnia, jak głęboko komórki nowotworowe naciekają leżące poniżej struktury: naciekanie skóry właściwej, naciekanie tkanki podskórnej i naciekanie mięśni.

Ocena czystości marginesów chirurgicznych

Badanie to uwzględnia, czy komórki z cechami komórek nowotworowych znajdują się na granicy wycinka (ocena winna być

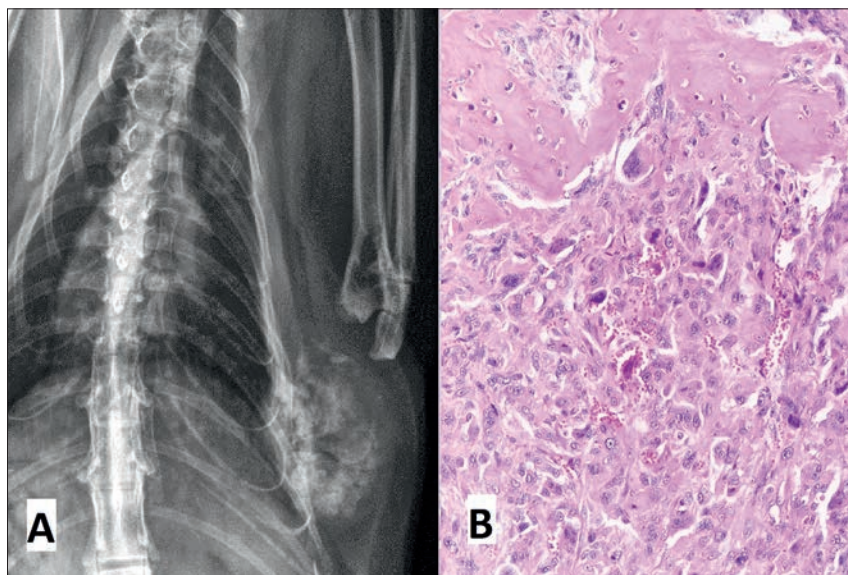
przeprowadzona we wszystkich kierunkach – bocznie i dolnie), a jeżeli nie są obecne, to jaki jest dystans mięszu guza do marginesu wycinka. Za brzegi czyste uznaje się te przypadki, gdy komórki nowotworowe znajdują się w odległości powyżej 3 mm od marginesu wycinka, w przypadku gdy komórki nowotworowe znajdują się w odległości mniejszej niż 3 mm, uznaje się je jako czyste, ale wąskie (10).

Czynniki rokownicze

Ogólnie przyjętym sposobem postępowania w przypadku mięsaków poiniekcyjnych u kotów jest radykalny zabieg chirurgiczny, o ile to możliwe połączony z pooperacyjną radioterapią lub immunoterapią (4, 7, 25). Zabieg chirurgiczny powinien mieć charakter radykalny, niezbędne jest uzyskanie marginesu prawidłowo wyglądającej tkanki o szerokości 3, a najlepiej 5 cm, z jednoczesnym usunięciem co najmniej jednej powięzi poniżej guza, a według nowszych zaleceń usunięcie jednej, a najlepiej dwóch warstw mięśni nieobjętych naciekiem nowotworowym (22). Jednak nawet po radykalnej resekcji chirurgicznej (zachowanie czystych, szerokich marginesów chirurgicznych) istnieje wysokie ryzyko powstania wznowy pooperacyjnej (45–70% przypadków), średnio po 6 miesiącach od zabiegu, jednak, co należy podkreślić, w przypadku FISS obserwuje się niskie lub umiarkowane ryzyko powstania przerzutów (od 0 do 28% przypadków; 1, 4, 7, 10). W części przypadków lokalizacja guza lub zaawansowanie procesu uniemożliwia przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego – guz jest nieoperacyjny – mediana czasu przeżycia w takich przypadkach wynosi około 4 miesięcy.

Wytyczne do postępowania chirurgicznego u kotów z mięsakiem poiniekcyjnym (1, 7)

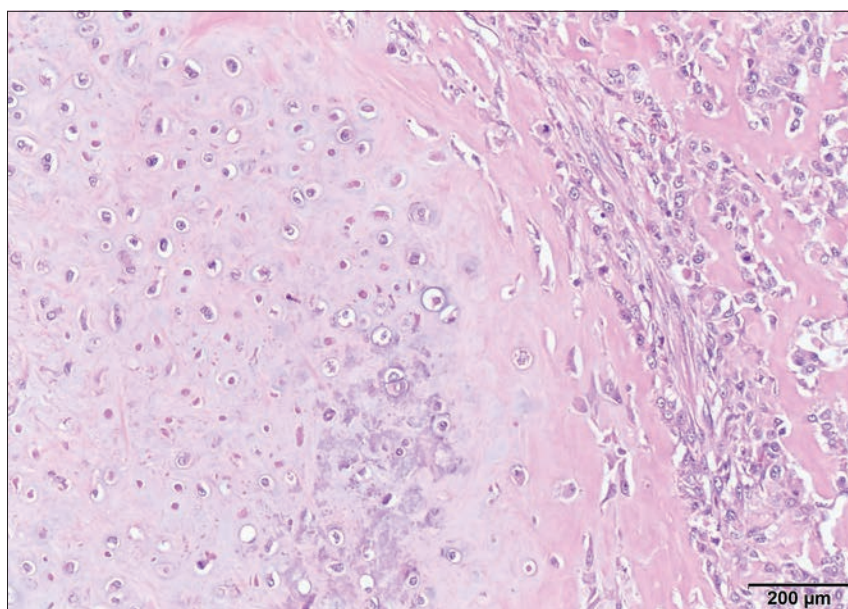
- Przed planowanym zabiegiem chirurgicznym wskazana jest **ocena miejscowego zasięgu choroby** za pomocą tomografii komputerowej.
- Rutynowe winno być wykonanie badania RTG klatki piersiowej – przynajmniej w projekcji lewo- i prawostronnej lub też badanie TK klatki piersiowej – **ocena występowania przerzutów**.
- Zabieg chirurgiczny powinien mieć charakter radykalny, niezbędne jest **uzyskanie marginesu prawidłowo wyglądającej tkanki o szerokości 3, a najlepiej 5 cm**, z jednoczesnym usunięciem co najmniej jednej powięzi poniżej guza, a według nowszych zaleceń usunięcie jednej, a najlepiej dwóch warstw mięśni nieobjętych naciekiem nowotworowym.
- O ile wskazane, zalecane są takie procedury, jak **amputacja kończyny, usunięcie żebra/zeber, częściowa lub całkowita skapulektomia, resekcja wyrostków kolczystych kręgow**.
- Wyniki leczenia chirurgicznego są najlepsze, jeżeli uda się przeprowadzić **pełną resekcję guza już w czasie pierwszego zabiegu przez chirurga specjalistę** z doświadczeniem w zabiegach radykalnych.



Ryc. 7. Przykład mięsaka poiniekcyjnego o charakterze kostniakiomięsaka. Na rycinie A zaprezentowano zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej kota z guzem zlokalizowanym na ścianie klatki piersiowej – widoczna mineralizacja zmiany. Na rycinie B widoczny obraz mikroskopowy tego przypadku – w górnej części ryciny widoczne beleczki nowotworowego osteoidu, nieco poniżej kilka komórek w typie osteoklastów. Barwienie hematoksylina-eoźna, powiększenie 200×

W 2008 r. opublikowano pracę, gdzie przeanalizowano możliwe czynniki, które wykazywałyby przydatność rokowniczą u kotów z mięsakiem poiniekcyjnym (25). W badaniach tych punktem odniesienia do oceny czynników rokowniczych były występowanie wznowy pooperacyjnej oraz przerzutów odległych (w badaniu tym wznowę miejscową i przerzuty regionalne lub odległe obserwowano u odpowiednio 39% i 21% kotów), w powiązaniu z różnymi potencjalnymi czynnikami rokowniczymi. Nie wykazano, aby istniał związek pomiędzy efektami leczenia a takimi parametrami, jak płeć, wiek,

średnica guza, rodzaj zastosowanej terapii (sam zabieg chirurgiczny vs. zabieg chirurgiczny plus chemioterapia adiuwantowa) oraz fakt, czy była to pierwsza resekcja, czy też operacja wznowy chirurgicznej (25). Do czynników o przydatności rokowniczej, które korelowały z długością czasu przeżycia, należą występowanie wznowy miejscowej (mediana okresu przeżycia dla kotów bez wznowy i ze wznową, odpowiednio 36 i 12 miesięcy) oraz przerzutów odległych (mediana okresu przeżycia dla kotów bez przerzutów i z przerzutami, odpowiednio 31 i 5,5 miesiąca). Wykazano też, że



Ryc. 8. Przykład mięsaka poiniekcyjnego o charakterze kostniakochrzęstniakiomięsaka – zaprezentowany obraz mikroskopowy ukazuje obszary różnicowania w kierunku tkanki chrzęstnej, a w prawej części ryciny widoczne beleczki utworzone z nowotworowego osteoidu. Barwienie hematoksylina-eoźna, powiększenie 200×

Tabela 1. Parametry określania stopnia złośliwości histologicznej mięsaków tkanek miękkich

Analizowany parametr i liczba punktów	Wynik analizy mikroskopowej
Indeks mitotyczny – ocena liczby figur mitotycznych w 10 polach widzenia, przy powiększeniu obiektywu 40 (pole powierzchni obrazu mikroskopowego 2,37 mm ²). Ocenę rozpoczyna się od miejsc o największym nasileniu proliferacji oraz nie uwzględnia obszarów objętych martwicą ani silnym procesem zapalnym	
1	0-9
2	10-19
3	>19
Martwica w mięszu guza	
0	brak obszarów martwicy
1	≤50% powierzchni guza
2	>50% powierzchni guza
Stopień zróżnicowania komórek nowotworowych	
1	dobrze zróżnicowanie
2	umiarkowane zróżnicowanie
3	słabe zróżnicowanie
Sumaryczny wynik stopnia zróżnicowania histologicznego mięsaka	
Stopień 1	≤ 3
Stopień 2	4-5
Stopień 3	≥ 6

przerzuty zdarzają się częściej u pacjentów z guzami o najwyższym (III) stopniu złośliwości chirurgicznej (25), jednak przy założeniu, że istnieją pewne kontrowersje odnośnie do zastosowania klasyfikacji histologicznej opracowanej dla mięsaków tkanek miękkich w przypadkach FISS (26). Giudice i wsp. (18) zastosowali system klasyfikacji stopnia histologicznej złośliwości mięsaków poiniekcyjnych, który opierał się głównie na ocenie aktywności proliferacyjnej (mierzonej za pomocą oceny indeksów mitotycznych) oraz rozległości pól martwicy w mięszu guza, jednak autorzy ci nie wykazali przydatności rokowniczej tego systemu klasyfikacji odnośnie do występowania wznowy miejscowej.

W badaniach Porcellato i wsp. (10) wykazano, że ryzyko pojawienia się wznowy u kotów z guzami o większej średnicy (średnica oceniana w materiale utrwalonym w formalinie) było o 1,7 razy wyższe niż u osobników o guzie o mniejszej średnicy (średnica graniczna wynosiła 3,75 cm). Autorzy pracy zastrzegają jednak, że w związku z możliwym obkurczeniem się guza w trakcie utrwalania w formalinie, podawana przez nich średnica graniczna nie może być jednoznacznie uwzględniana w ocenie ryzyka w trakcie badania klinicznego pacjenta (10). Jedynym parametrem histologicznym, który umożliwiał przewidywanie pojawienia się wznowy pooperacyjnej, była ocena indeksów mitotycznych – ryzyko wznowy pooperacyjnej było wyższe w przypadkach, gdy liczba figur mitotycznych w 10 polach widzenia (10xhpf) była równa lub przekraczała 20 (10). Parametr ten korelował ponadto z długością okresu przeżycia kotów z FISS.

W 2010 r. opublikowano wyniki pracy, której celem była analiza zastosowania **badania histopatologicznego metodą 3D** (trójwymiarowa ocena resekowanego materiału – pozwala ocenić wszystkie marginesy chirurgiczne pod kątem doszczętności zabiegu chirurgicznego – obecność komórek nowotworowych na granicy wycinka) do prognozowania wystąpienia wznowy chirurgicznej po radykalnej resekcji mięsaków poiniekcyjnych u kotów (18). W procedurze 3D do analizy histologicznej do badania mikroskopowego pobiera się materiał z całego obwodu resekowanego guza wraz z otaczającą go skórą oraz dodatkowo ocenia jego dolny brzeg. Analiza ta wymaga jednak specjalnego zabezpieczenia usuniętego materiału, rozpięcia go przed umieszczeniem w formalinie na płycie z korka lub styropianu, tak aby nie doszło do jego zdeformowania, co uniemożliwi precyzyjną orientację oraz ocenę poszczególnych brzegów. Niestety, procedura 3D wymaga pobrania licznych wycinków z przesłanego materiału – w omawianym badaniu było to średnio 11 wycinków (w zależności od wielkości resektu chirurgicznego od 4 do 19), co zwiększa pracochłonność, a co za tym idzie: znacznie podnosi koszty (18). W badaniu tym analizę czystości brzegów chirurgicznych przeprowadzono w przypadku 48 FISS i wykazano obecność czystych brzegów (zabieg chirurgiczny doszczętny) w 66,6% mięsaków, a w pozostałych (33,3% przypadków) stwierdzono naciekanie marginesów wycinka przez komórki nowotworowe (zabieg chirurgiczny niedoszczętny). W dalszym etapie badania stwierdzono wznowę chirurgiczną w 19% przypadków,

w których brzegi chirurgiczne uznano za „czyste” oraz w 69% przypadków, w których zabieg chirurgiczny uznano za niedoszczętny (stwierdzono komórki nowotworowe w obrębie marginesów wycinka; 18). Analiza statystyczna wyników tego badania wykazała istotną różnicę dla ryzyka pojawienia się wznowy pooperacyjnej w zależności od czystości brzegów chirurgicznych (ryzyko wznowy pooperacyjnej w przypadku niedoszczętnego zabiegu chirurgicznego było 10-krotnie wyższe niż w przypadkach, gdy komórek nowotworowych w obrębie granicy wycinka nie obserwowano; 18). Jednak należy pamiętać, że ryzyko powstania wznowy chirurgicznej jest możliwe nawet w przypadku, gdy udało się uzyskać czyste brzegi chirurgiczne, i odwrotnie: nie w każdym przypadku, gdy zabieg uznano za niedoszczętny, wznowę chirurgiczną się obserwuje (w cytowanym badaniu było to aż 30% przypadków FISS; 18). Z kolei w innym badaniu nie wykazano, aby doszczętność zabiegu chirurgicznego (brzegi chirurgiczne wolne od komórek nowotworowych) miała wpływ na pojawienie się wznowy, jednak w badaniu tym nie stosowano procedury 3D, a ponadto za zabieg doszczętny uznano te przypadki, w których dystans pomiędzy marginesem wycinka a komórkami nowotworowymi wynosił 3 mm (brzegi chirurgiczne czyste, jednak margines wąski; 10). Wykazano też, że metoda pobierania materiału do przedoperacyjnego badania histopatologicznego nie miała wpływu na wyniki leczenia chirurgicznego, mianowicie, mediana okresu przeżycia kotów, u których przed zabiegiem doszczętny resekcji przeprowadzono biopsję wycinkową (usunięto część guza), nie różniła się od uzyskanej u kotów, u których przed zabiegiem wykonano biopsję wycięciową (wąska resekcja całego guza; 4).

Co istotne, nie wykazano związku pomiędzy ryzykiem pojawienia się wznowy chirurgicznej a stopniem złośliwości histologicznej nowotworu FISS (10, 18). Jest wysoce prawdopodobne, że stosowany powszechnie system klasyfikacji histologicznej mięsaków tkanek miękkich przydatny prognostycznie u psów i ludzi, nie jest odpowiedni w przypadku mięsaków poiniekcyjnych u kotów i winien być udoskonalony lub opracowany od podstaw. Nie wykazano także przydatności rokowniczej barwienia immunohistochemicznego, które umożliwia precyzyjną ocenę nasilenia proliferacji komórek nowotworowych (oceny ekspresji antygenu Ki67) lub też potencjalnej zdolności do naciekania tkanek otaczających mięsz guza (ocena ekspresji metaloproteinaz – MMP-2 i MMP-9 oraz ich inhibitorów – TIMP-2).

Wytyczne, których wdrożenie może minimalizować ryzyko pojawienia się mięsaka poiniekcyjnego u kota oraz ułatwić postępowanie w przypadku jego wystąpienia (7)

- Iniekcje powinny być wykonywane w te części ciała, w przypadku których zabieg chirurgiczny będzie dawał szansę doszczętniej resekcji ewentualnego FISS (unikanie okolicy międzyopatkowej, krzyżowo-lędźwiowej, pośladkowej; preferowane obwodowe części kończyn, ściana brzucha).
- Dobór planu szczepień dla każdego kota indywidualnie (unikanie szczepienia kotów, u których ryzyko zarażenia się daną chorobą jest minimalne lub żadne, np. koty niewychodzące na dwór nie muszą być szczepione przeciwko wściekliźnie).
- Przed podaniem szczepionki preparat powinien być podgrzany do temperatury pokojowej.
- W każdym przypadku, gdy to możliwe, powinno się wykonywać iniekcje podskórne, zamiast domięśniowych (guz w tkance podskórnej jest łatwiejszy do wykrycia niż zlokalizowany głęboko w mięśniach).
- Preferowane powinny być: szczepionki bez adiuwantu glinowego, szczepionki rekombinowane oraz szczepionki wyzwalające długotrwałą odpowiedź immunologiczną.
- Wdrożenie monitoringu poszczepiennego u każdego kota (patrz zasada 3-2-1).

Piśmiennictwo

- Martano M., Morello E., Buracco P.: Feline injection-site sarcoma: past, present and future perspectives. *Vet. J.* 2011, **188**, 136–141.
- Mucha D., Laberke S., Meyer S., Hirschberger J.: Lack of association between p53 SNP and FISS in a cat population from Germany. *Vet. Comp. Oncol.* 2012, **12**, 130–137.
- Dean R.S., Pfeiffer S.U., Adams V.J.: The incidence of feline injection site sarcomas in the United Kingdom. *BMC Vet. Res.* 2013, **9**, 17–22.
- Roussel N., Holmes M.A., Caine A., Dobson J., Herrtage M.E.: Clinical and low-field MRI characteristics of injection site sarcoma in 19 cats. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 2013, **54**, 623–629.
- Travetti O., di Giancamillo M., Stefanello D., Ferrari R., Giudice C., Grieco V., Saunders J.H.: Computed tomography characteristics of fibrosarcoma – a histological subtype of feline injection-site sarcoma. *J. Feline Med. Surg.* 2013, **15**, 488–492.
- Carwardine D., Friend E., Toscano M., Bowlk K.: UK owner preferences for treatment of feline injection site sarcomas. *J. Small Anim. Pract.* 2014, **55**, 84–88.
- Hartmann K., Day M.J., Thiry E., Lloret A., Frymus T., Addie D., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Gruffydd-Jones T., Horzinek M.C., Hosie M.J., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M.G., Radford A.D., Truyen U., Möstl K.: Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. *J. Feline Med. Surg.* 2015, **17**, 606–613.
- Kliczowska K., Jankowska U., Jagielski D., Czopowicz M., Sapieryński R.: Epidemiological and morphological analysis of feline injection site sarcomas. *Pol. J. Vet. Sci.* 2015, **18**, 313–322.
- Kang S., Southard T., Hume K.R.: DNA damage is a feature of feline injection-site sarcoma. *Vet. Comp. Oncol.* 2016, doi: 10.1111/vco.12195.

SPROSTOWANIE

W zamieszczonym w numerze marcowym artykule „Leczenie naczyńniaka małżowiny sitowej u konia przy użyciu miejscowej iniekcji 10% roztworu formaliny – opis przypadku” (*Życie Wet.* 2017, 92, 200–203) został popełniony błąd terminologiczny.

Tytuł artykułu powinien brzmieć: „Leczenie postępującego krwiaka małżowiny sitowej u konia przy użyciu miejscowej iniekcji 10% roztworu formaliny – opis przypadku”, a wszędzie tam, gdzie w tekście występuje termin „naczyniak” lub „naczyniak postępujący”, powinno być „krwiak” lub „krwiak postępujący”.

Dziękujemy prof. Rafałowi Sapieryńskiemu za zwrócenie uwagi na uchybienie.

Redakcja

- Porcellato L., Menchetti L., Brachenente C., Sforza M., Reginato A., Lepri E., Mechelli L.: Feline injection-site sarcoma: matrix remodeling and prognosis. *Vet. Pathol.* 2016, doi: 10.1177/0300985816677148.
- Hendrick M.J.: Musing on feline injection site sarcoma. *Vet. J.* 2011, **188**, 130–131.
- Wilcock B., Wilcock A., Bottoms K.: Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later. *Can. Vet. J.* 2012, **53**, 430–434.
- Carminato A., Vascellari M., Marchioro W., Melchioti E., Mutinelli F.: Microchip-associated fibrosarcoma in a cat. *Vet. Dermatol.* 2011, **22**, 565–569.
- Srivastav A., Kass P.H., McGill L.D., Farver T.B., Kent M.S.: Comparative vaccine specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2012, **241**, 595–602.
- Couto C.G., Griffey S.M., Duarte P.C., Madewell B.R.: Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. *Vet. Pathol.* 2002, **39**, 33–41.
- Nieto A., Sanchez M.A., Martinez E., Rollan E.: Immunohistochemical expression of p53, fibroblast growth factor-b, and transforming growth factor- α in feline vaccine-associated sarcomas. *Vet. Pathol.* 2003, **40**, 651–658.
- Wojtkowska A., Giziński S., Wojtałowicz A., Małek A., Walewska M., Lechowski R., Sapieryński R., Zabielska-Koczywas K.: Comparison of expression of MMP-2 and MMP-9 in feline injection-site (FISS) and non-injection-site sarcomas (non-FISS). *Proc. World Veterinary Cancer Congress, Foz do Iguassu, 2016 May 25–29, Brazil*, 150.
- Giudice C., Stefanello D., Sala M., Cantatore M., Russo F., Romussi S., Travetti O., Di Giancamillo M., Grieco V.: Feline injection-site sarcoma: recurrence, tumor grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. *Vet. J.* 2010, **186**, 84–88.
- 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.: Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003, **223**, 1283–1292.
- Shaw S.C., Kent M.S., Gordon I.K.: Temporal changes in characteristics of injection-site sarcomas in cats: 392 cases (1990–2006). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2014, **234**, 376–380.
- Zardo K.M., Damiani L.P., Matera J.M., Brandao de Campos Fonseca-Pinto A.C.: Recurrent and non-recurrent feline injection-site sarcoma: computed tomographic and ultrasonographic findings. *J. Feline Med. Surg.* 2016, **18**, 773–782.
- Ferrari R., Di Giancamillo M., Stefanello D., Giudice C., Grieco V., Longo M., Ravasio G., Boracchi P.: Clinical and computed tomography tumor dimension assessment for planning wide excision of injection site sarcomas in cats: how strong is the agreement? *Vet. Comp. Oncol.* 2015, doi: 10.1111/vco.12173.
- Nemanic S., Milovancev M., Terry J.L., Steiger-Vanegas S.M., Lohr C.V.: Microscopic evaluation of peritumoral lesions of feline injection site sarcomas identified by magnetic resonance imaging and computed tomography. *Vet. Surg.* 2016, **45**, 392–401.
- Roccabianca P., Avallone G., Rodriguez A., Crippa L., Lepri E., Giudice C., Caniatti M., Moore P.F., Afflotter V.K.: Cutaneous lymphoma at injection sites: pathological, immunological, and molecular characterization in 17 cats. *Vet. Pathol.* 2016, **53**, 823–832.
- Romanelli G., Marconato L., Olivero D., Massari F., Zini E.: Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats (2001–2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, **232**, 1193–1199.
- Schulman F.Y.: Thoughts on grading system for soft tissue sarcomas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, **233**, 224.

Dr hab. Rafał Sapieryński, prof. nadzw. SGGW;
e-mail: sapieh@wp.pl

Neopriniil® pour-on

Eprynomektyna 5 mg/ml

LECZENIE INWAZJI PASOŻYTÓW WEWNĘTRZNYCH I ZEWNĘTRZNYCH

ORYGINALNA EPRYNOMEKTYNA Nowa olejowa formuła z witaminą E – zapewnia lepszą dyfuzję do tkanek

- Szerokie spektrum – zwalcza pasożyty wewnętrzne i zewnętrzne.
- Długi okres trwałości po otwarciu opakowania.
- Brak karencji na mleko.

• Wygodny plecak farmpack®
+ elastyczny worek flexibag®.
Funkcjonalność, bezpieczeństwo,
szybkie i łatwe leczenie.



OKRES KARENCJI NA MLEKO
0 GODZIN



Pełna informacja o produkcie w dziale „Leki weterynaryjne”

VIRBAC Sp. z o.o.
ul. Puławska 314, 02-819 Warszawa
tel. 22 855 40 42, fax 22 855 07 34
www.virbac.pl

Virbac

Shaping the future of animal health