

NOWOTWORY NOSA I ZATOK PRZYNOSOWYCH U PSÓW ROZPOZNAWANIE I CZYNNIKI ROKOWNICZE

Rafał Sapieryński¹, Magdalena Ostrzeszewicz²

¹Katedra Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej, ²Katedra Chorób Małych Zwierząt z Kliniką Instytutu Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie

Nowotwory jamy nosowej u psów są w praktyce klinicznej rozpoznawane dość często i stanowią od 15% do 50% przypadków chorób jamy nosowej o przewlekłym charakterze, szczególnie tych, gdzie objawy kliniczne utrzymują się stale (1, 2) oraz u około 20% pacjentów, u których występuje wypływ z nosa, szczególnie taki, który utrzymuje się przez kilka tygodni lub miesięcy (3). Problem dotyczy psów w różnym wieku, ze średnią około 9-11 lat, z podobną częstością u obu płci i wielu ras psów, z prawdopodobną predyspozycją u psów ras długoczaszkowych – w tym golden retrieverów, labradorów, owczarków niemieckich, Springer spanieli (3, 4, 5, 6, 7, 8).

W przypadku nowotworów jamy nosowej często z czasem dochodzi do zajęcia zatok przynosowych lub też jama nosowa jest wtórnie zajęta przez proces, który rozpoczyna się w obrębie struktur przynosowych – niekiedy nie da się jednoznacznie ocenić, gdzie jest miejsce wyjścia procesu nowotworowego. Wobec powyższego oraz w związku z podobieństwami odnośnie do przebiegu klinicznego, metod postępowania terapeutycznego czy rokowania, nowotwory rozpoznawane zarówno

w obszarze jamy nosowej, jak i dotyczące zatok przynosowych są często rozpatrywane łącznie (4).

Najpowszechniejszymi nowotworami jamy nosowej u psów są złośliwe nowotwory nabłonkowe – raki, w tym raki gruczołowe, raki przejściowonabłonkowe, raki niezróżnicowane, raki brodawkowate oraz raki płaskonabłonkowe rogowaciejące (4, 5, 6, 9, 10, 11, 12). Zdecydowanie rzadziej rozpoznaje się nowotwory niezłośliwe oraz złośliwe nowotwory mezenchymalne – mięsaki – w tym mięsaki wrzecionowatokomórkowe niezróżnicowane, włókniakomięsaki, śluzakomięsaki, chrząstniakomięsaki, kostniakomięsaki oraz mięsaki okrągłokomórkowe (chłoniaki, guzy komórek tucznych, plazmacytomy, mięsaki weneryczne), rzadko naczynekomięsaki (5, 9, 13, 14). Do rzadko opisywanych nowotworów pierwotnych nosa należą nerwiaki węchowe zarodkowe (nerwiak węchowo zarodkowy, olfaktory neuroblastoma, esthesioneuroblastoma), które wywodzą się z pierwotnych komórek progenitorowych nabłonka węchowego i powstają w doogonowej części jamy nosowej w pobliżu kości sitowej (15). Specyficzną grupą nowotworów są też raki gruczołowe (gruczolakoraki) z różnico-

waniem neuroendokrynowym (wykazują ekspresję synaptofizyny lub/i chromograniny A), które mogą się wywodzić z jamy nosowej lub/i zatok przynosowych (16).

Charakterystyka psów z rakami zatok czołowych

W jednym z ostatnio opublikowanych badań przedstawiono analizę 41 przypadków raków (raki płaskonabłonkowo rogowaciejące lub raki gruczołowe) obejmujących zatokę/zatoki czołowe i w części tych przypadków przeanalizowano wyniki leczenia tokeranibem i piroksikamem. W badaniu tym wykazano podwyższone ryzyko zachorowania u samców, z możliwą predyspozycją psów rasy Jack Russel Terrier. Najpowszechniej występującym objawem klinicznym u tych pacjentów była deformacja okolicy czołowej (87,5% przypadków), często połączona z tkliwością lub bolesnością zajętej okolicy (40% przypadków), rzadziej obserwowano wypływ z worka spojówkowego lub nosa oraz wytrzeszcz gałki ocznej, co interesujące w żadnym ze zbadanych 41 przypadków nie obserwowano objawów neurologicznych. U części z objętych badaniem pacjentów z ra-



Nasal and paranasal tumors in dogs – diagnosis and prognostic factors

Nasal and paranasal tumors in dogs are relatively common neoplasms in dogs, accounting for approximately 1 to 2% all canine cancers. Dogs of dolichocephalic breeds are predominantly affected. Clinical signs commonly seen in dogs with nasal neoplasia include epistaxis, nasal discharge, sneezing, stertor or signs of nasal obstruction, epiphora, dyspnea. Skull radiography, computed tomography and rhinoscopy should be included in diagnostic procedure, however microscopic examination of tissue samples is crucial for definitive diagnosis. Possible or confirmed prognostic factors include clinical grade, presence of epistaxis, animal age, as well as computed tomographic findings. Generally, prognosis for dogs with nasal tumors is poor, and megavoltage radiotherapy is the most commonly used method of therapy in such cases.

Keywords: diagnosis, dog, nasal tumors, prognosis

kiem zatok czołowych oceniono wpływ leczenia z użyciem tokeranibu i piroksikamu – mediana okresu przeżycia dla tych pacjentów wyniosła około 6 miesięcy, była ona dłuższa niż dla pacjentów leczonych jedynie za pomocą NLPZ (mediana okresu przeżycia 10 dni) – jednak prawdopodobnie ze względu na małą liczebność grup nie wykazano istotności statystycznej tej różnicy. U dwóch psów, które poddano zabiegowi chirurgicznego usunięcia mas nowotworowych (operacja odbarczająca) w połączeniu z długotrwałym leczeniem tokeranibem uzyskano bardzo dobre wyniki – oba psy przeżyły powyżej 4 lat od momentu zabiegu, jednak może to być wynikiem tego, że oba psy zakwalifikowano do zabiegu z powodu niskiego zaawansowania procesu nowotworowego (opracowano na podstawie 17).

Rozpoznawanie

W przypadku pacjentów wykazujących objawy przewlekłych chorób jamy nosowej, w której mieszczą się też psy z nowotworami nosa, należy wdrożyć kombinację kilku testów diagnostycznych, począwszy od wywiadu, badania klinicznego, badań

obrazowych, a także badania ryoskopowego, w czasie którego pobiera się próbki tkanek do badań dodatkowych, takich jak bakteriologia, cytologia i badanie histopatologiczne (ryc. 1; 1, 13, 14). Objawy kliniczne, które towarzyszą nowotworom jamy nosowej i zatok przynosowych mają najczęściej charakter przewlekły, długo utrzymujący się (od pojawienia się pierwszych objawów do postawienia rozpoznania mija średnio 3 miesiące) i zazwyczaj ich nasilenie postępuje (2, 5, 12). Zazwyczaj w takich przypadkach początkowo obserwuje się nieprawidłowości, które jednoznacznie wskazują na lokalizację choroby w obrębie nosa, sugerujące proces zapalny, które z czasem stają się bardziej uporczywe i nie ustępują po leczeniu przeciwzapalnym. Do takich objawów należą: wypływ z nosa, szczególnie krwisty, kichanie, stridor (10, 12). W późniejszych stadiach choroby pojawia się widoczna deformacja twarzoczaszki (ryc. 2 i 3), wytrzeszcz gałki ocznej lub objawy neurologiczne (wokalizacja, chodzenie w kółko, drgawki) wtedy, gdy nowotwór poprzez kość sitową naciska mózg (4, 6, 8, 10, 12, 18). W momencie rozpoznania pacjenci są w różnych stadiach zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Adamsa (19), często w stadiach zaawansowanych, najczęściej raka rozpoznaje się w stadium T4 (42-49% pacjentów) i T3 (18-28% pacjentów; 10, 12).

Dość częstym objawem klinicznym, który towarzyszy nowotworom nosa/zatok przynosowych jest wypływ z nozdrzy, który ma najczęściej charakter jednostronny (w jednym z badań 78% nowotworów nosa), często nawracający, umiarkowanie obfity lub łagodnie wyrażony, czemu często towarzyszy kichanie i patologiczne dźwięki z terenu jamy nosowej (3). Zazwyczaj wypływ z nosa ma charakter śluzowaty, często z domieszką krwi (ryc. 3 i 4) lub ropy (3, 12). Pomimo tego, że wygląd wysięku nie powinien być podstawą do potwierdzenia lub wykluczenia nowotworu nosa u psa to obecność domieszki krwi w opinii autorów w każdym przypadku powinna być przesłanką do bezzwłocznego wykonania badań obrazowych u pacjenta (badanie ryoskopowe,

RTG lub TK) – krwawienie z nosa obserwuje się u 60-70 % psów z rakiem jamy nosowej; 6, 12, 18). W badaniach obejmujących 176 psów z krwotokiem z nosa (epistaxis), aż w 30% przypadków jego przyczyną był proces nowotworowy w obrębie jamy nosowej, zazwyczaj krwotok z nosa na tle nowotworzenia ma charakter nawracający i występuje u psów starszych (9).

Niezwykle istotne w postępowaniu diagnostycznym u psów z nowotworami jamy nosowej są badania obrazowe (2), które pozwalają na wykrycie patologicznej masy tkankowej lub cech procesu niszczącego tkanki, jednak badanie te nie mogą być nigdy podstawą do jednoznacznego różnicowania pomiędzy nowotworami i nienowotworowymi zmianami rozrostowymi w jamie nosowej/zatokach przynosowych (7). Badanie RTG jest pierwszym badaniem obrazowym stosowanym w przypadku przewlekłych chorób nosa u psów. U pacjentów z nowotworem w większości przypadków obserwuje się jednostronne zaciemnienie jamy nosowej (ryc. 5A), często w połączeniu z zajęciem zatoki czołowej, nieco rzadziej widoczna jest ewidentna masa tkankowa (1, 3). Niekiedy obserwuje się zmiany lityczne w obrębie kości otaczających jamę nosową/zatoki przynosowe oraz cechy niszczenia małżowin nosowych (1, 3, 4). Badanie tomografem komputerowym jest konieczne w przypadku, gdy chce się ustalić rzeczywisty zasięg procesu nowotworowego – badanie to jest także nieodzowne, gdy planuje się leczenie radiacyjne. TK pozwala na stosunkowo precyzyjne określenie zasięgu procesu rozrostowego w obrębie jamy nosowej i zatok przynosowych i zazwyczaj ujawnia obecność masy tkankowej (praktycznie we wszystkich przypadkach; ryc. 6), zniszczenie małżowin nosowych, zmiany osteolityczne oraz zajęcie zatok przynosowych (3, 4).

Badanie ryoskopowe (wziernikowanie jamy nosowej) jest bardzo użytecznym badaniem, które umożliwia bezpośrednią ocenę zmian w obrębie jam nosowych i pozwala na pobranie wycinków tkankowych do badania mikrosko-

powego potwierdzającego podejrzenie kliniczne. Wziernikowanie wykonujemy u pacjenta poddanego znieczuleniu ogólnemu infuzyjnemu oraz zaintubowanemu. Jamy nosowe oglądamy od strony nozdrzy przednich przy użyciu endoskopu sztywnego oraz od strony nozdrzy tylnych przy użyciu endoskopu giętkiego. W jamach nosowych oceniamy architekturę małżowin, wygląd błony śluzowej, obecność i charakter wydzieliny oraz widoczne zmiany rozrostowe. Podczas ryoskopii pobiera się materiał do badań dodatkowych – głęboki wymaz do badania mikrobiologicznego (ryc. 1A), materiał do badania cytologicznego (np. z końcówki endoskopu lub z pomocą wymazówki) oraz wycinki tkanek pobrane kleszczykami biopsyjnymi do badania histopatologicznego (takie wycinki należy umieścić w utrwalaczu – formalinie; ryc. 7). W przypadku zmian nowotworowych u niektórych pacjentów można zaobserwować deformacje podczas wziernikowania, jednakże u części z nich zmiany rozrostowe leżą poza zasięgiem endoskopu. Uprzednio wykonane badanie tomograficzne znacząco zwiększa szansę na pobranie wycinków z właściwych miejsc, nawet w przypadku, gdy zmiany rozrostowe nie mogą być wizualizowane w trakcie ryoskopii. Najczęstszym powikłaniem tej procedury jest krwawienie z jamy nosowej, które tamujemy stosując zimne okłady na grzbiet nosa lub wykonując wlewy z zimnej wody z adrenaliną. Intubacja chroni pacjenta przed zalaniem układu oddechowego krwią lub wlewanym do jamy nosowej płynem. Badanie ryoskopowe ujawnia zazwyczaj obecność mas tkankowych (ryc. 8A) oraz nagromadzenie płynu w jamie nosowej, niekiedy zmianom tym towarzyszy przekrwienie i kruchość błony śluzowej, która krwawi przy dotknięciu jej końcówką wziernika (3, 4).

Nienowotworowe zmiany rozrostowe jamy nosowej (tzw. polipy nosa) muszą być brane pod uwagę w przypadku podejrzenia nowotworów jamy nosowej u psów. Polipy stwierdza się u osobników w różnym wieku (średnia wieku 10 lat), objawy

Stadia zaawansowania klinicznego nowotworów nosa u psów w badaniu tomograficznym (19)

Stadium	Opis badania tomograficznego
1	Guz ograniczony do jednego kanału nosowego, zatoki przynosowej, bez zajęcia kości (z wyłączeniem małżowin nosowych).
2	Zajęcie kości (bez uwzględniania rusztowania małżowin), bez cech zajęcia kości oczodołu/tkanki podskórnej/tkanek podśluzówkowych.
3	Zajęcie oczodołu, nosogardzieli, tkanki podskórnej lub tkanek podśluzówkowych.
4	Widoczna liza kości sitowej.

Tab. 3.



Rycina 1. Pobieranie materiału do badań dodatkowych u psa z podejrzeniem nowotworu nosa. Na rycinie A przedstawiono procedurę wykonywania wymazu głębokiego z przeznaczeniem materiału do badania mikrobiologicznego, w ten sposób można też pobrać próbkę do badania cytologicznego. Rycina B prezentuje sposób zdejmowania wycinków pobranych w czasie rynoskopii z kleszczyków biopsyjnych – za pomocą igły iniekcyjnej delikatnie przenosi się wycinek na papierik, a następnie umieszcza w pojemniku z formaliną.



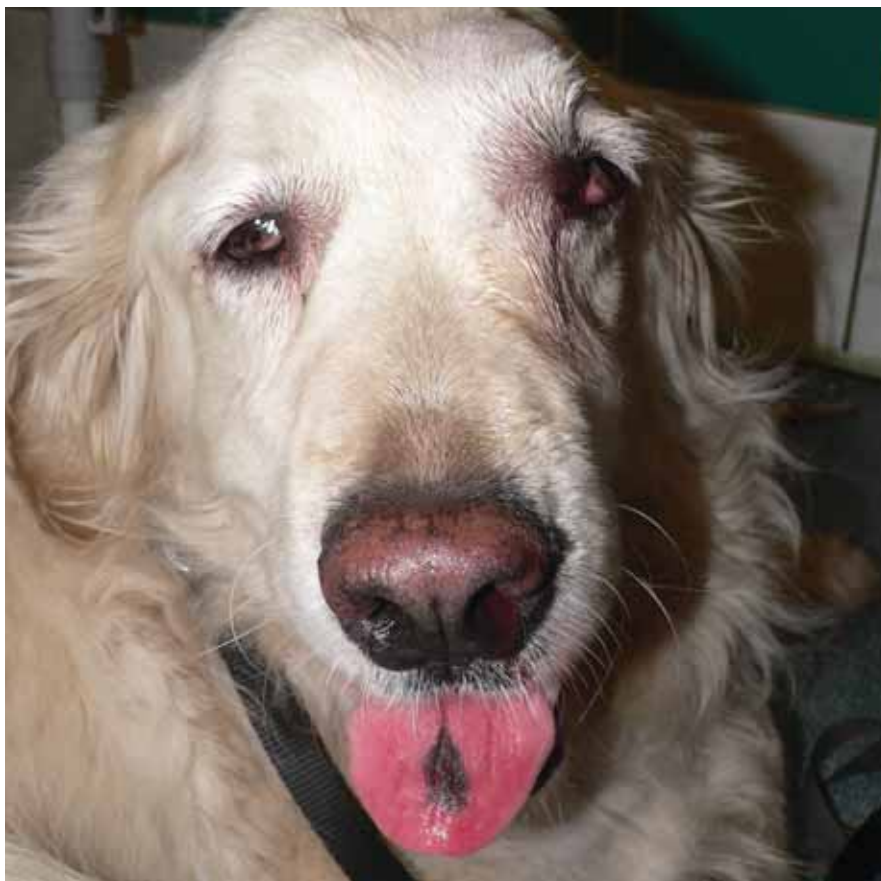
Rycina 2. Pies mieszaniec z rakiem prawej jamy nosowej – zdjęcie po stronie lewej wykonano w czasie pierwszej wizyty psa w lecznicy, zdjęcie po prawej wykonano po około 1 miesiącu od pierwszej wizyty – widoczny znaczny postęp nowotworu.

kliniczne takie jak kichanie, wypływ z nosa (niekiedy podbarwiony krwią), stretor, czy rzadziej deformacja twarzoczaszki utrzymują się zazwyczaj kilka miesięcy zanim postawi się rozpoznanie. W badaniach obrazowych oprócz obecności masy/mas tkankowych niekiedy obserwuje się cechy niszczenia rusztowania małżowin nosowych, chociaż prawidłowy obraz RTG nie wyklucza obecności polipa. W badaniu rynoskopowym widoczne są jednostronnie lub obustronnie patologiczne rozrosty tkankowe, zazwyczaj pokryte nieuszkodzoną, gładką i różową błoną śluzową, niekiedy wprowadzenie rynoskopu nie jest możliwe z powodu całkowitego wypełnienia przewodów nosowych przez masy rozrostowe. Oprócz procesu rozrostowego, który dotyczy zarówno komponentu nabłonkowego, jak i mezenchymalnego, w części przypadków widoczny jest towarzyszący naciek komórkowy zapalny, w części przypadków w obrębie nabłonka widzi się obszary jego dysplazji (7, 20).

Badania mikroskopowe są nieodzowne do potwierdzenia nowotworowego charakteru obserwowanych zmian, dlatego że zarówno badania RTG i TK, jak i rynoskopia mogą wykazać obecność mas lub zmian litycznych kości w przebiegu procesów nieopływowanych rozrostowych i zapalnych, takich jak zapalenie nieswoiste, czy zakażenie grzybicze nosa (3). Badanie cytologiczne w większości przypadków pozwala na rozpoznanie (ryc. 5B; od 64 do 87,5% przypadków) lub podejrzenie nowotworu nosa (1, 3). Materiał do badania cytologicznego pobiera się za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej z deformacji w obrębie jamy nosowej, za pomocą wymazówki lub szczoteczki cytologicznej, podczas badania rynoskopowego (można pobrać fragmenty tkankowe i wykonać z nich rozciery komórkowe – ang. squash preparation) lub w najprostszym sposobie poprzez badanie wysięku z jamy nosowej. Należy zaznaczyć, że ta ostatnia metoda cechuje się znikomą przydatnością diagnostyczną, dlatego że materiał zazwyczaj zawiera głównie kruszywo komórkowe, komórki nacieku zapalnego, krew i płyn wysiękowy. Wysoką skuteczność w rozpoznawaniu złośliwych nowotworów nosa (szczególnie raków) u psów daje badanie cytologiczne materiału pobranego za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej oraz szczoteczki cytologicznej, niższą skuteczność uzyskuje się w badaniu cytologicznym u psów z mięsakami wrzecionowatokomórkowymi (komórki mięsaka rzadziej złuszczają się podczas procedury pobierania materiału – struktura takich nowotworów jest bar-

dziej spoista; 21). Choć przerzuty do węzłów chłonnych w przypadku nowotworów jamy nosowej u psów zdarzają się rzadko, to w uzasadnionych przypadkach należy wykonać badanie cytologiczne materiału pobranego z regionalnych węzłów chłonnych za pomocą biopsji cienkoigłowej z aspiracją lub bez – w zależności od spoistości węzła i ilości materiału, jaki udaje się pobrać (ryc. 9).

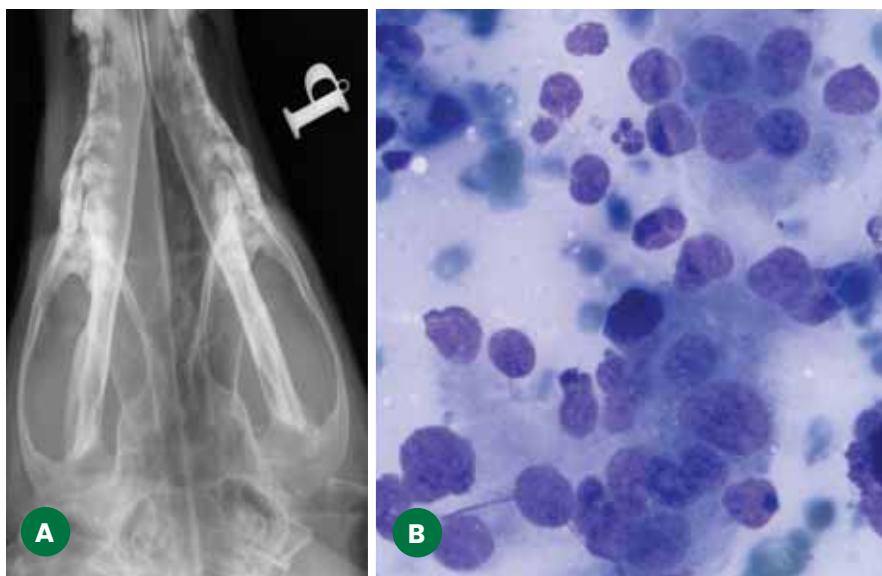
Potwierdzeniem podejrzenia cytologicznego raka nosa jest badanie histopatologiczne próbek tkankowych pobranych w czasie badania rynoskopowego, oczywiście o ile pobrany został materiał dobrej jakości. Należy dołożyć starań, aby dostarczane próbki były reprezentatywne – konieczność pobrania próbek licznych (ryc. 7B), możliwie jak największych (7). W badaniach z patologii medycznej czułość badania mikroskopowego próbek pobranych w czasie rynoskopii od ludzi w przypadku złośliwych nowotworów nosa oszacowano na 43,7% (cyt. za 7). Badanie histopatologiczne jest o tyle istotne, że obraz morfologiczny oraz wyniki badań obrazowych (RTG i TK) mogą być podobne w przypadku nowotworów nosa i nienowotworowych zmian rozrostowych (polipy, zmiany rozrostowe w przypadku zapalenia nieswoistego, zmiany rozrostowe w przebiegu grzybiczy nosa; 7, 20). Formy morfologiczne/histologiczne nowotworów nosa/zatok przynosowych mogą być różnorodne: gruczolakoraki, raki przejściowonabłonkowe i raki pseudogruczołowe i mogą przybierać różne układy morfologiczne – cewkowe, cewkowo-brodawkowate, pęcherzykowe lub lite (ryc. 8B; 16). W części przypadków do postawienia rozpoznania nowotworu nosa konieczne może być powtórne badanie rynoskopowe z pobraniem większej liczby próbek, w jednej z analiz badaniem histopatologicznym bioptatów udało się potwierdzić obecność nowotworu złośliwego u 69% psów (7, 22). W niektórych przypadkach u psów stwierdza się współistniejące zmiany nowotworowe i nienowotworowe zmiany rozrostowe – polipy – dlatego do badania powinno się pobrać próbki tkankowe ze wszystkich stwierdzonych zmian (7). W niektórych przypadkach jednoznaczne rozpoznanie nowotworu wymaga zastosowania barwienia immunohistochemicznego, zazwyczaj stosuje się przeciwciała wykrywające ekspresję pancytokeratyny (raki/gruczolakoraki), wimentyny (mięsaki), MelanA (czerniak amelanotyczne), CD3 i Pax5 (chłoniaki), synaptofizyny i beta tubuliny III (nerwiaki węchowe zarodkowe).



Rycina 3. Golden retriever z rakiem jamy nosowej z zajęciem zatoki przynosowej czołowej strony prawej – widoczna deformacja twarzoczaszki oraz niewielkie krwawienie z prawego nozdrza.



Rycina 4. Pies mieszaniec z rakiem prawej jamy nosowej – u psa obserwowano „typowy” obraz kliniczny – jednostronne krwawienie z nosa.



Rycina 5. Przypadek raka jamy nosowej lewej u psa. Na ryc. A widoczny obraz RTG głowy psa z widocznym zaciemnieniem lewej jamy nosowej i zatarciem struktury małżowin nosowych. Na ryc. B widoczny obraz cytologiczny materiału pobranego za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej od tego pacjenta – widoczne komórki o morfologii nabłonkowej leżące luzem i w skupiskach i wykazujące znacznego stopnia anizokariozę; barwienie barwnikiem Giemsa, powiększenie 1000x.



Rycina 6. Przypadek zajęcia jamy nosowej w przebiegu raka w badaniu tomograficznym – widoczne całkowite zajęcie jamy nosowej przez masy tkankowe.

Rokowanie

Mówiąc generalnie nowotwory jamy nosowej i zatok przynosowych są w większości przypadków nowotworami złośliwymi, o agresywnym charakterze wzrostu, z naciekaniem i niszczeniem okolicznych tkanek, bardzo utrudnionym, a najczęściej niemożliwym do przeprowadzenia postępowaniem chirurgicznym (6, 18). Z drugiej strony mają one stosunkowo niską tendencję do dawania przerzutów, a śmierć jest najczęściej wynikiem miejscowego postępu choroby, co zmusza do podjęcia decyzji o wykonaniu eutanazji (5). W związku z powyższym oraz z powodu słabej odpowiedzi terapeutycznej przy leczeniu chemioterapeutycznym postępowaniem z wyboru u pacjentów z nowotworem nosa/zatok przynosowych pozostaje radioterapia (10, 23). Psy z rakiem ograniczonym do jamy nosowej i zatok przynosowych (bez penetracji kości sitowej i przerzutów miejscowych i odległych) wykazują korzystną reakcję na radioterapię (mediana okresu przeżycia wynosi w zależności od badań od 8 do 12 miesięcy), szczególnie w połączeniu z leczeniem tokeranibem (mediana przeżycia wyniosła w jednym z badań 20 miesięcy), chociaż jednoznaczny korzystny wpływ tego leku nie został jednoznacznie potwierdzony (różnica między grupami terapeutycznymi nie była istotna statystycznie) i wymaga dalszych badań (5, 10, 11, 19). W innych badaniach obejmujących bardziej złożone metody leczenia radiacyjnego także uzyskano dłuższe okresy przeżycia pacjentów, sięgające niekiedy 20 miesięcy i więcej (19). Dodatkowe informacje odnośnie do leczenia nowotworów jamy nosowej u psów zostały przedstawione w publikacji Mortiera i Blackwooda (23).

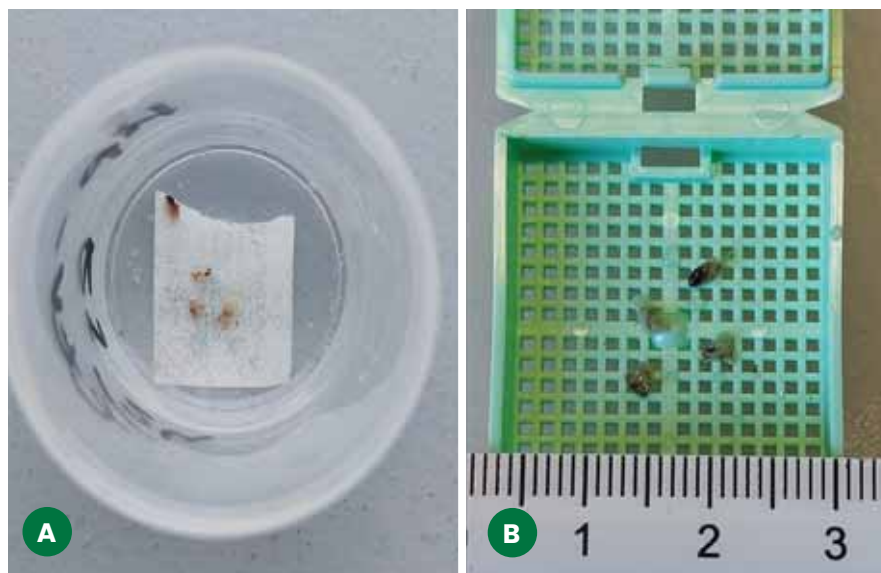
Do potencjalnych czynników rokowniczych (nie do końca potwierdzona istotność statystyczna, lub istotność statystyczna potwierdzona tylko w części badań) u psów z rakami nosa należą: wiek pacjentów (w jednym z badań dłużej po radioterapii żyły psy młodsze niż 10-letnie, niż osobniki starsze – mediana przeżycia odpowiednio 10,5 i 7 miesięcy), schemat zastosowanej radioterapii (metoda naświetlania, całkowita dawka promieniowania, czas trwania radioterapii), obecność lub brak krwotoku z nosa, obecność lub brak deformacji twarozczaszki oraz duszność, stopień zaawansowania klinicznego w klasyfikacji TNM (w tym obecność lub nie przerzutów do węzłów chłonnych oraz obecność przerzutów do płuc) oraz zniszczenie kości sitowej (5, cyt za. 10).

Uzyskanie częściowej remisji po radioterapii jest czynnikiem korzystnym rokowniczo w stosunku do pacjentów, u których uzyskano jedynie stabilizację choroby (mediana okresu przeżycia odpowiednio 249 i 173 dni; 10). Dostępne są również badania, w których nie wykazano rokowniczego znaczenia obrazu klinicznego (w tym wypływ z nosa, krwotok z nosa czy stadium zaawansowania klinicznego nowotworu) w przypadku raków nosa u psów (6).

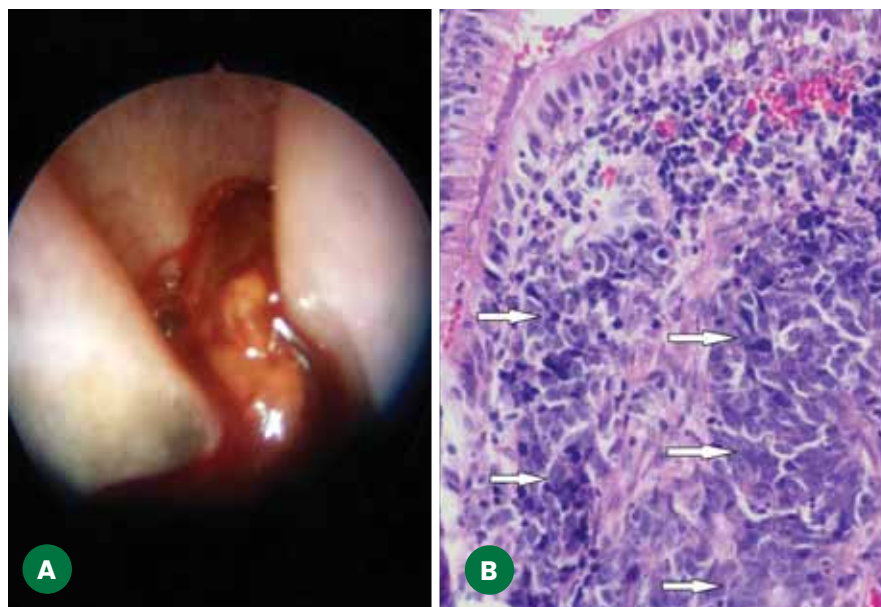
W badaniach przeprowadzonych przez Adamsa i wsp. (19) wykazano przydatność rokowniczą systemu miejscowego zaawansowania raka nosa określonego w badaniu tomograficznym. W systemie tym nowotwory dzieli się na 4 stadia zaawansowania klinicznego określone na podstawie zasięgu procesu i zajęcia lub nie poszczególnych struktur jamy nosowej i okolic. Mediana całkowitego okresu przeżycia dla pacjentów w stadium 1, 2, 3, i 4 wyniosła odpowiednio: 23.1, 14, 15.7 raz 6.7 miesiąca, a różnice między długością tego okresu u pacjentów w stadium 1 (rak ograniczony do jednej jamy nosowej bez zajęcia kości z pominięciem kośćca małżowin nosowych) i w stadium 4 (rak ze zniszczeniem kości sitowej) były istotne statystycznie (19).

Bazując na podstawie dostępnych informacji na temat rokowania w przypadku nowotworów jamy nosowej u psów należy bardzo krytycznie podejść do leczenia radiacyjnego psów starszych niż 10-letnie, z zaawansowanym miejscowo guzem – szczególnie rakiem płaskonabłonkowym/anaplastycznym i nieodróżnicowanym, i z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych lub też proponowane leczenie powinno być bardziej agresywne – o czym należy poinformować właściciela psa.

U pacjentów z mięsaki wrzecionowatokomórkowymi (włókniakomięsaki, chrząstniakomięsaki, mięsaki nieodróżnicowane) radioterapia pozwala na osiągnięcie okresów przeżycia sięgających powyżej 12 miesięcy, a u pacjentów z guzem niezawansowanym (z guzem jednostronnym bez zajęcia kości) mediana okresu przeżycia wynosi prawie 22 miesiące (13). W analizie statystycznej nie stwierdzono jednoznacznych dowodów na to, że stopień zaawansowania klinicznego nowotworu oceniany na podstawie badania TK oraz typ histologiczny mięsaka mogą być traktowane jako czynniki prognostyczne dla psów z mięsakiem wrzecionowatokomórkowym jamy nosowej (13). W przypadku chłoniaków blastycznych (chłoniaki o umiarkowanej lub wysokiej złośliwości) jamy nosowej u psów leczonych z zastoso-



Rycina 7. Drobne wycinki tkankowe pobrane w trakcie ryunoskopii mogą być przesłane w pojemniku z formaliną, najlepiej umieszczone na skrawku papierka (ryc. A) lub też można je umieścić w kasetce histologicznej (kasetki można otrzymać z laboratorium histopatologicznego), którą wkłada się do pojemnika z formaliną (ryc. B).

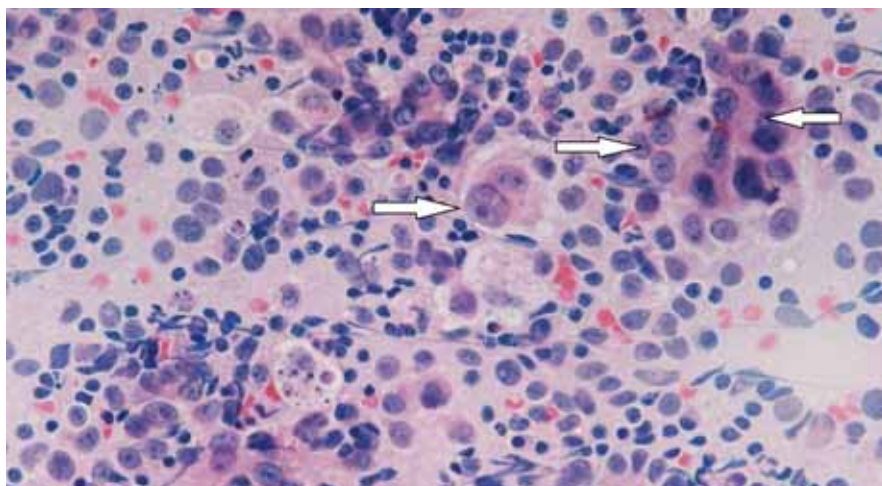


Rycina 8. Przypadek nisko zróżnicowanego nowotworu jamy nosowej u psa. Na rycinie A widoczna jest masa tkankowa w jamie nosowej uwidoczniona w trakcie badania ryunoskopowego, z kolei na rycinie B widoczny jest obraz histopatologiczny tego nowotworu – widoczne naciekanie błony śluzowej nosa przez nisko zróżnicowane komórki nowotworowe (białe strzałki); barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 200x.

waniem różnych metod, mediana okresu przeżycia wynosi około 12 miesięcy, przy czym wyniki są najlepsze u pacjentów poddanych terapii złożonej obejmującej chemio- i radioterapię (mediana okresu przeżycia w jednym z badań wyniosła około 15 miesięcy) i gorsze, gdy zastosowano samą chemioterapię (w jednym z badań mediana okresu przeżycia wyniosła 5 miesięcy), jednak – prawdopodobnie ze względu na małą liczebność pacjentów – różni-

ce te nie były istotne statystycznie (14). Zdecydowanie lepsze rokowanie stwierdzono u psów z chłoniakami o niskiej złośliwości, które leczono za pomocą kombinacji chemio- i radioterapii – mediana okresu przeżycia u tych pacjentów wyniosła 27 miesięcy (14).

Brak jest jednoznacznych/potwierdzonych dowodów na to, że wyniki rutynowego badania histopatologicznego mają znaczenie rokownicze w przypadku raków



Rycina 9. Obraz mikroskopowy przerezu raka jamy nosowej do węzła chłonnego żuchwowego – materiał pobrano za pomocą biopsji cienkoigłowej bez aspiracji. W preparacie oprócz małych i blastycznych limfocytów widoczne komórki raka leżące luzem lub w małych skupiskach (białe strzałki); barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 400x.

jamy nosowej/zatok przynosowych u psów, jak dotąd nie wykazano, aby typ histologiczny raka nosa, obecność pól martwicy, czy aktywność mitotyczna komórek były skorelowane z długością przeżycia psów (6, 10). Wprawdzie w niektórych badaniach stwierdzono różnice w przeżywalności psów w zależności od typu histologicznego raka (najkrótsze okresy przeżycia obserwowano u pacjentów z rakiem anaplastycznym/niezróżnicowanym i rakiem płaskonabłonkowym rogowaciejącym), jednak wydaje się że informacje te mają niewielkie i nie do końca potwierdzone znaczenie rokownicze (19). Nieco gorzej spośród raków jamy nosowej rokojują raki płaskonabłonkowe rogowaciejące, mediana okresu przeżycia dla 8 psów z tym typem histologicznym raka w jednym z badań wyniosła jedynie 3 miesiące (4).

Pomocne w szacowaniu rokowania u psów z rakiem nosa leczonych za pomocą radioterapii mogą być dodatkowe barwienia/metody histologiczne. Przykładowo, wykazano, że wysoki indeks apoptozy (oceniany za pomocą metody TUNEL) i jednocześnie niski indeks proliferacji (oceniany za pomocą immunoekspresji Ki67) w komórkach nowotworowych są skorelowane z dłuższymi okresami przeżycia pacjentów po radioterapii (10). W badaniu tym wykazano także, że bardziej korzystne rokowanie uzyskuje się u psów w wysoką ekspresją surwiwiny (białko „chroniące” komórki przed apoptozą) ocenianą w barwieniu immunohistochemicznym (10). Oceniono też wartość rokowniczą immunohistochemicznej oceny ekspresji COX-2 w rakach nosa u psów, pomimo faktu, że immunoekspresja tego enzymu była ob-

serwowano w komórkach nowotworowych u większości chorujących psów, to nie wykazano znaczenia rokowniczego tego parametru histologicznego (6). Podobnie w badaniach Fu i wsp. (12) nie wykazano wartości rokowniczej immunohistochemicznej oceny ekspresji COX-2 w rakach nosa leczonych za pomocą radioterapii, jednak autorzy wykazali przydatność rokowniczą immunoekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Mianowicie, stwierdzono, że psy z rakiem nosa o niskiej ekspresji receptora dla EGF żyją nieco dłużej (mediana okresu przeżycia prawie 9 miesięcy), niż psy z wysoką ekspresją receptora dla EGF (mediana okresu przeżycia poniżej 6 miesięcy; 12). Jak dotąd wyżej wspomniane barwienia immunohistochemiczne (oprócz barwienia anty-Ki67) nie stanowią rutynowej usługi w ofercie laboratoriów diagnostycznych, zapewne jednak przed ich komercyjnym zastosowaniem konieczne będzie potwierdzenie wyników cytowanych badań na większej grupie pacjentów. ●

Piśmiennictwo

- Meler E., Dunn M., Lecuyer M. A.: Retrospective study of canine persistent nasal disease: 80 cases (1998-2003). „Can. Vet. J.”, 2008, 49, 71-76.
- Lobetti, R. G.: A retrospective study of chronic nasal disease in 75 dogs. „J. South Afr. Vet. Assoc.”, 2009, 80, 224-228.
- Plickert H. D., Tichy A., Hirt R. A.: Characteristics of canine nasal discharge related to intranasal diseases: a retrospective study of 105 cases. „J. Small Anim. Pract.”, 2014, 55, 145-152.
- Rogers K. S., Walker M. A., Helman R. G.: Squamous cell carcinoma of the canine nasal cavity and frontal sinus: eight cases. „J. Am. Anim. Hosp. Assoc.”, 1996, 32, 103-110.
- La Due T. A., Dodge R., Page L. R., Price G. S., Hauck M. L., Thrall D. E.: Factors influencing survival after radiotherapy of nasal tumors in 130 dogs. „Vet. Radiol. Ultrasound”, 1999, 40, 312-317.

- Belshaw Z., Constantino-Casas F., Brearley M. J., Dunning M. D., Holmes M. A., Dobson J. M.: Cox-2 expression and outcome in canine nasal carcinomas treated with hypofractionated radiotherapy. „Vet. Comp. Oncol.”, 2010, 9, 141-148.
- Tarrant J. C., Holt D. E., Durham A. C.: Co-occurrence of nasal polyps and neoplasms of the canine nasal cavity. „Vet. Pathol.”, 2019, 56, 885-888.
- Garza L. L., Ollivera A. R., Porto M. G., Santos V. C., Hardt I., Maestri L. F. P., Souza T. D., Flecher M. C.: Clinical, anatomopathological, and immunohistochemical findings of a transitional cell carcinoma from nasal cavity, frontal and ethmoidal sinus with meningoencephalic invasion in a dog. „Open Vet. J.”, 2021, 11, 1-5.
- Bisset S. A., Dorbatz K. J., McKnight A., Degernes L. A.: Prevalence, clinical features, and causes of epistaxis I dogs; 176 cases (1996-2001). „J. Am. Vet. Med. Assoc.”, 2007, 231, 1843-1850.
- Fu D. R., Kato D., Watabe A., Endo Y., Kadosawa T.: Prognostic utility of apoptosis index, Ki-67 and surviving expression in dogs with nasal carcinoma treated with orthovoltage radiation therapy. „J. Vet. Med. Sci.”, 2014, 76, 1505-1512.
- Ehling T. J., Klein M. K., Smith L., Prescott D., Haney S., Looper J., La Due T., Brawer W., Fidel J., Shiomitsu K., Green E., Saba C., Turek M., Farrelly J.: A prospective, multi-center, Veterinary Radiation Therapy Oncology Group study reveals potential efficacy of toceranib phosphate (Palladia) as a primary or adjuvant agent in the treatment of canine nasal carcinoma. „Vet. Comp. Oncol.”, 2021, doi: 10.1111/vco.12776.
- Fu D. R., Kadosawa T.: Comparison of epidermal growth factor receptor (EGFR) and cyclooxygenase-2 (COX-2) immunohistochemical expression and outcomes in canine nasal carcinomas treated with radiation therapy. „J. Vet. Med. Sc.”, 2022, 84, 1237-1243.
- Sones E., Smith A., Schleis S., Brawner W., Almond G., Tylor K., Haney S., Wypij J., Keyerleber M., Srthur J., Hamiltin T., Lawrence J., Gieger T., Sellon R., Wright Z.: Survival times for canine intranasal sarcomas treated with radiation therapy: 86 cases (1996-2011). „Vet. Radiol. Ultrasound”, 2012, 54, 194-201.
- George R., Smith A., Schleis S., Brawner W., Almond G., Kent M., Wypij J., Borrego J., Moore A., Keyerleber M., Kraiza S.: Outcome of dogs with intranasal lymphoma treated with various radiation therapy and chemotherapy protocols: 24 cases. „Vet. Radiol. Ultrasound”, 2016, 57, 306-312.
- Church M. E., Veluvolu S. M., Durham A. C., Woolard K. D.: Clinical outcomes, ultrastructure and immunohistochemical features of canine high-grade olfactory neuroblastoma. „Vet. Comp. Oncol.”, 2019, 17, 578-584.
- Ninomiyia F., Suzuki S., Tanaka H., Hayashi S., Ozaki K., Narama I.: Nasal and paranasal adenocarcinomas with neuroendocrine differentiation in dogs. „Vet. Pathol.”, 2008, 45, 181-187.
- Gedon J., Kessler M., Schmiadt J. M.: Frontal sinus carcinoma in frothy - one dogs (2021-2022). „Vet. Comp. Oncol.”, 2023, 21, 231-239.
- Merino-Gutierrez V., Borrego J. F., Puig J., Hernandez A., Clemente-Vicario F.: Treatment of advanced carcinomas with toceranib phosphate: 23 cases (2015-2020). „J. Small Anim. Pract.”, 2021, 62, 881-885.
- Adams W. M., Kleiter M. M., Thrall M. M., Klauer J. M., Forest L. J., La Due T. A., Havighurst T. C.: Prognosis significance of tumor histology and computed tomographic staging for radiation treatment response of canine nasal tumors. „Vet. Radiol. Ultrasound”, 2009, 50, 330-335.
- Bottero E., Mussi E., Raponi F., De Lorenzi D., Ruggiero P.: Diagnosis and outcome of nasal polyposis in 23 dogs treated medically or by endoscopic debriement. „Can. Vet. J.”, 2021, 62, 736-742.
- Caniatti M., Cunha N. P., Avallone G., Romussi S., Mortellaro C. M., Tranquillo V., Ghisleni G.: Diagnostic accuracy of brush cytology in canine chronic nasal disease. „Vet. Clin. Pathol.”, 2012, 41, 133-1409.
- Harris B. J., Lurenco B. N., Dobson J. M.: Diagnosis accuracy of three biopsy techniques in 117 dogs with intra-nasal neoplasia. „J. Small Anim. Pract.”, 2014, 55, 341-347.
- Mortier J. R., Blackwood L.: Treatment of nasal tumors in dogs: a review. „J. Small Anim. Pract.”, 2021, 61, 404-415.

Rafał Sapierzyński
e-mail: sapiehp@wp.pl