

Wybrany artykuł

Nowotwory mezenchymalne skóry i tkanki podskórnej u psów i kotów. Część I. Nowotwory niezłośliwe

Rafał Sapieryński¹, Edyta Sapieryńska

z Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie²

Mesenchymal neoplasms of the skin and subcutaneous tissue in dogs and cats. Part I. Benign neoplasms. Sapieryński R.¹, Sapieryńska E., Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw Agricultural University.

Benign mesenchymal neoplasms are very prevalent in dogs and cats. This group of tumors comprises fibromas, myxomas, lipomas, neurofibromas, leiomyomas and collagenous nevi, which are not true tumor. Benign tumors usually appear as solitary, firm or rubbery, circumscribed masses well-demarcated from normal tissue, with the diameter ranging from 0.5 to 5 cm. They respond favorably to surgical treatment. Only if there is a difficulty in assessing tumor margins during surgery large fibromas, myxomas and lipomas may recur locally. To define the tumors of mesenchymal origin histological examination of biopsied sample is recommended.

Keywords: dog, cat, benign mesenchymal tumors, histopathology.

Nowotwory mezenchymalne stanowią dużą grupę nowotworów, które wywodzą się z komórek pochodzenia mezenchymalnego. Komórki te podlegają nieustannym zmianom (różnicowanie, dojrzewanie albo zatrzymanie się w dojrzewaniu bądź uleganie odróżnicowaniu), aby móc spełniać określoną rolę strukturalną lub czynnościową. Podczas różnicowania przyjmują one charakterystyczne cechy czynnościowe i cytologiczne, np. fibroblastów, mioblastów, lipoblastów, adipocytów i wielu innych postaci (1). W większości przypadków obraz cytologiczny nowotworów pochodzenia mezenchymalnego jest podobny, a badanie mikroskopowe materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej sprowadza się do: określenia nowotworowego charakteru guza, zidentyfikowania jego mezenchymalnego pochodzenia oraz próby określenia stopnia jego złośliwości (2).

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa niezłośliwych nowotworów pochodzenia mezenchymalnego zazwyczaj dostarcza mało materiału komórkowego oraz pewną ilość amorficznego barwiącego się kwasochłannie materiału (kolagen, macierz międzykomórkowa). W bioptatach znajdują się również fragmenty naczyń krwionośnych, krwinki czerwone i leukocyty, co utrudnia diagnozę różnicową (2, 3). Szybko dzielące się fibroblasty młodej tkanki ziarninowej mogą swym wyglądem przypominać komórki atypowe stwierdzone w mięsakach. Odróżnienie tych komórek w badaniu cytopatologicznym może być niemożliwe

(3, 4). W każdym przypadku podejrzenia złośliwego nowotworu mezenchymalnego, w celu uściślenia dokładnego rozpoznania, określenia stopnia jego złośliwości oraz zaplanowania jak najbardziej właściwego postępowania terapeutycznego, powinno się wykonać badanie histopatologiczne wycinka guza (2, 5).

Niezłośliwe nowotwory mezenchymalne skóry i tkanki podskórnej

Znamię kolagenowe (*naevus collagenosus*) jest dość często obserwowaną zmianą występującą u psów, która cechuje się miejscowym nadmiernym nagromadzeniem kolagenu. Zmiana ta bywa mylona z włókniakiem (6). Nie jest to prawdziwa zmiana nowotworowa, a prawdopodobnie zaburzenie rozwojowe o charakterze wrodzonym lub dziedzicznym. W początkowych fazach rozwoju znamiona są bardzo małe, dopiero z czasem zostają zauważone przez właściciela, co sugeruje nabyty charakter zmiany. Jednakże nie można wykluczyć, że część takich zmian może rzeczywiście mieć charakter nabyty. Występują najczęściej na głowie, szyi lub na bliższych odcinkach kończyn (6). Z kolei **włókniaki** (*fibroma*) są niezłośliwymi nowotworami wywodzącymi się z fibrocytów i występują dość rzadko u psów i kotów (u kotów stanowią 2,7–3% wszystkich nowotworów skóry; 7, 8). Stwierdza się je najczęściej na kończynach i bokach ciała (7). Zarówno znamiona kolagenowe, jak i włókniaki skóry oraz tkanki podskórnej obserwuje się zwykle u zwierząt w średnim wieku lub starszych, bez predylekcji rasowej (6).

Tłuszczaki (*lipoma*) są niezłośliwymi nowotworami tkanki tłuszczowej, dość powszechnymi u psów (stanowią 9% wszystkich nowotworów skóry i tkanki podskórnej u tego gatunku zwierząt) i raczej rzadkimi u kotów (6, 7, 8, 9). Pulley sugeruje, że tłuszczaki mogą być miejscowym guzkowym rozrostem adipocytów lub wywołane zaburzeniami metabolizmu tych komórek (10). Rozwijają się w większości przypadków w tkance podskórnej, a w około 10% przypadków w głębszych warstwach skóry właściwej (6). Tłuszczaki stwierdzano u wszystkich ras psów, jednakże częściej opisywano je u labrador retrieverów, jamników, cocker spanieli, pudli i małych terierów. Średnia wieku zwierząt, u których występują te nowotwory, wynosi 8 lat; częściej chorują samice (11). Guzy lokalizują się najczęściej na tułowiu, pośladkach i udach. Swoistym typem tłuszczaków są tłuszczaki naciekające (*lipoma infiltrativa*), które nie ulegają przemianie złośliwej i nie dają przerzutów, jednakże ze względu na naciekający wzrost, niedokładne ich wycięcie może powodować powstawanie miejscowej wznowy (6). Rozwijają się najczęściej u zwierząt starszych, ale czasami obserwowano je u młodych dorosłych osobników (12). Według Thomasa i wsp. (9) u psów istnieje jeszcze inny rodzaj tłuszczaków, a mianowicie **tłuszczaki międzymięśniowe** (*lipoma intermuscularis*), które rozwijają się w tkance tłuszczowej zlokalizowanej pomiędzy mięśniami ud i pośladków (szczególnie pomiędzy mięśniami półścięgnistym a półbłoniastym). Klinicznie mają wygląd tłuszczaków naciekających, jednakże w czasie zabiegu operacyjnego nie stwierdza się cech naciekania mięśni i powięzi, a rokowanie po dokładnym ich usunięciu jest dobre. W 5 na 10 przypadków tych nowotworów zmiany obserwowano u labrador retrieverów (9).

Śluzaki (*myxoma*) są również rzadkimi guzami powstającymi z fibrocytów (lub innych komórek mezenchymalnych) produkujących więcej substancji śluzowych niż kolagenu.

Mięśniaki gładkokomórkowe (*leiomyoma*) wywodzą się z mięśni gładkich naczyń krwionośnych i mieszków włosowych. Są nowotworami bardzo rzadkimi u psów i kotów. Najczęściej stwierdzano je na sromie, głowie, grzbiecie i w pachwinach (6). Równie rzadkie są **nerwiakowłókniaki** (*neurofibroma*), które charakteryzuje rozplem kilku rodzajów komórek, a mianowicie limfocytów (komórek Schwanna), nerwia (*perineurium*) i fibroblastów (13). Guzy te stanowią u psów 1%, a u kotów 1,8% nowotworów skóry i tkanki podskórnej. Należy jednak podkreślić możliwość nierozpoznanawania tych guzów ze względu na mylenie ich z częściej występującymi włókniakami, włókniakomięsakami i obłoniakami, szczególnie przy braku możliwości użycia markerów immunohistochemicznych (6). W jednym z badań

cytogenetyczna analiza komórek nerwiakowłókniaka pochodzących od 11-letniej samicy owczarka niemieckiego wykazała obecność licznych zaburzeń chromosomalnych (14).

Wygląd makroskopowy nowotworów i objawy kliniczne

W przypadku znamion kolagenowych, włókniaków, nerwiakowłókniaków i mięśniaków gładkokomórkowych obserwuje się z reguły pojedyncze zmiany w typowej lokalizacji, o twardej lub gumiatej, rzadziej miękkiej, konsystencji. Średnica guzów nie jest duża, zazwyczaj nie przekracza 1 cm w przypadku znamion kolagenowych, 5 cm w przypadku mięśniaków i nerwiakowłókniaków, jedynie w przypadku włókniaków obserwowano czasami zmiany o średnicy dużo większej niż 5 cm (6). Skóra nad nowotworem może być prawidłowa, w nieco większych zmianach jest najczęściej pozbawiona włosów i często nadmiernie pigmentowana, wyjątkowo ulega zapaleniu lub owrzodzeniu.

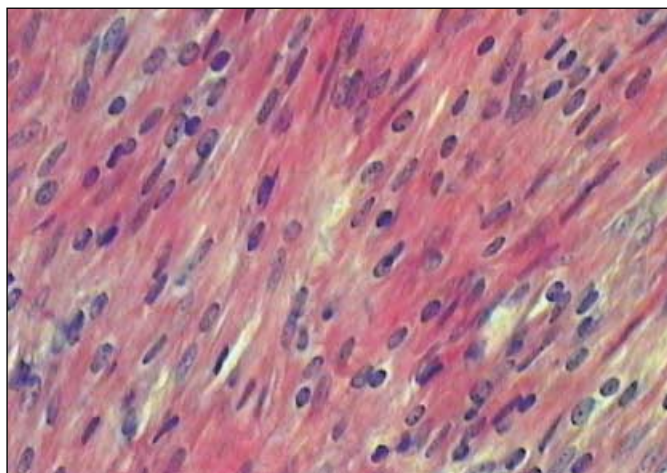
Tłuszczaki bywają pojedyncze, ale można stwierdzić też guzy mnogie. Obserwuje się jajowate, kuliste i dobrze odgraniczone guzy o miękkiej lub gumowatej konsystencji. Wielkość ich bywa różnorodna, średnica waha się od 2 do 20 cm i więcej. Skóra pokrywająca tłuszczaki jest łatwo przesuwalna, zazwyczaj o prawidłowym wyglądzie, jedynie w przypadku dużych zmian jest fragmentarycznie pozbawiona włosów, a naskórek ulega częściowemu zanikowi (6). Tłuszczaki międzymięśniowe u psów rosną powoli jako twarde, dość duże masy zlokalizowane w tylnej partii uda, które w części przypadków mogą doprowadzać do powstania łagodnej, przeważnie okresowej kulawizny. W innych przypadkach kulawizna i obrzęk pojawiają się nagle (9).

Rzadko obserwowane śluzaki są miękkimi guzami, o słabo zaznaczonych brzegach, zmiennej wielkości, na przekroju zalewające się śluzowatym, ciągliwym jasnym płynem (6, 10).

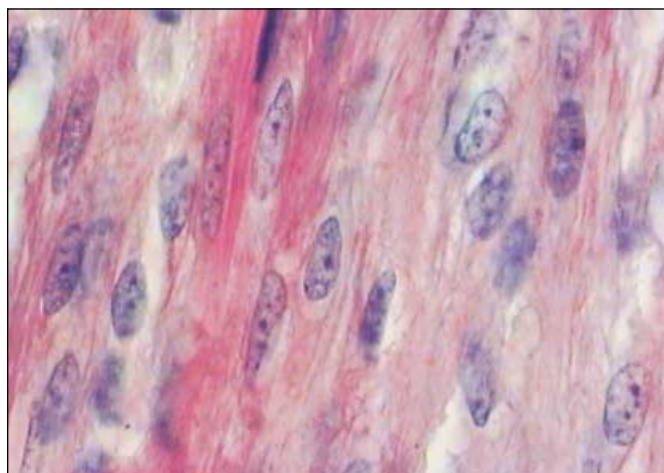
Obraz mikroskopowy nowotworów i rozpoznanie

Znamię kolagenowe jest ogniskowym nagromadzeniem kolagenu w postaci guzka, które obejmuje głównie powierzchowne warstwy skóry. Wiązki kolagenu są nieznacznie pogrubione i mają bardziej zbitą strukturę niż w skórze prawidłowej. Liczba komórek w obrębie zmiany jest prawidłowa. W obrębie znamion brak z reguły gruczołów i mieszków włosowych, a jeżeli są, to wykazują cechy nieznacznego zaniku. (6).

Włókniaki są guzami ograniczonymi, większymi niż znamiona, niemającymi torebki i jakby zlewającymi się z otaczającą tkanką łączną. Składają się z wiązek włókien kolagenowych, nieco grubszych i wyraźniejszych niż w normalnej skórze (ryc. 1). Stwierdza się różnego



Ryc. 1. Włókniak tkanki podskórnej psa (barwienie met. HE, pow. 200x)

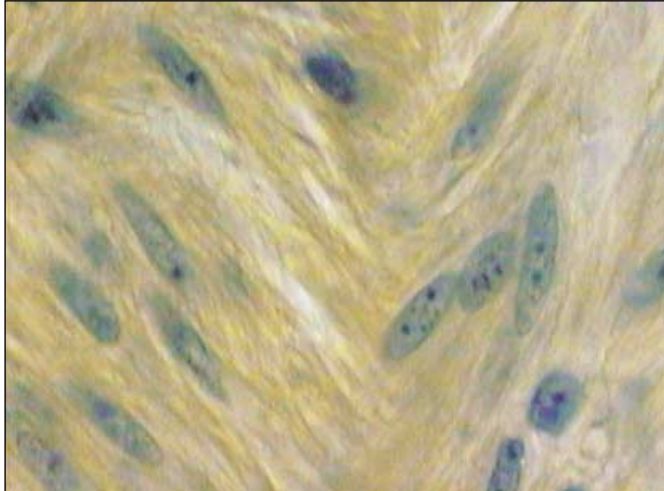


Ryc. 2. Włókniak tkanki podskórnej psa (barwienie met. HE, pow. 1000x)

rodzaju konfiguracje wiązek kolagenu, które mogą tworzyć wiry, fale, a także układać się prostopadle do siebie. Fibrocyty występują w małej ilości, rozmieszczone są pomiędzy włóknami kolagenu, jądra komórek są wydłużone, czasami przecinkowate, z niewyraźnymi jąderkami (ryc. 2). Figury podziałowe stwierdzone są wyjątkowo (6, 10).

Bardzo podobnie wyglądają też **mięśniaki gładkokomórkowe**. Barwienie metodą van

Giesona, w którym włókna mięśniowe barwią się na kolor cytrynowy (ryc. 3), a wiązki kolagenu na różowo, pozwala odróżnić te guzy od włókniaków.



Ryc. 3. Mięśniak gładkokomórkowy (barwienie met. van Giesona, pow. 1000x)

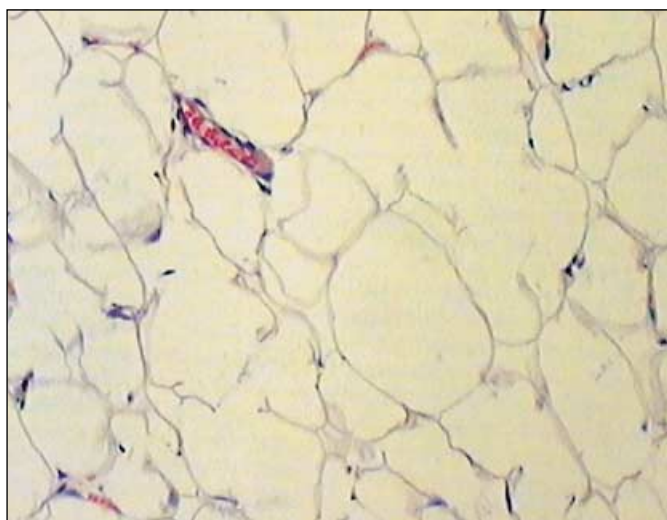
Nerwiakowłókniaki zbudowane są z małych komórek ułożonych w fale, pęczki, wiry lub palisady (6). Komórki mają kształt wrzecionowaty lub wielokątny, posiadają jajowate, cygarowate lub przecinkowate jądro, z niewyraźnym jąderkiem. Figury podziałów mitotycznych obserwuje się rzadko. Guzy bywają otorbione lub nie, kolagen występuje w mniejszej ilości niż w przypadku nowotworów fibrocytarnych, ponadto stwierdza się obszary, w których komórki zawieszono są w śluzowatej macierzy (6).

W przypadku znamion kolagenowych, włókniaków i mięśniaków do postawienia prawidłowego rozpoznania niezbędne jest badanie histopatologiczne zmiany lub jej wycinka. W badaniu cytopatologicznym materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej z reguły uzyskuje się bardzo małą liczbę komórek o wyglądzie prawidłowych komórek zrębu o niskim stosunku jądra do cytoplazmy, dużą ilością cytoplazmy i prawidłowo wyglądającym jądrem. Materiał uzyskany z nerwiakowłókniaków jest bardziej bogaty w komórki. Komórki leżą pojedynczo, czasami w grupkach, są wrzecionowate z okrągłym lub wydłużonym jądrem komórkowym, mającym jedno lub dwa niewyraźne jąderka (15).

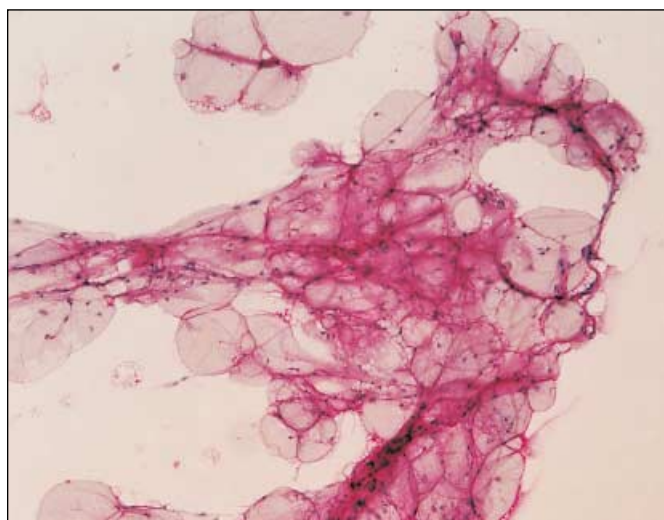
Różnicowanie opisanych zmian w badaniu cytopatologicznym jest bardzo trudne i najczęściej niemożliwe do przeprowadzenia. Do postawienia prawidłowej diagnozy niezbędne jest badanie histopatologiczne zmiany pobranej w czasie zabiegu chirurgicznego. Zasadniczym problemem nie jest jednak rozróżnianie pomiędzy poszczególnymi z opisanych tu nowotworów, a odróżnienie całej tej grupy od obłoniaków i nerwiakowłókniakomięsaków. Obłoniaki (*haemangiopericytoma*) i nerwiakowłókniakomięsaki (*neurofibrosarcoma*) są guzami wykazującymi cechy złośliwości i wymagają bardziej radykalnego postępowania chirurgicznego. W przedoperacyjnym badaniu cytopatologicznym materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej mogą być one nie do odróżnienia od niezłośliwych nowotworów wrzecionowatokomórkowych. Możliwości dokładniejszej diagnostyki mikroskopowej obłoniaków i nerwiakowłókniakomięsaków będą omówione w następnym artykule.

Tłuszczaki zbudowane są z prawidłowo wyglądających dojrzałych adipocytów, które morfologicznie są nie do odróżnienia od komórek prawidłowej tkanki tłuszczowej (ryc. 4). Guzy są najczęściej nieotorbione, jedynie niektóre mają torebkę zbudowaną z dojrzałej tkanki łącznej. Jądra komórkowe są małe, leżą obwodowo i są uciśnięte przez wypełniającą całą komórkę „kroplę” tłuszczu. Figur podziału mitotycznego nie obserwuje się. Pomiędzy poszczególnymi zgrupowaniami komórek stwierdza się delikatne przegrody zbudowane z włókien kolagenowych, z przebiegającymi drobnymi naczyniami krwionośnymi. W większych guzach spotyka się ogniska zmian zwyrodnieniowych, którym towarzyszą wylewy krwi,

włóknienie i łagodny naciek złożony z makrofagów. W odróżnieniu od prawidłowej tkanki tłuszczowej w mięszu tłuszczaków nie stwierdza się obecności dużych naczyń krwionośnych ani włókien nerwowych.



Ryc. 4. Tłuszczak tkanki podskórnej psa (barwienie met. HE, pow. 400x)



Ryc. 5. Tłuszczak tkanki podskórnej psa; materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (barwienie met. HE, pow. 400x)

W przypadku tłuszczaków materiał uzyskany w czasie aspiracji dobrze rozprowadza się na szkiełku podstawowym, ale szybko łączy się, tworząc małe kropelki o wyglądzie tłuszczu, i bardzo słabo wysycha (4, 15). Mikroskopowo w preparatach zabarwionych metodą Wrighta stwierdza się obecność prawidłowo wyglądających komórek tłuszczowych, pojedynczych lub w skupiskach, wymieszanych z różną liczbą erytrocytów i czasami małymi naczyniami krwionośnymi. Komórki tłuszczaków są duże, przestrzeń wypełniona jasną cytoplazmą otoczona jest cienką, niebiesko wybarwioną błoną. Małe, często pyknotyczne jądra komórkowe są ułożone obwodowo (ryc. 5; 4). Potwierdzenie diagnozy tłuszczaka można uzyskać barwieniem tłuszczu komórkowego Sudanem III. Wykonując badanie cytopatologiczne zmian zlokalizowanych w tkance podskórnej należy zawsze pamiętać, że tkanka tłuszczowa jest jej normalnym składnikiem i obecność komórek tłuszczowych oraz kropek tłuszczu w pobranym materiale nie zawsze świadczy o obecności tłuszczaka.

Tłuszczaki naciekające są guzami charakteryzującymi się naciekowym wzrostem, obejmującym tkankę podskórną, mięśnie szkieletowe i powięzie. Brzezi nowotworu są trudne do określenia. Komórki o wyglądzie typowych adipocytów wnikają pomiędzy włókna szkieletowe i powięzie, powodując zanik tych struktur. Odróżnienie typowych tłuszczaków i tłuszczaków międzymięśniowych od tłuszczaków naciekających na podstawie samego badania cytopatologicznego nie jest możliwe, wymagane jest badanie histopatologiczne materiału pobranego techniką biopsji korowej (9).

Śluzaki złożone są z komórek gwiazdkowatego lub wrzecionowatego kształtu, rozproszonych w obfitym zrębie utworzonym z kwaśnych mukopolisacharydów bogatych w kwas hialuronowy (6). Opisy obrazu cytopatologicznego materiału pobranego ze śluzaków są nieliczne. Mikroskopowo obserwowano komórki z leżącym obwodowo jądrem. Stosunek jądra do cytoplazmy był wysoki, a w tle preparatu stwierdzono obecność kwasochłonnego materiału, o wyglądzie śluzu (15). Nowotwory te są ubogokomórkowe, komórki mają mało kwasochłonnej cytoplazmy i pojedyncze, okrągłe lub wrzecionowate jądro z niewyraźnym jąderkiem. Figury podziałów mitotycznych są rzadkie (6).

Leczenie i rokowanie

Włókniaki, znamiona kolagenowe i mięśniaki gładkokomórkowe są łatwe do usunięcia chirurgicznego i wtedy rokowanie jest pomyślne. Obserwowano występowanie miejscowej wznowy po niecałkowitym usunięciu dużych włókniaków (16). Podobnie nerwiakowłókniaki mogą dawać wznowy po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym, ale nie dają przerzutów (6). W przypadku tłuszczaków chirurgiczne usunięcie nawet dużych zmian nie jest trudne, a rokowanie jest dobre. U niektórych psów stosowanie kilkumiesięcznej diety restrykcyjnej przed planowaną operacją redukowało masę nowotworu, czyniąc go łatwiejszym do wycięcia (16). Tłuszczaki międzymięśniowe rozwijające się u psów w tylnej części ud, pomimo swojej lokalizacji, są łatwe do usunięcia chirurgicznego, poprzez odpreparowywanie na tępo masy nowotworu od tkanek zdrowych. U leczonych tą metodą 11 psów nie stwierdzono obecności wznowy po 17-miesięcznej obserwacji (9).

Piśmiennictwo

1. Jeleń M.: Diagnostyka immunohistochemiczna nowotworów tkanek miękkich. W: Zabel M. (red.) *Immunocytochemia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1999, str. 304–314.
2. Fournel-Fleury C., Magnol J. P., Guelfi J. F.: Skin and superficial soft tissue tumors. W: *Color Atlas of Cancer Cytology of the Dog and Cat*. PCAMC, Paris 1994, s. 159–174.
3. Alleman A. R., Bain P. J.: Diagnosis neoplasia: the cytologic criteria for malignancy. *Vet. Med.* 2000, **95**, 204–223.
4. Shelly S. M.: Cutaneous lesions. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2003, **33**, 1–46.
5. Vail D. M., Withrow S. J.: Tumors of the skin and subcutaneous tissues. W: Withrow S. J., MacEwen E. G. (red.) *Small Animal Clinical Oncology*. 3rd ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia 2001, s. 233–260.
6. Walder E. J., Gross T. L.: Neoplastic diseases of the skin. W: Gross T. L., Ihrke J. I., Walder E. J. *Veterinary Dermatopathology. A macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease*. Mosby Year Book, St. Louis 1992, s. 327–484.
7. Miller M. A., Nelson S. L., Turk J. R., Pace L. W., Brown T. P., Shaw D. P., Fischer J. R., Gosser H. S.: Cutaneous neoplasia in 340 cats. *Vet. Pathol.* 1991, **28**, 389–395.
8. Bostock D. E., Owen L. N.: The skin and adnexa. W: *Neoplasia in the cat, dog and horse*. Wolfe Medical Publications Ltd. London 1975, s. 15–53.
9. Thomas M. J., Withrow S. J., Dernel W. S., Powers B. E.: Intermuscular lipomas of the tight region in dogs: 11 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1999, **35**: 165–167.
10. Pulley L. T., Stannard A. A.: *Tumors of the skin and soft tissue*. W: Moulton J. *Tumors in Domestic Animals*. 3rd ed., University of California Press, London 1990, s. 23–87.
11. Bevier D. E., Goldschmidt M. H.: Skin tumors in the dog. II. Tumors of the soft (mesenchymal) tissues. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.* 1981, **3**, 506–514.
12. Gleiser C. A.: Infiltrating lipomas in the dog. *Vet. Pathol.* 1979, **16**, 623–624.
13. Szymaś J.: Diagnostyka immunocytochemiczna chorób układu nerwowego. W: Zabel M. (red.) *Immunocytochemia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1999, s. 333–354.
14. Mayr B., Wagner B., Schleger W., Reifinger M.: Cytogenetic studies in canine neurofibroma. *Br. Vet. J.* 1990, **146**, 500–503.
15. Baker R., Lumsden J. H.: The skin. W: Baker R., Lumsden J. H. *Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*. Mosby, St. Louis 2000, s. 39–50.
16. Bostock D. E.: Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986, **142**, 1–19.