

Planocelularni karcinom u pasa

Squamous cell carcinoma in dogs



Medven Zagradišnik, L.

Sažetak

Planocelularni karcinom relativno je česta maligna neoplazija koja se u pasa najčešće pojavljuje na koži, prstima i sluznici usne šupljine. Veći rizik za razvoj ovog tumora imaju starije jedinke, osobito one dugotrajno izložene ultraljubičastom zračenju, a razvoju pridonose i nedostatak pigmenta u koži te oskudniji dlačni pokrivač, barem kad je riječ o kožnom planocelularnom karcinomu. Makroskopski izgled tumora može biti raznolik, stoga je za potvrdu dijagnoze nužna histopatološka pretraga. U članku je prikazan kratak osvrt na epidemiologiju, etiopatogenezu te makroskopski i mikroskopski izgled ovog tumora na koži i oralnoj sluznici psa.

Ključne riječi: karcinom pločastog epitela, makroskopski izgled, mikroskopski izgled, koža, oralna sluznica, pas

48

Abstract

Squamous cell carcinoma (SCC) is a relatively common malignant neoplasia of the canine skin, digits and oral cavity. Older dogs are at higher risk, especially those exposed to long-term ultraviolet radiation, and a lack of skin pigment and a very sparse hair coat may contribute to its development, at least when it comes to cutaneous squamous cell carcinoma. The gross appearance of the tumor may vary, so histopathological examination is necessary to confirm the diagnosis. The article presents a brief review of the epidemiology, etiopathogenesis, and the gross and microscopic appearance of this tumor on the skin and oral mucosa in dogs.

Key words: squamous cell carcinoma, gross appearance, microscopic appearance, skin, oral mucosa, dog

Anamneza

Na obdukciju je dostavljen pas, engleski koker španijel, starosti 13 godina. Životinja je eutanazirana zbog napredovanja neoplastične bolesti.

Patoanatomski nalaz prikazan je na slikama 1 – 4.

Histopatološki nalaz prikazan je na slici 5.

Imunohistokemijski nalaz prikazan je na slici 6.

Citološki nalaz prikazan je na slici 7.

Dijagnoza: Planocelularni karcinom

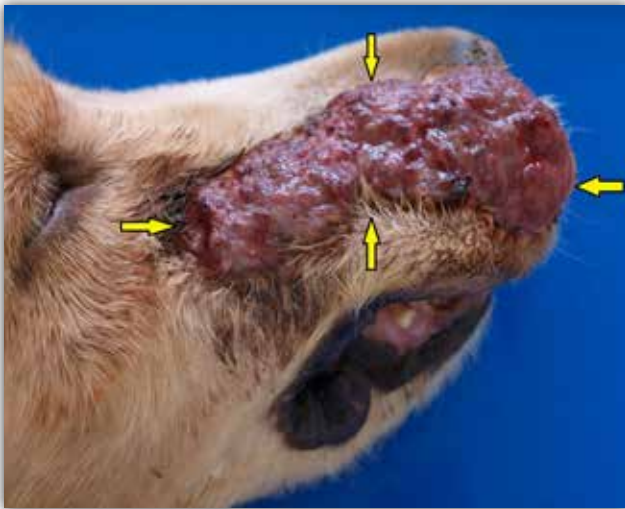
Komentar

Planocelularni karcinom jest karcinom pločastog epitela koji u pasa najčešće zahvaća kožu, prste i oralnu sluznicu (Goldschmidt i Goldschmidt, 2017.; Gross i sur., 2005.; Mauldin i Peters-Kennedy, 2016.; Munday i sur., 2017.). Njegovo je podrijetlo na ovim mjestima višeslojni pločasti epitel. Planocelularni karcinom može nastati i na drugim tkivima i organima, poput mliječne žlijezde, nosne šupljine, mokraćnog mjehura, pluća (Willcox i sur., 2019), spojnice i rožnice oka (Nevile i sur., 2014.), no u ovom tekstu tumori na tim mjestima nisu pobliže opisani jer se rjeđe pojavljuje.

dr. sc. Lidija MEDVEN ZAGRADIŠNIK, dr. med. vet., poslijedoktorandica, Zavod za veterinarsku patologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dopisni autor: lmedven@vef.hr

Kožni i oralni planocelularni karcinomi najčešće nastaju u pasa starije životne dobi (Belluco i sur., 2013.; Goldschmidt i Goldschmidt, 2017.; Munday i sur., 2017.). Predispoziciju za razvoj ovog tumora na koži ima dalmatinski pas, bigl, njemačka doga (harlekin) i pit bul terijer (Gross i sur., 2005.), dok su u nekim istraživanjima veću sklonost za razvoj tumora na prstima i subungvalnom području (ležište kandže) imali rotvajleri, šnaučeri i briješki ovčari (Belluco i sur., 2013.; Goldschmidt i Goldschmidt, 2017.). Engleski špringer španijel, šetlandski i njemački ovčar

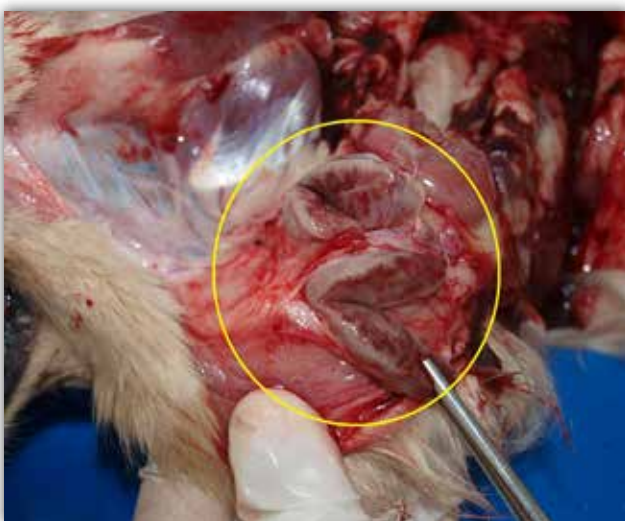
pasmine su s većom sklonošću za razvoj oralnog planocelularnog karcinoma (Munday i sur., 2017.). Kožni planocelularni karcinomi čine udio od 3,9 – 10,4 % svih kožnih tumora, ovisno o geografskom smještaju, s obzirom na to da je u razvoju ovog tumora poznata uloga Sunčeva ultraljubičastog zračenja (Hargis i Myers, 2017.; Willcox i sur., 2019). Planocelularni karcinom najčešće je dijagnosticiran maligni tumor na prstima (Belluco i sur., 2013.). U većini istraživanja oralni planocelularni karcinom druga je maligna neoplazija po učestalosti, odmah



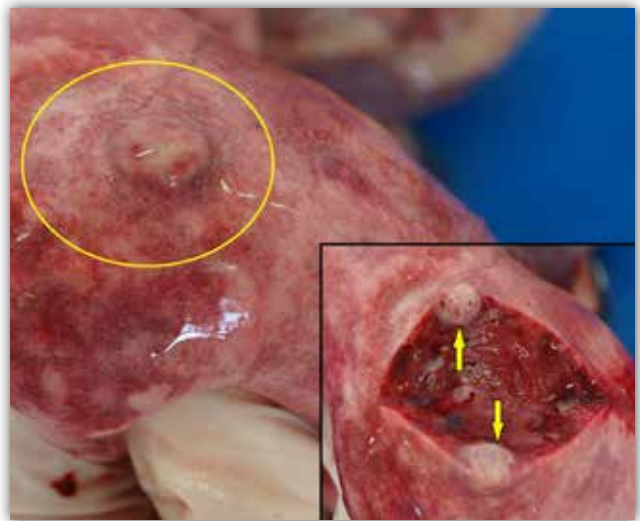
Slika 1. Koža, planocelularni karcinom, pas. Na koži u maksilarnom području s lijeve strane glave prisutna je nodule, ružičasta tvorba infiltrativnog rasta (označeno žutim strelicama). Na površini se uočavaju područja stvaranja krasta i ulceracije.



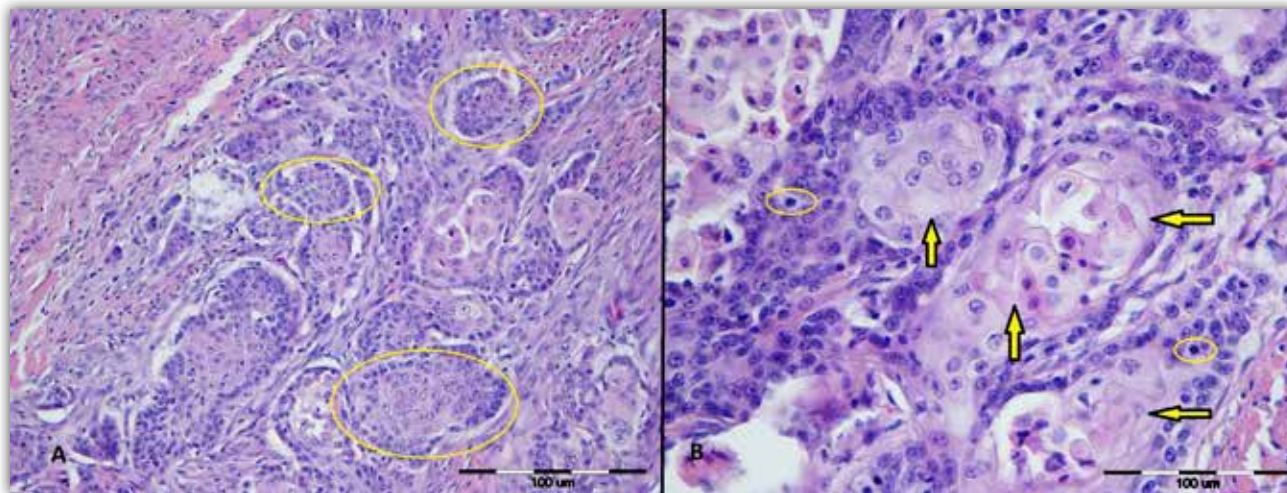
Slika 2. Koža i usna šupljina, pas. Na koži (označeno žutom elipsom) uočava se dio planocelularnog karcinoma koji prorašta sve strukture kože i invadira oralnu sluznicu. Na sluznici u maksilarnom pa sve do usnog područja s desne strane uočava se multinodularna neoplastična proliferacija s područjima ulceracija i gnojne upale (označeno žutom strelicom).



Slika 3. Limfni čvor, pas. Limfni čvorovi u podviličnom području s desne strane povećani su, a na presjeku se uočavaju bjeličaste zone tumorske infiltracije – metastaze (označeno žutim krugom).



Slika 4. Pluća, pas. Fokalna metastaza planocelularnog karcinoma u pluća (označeno žutom elipsom). Umetak: ne presjeku se uočava homogena građa bjeličastog nodula koji ulazi u parenhim pluća (označeno žutom strelicom).



Slika 5. Histološki prikaz planocelularnog karcinoma. A. Uočavaju se brojni otočići sastavljeni od neoplastičnih epitel-nih stanica (označeno žutim elipsama). HE, 200 x. B. U središnjem dijelu otočića vidljive su keratinizirane neoplastične stanice, no bez stvaranja keratinskih bisera (označeno žutim strelicama). Prisutne su mitoze neoplastičnih stanica (označeno žutim elipsama). HE, 400 x.

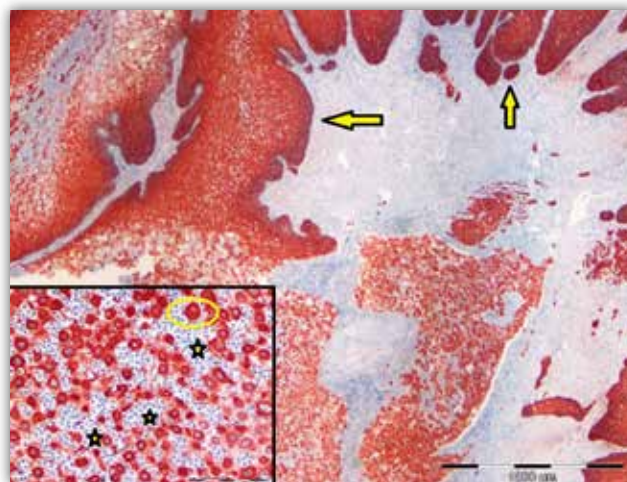
nakon melanoma (Mauldin i Peters-Kennedy, 2016.). Više se čimbenika povezuje s razvojem kožnog oblika tumora, primjerice dugotrajna izloženost ultraljubičastom zračenju, nedostatak pigmenta u koži te oskudniji dlačni pokrivač. Isto tako, opisani su slučajevi razvoja tumora na mjestu cijepljenja protiv papilomavirusa primjenom autogenog cjepiva (Goldschmidt i Goldschmidt, 2017.; Munday i sur., 2017.). S druge strane rizični čimbenik za razvoj oralnoga planocelularnog karcinoma jest kronični gingivitis s posljedičnom hiperplazijom epitela, a smatra se da bi infekcija oralnim papilomavirusom mogla utjecati na razvoj tumora u nekim slučajevima (Uzal i sur., 2016.).

Najčešće su lokalizacije na koži glava, abdomen, ekstremiteti, perineum i prsti (Goldschmidt i Goldschmidt, 2017.; Santana i sur., 2016). U usnoj šupljini neoplazija često zahvaća tonzile i gingivu, a manje učestalo usne i jezik (Uzal i sur., 2016.).

Makroskopski, tumor na koži može biti poput plaka, kraterastog, papilarnog ili pak fungiformnog izgleda, različite veličine, od nekoliko milimetara do više centimetara u promjeru. Prisutna je alopecija, eritem, a česte su i ulceracije te stvaranje kraste. Neoplastične promjene mogu biti solitarne ili multiple (Gross i sur., 2005.). S obzirom na to da je na prstima tumor najčešće podrijetla epitela ležišta kandže, zahvaćena je kandža često povećana i uvijena. Također su česte ulceracije susjednog epidermisa, ispadanje kandže kao i sekundarna bakterijska infekcija (Goldschmidt i Goldschmidt, 2017.). U usnoj šupljini tonzilarni planocelularni karcinom najčešće je unilateralan, u početnoj je fazi često blago uzdignut granulirani plak, a u uznapredovaloj fazi bolesti tumor

u potpunosti prorasta tkivo tonzile te je nodularnog izgleda, bijele boje i ulceriran. Tumori na gingivi bijele su ili ružičaste nodularne proliferacije oko zubnog luka gornje ili donje čeljusti (Uzal i sur., 2016.).

Za dijagnozu je nužna histopatološka pretraga. Najčešći histološki tip na koži jest dobro diferenciran planocelularni karcinom. Mikroskopski, neoplastične pločaste stanice u epidermisu stvaraju otočiće i trabekule koje s vremenom prorastaju dermis. Vrlo



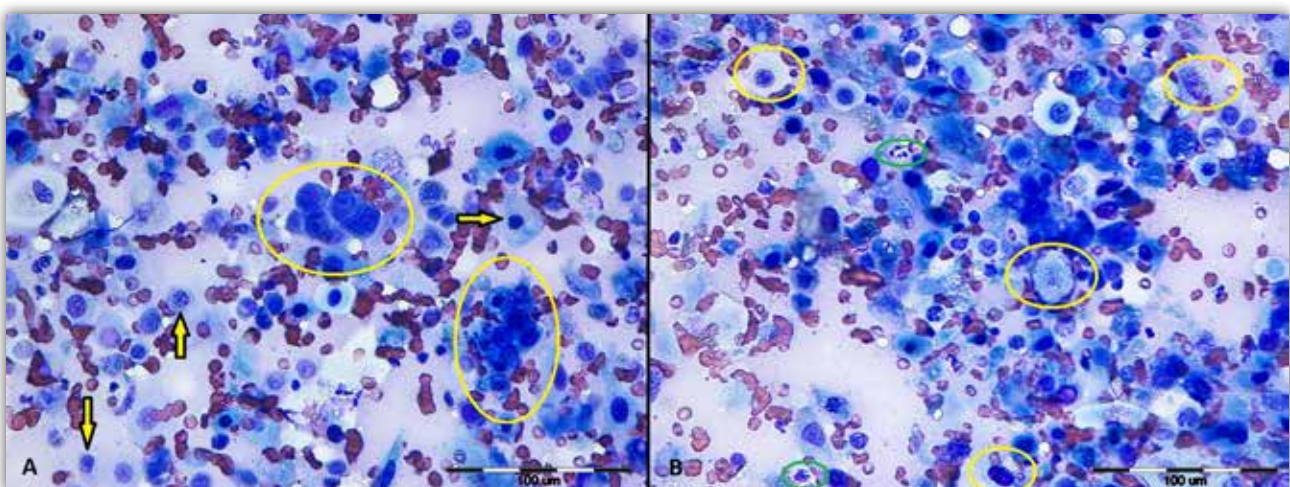
Slika 6. Planocelularni karcinom – primjena imunohistokemijskog biljega citokeratina korištenjem crvenog kromogena. Uočavaju se crveno obojeni otočići i široke trabekule tumorskih stanica (označeno žutim strelicama). IHC, 200 x. Umetak: Citoplazmatska pozitivna reakcija na citokeratin u neoplastičnim stanicama (označeno žutom elipsom). Između neoplastičnih stanica uočavaju se plavičasto obojeni neutrofilni granulociti (označeno zvjezdicama). IHC, 400 x.

rijetko nastaju iz površinskog dlačnog folikula ili folikularne ciste, a da nije zahvaćen epidermis. Na površini epidermisa često se uočava parakeratotična hiperkeratoza i stvaranje kraste. Otočići tumorskih stanica čine nekeratinizirane bazalne stanice na periferiji, a prema središtu stanice su velike, poligonalne i keratinizirane. U centralnom dijelu prisutna je različito obilna akumulacija tzv. keratinskih bisera koji predstavljaju kompaktni lamelarni keratin. Keratinizirana središta mogu nekrotizirati i biti infiltrirana neutrofilnim granulocitima. Citoplazma bazaloidnih stanica oskudna je i amfofilna, dok su veće poligonalne stanice obilježene obilnom eozinofilnom citoplazmom. Jezgre su obično velike i vezikularne, često s jednom jezgrićom. Mitotska aktivnost u rasponu je od umjereno niske do umjereno visoke. Tumorska je stroma umjerena do obilna te varijabilno infiltrirana upalnim stanicama. Slabo diferencirani planocelularni karcinomi rjeđi su, a mikroskopski se uočavaju manje neoplastične epitelne strukture u obliku gnjezdašaca i tračaka. Kolagena stroma manje je izražena. Većina neoplastičnih stanica ima amfofilnu citoplazmu i varijabilnu hiperkromatičnu jezgru. Mitotska je aktivnost umjerena do visoka, a česte su bizarne mitotske figure. Keratinski se biseri ne uočavaju, ali mogu biti prisutne djelomično keratinizirane neoplastične stanice (Gross i sur., 2005.; Mauldin i Peters-Kennedy, 2016.). Rijetka varijanta jest akantolitični planocelularni karcinom koji obilježava stvaranje pseudoglandularnih ili pseudocističnih struktura koje nastaju ispadanjem djelomično keratiniziranih stanica iz središta otočića i trabekula zbog gubitka međustaničnih veza. Vrlo se rijetko

pojavljuju i tzv. planocelularni karcinomi vretenastih stanica koji se sastoje od velikih, pleomorfni, vretenastih i poligonalnih stanica koje imaju obilnu, bijedu ili amfofilnu citoplazmu. Jezgre su velike i vezikularne te imaju izražene jezgrice. Verukozni planocelularni karcinom ima egzofitičnu i endofitičnu arhitekturu obilježenu širokim papilarnim projekcijama, zaobljenim trabekulama i velikim tubularnim invaginacijama. Keratinski biseri nisu prisutni, a stanični pleomorfizam slabije je izražen uz niski mitotski indeks (Gross i sur., 2005.; Mauldin i Peters-Kennedy, 2016.). Oralni planocelularni karcinomi općenito se histološki mogu klasificirati kao i oni na koži te su sličnih histoloških karakteristika (Munday i sur., 2017.; Uzal i sur., 2016.). Uz njih postoje i bazaloidni te papilarni oralni planocelularni karcinomi. Papilarne obilježava egzofitičan rast, neoplastične stanice tvore papilarne strukture, dok bazaloidne obilježava stvaranje solidnih reznjica sastavljenih od malih, tamnih neoplastičnih stanica.

Prema histološkim karakteristikama planocelularni se karcinomi na koži stupnjuju na dobro, umjereno i slabo diferencirane tumore, odnosno na koži na stupanj 1 – 4, a za standardne oralne tipove planocelularnog karcinoma od 1 do 3 (Goldschmidt i Goldschmidt, 2017.; Munday i sur., 2017.). Kod planocelularnih karcinoma vretenastih stanica i slabo diferenciranih tumora za dijagnostiku je nužna primjena imunohistokemijskog biljega citokeratina (Munday i sur., 2017.).

Osim histopatološkom pretragom tumor se često može dijagnosticirati i citološkom pretragom. S obzirom na to da su ovi tumori često inflamirani,



Slika 7. Citološki izgled planocelularnog karcinoma. Uzorak je dobiven postmortalnim otiskom tumora na presjeku. A. Tumorske su stanice raspoređene u koherentne grupe (označeno žutom elipsom), a nalaze se i pojedinačno (označeno žutim strelicama). May-Gründwald Giemsa, 400 x. B. Pojedine tumorske stanice imaju sitne intracitoplazmatske, često perinuklearne vakuole koje predstavljaju bezbojne keratohijaline granule (označeno žutom elipsom). Među tumorskim stanicama uočavaju se rijetki neutrofilni granulociti (označeno zelenom elipsom). May-Gründwald Giemsa, 400 x.

citološki se mogu uočiti brojni neutrofilni granulociti između neoplastičnih epitelnih stanica. Tumorske stanice mogu biti raspoređene pojedinačno ili u koherentnim grupama. Pločaste, izrazito keratinizirane neoplastične stanice s nuklearnom atipijom dominantan su tip u dobro diferenciranim tumorima. Stanice koje su koncentrično raspoređene zapravo odgovaraju keratinskim biserima koji se uočavaju u histološkim rezovima tumora. U slabo diferenciranim tumorima neoplastične stanice raspoređene su pojedinačno, okrugla su oblika s visokim omjerom jezgre u odnosu na citoplazmu, a stanični je pleomorfizam izražen (Raskin, 2016.).

Kožni planocelularni karcinomi uglavnom su spororastući tumori. Iako pokazuju infiltrativni rast, većina ih ne metastazira u regionalne limfne čvorove. Znatan broj onih koji ipak metastaziraju slabo su diferencirani. Tumori na prstima smatraju se agresivnijim od onih na drugim mjestima na koži, s većom incidencijom metastaziranja (Goldschmidt i Goldschmidt, 2017.; Raskin, 2016.). Planocelularni karcinomi na prstima i u usnoj šupljini često zahvaćaju i razaraju kost (Thompson i Dmitter, 2017). U trenutku dijagnoze u 70 % slučajeva utvrđena je zahvaćenost koštanih struktura (Munday i sur., 2017.). Od svih lokacija u usnoj šupljini najčešće metastaziraju planocelularni karcinomi tonzila, i to u regionalne limfne čvorove, a zatim na udaljena mjesta. Oni na jeziku rjeđe metastaziraju, unatoč tomu što histološki često imaju izražen pleomorfizam (Munday i sur., 2017.).

Ne postoji sasvim jasna povezanost biološkog

ponašanja i prognoze s histološkim tipom, stupnjem i molekularnim biljezima kod oralne lokalizacije ovih tumora, no treba napomenuti da je sve više istraživanja usmjereno upravo na to područje (Mestrinho, 2018.; Munday i sur., 2017.). Može se zaključiti da je pravodobna dijagnostika važna smjernica za daljnje liječenje, odabir terapije i u konačnici za prognozu kožnih i oralnih planocelularnih karcinoma.

Literatura

- BELLUCO, S., E. BRISEBARD, D. WATRELOT, E. PILLET, T. MARCHAL, F. PONCE (2013): Digital Squamous Cell Carcinoma in Dogs. *Vet. Path.* 50, 1078-1082. doi:10.1177/0300985813490757
- GOLDSCHMIDT, M. H., K. H. GOLDSCHMIDT (2017): Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. U: *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. (Meuten, D. J., ur.), Ames, Iowa, John Wiley & Sons Inc. (88-141).
- GROSS, T. L., P. J. IHRKE, E. J. WALDER, V. K. AFFOLTER (2005): Epithelial neoplasms and other tumors: Epidermal Tumors. U: *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*, 2nd ed. Blackwell Science Ltd. (562-597).
- HARGIS, A. M., S. MYERS (2017): The Integument. U: *Pathologic basis of veterinary disease*. 6th ed. (Zachary, J. F., ur.), St. Louis, Missouri, Elsevier (1009-1146).
- MAULDIN, E. A., J. PETERS-KENNEDY (2016): Integumentary System. U: *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of domestic animals*. 6th ed. Vol. 1. (Grant Maxie, M., Ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri (509-585).
- MESTRINHO, L. A. (2018): Current Status and Future Perspectives in Canine Oral Squamous Cell Carcinoma. *Vet. Pathol.* 55, 200-201. doi:10.1177/0300985817732114
- MUNDAY, J. S., C. V. LÖHR, M. KIUPEL (2017): Tumors of the Alimentary Tract. U: *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. (Meuten, D. J., ur.), Ames, Iowa, John Wiley & Sons Inc. (499-601).
- NEVILE, J. C., S. D. HURN, A. G. TURNER, C. MCCOWAN (2014): Management of canine corneal squamous cell carcinoma with lamellar keratectomy and strontium 90 plesiotherapy: 3 cases. *Vet. Ophthalmol.* 18, 254-260. doi:10.1111/vop.12201
- RASKIN, R. E. (2016): Skin and subcutaneous tissues. U: *Canine and feline cytology. A color atlas and interpretation guide*. 3rd ed. (Raskin, R. E., D. J. Meyer, ur.), Elsevier, Missouri, USA (34-90).
- SANTANA, C. H., P. R. R. MOREIRA, M. C. ROSOLEM, R. DE O. VASCONCELOS (2016): Relationship between the inflammatory infiltrate and the degree of differentiation of the canine cutaneous squamous cell carcinoma. *Vet. Anim. Sci.* 1-2, 4-8. doi:10.1016/j.vas.2016.10.001
- THOMPSON, K. G., K. E. DITTMER (2017): Tumors of bone. U: *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. (Meuten, D. J., Ur.), Ames, Iowa, John Wiley & Sons Inc. (356-424).
- UZAL, F. A., B. L. PLATTNER, J. M. HOSTETTER (2016): Alimentary System. U: *Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals*. 6th ed. Vol. 2. (Grant Maxie, M., ur.), Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri (407-508).
- WILLCOX, J. L., S. L. MARKS, Y. UEDA, K. A. SKORUPSKI (2019): Clinical features and outcome of dermal squamous cell carcinoma in 193 dogs (1987-2017). *Vet. Comp. Oncol.* 17, 130-138. doi:10.1111/vco.12461.