

Leczenie raka płaskonabłonkowego oczu u koni

Marta Warzecha

z Centrum Zdrowia Konia w Psucinie

Rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*, squamous cell carcinoma – SCC) jest wolno rosnącym złośliwym nowotworem skóry, błon śluzowych oraz połączeń skóry z błonami śluzowymi. Jest to najczęściej występujący nowotwór gałki ocznej i jej struktur dodatkowych oraz drugi co do częstości występowania nowotwór u koni. Rak płaskonabłonkowy może dotyczyć różnych struktur oka: rogówki, rąbka, spojówki, trzeciej powieki, powiek i oczodołu. Nieleczony może rozprzestrzeniać się na okolice tkanki miękkie, kości oczodołu, zatoki oraz pobliskie węzły chłonne (1, 2, 3, 4).

Etiologia

Dokładne przyczyny powstawania raka płaskonabłonkowego nie są poznane. W przeciwieństwie do sarkoidów, w przypadku raka płaskonabłonkowego nie wykazano udziału w patogenezie czynnika wirusowego. Najbardziej prawdopodobną przyczyną jest długotrwałe narażenie na działanie promieniowania słonecznego; szczególnie wrażliwe są tkanki słabo pigmentowane. Występowanie tego nowotworu zaobserwowano u zwierząt o jasnej

sierści i niepigmentowanej skórze, w rejonach o dużym nasłonecznieniu lub położonych wysoko nad poziomem morza, co zwiększa ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe. Promieniowanie to powoduje mutacje w genie supresorowym kodującym białko p53, którego nadekspresja prowadzi do rozwoju raka płaskonabłonkowego (1, 2, 3, 4, 5).

Objawy kliniczne i patogeneza

Rak płaskonabłonkowy częściej występuje u koni maści siwej, tarantowatej lub srokiej niż u koni kasztanowatych, gniadych czy karych. U tych koni najczęściej występuje brak pigmentu wokół gałek ocznych. W Europie stwierdzono predyspozycję u koni rasy haflinger (6), natomiast w badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych rasą dominującą wśród koni z rakiem płaskonabłonkowym była rasa appaloosa (1). U większości koni choroba dotyczy jednego oka (84%). Zmiany najczęściej lokalizują się na trzeciej powiece lub rąbku (w częściach nosowej lub skroniowej) oraz rogówce.

Na **rycinie 1** schematycznie przedstawiono fazy rozwoju raka płaskonabłonkowego.

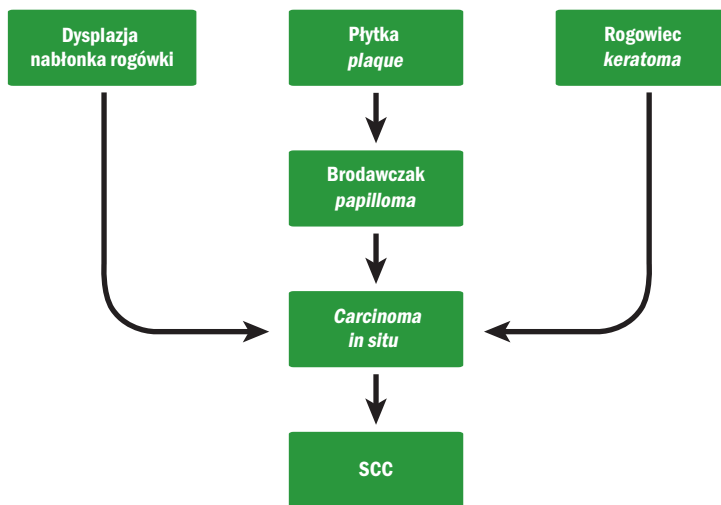
Treatment of ocular squamous cell carcinoma in horses

Warzecha M., Horse Health Centre, Psucin

This paper aims at the presentation of methods for treatment of ocular squamous cell carcinoma in horses. Ocular squamous cell carcinoma (SCC) affecting the eyelids, nictitans, conjunctiva, limbus and cornea is the most common ocular tumor in the horse. Ocular and adnexal SCCs are malignant, locally invasive tumors that may metastasize. Pathomorphologically, four differentiable stages were recognized: plaque, papillomatous lesion, non-invasive lesion and ocular invasive lesion. Treatment modalities for ocular SCC depend on tumor location and extent. Treatments include surgical removal or debulking, combined with a variety of ancillary procedures, such as cryotherapy, radiofrequency hyperthermia, immunotherapy, intra-lesion chemotherapy and γ -irradiation.

Keywords: horse, squamous cell carcinoma, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Pierwotną zmianą prekursorową jest płytka (*plaque*). Płytki są to szarobiałe zgrubienia nabłonka, najczęściej zlokalizowane w okolicy rąbka (**ryc. 2,3**). Na powiekach zmianą pierwotną jest rogowiec (*keratoma*). Dysplazja komórek nabłonka rogówki również może prowadzić do powstania komórek nowotworowych (7; **ryc. 4**). Zmiany te są wynikiem namnożenia się komórek warstwy kolczystej nabłonka lub naskórka. Kolejnym stadium jest brodawczak (*papilloma*; **ryc. 5**). Powstaje, kiedy



Ryc. 1. Patogeneza raka płaskonabłonkowego; objaśnienie: SCC – rak płaskonabłonkowy

komórki warstwy podstawnej proliferują do położonych wyżej warstw nabłonka lub naskórka, powodując hiperkeratozę. Jest to zmiana o szorstkiej powierzchni i brzegu zlewającym się z leżącą głębiej

płytką, może być uszypułowana lub przesuwalna. Z każdej zmiany pierwotnej może rozwinąć się przedinwazyjna postać nowotworu – *carcinoma in situ*. Jest to stadium przed wniknięciem komórek nowotworu

do podnabłonkowej tkanki łącznej, co powoduje rozwinięcie się inwazyjnej postaci raka płaskonabłonkowego. Powierzchnia raka jest szorstka lub brodawkowata, może być wrzodziejąca lub krwawiąca (1, 2, 3, 4).

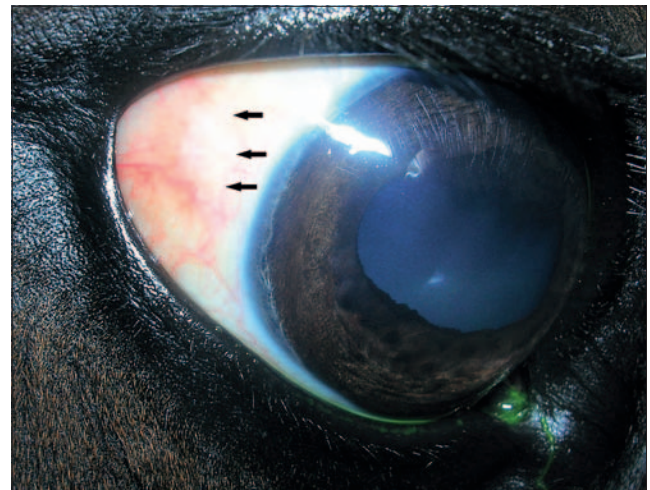
Przerzuty postaci ocznej raka płaskonabłonkowego występują dość rzadko (ok. 15% przypadków). Najczęściej umiejscawiają się w okolicznych węzłach chłonnych, śliniankach, oczodole, zatokach, krtańi oraz przewodzie nosowo-łzowym (8, 9, 10).

Diagnostyka i rozpoznanie różnicowe

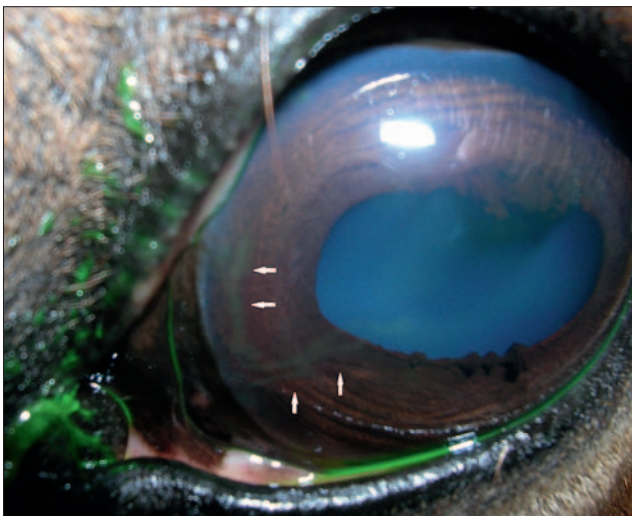
Pewna diagnoza raka płaskonabłonkowego może być postawiona tylko na podstawie badania histopatologicznego. W przypadku stwierdzenia występowania nowo powstałych mas na powierzchni gałki ocznej lub jej narządów dodatkowych zawsze należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia raka płaskonabłonkowego. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić następujące choroby:



Ryc. 2. Pierwotna zmiana – płytka, umiejscowiona w okolicy rąbka w kącie bocznym gałki ocznej



Ryc. 3. Pierwotna zmiana – płytka (zaznaczona strzałkami) umiejscowiona na twardówce w kącie bocznym gałki ocznej



Ryc. 4. Dysplazja nabłonka rogówki uwidoczniła po wybarwieniu fluoresceiną (zaznaczona strzałkami)



Ryc. 5. Kolejne stadium zmiany w okolicy rąbka – papilloma/carcinoma in situ

- 1) inne nowotwory (brodawczaki, czerniaki, naczyńniakomięsaki, naczyńniaki, chłoniaki);
- 2) zapalenie spojówek (zapalenie eozynofilowe; **ryc. 6**; zapalenie pęcherzykowe);
- 3) zmiany zapalne (ziarniniaki, ropnie, odpowiedź zapalna na ciało obce);
- 4) pasożyty (*Onchocerca*, *Thelazia*). Czynnikiem rozstrzygającym jest wynik badania histopatologicznego (1, 2, 3, 4).

Leczenie

Leczenie raka płaskonabłonkowego jest różnorodne i musi być odpowiednio dobrane do każdego pacjenta. Stosowane są następujące metody: operacyjne usunięcie zmiany, krioterapia, hipertermia, immunoterapia, chemioterapia i różne rodzaje radioterapii.

Metoda operacyjnego usunięcia zmiany zależy od jej umiejscowienia i rozmiarów. W niektórych przypadkach niemożliwe jest usunięcie całej zmiany wraz z marginesem tkanki zdrowej. Wtedy postępowaniem z wyboru jest częściowe usunięcie zmienionych tkanek, co powoduje zmniejszenie objętości guza, przez co zastosowane dodatkowe metody, np. krioterapia, są bardziej efektywne (5, 6, 12).

Krioterapia jest najczęściej stosowaną metodą leczenia raka płaskonabłonkowego. Zwykle stosowana jest jako terapia wspomagająca po częściowym chirurgicznym usunięciu zmiany (6). W krioterapii weterynaryjnej używane są aparaty działające na podtlenek azotu lub ciekły azot. Podtlenek azotu powoduje szybsze zamrażanie tkanki, ciekły azot ma natomiast niższą temperaturę działania. Zasadą krioterapii jest szybkie zamrożenie tkanki, minimalna temperatura to ok. -25°C i powolne rozmrażanie. Zwykle stosuje się dwa do trzech cykli mrożenia z marginesem tkanek zdrowych około 0,5 cm. Martwica i odpadnięcie tkanki następuje po 2–4 tygodniach od

mrożenia, rana zwykle goi się przez ziarninowanie.

Hipertermia, czyli miejscowa indukcja ciepła wewnątrz tkanki, powoduje zniszczenie zmienionych komórek, które są bardziej wrażliwe na działanie wysokiej temperatury. Temperatura tkanki stymulowanej mikrofalami podnosi się do 50°C na 30 s. Metoda ta jest wykorzystywana w przypadku zmian powierzchniowych, umiejscowionych na powiekach, spojówce lub rąbku.

Immunoterapia jest głównie stosowana w leczeniu sarkoidów, ostania stała się również popularna w leczeniu SCC. Immunoterapia ma zastosowanie w leczeniu raka płaskonabłonkowego skóry powiek. Najczęściej używanym środkiem jest szczepionka BCG (*Bacillus Calmette – Guerin*). Iniekcja BCG wywołuje m.in. natychmiastową odpowiedź zapalną, aktywuje makrofagi i wywołuje reakcje nadwrażliwości później przeciwko zmienionym komórkom, co prowadzi do remisji raka (3). Ostrzykanie w ilości 1 ml na cm^2 powierzchni guza powtarza się co 2–4 tygodnie, aż do uzyskania remisji.

W chemioterapii raka płaskonabłonkowego najczęściej stosuje się cisplatinę. Metoda ta jest przeznaczona do leczenia zmian na skórze powiek. Terapia polega na trzy- lub czterokrotnym podaniu cisplatiny w dawce 1 mg na cm^3 guza, w odstępach dwóch tygodni (1). Innym cytostatykiem stosowanym w terapii raka płaskonabłonkowego jest mitomycyna C w postaci kropli do oczu. Często stosowana jako terapia wspomagająca po chirurgicznym usunięciu zmian umiejscowionych na rogówce, rąbku lub spojówkach (11).

Radioterapia jest przeznaczona do leczenia raka płaskonabłonkowego umiejscowionego na skórze powiek i spojówkach. Promieniowanie działa na komórki ulegające szybkim podziałom oraz komórki nabłonkowe. Powoduje to duże ryzyko

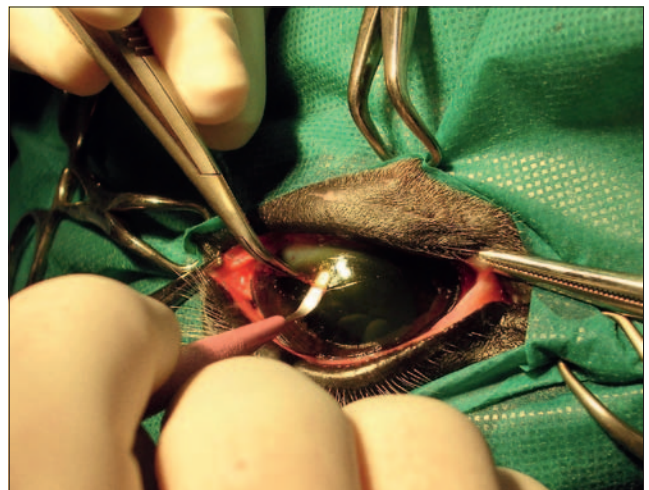
uszkodzenia w czasie napromieniowania struktur nieobjętych zmianami, tj. błony naczyniowej, soczewki, siatkówki. Najczęściej wykorzystywane jest promieniowanie γ (gamma), którego źródłem jest izotop Iryd 192¹ oraz promieniowanie β – izotop Stront 90 (12). Radioterapia jest najbardziej efektywną formą terapii, notuje ok. 90% przypadków wyleczenia. Jednakże wysokie koszty i przepisy dotyczące bezpieczeństwa osób przeprowadzających terapię czynią ją trudno dostępną.

Rodzaj postępowania jest zależny od wielkości guza i jego położenia. Niestety głównym czynnikiem decydującym o wyborze terapii jest dostępność specjalistycznego sprzętu oraz koszty związane z leczeniem.

Postępowaniem z wyboru jest operacyjne usunięcie zmiany, najczęściej połączone z kriochirurgią lub hipertermią. Rak płaskonabłonkowy umiejscowiony na trzeciej powiece stanowi około 30% przypadków. Jeżeli zmiana jest na brzegu trzeciej powieki, otoczona marginesem 1–2 cm zdrowej tkanki, usunięcie całej trzeciej powieki jest postępowaniem wystarczającym (13). W przypadku rozlanego nowotworu rozciągającego się na terenie trzeciej powieki zalecana jest terapia dodatkowa, np. kriochirurgia. Ponad połowa przypadków raka płaskonabłonkowego dotyczy spojówki, rąbka i rogówki. Zmiany na spojówce powiekowej są usuwane w całości lub częściowo i następnie poddane kriochirurgii. Rak spojówki twardówkowej, rąbka i rogówki są traktowane w podobny sposób. W tych tkankach nowotwór stanowi płaską, bardzo cienką strukturę, co powoduje ograniczenia w doborze metody leczenia. Usunięcie zmiany następuje poprzez sklerektomię lub/i keratotomię blaszkową sięgającą od $\frac{1}{4}$ do $\frac{1}{2}$ grubości rogówki (**ryc. 7**). Jako terapię dodatkową zaleca się zastosowanie lasera CO_2 (1, 10). Energia lasera działa na całe



Ryc. 6. Zmiana obejmująca rąbka i rogówkę w kącie bocznym gałki ocznej. Badanie histopatologiczne wycinka zmiany wykazało eozynofilowe zapalenie rogówki



Ryc. 7. Usunięcie zmiany umiejscowionej na rogówce metodą keratotomii blaszkowej



Ryc. 8. Zaawansowane stadium raka płaskonabłonkowego, zmiana obejmuje twardówkę, rąbek, rogówkę i penetruje do wnętrza gałki ocznej

powierzchni obszaru po usuniętej zmianie. Po zabiegu stosuje się leczenie miejscowe przeciwwrzodowe (antybiotyki w postaci kropli 4 razy dziennie) oraz ograniczające zapalenie przedniego odcinka oka (1% atropina w postaci kropli, 1–2 razy dziennie), które zawsze występuje po keratotomii i użyciu lasera. Ogólnie stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne. Kiedy rogówka jest już pokryta nowo powstałym nabłonkiem, można zastosować 0,1% dekstametazon w kroplach, w celu zmniejszenia blizny. W przypadkach nawrotu raka płaskonabłonkowego może być przeprowadzona penetrująca keratoplastyka.

W przypadkach zmian bardzo zaawansowanych, nawracających, wnikających do

przedniej komory oka (**ryc. 8**) wskazana jest enukleacja lub ewisceracja (14).

Rokowanie

Biorąc pod uwagę wszystkie możliwe umiejscowienia nowotworu oraz wszystkie metody leczenia średnia nawrotów raka płaskonabłonkowego wynosi około 40% (1). Rak płaskonabłonkowy dotyczący powiek oraz struktur oczodołu rokuję bardzo słabo, natomiast zmiany umiejscowione na rogówce, rąbku i trzeciej powiece dają lepsze rokowanie. Przeprowadzenie tylko usunięcia operacyjnego nowotworu daje możliwość wyleczenia w 55% przypadków. Zastosowanie terapii dodatkowej,

najczęściej kriochirurgii, zwiększa szanse wyleczenia do 70–80%.

Piśmiennictwo

1. Gilger B.C.: *Equine Ophthalmology*, Elsevier, 2005.
2. Brooks D.E.: *Ophthalmology for the Equine Practitioner*, Teton NewMedia, 2002.
3. Maggs D.J., Miller P.E., Ofri R.: *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*, Elsevier, 2008.
4. Gelatt K.N.: *Veterinary Ophthalmology*, Lippincott Williams & Wilkins, 1991
5. Giuliano E.A.: Equine periocular neoplasia: Current concepts in aetiopathogenesis and emerging treatment modalities. *Equine Vet. J.* 2010, Suppl. 37, 9-18
6. Bosch G., Klein W.R.: Superficial keratectomy and cryosurgery as therapy for limbal neoplasms in 13 horses. *Vet. Ophthalmol.* 2005, **8**, 241-246.
7. Kafarnik C, Rawlings M, Dubielzig R.R.: Corneal stromal invasive squamous cell carcinoma: a retrospective morphological description in 10 horses. *Vet. Ophthalmol.* 2009, **12**, 6-12.
8. Mair T.S., Sherlock C.E., Pearson G.R.: Delayed metastasis of ocular squamous cell carcinoma following treatment in five horses. *Equine Vet. Educ.* 2012, DOI: 10.1111/j.2042-3292.2012.00435.x
9. Y. A. Elce, D. A. Wilkie, E. M. Santschi, E. Green, Metastasis or delayed local extension of ocular squamous cell carcinoma in four horses. *Equine Vet. Educ.* 2011, **23**, 496-499.
10. Michau T.M., Davidson M.G., Gilger B.C.: Carbon dioxide laser photoablation adjunctive therapy following superficial lamellar keratectomy and bulbar conjunctivectomy for the treatment of corneolimbic squamous cell carcinoma in horses a review of 24 cases. *Vet. Ophthalmol.* 2012, **15**, 245–253.
11. Clode A.B., Miller C., McMullen R.J. Jr., Gilger B.C.: A retrospective comparison of surgical removal and subsequent CO2 laser ablation versus topical administration of mitomycin C as therapy for equine corneolimbic squamous cell carcinoma. *Vet. Ophthalmol.* 2012 **15**, 254-262.
12. Plummer C.E., Smith S., Andrew S.E., Lassaline M.E., Gelatt K.N., Brooks D.E., Kallberg M.E., Olivier F.J.: Combined keratectomy, strontium-90 irradiation and permanent bulbar conjunctival grafts for corneolimbic squamous cell carcinomas in horses (1990-2002): 38 horses. *Vet. Ophthalmol.* 2007, **10**, 37-42.
13. Gearhart P.M., Stefcicek B.A., Peteresen-Jones S.M.: Hemangiosarcoma and squamous cell carcinoma in the third eyelid of a horse. *Vet. Ophthalmol.* 2007, **10**, 121-126.
14. Kaps S., Richter M., Philipp M., Bart M., Eule C., Spiess B. M.: Primary invasive ocular squamous cell carcinoma in a horse. *Vet. Ophthalmol.* 2005, **8**, 193-197.