

Tumors of the hematopoietic tissue in dogs and cats. Part V. Plasma cells neoplasms

Sapierzyński R. Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

Plasma cell tumors are characterized by malignant proliferation of plasma cells that differentiate from B lymphocytes. These neoplasms in cats and dogs include multiple myeloma (MM), solitary extramedullary plasmacytomas, solitary osseous plasmacytomas, plasma cell leukemia and Waldenström's macroglobulinemia. Multiple myeloma traditionally has been described as an array of clinicopathological changes caused by malignant plasma cells that originate typically in bone marrow. In MM very high immunoglobulin concentration causing hyperviscosity syndrome is responsible for spectrum paraneoplastic disorders. The origin of plasma cell neoplastic transformation in dogs and cats is still unknown. Environmental and genetic factors and chronic inflammatory processes can play role. In cats FeLV and FIV infections are not associated with multiple myeloma. In most animals with MM nonspecific clinical signs such as lethargy, general weakness, inappetence and weight loss are often observed. Clinical signs referable to the bone lysis lesions and hyperviscosity syndrome usually present in dogs with MM, are absent in most affected cats. The goal of the treatment in cases of multiple myeloma is to decrease malignant plasma cells proliferation and to control the adverse clinical signs associated with local effects of tumor growth and the high serum immunoglobulin level. Combined chemotherapy with prednisone and melphalan is accepted as standard therapy of MM in both dogs and cats. Solitary, extramedullary plasmacytomas should be entirely removed surgically. If recurrence occurs or surgery was not complete, additional chemotherapy and/or radiation therapy should be applied to control the disease.

Keywords: plasmacytoma, multiple myeloma, dog, cat, diagnosis, treatment.

Występowanie i przyczyna

W zdecydowanej większości przypadków nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych powstają w wyniku transformacji nowotworowej jednej komórki, tak więc są rozrostami monoklonalnymi (jeden klon komórkowy). W wyjątkowych przypadkach obserwowano rozrosty białonowe (rozrost dwóch klonów komórek) lub poliklonalne (rozrost dwóch klonów komórek) lub poliklonalne (1, 2). Nie są to zmiany często rozpoznawane u psów i kotów, co z jednej strony wynika z faktu, że występują one u tych zwierząt bardzo rzadko, a z drugiej w związku z tym, że towarzyszą im nieswoiste objawy kliniczne rozpoznawanie niektórych postaci tych guzów może być trudne (3). W zależności od lokalizacji rozrostu, liczby stwierdzonych ognisk

Nowotwory tkanki krwiotwórczej u psów i kotów. Część V. Nowotwory z komórek plazmatycznych

Rafał Sapierzyński

z Zakładu Patologii Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

oraz stopnia zróżnicowania komórek mięszu guza nowotwory powstające z komórek plazmatycznych mogą przybierać kilka postaci klinicznych.

Szpiczak mnogi

Mianem szpiczaka mnogiego (*multiple myeloma* – MM) określa się zespół objawów klinicznych powodowanych przez wieloogniskowy złośliwy rozrost komórek plazmatycznych lub ich prekursorów, które wywodzą się ze szpiku kostnego. Do rozpoznania szpiczaka mnogiego niezbędne jest stwierdzenie nowotworowej proliferacji komórek plazmatycznych w obrębie szpiku kostnego (komórki plazmatyczne stanowią w tym przypadku, co najmniej 20% wszystkich komórek szpiku kostnego) i jednocześnie stwierdzenie co najmniej jednej z dalej wymienionych nieprawidłowości: hiperproteinemia monoklonalna w surowicy, monoklonalna proteinuria (obecność białek Bence Jonesa w moczu) i/lub zmiany lityczne w obrębie kości (3, 4, 5, 6). Monoklonalna proteinemia i proteinuria wynikają z produkowania przez komórki mięszu nowotworu białek (jednej klasy immunoglobulin lub ich fragmentów – najczęściej lekkich łańcuchów immunoglobulin), określanych mianem paraprotein, białek szpiczaka lub białek M. Zarówno u psów, jak i u kotów szpiczak mnogi jest najczęściej obserwowaną postacią nowotworu komórek plazmatycznych. Stanowi około 1% spośród wszystkich złośliwych nowotworów u zwierząt i jednocześnie 8% guzów tkanki krwiotwórczej (7). Występuje on najczęściej u psów w średnim wieku i starszych (8–9-letnich) i starszych kotów (12–14-letnich), w większości przypadków u kotów krótkowłosych oraz prawdopodobnie częściej u psów rasy owczarek niemieckiej; nie stwierdzono wyraźnej predylekcji którejs z płci do występowania szpiczaka mnogiego (3, 6, 7, 8, 9).

Pojedyncze (odosobnione) plazmocytozy tkanek miękkich

Pojedyncze (odosobnione) plazmocytozy tkanek miękkich (solitary extramedullary plasmacytomas, plazmocytozy

pozaszypikowe) są miejscową (jednoogniskową) nowotworową proliferacją komórek plazmatycznych, która może pojawić się w obrębie tkanek miękkich. W jednym z badań plazmocytozy stanowiły 2,4% spośród wszystkich nowotworów rozpoznanych u psów, przy czym najczęściej obejmowały one skórę (nawet do 80% przypadków), rzadziej błonę śluzową jamy ustnej (około 28% wszystkich plazmocytozy tkanek miękkich), a inne lokalizacje, takie jak przewód pokarmowy (najczęściej jelito grube), przestrzeń pozaotrzewnowa, mózg, krtań, wątroba, macica, gałka oczna, śledziona i inne narządy obserwowane są wyjątkowo rzadko (1, 7, 10, 11, 12, 13). Nowotwory rozpoznawano najczęściej u psów starszych, średnio w wieku 9–10 lat, częściej u spanieli, west highland white terrierów, yorkshire terrierów, airedale terrierów i owczarek niemieckich (1, 7, 10). W zdecydowanej większości przypadków plazmocytozy skóry i jamy ustnej są guzami niezłośliwymi, z kolei te znajdujące się w innych miejscach wydają się bardziej agresywne, dając niekiedy przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (7). Odosobnione plazmocytozy tkanek miękkich stwierdzane bywają najczęściej u krótkowłosych kotów w średnim wieku (mediana 7–8 lat), z wyraźną predylekcją u kocurów. Zmiany lokalizują się najczęściej w obrębie skóry, jamy ustnej, przewodu pokarmowego, gałek ocznych i wątrobie. W nielicznych przypadkach obserwowano u kotów uogólnienie choroby bądź z pojawieniem się przerzutów w obrębie narządów wewnętrznych i regionalnych węzłów chłonnych lub też z progresją choroby do szpiczaka mnogiego (7).

Pojedyncze (odosobnione) plazmocytozy kości

Pojedyncze (odosobnione) plazmocytozy kości (solitary osseous plasmacytomas) to nowotwory, które mają charakter miejscowego, najczęściej pojedynczego rozrostu nowotworowo transformowanych komórek plazmatycznych w obrębie kości, najczęściej kręgu, żebra, szczęki lub żuchwy. W wielu przypadkach proces chorobowy staje się wieloogniskowy, albowiem

w okresie kilku miesięcy lub lat dochodzi do rozprzestrzenienia się zmian na inne kości lub/i tkanki miękkie (14).

Białaczka plazmatycznokomórkowa

Białaczka plazmatycznokomórkowa jest wynikiem rozsiewu nowotworu komórek plazmatycznych do krwi, w której obserwuje się niekiedy znaczną liczbę atypowych komórek, a miejscem jej wyjścia może być szpik kostny oraz pojedynczy guz skóry (6).

Makroglobulinemia Waldenströma

Makroglobulinemia Waldenströma jest z kolei zespołem chorobowym, który charakteryzuje się klonalnym wzrostem komórek plazmatycznych produkujących nadmierną ilość immunoglobulin M (makroglobulin). Nacieki nowotworowe obserwuje się głównie w obrębie tkanek miękkich, takich jak śledziona, wątroba i węzły chłonne; zdecydowanie rzadko zajęte bywają kości (7, 15).

Nie określono, jak dotąd, przyczyny rozwoju nowotworów z komórek plazmatycznych u zwierząt. Prawdopodobnie w patogenie tych rozrostów (podobnie jak to jest u ludzi) mają udział czynniki środowiskowe, takie jak: promienie jonizujące, silykon, niektóre metale, pochodne ropy naftowej i środki ochrony roślin. Pewną rolę mogą też odgrywać czynniki genetyczne oraz przewlekłe utrzymujące się stany zapalne, szczególnie przebiegające z obecnością dużej liczby komórek plazmatycznych. Nie wykazano, jak dotąd, związku pomiędzy zakażeniem wirusowym u kotów (wirus białaczki u kotów, wirus niedoboru immunologicznego kotów) a powstawaniem szpiczaka mnogiego (3). W literaturze istnieją nieliczne opisy szpiczaka mnogiego, który powstał w wyniku progresji z odosobnionego guza z komórek plazmatycznych, a także z chłoniaka z komórek B (cyt. za 7).

Postacie i objawy kliniczne

Objawy kliniczne nowotworów komórek plazmatycznych zależą od postaci guza, liczby i lokalizacji ognisk nowotworowych, a także występowania zespołu nadmiernej lepkości krwi, spowodowanego niewłaściwie wysokim stężeniem immunoglobulin we krwi produkowanych przez komórki miąższu guza. W przypadku **szpiczaka mnogiego** obserwuje się całą gamę nieswoistych objawów klinicznych, takich jak obniżenie aktywności fizycznej, aż do apatii, zmniejszenie lub brak apetytu, z jednoczesnym traceniem masy ciała (3, 4, 8). Rzadziej obserwuje się powiększenie zarysu powłok brzusznych (wodobrzusze), uogólnioną bolesność, nawracające wymioty

i biegunki, a także cechy skazy krwotocznej (krwawienie z nosa i dziąseł) i nawracające zakażenia. Badanie kliniczne w takich przypadkach ujawnia często powiększenie powierzchownych węzłów chłonnych oraz nieprawidłowe szmery sercowe. W badaniu okulistycznym obserwowano często wylewy krwi, rozszerzenie i skręcenie naczyń krwionośnych w obrębie siatkówki, niekiedy jej odklejenie i wynikającą z tego ślepotę (7). Objawy kliniczne wynikające z zajęcia kośćca w przypadku szpiczaka mnogiego są zdecydowanie częściej obserwowane u psów niż u kotów, ale objawy takie, jak nasilająca się kulawizna i wynikająca z hiperkalcemii polidypsja i poliuria, także były opisywane u tego drugiego gatunku zwierząt (3, 8). Konsekwencją obecności rozrostu komórek plazmatycznych i zmian litycznych w obrębie kości będzie mniej lub bardziej zlokalizowana bolesność kości, objawiająca się kulawiznami czy zaburzeniami neurologicznymi (3). Guzy rozwijające się w obrębie kręgosłupa prowadzić mogą do ucisku na rdzeń kręgowy, co prowadzi do bolesności, porażenia kończyn miednicznych i ataksji. Z kolei u kotów dominują objawy kliniczne będące konsekwencją zajęcia narządów wewnętrznych, takie jak powiększenie wątroby i śledziony, nerek i węzłów chłonnych jamy brzusznej. Obserwuje się w takich przypadkach, między innymi, objawy niewydolności nerek (wzmoczone pragnienie, wielomocz, cechy odwodnienia; 7, 8).

Zespół nadmiernej lepkości krwi w przebiegu szpiczaka mnogiego zdecydowanie częściej obserwuje się u psów niż u kotów. Jest on wynikiem produkcji przez komórki nowotworu znacznej ilości białek, które są wydalane do krwi i powodują zwolnienie przepływu krwi przez drobne naczynia krwionośne, co w znaczący sposób może wpływać na funkcjonowanie praktycznie wszystkich narządów organizmu. Niekiedy jednak jedynymi obserwowanymi nieprawidłowościami, które są konsekwencją zespołu nadmiernej lepkości krwi, jest niewydolność nerek, objawiająca się zwiększonym pragnieniem, wielomoczem, brakiem apetytu. Dość często obserwuje się cechy skazy krwotocznej (krwawienie z nosa, dziąseł, wybroczynowość, obecność krwi w jamie/jamach ciała, smolisty stolec i fusowate wymioty), zaburzenia w obrębie narządu wzroku (odklejenie siatkówki i ślepota, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, poszerzenie naczyń siatkówki, krwotok do komory oka) i zaburzenia neurologiczne (drgawki, zmiany zachowania, chodzenie w kółko; 16). Nieprawidłowości wynikające z zagęszczenia krwi są dość często obserwowane podczas badania kardiologicznego, w czasie którego zwracają uwagę nieprawidłowe szmery sercowe, zwolnienie bądź przyspieszenie akcji

serca, cechy niewydolności mięśnia sercowego, będące konsekwencją jego przerostu i zwiększeniem rzutu serca. W rzadkich przypadkach obserwowano chorobę zimnych aglutynin, która przebiega z obecnością przekrwienia, martwicy i krwawień z obwodowych części ciała.

W większości przypadków **pozaszpikowych plazmocytom tkanek miękkich** obserwuje się obecność pojedynczych zmian, które mogą być zlokalizowane w różnych obszarach skóry, najczęściej na głowie lub na kończynach, gdzie przybierają postać zazwyczaj niewielkiego, kulistego, pozbawionego włosów guzka, któremu z reguły nie towarzyszą inne objawy kliniczne (7, 10). W rzadszych przypadkach, gdy nowotwór rozwija się w obrębie narządów wewnętrznych, pojawić się mogą dodatkowo objawy wynikające z ucisku i zatkania. Przykładowo, plazmocytomy zlokalizowane w obrębie jelita grubego mogą być przyczyną wypadnięcia odbytnicy, bezproduktywnych parć lub też są przyczyną obecności świeżej krwi w kale. Gdy guz zlokalizowany jest w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, można obserwować zaburzenia neurologiczne, takie jak niezdolność do poruszania się i drgawki, które ponadto mogą być konsekwencją hipoglikemii wynikającej z obecności nowotworu. Niekiedy, oprócz samej obecności guza, nawet niewielkim rozrostom towarzyszą objawy będące wynikiem nadmiernej lepkości krwi, co jest konsekwencją produkcji paraprotein przez komórki plazmocytomy (7). Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych w przypadku plazmocytom odosobnionych zdarzają się rzadko, jednakże w pewnych przypadkach obserwowano rozległy rozsiew procesu do narządów wewnętrznych i węzłów chłonnych. W takich przypadkach należy przeprowadzić dokładne badanie kliniczne w celu wyjaśnienia czy doszło do uogólnienia procesu miejscowego, czy też stwierdzone pojedyncze ognisko w obrębie skóry nie jest zmianą wtórną w przebiegu niewykrytego do tej pory szpiczaka mnogiego.

Odosobnione ognisko plazmocytomy w obrębie kośćca jest często wykrywane przypadkowo podczas badania rentgenowskiego wykonywanego z innych przyczyn. Jednakże w wielu przypadkach obserwuje się objawy kliniczne wynikające z obecności zmian litycznych w obrębie kośćca, takie jak kulawizna (gdy guzek zlokalizowany jest w kośćcu kończyn) lub też zaburzenia neurologiczne, gdy guz jest zlokalizowany w obrębie kręgosłupa (7).

Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Kluczową rolę w rozpoznawaniu i różnicowaniu różnych postaci nowotworów

wywodzących się z komórek plazmatycznych odgrywa stwierdzenie, czy mamy do czynienia z odczynowym rozrostem komórek plazmatycznych, nowotworem niezłośliwym czy złośliwym guzem odosobnionym lub wieloogniskowym. Niestety, jak wspomniano, objawy kliniczne w większości przypadków są mało specyficzne i rzadko lekarz uwzględni szpiczaka mnogiego lub obecność pojedynczej plazmocytozy.

Do rozpoznania **szpiczaka mnogiego** niezbędne jest stwierdzenie plazmocytozy tła nowotworowego w obrębie szpiku kostnego, obecności zmian w obrębie kości, a także wykazanie obecności białek szpiczaka we krwi lub moczu (5). U każdego pacjenta z podejrzeniem szpiczaka mnogiego niezbędne jest wykonanie podstawowego badania biochemicznego i morfologicznego krwi, ogólne badanie moczu, w połączeniu z badaniami obrazowymi, badaniem cytopatologicznym szpiku kostnego i narządów wewnętrznych, a także elektroforezy i immunoelektroforezy surowicy celem wykrycia gammapatii monoklonalnej (7). Do najpowszechniej obserwowanych nieprawidłowości w badaniu krwi i moczu u kotów ze szpiczakiem mnogim należą: hiperglobulinemia (88% przypadków), hipalbuminemia, hipocholesterolemia, hiperkalcemia, niedokrwistość (częściej nieregeneratywna), neutropenia, trombocytopenia, a także proteinuria (6). Zmiany rentgenologiczne w obrębie kości bywają rozmaite, począwszy od delikatnie zaznaczonych punktowych ubytków, rozległych zmian litycznych, włącznie ze złamaniami patologicznymi, aż do występowania zaniżonej kości (osteopenia; 7). Lityczne zmiany w obrębie kości obserwuje się szczególnie często u psów (nawet 66% zwierząt) i są zdecydowanie rzadziej opisywane u kotów, chociaż w ostatnio publikowanych pracach stwierdzano je nawet u ponad połowy osobników (9). Zmiany lityczne są wynikiem zwiększonej aktywności osteoklastów znajdujących się w sąsiedztwie ognisk nowotworu, przy jednoczesnym zmniejszeniu tworzenia nowej kości i najczęściej są obserwowane w obrębie kości zaangażowanych w hematopoezę, takich jak: kręgi, żebra, miednica, kości czaszki czy odcinki obwodowe kości długich (5, 7). Niekiedy jednak obecności ognisk lizy kości nie towarzyszy rozrost komórek szpiczaka, dlatego też uważa się, że przynajmniej częściowo zmiany kostne są wynikiem oddziaływania czynników humoralnych wytwarzanych przez komórki miększego guza (5). W związku z tym, że guzy mogą występować w różnych miejscach niezbędne może być wykonanie licznych zdjęć przeglądowych, niekiedy obejmujących cały kościec. Dodatkowe zdjęcia rentgenowskie

klatki piersiowej i jamy brzusznej, a także badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej dopełniają oceny stopnia zaawansowania choroby (zazwyczaj cechy powiększenia wątroby i śledziony), chociaż nie ujawniają one zmian patognomicznych dla guzów komórek plazmatycznych. Do innych mniej dostępnych lub niedostępnych metod obrazowania należą badania za pomocą tomografii komputerowej czy scyntygrafii.

Badanie cytopatologiczne szpiku kostnego jest nieodzowne do potwierdzenia obecności szpiczaka mnogiego, albowiem stwierdzenie nowotworowej plazmocytozy (co najmniej 20% komórek szpiku stanowią atypowe komórki plazmatyczne – w prawidłowym szpiku komórki plazmatyczne stanowią do 5% komórek) jest podstawowym kryterium rozpoznania szpiczaka mnogiego. W niektórych przypadkach, szczególnie u kotów, dopuszczalne jest rozpoznanie szpiczaka na podstawie stwierdzenia umiarkowanej plazmocytozy (około 10% komórek szpiku), jednakże z jednoczesnym stwierdzeniem atypii komórkowej, a także obecnością komórek nowotworowych w narządach wewnętrznych (6, 7). Ponadto w jednym z badań, obejmującym 60 psów ze szpiczakiem mnogim, rozpoznanie nowotworu stawiano na podstawie stwierdzenia w szpiku kostnym jedynie łagodnej plazmocytozy (powyżej 5% komórek szpiku), przy jednoczesnym stwierdzeniu monoklonalnej gammapatii (4). Komórki szpiczaka mnogiego najczęściej charakteryzuje pewien stopień niezróżnicowania, co cechuje się obecnością komórek dużych, olbrzymich, ze zmienionym stosunkiem wielkości jądra do cytoplazmy, obecnością mnogich jąder komórkowych, wyraźnych jąder, licznych, często atypowych figur podziałów mitotycznych. Oprócz nich w preparatach cytologicznych, jak i histologicznych stwierdza się obecność komórek bardziej dojrzałych, przypominających prawidłowe komórki plazmatyczne, z obfitą zasadochłonną cytoplazmą, mimośrodkowo położonym okrągłym jądrem komórkowym i charakterystyczną strefą przejaśnienia w cytoplazmie, odpowiadającą aparatowi Golgiego (17).

Pomocne w rozpoznawaniu guzów z komórek plazmatycznych, a szczególnie odróżnianie ich od innych mięsaków okrągłokomórkowych, są barwienia immunohistochemiczne z zastosowaniem panelu przeciwciał rozpoznających określone antygeny (18, 19). Przy wyborze miejsca pozyskania materiału (miejsce wkłucia igły) pomocne może być badanie rentgenowskie, które ujawnia obecność zmian litycznych kości, należy jednak pamiętać, że u kotów takie nieprawidłowości są rzadko obserwowane w przeglądowym zdjęciu rentgenowskim. Badanie cytopatologiczne jest

też przydatne w rozpoznawaniu plazmocytom odosobnionych, szczególnie zlokalizowanych na skórze, a także pozwala ono ocenić stopień rozprzestrzenienia się procesu nowotworowego na narządy wewnętrzne (biopsja śledziony, wątroby, nerek), co jest szczególnie częste u kotów (17). Badanie histopatologiczne materiału pobranego za pomocą biopsji rdzeniowej szpiku kostnego (przy użyciu igły Jamshidi) w przypadku szpiczaka mnogiego ujawnia obecność nacieku z komórek plazmatycznych, które uszkadzają tkankę kostną.

Wykrycie typowej dla rozrostów komórek plazmatycznych monoklonalnej gammapatii nie zawsze świadczy o obecności tego rodzaju nowotworów. Ten typ nieprawidłowości bywa też stwierdzany w przebiegu chłoniaka, białaczek szpikowych, zakaźnego zapalenia otrzewnej u kotów, przewlekłych stanów zapalnych (np. plazmocytarne zapalenie dziąseł), długo utrzymujących się i nieleczonych zakażeń, np. erlichiozie czy leishmaniozie (7, 20). Ponadto także w przypadku szpiczaka mnogiego nie zawsze możliwe jest wykrycie monoklonalnej gammapatii, co może wynikać z faktu współistnienia towarzyszących stanów zapalnych i zakażeń, do których predysponowane są zwierzęta z tym rodzajem rozrostu nowotworowego (3).

Do rozpoznania **odosobnionych guzów z komórek plazmatycznych**, tak zlokalizowanych w obrębie tkanek miękkich, jak i kości, niezbędne jest badanie cytopatologiczne lub histopatologiczne tkanek guza (10, 21). Nie wykazano, jak dotąd, przydatności oceny typu histologicznego plazmocytozy w określaniu rokowania u psów i kotów z tymi nowotworami, chociaż może się wydawać że nowotwory zbudowane z komórek słabiej zróżnicowanych będą cechowały się bardziej złośliwym przebiegiem (10, 22).

Leczenie i rokowanie

Leczenie nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych zależy od postaci klinicznej nowotworu, typu histologicznego guza i ogólnoustrojowych objawów wynikających z jego obecności (współistniejący zespół nadmiernej lepkości krwi; 7). W przypadku **szpiczaka mnogiego** terapia jest ukierunkowana na likwidację masy nowotworu, zniesienie bólesności zajętych kości, umożliwienie wygojenia się zmian kostnych i obniżenie stężenia immunoglobulin w surowicy. Podobnie jak w przypadku chłoniaków i innych nowotworów tkanki krwiotwórczej, celem chemioterapii nie jest zupełne wyleczenie (zdarza się raczej rzadko), ale zmniejszenie masy nowotworu, co pozwala na uzyskanie remisji obserwowanych objawów klinicznych i rozpoznanych zmian.

Najpowszechniej stosowanym schematem leczenia szpiczaka mnogiego u psów i kotów jest podawanie melfalanu, łącznie z prednizonem (4, 7, 15). U psów melfalan podaje się w dawce początkowej 0,1 mg/kg m.c., raz dziennie, doustnie, przez 10 dni, a następnie zmniejsza dawkę i podaje jako dawkę podtrzymującą 0,05 mg/kg m.c., raz dziennie, doustnie, aż do uzyskania pełnej remisji choroby, lub leczenie przerywa, gdy obserwuje się cechy uszkodzenia szpiku kostnego (mielosupresja; 7). Przez pierwszych 10 dni tego leczenia podaje się dodatkowo prednizon w dawce początkowej 0,5 mg/kg m.c., doustnie, a następnie co drugi dzień, aż do 60. dnia. U kotów melfalan cechuje się większą toksycznością dla szpiku kostnego, dlatego też jest podawany w dawce 0,1 mg/kg m.c., raz dziennie, doustnie, przez 10–14 dni, a następnie podaje lek co drugi dzień (7, 8, 9). Do innych leków stosowanych z mniejszym lub większym powodzeniem w leczeniu szpiczaka mnogiego u psów i kotów należą: cyklofosfamid, chlorambucil i lomustyna (7, 8). W wielu przypadkach, oprócz postępowania ukierunkowanego na zmniejszenie masy komórek nowotworowych, niezbędne jest leczenie nieprawidłowości wynikających z istnienia zespołów paraneoplastycznych, takich jak: zespół nadmiernej lepkości krwi, hiperkalcemia tła nowotworowego, skaza krwotoczna, niewydolność nerek, złamania patologiczne kości objętych procesem rozrostowym, osłabienie układu immunologicznego i zaburzenia okulistyczne (7). Zazwyczaj większość wymienionych zaburzeń cofa się po skutecznym leczeniu przeciwnowotworowym, często jednak należy zastosować płynoterapię, antybiotyki o szerokim zakresie działania, a w przypadkach nadmiernej lepkości krwi także plazmaferezę. W zmniejszeniu nasilenia resorpcji kości pomocne być mogą bifosfoniany, leki, które hamują proces niszczenia kości poprzez zmniejszenie aktywności osteoklastów.

Rokowanie w przypadku prawidłowo leczonego szpiczaka mnogiego u psów jest dobre, zdecydowana większość pacjentów dobrze reaguje na chemioterapię, a mediana okresu przeżycia wynosi około 540 dni (4). Do niekorzystnych rokowniczo czynników u psów ze szpiczakiem mnogim należą: brak reakcji na leczenie, hiperkalcemia połączona z intensywną resorpcją kości, a także obecność białek Bence Jonesa w moczu (4). Psy z makroglobulinemią rokoją gorzej, chociaż wielu leczonych chlorambucilem pacjentów dobrze reaguje na leczenie; mediana okresu przeżycia psów z tą postacią nowotworu wynosi niecały rok (cyt. 7). W przypadku kotów ze szpiczakiem mnogim rokowanie jest bardziej ostrożne, odpowiedź terapeutyczną uzyskuje się jedynie u około

50% kotów, a dodatkowo jest ona krótkotrwała lub niepełna, chociaż istnieją przypadki, w których pacjenci przeżywali nawet kilkanaście miesięcy (3, 6, 8, 9). Szpiczaki mnogie u kotów można podzielić na postaci o wysokiej złośliwości biologicznej (szpiczaki agresywne; klinicznie i laboratoryjnie obserwuje się liczne nieprawidłowości przypisane tej postaci guza) i o niskiej złośliwości biologicznej – szpiczaki nieagresywne, w przebiegu których nie stwierdza się silnie wyrażonych objawów klinicznych nowotworu (9, 17). W przypadku pierwszych rokowanie jest zdecydowanie niekorzystne, w porównaniu do szpiczaka mnogiego o niskiej złośliwości biologicznej, przy której mediana okresu przeżycia wynosi powyżej roku (9).

W zdecydowanej większości przypadków **plazmocytom skóry** pełne wyleczenie można osiągnąć, wykonując zabieg chirurgiczny usunięcia guza z marginesem tkanek zdrowych (7, 22). W przypadku gdy doszczętne usunięcie zmiany nie jest możliwe lub gdy doszło do powstania wznowy, korzystne może być dodatkowe leczenie z zastosowaniem melfalanu i prednizonu lub też radioterapia. Plazmocytomy jamy ustnej, które daje się usunąć w całości, rokoją dobrze (mediana okresu przeżycia 474 dni), a zwierzęta uznaje się za wyleczone. W przypadku gdy nie osiągnięto doszczętnego usunięcia guza i nie zastosowano dodatkowych metod leczenia, czas przeżycia skraca się do 4–5 miesięcy (13). Dobrze rokoją także zmiany zlokalizowane w jelicie grubym u psów; zupełne wycięcie guza zazwyczaj przynosi pełne wyleczenie, a wznowy zdarzają się wyjątkowo rzadko (11). Odosobnione plazmocytomy kości wymagają zazwyczaj połączenia zabiegu chirurgicznego z naświetlaniem chorobowo zmienionych miejsc, a niekiedy dodatkowo stabilizacji kości w przypadku jej patologicznego złamania (7, 23). Rokowanie w przypadkach plazmocytom skóry w większości przypadków jest bardzo dobre, zazwyczaj zabieg chirurgiczny doszczętnego wycięcia guza utożsamiany jest z pełnym wyleczeniem, wznowy lub przerzuty zdarzają się odpowiednio u 5 i 2 % psów (7). Nieco gorsze rokowanie stwierdzane jest u pacjentów, u których nowotwór lokalizuje się w obrębie narządów wewnętrznych (układ pokarmowy, macica).

Piśmiennictwo

- Jakobs R.M., Messick J.B., Valli V.E.: Tumors of the hemolymphatic system. W: Meuten D.J. (edit.): *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed., Iowa State Press, Iowa 2002, s.119-198.
- Valli V.E.O.: Hematopoietic system. W: Maxie M. G. (edit.): *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5th ed., vol. 3, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007, s. 107-324.

- Weber N.A., Tebeau C.S.: An unusual presentation of multiple myeloma in two cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1998, **34**, 477-483.
- Matus R.E., Leifer C.E., MacEwen E.G., Hurvitz A.I.: Prognostic factors for multiple myeloma in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986, **188**, 1288-1292.
- Maeda H., Ozaki K., Abe T., Matsui H., Sano M., Naruma I.: Bone lesions of multiple myeloma in three dogs. *Zentralbl. Veterinarmed A*. 1993, **40**, 384-392.
- Patel R.T., Caceres A., French A.F., McManus P.M.: Multiple myeloma in 16 cats: a retrospective study. *Vet. Clin. Pathol.* 2005, **34**, 341-352.
- Vail D.M.: Plasma cell neoplasms. W: Withrow S.J., Vail D.M. (edit.): *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Saunders Elsevier. St. Louis 2007, s. 769-784.
- Sheafar S.E., Gamblin R.M., Couto C.G.: Hypercalcemia in two cats with multiple myeloma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1996, **32**, 503-508.
- Hanna F.: Multiple myelomas in cats. *J. Feline Med. Surg.* 2005, **7**, 275-287.
- Cangul I.T., Wijnen M., Van Garderen E., van den Ingh T.S.: Clinico-pathological aspects of canine cutaneous and mucocutaneous plasmacytomas. *J. Vet. Med. A* 2002, **49**, 307-312.
- Kupanoff P.A., Popovitch C.A., Goldschmidt M.H.: Colorectal plasmacytomas: a retrospective of nine dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2006, **42**, 37-43.
- Hayes A.M., Gregory S.P., Murphy S., McConnell J.F., Patterson-Kane J.C.: Solitary extramedullary plasmacytoma of the canine larynx. *J. Small Anim. Pract.* 2007, **48**, 288-291.
- Wright Z.M., Rogers K.S., Mansell J.: Survival data for canine oral extramedullary plasmacytomas: a retrospective analysis (1996–2006). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2008, **44**, 75-81.
- Radhakrishnan A., Risbon R.E., Patel R.T.: Progression of a solitary, malignant cutaneous plasma cell tumour to multiple myeloma in a cat. *Vet. Comp. Oncol.* 2004, **2**, 36-42.
- Lautzenhiser S.J., Walker M.C., Goring R.L.: Unusual IgM-secreting multiple myeloma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003, **223**, 645-648.
- Hendrix D.V.H., Gelatt K.N., Smith P.J., Brooks D.E., Whitaker C.J.G., Chmielewski N.T.: Ophthalmic disease as the presenting complain in five dogs with multiple myeloma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1998, **34**, 121-128.
- Mellor P.J., Haughland S., Smith K.C., Powell R.M.: Histopathologic, immunohistochemical, and cytologic analysis of feline myeloma – related disorders: further evidence for primary extramedullary development in the cat. *Vet. Pathol.* 2008, **45**, 159-173.
- Majzoub M., Breuer W., Platz S.J., Linke R.P., Hermanns W.: Histopathologic and immunohistochemical characterization of extramedullary plasmacytomas in nine cats. *Vet. Pathol.* 2003, **40**, 249-253.
- Fernandez N.J., West K.H., Jackson M.L., Kidney B.A.: Immunohistochemical and histochemical stains for differentiating canine cutaneous round cell tumors. *Vet. Pathol.* 2005, **42**, 437-445.
- Giraudel J.M., Pages J.P., Guelfi J.F.: Monoclonal gammopathies in the dog: a retrospective study of 18 cases (1986–1999) and literature review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2002, **38**, 135-147.
- Taylor J.A., Baker R.: The lymphatic system – lymph nodes, spleen, and thymus. W: Baker R., Lumsden J.H. (edit.): *Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*. Mosby, St. Louis 2000, s. 71-94.
- Platz S.J., Breuer W., Pfliegerhaas S., Minkus G., Hermanns W.: Prognostic value of histopathological grading in canine extramedullary plasmacytomas. *Vet. Pathol.* 1999, **36**, 23-27.
- Rusbridge C., Wheeler S.J., Lamb C.R., Page R.L., Carmichael S., Brearley M.J., Bjornson A.P.: Vertebral plasma cell tumors in 8 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 1999, **13**, 126-133.

Dr Rafał Sapieżyński, Katedra Nauk Klinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159C, 43-976 Warszawa, e-mail: sapieh@onet.poczta.pl