

Penile squamous cell carcinoma and its surgical treatment in horses

Literature review and case study

K. Tornyi^{1*}
L. Szilvássy²
E. Perge³

1. Dr. Tornyi Integrált Állatgyógyászat
E. C.
H-5440 Kunszentmárton, Deák
Ferenc út 24/A.

* e-mail: drtornyi@gmail.com

2. Trivet Állatorvosi Kft., Teskánd

3. Mátix Állatorvosi Kórszövettani és
Citológiai Szolgáltatás
1038 Budapest, Vasút sor 34.

Péniszlaphámrák és sebészi kezelése lóban

Irodalmi összefoglaló és esetismertetés

Tornyi Katalin^{1*}, Szilvássy Levente², Perge Edina³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 24 éves, herélt német sport póni esetén keresztül mutatják be a laphámrák hím nemi szerveken előforduló változatának kóroktanát, kórfejlődését, klinikai tüneteit, sebészi kezelési lehetőségeit, ill. a várható túlélési arányokat. A pónit a péniszen található vérzékeny elváltozás kivizsgálása, ill. gyógykezelése céljából szállították a Zalai Állatgyógyászati Centrumba. A klinikai vizsgálat során a *glans penis*ből kiinduló laphámrák gyanúja merült fel. A pénisz érintett része a William-féle technikát alkalmazva amputálva lett. Az eltávolított péniszdarab kórszövettani vizsgálata során a laphámrák jól differenciált formáját lehetett diagnosztizálni.

SUMMARY

Background: Squamous cell carcinoma is the most prevalent form of genital tumours in horses. There are several factors among the possible causes of its occurrence, including smegma accumulation, UV-radiation, and Equus caballus papillomavirus.

Objectives: Through the case of a 24 years old German sport pony the author review about the aetiology, development, clinical symptoms, surgical treatment options and survival expectations in cases of squamous cell carcinoma on the male external genitalia.

Materials and Methods: The pony was presented by the owner at the Zalai Állatgyógyászati Centrum for examination of a bleeding lesion found on the penis. After iv. sedation (xylazine, butorphanol) of the horse, a bleeding, ulcerated, elevated mass originating from the glans penis was visible on the protracted penis. By the clinical appearance a case of equine squamous cell carcinoma was suspected. With consent of the owner the pony was put under general anaesthesia (xylazine, ketamine, diazepam); and in dorsal recumbency the penis was amputated using the William-technique. The post-operative treatment consisted of phenylbutasone given po. for 4 days and Cobactan inj. given im. for 7 days. After returning home the pony was kept in box rest for 1 week and then in a small pen for 10 days before joining the others on pasture. With haematoxylin and eosin staining of the amputated tissue a well-differentiated form of squamous cell carcinoma was confirmed. The patient survived without any symptoms for several months, but eventually was euthanized 16 months after the surgery due to recidivation and deterioration of the general condition.

Results and Discussion: In elderly gelding horses there seems to be an increasing prevalence of penile squamous cell carcinomas. According to studies, a better prognosis is achievable with early diagnosis and treatment; thus, in the prevention and therapy of this condition, sustaining a good genital and praeputial hygiene is vital, as is a regular clinical examination of the penis and praeputium by the veterinarian.



Az utóbbi években a lovak körében is megszorodtak a daganatos elváltozások, amelyek 45%-át a bőrdaganatok teszik ki (44). A laphámrák a sarcoid után a második leggyakoribb bőrdaganatuk (16, 23, 31) és a leggyakoribb rosszindulatú tumoruk (31). A laphámrák leggyakrabban a bőr-nyálkahártya átmenetekenél (szem, külső nemi szervek, orrnyílások, lágy szájpadlás, orrmelléküregek) figyelhető meg, de a test bármely pontján előfordulhat kisebb gyakorisággal (gyomor-bélrendszeri, ill. húgy-nemi szervekben, valamint a légzőrendszerben) (9, 12, 16, 20, 22, 23, 31).

A lovak nemi szerveinek leggyakoribb daganata a laphámrák

A peniscarcinoma idősebb heréltekben figyelhető meg legtöbbször

- Kiváltó tényezői:**
- szmegmafelhalmozódás
 - UV-sugárzás
 - bőrgyulladás
 - photosensibilisatio
 - trauma
 - papillomavírus

A laphámrák a leggyakoribb rosszindulatú, nemi szerveket érintő daganat lovakban (2, 3, 9, 12, 16, 20). Hím állatokban ez a leggyakoribb daganatos elváltozása a pénisznek és a preputiumnak (5, 8, 16, 36, 40, 41, 42). Leginkább a glans penisen, ritkábban pedig a pénisz testén és a tasak belső lemezén, a tasak külső lemezén, valamint annak külső felszínén alakul ki (2, 5, 12, 15, 16, 18, 20). Az húgycső gyakran másodlagosan válik érintetté (5, 12, 16). Főleg idősebb heréltekben fordul elő a laphámrák nemi szervekre terjedő formája, de kisebb számban ménekekben is megfigyelték már (5, 8, 12, 16, 18, 20, 39). Bár egyes szerzők véleménye szerint a ménekekben és a heréltekben azonos az előfordulási gyakorisága ennek a daganatnak, s a herélteknél előforduló nagyobb gyakoriságot bizonyos vizsgálatok esetében a populáció összetételével lehetett csupán magyarázni (14). Pónikban gyakrabban figyelték meg ezt a rosszindulatú daganatot, mint nagy lovakban (12). Fiatal lovakban a külső nemi szervek laphámrákja sokkal ritkábban fordul elő, de jóval agresszívebb, mint idősebb lovakban és sokkal hajlamosabb a regionális nyirokcsomókba történő áttétképződésre. Így általánosságban elmondható, hogy fiatal egyedekben rosszabb a kórjóslat, mint idősebb társaikban (16, 26).

KÓROKTAN

A külső nemi szervek laphámrákjának kiváltó oka pontosan még nem tisztázott, az azonban biztos, hogy kialakulásához számos tényező hozzájárul. Az egyik ilyen a fokozott szmegmafelhalmozódás idősebb heréltekben (3, 5, 8, 9, 11, 12, 16, 18, 26, 37, 39). Rágcsálókban végzett kísérletek során bebizonyosodott a szmegma potenciális rákkeltő hatása (27). A felhalmozódott szmegma a tartós irritáción és a kialakult balanitison keresztül előidézheti a genitális laphámrák kialakulását hím egyedekben (4, 9). Más vizsgálatok pedig azt igazolták, hogy a szegényes genitális, preputialis higiénia is fontos szerepet játszik ezen daganat kialakulásában (34). A szmegma rákkeltő összetevőjét eddig még nem tudták pontosan meghatározni. Az azonban kiderült, hogy a mének és heréltek szmegmája között nincs különbség ebben a tekintetben. Nagy valószínűséggel aktív (fedező) mének esetében a rendszeres és nagyobb általános higiénia áll a háttérben annak, hogy kisebb a laphámráknak az előfordulási aránya (12).

Több szerző az UV-sugárzást is a kiváltó okok közé sorolja (5, 7, 11, 22, 26). Számos vizsgálat igazolta, hogy enyhén pigmentált, ill. depigmentált bőrfelszínen nagyobb a laphámrák előfordulási aránya (2, 9, 11, 12, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 43, 44). Emellett kimutatták, hogy a fényérzékenyítő betegségek, a kémiai anyagok okozta bőrgyulladások, valamint a traumás eredetű bőrsérülések is növelik a laphámrák kialakulásának esélyét (9). A szőrtakaró színe és a laphámrák előfordulása között bizonyos vizsgálatok során nem találtak összefüggést (12), míg mások enyhén pigmentált, világosabb szőrű lovakban gyakrabban állapították meg ezt a daganatos elváltozást (9, 20).

A fent említett tényezők mellett a papillomavírusok szerepe is felmerült a lovak laphámrákjának kialakításában. A papillomavírusok kicsi, nem burkos, iko-

A lovak genitális papillomáiból és laphámrákjából EcPV-2-t mutattak ki a PCR-vizsgálatok

A genitális papillomák malignus transzformációja laphámrák kialakulásához vezet

- Klinikai tünetek:**
- gennyes-véres váladékozás
 - dysuria
 - tasakvizenyő
 - penis kiöltésének nehézsége
 - karfiolszerű fekélyes vérző szövetszaporulat
 - terpeszállás
 - sántaság
 - tartós peniselősés

zahedrális kapsziddal és duplaszálú DNS-sel rendelkező, aktív penetrációra nem képes, néhány kivételtől eltekintve szigorúan fajspecifikus vírusok, amelyek a bőr és a nyálkahártyák hámsejtjeit fertőzik meg. Mivel penetrációra nem képesek ezek a vírusok, így a bőrbe és a nyálkahártyába a hám sérülésével járó trauma hatására tudnak behatolni. A papillomavírusok életciklusa a hámsejtek terminális differenciálódásának van alárendelve. A vírusok között egyedülállóak abban a tekintetben, hogy a kiszabadulásukhoz sejtpusztulást igényelnek (25, 39).

A papillomavírusok jelenlétét először 1984-ben vizsgálták a lovak laphámrákjaiban, de ekkor még nem tudták a vírust kimutatni (15). Később Equus caballus papillomavírus-1-et izoláltak bőrpapillomákból, de genitális papillomákból még ekkor sem sikerült ezt a vírust kimutatni (10, 28). A legújabb PCR-vizsgálatokkal egy szokatlan Equus caballus papillomavírus-2-t, az EcPV-2-t tudták több vizsgálat során is a lovak genitális laphámrákjának, genitális papillomáinak, valamint a vulva és a penis hámváltozásainak egy részéből kimutatni (3, 25, 39). Emellett a helyi és nyirokcsomói áttétekből is következetesen ki tudták mutatni a vírust. Azonban a 3. szemhéj, a kötőhártya, ill. a száj laphámrákjaiból származó mintákból nem tudták az EcPV-2 vírust izolálni (25). Egészséges mének 10%-ban tudták a szemegekből az EcPV-2 vírust kimutatni, míg egészséges kancák vulvogenitális váladékából nem sikerült egyszer sem izolálni ezt a vírust (3). Mindezen eredmények arra utalnak, hogy az EcPV-2 vírus oki szerepet játszik a lovak genitális laphámrákjának kialakulásában, de önmagában a vírus jelenléte nem elegendő a daganat kialakulásához. A fentebb említett hajlamosító tényezők mellett a vírus különböző genetikai variánsainak is meghatározó szerepe lehet abban, hogy mely EcPV-2 vírussal fertőzött egyedben alakul ki a daganat (39).

Egyre több vizsgálat bizonyítja azt is, hogy a spontán nem gyógyuló genitális papillomatosisek idővel genitális laphámrákká alakulhatnak át (3, 15, 16, 39). Emellett kórszövettani vizsgálat során gyakran nem csak laphámrákok, hanem papillomát is diagnosztizálni lehet egy azon elváltozáson belül, ill. számos esetben csak a papillomára jellemző elváltozások azonosíthatók (12). A genitális papilloma és laphámrák pontos elkülönítése makroszkópos megjelenésük alapján nem lehetséges, így több szerző is a papillomákat a laphámrák előalakjának tekinti (3, 4, 12, 16, 18, 24).

KLINIKAI KÉP

A genitális laphámrák progresszívan fejlődő, helyileg invazív, általában azonban kis áttétképződési hajlamú daganat, amely különböző formában fordulhat elő (9). Leggyakoribb formái a mély, fekélyesedésre hajlamos elváltozások; a multifokális, plakk-szerű; valamint az egyenetlen felszínű, a felszínre kiemelkedő, papillomaszerű elváltozások (8, 16, 20, 39). Ezek lehetnek egyszerű, önmagukban álló vagy összetett, multifokális elváltozások. A karfiolszerű, felszínre domborodó alakokat sok esetben elhalt szövet fedi, amely alatt fekélyes, vérző terület található (18). A praecancerosus elváltozások kicsik, enyhén kiemelkedő plakkok, amelyek kifekélyesedhetnek, és utána nem gyógyulnak be (16, 18).

Számos szerző szerint az elsődleges tumor alattomosan fejlődik, majd a mélyebb területekre is betör, ahol szövetroncsoló hatása jelentős; ill. főként a regionális nyirokcsomóban, de ritkábban a mesenteriumban, a mediastinumban, a tüdőben, a hasüregi szervekben és a háti, valamint az ágyéki csigolyák testében alakít ki áttétet (12, 16, 20, 44). Az elváltozások ritkán voltak egy bizonyos szignifikáns méret alatt felismerhetőek (12).

Sok esetben a tulajdonosok előtt a kezdeti elváltozások rejtve maradnak. Az általuk gyakran észlelt, a genitális daganatokra általában jellemző, nem specifikus tünetek a következők: gennyes/véres váladékozás a tasak nyílásából, megváltozott vizeletürítés, tasaködéma, a pénisz kiöltésének nehézsége/képtelen-

sége, a glans penisen, ill. a pénisz testén látható karfiolszerű, vérzésre hajlamos/kifekélyesedett, elhalásos, bűzös váladékkal fedett szövetszaporulat, a pénisz tartós előengedése, a bőr enyhe megvastagodása és fokozott hámlása, széles terpeszben állás, rendellenes testtartás, sántaság, az állóképesség csökkenése, valamint a preputium és a pénisz felé rúgás a hátsó lábakkal (5, 26, 39).

KÓRFEJLŐDÉS

A péniszcarcinoma áttéteket képezhet a környéki nyirokcsomókba, a tüdőbe, a májba, a hasüregbe, a csigolyákba

A genitális laphámrák helyileg invazív elváltozás, amelynek a malignitási foka eltérő (16, 18). Megállapították, hogy a kevésbé differenciált daganatok esetében gyakoribb volt az áttétképződés előfordulása, mint a jól differenciáltak esetében. A nagyfokú mitotikus aktivitás, valamint a multifokális elhalásos területek a fokozottabb malignitást jelezték (5, 40). A pénisz laphámrákja esetében a regionális nyirokcsomóban áttét 12–20%-ban volt kimutatható, de nem minden megnagyobbodott nyirokcsomó volt daganatosan infiltrálódva. A megnagyobbodott felületes lágyéki nyirokcsomókból vett biopszia kórszövettani vizsgálatával lehetett elkülöníteni a reaktív hyperplasiát a daganatos áttétől (5, 12, 16). Más szervekbe történő áttétképződés sokkal ritkább, mint a regionális nyirokcsomóba. Ha a daganatsejtek a barlangos testet is infiltrálják, hematogén szóródást követően egyéb szervekben is kialakulnak a daganatos elváltozások, s a túlélési arány kisebb. Ezenkívül a lágyéki nyirokcsomó infiltrációját követően is széles körű áttétképződéssel számolhatunk. A nyirokcsomói áttétek mellett leggyakrabban a tüdő, a máj érintett, de a hasüregben, a háti, valamint az ágyéki csigolyák testében, ill. nagyon ritka esetben a szívizomzatban is találtak áttéteket (5, 16, 18, 20, 21). Fontos szem előtt tartani, hogy az áttétek kialakulása után a sebészi beavatkozás utáni kiújulási esély számottevő (18).

A genitális laphámrák progresszíven fejlődő daganat, amely precancerosus gyulladásból, ill. számos esetben genitális papillomákból indul fejlődésnek (16, 23). Az utóbbi években végzett vizsgálatok azonban bebizonyították, hogy a genitális papillomákból nem minden esetben alakul ki a laphámrák (39).

Ennek a daganatnak az első felismerhető tünete a solar dermatosis (actinic keratosis). Ezt követően kipirosodott, ödémás területeket lehet megfigyelni, amelyek később pörkösödnek, fokozott hámlással járnak, a bőr megvastagodik. Ezután pedig fekélyképződés lesz a jellemző, amely során azok kezdeti mérete és mélysége is nő, valamint a másodlagos bakteriális fertőzésnek köszönhetően bűzös, gennyes váladék fedi a felszínüket (22). A daganat fejlődésének van egy másik jellemző típusa is, amely során az hám megvastagodását követően vérzékeny, kifekélyesedésre hajlamos karfiolszerű növedékek alakulnak ki (16, 44). A tulajdonosok általában a nagyobb méretű, vérzékeny szövetszaporulatokat, valamint a kísérő tüneteket veszik csak észre.

KÓRJELZÉS

A pontos kórjelzés kórszövettani vizsgálaton alapul

A fent említett klinikai tünetek, az idős kor (15 év felett), az állat neme (herétekben gyakoribb, mint méneknél) kórjelző értékű, azonban a pontos diagnózis csak az elváltozott területről származó minták kórszövettani vizsgálatával lehetséges.

A daganat növekedése során az alaphártyát károsítja. A kórszövettani metszetekben epidermalis hyperplasia, hyper-/parakeratosis, acanthosis, keratinocyt dysplasia, anaplasztikus keratinocyták dyskeratosissal, számos mitózis, valamint fibroplasia figyelhető meg (22, 32). Az érintett keratinocyták gyakrabban találhatóak a basalis és a spinosus rétegben, s jellemző rájuk a polaritás elvesztése, a karyomegalia, a nuclearis hyperchromatizmus, a megnagyobbodott és promi-nens nucleusok. Emellett a basalis és a suprabasalis keratinocyták mitotikus

alakjai is nagy arányban fordulnak elő (22). Az atipikus keratinocyták a dermist is érintő szabálytalan kötegeket alkotnak (31).

ELKÜLÖNÍTŐ KÓRJELZÉS

A péniszcarcinoma elkülönítő kórjelzése:

- **papilloma**
- **fibrosarcoma**
- **adenocarcinoma**
- **neurofibroma**
- **basalsejtes rák**
- **melanoma**
- **sarcoid**
- **mastocytoma**
- **lymphoma**
- **hámhyperplasia**
- **bőrgyulladás**
- **granulációs-szövet-szaporulat**

A már említett, a tulajdonosok által is érzékelt, a külső nemi szervek megbetegedéseire jellemző általános tüneteket papilloma, fibrosarcoma, adenocarcinoma, neurofibroma, basalsejtes carcinoma, melanoma, sarcoid, mastocytoma, lymphoma, hámhyperplasia, *Habronema*- vagy *Halicephalobus*-fajok által előidézett bőrelváltozások, valamint *Draschia megastoma* okozta bőrfertőzés; granulációs-szövet-szaporulat, gomba okozta granuloma és botryomyosis esetén is megfigyelhetünk (5, 16, 20, 26).

A halvány rózsavörös, más esetben élénkpiros lapos precancerosus plakkok esetében gondolni kell az EHV-3 okozta nemi szervi kiütésekre is (5).

A biztos diagnózis felállításához elengedhetetlenek a biopsziát vagy a sebészi kimetszést követő kórszövettani vizsgálatok (16).

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

A péniszlaphámrák kezelése során a sebészi eltávolításon (helyi kimetszés, phallectomia, szegmentális posthectomy, phallectomia és szegmentális posthectomy együttesen, a pénisz, a preputium és a felületes inguinális nyirokcsomó *en bloc* eltávolítása a pénisz retroverziójával, a pénisz és a preputium amputációja, a péniszcsont ventralis hasfalhoz való rögzítésével) túl, hyperthermiás kezelést, cryoterápiát, radioterápiát, immunterápiát, valamint kemoterápiás kezeléseket lehet alkalmazni (2, 6, 9, 12, 16, 18, 20, 22, 26, 31, 39, 40, 44). A daganat megfelelő eltávolítása mellett a kezelés célja még a külső nemi szervek funkciójának megőrzése, valamint a kiújulás megelőzése is (5, 40).

A kezelés sikere, valamint a választandó módszer függ az elváltozás stádiumától, méretétől, elhelyezkedésétől, valamint az áttétek meglététől. Kicsi, felületes elváltozások esetén elegendő lehet a daganatos rész kimetszése, esetleg krio- vagy kemoterápiás kezelése; míg nagyobb, invazívabb esetben kiterjedt sebészeti beavatkozás (önállóan vagy más módszerrel kombinálva) szükséges az érintett területek sikeres eltávolítása érdekében (40).

Általánosan elmondható, hogy minél korábban diagnosztizálják a laphámrákot és minél korábban kezdik el a megfelelő kezelést, annál sikeresebb lesz, annál kisebb az esélye a későbbi kiújulásnak, áttétképződésnek (16, 20). A kórszövettani vizsgálatok eredményét figyelembe véve pedig kijelenthető, hogy a kevésbé vagy mérsékelten differenciált laphámrákokat rosszabb hatékonysággal lehet kezelni, mint a jól differenciált daganatokat. Az gyengén differenciált elváltozások esetén a regionális áttétek aránya is nagyobb volt ugyanúgy, ahogy a eredménytelen kezeléseket is (40).

Ha a daganat csak a pénisz distalis szakaszát (glans penist, a pénisz szabad részét, ill. a preputium belső lemezét) érinti, a partialis phallectomia alkalmazható. A William-féle technika abban az esetben választható sikerrel, ha a laphámrák csak a glans penist, a pénisz szabadon lévő részét, ill. a preputium belső lemezét az anulustól distalisán érintette, ill. ha a megmaradt péniszcsont a vizeletürítés alatt túlér a tasak külső nyílásán, s ezáltal megakadályozza a preputiumba történő vizeletürítést (6, 40).

A tasakot érintő, nagy kiterjedésű elváltozás esetén ajánlott a szegmentális posthectomy (posthioplastia), amely a preputium belső lemezét körülvevő szegmens eltávolítását is magában foglalja (18, 30, 42).

Mivel a pénisz testének érintettsége tapintással nehezen becsülhető meg, így előfordulhat a daganat alulbecslése, amely magában hordozza az inkomplett

Kezelési lehetőségei:

- **sebészi kimetszés**
- **hyperthermiás kezelés**
- **cryoterápia**
- **radioterápia**
- **immunterápia**
- **kemoterápia**

A különböző stádiumú rákokhoz különböző típusú sebészi technikát rendelnek

A regionális nyirokcsomót minden esetben el kell távolítani, és kórszövettanilag elemezni

**A kezelések eredményessége függ a laphámrák:
– progressziós stádiumától
– méretétől
– helyzetétől
– az áttét meglététől**

kimetszés veszélyét is. Emellett fontos azt is figyelembe vennünk, hogy a glans penis felszínén található laphámrák gyakran betör az alatta elhelyezkedő szöveti rétegekbe és mivel ezen a területen a *corpus spongiosum glandis tunica albuginea* sokkal vékonyabb és distalisan a tegumentummal olvad egybe, így a proximális irányú szóródásnak nagyobb az esélye (29, 40). Ezek tudatában bizonyos esetekben érdemes nem csak a nagy kiterjedésű, péniszt és/vagy tasakot érintő daganatos elváltozás, valamint az inguinális nyirokcsomókban valószínűsíthető áttét során, hanem a kevésbé súlyosnak tűnő elváltozások esetén is a drasztikusabb sebészi beavatkozások valamelyikét választani (40).

Sokáig a pénisz és a tasak *en bloc* reszekciója és a pénisz retroverziója tűnt a kiterjedt laphámrák sikeres kezelési formájának. Mivel azonban ez egy igen invazív beavatkozás, így a műtét során, ill. után fellépő szövődmények (ödéma, vérzés, cystitis, sebduzzanat, elnyújtott sebfertőzés, urethrostoma másodlagos gyógyulása a varratszedés után, urethrostoma záródása/stenosisa) aránya is nagyobb (1, 19, 40). 2001-ben DoLES és mtsai leírtak egy módszert, amely során a pénisz részleges amputációját, a tasak ablációját, ill. szükség esetén a lágyéki nyirokcsomók eltávolítását végzik el (6). A megmaradt péniszcsonkot pedig a ventralis hasfal középvonalában rögzítik, aminek eredményeként a péniszcsonk sokkal természetesebb helyzetben tartását eredményezi. A preparálás mértéke, így a holtterek kialakulása is csekélyebb. Emellett a fellépő komplikációk gyakorisága is kisebb. Így elmondható, hogy ha a részleges phallectomia nem elegendő a daganat teljes eltávolításához, ill. az *en bloc* reszekció túl invazív beavatkozás lenne az adott elváltozás kezelésére, akkor ez a módszer a megfelelő választás. Ha azonban a daganatos elváltozás olyan mértékű, hogy a péniszcsonk ventralis hasfalhoz való rögzítése nem lehetséges, ill. ha a laphámrák és/vagy a másodlagos fertőzés a tasak bőrét olyan mértékben érinti, hogy a preputium rekonstrukciója nem megoldható, akkor az *en bloc* reszekciót kell választani (6, 40).

Kis kiterjedésű daganatos elváltozásoknál alkalmazták a krioterápiát (13, 35), valamint a kemoterápiát egyedüli terápiás módszerként. A kemoterápia során helyileg 5-fluorouracilt (9), vagy az elváltozásba helyileg adagolva ciszplatint (38) használtak. Számos szerző azonban a nagyvonalú sebészi kimetszést kombinálta krio-, kemo- vagy immunoterápiával (6, 22, 26, 44). A vizsgálatok során kiderült, hogy a kezelés sokkal hatékonyabb, ha a betegség kezdeti stádiumában végzik el, ill. ha a sebészi eltávolítást valamely más, fent említett módszerrel kombinálják (26).

KÓRJÓJSJAT

A pénisz laphámrákja esetében a kezelés sikeressége az elváltozás stádiumától, méretétől, helyzetétől, az áttét meglététől, valamint a választott kezelési módszertől nagyban függ (16, 39, 40). A tumor besorolása (a sejtek differenciálódása, az osztódás mértéke, az elszarusodás, a nucleolusok morfológiai megjelenése alapján) nagyon fontos a megfelelő kezelési mód kiválasztása, valamint a kórjóslat megállapítása végett (40).

A gyengén differenciált daganatok esetében a (regionális) áttétek előfordulási aránya, valamint a kezelések utáni kiújulás esélye jelentősen nagyobb, mint a jól differenciált elváltozások esetében. Ennek következtében a gyengén differenciált laphámrák esetében a kezelések sikertelenségének is nagyobb az esélye (16, 40).

Emellett megfigyelték, hogy a csupán részleges phallectomiával kezelt lovak esetében sokkal gyakoribb a kiújulás, mint az *en bloc* reszekció során.

Ha a daganat a corpus cavernosumba is betör, a felületes lágyéki nyirokcsomók eltávolítása nem elegendő az áttétképződés kialakulásának megakadályozásához, mivel ilyenkor a hematogén szóródás gyakori. Ilyenkor a kórjóslat rossz, a túlélési arány pedig kicsi (16, 18, 33).

**Ha a mély lágyéki
nyirokcsomó és a
hasüregi szervek átté-
tekkel terheltek, rossz a
kórjóslat**

A pénisz testében tapintható kemény megvastagodás a corpus cavernosum érintettsége miatt a kiújulás nagy kockázatát jelenti, ezért érdemes a pénisz és a tasak en bloc reszekcióját a pénisz retroverziójával választani abban az esetben, ha a mély lágyéki nyirokcsomókba, ill. a hasüregbe történő szóródás nem igazolható. Ha a mély lágyéki nyirokcsomók, valamint a hasüregi szervek is érintettek, a prognózis nagyon rossz (18, 20).

Ha a pénisz laphámrákját a helyi áttétképződés kialakulása előtt sikerül azonosítani, a péniszamputáció és az urethrostomia prognózisa jó (12).

Ha a húgycső is érintett, a hosszú távú túlélés aránya sokkal kisebb, mint ha csak a pénisz és a preputium külső felszínén található a daganat (12).

A sebészi kezelés sikeresnek értékelhető, ha az operáció után a daganatmentes állapot több mint 18 hónapon át fennáll. Ennek érdekében a korai diagnózis és az azonnali, megfelelő kezelési módszer alkalmazása szükséges (12, 20, 31, 44).

Ha a pénisz laphámrákját nem kezelik, a kórjóslat a halálos szövődmények (pl. másodlagos húgyhólyagrepedés), a progresszív fejlődés, valamint az áttétképződés kialakulása miatt is egyre rosszabb (16, 20).

MEGELŐZÉS

**Kiemelt jelentőségű a
megelőzés szerepe**

A külső nemi szervek rutinszerű vizsgálata (megtekintés, tapintás) és a megfelelő higiéniai szabályok betartása a genitális papillomák és laphámrákok kialakulását, valamint progresszióját jelentősen csökkentené (26, 39).

ANYAG ÉS MÓDSZER

KÖRELŐZMÉNY

A cikkben szereplő póni egy 24 éves, sötét pej színű, herélt, német sport póni, amelynek vizsgálatkori testtömege 350 kg volt. Társaival együtt legelőn élt, így nem volt napi kapcsolatban az emberekkel.

A tulajdonos a vizsgálat napján arra lett figyelmes, hogy az állat preputiumából véres váladék ürül.

KLINIKAI VIZSGÁLAT

A Zalai Állatgyógyászati Centrumba érkezésekor a póni jó általános állapotban volt. Élettani alapértékei a normális tartományba estek (T: 37,6 °C, P: 36/min, L: 12/min, KTI: kevesebb, mint 2 másodperc), nyálkahártyája halvány rózsavörös volt. A preputium környékén a szőrzet vérrel volt szennyezett. A preputium bőrén kívülről kóros elváltozás nem látszott. A pénisz átvizsgálásához az állatot szedálni kellett (intravénásan CP-Xylazin inj. A.U.V, valamint Morphasol inj. A.U.V.-t kapott). Ezt követően a péniszt könnyen elő lehetett húzni, s a csúcán a glans penisből kiinduló, kb. teniszlabda nagyságú, kifehélyesedett, vérzékeny, karfiolszerűen elődomborodó szövetszaporulat volt látható (1. ábra). A pénisz tapintásos vizsgálatakor a szövetszaporulaton kívül egyéb elváltozás nem volt tapasztalható. A rectalis vizsgálat során kóros elváltozás nem volt érzékelhető, a haskorki nyirokcsomó a tapintás során fiziológiás méretű, alakú és tapintatú volt. A helyi regionális nyirokcsomóba történő metasztázisra utaló jelet nem találtunk. Mindezek alapján arra lehetett következtetni, hogy az elváltozás csak a glans penist érinti. A klinikai kép alapján a laphámrák gyanúja merült fel (44).

1. ÁBRA. A 24 éves sport póni péniszlaphámrákjának makroszkópos képe a klinikai vizsgálat során

FIGURE 1. Macroscopic view of the penile squamous cell carcinoma (on the 24 years old German sport pony) during the clinical examination



GYÓGYKEZELÉS

A tulajdonos beleegyezésével a vizsgálatot követő napon intravénás narkózist alkalmazva (Sedaxylan inj. A.U.A, CP-Ketamin inj. A.U.V és Seduxen inj.), a pónit hátfekvésbe helyezve, a pénisz részleges amputációjával a daganatot eltávolítottuk. Ahogy fentebb már említettük, a daganat csak a glans penist érintette, így a William-féle technikát választottuk (5, 6, 18, 40.). Bár más szerzők szerint a lovak péniszén lévő elsődleges laphámrák a lassú, alattomos és progresszív fejlődése miatt, amely során a pénisz mélyebb rétegeibe is betör, valamint áttétet képez elsősorban a regionális nyirokcsomókban, ritkábban pedig a tüdőben, esetleg a hasüregben, egyik elsődleges indikációját adja a pénisz teljes amputációjának (12).

A póni péniszlaphámrákjának sebészi kezelése során a William-féle technikát alkalmazták

Az állat ledöntését és műtőasztalra kerülését követően a péniszt előhúztuk, majd a preputiummal és a ventralis hasfal caudalis részével (ahol a műtét során a kinyújtott pénisz elhelyezkedett) együtt aseptikusan előkészítettük a műtétre. A húgycsőbe egy rugalmas falú steril húgycsőkatétert vezetünk be, amely a húgycső műtét alatti azonosítását segítette elő (2. ábra).

Ezt követően a William-féle technikának megfelelően a pénisz ventralis oldalán az amputálni kívánt területtől proximálisan egy háromszög alakú metszést ejtettünk (3. ábra). A háromszög alapja kb. 3 cm széles volt, és distalis irányban helyezkedett el. A háromszög oldalai pedig kb. 4–5 cm hosszúak voltak. A háromszög alakban kimetszett bőrt és bőr alatti kötőszövetet eltávolítottuk, majd a kétoldali *m. retractor penis* szárai között, a háromszög teljes hosszában, a corpus spongiosum penist is hosszában átmetszve feltártuk a húgycső lumenét. A húgycső falát 3-0 PDS fonállal, egyszerű csomós varratokkal rögzítettük a bőrhöz (4. ábra). Ezután a háromszög bázisánál egy keresztirányú metszéssel eltávolítottuk az amputálandó péniszdarabot (5. ábra). A dorsalis elhelyezkedő artéria és vénákat felszívódó fonállal lekötöttük. A corpus cavernosum penis felett felszívódó 3-0 PDS fonállal, egyszerű csomós varratokkal zártuk a tunica albugineat. Az első öltést a középvonalba helyeztük be, majd jobb és bal oldalra 4–4 szoroson egymás mellett fekvő csomós varratot helyeztünk be. Mivel a corpus cavernosum penis erősen vérezhet, ha nincs megfelelően lezárva, így az érfogó eltávolítása után alaposan ellenőriztük, hogy a csonkból ne legyen szivárgás. Ezt követően a háromszög bázisánál is egyszerű csomós varratokkal, 3-0 PDS-fonállal rögzítettük a húgycső falát a bőrhöz (6. ábra, 7. ábra). A műtétet követően pedig eltávolítottuk a húgycsőkatétert (29, 30, 41, 42).

A műtétet követő gonдозás során tetanuszvakcinát, NSAID-, ill. antibiotikum-kezelést alkalmaztak

A posztoperatív kezelés részeként az állat tetanuszvakcinát (a ló korábban rendszeresen vakcinázva volt), 4 napon keresztül nem szteroid gyulladáscsökkentőt (Phenylartrite inj.) és szisztémás antibiotikumot kapott (Cobactan inj. A. U. V.). A műtétet követő 3 napon keresztül még a megfigyelés végett a kórházban tartottuk, majd hazaengedtük. Összesen 10 napig volt teljes boxnyugalomban, majd ezt követően 10 napig egy kisebb méretű karámban volt egyedül, s csak ezután tért vissza a legelőre a többi lóhoz.

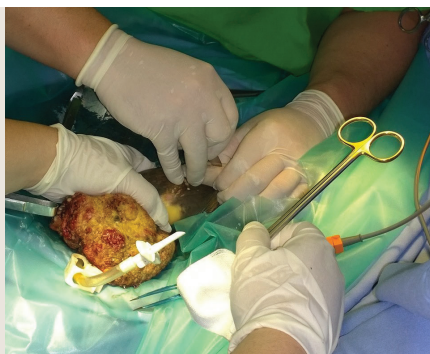
KÓRSZÖVETTANI VIZSGÁLAT

A pontos diagnózis érdekében a kimetszett területet kórszövettani vizsgálatra küldtük, amely igazolta a klinikai kép alapján felmerült gyanút. A metszetekben az epidermalis felszínre papillomatosus jelleggel elődomborodó laphám-proliferáció volt látható, amelyben a jól differenciált tumorsejtek



2. ÁBRA. A húgycsőkatéter bevezetése

FIGURE 2. Introduction of the urethral catheter



3. ÁBRA. A glans penisből kiinduló daganattól proximalisan, a pénisz ventralis oldalán ejtett hosszanti metszés

FIGURE 3. Lengthwise incision made on the ventral side of the penis, proximal to the tumour tissue originating from the glans penis



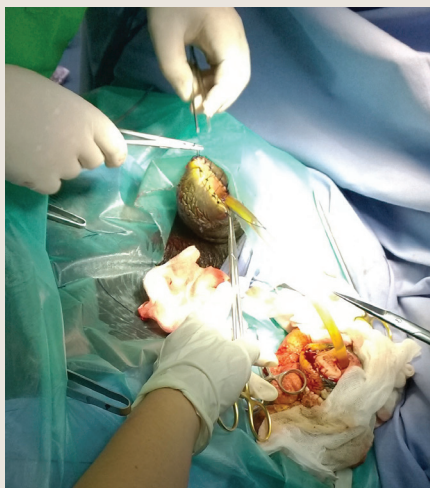
4. ÁBRA. A feltárt húgycső falának rögzítése csomós varratokkal a pénisz bőréhez

FIGURE 4. Fixing the wall of the prepared urethra to the skin of the penis with single interrupted sutures



5. ÁBRA. Az amputálandó péniszdarab eltávolítása

FIGURE 5. Removing the affected part of the penis



6. ÁBRA. A péniszcsonk csúcsánál a húgycső falának rögzítése csomós varratokkal a pénisz bőréhez

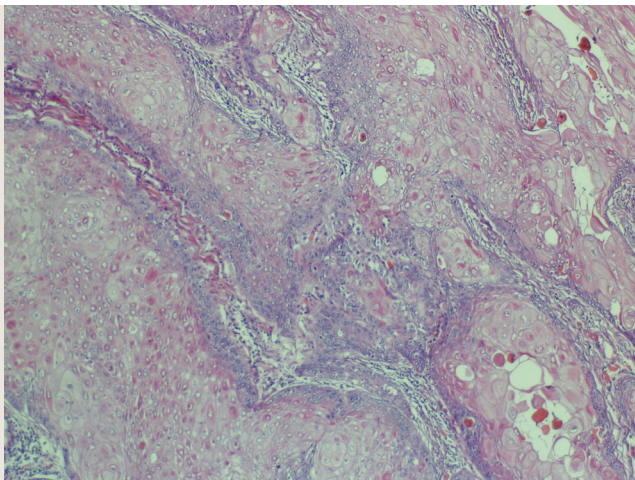
FIGURE 6. Fixing the urethral walls to the skin of the remaining penis with single interrupted sutures



7. ÁBRA. A péniszcsonk varratainak ellenőrzése a húgycsőkatéter eltávolítása előtt

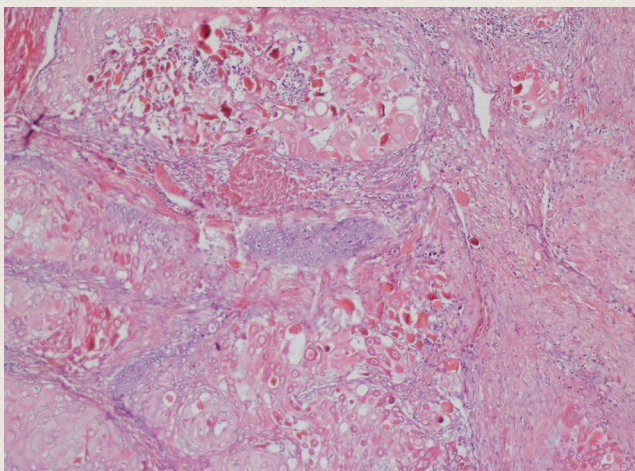
FIGURE 7. Checking on the sutures of the remaining penis before the urethral catheter is removed

alkotta hámfészkek centrumában sokszor sötét eosinophil festődésű keratinmassza volt megfigyelhető (8. ábra). A daganatsejteknek nagyméretű, kerekded vagy szögletes, heterochromasiás magjuk, prominens nucleolusuk és közepes-nagy mennyiségű, egynemű citoplazmájuk volt, mitotikus aktivitásuk nagy (helyenként 4–5 mitosis/1 NNL) volt (9. ábra). A daganatsejtek a dermist, a bőr alatti kötőszövetet mélyen infiltrálták (10. ábra). A tumorszövet alapjánál helyenként kifejezett pyogranulomatosis jellegű gyulladásos beszűrődés volt észlelhető. Mindezek alapján a minta hematoxin-eosin festésével a laphámrák jól differenciált formáját diagnosztizálták.



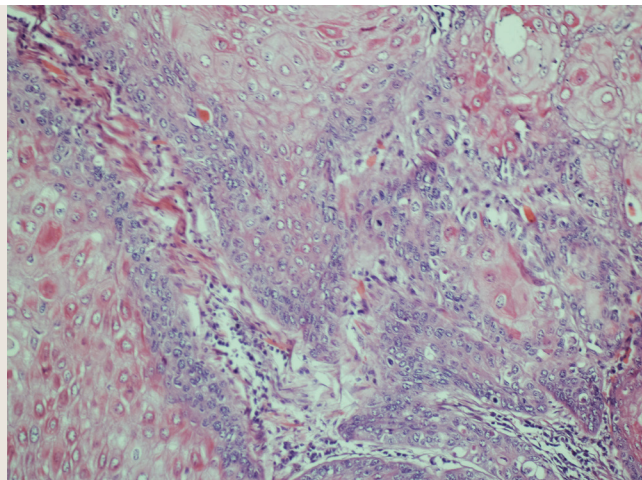
8. ÁBRA. A proliferálódó – jól differenciált – laphámrák kiterjedt kötegeket, fészkeket formál, amelyek centrális részén számos acantholyticus sejt, sejttörmelék látható. A stromában kifejezett mértékű mononuclear sejtes infiltratio észlelhető
H.-E., 100×

FIGURE 8. The well-differentiated, proliferating squamous epithel forming expansive piles and nests, in which numerous acantholytic cells and cell debris are visible in the central area. Pronounced mononuclear cell infiltration is visible in the stroma



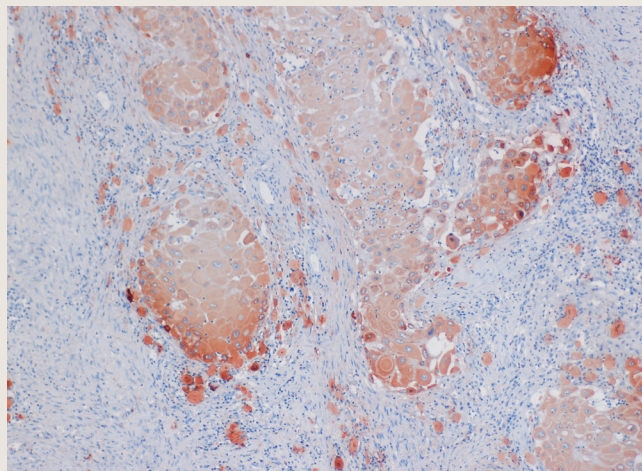
10. ÁBRA. A daganat mélyen a bőr alatti kötőszövetet is infiltrálja
H.-E. 100×

FIGURE 10. Neoplastic mass infiltrating the deep subcutaneous connective tissue



9. ÁBRA. A basalis rétegek sejtjeit nuclearis atipia, emelkedett mitotikus aktivitás jellemzi
H.-E., 200×

FIGURE 9. Cells of the basal layers are characterized by nuclear atypia and increased mitotic activity



11. ÁBRA. A pancytokeratin marker a kötőszövetet infiltráló daganatsejtekben is jelölődik
AE1/AE3 IHC, 100×

FIGURE 11. Pancytokeratin marker is also detectable in neoplastic cells infiltrating the connective tissue

A beküldött mintából immunhisztokémiai vizsgálat is történt a még pontosabb diagnózis érdekében. A 4 µm vastag paraffinmetszetek egy része szilani-zált tárgylemezre lett húzva, majd egy éjszakán keresztül 56°C-on száradtak. Ezt

követően ezeket a metszeteket is deparaffinnálták, majd feltárták (MW 800W 7 perc, 200W 3x7 perc, DAKO Target Retrieval Solution High pH), s ezt követően 15 percig szobahőmérsékleten hűlni hagyták. Egy PBS-ben történő öblítést követően a metszeteket a Sequenza Immunostaining Centerbe helyezték, ahol 2 %-os sovány tejjel lettek szobahőmérsékleten 20 percen keresztül kezelve. Ezt követően az elsődleges ellenanyaggal 4°C-on egy éjszakán át inkubálták a metszeteket (DAKO ISO53 Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin AE1/AE3 Ready-to-Use). Ezt egy PBS-sel történő öblítés követte, amely után 30 percig szobahőmérsékleten keresztül kötő ellenanyaggal kezelték a metszetet (DAKO EnVision+® HRP Anti Mouse [4001]), amit ismét egy PBS-sel történő öblítés követett. Következő lépésben 10 percig szobahőmérsékleten AEC Substrate Chromogen kezeléssel esett át a metszet (DAKO K3469), amelyet ismét egy PBS-sel való öblítés követett. Ezután a metszeteket kivették a Sequenza Immunostaining Centerből, 10 percig csapvízzel, majd desztillált vízzel öblítették. Ezt követően Mayer-féle hemalaunnal festették 2 percig, majd 10 perces csapvízes öblítést követően glicerin-zselatinnal fedték a metszeteket. Az elváltozásból pancytokeratinnal (klón: AE1/AE3) végzett immunhisztokémiai vizsgálat során a daganatsejtek expresszálták az antigént, ami a daganat hámeredetét igazolta (11. ábra).

KÖRLEFOLYÁS

A műtét után 16 hónappal recidivát, állapotromlást tapasztaltak

A műtétet követően a póni hónapokon keresztül tünetmentes volt, majd 16 hónappal utána a kialakult recidiva és az általános állapot romlása miatt elaltásra került.

MEGVITATÁS

Ahogy a szakcikkekben is olvashatjuk, a pénisz laphámrákja az idős, herélt pónikban fordul elő leggyakrabban (5, 8, 12, 18, 20, 39). Ezt támasztja alá a cikkben szereplő 24 éves, herélt sport póni esete is.

Esetünkben a glans penisből kiinduló, teniszlabda nagyságú, vérzékeny, karfiolszerűen elődomborodó daganatról volt szó. Számos vizsgálat eredménye alapján megállapítható, hogy a glans penis a leggyakoribb kiindulási pontja az alattomosan és progresszíven fejlődő, helyi metasztázisra is hajlamos pénisz-laphámráknak (2, 5, 12, 15, 16, 18, 20). Ezen daganatnak 2 jellemző fejlődési formája van. Az egyik során az epidermis megvastagodását követően vérzékeny, kifehélyesedésre hajlamos, karfiolszerű burjánzás alakul ki, amelyre a proliferatív növekedés a jellemző (16, 44). A másik esetben a fekélyképződés jellemző, amely során a kezdeti elváltozás nagysága és mélysége is nő (16, 22). Mindkét növekedési formánál gyakori a felszínt borító, bűzös, gennyes váladék, amely a másodlagos bakteriális fertőzések következtében alakul ki.

Ahogy ez az eset is mutatja, a tulajdonosok előtt a kezdeti elváltozások szinte mindig rejtve maradnak, ők már csak a vérzékeny, szemmel is jól látható szövetzaporulatot és az azt kísérő tüneteket veszik észre. (5, 26, 39).

A daganat kórfejlődése még nem teljesen tisztázott. Azonban a számos hajlamosító tényező mellett, amelyek közül a fenti póni esetében a szegényes genitális és preputiális higiénia és ennek következtében a fokozott szmegma-felhalmozódása a tulajdonosi elmondás alapján igazolt, az utóbbi időben az ECP-2 szerepe is egyre elfogadottabb ezen daganatos elváltozás kialakulásában. (3, 25, 39). Esetünkben ECP-2 kimutatására irányuló vizsgálat nem történt, így annak jelenlétét sem kizárni, sem igazolni nem tudjuk.

A klinikai vizsgálat során elénk tároló kép alapján a laphámrákra gyanakodtunk. A gyanúkat igazolta aztán a sebészi eltávolítást követő kórszövettani vizsgál-

Javasolt a lovak tasakjának, nemi szerveinek rendszeres vizsgálata a tumorképződés megelőzésének érdekében

lat eredménye is. A kórszövettani vizsgálat elengedhetetlen a pontos diagnózis felállítása érdekében, mivel számos egyéb, a hímnemi szervet érintő betegség okozhat hasonló klinikai tüneteket.

A megtekintéses és tapintásos klinikai vizsgálat során nem tapasztaltunk olyan elváltozást, amely a glans penisen kívül egyéb anatómiai képlet érintettségét támasztotta volna alá, ill. metasztázisra utaló jelet sem tapasztaltunk. Ezért esett a választás a William-féle technikára a sebészi eltávolítás során.

A póni a műtét után megfelelően gyógyult, s 16 hónappal a műtét utánig tünetmentes életet tudott élni. Ám 16 hónappal a műtét után a póni általános állapota hirtelen romlani kezdett, és a péniszben a recidiva jelei mutatkoztak. A tulajdonos újabb műtétet nem vállalt, így az állat euthanáziára került. Mivel kórbonctani és kórszövettani vizsgálat nem történt, így pontos információk a recidivával és a metasztázissal kapcsolatban nem állnak rendelkezésünkre.

Az azonban elmondható, hogy mivel a póni a műtét után kevesebb, mint 18 hónapig volt tünetmentes, így a sebészeti beavatkozásunk nem volt sikeresnek mondható (40).

Az esetet összefoglalva kijelenthető, hogy az idős herétekben egyre nagyobb számban kell a pénisz laphámrákjának előfordulásával számolni. Annak érdekében, hogy ez a daganatos elváltozás ne vagy minél később alakuljon ki, a tulajdonosoknak figyelni kell a rendszeres genitális és preputiális higiénéjára. Érdemes emellett az állatorvosoknak az idősebb herétek esetében a pénisz és a tasak rendszeres klinikai (megtekintéses és tapintásos) vizsgálatát elvégezni. Ugyanis a vizsgálatokból kiderül, hogy a kedvező prognózis egyik feltétele a korai diagnózis és a megfelelően megválasztott és elvégzett, drasztikus sebészi eltávolítás, amely kedvezően kombinálható cryo- vagy helyi kemoterápiával.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Enélkül szeretnénk köszönetet mondani DR. BAKOS ZOLTÁNNAK és DR. MAJOROS ÉVÁNAK a cikkírásban nyújtott segítségéért.

IRODALOM

1. ARCHER, D. C. – EDWARDS, G. B.: En bloc resection of the penis in five geldings. *Equine Vet. Educ.*, 2004. 16. 20–26.
2. BEDFORD, S. J. – McDONNELL, S. M. et al.: Squamous cell carcinoma of the urethral process in a horse with hemospermia and self-mutilation behavior. *JAVMA*, 2000. 216. 551–553.
3. BOGAERT, L. – WILLEMSEN, A. et al.: EcPV2 DNA in equine genital squamous cell carcinomas and normal genital mucosa. *Vet. Microbiol.*, 2012. 158. 33–41.
4. BRINSKO, S. P.: Neoplasia of the male reproductive tract. *Vet. Clin. N. Am.: Equine Pract.*, 1998. 14. 517–533.
5. CRAMER, S. D. – BRESHEARS, M. A. – QUALLS, H. J.: Pathology in practice. *JAVMA*, 2011. 238. 581–583.
6. DOLES, J. – WILLIAMS, J. W. – YARBROUGH, T. B.: Penile amputation and ablation in the horse. *Vet. Surg.*, 2001. 30. 327–331.
7. DUGAN, S. J. – CURTIS, C. R. et al.: Epidemiologic study of ocular/adnexal squamous cell carcinoma in horses. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 1991. 198. 251–256.
8. EDWARDS, J. F.: Pathologic conditions of stallion reproductive tract. *Anim. Reprod. Sci.*, 2008. 107. 197–207.
9. FORTIER, L. A. – MAC HARG, M. A.: Topical use of 5-fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma of the external genitalia of horses: 11 cases (1988–1992). *JAVMA*, 1994. 205. 1183–1185.
10. GHIM, S. J. – RECTOR, A. et al.: Equine papillomavirus type 1: complete nucleotide sequence and characterization of recombinant virus-like particles composed of the EcPV-1 L1 major capsid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004. 324. 1108–1115.
11. HAZEN, P. G. – BERTHOLD, B. et al.: Use of Mohs Micrographically controlled surgery in the management of equine penile squamous cell carcinoma. *J. Equine Vet. Sci.*, 2009. 29. 95–99.
12. HOWARTH, S. – LUCKE, V. M. – PEARSON, H.: Squamous cell carcinoma of the equine external genitalia: a review and assessment of penile amputation and urethrostomy as a surgical treatment. *Equine Vet. J.*, 1991. 23. 53–58.
13. JOYCE, J. R.: Cryosurgical treatment of tumors of horses and cattle. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1976. 168. 226–229.
14. JUBB, K. V. F. – KENNEDY, P. C. – PALMER, N.: Neoplasma of the penis and prepuce. In: *Pathology of domestic animals*. 3th ed. Academic Press Inc. New York, 2005. 420.
15. JUNGE, R. E. – SUNDBERG, J. P. – LANCASTER, W. D.: Papillomas and squamous cell carcinomas of horses. *JAVMA*, 1984. 185. 656–659.

16. KNOTTENBELT, D. C. – PATTERSON-KANE, J. C. – SNALUNE, K. L.: *Clinical Equine Oncology*, Elsevier, 2015. 220–236, 629–651.
17. MACFADDEN, K. E. – PACE, L. W.: Clinical manifestation of squamous cell carcinoma in horses. *Comp. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 1991. 13. 669–677.
18. MAIR, T. S. – WALMSLEY, J. P. – PHILLIPS, T. J.: Surgical treatment of 45 horses affected by squamous cell carcinoma of the penis and prepuce. *Equine Vet. J.*, 2000. 32. 406–410.
19. MARKEL, M. D. – WHEAT, J. D. – JONES, K.: Genital neoplasms treated by en bloc resection and penis retroversion in horses: 10 cases. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 1988. 192. 396–400.
20. MAY, K. A. – KUEBELBECK, K. L. – JOHNSON, C. M.: Urinary bladder rupture secondary to penile and preputial squamous cell carcinoma in a gelding. *Equine Vet. Educ.*, 2008. 20. 135–139.
21. MAY, K. A. – MOLL, H. D. – LUCROY, M. D.: Recognizing tumors of the equine external genitalia. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 2002. 24. 970–976.
22. MEUTEN, D. J.: *Tumors in domestic animals*, 4th ed. Ames. Iowa, 2002. 51.
23. MOORE, A. S. – BEAM, S. L. et al.: Long-term control of mucocutaneous squamous cell carcinoma and metastases in a horse using piroxicam. *Equine Vet. J.*, 2003. 35. 715–718.
24. MOULTON, J. E.: Tumors of the urogenital system and mammary gland. In: *Tumors in domestic animals*. 2nd ed. University of California Press. Berkeley, 1978. 12. 168.
25. NASIR, L. – BRANDT, S.: Papillomavirus associated diseases of the horses. *Vet. Microbiol.*, 2013. 167. 159–167.
26. PASCOE, R. R. R. – KNOTTENBELT, D. C.: *Manual of Equine Dermatology*. W. B. Saunders. London, 1999. 261–266.
27. PLAUT, A. – KOHN-SPEYER, A. C.: Carcinogenic action of smegma. *Science*, 1947. 105. 391–39.
28. POSTEY, R. C. – APPELYARD, G. D. – KIDNEY, B. A.: Evaluation of equine papillomas, aural plaques and sarcoids for the presence of equine papillomavirus DNA and papillomavirus antigen. *Can. J. Vet. Res.*, 2007. 71. 28–33.
29. SCHUHMACHER, J.: Penis and prepuce. In: *Equine Surgery*. 3rd ed. Saunders Elsevier. Philadelphia, 2006. 811–835.
30. SCHUHMACHER, J.: The penis and the prepuce. In: *Equine Surgery*. 2th ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1999. 540–558.
31. SCOTT, D. W. – MILLER, W. H.: *Equine Dermatology*. Saunder Elsevier. St. Louis, 2003. 707–712.
32. SCOTT, D. W. – MILLER, W. H.: Neoplastic and nonneoplastic tumors. In: *Equine Dermatology*. 2nd ed. Elsevier Science. St. Louis, 2010. 468–516.
33. SORIA, J. C. – FIZAZI, K. et al.: Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. *Ann. Oncol.*, 1997. 8. 1089–1098.
34. SORIA, J. C. – THEODORE, C. – GERBAULET, A.: Squamous cell carcinoma of the penis. *Bull. Cancer*, 1998. 85. 773.
35. STICK, J. A. – HOFFER, R. E.: Resulte of cryosurgical treatment of equine penile neoplasms. *J. Equine Med. Surg.*, 1978. 2. 505–507.
36. SZILVASSY, I. P. – BROWN, J. W. – DAHLGREN, R. R.: Preputial carcinoma in a horse. *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, 1972. 67. 1329–1330.
37. THACKRAY, A. C.: The male reproductive organs, malignant epithelial tumors. In: *Systematic pathology*, 2th ed. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1978. 1555–1556.
38. THEON, A. P. – PASCOE, J. R. – MEAGHER, D. M.: Perioperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous tumors in Equidae. *JAVMA.*, 1994. 205. 1170–1175.
39. TORRES, S. M. F. – KOCH, S. N.: Papillomavirus-associated diseases. *Vet. Clin. Equine*, 2013. 29. 643–655.
40. VAN DEN TOP, J. G. B. – DE HEER, N. et al.: Penile and preputial squamous cell carcinoma in the horse: A retrospective study of treatment of 77 affected horses. *Equine Vet. J.*, 2008. 40. 533–537.
41. VAUGHAN, J. T.: Surgery of the male equine reproductive system. In: *Current Therapy in Theriogenology: Diagnosis, Treatment and Prevention of Reproductive Diseases in Small and Large Animals*, 2nd ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1986. 742–745.
42. VAUGHAN, J. T.: Surgery of the male reproductive system. In: *The Practice of Large Animal Surgery*. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1984. 1086–1092.
43. WALKER, D. F. – VAUGHAN, J. T.: Surgery of the penis and prepuce. In: *Bovine and equine urogenital surgery*. Lea and Febiger. Philadelphia, 1980. 125–144.
44. ZANICHELLI, S. – PEZZOLI, G. – DELBUE, M. et al.: Observation on squamous cell carcinoma in the horse. *Pferdeheilkunde*, 1994. 10. 219–225.

Közlésre érck.: 2016. júl. 28.