

Przypadek rozsianego mięsaka u młodej suki mastifa angielskiego

Andrzej Max¹, Edward Kołodziejski¹, Małgorzata Sobczak-Filipiak², Izabella Dolka²

z Katedry Chorób Małych Zwierząt z Kliniką¹ oraz Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej² Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Mięsaki stanowią grupę nowotworów pochodzenia nienabłonkowego o znacznej złośliwości. Rozwijają się one jako kostniakomięsaki (*osteosarcoma*) lub mięsaki tkanek miękkich (soft-tissue sarcomas). Osteosarcoma występuje u psów z około 10-krotnie większą częstością niż u ludzi. Z uwagi na podobieństwa tych nowotworów do występujących u dzieci, pies jest dobrym modelem zwierzęcym dla potrzeb onkologii pediatrycznej (1). Mięsaki tkanek miękkich spotyka się w skórze i tkance podskórnej, jamie ustnej oraz w tkankach i narządach wewnętrznych. Wśród nich wyróżnia się różne nowotwory pogrupowane w następujące typy: włókniakomięsak, naczynekomięsak, śluzakomięsak, mięsak nieróżnicowany, tłuszczakomięsak, złośliwy włóknisty mięsak histiocytarny, nerwiakomięsak, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy. Bywają one niekiedy trudne do rozpoznania we wczesnych stadiach, niezwiązanych z objawami klinicznymi. Ogólnie mięsaki należą do nowotworów z agresywnym przebiegiem choroby, skłonnością do przerzutów (jednak rzadziej niż raki przerzutują do węzłów chłonnych) i wznowy (2, 3). Poszukuje się różnych skutecznych metod ich leczenia. Operacyjne usunięcie mięsaków tkanek miękkich zlokalizowanych w skórze tułowia i kończyn skutkowało średnim czasem przeżycia psów od 80 do ponad 200 tygodni (4, 5). Jako jeden z czynników prognostycznych brany jest pod uwagę indeks mitotyczny (mitotic index – IM). Jeżeli wynosi on poniżej 9, to rokowanie jest korzystniejsze, niezależnie od budowy guza. Wysoka złośliwość, jak również trudności z całkowitym

usunięciem nowotworu mogą być wskazaniem do wdrożenia chemioterapii lub radioterapii. Ciekawą i być może przyszłościową propozycją jest terapeutyczne wykorzystanie onkolitycznych adenowirusów (6, 7). Leczenie chirurgiczne nowotworów tkanek miękkich w praktyce weterynaryjnej odgrywa rolę pierwszoplanową, jednak w pewnych sytuacjach jest związane z niepowodzeniami.

Opis przypadku

Do kliniki doprowadzono sukę rasy mastif angielski w wieku 11 miesięcy. Z wywiadu wynikało, że przed miesiącem pojawiły się objawy, interpretowane przez właściciela jako początek cieczi. Po kilku dniach zaobserwowano znaczny wpływ krwi i skrzepów z dróg rodnych. Temperatura ciała wynosiła 40°C. Zwierzę leczono zachowawczo, między innymi przy użyciu antybiotyków i środków zwiotczających. Po przejściowej poprawie doszło do bezwolnego wydalania moczu i trudności z defekacją. Zostało przeprowadzone badanie ultrasonograficzne, które ujawniło twory guzowate w okolicy szyjki macicy, uciskające cewkę moczową i moczowody oraz cechy wodonercza.

W dniu wizyty przeprowadzono badanie kliniczne. Temperatura ciała wynosiła 38,5°C. Zaobserwowano niewielki wyciek śluzowo-krwisty z dróg rodnych. Omacywaniem stwierdzono duże twory guzowate w jamie brzusznej. Badaniem przez pochwę nie znaleziono zmian w jej dostępnym odcinku ani pofałdowania błony śluzowej, charakterystycznego dla stymulacji hormonalnej, natomiast badaniem

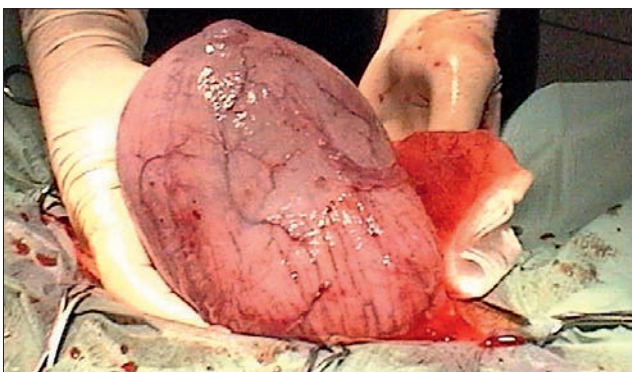
A case of disseminated sarcoma in young English Mastiff female

Max A.¹, Kołodziejski E.¹, Sobczak-Filipiak M.², Dolka I.², Department of Small Animal Diseases with Clinic¹, Department of Pathology and Veterinary Diagnostics², Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

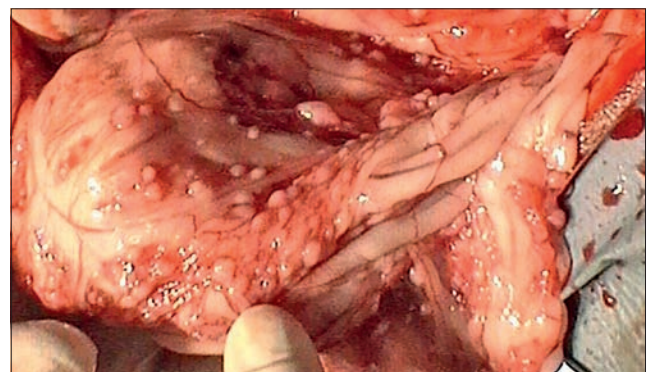
The aim of this article was to present a case of rapidly developing sarcoma in young English Mastiff female. Sarcomas are highly malignant tumors of mesenchymal origin. They arise as osteosarcomas or soft tissue sarcomas and are found in the skin, subcutaneous tissue, oral cavity or internal organs. They develop rapidly and metastasize through the lymph vessels. Sporadically these tumors develop in young animals. This paper describes a case of disseminated soft tissue sarcoma in the 11 month old English Mastiff bitch. The primary tumor has probably developed in the cervix uteri and produced numerous metastases in other organs and tissues like kidneys, ovaries, intestines and omentum. Basing on the histopathological and immunohistochemical examinations, the neoplasm was classified as the high-grade, poorly differentiated sarcoma. The case presented here, together with data from the literature, indicates that malignant tumors may develop in the genital organs of young female dog.

Keywords: dog, cervix uteri, soft tissue sarcoma.

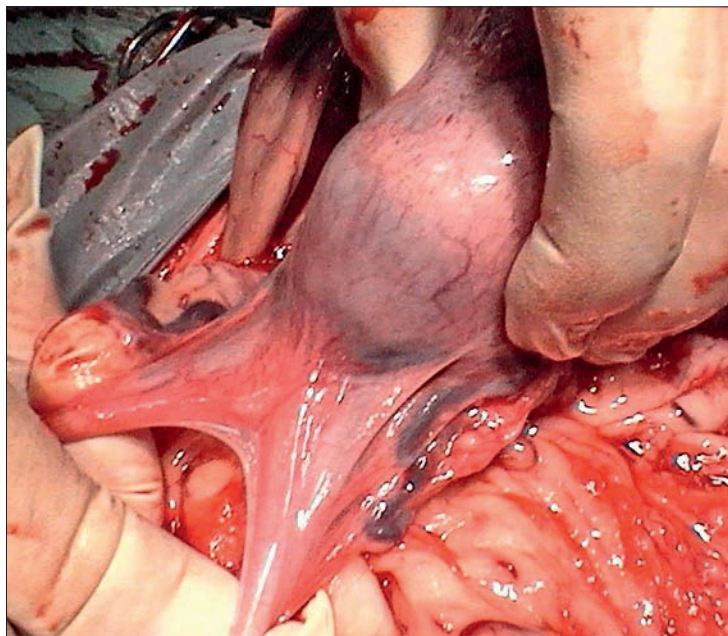
rektalnym potwierdzono obecność guza w okolicy szyjki macicy. Badanie radiologiczne ujawniło guzy w jamie brzusznej, bez zmian w klatce piersiowej. Zdecydowano się na wykonanie laparotomii diagnostycznej. Powłoki brzuszne przecięto w linii pośrodkowej. Wyeksponowano olbrzymi pęcherz moczowy o pogrubiałej ścianie, wypełniony moczem (**ryc. 1**), który, uciskając, opróżniono przez cewkę moczową. W sieci i więzadła szerokiej macicy wykazano bardzo liczne drobne guzki o średnicy 0,2–0,3 cm, niekiedy w skupiskach (**ryc. 2**). Rogi macicy były niezmiennione, jajniki małe. Szyjka macicy o średnicy ok. 7 cm była tęga, z płynem



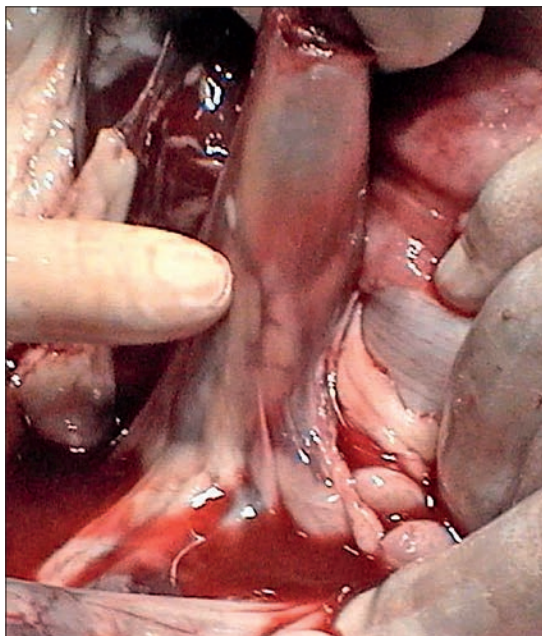
Ryc. 1. Pęcherz moczowy wypełniony dużą ilością moczu



Ryc. 2. Liczne guzki na sieci



Ryc. 3. Pogrubiała szyjka macicy i jej rozwidlenie, niezmiennione rogi macicy



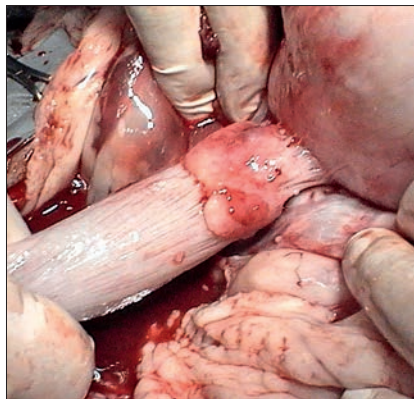
Ryc. 4. Powiększony moczowód

wewnątrz (ryc. 3). W pobliżu szyjki macicy i pęcherza moczowego widoczny był owalny twór guzowaty, wypełniony krwistym płynem. Śledziona i wątroba nie wykazywały zmian guzowatych. Oba moczowody były poszerzone, o średnicy około

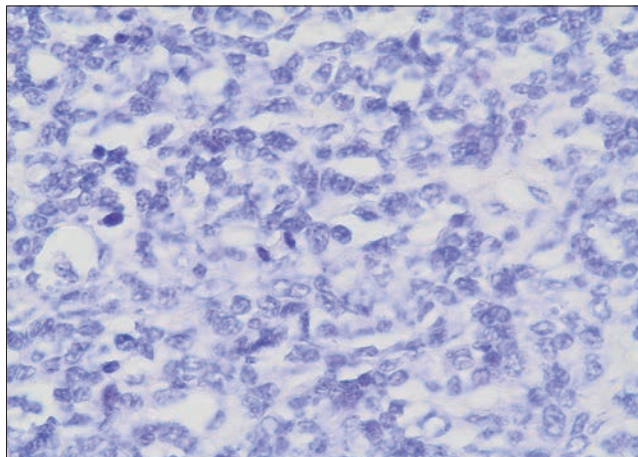
1 cm (ryc. 4). W nerkach zaobserwowano słoninowate guzki o średnicy ok. 1 cm. Na brzusznej ścianie końcowego odcinka odbytnicy stwierdzono naciek prostokątny o wielkości 3 × 2 cm (ryc. 5). Z uwagi na rozsiany proces nowotworowy dokonano eutanazji zwierzęcia. Do badania histopatologicznego pobrano wycinki z sieci, guza z okolicy szyjki macicy, nacieku na jelicie, macicy z fragmentami więzadła szerokiego i jajnikami, pęcherza moczowego i nerki.

W diagnostyce różnicowej, ze względu na widoczny makroskopowo bardzo agresywny, wielogniskowy rozsiany wzrost guza oraz niemożność ustalenia lokalizacji ogniska pierwotnego, wzięto pod uwagę nisko zróżnicowanego mięsaka oraz guz neuroendokryny o wysokim stopniu złośliwości, którego komórki nie wytwarzają substancji biologicznie czynnych, lecz wykazują niezwykle szybki wzrost (8).

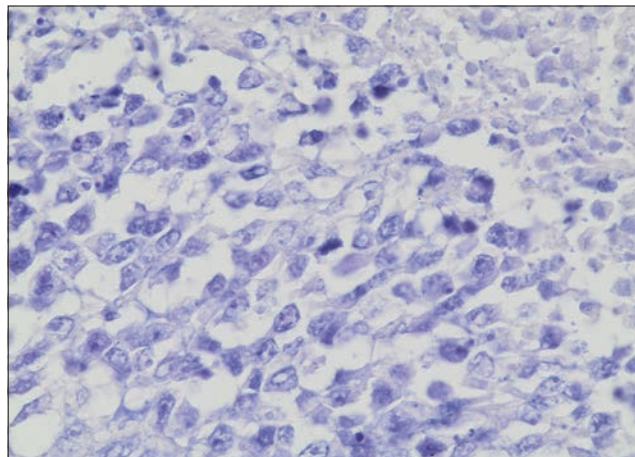
W barwieniach immunohistochemicznych typowym markerem dla takich guzów jest m.in. chromogranina A. Materiał do badania utrwalono w 10-proc. buforowanej formalinie, zatopiono w parafinie (Paraplast) i opracowano rutynowo z wykorzystaniem automatu do barwienia Varistain Gemini Thermo Scientific. Skrawki o grubości 4 μm barwiono topograficznie, przeglądowo, hematoksyliną i eozyną, a także metodą Massona na obecność włókien kolagenowych tkanki łącznej. Ponadto wykonano badania immunohistochemiczne z udziałem przeciwciał, skierowanych przeciwko filamentom pośrednim cytokeratynie i wimentynie, a także przeciwko białku S-100 i chromograninie A (Monoclonal Mouse Anti-Vimentin Clone 3B4, Monoclonal Mouse Anti-Human CK MNF 116, Polyclonal Rabbit Anti-S-100, Rabbit Anti-Human Chromogranin A; firmy DAKO).



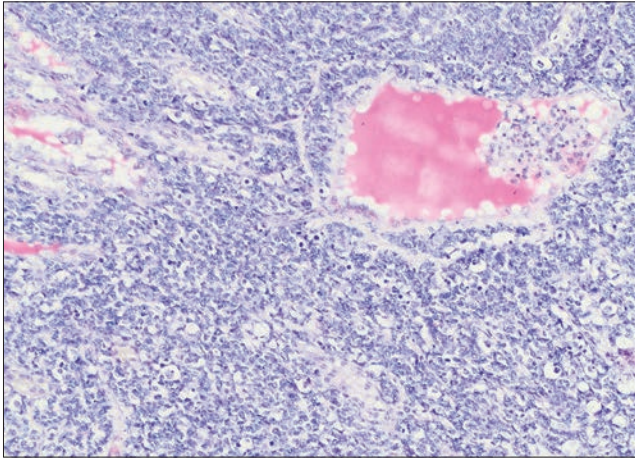
Ryc. 5. Naciek na jelicie grubym



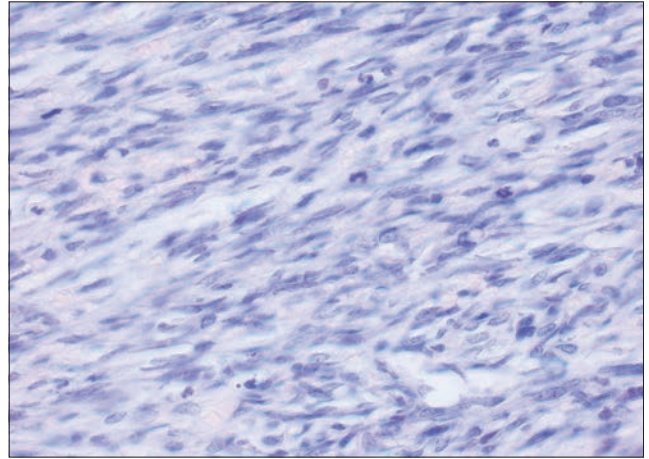
Ryc. 6. Komórki nowotworowe naciekające tkankę śródmiąższową nerki. Widoczne liczne figury mitotyczne i znaczna zasadochłonność cytoplazmy komórek. Barwienie hematoksylina-eozyna, pow. ob. 40×



Ryc. 7. Guz okolicy trzonu macicy. Widoczne figury mitotyczne, znaczna zasadochłonność cytoplazmy komórek oraz ognisko martwicy. Barwienie hematoksylina-eozyna, pow. ob. 40×



Ryc. 8. Komórki nowotworowe naciekające tkankę śródmiąższową nerki i powodujące zatarcie mikroskopowej budowy narządu oraz zmiany wsteczne w kanalikach nerkowych. Barwienie hematoksylina-eoizyna, pow. ob. 40×



Ryc. 9. Naciek komórek nowotworowych z dużym udziałem komórek wrzecionowatych w ścianie jelita pod otrzewną trzewną. Barwienie hematoksylina-eoizyna, pow. ob. 40×

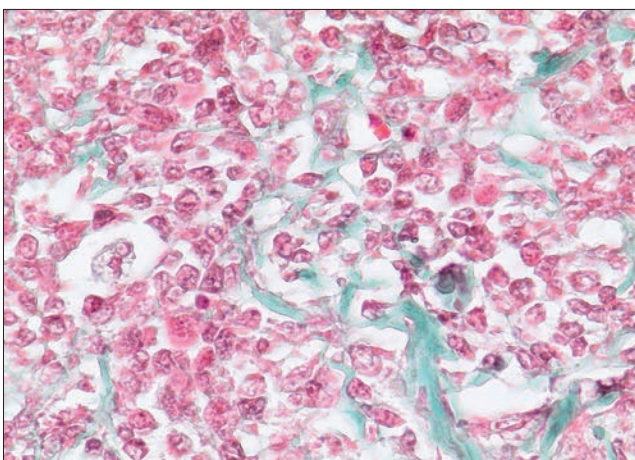
Obraz histopatologiczny wycinków tkanek, pobranych z licznych deformacji stwierdzonych w jamie otrzewnej psa, był zbliżony we wszystkich ogniskach. W wycinkach guza z okolicy trzonu macicy i zmienionej tkanki w nerce występowały komórki nowotworowe owalne lub wrzecionowate (znaczny pleomorfizm komórkowy i jądrowy) o silnie zasadochłonnej cytoplazmie, dużych owalnych, podłużnych lub trójkątnych jądrach komórkowych z wyraźnie widocznymi jąderkami, obecne były komórki dwujądrzaste, granice pomiędzy komórkami zatarte (**ryc. 6, 7**). Zaobserwowano liczne figury mitotyczne (IM=10,5) i rozległe ogniska martwicy. Widoczne były średnio liczne naczynia krwionośne i wylewy krwi. Naciekające tkankę śródmiąższową nerki komórki nowotworowe zacierają strukturę narządu (**ryc. 8**) i powodowały zmiany wsteczne w komórkach nabłonka kanalików nerkowych. W ścianie jelita pod otrzewną trzewną stwierdzono naciek komórek nowotworowych z dużym udziałem komórek wrzecionowatych (**ryc. 9**). W jajniku zaobserwowano formowanie się pęcherzyków

jajnikowych i tworzenie się torbieli oraz naciek komórek nowotworowych w zrębie jajnika. W macicy były widoczne wylewy krwi w błonie śluzowej, ogniskowo – nacieki komórkowe (limfocyty). W pęcherzu moczowym występowały wylewy krwi w błonie śluzowej, rozrost tkanki łącznej, wakuolizacja komórek nabłonka przejściowego i ogniskowo zwyrodnienie szkliste włókien mięśniowych. Barwienie metodą Massona – dodatnie (widoczne delikatne utkanie włókien kolagenowych w zrębie guza; **ryc. 10**). Wyniki reakcji immunohistochemicznych były następujące: wimentyna – silnie dodatnia (**ryc. 11**), cytokeratyna w masie guza – ujemna; S-100 – ekspresja słaba, widoczna w pojedynczych komórkach, chromogranina – ujemna.

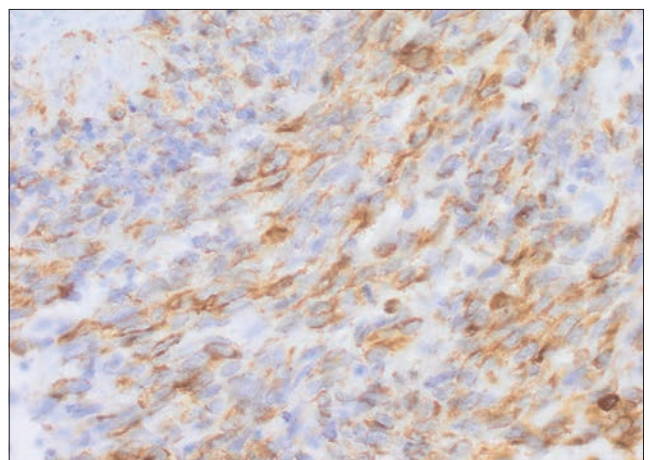
Postawiono rozpoznanie: mięsak nisko zróżnicowany o wysokim stopniu złośliwości. Lokalizacja guza pierwotnego nie była możliwa do ustalenia; prawdopodobnie był to guz okolicy trzonu/szyjki macicy (największe ogniska martwicowe, najliczniejsze mitozy i największy pleomorfizm komórek).

Omówienie

Pewne rasy psów wykazują wrodzoną predyspozycję do chorób onkologicznych. Stwierdzono na przykład, że wśród berneńskich psów pasterskich w 55,1% śmierć była skutkiem nowotworów złośliwych, a w populacji gładkowłosych psów aportujących (Flat-coated retriever) udział ten wyniósł 63,8%, podczas gdy wśród psów rasowych ogółem średnia wynosi 27% (9, 10). Ponad 1/7 psów dwóch wspomnianych wyżej ras kończy życie z powodu mięsaka histiocytarnego (9). Dobson wymienia predyspozycje rasowe występowania nowotworów u psów, jednak rasa mastif angielski nie jest wśród nich wyszczególniona (10). Być może wynika to z niedostatecznej ilości informacji o tej rasie lub innej jej klasyfikacji. Z kolei Mastiff Club of America na swojej stronie internetowej wymienia następujące nowotwory jako częste u tej rasy psów: kostniakomięsak, chłoniak, naczyniakomięsak i guz z komórek tucznych (<http://www.mcoamastiff.com/CANCER.htm>). Wśród nowotworów narządów rozrodczych u suk najczęściej stwierdza się guzy łagodne, jak mięśniaki



Ryc. 10. Guz okolicy trzonu macicy. Widoczne włókna kolagenowe barwiące się zielono. Barwienie metodą Massona, pow. ob. 40×



Ryc. 11. Guz okolicy trzonu macicy. Widoczna silna ekspresja wimentyny. Barwienie metodą immunohistochemiczną, pow. ob. 40×

i włókniaki, o wiele rzadziej są to zmiany o cechach złośliwości. Na przykład u 15-letniej suki mieszańca wystąpił mięsak naczyń krwionośnych (*hemangiosarcoma*) macicy w obu jej rogach, naciekający jajnik i więzadło szerokie macicy (11). Taki sam nowotwór znaleziono u 11-letniej sterylizowanej suki charta angielskiego. Był on umiejscowiony w kikucie macicy (12). Opisano też takie zmiany w obrębie pochwy i sromu u 9-letniego owczarka niemieckiego (13).

Nowotwory częściej rozwijają się u starszych psów. Wśród 75 zwierząt z mięsakami tkanek miękkich tułowia i kończyn średni wiek wyniósł 10,6 roku (5). Jednakże nie raz powstają one w młodym, a nawet szczenięcym wieku. Opisano wieloogniskowego anaplastycznego mięsaka w tkance podskórnej, klatce piersiowej i jamie brzusznej u 7-miesięcznej suki (14). U mastifa neapolitańskiego w wieku 6 miesięcy nastąpił raptowny rozrost w obrębie szyjki macicy, który w badaniu *post mortem* okazał się niezróżnicowanym mięsakiem z przerzutami do śródpiersia, opłucnej, płuc, wątroby, nerek, sieci, krezki i węzłów chłonnych (15). Przypomina to przypadek własny, w którym także doszło do procesu rozsia- nego u zwierzęcia w młodym wieku. Wy- mownym przykładem klinicznym jest też przypadek 1,5-roczonej suki labradora do- prowadzonej w celu konsultacji z powodu mas zalegających w miednicy, powodują- cych trudności w wydalaniu kału i moczu. Dwa miesiące wcześniej zwierzę z objawami krwistego wypływu z pochwy poddano owariohisterektomii z rozpoznaniem ropo- macicza. Wskutek dalszego wycieku i za- burzonego wydalania wykonano badanie rentgenowskie, które wykazało obecność masy tkanek miękkich w tylnej części jamy brzusznej, co rozpoznano jako ropień kikuta macicy. Wykonano zatem drugą operację,

podczas której usunięto powiększony frag- ment kikuta macicy aż do jej szyjki, jednak usuniętych tkanek nie poddano badaniu hi- stopatologicznemu. W wyniku nasilających się objawów poddano zwierzę trzeciej la- parotomii i usunięto duży kamień kałowy z okrężnicy. Podczas konsultacji wykona- no badanie ultrasonograficzne, które ujawni- ło obecność w tylnej części brzucha two- ru wnikającego do jamy miednicznej mię- dzy okrężnicą i pęcherzem moczowym. Stwierdzono powiększenie brzusznych wę- złów chłonnych, a w jamie otrzewnej była duża ilość płynu, który okazał się surowi- czokrwisty. Pobrano też materiał do bada- nia cytologicznego przez aspirację z masy tkankowej w tylnej części brzucha i stwier- dzono komórki wskazujące na nowotwór lub ziarniniak. Ze względu na złe rokowa- nie zwierzę poddano eutanazji. Ostatecz- ne rozpoznanie wykazało wywodzącego się z macicy nisko zróżnicowanego mięsa- ka z licznymi przerzutami (16). Przy proce- sie rozsianym określenie guza pierwotnego nie zawsze jest jednoznaczne. Tak też było w przypadku własnym, w którym domnie- mano, że pochodził on z macicy.

Przedstawiony przypadek oraz dane z piśmiennictwa wskazują na możliwość występowania w narządach rozrodczych suk nowotworów o dużym stopniu zło- śliwości. W szczególności mogą one do- tyczyć zwierząt młodocianych, co należa- ło by uwzględnić w diagnostyce różnico- wej przy wystąpieniu opisanych powyżej objawów klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Fenger J.M., London C.A., Kisseberth W.C.: Canine osteosarcoma: a naturally occurring disease to inform pediatric oncology. *ILAR J.* 2014, **55**, 69–85.
2. Ehrhart N.: Soft-tissue sarcomas in dogs: a review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2005, **41**, 241–246.

3. Mayer M.N., LaRue S.M.: Soft tissue sarcomas in dogs. *Can. Vet. J.* 2005, **46**, 1048, 1050, 1052.
4. Bostock D.E., Dye M.T.: Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas. *Vet. Pathol.* 1980, **17**, 581–588.
5. Kuntz C.A., Dernel W.S., Powers B.E., Devitt C., Straw R.C., Withrow S.J.: Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986–1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1997, **211**, 1147–1151.
6. Alcayaga-Miranda F., Cascallo M., Rojas J.J., Pastor J., Alemany R.: Osteosarcoma cells as carriers to allow antitumor activity of canine oncolytic adenovirus in the presence of neutralizing antibodies. *Cancer Gene Ther.* 2010, **17**, 792–802.
7. Laborda E., Puig-Saus C., Rodriguez-García A., Moreno R., Cascallo M., Pastor J., Alemany R.: A pRb-responsive, RGD-modified, and hyaluronidase-armed canine oncolytic adenovirus for application in veterinary oncology. *Mol. Ther.* 2014, **22**, 986–998.
8. Buckley C.K.: Tumours of Female Genital Tract. W: Fletcher C.D.M.: *Diagnostic Histopathology of Tumours*. Churchill Livingstone, II edition, 2002, 685–704.
9. Erich S.A., Rutteman G.R., Teske E.: Causes of death and the impact of histiocytic sarcoma on the life expectancy of the Dutch population of Bernese mountain dogs and Flat-coated retrievers. *Vet. J.* 2013, **198**, 678–683.
10. Dobson J.M.: Breed-Predispositions to Cancer in Pedigree Dogs. *ISRN Vet. Sci.* 2013, doi.org/10.1155/2013/941275.
11. Murakami Y., Uchida K., Yamaguchi R., Tateyama S.: Dif- fuse bilateral hemangiosarcoma of the uterus in a dog. *J. Vet. Med. Sci.* 2001, **63**, 191–193.
12. Wenzlow N., Tivers M.S., Selmic L.E., Scurrell E.J., Baines S.J., Smith K.C.: Haemangiosarcoma in the uterine remnant of a spayed female dog. *J. Small Anim. Pract.* 2009, **50**, 488–491.
13. Hill T.P., Lobetti R.G., Schulman M.L.: Vulvovaginctomy and neo-urethrostomy for treatment of haemangio- sarcoma of the vulva and vagina. *J.S. Afr. Vet. Assoc.* 2000, **71**, 256–259.
14. Ghibaudo G., Bettini G., Abramo F.: Anaplastic and ag- gressive subcutaneous sarcoma in a seven-month-old dog. *J. Small Anim. Pract.* 2008, **49**, 310–313.
15. Sanders N.A., Kerlin R.L., Dambach D.M.: Aggressive, undifferentiated sarcoma with widespread metastasis in a six-month-old Neapolitan mastiff. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1996, **32**, 97–101.
16. Cora M.C., Neel J.A.: Poorly differentiated uterine or cervical sarcoma in a young dog. *Case Reports in Veterinary Medicine* 2011, ID 436752, http://dx.doi.org/10.1155/2011/436752.

Dr hab. Andrzej Max, prof. nadzw.,
e-mail: andrzej_max@sggw.pl