

A case of prostatic adenocarcinoma in castrated male dog

Dziubdziela L.¹, Bojarski M.¹, Rodo A.², Veterinary Clinic Giszowiec in Katowice, Association of Silesian Veterinary Polyclinic in Chorzow¹, Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW²

The purpose of this article was to present a case of prostatic adenocarcinoma in a dog. Adenocarcinomas occur infrequently in older dogs, invading locally and metastasizing to sublumbar lymph nodes and lumbar vertebrae. The nature of the gland function and its anatomic relationships are the reasons why the symptoms of prostate diseases manifest in relatively late stage. In some cases, fast diagnosis might be delayed because owners often believe in the definitive disappearance of the gland in castrated males, thus lacking the possibility of the disease process. In this case study, a 9 year old castrated Bernese Mountain Dog was diagnosed with prostate adenocarcinoma with preliminary evaluation of prostatic discharge showing atypical cells types. A wide, differential diagnosis approach was presented. According to the new research, findings which reveal many correlations with human prostatic cancer; an attempt to use Gleason scale in dogs were presented along with the neovascular factors in certain types of prostate hyperplasia.

Keywords: prostate cancer, BPH, Gleason scale, castration, dogs.

Przypadek gruczolaka gruczołu krokowego u psa kastrata

Leszek Dziubdziela¹, Marcin Bojarski¹, Anna Rodo²

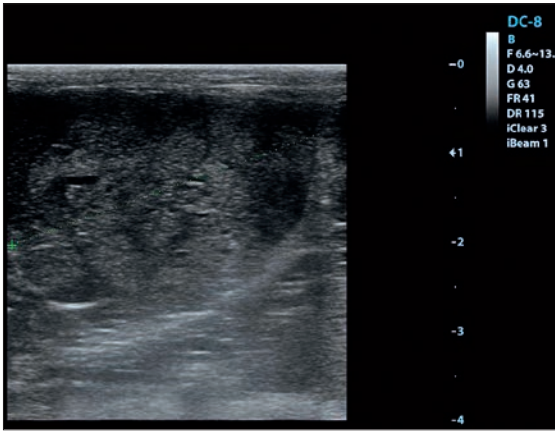
z Kliniki Weterynaryjnej Giszowiec w Katowicach i Stowarzyszenia Śląska Poliklinika Weterynaryjna w Chorzowie¹ oraz Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie²

Charakter czynności oraz stosunki anatomiczne są powodem, dla których objawy chorób gruczołu krokowego u psów ujawniają się klinicznie w stosunkowo zaawansowanych stanach. W niektórych przypadkach we wczesnym wykryciu objawów dodatkowym utrudnieniem, szczególnie dla właścicieli, jest rozpowszechnione nie do końca prawdziwe przekonanie o całkowitym zaniku gruczołu u kastrowanego samca, a tym samym braku możliwości zaistnienia procesu chorobowego.

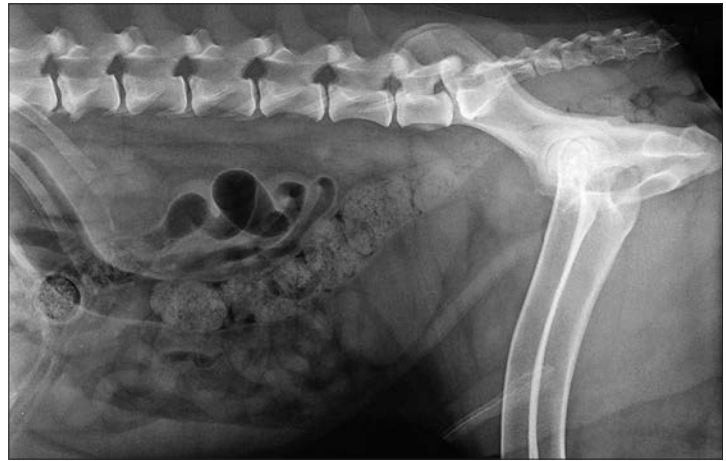
Opis przypadku

Pies rasy berneński pies pasterski w wieku 9 lat, 40 kg m.c., kastrowany 4 lata wcześniej ze względu na rozpoznany łagodny przerost gruczołu krokowego, został przeprowadzony z powodu krwiomoczu oraz kulawizny prawej kończyny miednicznej.

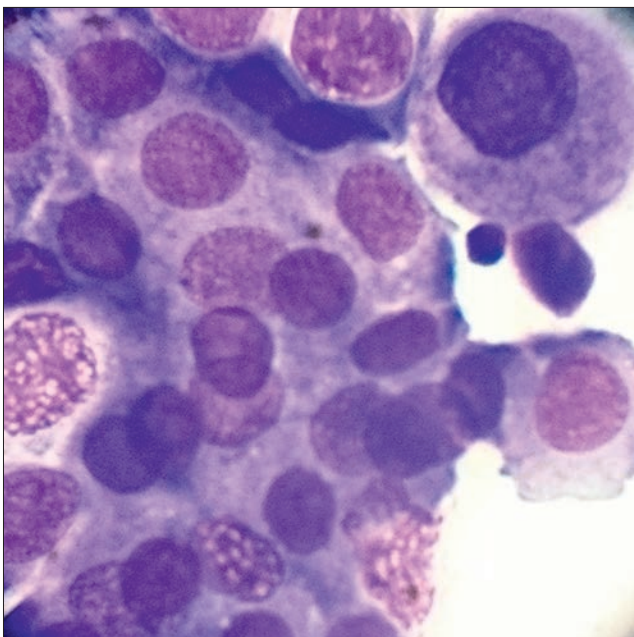
W podstawowym badaniu klinicznym nie stwierdzono zmian w zakresie stanu świadomości oraz czynności układów krążenia i oddechowego. Temperatura ciała wynosiła 39,7°C. Badanie ortopedyczne ujawniło skrócenie fazy podparcia kończyny miednicznej prawej w czasie ruchu, odcieżanie kończyny w pozycji stojącej oraz tkliwość występującą przy ruchach biernych stawu biodrowego oraz omacywaniu mięśni uda. W zestawieniu z informacją o wystąpieniu objawów po gwałtownym biegu oraz wykluczeniem na tym etapie badań tła neurologicznego przyjęto możliwość wystąpienia urazu o charakterze skręcenia lub urazu tkanek miękkich. Badanie moczu wykazało znaczną liczbę erytrocytów i obecność białka, pH 6 i ciężar właściwy 1,025 g/ml. W osadzie moczu stwierdzono obecność licznych komórek nabłonkowych, erytrocytów, neutrofilii oraz bakterii.



Ryc. 1. Obraz ultrasonograficzny gruczołu krokowego pacjenta ukazuje guz o wymiarach 4×5 cm, o prawidłowym kształcie i niejednorodnej strukturze

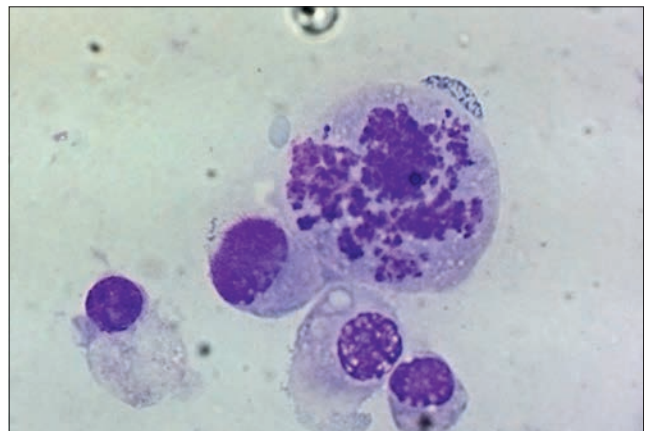


Ryc. 2. Na radiogramie widoczny jest cień gruczołu krokowego o średnicy ok. 5 cm w prawidłowym położeniu



Ryc. 3. Obraz cytologiczny wydzieliny gruczołu krokowego ukazuje komórki nabłonkowe o cechach anizokariozy. Barwienie Hemacolor, powiększenie 1000×

Ryc. 4. Obraz cytologiczny wydzieliny gruczołu krokowego ukazuje komórki nabłonkowe z figurami mitotycznymi. Barwienie Hemacolor, powiększenie 1000×



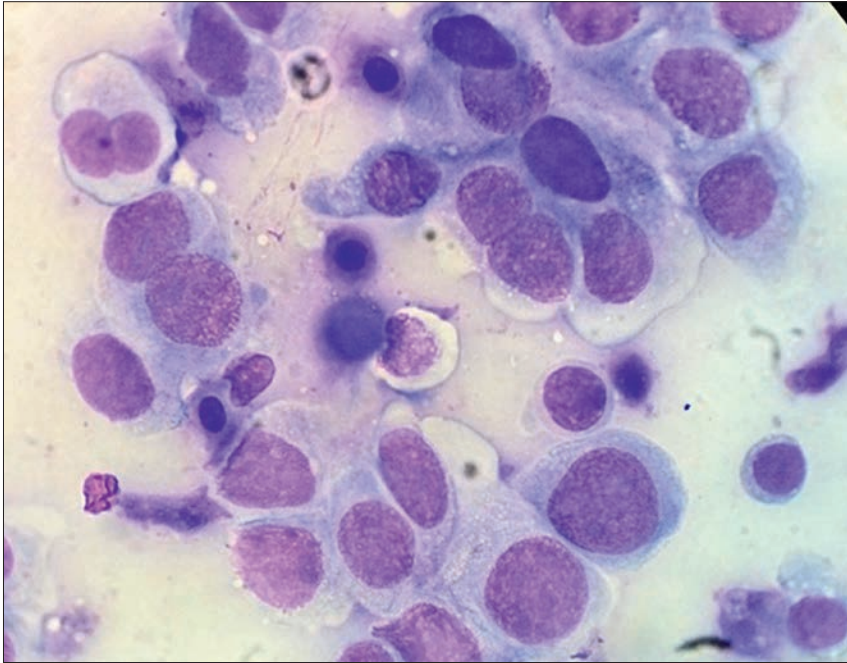
W badaniu ultrasonograficznym uwidoczniło słabe wypełnienie pęcherza moczowego z nieechogenną zawartością i prawidłowy stan ściany pęcherza moczowego. Gruczoł krokowy miał wymiary 4×5 cm, o prawidłowym kształcie i niejednorodnej strukturze (**ryc. 1**). Na podstawie wyników badań i obrazu klinicznego sugerujących stan zapalny pęcherza moczowego i dróg moczowych wprowadzono terapię przeciwzapalną obejmującą podanie cymoksyli 2 mg/kg m.c. raz dziennie, *p.o.* (Cimalgex 80, Vetoquinol) oraz przeciwbakteryjną: enrofloksacyna 5 mg/kg m.c., raz dziennie, *p.o.* (Enroxil 150, Krka). Terapia trwała 7 dni, w trakcie których stwierdzono ustąpienie objawów. Po około 2-tygodniowym okresie poprawy wyrażającej się ustąpieniem krwimoczu oraz usprawnieniem funkcji motorycznych kończyny pies został przyprowadzony z powodu objawów utrudnionego oddawania kału, nasilonych parć, w czasie których dochodziło do oddawania moczu z domieszką

ropnej wydzieliny oraz krwi. Dodatkowo obserwowano zaburzenia ruchu kończyn tylnych oraz objawy niepokoju zwierzęcia wyrażone nasiloną wokalizacją. Badaniem rektalnym ujawniono silną tkliwość gruczołu krokowego. W badaniu morfologicznym krwi stwierdzono przesunięcie obrazu białokrwinkowego w lewo z nieznaczną monocytozą. Temperatura ciała wynosiła 38,9°C. W badaniu radiologicznym ujawniono cień gruczołu krokowego średnica ok. 5 cm w prawidłowym położeniu (**ryc. 2**). Z uwagi na charakter objawów podjęto decyzję o badaniu wydzieliny gruczołu krokowego, którą pobrano przez wprowadzony do cewki moczowej kateter, uprzednio dokonując masażu gruczołu. W badaniu cytologicznym wydzieliny wykazano skupiska komórek nabłonkowych o cechach atypii (anizokarioza, obecność figur mitotycznych i anizocytoza; **ryc. 3, 4, 5**) wskazujące na możliwość procesu nowotworowego obejmującego gruczoł krokowy. Po konsultacji, uwzględniając wyniki badań,

diagnozę oraz rokowanie, właściciele podjęli decyzję o eutanazji zwierzęcia. Przeprowadzono badanie histopatologiczne gruczołu krokowego pobranego w czasie sekcji (**ryc. 6**) i na tej podstawie rozpoznano rak gruczołu krokowego z rozległymi ogniskami martwicy (**ryc. 7, 8, 9**).

Omówienie przypadku

Gruczoł krokowy psa (stercz, prostata, *glandula prostatica*) jest gruczołem związanym czynnościowo z układem rozrodczym i należy do gruczołów płciowych dodatkowych samca. Gruczoł krokowy wywodzi się z nabłonka pierwotnej cewki moczowej i morfologicznie cechuje się strukturą pęcherzykowo-cewkową (1). W budowie gruczołu rozróżnia się dwa płaty połączone cieśnią obejmującą doczaszkową część cewki moczowej. Przegroda oddzielająca płaty najlepiej wykształcona jest w grzbietowej części gruczołu. Wydzielina gruczołu w trakcie ejakulacji

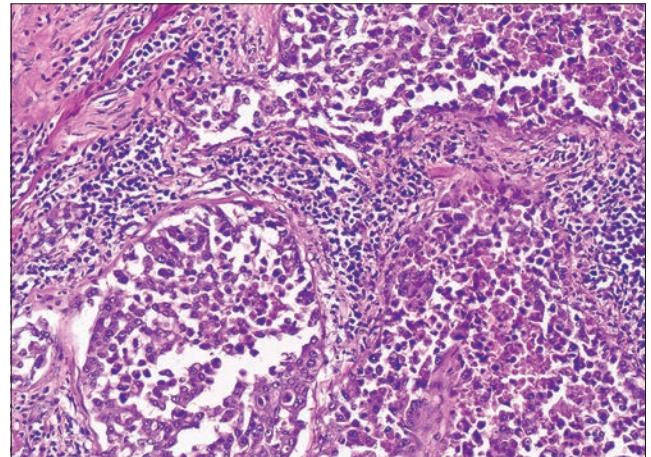


Ryc. 5. Obraz cytologiczny wydzieliny gruczołu krokowego ukazuje komórki nabłonkowe wykazujące anizocytozę. Barwienie Hemacolor, powiększenie 1000×

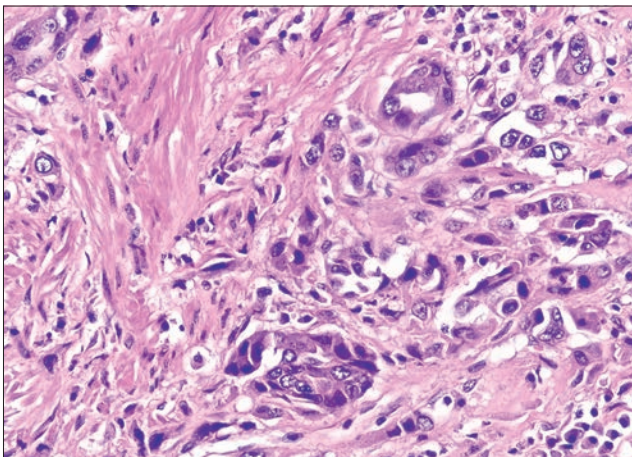
dostaje się do cewki moczowej poprzez liczne przewody wyprowadzające uchodzące w okolicy wżgórka nasiennego. Tkanke gruczołową okrywa torebka łącznotkankowa zawierająca włókna mięśniowe umożliwiające szybkie opróżnienie zawartości gruczołu. Większa część gruczołu krokowego położona jest poza otrzewnowo, jedynie część dogłowo-dogrzbietowa pokryta jest otrzewną. Wraz z wiekiem następuje zmiana struktury narządu, co wyraża się zastępowaniem zrębu łącznotkankowego przez tkankę gruczołową w formie zrazików. Ponadto następuje powiększenie gruczołu i jego przemieszczenie z jamy miednicznej do jamy brzusznej. Rozwój gruczołu związany jest z aktywnością hormonalną, szczególnie w zakresie produkcji testosteronu, co jest najlepiej widoczne w okresie dojrzewania płciowego między 4 a 16 miesiącem życia. Wolny rozwój gruczołu u psów trwa średnio do 6 roku życia, przy czym już od 4 roku życia obserwuje się zmniejszenie jego funkcji wydzielniczej (2, 3, 4).



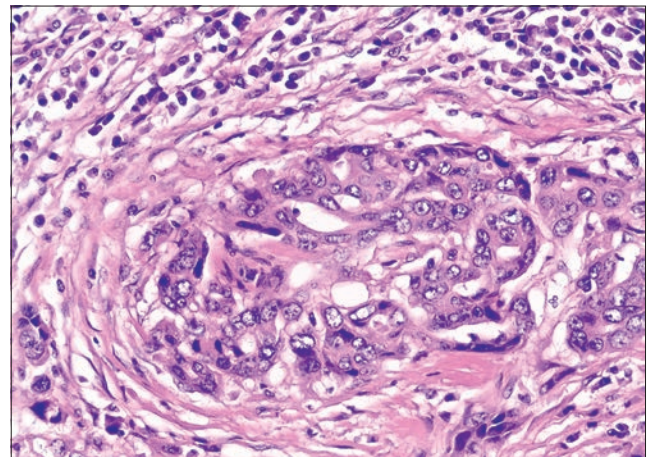
Ryc. 6. Obraz makroskopowy gruczołu krokowego



Ryc. 7. Obraz histopatologiczny gruczołu krokowego z rozpoznaniem rakiem. Widoczne pęcherzyki wypełnione piętrzącymi się komórkami nowotworowymi. W łącznotkankowym podścielisku obecne nacieki zapalne z dominacją komórek plazmatycznych, limfocytów i makrofagów. Barwienie metodą hematoksylina-eozyna, powiększenie 100×



Ryc. 8. Obraz histopatologiczny gruczołu krokowego z rozpoznaniem rakiem. Komórki nowotworowe naciekające łącznotkankowe podścielisko. Barwienie metodą hematoksylina-eozyna, powiększenie 200×



Ryc. 9. Obraz histopatologiczny gruczołu krokowego z rozpoznaniem rakiem. Widoczna atypia komórkowa oraz figury mitotyczne. Barwienie metodą hematoksylina-eozyna, powiększenie 200×

Bezpośredni kontakt ze światłem cewki moczowej, funkcja wydzielnicza oraz struktura narządu stanowią czynniki mające udział w występowaniu stanów zapalnych, tworzeniu torbieli i ropni. Czynność gruczołu, a także zmiany morfologiczne w dużym stopniu uzależnione są od wpływu hormonalnego androgenów, które są odpowiedzialne za wzrost gruczołów pęcherzykowych (5).

Wśród objawów związanych z chorobami gruczołu krokowego należy uwzględnić: bezwiedny wypływ krwistej lub ropnej wydzieliny z cewki moczowej, trudności w oddawaniu kału i/lub moczu, tkliwość w trakcie badania palpacyjnego *per rectum* lub przez powłoki brzuszne, zmiany w wielkości i kształcie narządu. Także przewlekłe zakażenie dróg moczowych u samca powinno skłaniać do diagnostyki stanu gruczołu krokowego (3).

Do najczęściej diagnozowanych zaburzeń należą: stany zapalne (*prostatitis*), w tym zapalenia ostre i przewlekłe, pierwotny przerost prostaty (*hypertrophia prostatae*, benign prostatic hyperplasia – BPH), torbiele prostaty (*cystae prostatae*), ropnie prostaty (*abscessus prostatae*), nowotwory prostaty (*neoplasmata prostatae*), wśród których dominuje gruczolakorak oraz rak z nabłonka przejściowego, chłoniakomięsak, rzadziej naczyniakomięsak krwionośny i rak płaskonabłonkowy. Gruczolakorak gruczołu krokowego u psa najczęściej cechuje się wysokim stopniem złośliwości z tworzeniem ognisk przerzutowych oraz naciekiem na okoliczne tkanki (4). W powstawaniu przerzutów nowotworów prostaty u psów, podobnie jak u ludzi, opisano zjawisko

przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej (epithelial-mesenchymal transition – EMT), polegające na utracie typowych dla komórek nabłonkowych oddziaływań polarnych i adhezji komórkowej na rzecz migrujących i inwazyjnych komórek mezenchymalnych. Markery aktywności procesu EMT takie jak wimentyna czy przesunięcie β -kateniny z błony komórkowej do cytoplazmy są obserwowane w przypadkach gruczolakoraka, a miejsca najczęstszych przerzutów u psów to, odpowiednio, płuca oraz kości (szczególnie odcinek krzyżowy kręgosłupa; 6). Stosowany na szeroką skalę w medycynie ludzi i zalecany przez WHO system Gleasona służący ocenie rokowania u pacjentów z nowotworem prostaty został poddany próbie zastosowania u psów z pozytywnym skutkiem. Wyróżniano dwa dominujące typy histoarchitektoniczne i poprzez przypisanie ich do odpowiedniego stopnia w 5-punktowej skali i sumowaniu otrzymywano wynik w skali Gleasona. W przypadku występowania jednego typu histoarchitektonicznego wynik otrzymuje się poprzez zdublowanie wartości przyznanej dla dominującego typu zróżnicowania. W cytowanym badaniu poddano analizie 45 preparatów pochodzących ze zmienionych rozrostowo gruczołów – aż 46,7% z nich otrzymało maksymalny wynik 10 punktów w skali Gleasona. 9 z 14 przypadków objętych procesem metastazy zostało ocenione na 10 punktów (7). Badania dodatkowo dowodzą o korelacji pomiędzy charakterem zmiany a udziałem czynników odpowiedzialnych za neowaskularyzację w obrębie rozrostu. Gruczoły o prawidłowej budowie oraz przypadki łagodnego rozrostu

prostaty (BPH) nie wykazują w komórkach nabłonka w barwieniu immunohistochemicznym obecności cząsteczek adhezji komórkowej płytek i śródbłonka (platelet endothelial cell adhesion molecule-1 – PECAM-1), czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor – VEGF) oraz receptora Tie-2, którego ligandem angiopoetyna, które są obserwowane w przypadkach gruczolakoraków prostaty o małym zróżnicowaniu (8).

Rozpoznanie w przypadku chorób gruczołu krokowego ukierunkowane jest badaniem klinicznym opartym na wynikach oceny palpacyjnej gruczołu uwzględniającej wielkość, kształt, symetrię, konsystencję oraz położenie gruczołu krokowego. Powyższe dane są zwykle wystarczające dla potwierdzenia lub wykluczenia lokalizacji przyczyn obserwowanych objawów w gruczole krokowym. Dla pełnego rozpoznania charakteru procesu, postawienia diagnozy i rokowania niezbędne jest przeprowadzenie badań dodatkowych obejmujących: diagnostykę obrazową, badania hematologiczne i cytologiczne (tab. 1).

Wpływ testosteronu produkowanego w jądrach na rozrost gruczołów pęcherzykowych obserwowany w łagodnym przeroście gruczołu krokowego jest powodem przeprowadzania kastracji w celu przerwania ekspozycji gruczołu krokowego na działanie androgenów. Kastracja usuwa źródło testosteronu, który w komórkach nabłonkowych gruczołu krokowego jest przekształcany przez 5α -reduktazę w dihydrotestosteron (DHT). DHT posiadając zwiększone powinowactwo do wewnątrzkomórkowych receptorów androgenowych, wywiera działanie o wiele silniejsze

Tabela 1. Podstawowe kryteria rozpoznawania chorób gruczołu krokowego u psów

Rozpoznanie	Objawy	Diagnostyczne badania dodatkowe
Ostre zapalenie gruczołu krokowego	ból w tylnej części jamy brzusznej, krwisty wypływ z cewki moczowej, gorączka, może wystąpić odwodnienie	- USG - cytologia, posiew wydzieliny gruczołu krokowego - badanie morfologiczne krwi
Przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego	nawracające zakażenia dróg moczowych	- USG - badanie moczu - badanie wydzieliny gruczołu krokowego - biopsja – badanie histopatologiczne
Pierwotny przerost gruczołu krokowego	trudności w oddawaniu kału, zwiększony wypływ wydzieliny z napletka	- USG - RTG - cytologia wydzieliny gruczołu krokowego - biopsja – badanie histopatologiczne
Torbiele gruczołu krokowego	bolesne oddawanie moczu	- USG - punkcja badanie histopatologiczne
Ropnie gruczołu krokowego	zaburzenia oddawania moczu, obecność ropomoczu, w zaawansowanych stanach objawy zapalenia otrzewnej	- USG - cytologia, posiew wydzieliny gruczołu krokowego - posiew z moczu - badanie morfologiczne krwi - biopsja – badanie histopatologiczne
Nowotwory gruczołu krokowego	utrudnione oddawanie moczu, możliwe wodonercze, zapalenie pęcherza moczowego, bolesność podczas oddawania kału	- USG - RTG - cytologia wydzieliny gruczołu krokowego - biopsja – badanie histopatologiczne

niż testosteron. Działanie dihydrosteronu po związaniu z receptorem inicjuje proces transkrypcji genów zależnych od androgenów. Powstaje mRNA, który podlega translacji, prowadząc do zwiększenia ilości białka komórkowego, co w przypadku prostaty prowadzi do rozrostu i przerostu komórek nabłonkowych gruczołu (9). Zmniejszenie objętości gruczołu krokowego po kastracji wynika z braku stymulacji hormonalnej komórek nabłonkowych gruczołu. Nie prowadzi to jednak do zaniku komórkowych elementów strukturalnych, które nadal mogą stać się miejscem wystąpienia zmian chorobowych. W szczególności przypadku dotyczącym gruczolakoraka obserwuje się zwiększoną zapadalność w grupie psów kastrowanych. Związek pomiędzy kastracją a zwiększonym odsetkiem występowania gruczolakoraka gruczołu krokowego u psów pozostaje niejasny (3, 9, 10). Biorąc pod uwagę liczne analogie z nowotworem prostaty u ludzi, nie można do końca wykluczyć przyczyn takiej korelacji, jako przyczyny rozwoju

raka prostaty opornego na kastrację (castration resistant prostate cancer – CRPC), czyli stanu, w którym dochodzi do nadreaktywności szlaku receptorów androgenowych (AR), za co odpowiedzialne są amplifikacje, mutacje i rearanżacje genu AR, wskutek czego pobudzenie proliferacyjne komórek jest utrzymywane mimo niskich pokastracyjnych poziomów androgenów. Transdukcja sygnału z receptorów androgenowych i proliferacja nowotworu może być w takich sytuacjach inicjowana nawet przez ligandy nieandrogenowe (11).

Piśmiennictwo

1. Krysiak K., Świeżyński K.: *Anatomia zwierząt*. Tom II, PWRiL, Warszawa 1987.
2. Wierzbowski S.: *Andrologia*. Wydawnictwo Platan, Kraków 1996.
3. Johnson Ch.A.: *Choroby układu rozrodczego*. W: Nelson R.W., Couto C.G.: *Choroby wewnętrzne małych zwierząt*. Tom II. Elsevier Urban & Partner, 2009.
4. Lopate Ch.: *Leczenie zaburzeń rozrodczych samca*. W: G. England, A. von Heimendahl: *Położnictwo i neonatologia psa i kota*. Elsevier Urban & Partner 2014.
5. Bommer N.: A review of the pathophysiology of prostatic diseases. *UK Vet* 2006, **11**, 20–26.

6. Fonseca-Alves C., Kobayashi P.E., Rivera-Calderón L.G., Laufer-Amorim R.: Evidence of epithelial-mesenchymal transition in canine prostate cancer metastasis. *Res. Vet. Sci.* 2015, **100**, 176–181.
7. Palmieri C., Grieco V.: Proposal of Gleason-like grading system of canine prostate carcinoma in veterinary pathology practice. *Res. Vet. Sci.* 2015, **103**, 11–15.
8. Palmieri C.: Immunohistochemical Expression of Angiogenic Factors by Neoplastic Epithelial Cells Is Associated With Canine Prostatic Carcinogenesis. *Vet. Pathol.* 2015, **52**, 607–613.
9. Holt P.E.: *Choroby układu moczowego psów i kotów*. Gałaktyka, Łódź 2010.
10. Teske E., Naan E.C., Van Dijk E.M., Van Garderen E., Schalken J.A.: Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002, **197**, 251–255.
11. Szliszka E.: Nowa era terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego: enzalutamid (MDV3100) i inne antyandrogeny drugiej generacji. *Przegląd Urologiczny* 2013, **82**, 6.