

Pierwotne nowotwory płuc u psów – rozpoznanie i rokowanie

Rafał Sapieryński

z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Instytutu Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie

Dzięki upowszechnieniu metod obrazowania w medycynie weterynaryjnej rozpoznawanie zmian nowotworowych w obrębie klatki piersiowej, w tym płuc, wydaje się stosunkowo proste, jednak w większości przypadków takie badania pozwalają co najwyżej na wykrycie zmiany guzowatej bez możliwości jednoznacznego potwierdzenia jej charakteru. Zmiany guzowate w obrębie płuc mogą mieć charakter nienowotworowy – ropnie, ziarniniaki zapalne lub nowotworowy, w tym mogą to być nowotwory pierwotne płuc (tkanki tworzące płuca są miejscem transformacji nowotworowej) lub nowotwory wtórne (przerzuty nowotworów z różnej lokalizacji do płuc). U psów dominują wtórne nowotwory płuc, jednak nowotwory pierwotne także rozpoznaje się stosunkowo często. W takich przypadkach wyzwaniem pozostaje określenie, czy zmiana ogniskowa wykryta w badaniach obrazowych jest nowotworem, czy też nie, w drugiej kolejności ustalenie, czy jest ona nowotworem pierwotnym, czy przerzutem do płuc, a ponadto w przypadku nowotworu pierwotnego – jaki jest jego typ histologiczny oraz stopień złośliwości histologicznej. Jedynie uzyskanie odpowiedzi na te wszystkie pytania pozwoli zaplanować odpowiednie postępowanie diagnostyczne oraz ustalić rokowanie dla pacjenta.

Pierwotne nowotwory płuc rozpoznaje się u psów w różnym wieku, najczęściej u osobników dorosłych i starszych (średnia wieku 9–11 lat), obu płci, często u psów dużych i średniej wielkości – w jednym z badań mediana masy ciała wyniosła 22 kg (1, 2, 3, 4, 5).

Primary lung tumors in dogs – diagnosis and prognosis

Sapieryński R., Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Institute of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

Canine lung tumors are common, with predominance of metastatic lesions, however primary tumors are also quite often recognized. Microscopic examination of tumors resected during surgery, is extremely important since histologic grade is reliable, prognostic factor. Moreover, detailed clinical examination, supported by diagnostic imaging and visualization techniques, especially computed tomography, allow to establish clinical stage of disease. This article describes diagnostic procedures and prognostic factors in dogs with primary lung tumors.

Keywords: clinical staging, diagnosis, dog, lung tumors, prognosis.

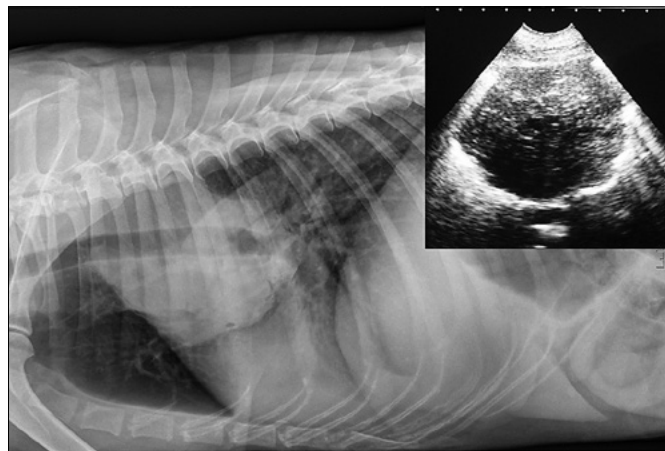
Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Badanie kliniczne

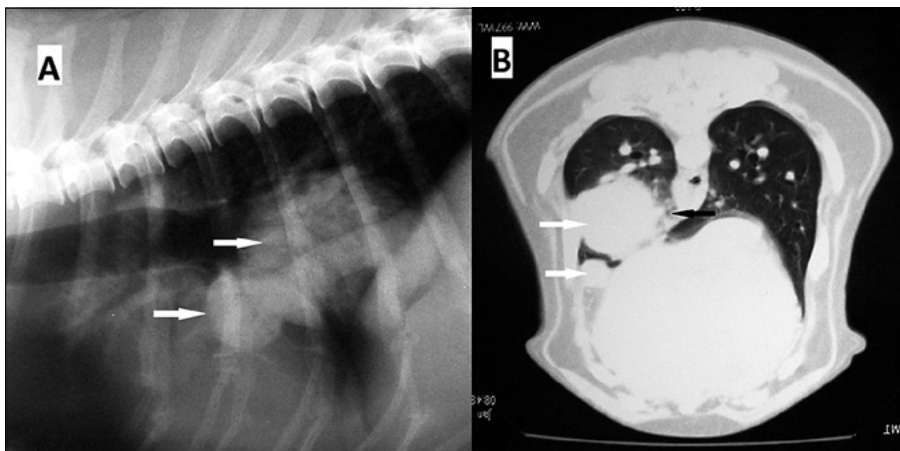
Chociaż w przypadku 25% pierwotnych raków płuc u psów nie obserwuje się objawów klinicznych sugerujących problem w układzie oddechowym (w takich przypadkach guz w płucu rozpoznaje się przypadkowo – RTG z innych wskazań lub przypadkowe odkrycie w czasie sekcji zwłok), to zazwyczaj choroba przejawia się klinicznie. W różnych badaniach obejmujących psy z nowotworem płuc obserwowano kaszel (52% przypadków), duszność (24% przypadków),



Ryc. 1. Prezentacja kliniczna pierwotnego guza nowotworowego płuc – starszy duży pies, u którego stwierdzono postępującą utratę masy ciała i stale utrzymujący się kaszel. W badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono pojedynczy guz w obrębie płuc, a badaniem cytologicznym materiału pobranego w czasie biopsji przezskórnej rozpoznano raka oskrzelikowo-pęcherzykowego. U tego pacjenta nie podjęto leczenia chirurgicznego, otrzymywał leczenie paliatywne (okresowo niesteroidowe i steroidowe leki przeciwzapalne, antybiotyki o szerokim spektrum działania), przez około sześć miesięcy pozostawał w dobrym komforcie życia i został poddany eutanazji w momencie, gdy doszło do znacznego pogorszenia się stanu ogólnego



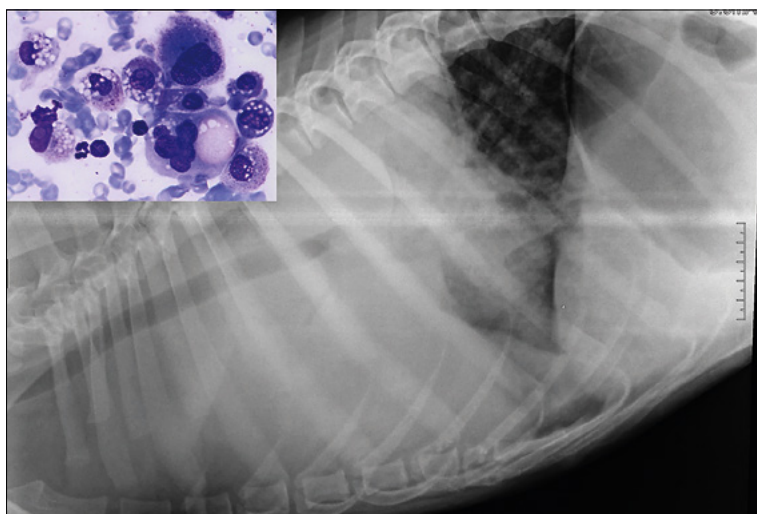
Ryc. 2. Typowy obraz rentgenowski raka oskrzelikowo-pęcherzykowego (rozpoznanie potwierdzono badaniem cytologicznym) – widoczny masywny guz w centralnym obszarze pól płucnych, którego cień nakłada się na górną część cienia serca. Wstawka ukazuje obraz USG tego guza – badanie USG zostało wykorzystane podczas pobierania materiału do badania cytologicznego



Ryc. 3. Inny przypadek pierwotnego raka płuc.

Na ryc. A widoczne dwa ogniska guzowate, zlokalizowane w obszarze centralnym i doogonowych pól płucnych (strzałki).

Ryc. B ukazuje obraz tomograficzny tego przypadku – widoczne dwa guzy (białe strzałki), z których jeden nacieka śródpiersie (czarna strzałka)



Ryc. 4. Przypadek mięsaka histiocytarnego płuc u berneńskiego psa pasterskiego – widoczne rozległe zacielenie w obrębie pól płucnych i śródpiersia, wstawka ukazuje obraz cytologiczny materiału pobranego za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej – widoczne są atypowe komórki o morfologii histoidalnej, ze znacznym pleomorfizmem jądrowym – typowym dla mięsaka histiocytarnego; barwienie odczynnikiem Giemsy, powiększenie 400×

apatię (18% przypadków), utratę masy ciała (12% przypadków; **ryc. 1**; 1, 5, 6, 7).

Badania obrazowe

Badanie rentgenowskie jest w praktyce weterynaryjnej pierwszym, a często jedynym sposobem wizualizacji zmian w klatce piersiowej (4) i wprawdzie pozwala na stwierdzenie obecności odpowiednio dużych zmian guzowatych na terenie płuc, jednak nie daje możliwości jednoznacznego określenia, czy rzeczywiście mamy do czynienia z procesem nowotworowym, nie mówiąc już o możliwości różnicowania pomiędzy poszczególnymi typami histologicznymi guzów. W przypadku pierwotnych nowotworów płuc u psów, bez względu na ich typ histologiczny badanie RTG najczęściej ujawnia obecność pojedynczego guza (powyżej 70% przypadków; **ryc. 2**) rzadko guzów jest więcej (częściej w mięsakach histiocytarnych niż rakach/gruczolakorakach; **ryc. 3**; 4). Mięsaki histiocytarne zazwyczaj osiągają większe rozmiary niż raki czy gruczolakoraki i często obejmują cały płat płuca (**ryc. 4**), z widocznym zarysem oskrzeli w swojej

masie (4). Niestety badanie RTG nie jest czułą metodą wykrywania niewielkich zmian mnogich, naciekania struktur otaczających miąższ płuc czy obecności rozsianych drobnych przerzutów (1).

Badanie tomograficzne charakteryzuje się większą rozdzielczością w stosunku do badania RTG, wobec czego umożliwi wykrycie mniejszych zmian guzowatych w tkance płucnej, bardziej precyzyjną ocenę wielkości i lokalizacji guza, zajęcie otaczających struktur (ryc. 3), bardziej precyzyjnie ocenić bronchogram, uwidocznienie heterogenną strukturę guza, obszary wapnienia i obecność jam, jednak badanie to podobnie jak RTG nie daje możliwości różnicowania typu morfologicznego guza (8). Badanie tomograficzne wykonane przed planowaną operacją pierwotnych raków płuc jest niezwykle ważne u psów, ze względu na fakt, że jednym z istotnych czynników pogarszających rokowanie (skrócone okresy przeżycia), jest występowanie przerzutów (1, 5). Wydaje się zatem, że badanie tomograficzne powinno być wykonane u każdego pacjenta z pierwotnym guzem płuc, u którego planuje się leczenie chirurgiczne, przy czym także nie jest to metoda niezawodna – możliwe zarówno wyniki fałszywie dodatnie, jak i fałszywie ujemne (1, 5).

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Dokładna ocena wielkości, lokalizacji guza, liczby ognisk, a także ocena całej klatki piersiowej i jamy brzusznej z oceną mikroskopową podejrzanych ognisk pozwala na określenie rzeczywistego zasięgu choroby, a co za tym idzie określenie stopnia zaawansowania klinicznego. Aktualnie w dostępnym piśmiennictwie można znaleźć co najmniej dwa systemy oceny stopnia zaawansowania klinicznego pierwotnego raka płuc u psów, z których jeden już od kilkunastu lat jest pomocny w określeniu rokowania dla pacjentów i obejmuje oprócz parametrów TNM także histologiczny charakter wzrostu guza (tab. 1).

W zeszłym roku opublikowano badanie, w którym oceniono nowy proponowany system oceny stopnia zaawansowania klinicznego pierwotnych raków płuc u psów opracowany w oparciu o system stosowany u ludzi (tab. 2; 5). System ten jednak powinien być oceniony na większej populacji psów i to w ujęciu prospektywnym.

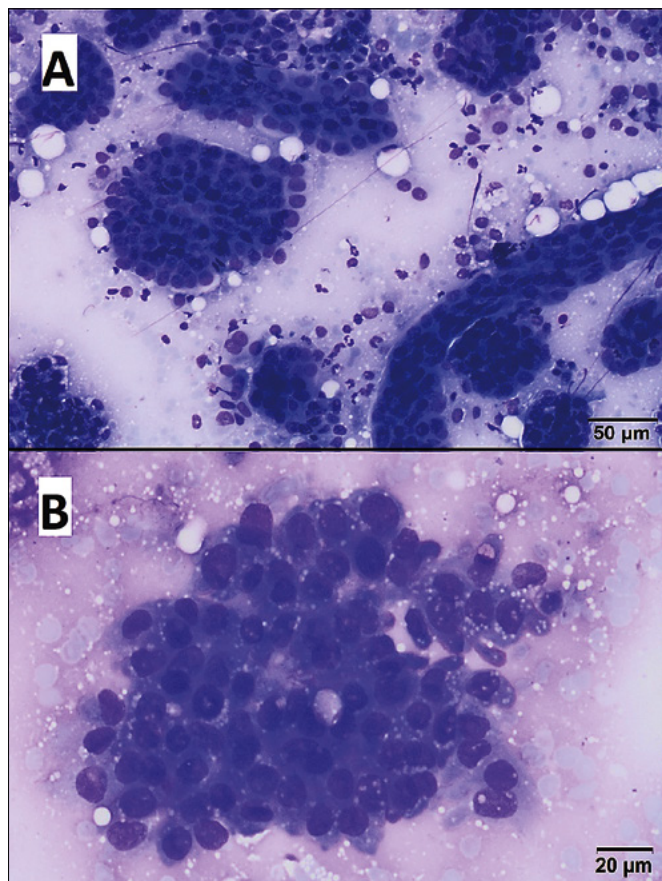
Niestety zastosowanie powyższych systemów wymaga włączenia wielu testów diagnostycznych, w tym obrazowania klatki piersiowej i jamy brzusznej, a ponadto część informacji niezbędnych do stopniowania

Tabela 1. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego pierwotnych nowotworów płuc u psów, wraz ze znaczeniem rokowniczym tego systemu – podejście tradycyjne (1)

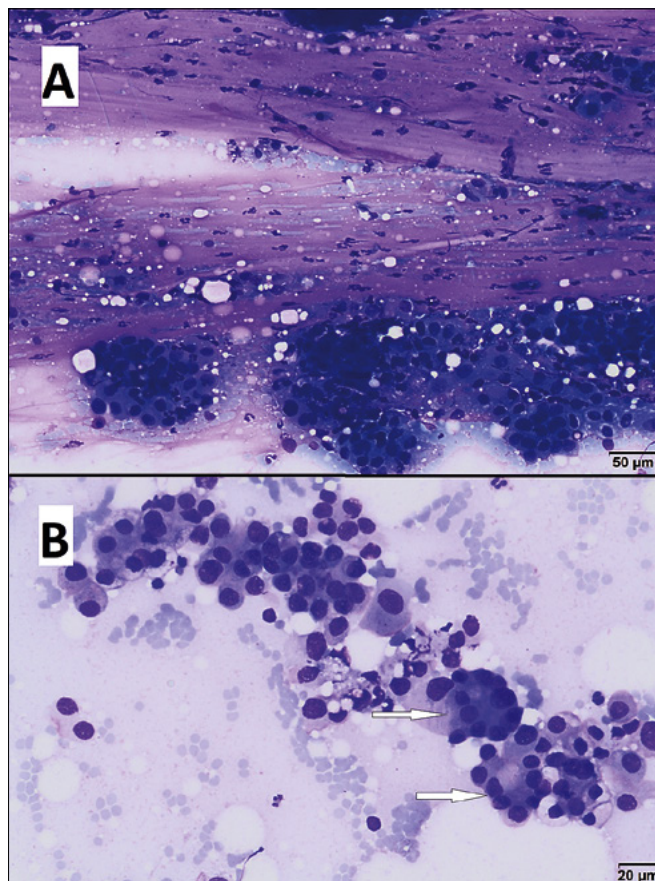
T0 – brak dowodów na występowanie guza
Tx – nowotwór wykryty w badaniu wydzielin oskrzelowo-pęcherzykowej, ale niewidoczny w badaniu radiologicznym lub bronchoskopowym
T1 – pojedynczy guz w obrębie miąższu płuc (ograniczony przez miąższ płuc lub opłucną płucną)
T2 – mnogie guzy bez względu na ich wielkość
T3 – naciekanie tkanek poza miąższ płuc
N0 – brak dowodów na zajęcie węzłów chłonnych
N1 – zajęcie regionalnych węzłów chłonnych
N2 – zajęcie odległych węzłów chłonnych
M0 – brak dowodów na obecność przerzutów
M1 – obecne przerzuty odległe
Wartość rokownicza – mediana okresu przeżycia
• Mediana okresu przeżycia 348 dni – dla psów w stopniu T1N0M0 bez względu na charakter wzrostu guza
• Mediana okresu przeżycia 434 dni – dla psów w stopniu T1N0M0 dla guza o wzroście brodawkowatym
• Mediana okresu przeżycia 58 dni – dla psów w stopniu innym niż T1N0M0, bez względu na charakter wzrostu guza

Tabela 2. Proponowany system stopniowania klinicznego raków płuc u psów w oparciu o system klasyfikacji raków płuc u ludzi (5)

T – guz pierwotny			
	Średnica (cm)	Liczba ognisk	Zajęcie narządów
T1	≤ 3	pojedynczy	brak zajęcia
T2	>3 do ≤5	pojedynczy	opłucna płucna, główne oskrzela
T3	>5 do ≤7	mnogie guzki w jednym płacie	ściana klatki piersiowej, osierdzie, nerw przeponowy
T4	>7	mnogie guzki w płatach tej samej strony	śródpierście, przepona, serce, duże naczynia, nerwy, tchawica, rdzeń kręgowy, przełyk
N – węzły chłonne			
N0	brak zajęcia węzłów		
N1	zajęcie węzłów chłonnych tchawiczno-oskrzelowych po tej samej stronie co guz		
N2	zajęcie odległych węzłów chłonnych		
M – przerzuty odległe			
M0	brak przerzutów odległych		
M1	wysięk opłucnowy nowotworowy, przerzuty do płuc po drugiej stronie, przerzuty poza klatką piersiową		
Stopień 1	T1, N0, M0		
Stopień 2	T2, N0, M0; T3, N0, M0; T1-2, N1, M0		
Stopień 3	T4, N0, M0; T3-4, N1, M0; T1-4, N2, M0		
Stopień 4	T1-4, N1-2, M1		



Ryc. 5. Przykładowe obrazy cytologiczne pierwotnych raków płuc u psów – na ryc. A widoczne liczne i duże skupiska komórek nabłonkowych, dość dobrze zróżnicowanych, tworzących struktury kłębkowate i brodawkowate; materiał pobrano za pomocą przezskórnej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, barwienie odczynnikiem Giemsy, powiększenie 200×. Na ryc. B widoczne jedno skupisko nowotworowych komórek nabłonkowych, z umiarkowaną anizokariozą i dość obfitą cytoplazmą z drobnymi wodniczками; materiał pobrano za pomocą przezskórnej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, barwienie odczynnikiem Giemsy, powiększenie 400×



Ryc. 6. Przykładowe obrazy cytologiczne pierwotnych raków płuc u psów – na ryc. A widoczne skupiska komórek nabłonkowych (na dole ryciny) oraz kwasochłonne różowe pasma śluzu (na górze ryciny). W obrębie mięszu płuc często gromadzi się materiał śluzowy, którego odpływ z pęcherzyków/ oskrzelików jest utrudniony z powodu obecności patologicznych struktur; materiał pobrano za pomocą przezskórnej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, barwienie odczynnikiem Giemsy, powiększenie 200×. Na ryc. B widoczne jedno skupisko nowotworowych komórek nabłonkowych, ze znaczną anizokariozą, widoczne też skupiska komórek, które tworzą struktury przypominające cewki (strzałki) – w takim przypadku można podejrzewać gruczolakoraka oskrzelowopochodnego; materiał pobrano za pomocą przezskórnej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, barwienie odczynnikiem Giemsy, powiększenie 200×

opiera się na ocenie wykonanej w trakcie zabiegu przez chirurga oraz badaniu histopatologicznym materiału pobranego w trakcie procedur chirurgicznych (1, 5). Oznacza to, że pełna ocena pacjent może być przeprowadzona dopiero po zabiegu operacyjnym, wobec czego nie da się określić precyzyjnego rokowania jeszcze przez decyzją o wykonaniu operacji. Wartość rokownicza powyższych systemów została opisana poniżej.

Badanie cytologiczne

Materiał do badania cytologicznego w przypadku pierwotnych nowotworów płuc można pobrać za pomocą: przezskórnej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, popłuczyn z drzewa oskrzelowego, biopsji szczoteczkowej z drzewa oskrzelowego oraz poprzez pobranie płynu z klatki piersiowej – w przypadku wodopiersia towarzyszącego nowotworom płuc. **Biopsja aspiracyjna przezskórna** (wykonana „na ślepo” lub pod kontrolą USG) często pozwala na uzyskanie rozpoznania przedoperacyjnego (ryc. 5 i 6), wiąże się z małą

inwazyjnością i w większości przypadków może być wykonana bez sedacji pacjenta.

Badanie cytologiczne popłuczyn drzewa oskrzelowego cechuje się co najwyżej umiarkowaną przydatnością w rozpoznawaniu nowotworów oskrzeli i płuc u zwierząt i ma liczne ograniczenia, zazwyczaj w przypadkach niejednoznacznych, wątpliwych badanie to powinno być uzupełnione badaniem cytologicznym biopłatów ze zmian w obrębie płuc, jeżeli zatem u pacjenta wykonuje się pobranie popłuczyn, warto też w czasie tej samej sedacji wykonać biopsję przezskórną (9, 10). U ludzi dobrą metodą diagnostyczną jest badanie cytologiczne materiału pobranego za pomocą biopsji szczoteczkowej (71% skuteczności w wykrywaniu nowotworów złośliwych), jednak u ludzi wiele przypadków pierwotnych raków płuc rozwija się w powiązaniu z oskrzelami, co rzadko bywa obserwowane u psów (10). Z kolei badanie cytologiczne płynu w przebiegu wodopiersia, które towarzyszy pierwotnym nowotworom płuc, daje szansę na rozpoznanie jedynie w przypadkach rozsianych, kiedy to

komórki nowotworowe złuszcza się do jamy klatki piersiowej, co u psów nie zdarza się często.

Badanie histopatologiczne

Badanie histopatologiczne ma bardzo duże znaczenie u psów z nowotworami płuc. Umożliwia ono określenie ostatecznego rozpoznania, w tym typu histologicznego nowotworu, stopnia złośliwości histologicznej raka, określenie doszczętności zabiegu i cech wskazujących na rozsiew nowotworu (zajęcia naczyń chłonnych, węzłów chłonnych i narządów odległych). Istotne trudności mogą się pojawić w przypadku, gdy guz osiągnął znaczne rozmiary i jego szczegółowe badanie (szczególnie ocena doszczętności zabiegu) wymagać będzie pobrania i zbadania licznych wycinków przesłanego resektu – co często wykracza poza rutynowe postępowanie laboratoryjne zawierające się w cenniku badań podstawowych. W takich przypadkach konieczne jest skonsultowanie się z laboratorium i doprecyzowanie kwestii związanej z kosztami procedury.

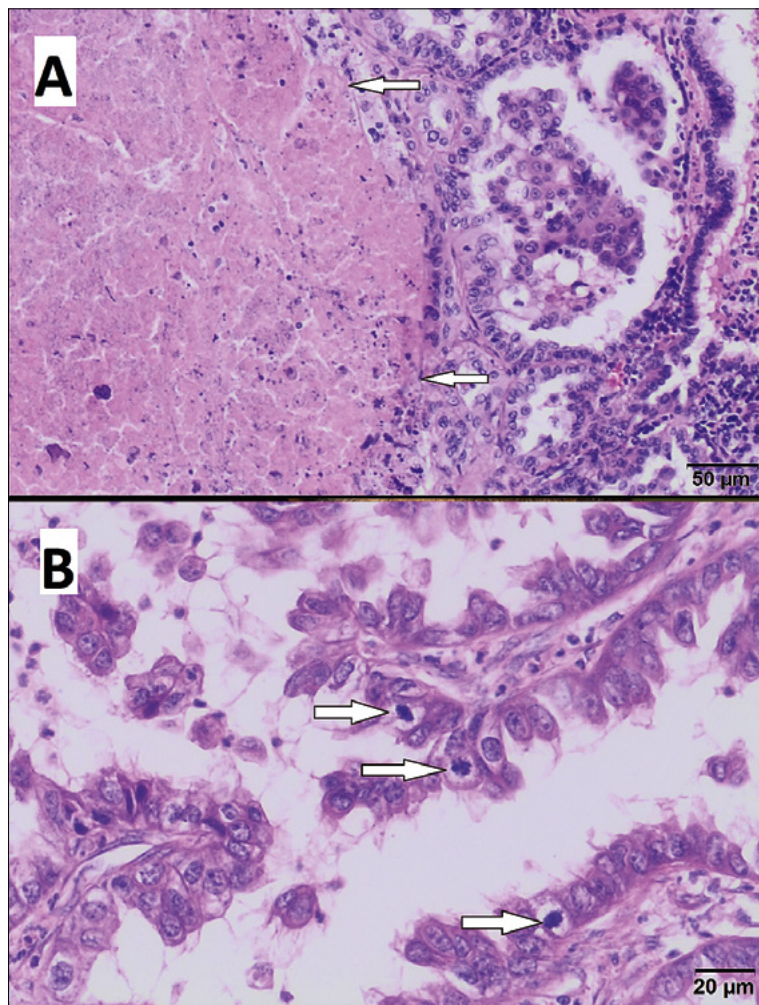
Rozpoznanie histopatologiczne. Raki oskrzelikowo-pęcherzykowe, jak się wydaje, wywodzą się z prekursorowych komórek pęcherzykowych, które ulegają ogniskowej proliferacji i poprzez nienowotworowe zmiany rozrostowe i gruczolaki ewoluują w kierunku pełno inwazyjnego raka oskrzelikowo-pęcherzykowego (11). Wobec faktu, że badanie RTG pozwala wykryć zmiany, które osiągnęły już pewną wielkość (niekiedy dające objawy kliniczne) to zazwyczaj w onkologii weterynaryjnej stadium przednowotworowe i stadium gruczolaka nie zostaje wykryte – dlatego też ponad 90% zmian guzowatych płuc poddanych badaniu histopatologicznemu u psów ma charakter raka o różnym stopniu złośliwości histologicznej (11). Oczywiście wykrycie procesu w stadium poniżej raka/gruczolaka rokuje korzystnie, a doszczętna resekcja wiąże się z pełnym wyleczeniem pacjenta.

Określenie, czy wykryty w płucach nowotwór nabłonkowy jest guzem pierwotnym czy przerzutem, ma duże znaczenie praktyczne – postępowanie terapeutyczne oraz rokowanie w tych dwóch przypadkach mogą się różnić od siebie, niekiedy w znaczący sposób (2, 11). Kluczowym dla rozpoznania jest historia pacjenta, u którego w przeszłości usunięto złośliwy nowotwór nabłonkowy, co najczęściej ma miejsce w przypadku samic z rakiem gruczołu sutkowego. Jednak nie zawsze raki dają przerzuty do płuc i możliwa jest sytuacja, w której guz wykryty w płucach u pacjenta, u którego wcześniej usunięto raka/gruczolaka z lokalizacji pozapłucnej, może być pierwotnym nowotworem płuc. Do cech sugerujących, że wykryta zmiana nowotworowa w płucu jest pierwotnym guzem płuc należą: (a) obecność zmiany pojedynczej, nawet dużej, o ile jest ona ograniczona, (b) w przypadku zmian mnogich, za rakiem pierwotnym przemawia fakt, że wszystkie ogniska są ograniczone do jednego płata płuc, (c) obecność różnicowania w kierunku oskrzelikowo-pęcherzykowym lub komórek maczugowatych (komórki Clara), (d) obecność zmian w różnym stadium zróżnicowania (w przypadku przerzutów zazwyczaj komórki mają formę bardziej jednolitą – są homogenne; 11). Potwierdzeniem pierwotnego guza płuc w przypadkach wątpliwych jest barwienie immunohistochemiczne przeciwciałem wykrywającym immunoekspresję TTF-1 (2; z wyjątkiem przerzutów raka tarczycy; patrz niżej).

Typ histologiczny nowotworu. U ludzi najpowszeźniejszym typem histologicznym pierwotnych nabłonkowych nowotworów płuc jest rak z różnicowaniem płaskonabłonkowym, który ma zazwyczaj związek z narażeniem na dym papierosowy i wywodzi się z komórek nabłonka oskrzelików, rzadziej rozpoznaje się raki oskrzelikowo-pęcherzykowe i gruczolakoraki. U psów zdecydowanie dominują raki oskrzelikowo-pęcherzykowe (bronchioalveolar; powyżej 80% pierwotnych raków płuc), inne typy histologiczne (płaskonabłonkowy rogowaciejący, gruczolowo-płaskonabłonkowy, gruczolakorak, rak drobnokomórkowy) występują zdecydowanie rzadziej (4, 8, 11). Stosunkowo często u psów rozpoznaje się też mięsaki histiocytarne płuc (w jednym z badań było to aż 28% pierwotnych nowotworów płuc), przy czym najczęściej problem ten dotyczy berneńskich psów pasterskich i rottweilerów (4). Generalnie brak jest dowodów na znaczenie rokownicze typu histologicznego pierwotnego raka płuc u psów, choć w jednym z badań wykazano, że raki o strukturze brodawkowatej rokuje korzystnie, w porównaniu do innych form morfologicznych (patrz dalej: 1).

Mięsaki histiocytarne płuc u psów rozpoznaje się najczęściej u berneńskich psów pasterskich, sznaucerów miniaturowych, rottweilerów, labradorów i psów rasy shar pei. Średnia wieku pacjenta wynosi około 7–9 lat. Objawy kliniczne są najczęściej nieswoiste (apatia, brak apetytu), a bezproduktywny kaszel obserwuje się u około 40% pacjentów. Badanie RTG wykonane w takich przypadkach najczęściej ujawnia obecność dużego guza (średnica guza od kilku do 15 cm), często obejmującego cały płat z wyraźnym rysunkiem oskrzelowym. Dobrą metodą rozpoznania mięsaków histiocytarnych płuc jest badanie cytologiczne biopsji cienkoigłowej pobranej w trakcie biopsji przeziębionej – ze względu na bardzo charakterystyczny wygląd komórek nowotworowych (ryc. 4) – o ile uda się uzyskać dobrej jakości materiał (co według obserwacji własnych nie jest trudne). Mięsaki histiocytarne są nowotworami o bardzo agresywnym zachowaniu biologicznym, z medianą całkowitego przeżycia około 4 miesięcy w przypadku niepodjęcia leczenia lub zastosowaniu chemioterapii jako jedynej metody leczenia, z możliwością wydłużenia okresu przeżycia (mediana około 12 miesięcy) u pacjentów poddanych terapii złożonej (resekcja chirurgiczna w połączeniu z chemioterapią; 3).

Barwieniem, które w przypadku niejednoznacznych nowotworów nabłonkowych płuc pozwala na sprecyzowanie rozpoznania jest **barwienie immunohistochemiczne** z zastosowaniem przeciwciał wykrywających TTF-1 (thyroid transcription factor-1; u ludzi ekspresję tego białka wykazano w komórkach pęcherzykowych tarczycy, komórkach płuc płodów, pneumocytach II typu, nieurzęsionych komórkach nabłonka oskrzelików, a także w komórkach pęcherzykowych tarczycy i komórkach nabłonkowych płuc u psów; 2). TTF-1 charakteryzuje się 100% specyficznością i 85% czułością w rozpoznawaniu pierwotnych nowotworów płuc u psów (immunoekspresję wykryto w 85% pierwotnych nowotworów płuc i w żadnym przypadku przerzutów raka do płuc; 2). Nie wykazano natomiast przydatności rokowniczej barwienia immunohistochemicznego TTF-1, jednak jak dotąd nie przeprowadzono badań, które oprócz parametrów kliniczno-patologicznych obejmowałyby także długookresową obserwację psów z pierwotnymi rakami płuc (2).



Ryc. 7. Obraz histopatologiczny pierwotnych raków płuc u psów, na rycinach ukazano cechy nowotworów sugerujące wyższą złośliwość biologiczną (parametry stosowane przy określaniu stopnia złośliwości histologicznej). Na ryc. A widoczny obszar nowotworu z rozległą martwicą mięszu (różowe bezpostaciowe masy po lewej od strzałek), barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 200 \times . Na ryc. B widoczne komórki nowotworowe spoczywające na cienkich łącznotkankowych „fodyżkach”, uwagę zwracają liczne figury mitotyczne (strzałki); barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 400 \times

Stopień złośliwości histologicznej pierwotnych raków płuc. Zdecydowanie najważniejszym parametrem o znaczeniu prognostycznym w przypadku pierwotnych raków u psów jest stopień histologicznej złośliwości. W jego ocenie uwzględnia się kilka cech histologicznych (ogólne zróżnicowanie komórek nowotworowych, liczba mitoz, pleomorfizm jądrowy, rozmiar jąder komórkowych, obecność włóknienia,

obecność martwicy oraz stopień naciekania tkanek/odgraniczenie od tkanek otaczających; **ryc. 7**), którym przypisuje się odpowiednią liczbę punktów (7). Sumując punkty z poszczególnych kategorii, uzyskuje się jeden z 3 stopni złośliwości, odpowiednio: I stopień (1–9 pkt, rak dobrze zróżnicowany), II stopień (9–14 pkt, rak o umiarkowanym zróżnicowaniu), III stopień (powyżej 14,5 pkt, rak nisko zróżnicowany). Do przeprowadzenia oceny niezbędne jest przebadanie stosunkowo dużych fragmentów guza oraz granic pomiędzy guzem, a otaczającym go mięszem płuc. Przydatność rokownicza oceny stopnia złośliwości histologicznej pierwotnego nowotworu płuc prezentuje **tabela 3**.

Badanie histopatologiczne guza usuniętego wraz z fragmentem płuc pozwala na **ocenę doszczętności zabiegu**. W badaniach Lee i wsp. (5) za doszczętną resekcję uznawano te przypadki, w których w badaniu histopatologicznym wykazano co najmniej 5 mm margines niezmiennego nowotworowo mięszu płuc. W przypadkach, gdy dystans pomiędzy mięszem guza i marginesem histologicznym był mniejszy niż 5 mm, ale komórek nowotworowych nie obserwowano w obrębie marginesu, margines określano jako wąski (5). Należy jednak podkreślić, że ocena marginesu histologicznego wymaga odpowiedniego postępowania z materiałem, który ma być poddany ocenie doszczętności – odpowiednie zabezpieczenie wycinków, oznaczenie marginesów chirurgicznych, zabezpieczenie przed zdeformowaniem wycinka.

Rokowanie

Według starszych badań rokowanie dla psów z pierwotnym nowotworem płuc jest złe, z medianą okresu przeżycia około 3 miesięcy dla całej populacji zbadanych pacjentów (1). Jednak w ostatnio opublikowanym badaniu obejmującym dużą grupę psów z pierwotnym rakiem płuc mediana całkowitego okresu przeżycia dla całej badanej populacji wyniosła 12 miesięcy, a mediana przeżycia specyficzna dla nowotworu ponad 16 miesięcy (1, 5). Najlepiej rokują pacjenci, z dobrze zróżnicowanym guzem, bez przerzutów i bez objawów klinicznych (7). W przypadku pierwotnych raków płuc u psów cechy rozsiewu (zajęcie naczyń chłonnych) obserwuje się u 71% pacjentów, z kolei u 23% stwierdza się przerzuty do miejsc odległych (11). Wydaje się, że ryzyko rozsiewu jest większe u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym i anaplastycznym, w porównaniu

Tabela 3. Przydatność rokownicza stopnia złośliwości histologicznej pierwotnych raków płuc u psów (opracowano na podstawie 5, 7)

- Okres przeżycia/ całkowity okres przeżycia (survival time/overall survival time) – czas od zabiegu do śmierci bez względu na jej przyczynę
- Okres wolny od choroby (disease-free interval) – czas od zabiegu chirurgicznego do pierwszych objawów klinicznych wznowy
- Okres przeżycia specyficzny dla nowotworu (tumor specific survival) – jest to czas, jaki upłynął od momentu operacji do śmierci związanej z nowotworem, po wykluczeniu przyczyn śmierci, które nie miały bezpośredniego związku z chorobą nowotworową

McNiel i wsp. (7)

- Stopień I – rak dobrze zróżnicowany – mediana okresu przeżycia: 790 dni; mediana okresu wolnego od choroby: 493 dni
- Stopień II – rak o umiarkowanym zróżnicowaniu – mediana okresu przeżycia: 251 dni; mediana okresu wolnego od choroby: 191 dni
- Stopień III – rak nisko zróżnicowany – mediana okresu przeżycia: 5 dni; mediana okresu wolnego od choroby: 0 dni

Lee i wsp. (5)

- Stopień I – rak dobrze zróżnicowany – mediana okresu przeżycia: 658 dni; mediana przeżycia specyficzna dla nowotworu: 731 dni
- Stopień II – rak o umiarkowanym zróżnicowaniu – mediana okresu przeżycia: 241 dni; mediana przeżycia specyficzna dla nowotworu: 268 dni
- Stopień III – rak nisko zróżnicowany – mediana okresu przeżycia: 43 dni; mediana przeżycia specyficzna dla nowotworu: 43 dni

do psów z gruczolakorakiem i rakiem oskrzelikowo-pęcherzykowym (11). Śmiertelność okołoperacyjna u pacjentów poddanych resekcji guza nie jest wysoka i waha się w granicach 10%, wykazano także, że ryzyko śmierci okołoperacyjnej u psów z pierwotnym rakiem płuc jest wyższe u pacjentów starszych, o mniejszej masie ciała oraz tych, u których rak miał najwyższy stopień złośliwości histologicznej (5).

Do najważniejszych czynników rokowniczych u psów z pierwotnym rakiem płuc należą: stopień zaawansowania klinicznego oraz stopień histologicznej złośliwości guza (1, 5, 7, 11). W badaniach z zastosowaniem starszego systemu stopnia zaawansowania klinicznego, w przypadku pojedynczego guza ograniczonego do miąższu płuc (stopień T1N0M0) mediana okresu przeżycia wyniosła około 14 miesięcy, w porównaniu do około 2 miesięcy dla pacjentów w innych stopniach zaawansowania klinicznego (1). Jeżeli zaś pojedynczy guz w stopniu T1N0M0 charakteryzuje się brodawkowatym charakterem wzrostu, to mediana okresu przeżycia wzrasta do 18,5 miesiąca (1). Z kolei, w badaniu opierającym się na nowo zaproponowanym systemie stopniowania klinicznego także wykazano silną korelację pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego i rokowaniem (5). Mianowicie, mediana okresu przeżycia wyniosła dla I, II, III i IV stopnia zaawansowania klinicznego odpowiednio: 952, 658, 158 i 52 dni – różnice te miały dużą istotność statystyczną. Stwierdzono też istotną korelację pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego, a medianą przeżycia specyficzną dla nowotworu, wynosiła ona mianowicie 731, 158 i 52 dni dla odpowiednio II, III i IV stopnia zaawansowania klinicznego i nie została osiągnięta dla stopnia I (5).

W kilku badaniach wykazano także znaczenie rokownicze oceny zajęcia węzłów chłonnych u psów z pierwotnym guzem płuc. W jednym z nich mediana okresu przeżycia dla psów, u których nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych w momencie operacji wyniosła 186 dni i była istotnie dłuższa niż u osobników, u których stwierdzono limfadenomegalię przerzutową – 58 dni, jednak parametr ten stracił swoją istotność statystyczną w analizie wieloczynnikowej (1). Z drugiej strony, w badaniach Lee i wsp. (5), w którym przeanalizowano przypadki pacjentów z III stopniem zaawansowania klinicznego z i bez przerzutów do węzłów chłonnych, mediana przeżycia specyficznego dla nowotworu wyniosła 241 dni dla pacjentów bez przerzutów do węzłów i 115 dni dla osobników z przerzutami. Z kolei dla całej populacji psów z powyższego badania mediana przeżycia specyficznego dla guza i mediana całkowitego okresu przeżycia wyniosły odpowiednio 721 i 493 dni dla psów bez stwierdzonych przerzutów oraz 95 dni dla pacjentów z przerzutami (5). W jeszcze innym badaniu, u psów, u których w czasie torakotomii stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych na terenie klatki piersiowej, mediana czasu przeżycia wyniosła 60 dni, z kolei dla pacjentów bez limfadenomegalii była znacząco wyższa i wyniosła 345 dni – badaniu tym nie oceniano jednak obecności przerzutów, ale sam fakt powiększenia węzłów (6).

Niekorzystnie rokują też przypadki przebiegające z występowaniem przerzutów odległych – obecność

wysięku nowotworowego w jamie opłucnej, obecność ognisk w płucu po drugiej stronie w stosunku do ogniska pierwotnego, obecność ognisk poza klatką piersiową (5, 6, 7). Przykładowo, w badaniach Lee i wsp. (5) mediana okresu przeżycia i mediana przeżycia specyficznego dla nowotworu dla psów z przerzutami odległymi wyniosły po 52 dni, a mediana całkowitego okresu przeżycia i mediana przeżycia specyficznego dla nowotworu dla pacjentów bez przerzutów odległych wyniosły odpowiednio: 459 i 522 dni.

Jak wspomniano wyżej, bardzo ważnym czynnikiem o znaczeniu rokowniczym jest **stopień histologicznej złośliwości** określony w badaniu mikroskopowym guza usuniętego chirurgicznie (7). Wartość rokowniczą tego parametru oceniano w kilku badaniach i została ona zaprezentowana w **tabeli 3**.

Do innych potencjalnych czynników o znaczeniu rokowniczym w pierwotnych nowotworach płuc u psów, których przydatność rokowniczą potwierdzono w analizie wieloczynnikowej, należą: charakterystyka guza pierwotnego w klasyfikacji TNM oraz wielkość guza pierwotnego, ale – co interesujące – nie wykazano takiej przydatności w przypadku doszczętności zabiegu chirurgicznego (status marginesów histologicznych był istotny jedynie w analizie jednoczynnikowej, lecz tracił istotność w analizie wieloczynnikowej; 5).

Piśmiennictwo

- Polton G.A., Brealey M.J., Powell S.M., Burton C.A.: Impact of primary tumor stage on survival in dogs with solitary lung tumors. *J. Small Anim. Pract.* 2008, 49, 66–71.
- Bettini G., Marconato L., Morini M., Ferrari F.: Thyroid transcription factor-1 immunohistochemistry: diagnostic tool and malignancy marker in canine malignant lung tumors. *Vet. Comp. Oncol.* 2009, 7, 28–37.
- Marlowe K.W., Robat C.S., Clarke D.M., Taylor A., Touret M., Husbands B.D., Vail D.M.: Primary pulmonary histiocytic sarcomas in dogs: A retrospective analysis of 37 cases (2000–2015). *Vet. Comp. Oncol.* 2018, 16, 658–663.
- Barrett L.E., Pollard R.E., Zwingenberger A., Zierenberg-Ripoll A., Skorupski K.A.: Radiographic characterization of primary lung tumors in 74 dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 2014, 55, 480–487.
- Lee B.M., Clarke D., Watson M., Laver T.: Retrospective evaluation of a modified human lung cancer stage classification in dogs with surgically excised primary pulmonary carcinomas. *Vet. Comp. Oncol.* 2020, 18, 590–598.
- Ogilvie G.K., Weigel R.M., Haschek W.M., Withrow S.J., Richardson R.C., Harvey H.J., Henderson R.A., Flower J.D., Norris A.M., Tomlinson J.: Prognostic factors for tumor remission and survival in dogs after surgery for primary lung tumors: 76 cases (1975–1985). *JAVMA*, 1989, 195, 109–112.
- McNiel E.A., Ogilvie G.K., Powers B.E., Hutchison J.M., Salaman M.D., Withrow S.J.: Evaluation of prognostic factors for dogs with primary lung tumors: 67 cases (1985–1992). *JAVMA*, 1997, 211, 1422–1427.
- Marlof A.J., Gibbons D.S., Podell B.K., Park R.D.: Computed tomographic appearance of primary lung tumors in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 2011, 52, 168–172.
- Norris C.R., Griffey S.M., Samii V.F., Christopher M.M., Mellema M.S.: Comparison of results of thoracic radiography, cytologic evaluation of bronchoalveolar lavage fluid, and histologic evaluation of lung specimens in dogs with respiratory tract disease: 16 cases (1996–2000). *J. Am. Med. Vet. Assoc.* 2001, 218, 1456–1461.
- Zhu B.Y., Johnson L.R., Vernau W.: Tracheobronchial brush cytology and bronchoalveolar lavage in dogs and cats with chronic cough: 45 cases (2012–2014). *J. Vet. Intern. Med.* 2015, 29, 526–532.
- Wilson D.W.: Tumors of the respiratory tract. W: Meuten D.J. *Tumors in Domestic Animals*, wyd. 5, Wiley Blackwell, Ames, 2017, 467–498.