

Hipoglikemia paranowotworowa w przebiegu gruczolaka wątroby u psa – opis przypadku

Maria Chmurska-Gąsowska¹, Natalia Kabała¹, Agnieszka Pietsch-Fulbiszewska², Jarosław Przegórzewski³, Paweł Mucha³

z Uniwersyteckiego Centrum Medycyny Weterynaryjnej UJ-UR¹ i Ośrodka Medycyny Eksperymentalnej i Innowacyjnej² Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie oraz Przychodni Weterynaryjnej Dr Hau w Krakowie³

Do lecznicy trafiła sterylizowana suka rasy jamnik, w wieku 13 lat, z rozwijającym się częściowym atakiem drgawkowym. Pies wykazywał niepokój z zachowaniem świadomości oraz agresywne zachowanie. Występował ślinotok. Podano diazepam w postaci wleki doodbytniczej (Relsed 5 mg/2,5 ml), założono kaniulę dożylną. Stan pacjenta gwałtownie się pogorszył, nastąpiła utrata świadomości. Pobrano krew do badań oraz testem paskowym oznaczono stężenie glukozy w surowicy krwi, uzyskując wynik 24 mg/dl, świadczący o niebezpiecznej dla życia hipoglikemii. Zastosowano płyny infuzyjne: glukozę 40% w ilości 5 ml w powolnym wlewie

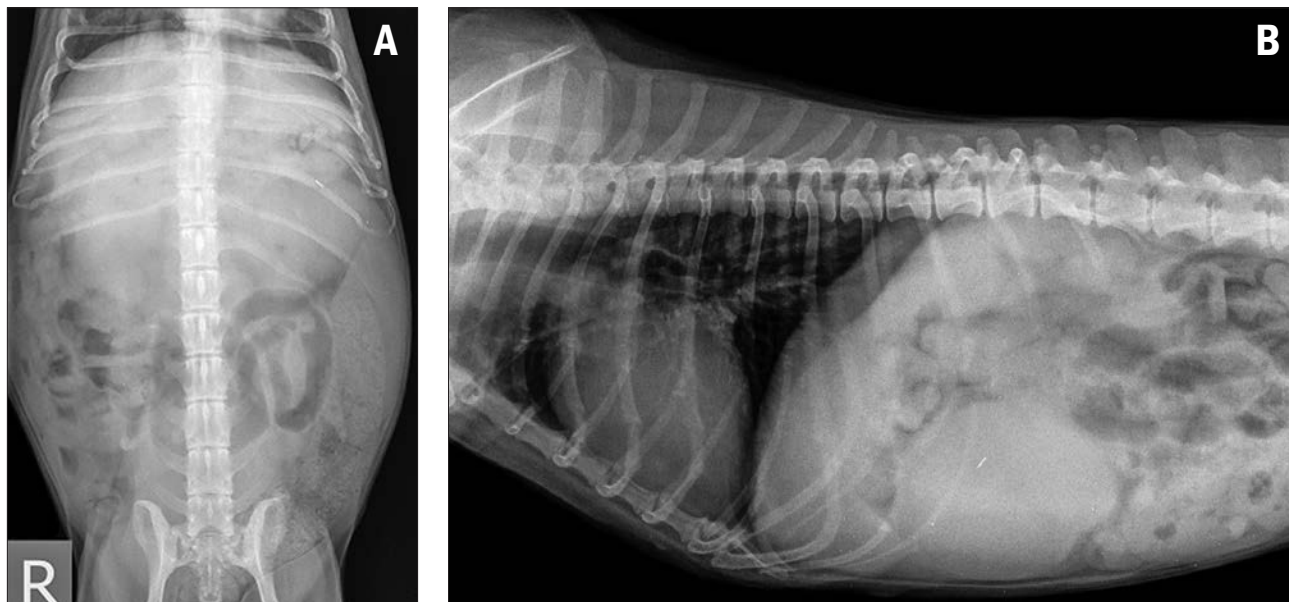
dożylnym, następnie 5% roztwór glukozy, osiągając stężenie glukozy w surowicy 64 mg/dl. Celem ustabilizowania stężenia glukozy we krwi podano fosforan sodowy deksametazonu (Rapidexon 2 mg/ml) w dawce 0,5 mg/kg m.c. Suka odzyskała częściową świadomość. Podczas rutynowego badania klinicznego nie stwierdzono zmian. W badaniu palpacyjnym jamy brzusznej stwierdzono powiększenie wątroby, która wystawała poza łuki żebrów. Ośpienie pacjenta mogło jednak fałszować wynik badania bólowego. Stwierdzono zaburzenia neurologiczne: brak reakcji na zagrożenie oraz osłabienie reakcji źrenic na światło. W badaniu moczu za pomocą

Paraneoplastic hypoglycemia in dog with hepatic adenocarcinoma – a case report

Chmurska-Gąsowska M.¹, Kabała N.¹, Pietsch-Fulbiszewska A.², Przegórzewski J.³, Mucha P., University Centre of Veterinary Medicine UJ-UR, University of Agriculture in Krakow¹, Center for Experimental and Innovative Medicine, University of Agriculture in Krakow², Veterinary Surgery Dr Hau in Krakow³

This article presents a case report of hepatic adenocarcinoma in 13 years old female dog with nonspecific clinical signs like epileptic seizures and loss of consciousness caused by hypoglycemia. The diagnosis was based on clinical examination, blood test results, ultrasound and radiographic examinations. The tumor was surgically removed with appropriate normal tissue margin and the diagnosis of adenocarcinoma has been confirmed by histopathological examination. At present, the patient condition is good. Symptoms accompanying liver neoplasm are nonspecific in one third of cases. In this article, we have presented diagnostic modalities and treatment of hepatic adenocarcinoma in the dog and we have also paid attention to the need of preventive examination to increase the animal survival rate.

Keywords: liver tumor, canine, hypoglycemia.



Ryc. 1. Radiogramy jamy brzusznej psa w projekcji strzałkowej (A) i bocznej (B). Widoczny duży lity guz zlokalizowany w lewym przodobrzuszu pod łukiem żebrowym, w projekcji bocznej sięgający wysokości L2. Na zdjęciu widoczne dodatkowe żebro kręgu L1 po stronie lewej

pasków testowych stwierdzono obecność białka na poziomie jednego plusa (w skali: od –, do ++++), przy obniżonym ciężarze właściwym moczu. Wykonano rozszerzony panel badań krwi. Podstawowe parametry morfologiczne znajdowały się w granicach normy. W obrazie krwinek białych stwierdzono zwiększenie się odsetka neutrofilów pałeczkowatych oraz segmentowanych. Jonogram był prawidłowy z wyjątkiem nieznacznie podniesionego stężenia chlorków na granicy błędu. W badaniu biochemicznym surowicy krwi stwierdzono: wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST), hipoglikemię (stężenie sprzed płynoterapii) i wysoką aktywność kinazy kreatynowej (CK). Określone immunochemicznie stężenie insuliny ($< 2 \mu\text{l/ml}$) było znacząco obniżone (norma $15,0\text{--}20,0 \mu\text{l/ml}$), co wykluczyło wstępne podejrzenie insulinomy. Pozostałe parametry badania biochemicznego wykonano w pierwszym pobraniu, pozostawały w zakresie wartości referencyjnych.

Po ustabilizowaniu stanu pacjenta prowadzono dalszy wywiad, z którego wynikało, że w ostatnim czasie występowała polidypsja i poliuria, prowadzące do mimowolnego oddawania moczu. Wcześniejsze badania krwi i moczu wykonywane u pacjenta w związku z objawem polidypsji i poliurii nie wykazywały żadnych nieprawidłowości z wyjątkiem obniżenia ciężaru właściwego moczu. Dlatego postawiono rozpoznanie nietrzymania moczu tła hormonalnego i wdrożono suplementację hormonów preparatem zawierającym estriol 1 mg/ tabl. (Incurin).

Ponieważ badanie ultrasonograficzne było możliwe dopiero następnego dnia, a wyniki badania biochemicznego krwi były niecharakterystyczne, zdecydowano

się na wykonanie testu stymulacji ACTH. Choroba Addisona może być przyczyną tak znacznej, zagrażającej życiu hipoglikemii. Wynik testu stymulacji ACTH dał wynik prawidłowy, czym wykluczono chorobę Addisona.

W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono splenomegalię średniego stopnia, położenie śledziony było prawidłowe z nieznacznym przesunięciem poza linię środkową na stronę prawą przodobrzusza. Mięsz narządu był jednorodnie echogeniczny, naczynia żyłne poszerzone, obraz opowiadał zastojowi biernemu krwi. We wnętrzu naczyniowej uwidoczniło obecność hiperechogenicznych tworów, będących prawdopodobnie depozytami metabolicznymi. Wątroba była znacząco powiększona, wystając daleko poza łuk żebrowy po obu stronach. W obwodowej części płata lewego uwidoczniło guz o niemiernalnej wielkości, o niejednorodnej strukturze, z licznymi ogniskami heteroechogenicznymi. W obu nerkach wykryto zmiany wsteczno-wytwórcze, a także ognisko zawałowe w korze nerki prawej i niewielkiego stopnia poszerzenie miedniczki nerkowej. Nie stwierdzono obecności patologicznych struktur w pozostałych narządach jamy otrzewnej oraz przestrzeni pozaotrzewnowej.

Z uwagi na dobry stan psa, zdecydowano o podjęciu interwencji chirurgicznej. Przed zabiegiem zbadano czynniki krzepnięcia krwi, uzyskując wynik prawidłowy oraz wykonano badanie rentgenowskie w celu wykluczenia obecności zmian przerzutowych w klatce piersiowej. W badaniu tym stwierdzono zaostrowienie rysunku oskrzelowego, odczyn odoskrzelowy (wynikające z wieku pacjenta) oraz powiększenie sylwetki serca, unoszącego

tchawicę dogrzbietowo. Nie uwidoczniło zmian sugerujących obecność przerzutów. Badanie jamy brzusznej w dwóch ortogonalnych projekcjach potwierdziło obecność kulistego tworów, widocznego w przodo- i śródbrzuchu, blisko powłok ciała w projekcji bocznej oraz po stronie lewej, za żołądkiem, sięgającego doogonowym aspektem do wysokości drugiego kręgu lędźwiowego w projekcji strzałkowej (ryc. 1).

Zabieg chirurgiczny

Zabieg wykonano z wykorzystaniem kombinowanego znieczulenia infuzyjnego i wziewnego, z zewnątrzoponowym zniesieniem bólu. Po uzyskaniu dostępu chirurgicznego przez kresę białą, stwierdzono obecność zmiany obejmującej ok. 2/3 lewego płata wątroby. Dokonano częściowej resekcji płata za pomocą pętlowego szwu tnącego, po czym na tępo odseparowano za pomocą palców zmienioną część płata, z zachowaniem marginesu zdrowej tkanki (ryc. 2). Niewielkie krwawienia zatamowano, zakładając przewiązki z włóknistego multiflamentu 3-0. Jamę brzuszną przepłukano sterylnym podgrzanym do temperatury ciała roztworem Ringera. Tkaniki zamknięto rutynowo.

Wynik badania histopatologicznego

W badaniu histopatologicznym stwierdzono masę tkankową zbudowaną z komórek nabłonkowych, ułożonych w grupy i beleczki oraz zatopioną w umiarkowanej ilości zębów włóknisto-naczyniowego. Komórki posiadały umiarkowaną ilość kwasochłonnej cytoplazmy, okrągłe lub owalne jądra z wydatnymi 1–2 jąderkami. Anizocytoza z anizokariozą występowały

w stopniu minimalnym do umiarkowanego. Indeks mitotyczny wynosił 4 mitozy na 10 w dużym polu widzenia (high power field – HPF). Na podstawie obrazu mikroskopowego rozpoznano gruczolakoraka, jednak nie określono dokładnego pochodzenia histogenetycznego (nie wykonano badań immunohistochemicznych). Zastugowano, że jeśli zmiana była zmianą pojedynczą, jest bardzo prawdopodobne, że nowotwór ma charakter pierwotny, czyli jest pochodzenia wątrobowego.

Okres rekonwalescencji

Okres rekonwalescencji suka przechodziła bardzo dobrze. Celem usprawnienia regeneracji wątroby wprowadzono lek zawierający asparaginian L-ornityny. Stężenie glukozy ustabilizowało się w granicach normy (> 80 mg/dl). Nie powtórzyły się już ataki drgawkowe oraz ustąpiła polidypsja i poliuria. Wykonano badanie kontrolne krwi, w którym stwierdzono spadek liczby leukocytów, z równoczesnym wzrostem odsetka neurofilów pałeczkowatych. Poza aktywnością GLDH (18 IU/l), parametry biochemiczne oceniane w surowicy pozostawały w zakresie normy. Po 5 tygodniach od zabiegu wykonano kontrolne badanie USG. Stwierdzono, że pozostałe płaty wątroby były powiększone, ale o jednorodnej echogeniczności (ryc. 3). Nie znaleziono tworów sugerujących przerzuty nowotworowe, a jedynie obecność dodatkowego ogniska zawałowego w korze nerki lewej oraz miejscowe zgrubienie ściany pęcherza moczowego, obejmującego błonę śluzową i podśluzową w aspekcie dogrzbietowym (ok. 5,5 mm, przy 1,5–1,7 mm ściany niezmięnionej).

Pies pozostaje pod opieką lekarzy. Mijają już 3 miesiące i suka czuje się bardzo dobrze. Ustąpiły wszelkie objawy, w tym



Ryc. 2. Zdjęcie guza po częściowej lobektomii z zachowaniem marginesu zdrowych tkanek

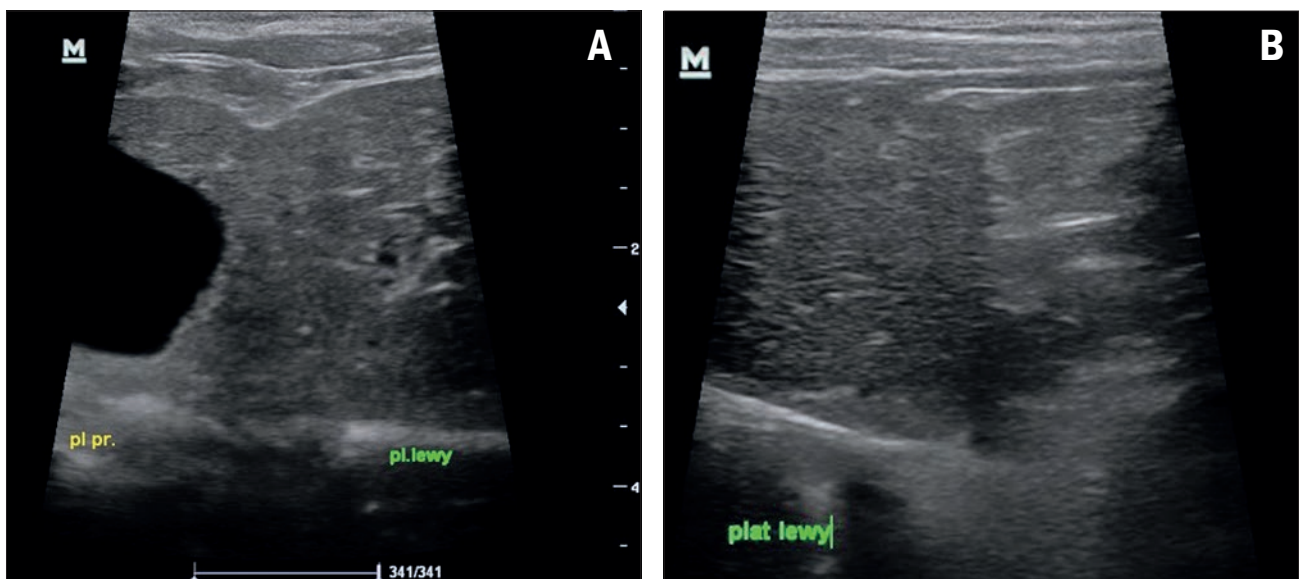
polidypsja i poliuria. Zalecono regularne badania krwi i wykonywanie badania ultrasonograficznego jamy brzusznej przez pierwszy rok co kwartał, a następnie co pół roku.

Omówienie przypadku

Objawy kliniczne nowotworów wątroby

Objawy kliniczne nowotworów wątroby są nieswoiste. Czasem psy w ogóle nie wykazują objawów chorobowych, a zmiany na wątrobie odkrywane są przypadkowo. Liptak i wsp. (1) stwierdzili, że aż 1/3 przypadków gruczolakoraka wątroby przebiega bezobjawowo. Może występować ogólne pogorszenie aktywności zwierzęcia,

osłabienie, utrata masy ciała, poliuria i polidypsja, wymioty, wodobrzusze, biegunki, bóle brzucha czy objawy neurologiczne, podobnie jak w prezentowanym przypadku (1, 2, 3). Te ostatnie mogą być wynikiem hipoglikemii lub encefalopatii wątrobowej. Badaniem palpacyjnym jamy brzusznej można stwierdzić powiększenie powłok brzusznych spowodowane wodobrzuszem lub zmianami rozrostowymi w powiększonej wątrobie. Pierwotne nowotwory wątroby występują u psów rzadko, najczęściej dotyczą zwierząt powyżej 10 roku życia i stanowią 0,6–1,5% wszystkich nowotworów spotykanych u tego gatunku zwierząt (2, 4). Van Sprudel i wsp. (4) przebadali immunohistochemicznie i histopatologicznie 106 przypadków pierwotnych nowotworów wątroby.



Ryc. 3. Ultrasonogramy wątroby po resekcji płata. A. Porównanie płatów prawego i lewego o prawidłowej, jednorodnej echogeniczności; po stronie prawego płata widoczny pęcherzyk żółciowy wypełniony bezechową żółcią. B. Brzeg płata lewego po resekcji

Najwięcej przypadków, bo aż 82 (77%) stanowiły nowotwory wątrobowokomórkowe. Rak wątrobowokomórkowy (hepatocellular carcinoma – HCC) przyjmuje najczęściej postać jednego, dużego guza (tzw. massive form; 2). Co ciekawe, zdecydowanie częściej guz ten dotyczy lewego płata wątroby (1, 2). Inne postaci nowotworów wątroby mogą przybrać postać licznych, rozproszonych w mięszu wątroby guzków (nodule form) albo rozległego nacieku, w którym granice ognisk tkanki zmienionej nowotworowo są zatarte (diffuse form; 1, 4, 5, 6).

Diagnostyka laboratoryjna

Wyniki badania hematologicznego i biochemicznego krwi w przebiegu nowotworów wątroby mogą być niespecyficzne. Proces nowotworowy może przebiegać z umiarkowaną niedokrwistością normocytarną i normochromatyczną oraz leukocytozą. U ponad 60% psów ze stwierdzonym rakiem wątrobowokomórkowym występuje niedokrwistość nieregeneratywna. Liptak i wsp. (1) wykazali, że u 46,2% psów z HCC występuje trombocytoza o nieznanym podłożu. Zaburzenia ze strony układu krzepnięcia występują tylko u ok. 21% pacjentów. Jednak zawsze przy podejrzeniu raka wątrobowokomórkowego należy wykonać pełny koagulogram, w szczególności jeśli pacjent jest przygotowywany do zabiegu usunięcia nowotworu (6).

Hipoglikemia jako zespół paranowotworowy najczęściej występuje w przebiegu insuliny, ale może towarzyszyć także innym nowotworom zarówno nabłonkowym, jak i mezenchymalnym (7). Opisano przypadki występowania tego zespołu paranowotworowego w przebiegu: nowotworów mięśni gładkich, przerzutów raka sutka, białaczki limfocytarnej, 9) czy czerniaka jamy ustnej, naczyniakomiesaka śledziony i nowotworów wątroby (8, 9). Niskie stężenie glukozy w obecności zmian nowotworowych wątroby występuje najczęściej w raku wątrobowokomórkowym (6). W badaniach przeprowadzonych u 48 psów z tym nowotworem hipoglikemia występowała w 4,8% przypadkach (1). Wypij i wsp. (6), prowadząc badania nad nowotworami wątroby i przewodów żółciowych, wykazali, że hipoglikemia może być jedynym objawem przedmiotowym w <5% przypadków raka wątrobowokomórkowego. Patomechanizm powstawania hipoglikemii w nowotworze wątrobowokomórkowym u ludzi został dobrze poznany. W przebiegu nowotworu wątrobowokomórkowego u ludzi dochodzi do wydzielania insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-II, zwiększenia wykorzystania glukozy przez szybko dzielące się komórki nowotworu oraz zaburzenia glukoneogenezy na terenie wątroby (7). Podobny mechanizm został opisany przez Zini i wsp. (7) w przebiegu

HCC u psa. Potwierdzono zwiększone stężenie IGF-II w krwi w przebiegu HCC oraz wzrost produkcji tego czynnika w komórkach zmienionej wątroby i jego rolę w wywołaniu hipoglikemii (7).

Znaczący odsetek psów z nowotworami wątroby wykazuje w badaniach surowicy wzrost aktywności enzymów wątrobowych: aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginowej (AST), fosfatazy zasadowej (ALP) i gamma-glutamylotransferazy (GGT; 1, 2, 7). Najczęściej występuje podniesienie aktywności AST i ALT, ponadto podniesienie aktywności więcej niż jednego z enzymów wątrobowych występuje w 90% przypadków (1). Fukui i wsp. (10) badali poszczególne frakcje ALP w przebiegu HCC u psów. W swoim badaniu oznaczyli izoenzymy w surowicy, płynie otrzewnym oraz w homogenacie guza nowotworowego. Stężenie izoenzymu wątrobowego (LALP) było podniesione w surowicy, płynie z jamy otrzewnej, ale niskie w samym guzie. Odwrotnie przedstawiała się sytuacja z izoenzymem kostnym (BALP) i fosfatazą zasadową stymulowaną poziomem kortykosteroidów (CALP). Stężenie obu było wysokie w tkance nowotworu. Dalsze badania wykazały ostatecznie, że CALP jest formą związaną bezpośrednio z HCC (10). Przyczyną wzrostu aktywności enzymów wątrobowych w surowicy jest prawdopodobnie reakcja ze strony mięszu wątroby wtórnie do obecności guza. Hipocholesterolemia występuje rzadko, a występujące zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych prowadzą do uwalniania cytokin (1). Wyniki badania moczu są niespecyficzne. U niektórych osobników w związku z polidipsją pojawia się poliuria, u 7% psów z pierwotnymi nowotworami wątroby moczu jest hipostenuryczny, a u 13% izostenuryczny.

Alfa-fetoproteina (AFP) jest białkiem występującym w organizmie ssaków w życiu płodowym, ale także w niektórych chorobach nowotworowych, w tym w pierwotnych nowotworach wątroby. U psów jest ona wykorzystywana jako marker nabłonkowych nowotworów wątroby (11, 12). Stwierdzono, że stężenie tego białka w surowicy zdrowych psów jest niższe niż 70 ng/ml (11). W przypadku 75% psów z HCC stężenie AFP w surowicy zdecydowanie wzrasta, osiągając wartości powyżej 1400 ng/ml (11, 12). Sprawdzano również stężenie AFP po zabiegu lobektomii u zwierząt ze stwierdzonymi nowotworami wątroby. Stężenie AFP gwałtownie spadało po procedurze chirurgicznej, a szybkość spadku AFP po zabiegu lobektomii była dobrym wskaźnikiem prognostycznym, wprost proporcjonalnym do rokowania (11). Metodą oznaczania AFP jest test immunoenzymatyczny ELISA i metoda radioimmunologiczna (RIA). Yamada i wsp. (11) opracowali przeciwciężła anty-AFP swoiste dla psa. Są one

zdecydowanie bardziej swoiste dla tego gatunku niż wcześniej wykorzystywane przeciwciężła ludzkie (11, 12). Powyższy parametr można oznaczyć w laboratoriach weterynaryjnych w naszym kraju.

Diagnostyka obrazowa

Diagnostyka obrazowa jest ważna w ocenie zmian rozsianych i ogniskowych wątroby (13, 14). Radiografia klasyczna oraz ultrasonografia służą jako badanie przesiewowe, pozwalające na wykrycie zmian i ich opisanie, jednak często uzyskane obrazy są niespecyficzne. W badaniu rentgenowskim można wykazać uogólnione powiększenie wątroby oparte na ocenie subiektywnej i zależne od wielu czynników. Zmiany ogniskowe powodują zniekształcenie wątroby i przesunięcie narządów. Rozpoznanie różnicowe obejmuje nowotwory pierwotne i przerzutowe, ropnie, ziarniniaki oraz torbiele wątroby (15, 17). Ultrasonografia jest techniką czułą, umożliwiającą wykrywanie nawet niewielkich zmian i najczęściej wykorzystywaną w diagnostyce zmian ogniskowych (18), jednak zależną od doświadczenia badającego, stąd wyniki mogą być nieobiektywne (13). Pozwala uwidocznienie torbiele, ropnie, nowotwory, ziarniniaki zapalne, krwinki, rozrost guzkowy, pozaszpikowe ogniska hemopoety (13, 15). Badanie ultrasonograficzne umożliwia także wykrywanie innych nieprawidłowości, jak limfadenopatia, obecność wolnego płynu, zmiany w innych narządach, np. śledzionie, podnoszące prawdopodobieństwo występowania zmian złośliwych, podczas gdy obecność samych guzków wskazywać może na hepatopatię wodniczkową, wynikającą z nadczynności kory nadnerczy, sterydoterapii czy cukrzycy (19). Wygląd guzków odpowiadający tarczy strzeleckiej w większości przypadków wskazuje na agresywny typ zmiany, choć może się pojawiać także w przypadku nowotworów łagodnych, stąd nie może być wykorzystywany jako czynnik prognostyczny (20). Jak podaje w swej pracy Szurowska (21), guzki HCC mniejsze niż 3 cm, o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego są w badaniu ultrasonograficznym hipoechogenne; ogniska heteroechogenne odpowiadają rakom pierwotnym wątroby ze zmianami wstecznymi, natomiast zmiany hiperechogenne z hipoechogenym rąbkim na obwodzie mogą sugerować rozrost HCC w guzku dysplastycznym. W badaniu USG echogeniczność raka pierwotnego wątroby może być podwyższona, obniżona lub izoechogeniczna względem otaczającego mięszu o zmienionej architektonice.

Dzięki użyciu metody obrazowania metodą kolorowego Dopplera, badanie ultrasonograficzne umożliwia również ocenę unaczynienia i rozróżnienia zmian naciekowych obejmujących naczynia krwionośne

od zakrzepów (18). Ocena przepływu tętniczego i wrotnego może być uzupełniona obrazowaniem ultrasonograficznym z kontrastem, badaniem tomograficznym z kontrastem oraz rezonansem magnetycznym z użyciem kontrastu lub bez (22).

W medycynie weterynaryjnej prowadzone są badania nad zastosowaniem USG z kontrastem (23, 24), w którym wykorzystuje się różnice wzmocnienia obrazu w fazach tętniczej, żylniej oraz opóźnionej, do lepszego różnicowania zmian łagodnych od złośliwych (25). W przypadku HCC u psów obserwowano różnorodność obrazów w fazie mięszowej, o nieregularnym, niecałkowitym lub częściowym wzmocnieniu, jednak każdorazowo zmiany wykazywały echogeniczność obniżoną w stosunku do otaczającego mięszu (26). Obecnie rośnie dostępność dla sektora weterynaryjnego tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego umożliwiających uzyskanie rekonstrukcji wielopłaszczyznowych oraz trójwymiarowych, szczególnie przydatnych w planowaniu zabiegów chirurgicznych (14, 15, 27, 28). W badaniu zmian guzowatych, podobnie jak u ludzi (21), wykorzystuje się u zwierząt wielofazową spiralną CT, tzn. badanie w fazie natywnej – przed podaniem środka kontrastującego, w fazie tętniczej, po podaniu kontrastu oraz w fazie żylniej. Jako nowotwór bogato unaczyniony HCC ulega wzmocnieniu we wczesnej fazie tętniczej, u ludzi w czasie 2–40 s po podaniu kontrastu. W fazie żylniej po ok. 50–90 s, ulega szybkiemu wyrównaniu pochłaniania i hipotenuacji, natomiast mięsz wzmocnieniu, stąd niewłaściwe skanowanie może powodować przeoczenie niektórych zmian (18). Teshima i wsp. (29) potwierdzili taki rozkład u zwierząt, gdzie w fazie przed podaniem kontrastu granice guza były słabo widoczne lub uwidoczniły się jako plackowate obszary heteroechogenne. W fazie tętniczej obserwowana jest hiperatenuacja w części centralnej lub marginalnej, pojawiać się mogą zmiany o charakterze torbieli, a także uwidaczniać się może torebka guza (30). Hipotenuacja w fazie żyły wrotnej i równowagi jest cechą odróżniającą HCC od nowotworów łagodnych i przerostu guzkowego wątroby (30). Miller i wsp. (31) określili czułość tomografii komputerowej z kontrastem na 86%, a specyficzność na 81%. Badaniem, na podstawie którego z 94% czułością istnieje możliwość rozróżnienia zmian łagodnych od złośliwych wątroby, jest rezonans magnetyczny (32). Badanie wykonywane jest z użyciem środka kontrastującego, najczęściej gadolinu, podobnie jak w tomografii komputerowej w 3 fazach (33). W badaniu rezonansem magnetycznym rak wątrobowokomórkowy typowo uwidaczniany jest jako hipointensywny w obrazach T1-zależnych i hiperintensywny w obrazach T2-zależnych (34).

Biopsja wątroby i badanie histopatologiczne

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą USG pozwala potwierdzić podejrzenie nowotworu wątroby w 30–60% przypadków (1, 6, 35). Metoda ta jest prosta technicznie. Może być wykonywana bez znieczulenia czy sedacji, a powikłania występują rzadko (5). Jak w każdym przypadku zastosowania tej techniki diagnostycznej, przed przystąpieniem do badania należy wykonać badania parametrów krzepnięcia krwi (35). Wielu praktyków rezygnuje jednak z tego etapu diagnostyki, wychodząc z założenia, że w przypadku zmian litych, ograniczonych, najlepszą metodą jest laparotomia z zabiegiem lobektomii, czym poza usunięciem nowotworu uzyskuje się materiał histopatologiczny do dalszego badania. Przy zmianach rozsiałych można rozpatrywać biopsję bądź pobranie wycinka zmienionej wątroby. W przypadku HCC wynik badania histopatologicznego koreluje pozytywnie z badaniem cytologicznym w 70–100% zmian (1, 36). Komórki raka wątrobowokomórkowego wyglądem przypominają hepatocyty (5). W obrazie można stwierdzić atypowe jądra z zaburzeniem stosunku jądro/cytoplazma na korzyść tego pierwszego (5). Zaznacza się anizokarioza. Jąderka są najczęściej pojedyncze, ale znacznych rozmiarów (5, 37). Niektóre formy HCC są trudne do odróżnienia w badaniu cytologicznym od gruczolaków, ze względu na częste występowanie komórek o nieznacznej atypii komórkowej. W przypadku raków wywodzących się z nabłonka przewodów żółciowych komórki układają się w skupiskach i cechuje je atypia komórkowa i jądrowa, a same komórki są mniejsze niż w przypadku HCC (5). W badaniu histopatologicznym raki wątrobowokomórkowe przedstawiają się jako dobrze odgraniczone zmiany rozrostowe, często o budowie beleczkowatej, z dobrze zróżnicowanymi hepatocytami, na włóknistotaczyniowym podścielisku. Niekiedy wewnątrz masy znajdują się jamy wypełnione krwią. Niektóre formy naciekają mięsz

narządu i wykazują niewielkie różnicowanie komórek. Sprundel i wsp. (4) w badaniu retrospektywnym pierwotnych raków wątroby wykazali również występowanie u psów zmian zwłókniających z komponentem podścieliska włóknistego i z przewodzikową proliferacją o cechach złośliwości (4). Niekiedy trudne jest rozróżnienie pomiędzy pierwotnymi nowotworami wątroby a zmianami o charakterze przerzutowym (37). Bardzo cennym diagnostycznie badaniem jest barwienie immunohistochemiczne, dzięki któremu można postawić ostateczne rozpoznanie uwzględniające pochodzenie nowotworu. W przypadku nowotworów wątroby wykorzystuje się następujące przeciwciała: cytokeratyna 19 (K19), HepPar-1, CD10, EMA/MUC-1, NSE i Cg-A (4).

Postępowanie terapeutyczne

Postępowaniem z wyboru w przypadku ogniskowych zmian rozrostowych w wątrobie jest leczenie chirurgiczne. Lobektomia częściowa lub całkowita powinna być wykonana z zachowaniem marginesu zdrowego mięszu wątroby (1). Dzięki olbrzymim zdolnościom regeneracyjnym wątroby, bez uszczerbku na zdrowiu pacjenta, można usunąć znaczną część narządu (38). Zabieg chirurgiczny jest bezpieczną formą leczenia, śmiertelność nie przekracza 5% (1), a najczęstsze komplikacje to krwawienie śródoperacyjne o różnym nasileniu związane z kruchością naczyń układu wrotnego oraz występowaniem choroby układowej, skutkującej zaburzeniami krzepliwości krwi u 93% psów oraz 82% kotów (39). W badaniu Liptaka i wsp. (1) odsetek komplikacji wynosił 28,6%. Czas przeżycia po zabiegu usunięcia guza w przebiegu HCC wynosi od 1 do 1460 dni, ze średnią 409 dni. W przypadku niepodjęcia działań chirurgicznych przy stwierdzonym HCC średnia przeżycia spada do 162 dni (od 0 do 415 dni; 1). Niekorzystnym prognostycznie czynnikiem jest znaczne przekroczenie normy parametrów wątrobowych oznaczanych w surowicy: AST i ALT. Podobnie ważnym prognostycznie czynnikiem jest umiejscowienie



Weterynaryjne Spotkania Dermatologiczne - Konferencja

Dermatologia Koni



- **Prof. Stephen D. White BA, DVM, DACVD**
 ✓ Choroby bakteryjne, grzybicze, alergiczne, autoimmunologiczne, dziedziczne, fotoczulzenia
- **Prof. Derek Knottenbelt, OBE, BVM&S, DVMS, DipECEIM, MRCVS**
 ✓ Sarkoidy, choroby kopyt
- **Dr n. wet. Piotr Wilkołek**
 ✓ Diagnostyka alergologiczna



09-10 marca 2018 roku, Lublin

Więcej informacji wkrótce

Kontakt:
wetynaria.lublin@gmail.com

Zakład Diagnostyki Klinicznej i Dermatologii Weterynaryjnej
Zakład Chorób Wewnętrznych Zwierząt Gospodarskich i Koni
Lubliński Instytut Lekarsko-Weterynaryjny

samego nowotworu, obecność guza w lewym płacie wątroby daje większe szanse na długie przeżycie po zabiegu lobektomii. Nie wykazano zależności pomiędzy długością przeżycia a wielkością zmiany rozrostowej czy stopniem zróżnicowania nowotworu (1). Postępowanie pooperacyjne powinno uwzględniać regularne badania biochemiczne krwi, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i rentgenowskie klatki piersiowej, co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6 miesięcy (1). Leczenie chirurgiczne zalecane jest również jako postępowanie paliatywne, przy obecności nowotworów rozsianych. Przy braku możliwości usunięcia wszystkich zmian wykonuje się resekcję zmian pękających, groźących krwotokiem zagrażającym życiu (5). Do tej pory leczenie innymi metodami nie było zalecane. Radioterapię określano jako zbyt agresywną metodę ze względu na niekorzystny wpływ na wątrobę oraz pozostałe narządy jamy otrzewnej (38). Mori i wsp. (40) przeprowadzili badania nad zastosowaniem konwencjonalnej trójwymiarowej konformalnej radioterapii 3D-CRT u sześciu psów ze zdiagnozowanym HCC, u których zabieg lobektomii nie był możliwy (40). Zastosowano akcelerator linearny, po wcześniejszym określeniu pozycji i wielkości nowotworu poprzez tomografię komputerową z kontrastem. Miejsce napromieniowania określono z zachowaniem marginesu 0,5 cm wokół zmiany. Pacjenci otrzymywali dawki 6–10 grejów (Gy) na frakcję, w odstępach kilkudniowych (frakcjonowanie konwencjonalne). Pełna dawka promieniowania wynosiła 18–27 Gy. Czas przeżycia pacjentów po radioterapii wynosił średnio 534 dni (281–1057). Uszkodzenie prawidłowego miększu wątroby radioterapią wystąpiło tylko u jednego pacjenta i nie stanowiło dla niego zagrożenia, a co ważniejsze, było odwracalne. Jak sami naukowcy zaznaczają, wyżej opisana metoda leczenia HCC wymaga jeszcze dalszych badań (40). W przypadku rozsianego HCC bądź kiedy nie ma możliwości usunięcia całej zmiany, można podjąć próby chemioterapii. Elpiner i wsp. (41) opracowali algorytm chemioterapii dla psów z nieoperacyjnym HCC. Badanie przeprowadzono na grupie 18 psów z różnymi typami morfologicznymi HCC (4 masywne raki, 10 guzkowych, 4 rozsiane). Podawano gemcitabinę w dawce 350–400 mg/m² co 7 dni przez 5 tygodni. Objawy niepożądane, które występowały u pacjentów, to wymioty, anoreksja i biegunka. W dwóch przypadkach pojawiła się nasilona neutropenia. Piętnaście psów przeszło pełny cykl. Średnia przeżycia po terapii osiągnęła 983 dni (62–1339). Przynajmniej zgonu połowy psów z grupy badawczej był HCC bądź jego przerzuty. Dzięki dobrej tolerancji chemioterapii z zastosowaniem gemcitabiny oraz

zadowalającego okresu przeżycia pacjentów, terapia została oceniona jako dobrze rokująca (41).

W ostatnich latach pojawiły się prace, których wyniki zmieniły algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z nieoperacyjnymi nowotworami wątroby, jednak metody te nie są dostępne w naszym kraju i wymagają dalszych badań. W przypadku zmian rozrostowych wątroby najważniejsze jest wczesne wykrycie nowotworu, które ze względu na mało specyficzne objawy jest trudne. Z tego względu bardzo ważne jest objęcie starszych pacjentów regularnymi badaniami profilaktycznymi, w szczególności ultrasonograficznym jamy brzusznej oraz badaniami laboratoryjnymi krwi. Należy też pamiętać, że w przypadku pacjentów z hipoglikemią niewynikającą z choroby trzustki, nowotwór wątroby powinien znaleźć się na wysokim miejscu w diagnostyce różnicowej.

Piśmiennictwo

- Liptak J.M., Dernell W.S., Monnet E., Powers B.E., Bachand A.M., Kenney J.G., Withrow S.J.: Massive hepatocellular carcinoma in dogs: 48 cases (1992–2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2004, **225**, 1225–1230.
- Patnaik A., Khurvitl I., Lieberman P.H., Johnson G.F.: Canine Hepatocellular Carcinoma. *Vet. Pathol.* 1981, **18**, 427–438.
- Kinsey J.R., Gilson S.D., Hauptman J., Mehler S.J., May L.R.: Factors associated with long-term survival in dogs undergoing liver lobectomy. *Can. Vet. J.* 2015, **56**, 598–604.
- Van Sprundel R.G.H.M., Van den Ingh T.S.G.A.M., Guscetti F., Kershaw O., Kanemoto H., Van Gils H.M., Rothuizen J., Roskams T., Spee B.: Classification of primary hepatic tumours in the dog. *Vet. J.* 2013, **197**, 596–606.
- Sapierzyński R.: Nowotwory układu pokarmowego u psów. *Zycie Wet.* 2006, **81**, 388–395.
- Wypij J., Fan T.M., De Lorimier L.P.: Primary hepatic and biliary tract tumors in dogs and cats: An overview. *Vet. Med.* 2006, **101**, 384–394.
- Zini E., Glaus T.M., Minuto F., Arvigo M., Hauser B., Reusch C.E.: Paraneoplastic hypoglycemia due to an insulin-like growth factor type-II secreting hepatocellular carcinoma in a dog. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 193–195.
- Beaudry D., Knapp D.W., Montgomery T., Sandusky G.S., Morrison W.B., Nelson R.W.: Hypoglycemia in four dogs with smooth muscle tumors. *J. Vet. Intern. Med. Am.* 1995, **9**, 415–418.
- Leifer C.E., Peterson M.E., Matus R.E., Patnaik A.K.: Hypoglycemia associated with nonislet cell tumor in 13 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1985, **186**, 53–55.
- Fukui Y., Sato J., Sato R., Yasuda J., Naito Y.: Canine serum thermolabile alkaline phosphatase isoenzyme from a dog with hepatocellular carcinoma. *J. Vet. Med. Sci.* 2006, **68**, 1129–1132.
- Yamada T., Fujita M., Kitao S., Ashida Y., Nishizono K., Tsuchiya R., Shida T., Kobayashi K.: Serum alpha-fetoprotein values in dogs with various hepatic diseases. *J. Vet. Med. Sci.* 1999, **61**, 657–659.
- Loweth L.A., Gillett N.A., Chang I.Y., Muggenburg B.A., Boecker B.B.: Detection of serum alpha-fetoprotein in dogs with hepatic tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991, **199**, 735–741.
- Billir D.S., Blackwelder T.: Hepatic ultrasonography: a valuable tool in small animals. *Vet. Med.* 1998, **93**, 646–653.
- Glassman A.B.: Hepatobiliary imaging: imaging modalities. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1990, **20**, 56–59.
- Thrall D.: *Diagnostyka radiologiczna w weterynarii*. Elsevier Urban & Partner, 2010.
- Evans S.M.: The Radiographic Appearance Of Primary Liver Neoplasia In Dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2005, **28**, 192–196.
- Root C.R.: Abdominal Masses: The Radiographic Differential Diagnosis. *Vet. Radiol. Ultrasound* 1974, **15**, 26–43.
- Befeler A.S., Di Bisceglie A.M.: Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002, **122**, 1609–1619.

- Guillot M., D'Anjou M.A., Alexander K., Bédard C., Desnoyers M., Bearegard G., Del Castillo J.R.E.: Can sonographic findings predict the results of liver aspirates in dogs with suspected liver disease? *Vet. Radiol. Ultrasound* 2009, **50**, 513–518.
- Cuccovillo A., Lamb C.R.: Cellular features of sonographic target lesions of the liver and spleen in 21 dogs and a cat. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2002, **43**, 275–278.
- Szurowska E., Nowicki T., Studniarek M.: Diagnostyka obrazowa raka pierwotnego wątroby. *Onkol. Prakt. Klin.* 2011, **7**, 73–83.
- Murakami T., Imai Y., Okada M., Hyodo T., Lee W.J., Kim M.J., Kim T., Choi B.L.: Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: toward improved treatment decisions. *Oncology* 2011, **81**, 86–99.
- Irausquin R.A., Scavelli T.D., Corti L., Stefanacci J.D., DeMarco J., Flood S., Rohrbach B.W.: Comparative evaluation of the liver in dogs with a splenic mass by using ultrasonography and contrast-enhanced computed tomography. *Can. Vet. J.* 2008, **49**, 46–52.
- Kutara K., Asano K., Kito A., Teshima K., Kato Y., Sasaki Y., Edamura K., Shibuya H., Sato T., Hasegawa A., Tanaka S.: Contrast harmonic imaging of canine hepatic tumors. *J. Vet. Med. Sci.* 2006, **68**, 433–438.
- O'Brien R.T.: Improved detection of metastatic hepatic hemangiosarcoma nodules with contrast ultrasound in three dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2007, **48**, 146–148.
- Nakamura K., Takagi S., Sasaki N., Bandula Kumara W.R., Murakami M., Ohta H., Yamasaki M., Takiguchi M.: Contrast-enhanced ultrasonography for characterization of canine focal liver lesions. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2010, **51**, 79–85.
- Wisner E., Zwingenberger A.: *Atlas of Small Animal CT and MRI*. Wiley-Blackwell, 2015.
- Schwarz T., Saunders J.: *Veterinary Computed Tomography*. Wiley-Blackwell, 2011.
- Teshima T., Matsumoto H., Shigihara K., Sawada H., Michishita M., Takahashi K., Koyama H.: Hepatocellular carcinoma in a young dog. *Can. Vet. Journal. La Rev. vétérinaire Can.* 2013, **54**, 845–848.
- Fukushima K., Kanemoto H., Ohno K., Takahashi M., Nakashima K., Fujino Y., Uchida K., Fujiwara R., Nishimura R., Tsujimoto H.: CT characteristics of primary hepatic mass lesions in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2012, **53**, 252–257.
- Miller W.J., Baron R.L., Dodd 3rd G.D., Federle M.P.: Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients. *Radiology* 1994, **193**, 645–650.
- Clifford C.A., Pretorius E.S., Weisse C., Sorenmo K.U., Drobatz K.J., Siegelman E.S., Solomon J.A.: Magnetic Resonance Imaging of Focal Splenic and Hepatic Lesions in the Dog. *J. Vet. Intern. Med.* 2004, **18**, 330–338.
- Oliva M.R., Saini S.: Liver cancer imaging: Role of CT, MRI, US and PET. *Cancer Imaging* 2004, **4**, 42–46.
- Krinsky G., Lee V.S., Theise N.D., Weinreb J.C., Rofsky N.M., Diflo T., Teperman L.W.: Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explanation correlation. *Radiology* 2001, **219**, 445–454.
- Kerwin S.C.: Hepatic aspiration and biopsy techniques. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pr.* 1995, **25**, 275–291.
- Roth L.: Comparison of liver cytology and biopsy diagnoses in dogs and cats: 56 cases. *Vet. Clin. Pathol.* 2001, **30**, 35–38.
- Ramaiah S.K., Alleman A.R.: Cytologic Evaluation of the Liver: Aspiration Findings and Limitations. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 2002, **24**, 798–810.
- Morris J., Dobson J.: *Onkologia małych zwierząt*. SIMA WLW: Warszawa, 2003, 141–144.
- May L.R., Mehler S.J.: Complications of Hepatic Surgery in Companion Animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2011, **41**, 935–948.
- Mori T., Ito Y., Kawabe M., Iwasaki R., Sakai H., Murakami M., Maruo K.: Three-dimensional conformal radiation therapy for inoperable massive hepatocellular carcinoma in six dogs. *J. Small Anim. Pract.* 2015, **56**, 441–445.
- Elpiner A.K., Brodsky E.M., Hazzah T.N., Post G.S.: Single-agent gemcitabine chemotherapy in dogs with hepatocellular carcinomas. *Vet. Comp. Oncol.* 2011, **9**, 260–268.