

Rak brodawkowy z nabłonka przejściowego pęcherza moczowego u psa – opis przypadku

Maciej Grzegory¹, Krzysztof Kubiak¹, Marcin Jankowski¹, Jolanta Spużak¹, Kamila Glińska-Suchocka¹, Agnieszka Hałoń², Stanisław Dzimira³

z Katedry Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów¹ i Zakładu Patomorfologii i Weterynarii Sądowej Katedra Patologii³ Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu oraz Katedry Patomorfologii Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu²

Nowotwory pęcherza moczowego stanowią około 1% wszystkich nowotworów występujących u psów i około 2% wszystkich nowotworów złośliwych, które są rozpoznawane u tego gatunku zwierząt. Większość nowotworów pęcherza moczowego występuje u psów w wieku powyżej 8 lat. Do wystąpienia zmian nowotworowych w pęcherzu moczowym bardziej predysponowane są samice, w szczególności wysterylizowane niż samce. Rasami predysponowanymi do wystąpienia nowotworów pęcherza moczowego są: airedale teriery, szkockie teriery, owczarki szetlandzkie, owczarki collie i beagle (1, 2, 3, 4). Większość nowotworów pęcherza moczowego ma charakter pierwotny (około 80% wszystkich nowotworów pęcherza moczowego) i jest pochodzenia nabłonkowego. Ponadto 80% tego typu nowotworów pęcherza moczowego na podstawie oceny histopatologicznej kwalifikowanych jest jako zmiany złośliwe, a ponad 50% z nich daje przerzuty (najczęściej do okolicznych węzłów chłonnych, płuc, wątroby, śledziony oraz kości). W przypadkach nowotworów pęcherza moczowego występujących u psów rokowanie uzależnione jest od: rodzaju nowotworu, lokalizacji zmiany nowotworowej, stopnia nacieczenia ściany pęcherza moczowego oraz występowania przerzutów (7, 8, 10, 12, 13). Złośliwe nowotwory nabłonkowe pęcherza moczowego klasyfikowane są jako: raki z nabłonka przejściowego (transitional cell carcinoma – TCC), stanowiące 75–90% wszystkich typów nowotworów występujących w pęcherzu moczowym, gruczolakoraki lub słabo zróżnicowane raki. Łagodne zmiany rozrostowe występujące w pęcherzu moczowym określane są jako brodawczaki z nabłonka przejściowego, włókniaki i mięśniaki gładkokomórkowe (2, 4, 7, 9, 10).

Opis przypadku

Do pracowni endoskopowej Katedry Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu skierowano psa, samicę, mieszańca, o ciężarze 15,2 kg, w wieku 12 lat,

niewysterylizowaną, w celu wykonania badania endoskopowego dolnych dróg moczowych. U zwierzęcia od 1,5 miesiąca występowały częstomocz z kropelkowym oddawaniem moczu, krwimocz oraz zwiększone pragnienie. Zwierzę nie wykazywało bolesności przy oddawaniu moczu. Apetyt był zachowany. Temperatura ciała, liczba oddechów oraz tętna zawierały się w zakresie normy fizjologicznej. Podczas omacywania jamy brzusznej okolica pęcherza moczowego była niebolesna, a pęcherz moczowy średnio wypełniony moczem. Dostępne do badania węzły chłonne były prawidłowe, a spojówki oraz błona śluzowa jamy ustnej i przedsionka pochwy były koloru różowego, gładkie i wilgotne. Podczas osłuchiwania klatki piersiowej stwierdzono szmer nad zastawką mitralną. W związku z powyższym u psa wykonano badanie ultrasonograficzne serca, w którym stwierdzono niedomykalność zastawki mitralnej.

Tabela 1. Wyniki badania hematologicznego i biochemicznego krwi

Parametr	Wynik badania	Zakres normy ^a fizjologicznej
Eryocyty (10 ⁹ /mm ³)	8,47 (↑)	5,5–8,0
Leukocyty (10 ³ /mm ³)	14,5	6–16,5
Hemoglobina (g/dl)	19,6 (↑)	12–18
Hematokryt (%)	54,0	37–55
Płytki krwi (10 ³ /mm ³)	263	200–580
MCV (μm ³)	64,0	60–77
MCH (pg)	23,2	19–24
MCHC (g/dl)	36,0	32–36
Limfocyty (%)	24,5	12–30
Monocyty (%)	5,4	3–10%
Granulocyty (%)	70,1	60–77%
Mocznik (mmol/l)	11,23 (↑)	3,32–7,47
Kreatynina (mmol/l)	97,89	88,4–150,3
AST (U/l)	45,8	<100
ALT (U/l)	82,0	<90
AP (U/l)	173,9	<200

Objaśnienia: (↑) – wartość powyżej normy fizjologicznej; MCV – średnia objętość krwinki czerwonej, MCH – średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej, MCHC – średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej, ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; AP – fosfataza zasadowa

^awartości referencyjne laboratorium Uni-Lab Katedry Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu

Papillary carcinoma of the bladder transitional epithelium in dog – the case presentation

Grzegory M.¹, Kubiak K.¹, Jankowski M.¹, Spużak J.¹, Glińska-Suchocka K.¹, Hałoń A.², Dzimira S.³, Department of Internal Medicine and Clinic of Diseases of Horses, Dogs and Cats¹, Department of Pathology³, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences, Department of Pathomorphology, Faculty of Medicine, Wrocław Medical University²

The aim of this paper was to present the case of urinary bladder neoplasia in dog. A mix-breed female, aged 12 year, was presented for endoscopic examination of the urinary tract. Clinical symptoms involved pollakiuria with droplet urination and hematuria. Endoscopy was performed. The proliferative lesions of uneven surface (cauliflower-like proliferation), accompanied by the brittle consistence of the bladder, were found. Histopathological examination revealed that non-invasive papillary carcinoma of low malignancy degree was responsible for the clinical signs observed in the patient.

Keywords: dog, cystoscopy, urinary bladder carcinoma.

Badania laboratoryjne krwi i moczu

W badaniu hematologicznym stwierdzono nieznaczny wzrost liczby erytrocytów oraz stężenia hemoglobiny, a w badaniu biochemicznym krwi wzrost stężenia

Tabela 2. Wynik badania moczu i osadu moczu

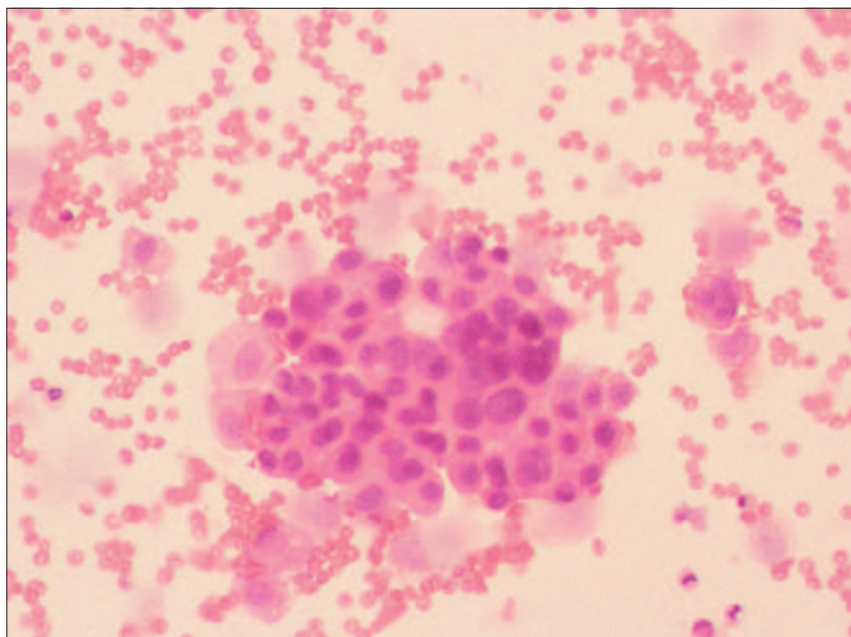
Parametr	Wartość
Ciężar właściwy	1,008 g/cm ³ (↓)
pH	7,5 (↑)
Białko	0,63 g/l (↑)
Krew	(+++)(↑)
Glukoza	(-)
Aceton	(-)
Krwinki czerwone	liczne w polu widzenia (↑)
Krwinki białe	2-4 w polu widzenia
Nabłonki płaskie	pojedyncze
Nabłonki z głębszych warstw	liczne w polu widzenia (↑)
Bakterie	liczne (↑)

(↑) - wartość powyżej normy fizjologicznej

(↓) - wartość poniżej normy fizjologicznej

mocznika. Pozostałe parametry hematologiczne i biochemiczne krwi zawierały się w zakresie normy fizjologicznej (tab. 1). Natomiast w badaniu fizykochemicznym moczu stwierdzono: obniżenie ciężaru właściwego oraz wzrost pH i stężenia białka. Z kolei w badaniu osadu moczu stwierdzono obecność licznych krwinek czerwonych, nabłonków z głębszych warstw oraz bakterii (tab. 2). Komórki nabłonkowe były atypowe i cechowały się: anizocytozą, anizokariozą oraz hiperchromazją jąder komórkowych (ryc. 1). Na podstawie badania cytologicznego osadu moczu nie można było jednoznacznie określić, czy występuje proces nowotworowy w pęcherzu moczowym. Badanie moczu w kierunku antygenu nowotworu pęcherza moczowego (test wykrywający antygeny nowotworowe w moczu psów V-BTA test) dało wynik negatywny.

Guzy w obrębie pęcherza moczowego produkują enzymy proteolityczne, które powodują degradację błony podstawnej i uwolnienie kolagenu typu IV, proteoglikanów i fibronektyny. Test V-BTA jest testem wykorzystującym aglutynację lateksową, w której miesza się próbkę moczu z odczynnikami zawierającymi cząstki lateksu opłaszczone ludzkimi IgG i czynnikami blokującymi (14, 15, 16). Jest to test jakościowy, pozwalający na wykrywanie analizowanych kompleksów glikoproteinowych i immunoglobulin, które powstają w wyniku inwazji nowotworu na błonę podstawną nabłonka przejściowego pęcherza moczowego lub w wyniku wytwarzania tych cząsteczek i kompleksów przez nowotwór. V-BTA jest testem przeznaczonym dla psów. Wynik jakościowy otrzymywany jest w ciągu kilkudziesięciu sekund. W medycynie ludzkiej używane są



Ryc. 1. Badanie cytologiczne komórek osadu moczu: atypowe komórki nabłonkowe o cechach anizocytozy, anizokariozy, miejscami z hiperchromazją jąder, duża ilość erytrocytów, pow. 200×, barwienie HE

podobne testy (BTA stat test i BTA TRAK) do wykrywania raka z nabłonka przejściowego pęcherza moczowego (16).

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej

W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono nieregularne pogrubienie ściany pęcherza moczowego. W pozostałych narządach nie stwierdzono żadnych zmian patologicznych.

Badanie endoskopowe dolnych dróg moczowych

W badaniu endoskopowym dróg wyprowadzających moczu stwierdzono: makroskopowo normotypową błonę śluzową cewki moczowej, zmiany rozrostowe o nierównej powierzchni (rozrost kalafiorowaty), konsystencji kruchej w pęcherzu moczowym oraz liczne kłaczki włókniaka w moczu wypełniającym pęcherz moczowy. Ze zmian rozrostowych pobrano biopsytaty do badania histopatologicznego.

Badanie histopatologiczne

W badaniu histopatologicznym bioptatów pobranych z pęcherza moczowego, utrwalonych w 10% zbuforowanym roztworze formaliny i barwionych hematoxyliną i eozyną stwierdzono nieinwazyjnego raka brodawkowatego pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości (non-invasive papillary urothelial carcinoma low grade – G1; ryc. 2).

Omówienie przypadku

Nowotwory wywodzące się z nabłonka przejściowego dróg moczowych stanowią większość zmian rozrostowych występujących w pęcherzu moczowym psów. Etiologia tych zmian jest wieloczynnikowa, czego dowodzą obserwacje Mutsaersa i wsp. (8). Przeprowadzone przez nich badania epidemiologiczne dotyczące psów z rakiem z nabłonka przejściowego pęcherza moczowego wykazały pewne predyspozycje, które sprzyjają rozwojowi tego typu zmian. Są to: rasa – predysponowane są: airedale teriery, teriery szkockie, owczarki szetlandzkie, owczarki collie oraz beagle; płeć – bardziej predysponowane są samice niż samce, co potwierdzają badania przeprowadzone na 102 psach z nowotworami wywodzącymi się z nabłonka przejściowego dróg moczowych, gdzie stosunek samic do samców z tymi zmianami kształtował się jak 1,7: 1,0 oraz wiek – predysponowane są psy w wieku powyżej 8 lat (2, 9, 10). Obserwacje te potwierdza opisany powyżej przypadek kliniczny, w którym raka brodawkowatego pęcherza

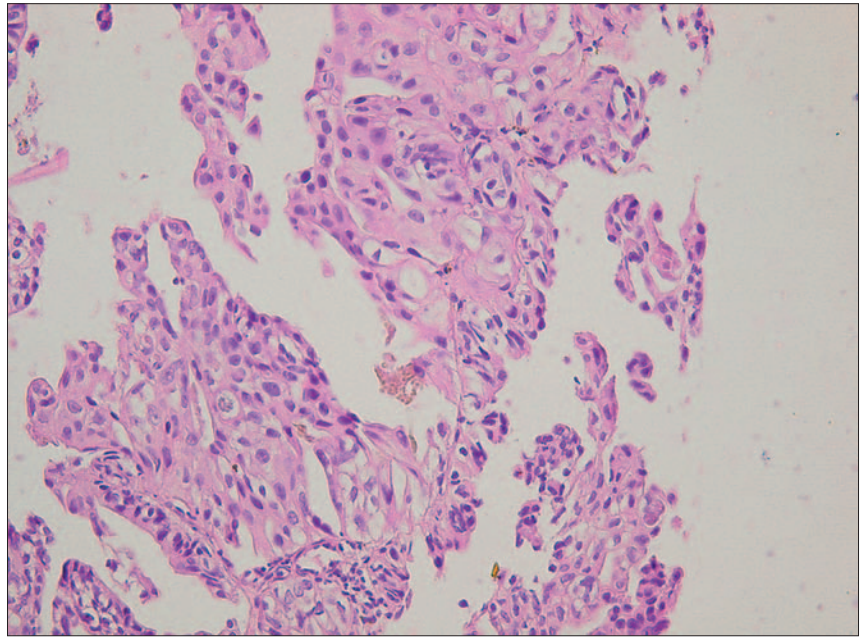
moczowego, wywodzącego się z nabłonka przejściowego dróg moczowych, stwierdzono właśnie u samicy w wieku powyżej 8 lat. Również błędy dietetyczne prowadzące do otyłości, jak i ekspozycja na herbicydy i insektycydy, mogą być czynnikami ryzyka rozwoju nowotworów, wywodzących się z nabłonka przejściowego dróg moczowych (3, 8).

Objawami klinicznymi nowotworów pęcherza moczowego są: częstomocz, krwiomocz, bolesne oddawanie moczu, bolesność okolicy pęcherza moczowego oraz utrudnione oddawanie moczu. W opisanym przypadku klinicznym dominującymi objawami klinicznymi były: częstomocz, krwiomocz oraz kropelkowe oddawanie moczu. Potwierdzają to także opisy innych autorów (1, 2, 4, 8, 9, 10).

W przypadkach raków brodawkowatych pęcherza moczowego u psów wyniki badań laboratoryjnych krwi są nieswoiste i zwykle zawierają się w granicach normy fizjologicznej (4, 10, 12). W opisanym przypadku klinicznym w badaniach hematologicznym i biochemicznym krwi stwierdzono jedynie nieznacznie podwyższoną liczbę krwinek czerwonych i stężenia hemoglobiny oraz podwyższony poziom mocznika. Zwiększony poziom mocznika mógł wynikać z utrudnionego odpływu moczu spowodowanego przez zmiany rozrostowe w pęcherzu moczowym lub był związany z niewydolnością nerek.

Badanie fizykochemiczne moczu wraz z osadem w przypadkach raków brodawkowatych pęcherza moczowego jest nieco bardziej specyficzne niż badania laboratoryjne krwi, gdyż hematuria oraz proteinuria mogą wynikać z faktu uszkodzenia błony śluzowej pęcherza moczowego przez naciek komórek nowotworowych (4, 10, 12). Niemniej jednak należy pamiętać, że krwiomocz i obecność białka w moczu może wskazywać również, np. na uraz pęcherza moczowego lub jego ciężkie zapalenie. Badanie cytologiczne komórek osadu moczu także nie daje pewnego rozpoznania, gdyż komórki nowotworowe znajduje się jedynie w 30% przypadków (4, 10). Jest to związane z tym, że zmienione nowotworowo komórki nabłonka przejściowego są trudne do zróznicowania z reaktywnymi komórkami niezmiennymi nowotworowo. Najczęściej można jedynie określić, że są atypowe, co przejawia się ich różną wielkością oraz różną wielkością i hiperchromazją jądra komórkowego.

Badanie moczu w kierunku antygeny nowotworowego pęcherza moczowego (V-BTA test) zdaniem niektórych autorów jest wysoce czułe i specyficzne. W badaniach przeprowadzonych przez Billeta i wsp. (2) czułość tej metody wynosiła 90%, a specyficzność 94,4%. Natomiast w badaniach przeprowadzonych przez Henry'ego



Ryc. 2. Obraz histopatologiczny nieinwazyjnego raka brodawkowatego pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości histologicznej – widoczna duża atypia cytologiczna i jąderka; pow. 200×, barwienie HE

i wsp. (5) czułość i specyficzność wykrywania antygeny nowotworowego pęcherza moczowego były nieco niższe i wynosiły ok. 85%. W opisanym powyżej przypadku wynik tego badania był negatywny, choć informacje w piśmiennictwie wskazują, że wyniki fałszywie ujemne są bardzo rzadko spotykane (4, 8). V-BTA testy produkowane przez firmę Polymedco są obecnie niedostępne w Polsce.

W rozpoznaniu zmian nowotworowych pęcherza moczowego najbardziej przydatnymi metodami diagnostycznymi są techniki obrazowe, takie jak np.: badania radiologiczne, ultrasonograficzne oraz endoskopowe (4, 6, 10). Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej pozwala na ocenę rozległości zmian rozrostowych w świetle pęcherza moczowego i stopień infiltracji jego ściany oraz na wykrycie ewentualnych zmian przerzutowych do regionalnych węzłów chłonnych i/lub pozostałych narządów jamy brzusznej. Z kolei badanie radiologiczne umożliwia głównie wykrycie ewentualnych przerzutów w płucach. Natomiast badanie endoskopowe pęcherza moczowego umożliwia określenie rozległości zmian w świetle narządu oraz ocenę stanu błony śluzowej. Należy podkreślić, że na podstawie zmian stwierdzonych podczas badania ultrasonograficznego lub endoskopowego można jedynie postawić wstępne rozpoznanie, które zawsze powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym. W opisanym przypadku klinicznym, na podstawie zmian stwierdzonych podczas ultrasonografii i cystoskopii podejrzewano zmianę nowotworową, a ostateczne rozpoznanie postawiono na podstawie oceny histopatologicznej bioptatów pobranych z pęcherza moczowego podczas

cystoskopii. Obserwacje te potwierdzają także badania innych autorów (4, 8, 10).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że w przypadkach występowania krwiomoczu, częstomoczu oraz kropelkowego oddawania moczu u starszych psów jako ich przyczynę zawsze należy brać pod uwagę możliwość występowania zmian nowotworowych w pęcherzu moczowym. Wykazano ponadto, że w diagnostyce zmian nowotworowych pęcherza moczowego bardzo przydatne są techniki obrazowe, a szczególnie badanie endoskopowe pęcherza moczowego, gdyż umożliwia ono ocenę makroskopową błony śluzowej. Ostateczne rozpoznanie zmian nowotworowych powinno zawsze opierać się na wyniku badania histopatologicznego bioptatów pobranych z pęcherza moczowego.

Piśmiennictwo

1. Crow S.E.: Canine cancer genetics: transitional cell carcinoma in Scottish terriers. *Cancer Ther.* 2008, 6, 177-180.
2. Nikula K.J., Benjamin S.A., Angleton G.M., Lee A.C.: Transitional cell carcinomas of the urinary tract in a colony of beagle dogs. *Vet. Pathol.* 1989, 26, 455-461.
3. Norris A.M., Laing E.J., Valli V.E., Withrow S.J., Macy D.W., Ogilvie G.K., Tomlinson J., McCaw D., Pidgeon G., Jacobs R.M.: Canine bladder and urethral tumors: a retrospective study of 115 cases (1980-1985). *J. Vet. Intern. Med.* 1992, 6, 145-153.
4. Patrick D.J., Fitzgerald S.D., Sesterhenn J.A., Davis C.J., Kiupel M.: Classification of canine urinary bladder urothelial tumors based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification. *J. Comp. Pathol.* 2006, 135, 190-199.
5. Maxie M.G., Prescott J.F.: The urinary system. W: Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N. (edit.): *Pathology of Domestic Animals*, vol 2, 4th ed., Academic Press, 2007 San Diego, s. 536-538.
6. Mutsaers A.J., Widmer W.R., Kanpp D.W.: Canine transitional cell carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2003, 17, 136-144.
7. Schwarz P.D., Willer R.L.: Urinary bladder neoplasia in the dog and cat. *Probl. Vet. Med.* 1989, 1, 128-140.
8. Walter P.A., Haynes J.S., Feeney D.A., Jonhston G.R.: Radiographic appearance of pulmonary metastases from

Historia weterynarii

- transitional cell carcinoma of the bladder and urethra of the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1984, **185**, 411-418.
9. Henry C.J.: Transitional cell carcinoma of the bladder: must trigones be bygones? *82nd Annual Western Veterinary Conference*, 14–18 February 2009, Las-Vegas.
 10. Engel J. I.: Shapes, domain organizations and flexibility of laminin and fibronectin, two multifunctional proteins of the extracellular matrix. *J. Mol. Biol.*, 1980, **97**, 150.
 11. Margulies I.M., Hoyhtya M., Evans C., Stracke M.L., Liotta L. A., Stetler-Stevenson W.G.: Urinary type IV collagenase: elevated levels are associated with bladder transitional cell carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1992, **1**, 467-474.
 12. <http://www.vetbta.com/V-BTA%20Package%20Insert.html>
 13. Glickman L.T., Raghavan M., Knapp D.W., Bonney P.L., Dawson M.H.: Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2004, **224**, 1290-1297.
 14. Billet J.P., Moore A.H., Holt P.E.: Evaluation of bladder tumor antigen test for the diagnosis of lower urinary tract malignancies in dog. *Am. J. Vet. Rec.* 2002, **63**, 370-373.
 15. Henry C.J., Tyler J.W., McEntee M.C., Stokom T., Rogers K.S., Chun R., Garrett L.D., McCaw D.L., Higginbotham M.L., Flessland K.A., Stokes P.K.: Evaluation of bladder tumor antigen test as a screening test for transitional cell carcinoma of the lower urinary tract in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2003, **64**, 1017-1020.
 16. Leveille R.: Ultrasonography of urinary bladder disorders. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1998, **28**, 799-821.

Lekarz wet. Maciej Grzegory, Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław, e-mail: maciek_grzegory@wp.pl