

Patologia śledziony w praktyce małych zwierząt. Złośliwe zmiany guzowate

Rafał Sapierzyński¹, Katarzyna Kliczkowska-Klarowicz¹, Izabella Jońska², Diana Stopka*, Tomasz Huć³

z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej¹ i Katedry Chorób Małych Zwierząt z Kliniką² Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie oraz Alab Weterynaria w Zielonce³

Splenic pathology in small animal practice. Malignant tumors

Sapierzyński R.¹, Kliczkowska-Klarowicz K.¹, Jońska I.², Stopka D.*³, Huć T.³, Department of Pathology and Veterinary Diagnostics¹ and Department of Small Animal Disease with Clinic², Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences-SGGW and Alab Weterynaria, Zielonka³

This review aims at the presentation of splenic malignant tumors in small animal practice. Haemangiosarcoma (HAS) is the most common malignant tumor of spleen found in dogs. Cytological examination of samples collected by fine needle aspiration biopsy is often unreliable since splenic HAS has cavernous structure. Histopathological evaluation of multiple representative tumor samples is a gold diagnostic standard but it can lead also to false negative results. Other neoplasms, like stromal mesenchymal tumors (spindle-cell sarcomas), or spleen histiocytic sarcomas are quite rare in dogs and extremely rare in cats. Despite histological type of neoplasm, prognosis for spleen malignant tumor is usually poor with local recurrences and metastases to lungs, liver and mesenteric lymph nodes, being the most common cause of patient death. Clinical stage of tumor and certain features like mitotic count and/or histological type of neoplasm can be predictive for some types of splenic tumors.

Keywords: spleen, neoplasms, splenic haemangiosarcoma, splenic sarcoma, dog, cat.

Procesy nowotworowe obejmujące śledzionę mogą prowadzić do pojawienia się w narządzie zmian guzowatych (splenomegalia guzowata) lub rzadziej do jednolitego powiększenia śledziony (splenomegalia rozlana). W przypadku zmian guzowatych zdecydowanie najczęściej rozpoznaje się naczyńniakomięsaka, natomiast rzadziej mięsaki wywodzące się z komórek tworzących podścielisko śledziony oraz mięsaki histiocytarne. Inne typy nowotworów złośliwych oraz niezłośliwe guzy śledziony występują u zwierząt rzadko (1, 2, 3). W niniejszym artykule zaprezentowane zostaną informacje na temat najczęściej występujących nowotworów złośliwych śledziony występujących w formie zmian guzowatych.

Naczyńniakomięsaki

Naczyńniakomięsaki (haemangiosarcoma, HSA, naczyniak krwionośny mięsakowy) to najpowszechniejsze nowotwory złośliwe śledziony u psów oraz najpowszechniejsze nowotwory śledziony w ogóle, stanowią od 23 do 32% wszystkich zmian patologicznych śledziony u psów (1, 4). Według niektórych badań HSA występuje częściej u osobników dorosłych, ras dużych (39% zmian śledziony u psów dużych i 25% zmian śledziony u psów średniej wielkości i małych; 65% złośliwych

nowotwór śledziony u psów dużych i 55% złośliwych nowotworów śledziony u psów średniej wielkości i małych), szczególnie często rozpoznaje się je u owczarków niemieckich, labradorów i golden retrieverów (4, 5, 6). Pomimo tego, że zazwyczaj chorują psy duże, to HSA były też najpowszechniejszymi nowotworami złośliwymi śledziony u psów ras małych (14/21 złośliwych nowotworów u psów o masie ciała poniżej 16 kg; 7). Jednak w badaniu Sherwooda (4) na 325 psach nie wykazano różnic w występowaniu złośliwych guzów śledziony w zależności od wielkości psa (złośliwe guzy stanowiły 55% i 61% wszystkich zmian nowotworowych w śledzionach, odpowiednio u psów ras małych/średnich i dużych).

Guzy pojawiają się najczęściej u psów dorosłych i starszych, bez predylekcji płciowej, chociaż istnieją doniesienia o zwiększonym ryzyku zachorowania u psów kastrowanych, a w szczególności sterylizowanych suk, w porównaniu z osobnikami niepoddanymi kastracji (5). U kotów naczyńniakomięsaki śledziony zalicza się do HSA trzewnych (poza śledzioną zmiany rozpoznaje się też w wątrobie oraz jelicie) i występują one sporadycznie. Podobnie jak u psów problem dotyczy osobników starszych (średnio 10-letnich), jednak bez rozpoznanej predylekcji rasowej (8).

Nie są znane czynniki odpowiedzialne za powstawanie naczyńniakomięsaków śledziony u zwierząt (w odróżnieniu od naczyńniakomięsaków skóry u psów, które mają związek z ekspozycją na działanie promieni słonecznych), jednak obserwowana skłonność rasowa sugeruje udział czynników genetycznych. Według ostatnich badań w etiopatogenezę naczyńniakomięsaka oraz innych zmian rozrostowych śledziony u psów mogą być uwikłane drobnoustroje przenoszone przez kleszcze (między innymi *Babesia canis*, *Bartonella* spp.; 9). Wykazano, że rozpowszechnienie chorób odkleszczowych było zdecydowanie wyższe u psów ze zmianami patologicznymi w obrębie śledziony (16,67% psów) niż w populacji psów ze zdrową śledzioną (3,3%). W badaniu tym u wszystkich psów, u których rozpoznano infekcję *B. canis*, stwierdzono też HSA, chociaż związek przyczynowo-skutkowy pozostaje nadal niejasny (9).

Rozpoznawanie

Badanie kliniczne i badania laboratoryjne

Objawy kliniczne naczyńniakomięsaka wynikają zazwyczaj z wypływu krwi z pękniętego guza, co manifestuje się osłabieniem lub objawami zapaści/wstrząsu hipowolemicznego. Psy z HSA częściej niż pacjenci z innymi złośliwymi guzami śledziony i guzami niezłośliwymi wymagają przetoczenia krwi przed zabiegiem

* Studentka VI roku Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie.

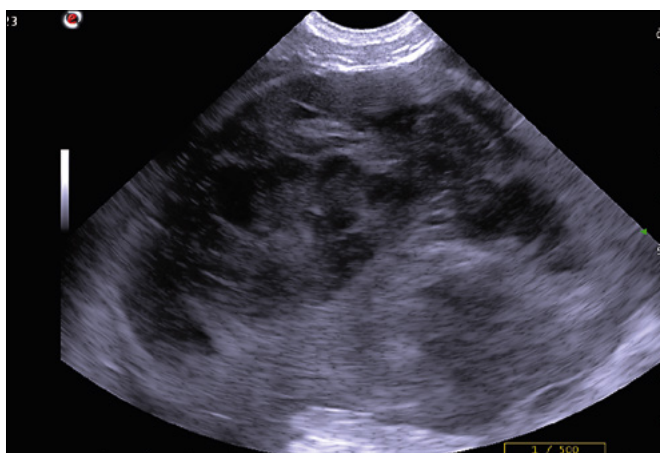
splenektomii (4). Spontaniczny (niezwiązany z urazem) krwotok do jamy brzusznej nie zawsze musi być konsekwencją krwawienia z guza śledziony, szczególnie kiedy jest rozpoznany u psa małej/średniej rasy. Jak wykazały ostatnio publikowane badania, krwawienie ze śledziony jest przyczyną 58% wszystkich przypadków spontanicznego krwiobrzusza i zdarza się częściej u psów dużych (61% przypadków krwiobrzusza) niż u psów małych (43% przypadków krwiobrzusza) (4, 10). W badaniu obejmującym wyłącznie psy ras małych nie wykazano zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia krwiobrzusza w przypadku HSA, dlatego też krwiobrzusze w przypadku ras małych nie jest równoznaczne z obecnością złośliwego guza śledziony (7). Jeżeli zaś spontaniczne krwiobrzusze zostanie rozpoznane u psa rasy dużej, to zazwyczaj jest ono wynikiem patologii śledziony, z reguły obecności HSA (67% przypadków).

Badanie krwi nie ujawnia nieprawidłowości, które w jednoznaczny sposób wskazują na naczyńniakomięśaka, jednak u pacjentów z HAS często stwierdza się niedokrwiistość regeneratywną, z obecnością erytroblastów i retikulocytów we krwi obwodowej, małopłytkowość i leukocytozę (4, 5). Obecność schistocytów i akantocytów jest konsekwencją mikroangiopatii

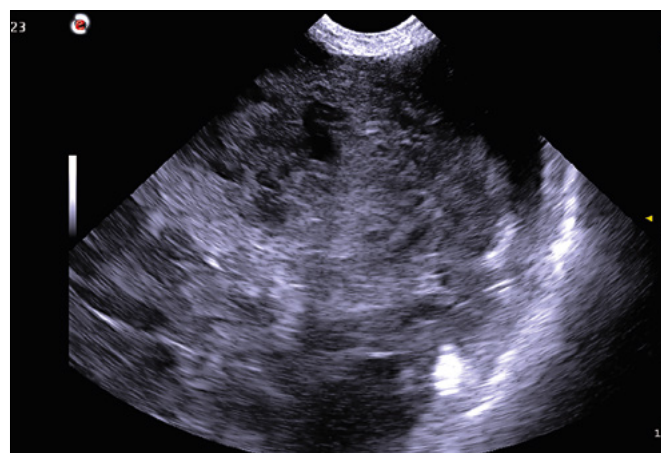
towarzyszącej HAS, dlatego jest szczególnie przydatna diagnostycznie u pacjentów ze spontanicznym krwiobrzuszem i/lub „krwistym” guzem śledziony. Informacja o wystąpieniu schistocytozy powinna znaleźć się w skierowaniu do badania histopatologicznego guza śledziony – zainspiruje ona patologa do pobrania większej liczby skrawków w czasie przygotowywania materiału do analizy histopatologicznej.

Badania obrazowe

Powszechnie dostępne metody obrazowania (USG, RTG) pozwalają wykryć obecność zmian guzowatych w śledzionie, jednak nie dają one możliwości postawienia jednoznacznego rozpoznania. Cechy obrazu ultrasonograficznego przemawiające za złośliwym charakterem guza/naczyńniakomięśakiem nie są na tyle swoiste, aby umożliwić postawienie pewnego rozpoznania (przykładowe obrazy USG i RTG obserwowane w przypadku złośliwych nowotworów śledziony zaprezentowano na rycinach; **ryc. 1, 2, 3**). Badania USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej pozwalają na wykrycie ewentualnego rozsiewu złośliwego guza śledziony (szczególnie naczyńniakomięśaki mają wysoką skłonność do rozsiewu; **ryc. 4**), jednak w interpretacji



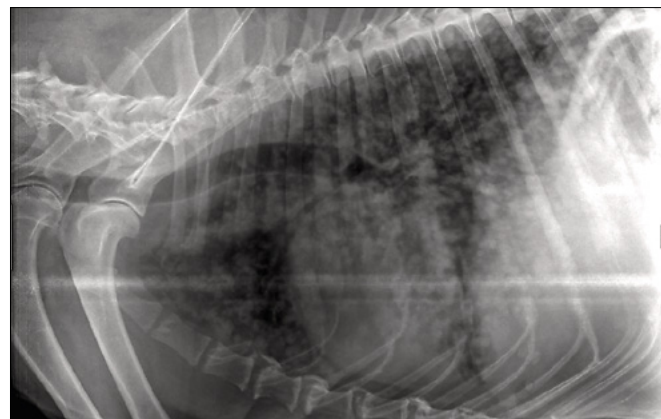
Ryc. 1. W obrazie USG w mięszu śledziony widoczna guzowata zmiana mieszanej echogeniczności w przewodzie hipoechogeniczna i bezechowa (rozpoznanie histopatologiczne: naczyńniakomięśak)



Ryc. 2. W obrazie USG widoczna powiększona śledziona z obecnością w mięszu dużego guza mieszanej echogeniczności z ogniskowymi obszarami hipoechogenicznymi i bezechowymi (rozpoznanie histopatologiczne: naczyńniakomięśak)



Ryc. 3. Zdjęcie RTG przeglądowe jamy brzusznej psa – powiększony cień śledziony z widoczną zmianą guzowatą w mięszu (wstawka przedstawia tę śledzionę usuniętą w trakcie splenektomii; rozpoznanie histopatologiczne: naczyńniakomięśak)



Ryc. 4. Zdjęcie RTG klatki piersiowej w projekcji profilowej prawobocznej psa, widoczne nasilone zmiany w mięszu płuc, w przewodzie strukturalne – obraz RTG wskazuje na przerzuty naczyńniakomięśaka śledziony do płuc (badanie histopatologiczne potwierdziło przerzuty naczyńniakomięśaka)

obrazu ultrasonograficznego jamy brzusznej u pacjentów z podejrzeniem HSA trzeba kierować się daleko idącą ostrożnością. Może wydawać się, że jeżeli badanie USG ujawnia współistnienie zmian guzowatych w śledzionie i wątrobie, proces nowotworowy ma charakter złośliwy, szczególnie często rozlanego HSA. Rzeczywiście, współistnienie zmian ogniskowych w obu narządach jednocześnie jest często związane z rozsiewem procesu złośliwego (4,8% takich przypadków to złośliwy rozlany nowotwór, najczęściej – 82% – HSA; 11). Jednak nawet w takiej sytuacji sprawa nie jest jednoznacznie niekorzystna, gdyż u 27% psów ze współistniejącymi guzami w śledzionie i wątrobie rozpoznano proces łagodny w obu lokalizacjach (11).

W badaniach wykorzystujących obrazowanie śledziona u psów za pomocą tomografu komputerowego wykazano, że w przypadku HSA guzy są zazwyczaj większe od krwiaków i mięsaków niezróżnicowanych śledziona, jednak wielkość guza, jak i jego echostruktura nie mogą być czynnikami różnicującym (12; w poprzednim artykule zaprezentowano fotografie krwiaków

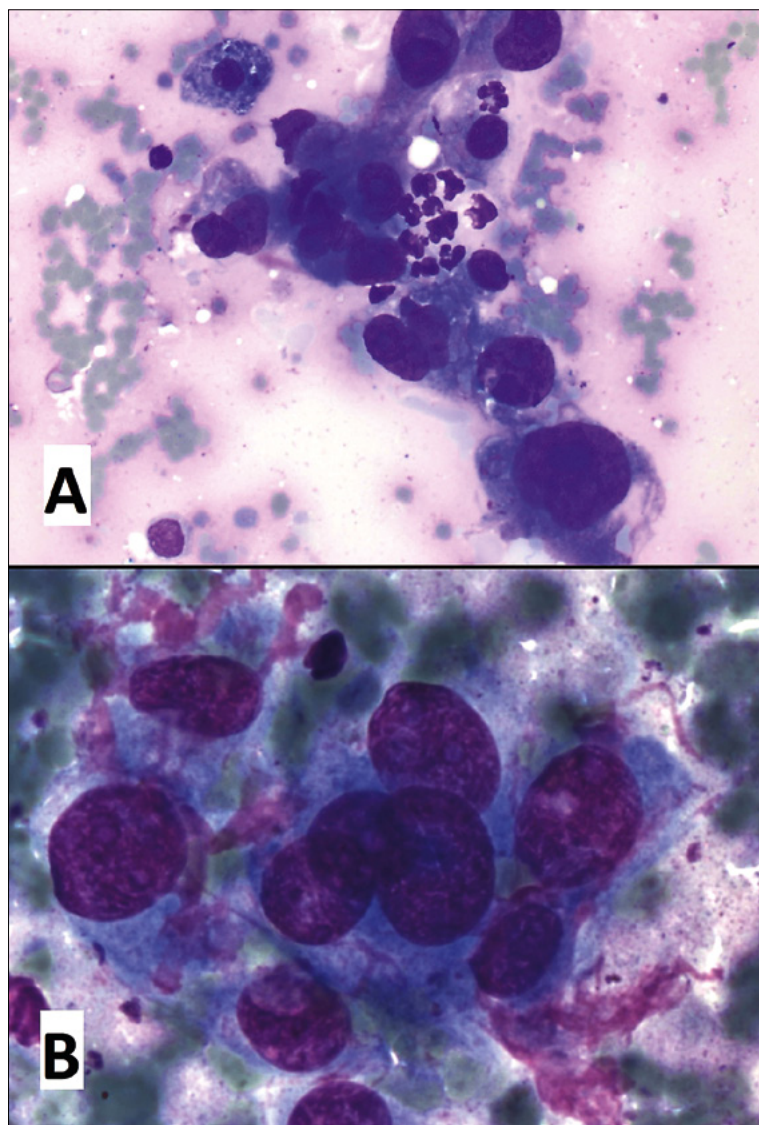
o olbrzymich rozmiarach). Oprócz wymienionych powyżej metod obrazowania korzystne w ocenie struktury guza i różnicowaniu pomiędzy różnymi typami zmian łagodnych i złośliwych jest badanie za pomocą tomografii spiralnej i MRI, jednak metody te nie są powszechnie używane lub są niedostępne w medycynie weterynaryjnej (12, 13).

Badanie cytologiczne

Ze względu na charakter morfologiczny rozrostu badanie cytologiczne biopłatów pobranych z HSA śledziona rzadko daje jednoznaczną odpowiedź co do natury procesu. W pierwszej kolejności dlatego, że obszary proliferacji komórek nowotworowych są często nieliczne w masie guza i komórki nowotworowe słabo złuszcza się podczas aspiracji. Ponadto obecność obszarów jamistych w masie guza często zniechęca lekarza do nakłuwania wykrytego nowotworu ze względu na ryzyko wystąpienia krwotoku jatrogennego. Jeżeli jednak materiał komórkowy zostanie pobrany z obszaru proliferacji nowotworowej, to z uwagi na charakterystyczny obraz komórek naczyńniakomięsaka rozpoznanie cytologiczne nie nastręcza trudności (ryc. 5).

Pobieranie materiału do badania i rozpoznanie histopatologiczne

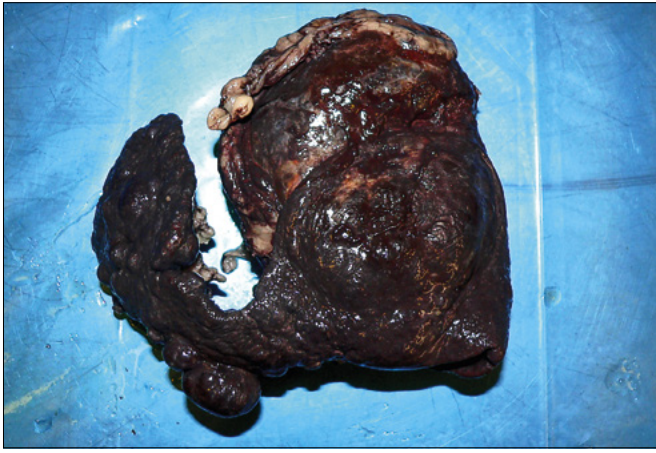
Wygląd śledziona z naczyńniakomięsakiem bywa rozmaity (ryc. 6, 7, 8), dlatego ostateczne rozpoznanie tego nowotworu ustala się na podstawie badania mikroskopowego guza. Jednak z uwagi na charakter guza, jego wyjątkową heterogenność, część przypadków naczyńniakomięsaków nie zostaje wykryta nawet w badaniu histopatologicznym. W jednym z badań, w którym przeanalizowano 35 przypadków „krwiaków” śledziona u psów poddanych splenektomii, aż u 11% zwierząt obserwowano pojawienie się przerzutów, co wskazuje na to, że w rzeczywistości rozpoznany krwiak rozwinął się w obrębie niewykrytego badaniem histologicznym naczyńniakomięsaka (14). Powyższe potwierdza konieczność pobierania wielu reprezentatywnych wycinków z guza, a czasami pobierania przez patologa dodatkowych wycinków po wstępnej analizie histopatologicznej. Wciąż jednak istnieje ryzyko uzyskania wyniku fałszywie ujemnego (naczeyńniakomięsaka nie zostaje wykryty; ryc. 9), zwłaszcza w przypadku guzów o znacznych rozmiarach, których zbadanie w całości



Ryc. 5. Przykładowe obrazy cytologiczne aspiratów pobranych z naczyńniakomięsaków śledziona u dwóch psów. Oprócz licznych erytrocytów widoczne są komórki o morfologii mezenchymalnej, wykazujące skrajny pleomorfizm jądrowy, wyraźne jąderka; barwienie barwnikiem Giemsa, powiększenie 200× (ryc. A) i 400× (ryc. B)



Ryc. 6. Obraz morfologiczny śledziona psa z naczyńniakomięsakiem – dwa małe kuliste ogniska w ogonie narządu to ogniska HSA, w obrębie głowy narządu widoczne dwa duże krwiaki, które rozwinęły się w obrębie ognisk naczyńniakomięsaka



Ryc. 7. Obraz morfologiczny śledziony psa (samiec pinczera miniaturowego) z naczyńniakomięsakiem – widoczne mnogie, różnej wielkości ogniska guza, które całkowicie deformują śledzionę

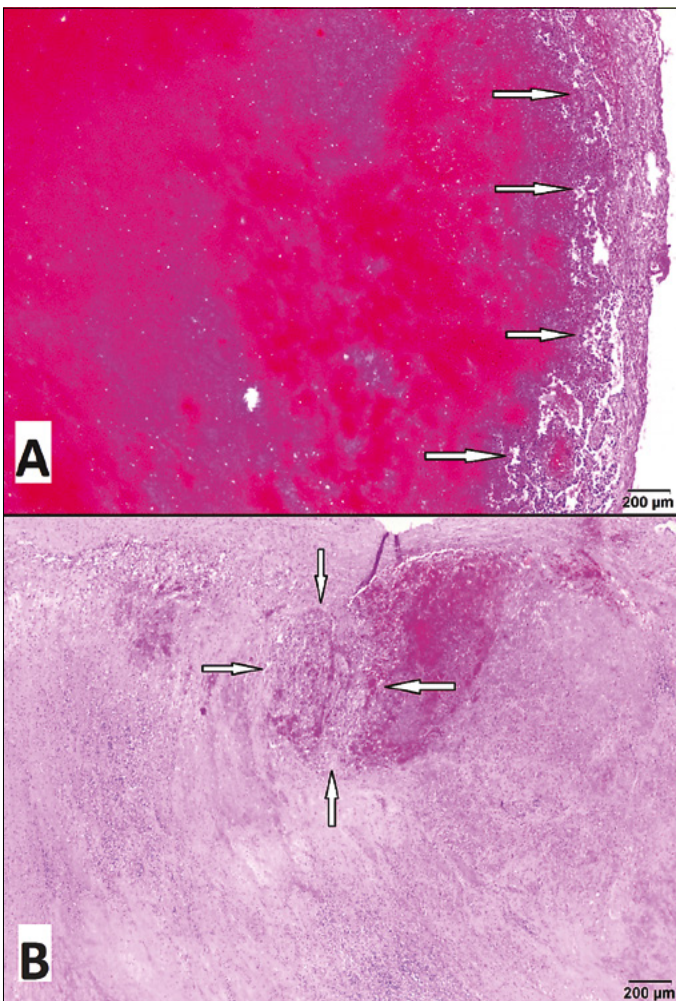


Ryc. 8. Obraz morfologiczny śledziony kota (narząd utwralony w formalinie, stąd nietypowa barwa) – widoczna całkowita przebudowa narządu, pozostałości prawidłowego mięszu widoczne tylko na obwodzie śledziony

jest po prostu nierealne. W opinii autorów o takiej możliwości należy poinformować opiekuna pacjenta, co zaoszczędzi ewentualnych pretensji w przypadku wyniku fałszywie ujemnego.

Do badania należy przesłać całego guza wraz z przylegającym prawidłowo wyglądającym mięszem (jeżeli guz jest mały), jego liczne wycinki (jeżeli guz jest duży) lub większość/wszystkie guzy wykryte w czasie zabiegu. Jeżeli pobiera się wycinki większych guzów, to należy unikać obszarów o miękkiej (krwistej)

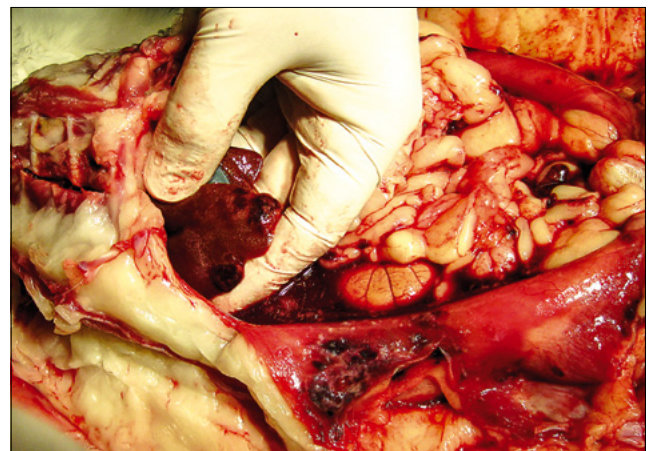
strukturze, a przy jakichkolwiek wątpliwościach należy pobrać wycinki z obszarów, które mają różny wygląd makroskopowy – zazwyczaj obszary „słoninowate”, białe i lite są najbardziej przydatne diagnostycznie. Jeżeli w czasie zabiegu laparotomii stwierdzi się w obrębie jamy brzusznej guzkowate zmiany (szczególnie krwiste, **ryc. 10**), ich próbki także powinny być pobrane, umieszczone w oddzielnym naczyniu i odpowiednio opisane, bo nie w każdym przypadku takie zmiany guzkowate świadczą o rozsiewie HSA. Przykładowo,

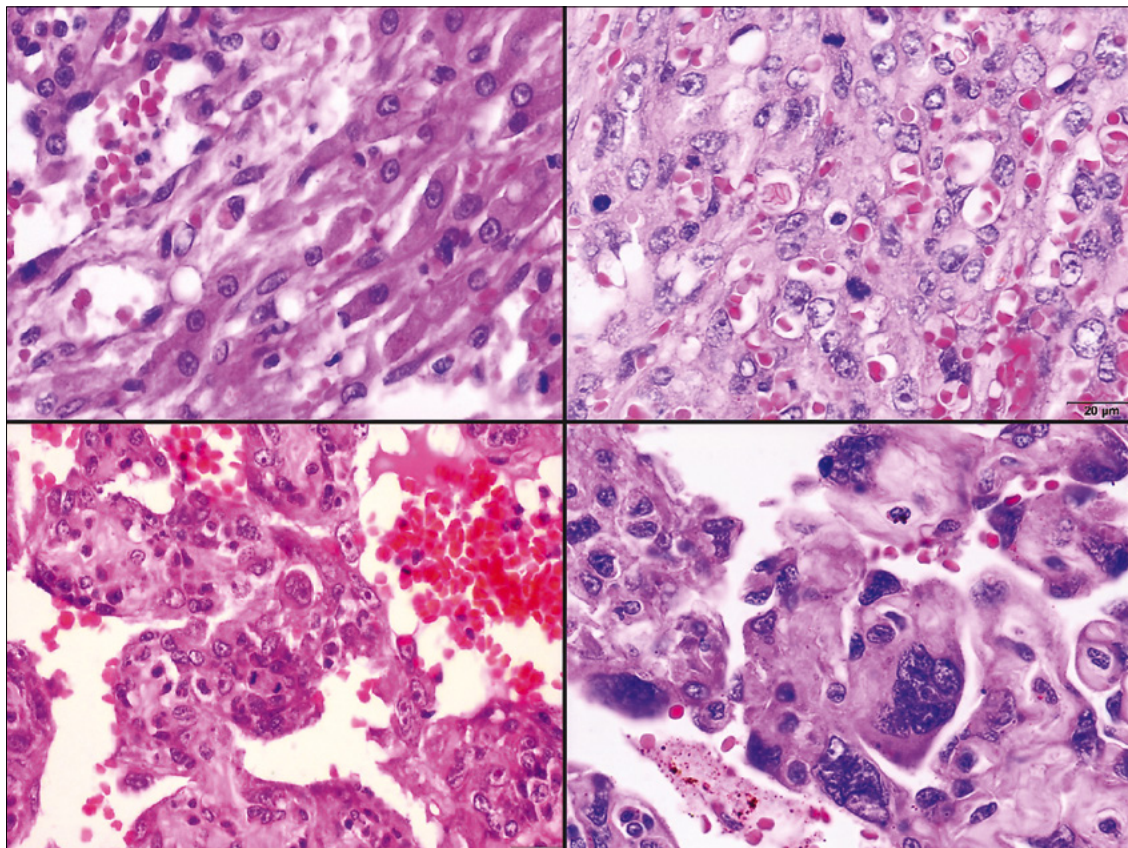


Ryc. 9. Obraz mikroskopowy wycinków pobranych z dwóch śledzion od psów z naczyńniakomięsakiem, który ukazuje potencjalne przyczyny, dla których mięsz naczyńniakomięsaka może nie zostać wykryty w badaniu histopatologicznym. Ryc. A. W tym przypadku mięsz nowotworu widoczny jest jedynie na obwodzie krwiaka – ograniczony białymi strzałkami obszar proliferacji nowotworu tuż pod torebką narządu; barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 10x.

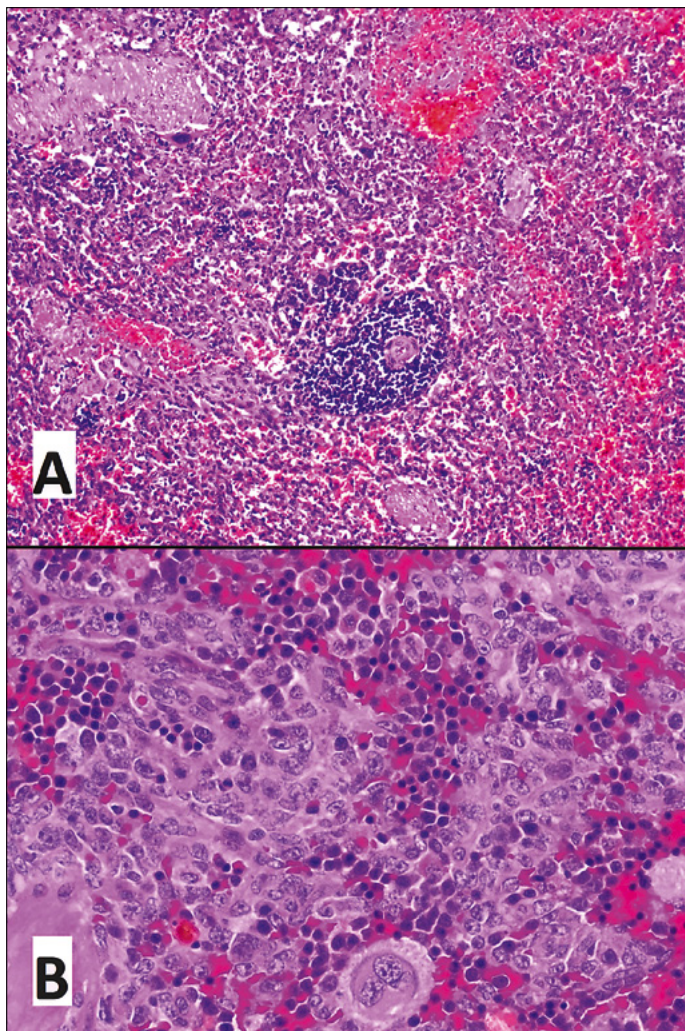
Rycina B ukazuje fragment wycinka guza śledziony, który miał średnicę około 4 cm. Zdecydowaną większość wycinka stanowiły: krwiak, obszary hematopoezy, naciek zapalny, a jedyne ognisko proliferacji komórek nowotworowych widoczne w tym wycinku miało średnicę około 0,6 mm (ognisko to oznaczono strzałkami); barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 10x

Ryc. 10. Obraz sekcyjny trzewnej postaci naczyńniakomięsaka u kota – ogniska nowotworu widoczne były w śledzionie (niewidoczna na rycinie), wątrobie, a także na otrzewnej ściennej, w pobliżu wątroby





Ryc. 11. Przykładowe obrazy mikroskopowe naczyńniakomięsaków śledziony psów – podtyp histologiczny, stopień zróżnicowania histologicznego, tworzenie struktur pseudonaczyńniowych oraz nasilenie proliferacji nie mają wartości rokowniczej w takich przypadkach (wyjątek opisano w tekście); barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 100×



w badaniu Clendaniel i wsp. (15) przeprowadzono analizę histopatologiczną wszelkich zmian makroskopowych widocznych w wątrobie u pacjentów z potwierdzonym naczyńniakomięsakami śledziony. Badanie histopatologiczne takich zmian wykazało, że jedynie u połowy psów operowanych z powodu HSA śledziony guzowate zmiany wykryte w wątrobie okazały się przerzutami naczyńniakomięsaka. W przypadku rozsięwu HSA śledziony do wątroby ogniska przerzutowe są najczęściej mnogie, ciemno zabarwione lub czerwonościśnie i często aktywnie krwawią (15). W żadnym zbadanym przypadku, w którym wątroba miała prawidłowy wygląd makroskopowy, nie stwierdzono przerzutów HSA, co sugeruje, że pobieranie materiału z wątroby w takich przypadkach wydaje się niecelowe (15).

Rozpoznanie histopatologiczne naczyńniakomięsaka śledziony zazwyczaj nie jest problematyczne, chociaż niektóre podtypy histologiczne mogą przysparzać trudności diagnostycznych (ryc. 11, 12). Ze względu na występowanie różnych typów histologicznych HSA obraz histologiczny naczyńniakomięsaka śledziony może być różny, jednak parametr ten nie ma znaczenia rokowniczego. W przypadkach wątpliwych, gdy komórki nowotworowe nie tworzą struktur pseudonaczyńniowych, stosuje się barwienie immunohistochemiczne, z zastosowaniem przeciwciał anti-czynnik VIII/czynnik

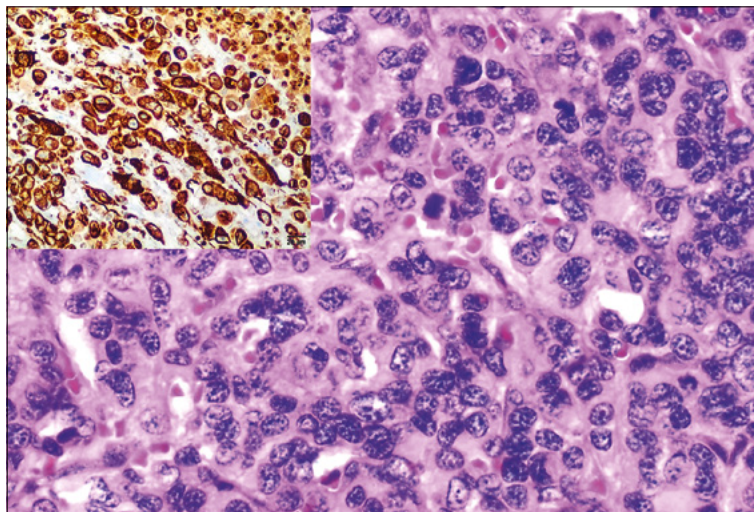
Ryc. 12. Przykładowe obrazy mikroskopowe naczyńniakomięsaków śledziony. Na ryc. A widoczne zastąpienie mięszu śledziony przez naciek komórek nowotworowych, jedynie w centrum obrazu pozostałość grudki chłonnej, która skupia się dookoła tętniczki centralnej; barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 40×. Na ryc. B komórki nowotworowe (jaśniejsze) wymieszane z komórkami erytropoezy (komórki z ciemniejszymi, okrągłymi jądrami komórkowymi) oraz jeden megakariocyt (na dole pośrodku); barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 100×

von Willebranda (ryc. 13) i/lub anty-CD31 (nie w każdym przypadku komórki naczyńniakomięsaka wykazują immunoekspresję czynnika VIII). Powyższe barwienia nie pozwalają na różnicowanie pomiędzy HSA i naczyńniakomięsakiem limfatycznym, jednak ten drugi nie był opisywany w śledzionie u zwierząt (5). Immunoekspresję czynnika VIII i CD31 stwierdza się też w komórkach prawidłowego i odczynowego śródbłonnika, dlatego w przypadku obecności intensywnej proliferacji tych komórek, np. dookoła obszarów martwicy czy krwiaka, różnicowanie pomiędzy naczyńniakomięsakiem a rozrostem naczyń krwionośnych może być dla patologa dużym wyzwaniem.

W kontekście strategii leczenia HSA warto nadmienić, że badane są możliwości terapii celowanej z zastosowaniem inhibitorów szlaków sygnałowych i czynników wzrostowych dla komórek nowotworowych. Barwienie immunohistochemiczne wycinków naczyńniakomięsaków śledziony u psów wykazało immunoekspresję receptorów dla VEGF-2 (śródbłonkowy czynnik wzrostu), w części przypadków także receptorów dla PDGF-2 (płytkowopochodny czynnik wzrostu), receptora c-Kit oraz innych kinaz, które mogą promować wzrost komórek nowotworowych (16). Zastosowanie inhibitorów dla tych cząstek sygnałowych może być w przyszłości wykorzystywane w terapii zwierząt z naczyńniakomięsakiem śledziony.

Perspektywy diagnostyczne dla naczyńniakomięsaka

Obecnie brak jest wiarygodnych metod przedoperacyjnego rozpoznawania naczyńniakomięsaków u zwierząt, dlatego też prowadzi się poszukiwania potencjalnych markerów tego nowotworu we krwi obwodowej. Stwierdzono między innymi, że stężenie śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) u psów jest wyższe w tkankach śledziony ze zmianami guzowatymi niż w obrębie prawidłowego mięszu tego narządu, lecz nie wykazano, aby badanie stężenia VEGF w wycinkach śledziony pozwalało na różnicowanie pomiędzy naczyńniakomięsakiem i krwiakiem (brak różnic w ilości VEGF mierzonego za pomocą komercyjnych testów ELISA w próbkach pobranych z krwiaka i naczyńniakomięsaka; 17). Do innych nowoczesnych metod, które mogą pozwalać na różnicowanie poszczególnych zmian rozrostowych śledziony, można zaliczyć ocenę ekspresji mikroRNA (krótkie fragmenty RNA regulujące ekspresję genów) w próbkach śledziony. Stwierdzono bowiem znaczące różnice pomiędzy ekspresją pewnych fragmentów mikroRNA we krwi psów z naczyńniakomięsakiem i rozrostem guzkowym śledziony (18). Jednak znaczenie praktyczne tych badań jak na razie jest niewielkie, gdyż z reguły różnicowanie pomiędzy HSA i rozrostem guzkowym nie jest problematyczne, a po wtóre materiał do badań trzeba pobrać w trakcie procedur inwazyjnych. Z punktu



Ryc. 13. Obraz mikroskopowy naczyńniakomięsaka o słabo wyrażonych cechach morfologicznych tego nowotworu, dlatego w tym przypadku dla jednoznacznego rozpoznania HSA wykonano barwienie immunohistochemiczne; barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 200×. Wstawka ukazuje wynik barwienia immunohistochemicznego, z użyciem przeciwciała wykrywającego czynnik VIII/czynnik von Willebranda – brązowa barwa cytoplazmy komórek nowotworowych potwierdza, że nowotwór jest naczyńniakomięsakiem

widzenia patologa korzystne byłoby porównanie ilości mikroRNA w przypadku krwiaków i HSA, w szczególności z użyciem próbek krwi pobranej od pacjentów.

Rokowanie

Naczyńniakomięsaki śledziony u psów to nowotwory o wysokiej złośliwości biologicznej, a czas przeżycia od momentu wykonania splenektomii do spontanicznej śmierci lub eutanazji mieści się w zakresie 2–3 miesięcy. Czas przeżycia można wydłużyć (do 7–8 miesięcy) dzięki wdrożeniu chemioterapii, chociaż według niektórych danych chemioterapia adiuwantowa jako dodatek do splenektomii pozostawała bez wpływu na długość przeżycia psów z HSA (5, 6). Oprócz wznowy miejscowej przyczyną śmierci są mnogie przerzuty, z reguły do płuc, narządów jamy brzusznej, serca i ośrodkowego układu nerwowego (5). Podobnie u kotów naczyńniakomięsaki trzewne rokują źle, charakteryzują się wysoką tendencją do dawania przerzutów (60–70% przypadków), szczególnie do narządów jamy brzusznej (wątroba i węzły chłonne krezkowe) oraz do płuc (8).

Najważniejszym parametrem o znaczeniu rokowniczym u psów z naczyńniakomięsakiem śledziony jest stopień zaawansowania klinicznego nowotworu (tab. 1). Lepiej rokują pacjenci z małym pojedynczym guzem ograniczonym do śledziony oraz ci, u których nie doszło do pęknięcia guza i krwiobrzusza – u psów, u których w momencie rozpoznania guza wykryto współistniejące krwiobrzusze, rokowanie jest najgorsze (5). Mediana okresu przeżycia dla psów, u których

Tabela 1. Stopień zaawansowania klinicznego naczyńniakomięsaków śledziony u psów

Stopień I	Guz ograniczony do śledziony
Stopień II	Guz ograniczony do śledziony z pęknięciem guza/śledziony Guz w śledzionie z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych
Stopień III	Guz śledziony z pęknięciem lub zajęciem regionalnych węzłów chłonnych i dowodami na obecność przerzutów odległych

Tabela 2. Najbardziej przydatne markery immunohistochemiczne w diagnostyce guzów złośliwych śledziony

Rodzaj nowotworu	Najbardziej przydatne (specyficzne) markery
Naczyniakomięsak	Czynnik VIII/von Willebrand, CD 31
Guzy podścieliska	
Mięsak gładkokomórkowy	Aktyna mięśni gładkich, desmina
Mięsak histiocytarny	CD1a, CD11c/CD18
Mięsak hemofagocytarny	CD11d/CD18
Chłoniak T i B komórkowy	CD3, CD20, CD79a

naczyniakomięsakowi nie towarzyszyło krwiobrzusze, wynosi 132 dni (4,5 miesiąca; 19).

Badanie histopatologiczne ma niewielką przydatność w określaniu rokowania u zwierząt z HSA śledziony – podtyp histologiczny, obecność krwinków nie mają znaczenia rokowniczego. Jednak w ostatnio opublikowanym badaniu wykazano, że dla psów z HSA w II stopniu zaawansowania klinicznego nasilenie proliferacji komórek nowotworowych mierzone za pomocą indeksu mitotycznego (IM) miało wartość rokowniczą (20). Mediana okresu przeżycia dla wszystkich psów z HSA w II stopniu zaawansowania klinicznego w tym badaniu wyniosła 158 dni, rok od zabiegu splenektomii w połączeniu z terapią adiuwantową przeżyło 16% pacjentów. Jednak wśród psów, u których IM wyniósł <11 mitoz/10 hpf, mediana przeżycia była wyższa i wyniosła 292 dni, a rok od splenektomii przeżyło 42% psów. Wyniki te były znacznie korzystniejsze niż dla przypadków, w których indeks mitotyczny wyniósł 11 i powyżej mitoz/10 hpf (20). Podsumowanie dotyczące czynników rokowniczych w naczyniakomięsakach śledziony u zwierząt przedstawiono w tabeli 3.

Mięsaki śledziony

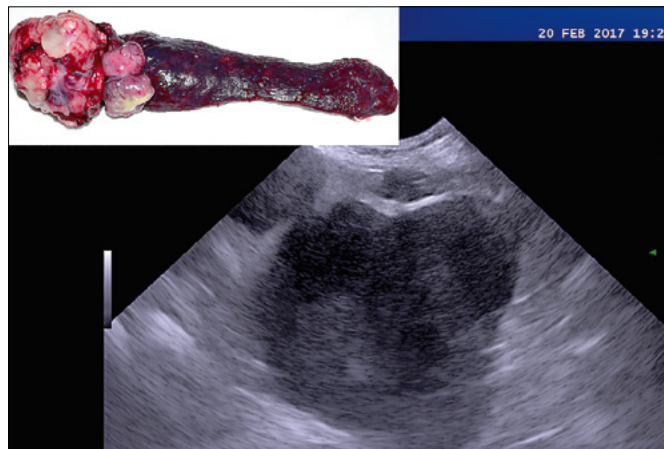
Guzy podścieliskowe śledziony (wywodzące się z komórek tworzących zrąb/podścielisko śledziony) można zaliczyć do tzw. guzów wrzecionowatokomórkowych, których szczególną cechą jest wrzecionowaty, wydłużony kształt komórek miększu nowotworu. Guzy te występują

głównie u psów (w jednym z badań około 13% zmian w usuniętych śledzionach u psów i poniżej 1% zmian u kotów) i w zdecydowanej większości mają charakter złośliwy (mięsaki wrzecionowatokomórkowe; 5, 21). Najczęściej występującą formą morfologiczną tych nowotworów jest włóknakiomięsak (*fibrosarcoma*), a zaraz za nim mięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*, w jednym z badań odpowiednio 23% i 17% guzów złośliwych podścieliska, 21). Do rzadko występujących odmian mięsaków wrzecionowatokomórkowych w śledzionie należą: tłuszczakomięsak, śluzakomięsak, mięsak prążkowanokomórkowy, kostniakomięsak, chrząstniakomięsak oraz mezenchymoma. Czasami komórki nowotworowe są tak nisko zróżnicowane, że mimo zastosowania dodatkowych barwień immunohistochemicznych nie jest możliwe określenie, z jakiej tkanki się wywodzą, i wtedy stawiane jest rozpoznanie mięsaka nie zróżnicowanego (według niektórych autorów jest to prawie 1/4 guzów wrzecionowatokomórkowych śledziony, 21). Łagodne guzy podścieliskowe śledziony występują niezmiernie rzadko i są to głównie tłuszczaki i mięśniaki gładkokomórkowe.

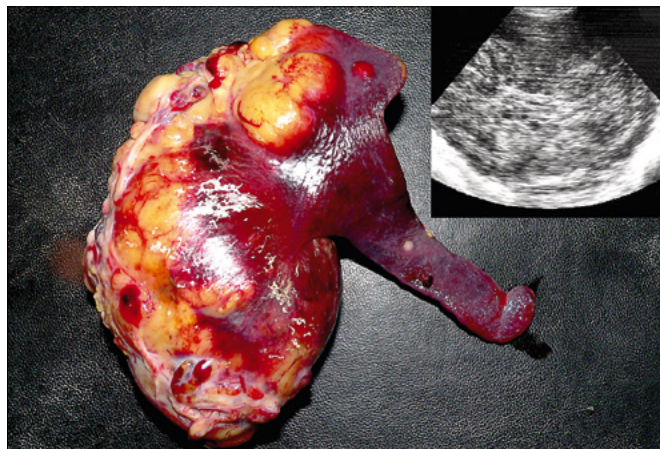
Guzy podścieliskowe rozpoznawane są u psów w różnym wieku (średnia 10–11 lat), jednak spotykane są one nawet u psów 3-letnich (21, 22). Uznaje się, że brak jest predylekcji rasowej i płciowej do występowania tego rodzaju guzów śledziony, chociaż w jednym z badań przeważały samice oraz psy ras golden retriever, labrador, owczarek niemiecki (21).

Rozpoznawanie

Objawy kliniczne u psów zgłaszanych do lekarza weterynarii związane są z obecnością guza w śledzionie i obejmują: powiększenie powłok brzusznych (wynikające z obecności guza lub z wodobrzusza), brak apetytu, i utratę wagi, polidypsję, wymioty i osłabienie (23). Ze względu na małą specyficzność objawów i szybki rozwój choroby większość psów znajduje się wtedy w zaawansowanym stadium choroby – około 70% z nich ma już przerzuty do innych narządów wewnętrznych (5, 23). Obecność guza można często stwierdzić w trakcie omacywania jamy brzusznej oraz przy użyciu USG (**ryc. 14, 15**), RTG oraz tomografii komputerowej.



Ryc. 14. W obrazie USG widoczna powiększona śledzioną z obecnością w miększu mnogich, jednorodnych, hipoechogenicznych zmian guzowatych, deformujących krawędzie narządu (wstawka przedstawia śledzionę usuniętą w trakcie splenektomii; rozpoznanie histopatologiczne: włóknakiomięsak)



Ryc. 15. Znacznych rozmiarów niejednorodny guz śledziony psa (wstawka przedstawia obraz USG tego przypadku); rozpoznanie histopatologiczne: nisko zróżnicowany mięsak wrzecionowatokomórkowy

Makroskopowo guzy mogą mieć różny wygląd i konsystencję, najczęściej są jasne (kremowobiałe) na przekroju, opalizujące (ryc. 14, 15). Poszczególne podtypy histologiczne guza mogą wykazywać pewne charakterystyczne cechy makroskopowe, takie jak gębczastość i śliska powierzchnia przekroju w śluzakomięsakach czy obecność tkanki tłuszczowej i tłusta powierzchnia przekroju w tłuszczakomięsakach. Dodatkowo, często obserwowaną cechą (tak jak w innych szybko rosnących nowotworach złośliwych) są ogniska martwicy oraz wylewy krwi (5).

Podczas badania histopatologicznego można na podstawie morfologii komórek oraz dodatkowych barwień immunohistochemicznych określić, z jakim typem mięsaka wrzecionowatokomórkowego mamy do czynienia. W praktyce ma to znaczenie podczas odróżniania mięsaków od nowotworów niezłośliwych takich jak tłuszczak czy mięśniak gładkokomórkowy. Komórki mięsaków podścieliskowych w obrazie mikroskopowym charakteryzują się przede wszystkim wydłużonym, wrzecionowatym kształtem. Większość z nich produkuje substancje, które mogą być odkładane i widoczne w komórce (na przykład wakuole tłuszczowe w przypadku tłuszczakomięsaka), jak i w macierzy komórkowej (kolagen we włókniamięsakach, śluz w śluzakomięsakach czy osteoid w kostniakiemięsakach). W przypadku braku pewności co do rodzaju produkowanej substancji można wykonać specjalne barwienia histochemiczne. Jeżeli zaś wystąpią trudności w odróżnieniu mięsaka wrzecionowatokomórkowego od innych nowotworów śledziony, można zastosować barwienia immunohistochemiczne pozwalające na wykluczenie HSA, mięsaka histiocytarnego czy chłoniaka (tab. 2).

Rokowanie

Rokowanie dla psów z mięsakiem podścieliskowym śledziony jest generalnie złe; mediana przeżycia od zabiegu splenektomii liczona dla całej grupy psów z mięsakiem podścieliskowym śledziony (wspólnie z psami z mięsakiem histiocytarnym śledziony, natomiast wyłączając psy z mezenchymomą, która rokuje lepiej) wynosi 2,5–4 miesiące, przy czym 80–100% psów nie przeżywa jednego roku (21, 23). Dodatkowo część psów (nawet 40%) poddawana jest eutanazji śródoperacyjnej ze względu na obecność i rozległość przerzutów (23). Statystycznie dłużej żyją psy, u których podczas splenektomii nie obserwowano przerzutów do innych narządów – mediana przeżycia: 9 miesięcy (5, 23). Rokowanie dla psów z mezenchymomą jest korzystniejsze – mediana przeżycia tych zwierząt wyniosła 12 miesięcy, przy czym 50% psów przeżyło dłużej niż rok (21).

W badaniu przeprowadzonym na grupie psów z mięsakiem podścieliskowym śledziony nie wykazano jednoznacznie, aby splenektomia wydłużyła całkowity czas przeżycia pacjentów, nie wydaje się też, aby typ histologiczny mięsaka miał istotny wpływ na rokowanie (tab. 3). Większy niż w przypadku podtypu histologicznego wpływ na ustalenie rokowania ma indeks mitotyczny danego nowotworu (liczba figur podziałów mitotycznych liczona w 10 polach przy powiększeniu 400×), psy z indeksem mitotycznym powyżej 9 mają krótszy całkowity czas przeżycia niż psy, u których IM wyniósł 9 i poniżej (21).

Tabela 3. Podsumowanie informacji rokowniczych w złośliwych nowotworach śledziony u psów (19, 20, 21, 23)

NACZYNIAK KRWIONOŚNY MIĘSAKOWY
Stopień zaawansowania klinicznego HSA <ul style="list-style-type: none"> Rokowanie korzystniejsze dla HSA w I i II stopniu zaawansowania klinicznego – mediana okresu przeżycia: 4,5 miesiąca
Wartość indeksów mitotycznych dla HSA II stopnia zaawansowania klinicznego <ul style="list-style-type: none"> Rokowanie korzystniejsze dla HSA o wartości IM poniżej 11 – mediana okresu przeżycia: 9,5 miesiąca
Bez wpływu na rokowanie w przypadku HSA śledziony u zwierząt <ul style="list-style-type: none"> Podtyp histologiczny naczyńniakomięsaka Stopień złośliwości histologicznej Obecność martwicy
MIĘSAKI WRZECIONOWATOKOMÓRKOWE
Stopień zaawansowania klinicznego mięsaka <ul style="list-style-type: none"> pojedynczy guz ograniczony do śledziony – mediana czasu przeżycia: 9 miesięcy guz z przerzutami – mediana czasu przeżycia: 1 miesiąc
Podtyp histologiczny mięsaka <ul style="list-style-type: none"> najlepsze rokowanie dla mezenchymomy – mediana czasu przeżycia: 12 miesięcy* mięsaaki niezróżnicowane, mięśniaki gładkokomórkowe – mediana czasu przeżycia: 3–4 miesiące najgorzej rokują włókniamięsaaki, śluzakomięsaaki, kostniakiemięsaaki – mediana czasu przeżycia: 1–2 miesiące
<small>* W pracy Sanglera i wsp. (1994) nie zostało sprecyzowane, czy do tej grupy guzów zaliczono także zmiany niezłośliwe, dlatego uzyskaną wartość mediany należy traktować z ostrożnością.</small>
Aktywność proliferacyjna – liczba mitoz w 10 polach widzenia przy powiększeniu 400× (hpf – high power field) <ul style="list-style-type: none"> IM do 9/10 hpf – mediana czasu przeżycia: 7,5 miesiąca IM powyżej 9/10 hpf – mediana czasu przeżycia: 1–2 miesiące

Trzecim pod względem częstości występowania złośliwym nowotworem śledziony przybierającym formę guzowatą jest **mięsak histiocytarny**, wywodzący się ze śródmiąższowych komórek dendrytycznych. Zmiany guzowate spowodowane tym rodzajem nowotworu są najczęściej mnogie i rozproszone w całej śledzionie. Zazwyczaj jednak mięsak histiocytarny śledziony jest konsekwencją uogólnienia się procesu nowotworowego z innej lokalizacji – zmiany guzowate są też obecne w innych narządach jamy brzusznej, w narządach klatki piersiowej. Rzadko obserwuje się także specyficzny rodzaj mięsaka histiocytarnego – formę hemofagocytarną, która wywodzi się z makrofagów śledziony i charakteryzuje się aktywnością erytrofagocytarną komórek nowotworowych. Nowotwór ten zazwyczaj powoduje splenomegalię rozlaną (nie tworzy guzów) i występuje sporadycznie – w jednym z badań 13% wszystkich rozsianych mięsaków histiocytarnych, natomiast w badaniach własnych rozpoznano zaledwie jeden przypadek na 26 badanych mięsaków histiocytarnych usuniętych z różnych okolic ciała (24, 25). W rozpoznaniu różnicowym mięsaka histiocytarnego należy uwzględnić inne mięsaaki śledziony, a jednoznaczne rozpoznanie wymaga barwienia immunohistochemicznego (komórki mięsaka wykazują immunoekspresję CD18, z kolei guzy podścieliskowe takiej immunoekspresji nie wykazują). Do ras predysponowanych do występowania mięsaka histiocytarnego należą berneńskie psy pasterskie (w badaniach własnych ryzyko zachorowania psów tej rasy na mięsaka histiocytarnego było 388 razy większe niż u psów innych ras), rottweilery, golden retrievery i flat-coated retrievery; 5, 25).

Piśmiennictwo

1. Sapieryński R., Malicka E., Bielecki W., Krawiec M., Osińska B., Senddecka H., Sobczak-Filipiak M.: Powiększenie śledziony u psów: przegląd 97 przypadków. *Med. Weter.* 2007, **63**, 68–71.
2. Valli V.E.O., Kiuper M., Bienzle D.: Hematopoietic system. W: Grant Maxie M.: *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*, wyd. 6, St. Louis, 2016, 102–268.
3. Boes K.M., Durham A.C.: Bone marrow, blood cells, and the lymphoid/lymphatic system. W: Zachary J.F.: *Pathologic Basis of Veterinary Sciences*. Wyd. 6, Elsevier, St. Louis, 2017, 724–804.
4. Sherwood J.M., Haynes A.M., Klocke E., Higginbotham M.L., Thomson E.M., Weng H.Y., Towle Millard H.A.: Occurrence and clinicopathologic features of splenic neoplasia based on body weight: 325 dogs (2003–2013). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2016, **52**, 220–226.
5. Linder K.E.: Tumors of the spleen. W: Meuten D.J.: *Tumors in Domestic Animals*. Wyd. 5, Wiley Blackwell, Ames, 2017, 307–321.
6. Bray J.P., Orbell G., Cave N., Munday J.S.: Does thalidomide prolong survival in dogs with splenic haemangiosarcoma? *J. Small Anim. Pract.* 2018, **59**, 85–91.
7. Corbin E.E., Cavanaugh R.P., Schwartz P., Zawadzki K.I., Donovan T.: Splenomegaly in small-breed dogs: 45 cases (2005–2011). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2017, **250**, 1148–1154.
8. Cheng K., Krockenberger M., Bennet P.: Use of metronomic chemotherapy in the management of a cat with abdominal haemangiosarcoma. *J. Feline Med. Surg.* 2018. DOI: 10.1177/2055116918793455.
9. Movilla R., Altet L., Serrano L., Tabar M.D., Roura X.: Molecular detection of vector-borne pathogens in blood and splenic samples from dogs with splenic disease. *Parasit. Vect.* 2017, **10**, 131.
10. Fleming J., Giffurda M.A., Runge J.J., Balsa I.M., Culp W.N.T., Mayhew P.D., Steffey M., Epstein S.E.: Anatomic site and etiology of hemorrhage in small versus large dogs with spontaneous hemoperitoneum. *Vet. Surg.* 2018, **47**, 1031–1038.
11. Leyva F.J., Catherine A. Loughin, Curtis W. Dewey, Dominic J. Marino, Meredith Akerman M., Lesser M.L.: Histopathologic characteristics of biopsies from dogs undergoing surgery with concurrent gross splenic and hepatic masses: 125 cases (2012–2016). *BMC Res Notes* 2018, **11**, 122. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3220-1>
12. Kutara K., Seki M., Ishigaki K., Teshima K., Ishikawa C., Kagawa Y., Edamura K., Nakayama T., Asano K.: Triple-phase helical tomography in dogs with solid splenic masses. *J. Vet. Med. Sci.* 2017, **79**, 1870–1877.
13. Kim M., Cho S., Choi H. Lee J., Lee K.: Diagnosis of a large splenic tumor in a dog: computed tomography versus magnetic resonance imaging. *J. Vet. Med. Sci.* 2015, **77**, 1685–1687.
14. Patten S.G., Boston S.E., Monteith G.J.: Outcome and prognostic factors for dogs with a histological diagnosis of splenic hematoma following splenectomy: 35 cases (2001–2013). *Can. Vet. J.* 2016, **57**, 842–846.
15. Clendaniel D.C., Sivacolumdu R.K., Sorenmo K.U., Donovan T.A., Turner A., Arteaga T., Bergman P.J.: Association between macroscopic appearance of liver lesions and liver histology in dogs with splenic hemangiosarcoma: 79 cases (2004–2009). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2014, **50**, 6–10.
16. Adachi M., Hoshino Y., Izumi Y., Tagaki S.: Immunohistochemical detection of a potential molecular therapeutic target for canine hemangiosarcoma. *J. Vet. Med. Sci.* 2016, **78**, 649–656.
17. Frenz M., Kaup F.-J., Neumann S.: Serum vascular endothelial growth factor in dogs with haemangiosarcoma and haematoma. *Res. Vet. Sc.* 2014, **97**, 257–262.
18. Grimes J.A., Prasad N., Levy S., Cattley R., Lindley S., Boothe H.W., Henderson R.A., Smith B.F.: A comparison of microRNA expression profiles from splenic hemangiosarcoma, splenic nodular hyperplasia, and normal spleens of dogs. *BMC Vet. Res.* 2016, **21**, 272.
19. Cleveland M.J., Casale S.: Incidence of malignancy and outcomes for dogs undergoing splenectomy for incidentally detected non-ruptured splenic nodules or masses: 105 cases (2009–2013). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2016, **248**, 1267–1273.
20. Moore A.S., Rassnick K.M., Frimberger A.E.: Evaluation of clinical and histologic factors associated with survival time in dogs with stage II splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy and adjuvant chemotherapy: 30 cases (2011–2014). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2017, **251**, 559–565.
21. Spangler W.L., Culbertsoann R., Kass D.P.H.: Primary mesenchymal nonangiomatous/nonlymphomatous neoplasms occurring in the canine spleen: anatomic classification, immunohistochemistry, and mitotic activity correlated with patient survival. *Vet. Pathol.* 1994, **31**, 37–47.
22. Kapatkin A.S., Mullen H.S., Matthiesen D.T., Patnaik A.K.: Leiomyosarcoma in dogs: 44 cases (1983–1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, **201**, 1077–1079.
23. Weinstein M.J., Carpenter J.L., Schunk C.J.: Nonangiogenic and nonlymphomatous sarcomas of the canine spleen: 57 cases (1975–1987). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1989, **195**, 784–788.
24. Dervisis N.G., Kiupel M., Qin Q., Cesario L.: Clinical prognostic factors in canine histiocytic sarcoma. *BMC Comp. Oncol.* 2016, doi: 10.1186/vco.12252.
25. Sapieryński R.: Mięsak histiocytarny u psów – obserwacje własne i przegląd piśmiennictwa. *Życie Wet.* 2018, **93**, 103–109.