

17例犬膀胱肿瘤的诊断及回顾性分析

康静静, 刘凯慧, 郭增辉, 张瑞敏, 罗 琴, 阴正兴, 吴玉臣*

河南牧业经济学院动物医药学院, 河南 郑州

收稿日期: 2022年4月21日; 录用日期: 2022年6月6日; 发布日期: 2022年6月13日

摘 要

为探讨临床犬膀胱肿瘤的发病特点和诊断方法, 本文以17例犬膀胱肿瘤样本为研究对象, 统计分析样本来源动物的临床信息和检查结果, 按流程制备石蜡切片后, 显微镜下观察其组织排列特点和细胞异型性。结果显示17例膀胱肿瘤中15例为上皮组织来源的肿瘤(88.23%), 分别为良性的膀胱上皮乳头状瘤(3例), 恶性的膀胱移行上皮细胞癌(10例)和膀胱腺癌(2例), 良、恶性肿瘤比例为0.25:1; 2例为间叶组织来源的肿瘤(11.77%), 分别为良性的平滑肌瘤与恶性的淋巴瘤, 比例为1:1。研究证明临床犬膀胱肿瘤主要为上皮细胞来源, 且恶性肿瘤发生率较高。由于犬膀胱肿瘤多伴发易误诊的炎症病变和泌尿系统症状, 因此临床诊断的金标准仍然为组织病理学。

关键词

犬, 膀胱, 肿瘤, 组织病理学

Diagnosis and Retrospective Analysis of 17 Canine Bladder Tumors

Jingjing Kang, Kaihui Liu, Zenghui Guo, Ruimin Zhang, Qin Luo, Zhengxing Yin, Yuchen Wu*

College of Veterinary Medicine, Henan University of Animal Husbandry and Economy, Zhengzhou Henan

Received: Apr. 21st, 2022; accepted: Jun. 6th, 2022; published: Jun. 13th, 2022

Abstract

In order to explore the clinical characters and diagnostic methods of canine bladder tumors, 17 canine bladder tumors specimens were collected in this study. Firstly, clinical information and examination results of the samples were analyzed, and then paraffin sections were prepared according to the procedure. Finally, the tissue arrangement and cell heterogeneity were observed under the microscope. Results found that 15 cases were bladder epithelial cell-derived tumors

*通讯作者。

(88.23%), in which all of the benign tumors were bladder epithelial papilloma (3 cases), and malignant bladder epithelial cell tumors were bladder transitional epithelial cell carcinoma (10 cases) and bladder adenocarcinoma (2 cases). The ratio of benign to malignant was 0.25:1; and 2 cases were mesenchymal cell-derived tumors (11.77%), which were benign leiomyoma and malignant lymphoma in a ratio of 1:1. This results proved that clinical canine bladder tumors are mainly epithelial cell-derived, with higher incidence of malignant tumors. The gold standard of clinical diagnosis remains histopathological diagnosis, because canine bladder tumors are often with easily misdiagnosed inflammatory lesions and urinary symptoms.

Keywords

Canine, Urinary Bladder, Tumors, Histopathology

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,犬肿瘤病的发病率呈现逐年升高的趋势,但是犬膀胱肿瘤占有犬肿瘤病的比例却并不高,研究数据表明犬膀胱肿瘤仅占有犬类肿瘤的 0.5%~1.0%,然而犬恶性膀胱肿瘤却占有犬恶性肿瘤的 2% [1] [2]。这一结果可能与尿液在膀胱中的滞留以及上皮对致癌物的暴露时间更长有关,结合恶性肿瘤的生长特点和对机体的影响,进一步揭示了犬膀胱肿瘤对犬的严重危害。

目前,临床对犬膀胱肿瘤进行诊断时,主要依据其临床表现,同时结合实验室检查和影像学检查做出初步诊断,但是若想要进一步确诊犬膀胱肿瘤是否为肿瘤性病变,则需要借助病理组织学检查[3]。本研究通过制备石蜡组织切片,从微观的角度观察本实验室接诊的 17 例犬膀胱肿瘤的组织细胞学特点,结合其临床症状,回顾性分析犬膀胱肿瘤的临床发病情况,以为临床医生诊断和鉴别该病提供参考。

2. 材料与方法

2.1. 试验材料

2.1.1. 病例来源

本研究中犬膀胱肿瘤样本均来源于宠物医院,共计 17 例,具体病例信息见表 1。

2.1.2. 主要仪器设备

手动轮转切片机(RM2245, Leica); 摊、烤片机(YT-7FB, 孝感市亚光医用电子技术有限公司); 石蜡包埋机(YB-6LF, 孝感市亚光医用电子技术有限公司); 数字切片扫描显微镜(VM610, Motic)。

2.1.3. 主要试剂

甲醛, 无水乙醇, 二甲苯, 苏木素染色液, 伊红染色液。

2.2. 试验方法

2.2.1. 临床发病情况分析及大体观察

根据宠物医院提供的手术前检查结果,术前肿瘤生长特征,手术切除的肿瘤组织,综合分析犬膀胱肿瘤的发病情况特点,肉眼观察送检肿物的颜色、形状、数量等。

2.2.2. 石蜡组织切片制作

送检组织均固定于 10% 的福尔马林液，待组织固定完全后，按照常规流程制备石蜡组织切片，主要包括取材、冲水、脱水、透明、浸蜡、包埋、切片(3 μm)、烤片、H & E 染色、封片等步骤。

2.2.3. 数字切片扫描和组织学观察

使用 Motic VM6 数字切片扫描与浏览系统扫描制作完成的石蜡组织切片，进行组织学观察，确定肿瘤细胞来源，并根据肿块内的组织结构异型性和细胞异型性明确肿瘤的性质。

3. 试验结果

3.1. 犬膀胱肿瘤的临床发病情况分析和大体病变观察结果

如表 1 所示，本研究中的 17 例犬膀胱肿瘤均为临床自然发生病例，多发生于膀胱内壁，有单发，也有多发；其中雄性犬 8 例，雌性犬 9 例；大于 5 岁犬 13 例，最小患犬年龄仅为 1 岁 2 个月；辅助检查结果发现其中有 6 例伴有膀胱结石，3 个病例伴有排尿异常，6 个病例伴有尿血的临床表现。

Table 1. Clinical information of the dogs

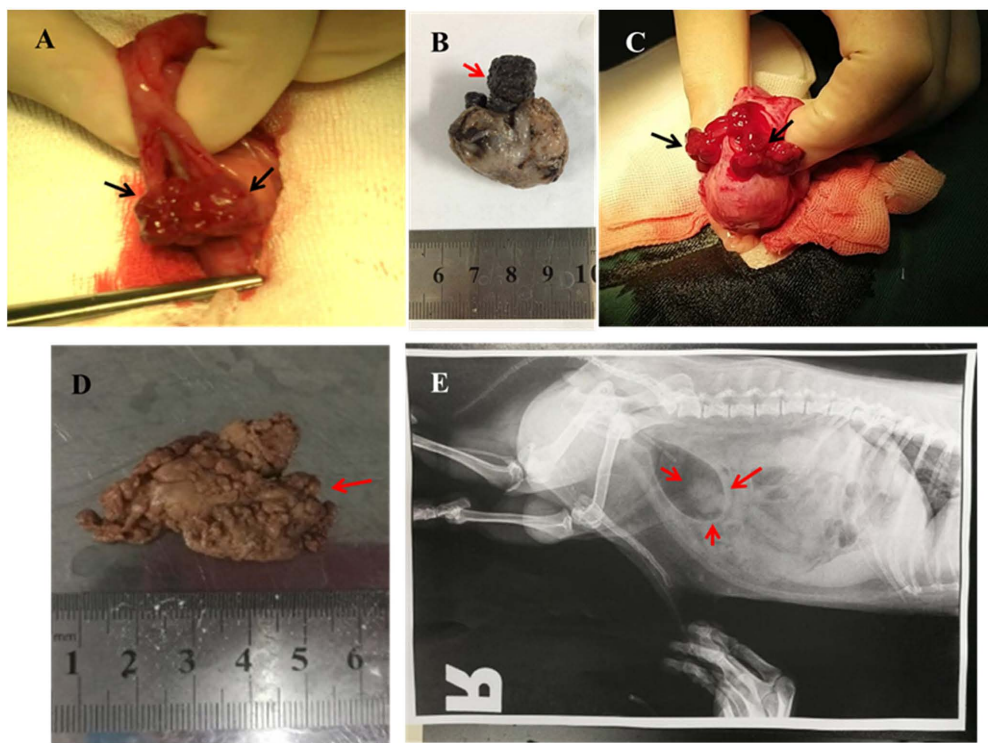
表 1. 患犬的临床病例信息

编号	品种	性别	年龄	病变部位	临床表现和辅助检查结果
1	西高地	雄	8 岁	膀胱内壁	排尿困难
2	比熊	雌	2 岁	膀胱三角区	尿淋漓，排尿困难
3	贵宾	雄	6 岁	膀胱顶部	尿血，膀胱结石
4	中华田园犬	雌	11 岁	膀胱颈	膀胱颈明显增粗
5	金毛	雌	10 岁	膀胱内壁	膀胱壁增厚
6	西高地	雄	10 岁	膀胱内壁	尿血
7	金毛	雄	7 岁	膀胱黏膜	膀胱结石
8	中华田园犬	雌	12 岁 8 月	膀胱内增生物	尿血，膀胱结石
9	京巴	雌	3 岁	膀胱内增生物	膀胱结石
10	比熊	雄	6 岁	膀胱背侧	膀胱结石
11	京巴	雄	12 岁	膀胱黏膜	膀胱息肉
12	博美	雄	7 岁	膀胱头侧	膀胱结石
13	博美	雌	1 岁 2 月	膀胱内壁	尿频，排尿困难
14	阿拉斯加	雌	6 岁	膀胱	-
15	贵宾	雌	3 岁	膀胱三角区	尿血
16	喜乐蒂	雄	12 岁	膀胱内壁	尿血半年左右
17	泰迪	雌	8 岁	膀胱壁	尿血

注：“-”表示临床未提供相关信息。

如图 1 所示，本研究中的犬膀胱肿瘤可单发，也可多发，单发肿瘤一般体积较大，外观呈菜花样、乳头样或蕈样，新鲜肿块表面呈红色，固定后呈暗黑色，部分肿块与膀胱内壁有蒂连接，如图 1(A)、

图 1(B)、图 1(E); 多发肿瘤体积大小不一, 形状不规则, 呈息肉状、乳头状等, 病变膀胱内壁光滑或粗糙, 部分膀胱黏膜增厚呈现颗粒状外观, 如图 1(C)、图 1(D)。



A: 膀胱肿瘤呈菜花样(箭头); B: 膀胱肿瘤单发且有蒂(箭头); C: 膀胱多发肿瘤, 呈息肉状(箭头); D: 膀胱多发肿块, 大小不一, 膀胱黏膜粗糙; E: X 光检查可见膀胱内壁单发肿块, 凸入膀胱腔(箭头)。

Figure 1. Gross pathological features of the canine bladder neoplasms

图 1. 犬膀胱肿瘤的大体病变特点

3.2. 犬膀胱肿瘤的病理组织学观察结果

显微镜下观察 17 例犬膀胱肿瘤的组织排列方式和细胞学特征, 判断其细胞来源, 将其分为上皮细胞来源肿瘤(15/17)和间叶组织来源肿瘤(2/17)。

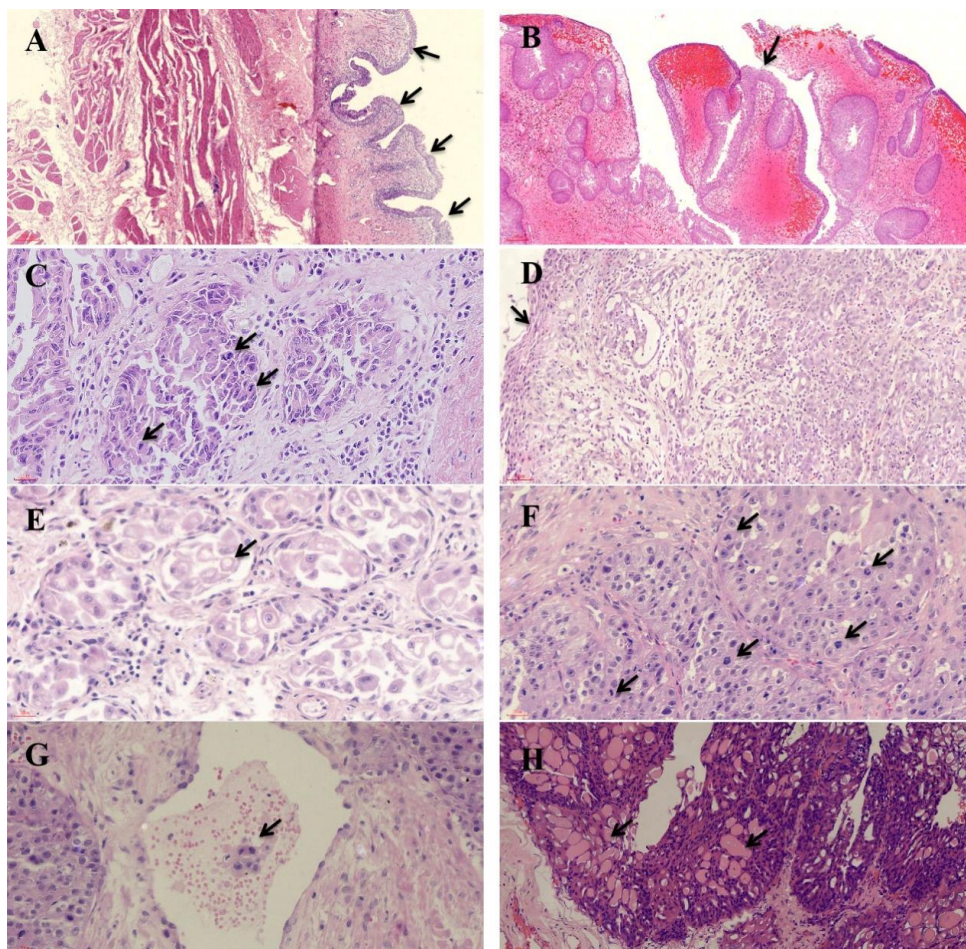
3.2.1. 膀胱上皮细胞来源肿瘤

根据肿块内瘤细胞的组织排列特点和细胞异型性, 本研究中的 15 例犬膀胱上皮细胞来源肿瘤中 3 例为良性的膀胱移行细胞乳头状瘤, 12 例为恶性, 其中 10 例为膀胱移行细胞癌, 2 例为膀胱腺癌, 具体如图 2 所示。

膀胱移行细胞乳头状瘤: 膀胱黏膜移行上皮细胞增生, 并围绕固有层结缔组织形成乳头状突起, 如图 2(A); 部分膀胱黏膜移行上皮细胞向固有层内深入呈内翻性乳头状生长, 但增生细胞并未突破基底膜, 如图 2(B), 增生的瘤细胞呈多层排列, 无明显异型性, 黏膜固有层内可见大量红细胞浸润, 如图 2(B)。

膀胱移行细胞癌: 膀胱黏膜移行上皮细胞过度增生, 突破基底膜向黏膜下固有层侵袭, 1) 形成癌巢, 部分癌巢内细胞排列离散易脱离, 如图 2(C), 部分癌巢内瘤细胞排列紧密, 几乎充满癌巢, 如图 2(F); 2) 或呈条索状、团块状或囊样结构, 如图 2(D); 3) 或呈腺管状, 细胞体积显著增大, 胞浆丰富呈空泡, 胞核偏向一侧, 形似印戒细胞, 如图 2(E); 视野内均可见病理性核分裂。肿块间质内可见丰富血管, 部分血管内可见瘤细胞团, 如图 2(G), 提示血道转移, 且多见炎性细胞浸润。

膀胱腺癌：膀胱黏膜上皮细胞大量增生并形成乳头状或树枝状结构，部分区域向固有层发生侵袭，增生的细胞可排列成大小不等的管腔结构，管腔内可见分泌物，如图 2(H)，部分区域尚未形成明显管腔，细胞异型性明显。



A、B：膀胱黏膜上皮细胞增生形成乳头状突起(箭头)， 4×10 ；C、F：膀胱黏膜固有层癌巢内可见病理性核分裂(箭头)， 40×10 ；D：膀胱黏膜上皮细胞突破基底膜生长(箭头)， 20×10 ；E：瘤细胞体积增大，形似印戒细胞(箭头)， 40×10 ；G：间质血管内可见瘤细胞团(箭头)， 40×10 ；H：瘤细胞排列呈腺管结构，管腔内充满分泌物(箭头)， 20×10 。

Figure 2. Pathohistological characteristics of canine bladder epithelial cell-derived tumors (H & E stain)

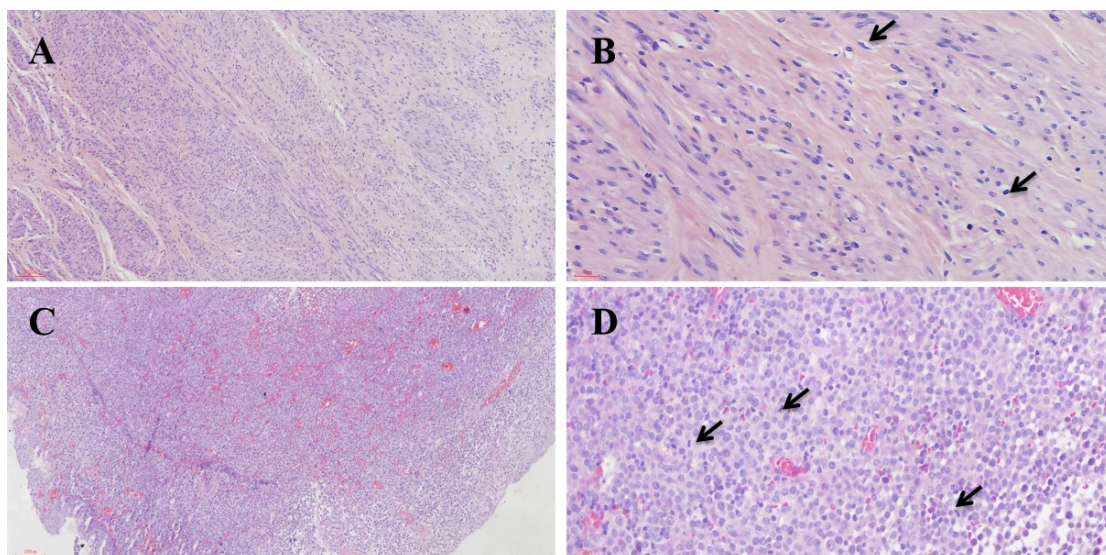
图 2. 犬膀胱上皮细胞来源肿瘤的病理组织学特点(H & E 染色)

3.2.2. 膀胱间叶组织来源肿瘤

根据肿块内瘤细胞的组织排列特点和细胞异型性，本研究中的 2 例间叶组织来源犬膀胱肿瘤中，1 例为良性的平滑肌瘤，1 例为恶性的淋巴瘤，具体如图 3 所示。

膀胱平滑肌瘤：膀胱肌层平滑肌细胞显著增生，膀胱黏膜发生坏死，几乎看不到原有结构，增生的平滑肌细胞呈束状交错排列，如图 3(A)，瘤细胞呈长梭形，排列紧密，细胞核呈棒状，核周可见空泡，如图 3(B)。

膀胱淋巴瘤：膀胱黏膜上皮细胞部分脱落，黏膜下层瘤细胞呈弥漫性增生，瘤细胞间可见丰富血管，如图 3(C)，瘤细胞排列较紧密，多呈圆形，细胞核体积较大，核仁明显，胞质不丰富，视野内多见病理性核分裂，如图 3(D)。



A: 增殖瘤细胞呈束状交错排列, 10×10 ; B: 瘤细胞核呈棒状, 核周可见空泡(箭头), 40×10 ; C: 黏膜下层瘤细胞弥漫性分布, 10×10 ; D: 可见病理性核分裂(箭头), 40×10 。

Figure 3. Pathohistological characteristics of canine bladder mesenchymal cell-derived tumors (H & E stain)

图 3. 犬膀胱间叶组织来源肿瘤的病理组织学特点(H & E 染色)

4. 讨论

4.1. 犬膀胱肿瘤的发病规律分析

本研究共分析了本实验室收集的 17 例送检犬膀胱肿瘤, 经病理组织学诊断后发现 17 例均为犬膀胱肿瘤, 约占实验室所有犬肿瘤病例的 2.6%, 与前人研究中统计的犬膀胱肿瘤大约占犬所有肿瘤的 1% [4] 相比, 其发病率有所上升, 这可能与目前临床检查设备和检查技术的提升有关。

研究显示犬膀胱肿瘤大多数发生在年龄较大的狗身上, 雌性犬的患病率较高, 且有一定的品种易感性[4]。本研究中雌性犬和雄性犬发病比例为 1.125:1, 雌性犬发病率略高于雄性犬; 但是本研究中的犬膀胱肿瘤在品种上未看到特征性的规律, 可能与地区养犬习惯有关; 本研究中 5 岁以上患犬占比高达 76%, 但 8 岁以下患犬占 56%, 这与研究报道中提出多数膀胱肿瘤发生在 8 岁以上或年龄更大患犬稍有差异[5], 且本研究中最小的发病年龄仅为 1 岁左右, 说明犬膀胱肿瘤的发生有逐渐年轻化的趋势, 可能与饮食习惯和生活习惯有关, 也可能与宠主就医观念的提升有关。

4.2. 犬膀胱肿瘤的临床症状分析

由于大多数犬膀胱肿瘤病例伴随非特异性的临床表现, 如体重减轻、虚弱、呼吸困难等, 以及多数病例伴发与泌尿系统有关的表现, 如血尿(>75%)、排尿困难(84%)、频尿(37%)、腹痛(10%), 尿失禁(9%)等[6] [7], 因此在临床诊断中尚无法根据犬膀胱肿瘤的特征性表现进行特定肿瘤类型的鉴别。研究显示大约 30%的犬膀胱肿瘤病例同时伴发尿路感染, 因此只根据动物的临床表现往往会造成犬膀胱肿瘤的延迟诊断, 有可能导致肿瘤持续生长、浸润或转移。此外, 在临床中除了犬膀胱肿瘤外, 还有其它疾病也会导致机体表现下泌尿道症状, 如膀胱结石, 研究表明当犬发生膀胱结石时, 如果未及时处理, 容易造成对犬膀胱的机械性损伤或尿道阻塞, 从而引发尿频、尿痛、尿淋漓等症状, 同时由于结石的长期刺激, 膀胱上皮更易出现增生、化生甚至癌变[8] [9]。

本研究 17 例病例中有 9 例伴发有泌尿系统异常症状, 其中尿血最常见(6/9), 其次是排尿困难(3/9)、

尿频(1/9)和尿淋漓(1/9),上述症状可单发,也可同时多发。本研究中有6例伴发有膀胱结石,其中2例同时伴发有泌尿系统症状。由此我们可知临床犬膀胱肿瘤发生的同时可能伴发炎症病变,或者伴发贫血,因此如果临床患犬出现不明原因的贫血,且膀胱炎药物治疗效果不明显时,往往提示犬膀胱肿瘤的可能,需要进一步检查确诊。

4.3. 犬膀胱肿瘤的病理学特点分析

病理诊断一般是在显微镜下观察病变组织的类型、排列方式、细胞分化程度、细胞学类型或者是组织学来源等,是肿瘤诊断的“金标准”。资料显示犬膀胱肿瘤中约有80%以上为上皮细胞来源的肿瘤,且大多为恶性的,其余10%以上的犬膀胱肿瘤为间叶组织来源的,且良恶性病例约为1:1 [10]。本研究17例犬膀胱肿瘤中有15例来源于膀胱上皮细胞,占比达到88.23%,2例来源于间叶组织,占比为11.77%;17例犬膀胱肿瘤中良性占19%,恶性占81%,且恶性肿瘤中上皮细胞来源的约为92.3%,这与前人的研究资料统计结果基本一致。

临床发生的犬膀胱上皮细胞肿瘤,根据其组织细胞特点可分为移行细胞乳头状瘤、移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌和未分化癌等类型[11]。本研究中15例犬膀胱上皮细胞来源肿瘤中,良性的膀胱上皮乳头状瘤有3例,恶性的移行上皮细胞癌有10例,根据其侵袭性均为高级别[12],但所有病例均未观察到肌层侵袭,可能与某些样品送检不完全有关,其余2例为恶性的膀胱腺癌。除了源于膀胱上皮细胞的肿瘤以外,其余基本上为间叶组织来源的肿瘤,包括纤维瘤/肉瘤、平滑肌瘤/肉瘤、横纹肌肉瘤、淋巴瘤、血管瘤/肉瘤等,其中平滑肌瘤是临床最为常见的膀胱间叶肿瘤[13]。本研究中2例犬间叶组织来源的膀胱肿瘤,分别为1例良性的平滑肌瘤和1例恶性的淋巴瘤。

5. 结论

综上所述,犬膀胱肿瘤发病率有上升趋势,恶性率较高,不仅容易发生在老龄犬,且有年轻化趋势,患犬多伴发有泌尿系统表现,因此宠主应当定期带宠物体检,多观察宠物身体的各项指征,尤其是出现排尿困难、尿血等症状时尽快就医,辅助B超、X光等手段排查是否出现膀胱肿物,如有发现建议最好及时切除并进行病理组织学诊断,明确肿物性质,鉴定肿瘤细胞来源,便于根据肿瘤类型制定合理的治疗方案,提高患犬的存活率。

基金项目

河南省科技攻关项目(212102110370);河南牧业经济学院科研创新基金项目(XKYCXJJ2020019)。

参考文献

- [1] Mutsaers, A.J., Widmer, W.R. and Knapp, D.W. (2003) Canine Transitional Cell Carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **17**, 136-144. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02424.x>
- [2] Knapp, D.W., Glickman, N.W., DeNicola, D.B., et al. (2000) Naturally-Occurring Canine Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: A Relevant Model of Human Invasive Bladder Cancer. *Urology Oncology*, **5**, 47-59. [https://doi.org/10.1016/S1078-1439\(99\)00006-X](https://doi.org/10.1016/S1078-1439(99)00006-X)
- [3] 张金花, 焦哲, 霍军, 等. 2016年郑州地区犬皮肤肿瘤38例[J]. *中国兽医科学*, 2018, 48(12): 1554-1561.
- [4] Norris, A.M., Laing, E.J., Valli, V.E.O., et al. (1992) Canine Bladder and Urethral Tumors: A Retrospective Study of 115 Cases (1980-1985). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **6**, 145-153. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1992.tb00330.x>
- [5] 关芷玲, 杨利峰, 赵德明, 等. 犬膀胱肿瘤病理诊断及分析[J]. *实验动物科学*, 2020, 37(2): 14-18.
- [6] Knapp, D.W., Ramos-Vara, J.A., Moore, G.E., et al. (2014) Urinary Bladder Cancer in Dogs, a Naturally Occurring Model for Cancer Biology and Drug Development. *ILAR Journal*, **55**, 100-118. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu018>

- [7] Childress, M.O., Adams, L.G., Ramos-Vara, J.A., *et al.* (2011) Results of Biopsy via Transurethral Cystoscopy and Cystotomy for Diagnosis of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder and Urethra in Dogs: 92 Cases (2003–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **239**, 350-356. <https://doi.org/10.2460/javma.239.3.350>
- [8] 童宪楼. 膀胱结石并发鳞状细胞癌 5 例临床分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(7): 52-53.
- [9] 金辛良, 谭剑敏, 张涛亮, 等. 膀胱结石并发膀胱鳞状细胞癌 28 例报告[J]. 中华泌尿外科杂志, 2005, 26(9): 605-606.
- [10] Caywood, D.D., Osborne, C.A. and Johnston, G.R. (1980) Neoplasms of the Canine and Feline Urinary Tracts. In: *Current Veterinary Therapy*, Vol. 8, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1203-1212.
- [11] Patrick, D.J., Fitzgerald, S.D., Sesterhenn, I.A., *et al.* (2006) Classification of Canine Urinary Bladder Urothelial Tumors Based on the WHO/International Society of Urological Pathology Consensus Classification. *Journal of Comparative Pathology*, **135**, 190-195. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2006.07.002>
- [12] Cheng, L., MacLennan, G.T. and Lopez-Beltran, A. (2012) Histologic Grading of Urothelial Carcinoma: A Reappraisal. *Human Pathology*, **43**, 2097-2108. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.01.008>
- [13] Liptak, J.M., Dernell, W.S. and Withrow, S.J. (2004) Haemangiosarcoma of the Urinary Bladder in a Dog. *Australian Veterinary Journal*, **82**, 215-217. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2004.tb12679.x>