

## Tumors of the mammary gland in dogs and cats. Part II. Diagnosis, microscopic appearance, treatment and prognosis.

Sapierzyński R. • Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw Agricultural University.

In dogs and cats with mammary gland tumors diagnostic workup should include a throughout physical examination, and a routine hematologic and serum chemistry profile, especially when surgery is considered. When malignancy is suspected, thoracic radiograph in both the right and left lateral and ventrodorsal planes should be taken prior to surgery to evaluate the lungs and sternal lymph nodes for possible metastases. Fine-needle aspiration biopsy with subsequent cytopathological examination has been found to be insensitive for differentiation of malignant and benign lesions but is very useful if lymph nodes metastases are suspected. Mammary gland carcinomas are specified according to the modified World Health Organization (WHO) TNM system, depending on primary tumor description (T), lymph node status (N) and presence of distant metastases (M). Surgery is the only accepted procedure for canine mammary gland tumors and no guidelines are available for treatment beyond surgery. As long as the entire tumor is removed with clean histological margins the method of surgery does not appear to influence survival time in dogs. Combination of surgery and chemotherapy is a standard treatment of malignant mammary tumors in cats. Supportive treatment includes radiotherapy and administration of analgetics. In dogs and cats with mammary tumors the major prognostic factors are: tumor size, histological grade and type of neoplasm, affected lymph nodes and distant metastases and additionally the extend of surgical procedure (when comparing radical and conservative) in queens.

**Keywords:** dog, cat, mammary gland tumors, histopathology, treatment.

### Rozpoznawanie

U każdego zwierzęcia z rozpoznaniem guzem gruczołu sutkowego, a w szczególności gdy brany jest pod uwagę zabieg chirurgiczny, należy wykonać gruntowne badanie kliniczne oraz badania dodatkowe, takie jak badanie morfologiczne i biochemiczne krwi, badanie ogólne moczu, badanie radiograficzne klatki piersiowej prawo- i lewoboczne oraz brzuszno-grzbietowe. Niezbędne jest ustalenie dokładnej liczby zmian, odnotowanie ich wielkości, konsystencji i umiejscowienia. Badanie rentgenowskie pozwala na wykrycie zmian ogniskowych w płucach o średnicy 6–8 mm, a zastosowanie tomografii komputerowej poprawia skuteczność wykrywania przerzutów (1). Należy także pamiętać, że u kotów, oprócz ognisk o wyglądzie

# Nowotwory gruczołu sutkowego u psów i kotów. Część II. Rozpoznawanie, obraz mikroskopowy, leczenie i rokowanie

Rafał Sapierzyński

z Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

rentgenologicznym typowym dla litych guzów, stwierdza się niekiedy zmiany roziane i rozproszone, które swym wyglądem mogą naśladować inne procesy patologiczne obejmujące tkankę płucną (2). Bardzo istotny dla określenia rokowania i w dużym stopniu wpływający na okres przeżycia zwierząt jest stan regionalnych węzłów chłonnych, dlatego w każdym przypadku nowotworu złośliwego należy przeprowadzić ich badanie. Węzły chłonne, co do których istnieje podejrzenie, że mogą być miejscem obecności ognisk wtórnych należy poddać badaniu cytologicznemu (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) lub histopatologicznemu (biopsja Tru-cut, wycięcie węzła) pod tym kątem (1, 3). Badanie cytopatologiczne jest skuteczną, a zarazem tanią i bezpieczną metodą wykrywania przerzutów.

U suk w przypadku guzów zlokalizowanych w 2 przednich sutkach badaniu należy poddać węzły chłonne pachowe danej strony, a przy obecności guzów zlokalizowanych w 4 i 5 sutku – węzły chłonne pachwinowe powierzchowne. Przy zajęciu trzeciego sutka badaniu cytologicznemu powinno się poddać oba węzły chłonne (1, 4, 5). W przypadku obecności guzów w dwóch ostatnich sutkach wskazane może być badanie rentgenowskie lub ultrasonograficzne jamy brzusznej w celu poszukiwania cech powiększenia węzłów chłonnych jam brzusznej i miednicy. U zwierząt będących w zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej (szczególnie obecność przerzutów, owrzodzenie guzów, rak z towarzyszącym silnym zapaleniem) warto wykonać badania oceniające stan układu krzepnięcia krwi (koagulopatie stwierdza się dość często u suk z zaawansowaną chorobą nowotworową; 1, 5). Takie kompleksowe postępowanie ma na celu określenie stadium zaawansowania klinicznego nowotworu, ocenę ogólnego stanu zdrowia zwierzęcia, wykrycie innych współtowarzyszących chorób miejscowych i ogólnych, mogących wpływać na rokowanie i planowane leczenie, co pozwoli właścicielowi podjąć decyzję o podjęciu leczenia (szczególnie w przypadku zajęcia węzłów chłonnych i/lub obecności ognisk przerzutowych w płucach).

W określeniu stadium niezbędne jest ustalenie trzech zmiennych (klasyfikacja TNM), mianowicie: ocena guza pierwotnego (*tumor* – T), stanu regionalnych węzłów chłonnych (*nodus* – N) oraz obecności przerzutów odległych (*metastasis* – M). W opisie guza pierwotnego należy, oprócz jego wielkości (średnicy), wziąć pod uwagę, szybkość wzrostu, cechy naciekowego wzrostu (brak przesuwalności względem skóry lub/i względem tkanek ściany brzucha) i obecność owrzodzenia. Parametry pozwalające na określenie stadium zaawansowania guzów sutka różnią się nieznacznie w przypadku suk i kotek, były opracowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) i zmodyfikowane przez Rutteman i wsp. (5; **tab. 1 i 2**).

Badanie cytologiczne materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej nie jest, niestety, czułą metodą pozwalającą na odróżnianie zmian złośliwych od niezłośliwych, nie wpływa na wybór metody chirurgicznej w przypadku guzów sutka u suk, jednakże pozwala na potwierdzenie obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (3). Badanie cytologiczne może być także przydatne w odróżnianiu stanów tła nienowotworowego, jak np. zapalenia gruczołu sutkowego, od zmian nowotworowych, a w szczególności tzw. raka zapalnego, który przebiegiem klinicznym może naśladować *mastitis* (6). Dla patologa niezwykle istotna w takich przypadkach jest ścisła współpraca z klinicystą, albowiem ważne dla rozpoznania cytopatologicznego będą wszelkie informacje kliniczne odnośnie do lokalizacji zmian, ich wyglądu, tempa wzrostu itp.

Niewiele jest danych odnośnie do korelacji pomiędzy cytopatologiczną złośliwością guzów sutka a złośliwością histopatologiczną, a jeszcze mniej badań uwzględnia zachowanie się biologiczne guza. Wydaje się, że najważniejszym wskaźnikiem cytopatologicznym świadczącym o złośliwości guza jest zróżnicowanie wielkości jąder komórkowych komórek mięszu nowotworu (anizokarioza) oraz obecność komórek z jądrami dużymi (makrokarioza). Z kolei brak tych cech sugeruje raczej obecność zmian niezłośliwych. Jak w przypadku innych złośliwych nowotworów wywodzą-

cych się z tkanki gruczołowej, w obrazie cytopatologicznym materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej należy spodziewać się obecności mniej lub bardziej licznych komórek układających się w lite pola, twory brodawkowate bądź też formujących układy cewkopodobne (ryc. 1, 2). Komórki cechują się umiarkowanym bądź znacznym pleomorfizmem, wyraźną anizokariozą; jądra barwią się intensywnie (hiperchromazja), a stosunek wielkości jądra do cytoplazmy jest zazwyczaj wysoki (ryc. 3). Cytoplazma komórek nowotworowych jest mniej lub bardziej obfita, może być jednolita lub zawiera mniej lub bardziej liczne wakuole świadczące o aktywności wydzielniczej komórek. W przypadku guzów mieszanych pomiędzy komórkami nabłonkowymi stwierdzić można masy istoty międzykomórkowej przypominającej macierz międzykomórkową chrząstki szklistej, kości czy komórki o wyglądzie mezanchymalnym (ryc. 4). Łatwiejsze może być rozpoznanie raków niskozróżnicowanych, anaplastycznych, i jeśli uda się pozyskać do oceny komórki z reprezentatywnego obszaru guza, to w obrazie mikroskopowym stwierdzić można bardzo wyraźne cechy niskiego zróżnicowania komórek. U kotek diagnostyka cytopatologiczna guzów sutka wydaje się bardziej pomocna, bowiem zdecydowanie większy odsetek zmian w obrębie sutka u tego gatunku zwierząt ma charakter złośliwy (nawet do 90%). W ocenie materiału pozyskanego od kotek pomocne w ustaleniu rozpoznania będą dane odnośnie do wieku, fazy cyklu płciowego i wcześniejszego stosowania leków z grupy progestagenów (różnicowanie z fibroadenomatozą).

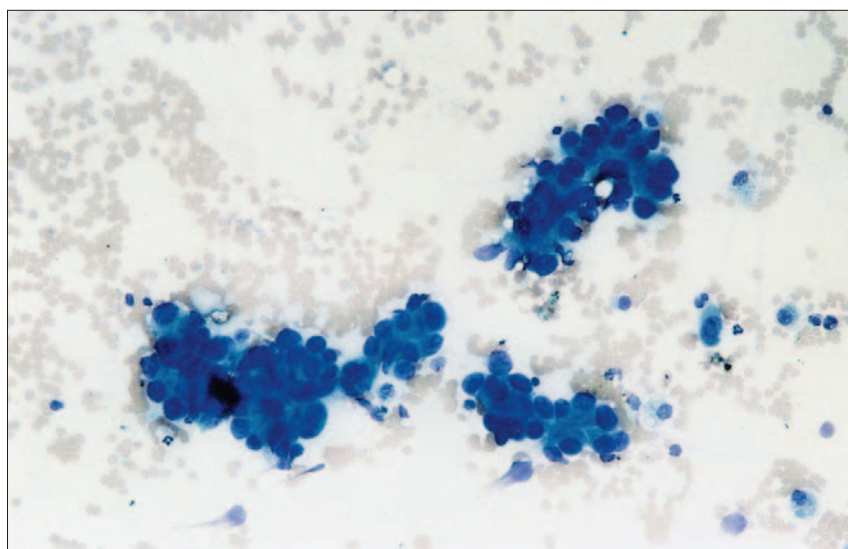
Jak już wspomniano, odróżnianie guzów niezłośliwych od zmian złośliwych w badaniu cytopatologicznym może być trudne. Trudne też, a czasami niemożliwe jest różnicowanie zmian tła nienowotworowego i nowotworów. Niekiedy w przebiegu zapalenia gruczołu sutkowego pod wpływem cytokin zapalnych dochodzi do zmian hiperplastycznych w nabłonku, a komórki mogą wykazywać pewien stopień atypii komórkowej. W zmianach rozrostowych nienowotworowego tła u suk komórek wykazują tylko nieznaczny pleomorfizm. Stosunek wielkości jądra do cytoplazmy jest niski, komórki tworzą niekiedy brodawkowate skupiska, a oprócz komórek nabłonkowych stwierdza się duże ilości komórek o piankowatej cytoplazmie wypełnionych niebieskozielonym barwnikiem. U kotek z fibroadenomatozą, oprócz komórek nabłonkowych z niewielką lub umiarkowaną anizocytosą obserwuje się komórki zrębu łącznotkankowego z cechami znacznego pobudzenia. Cechują się one zwiększonym stosunkiem wielkości jądra do cytoplazmy, obecnością wyraźnego jąderka.

**Tabela 1.** Zmodyfikowany system oceny stadium zaawansowania guzów sutka u suk (z wyłączeniem raka zapalnego)

T: Guz pierwotny			
	T1	<3 cm największej średnicy	
	T2	3–5 cm największej średnicy	
	T3	>5 cm największej średnicy	
N: Regionalne węzły chłonne			
	N0	Brak przerzutów (badanie cytologiczne lub histopatologiczne)	
	N1	Przerzuty obecne (badanie cytologiczne lub histopatologiczne)	
M: Przerzuty odległe			
	M0	Nie wykryto obecności przerzutów odległych	
	M1	Wykryto przerzuty odległe	
Określenie stadium zaawansowania guzów sutka			
I stadium	T1	N0	M0
II stadium	T2	N0	M0
III stadium	T3	N0	M0
IV stadium	każdy T	N1	M0
V stadium	każdy T	każdy N	M1

**Tabela 2.** Zmodyfikowany system oceny stadium zaawansowania guzów sutka u kotek (5)

T: Guz pierwotny			
	T1	<2 cm największej średnicy	
	T2	2–3 cm największej średnicy	
	T3	>3 cm największej średnicy	
N: Regionalne węzły chłonne			
	N0	Brak przerzutów (badanie cytologiczne lub histopatologiczne)	
	N1	Przerzuty obecne (badanie cytologiczne lub histopatologiczne)	
M: Przerzuty odległe			
	M0	Nie wykryto obecności przerzutów odległych	
	M1	Wykryto przerzuty odległe	
Określenie stadium zaawansowania			
I stadium	T1	N0	M0
II stadium	T2	N0	M0
III stadium	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IV stadium	każdy T	każdy N	M1

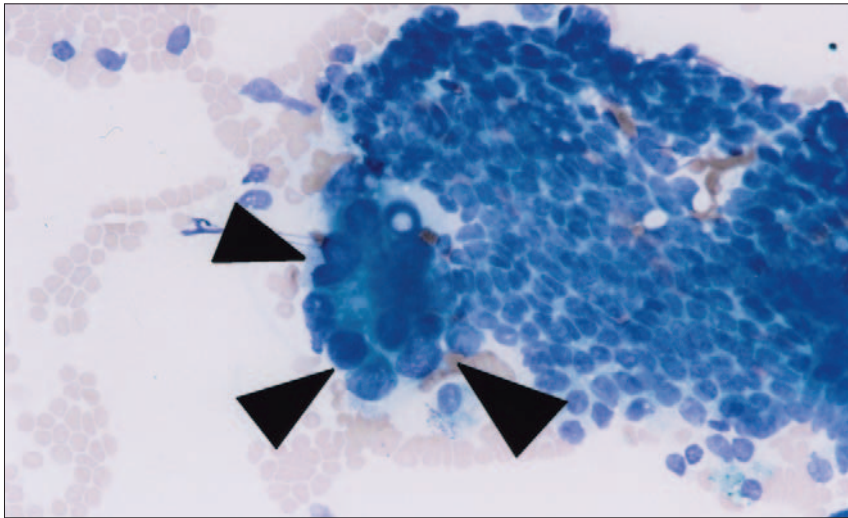


**Ryc. 1.** Gruczolakorak cewkowy gruczołu sutkowego suki; materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej - widoczne komórki nowotworowe układające się w twory przypominające cewki wydzielnicze; barwienie barwnikiem Giemsa, pow. 400×

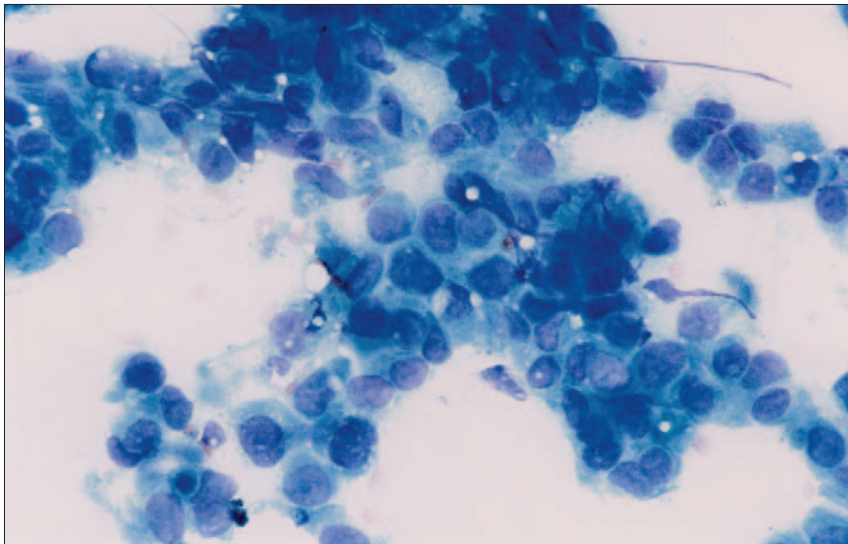
W większości przypadków ostateczne rozpoznanie co do charakteru guza tak u suk, jak i u kotek uzyskuje się poprzez badanie histopatologiczne całkowicie usunię-

tych zmian bądź wycinków tkanek nowotworowych. Najczęściej stwierdzanymi nowotworami gruczołu sutkowego tak u suk, jak i u kotek są **raki proste**, które zbudowane

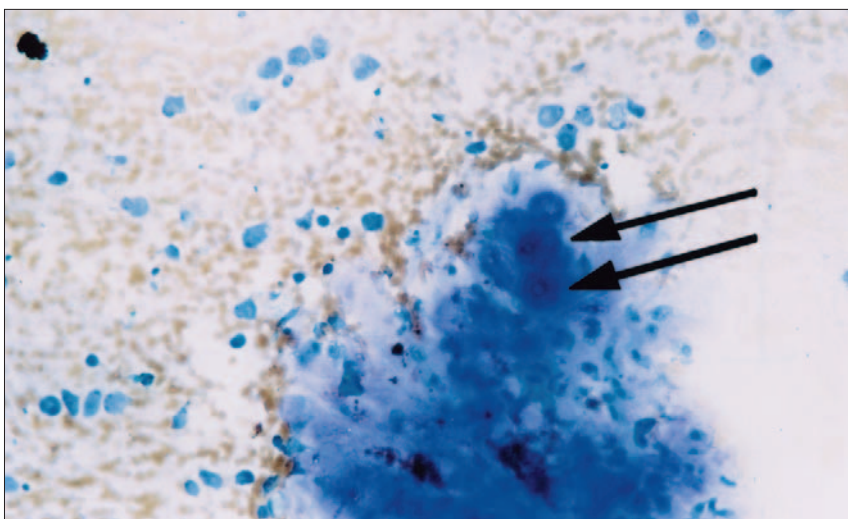




**Ryc. 2.** Gruczolakorak cewkowy gruczołu sutkowego suki; materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej – ograniczone strzałkami skupisko komórek nowotworowych układające się w strukturę cewkową; barwienie barwnikiem Giemsy, pow. 1000×



**Ryc. 3.** Gruczolakorak cewkowy gruczołu sutkowego suki; materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej – liczne skupiska komórek nowotworowych z wyraźnym pleomorfizmem komórkowym; barwienie barwnikiem Giemsy, pow. 1000×



**Ryc. 4.** Guz mieszany gruczołu sutkowego suki; materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej – strzałki wskazują komórki o wyglądzie typowym dla komórek chrząstki; barwienie barwnikiem Giemsy, pow. 1000×

wane są z jednego typu komórek (komórki nabłonkowe). Na podstawie zróżnicowania komórek, ich wzajemnego układu i zachowania biologicznego guzy proste podzielono na trzy główne typy.

**Raki cewkowo-brodawkowate** zbudowane są z komórek nabłonkowych tworzących struktury cewkowe, pęcherzykowate, do światła których proliferują lub nieproliferują twory brodawkowate (**ryc. 5**). Pomiędzy elementami nabłonkowymi stwierdza się obecność mniej lub bardziej obfitej tkanki łącznej, czasami z wyraźnym rozrostem podścieliska (7).

**Raki lite** są zazwyczaj słabo odgraniczone od tkanek zdrowych, a ich komórki tworzą lite pola bądź układają się w gniazda lub pasma. Komórki mają duże jądro komórkowe, z wyraźnym jąderkiem i zazwyczaj niewielką ilością cytoplazmy. Figury podziałów mitotycznych mogą być liczne.

**Rak anaplastyczny** cechuje się obecnością niskozróżnicowanych komórek, często bardzo atypowych, z dużym, hiperchromatycznym jądrem i wyraźnym jąderkiem; niekiedy spotyka się komórki wielojądrowe.

**Raki złożone** zbudowane są z dwóch typów komórek, pierwszy typ to typowe komórki nabłonkowe ułożone w formy cewkowo-pęcherzykowe bądź tworzące struktury lite, a oprócz nich stwierdza się też obecność komórek wywodzących się z mioepitelium, o kształcie bardziej wrzecionowatym lub gwiazdkowatym.

**Złośliwe guzy mieszane** (mięsakoraki) są często spotykane u suk, a bardzo rzadko u kotek. Nowotwory te zbudowane są z nabłonka przypominającego swym wyglądem nabłonek wydzielniczy gruczołu sutkowego oraz komórki mioepitelium, a ponadto w ich skład wchodzi elementy tkanki łącznej wymieszane z gniazdami o wyglądzie typowym dla chrząstki, kości i/lub tkanki tłuszczowej (**ryc. 6**). Do rzadziej spotykanych typów histologicznych guzów gruczołu sutkowego należą **raki wrzecionowatokomórkowe**, których komórki przypominają swym wyglądem fibroblasty i układają się w pasma wiązki (**ryc. 7**), ponadto **raki śluzowe** i **raki o komórkach bogatych w tłuszcz**.

**Mięsaki** stwierdzane w obrębie sutka u samic zwierząt towarzyszących to najczęściej **włókniakomięsaki**, **kostniaki mięsakowe** i **tłuszczakomięsaki**. Guzy te swoim wyglądem nie odbiegają od obserwowanego w przypadku tych nowotworów o innej lokalizacji.

Z guzów niezłośliwych najczęściej opisyje się gruczolaki, w tym **gruczolaki proste** zbudowane z komórek nabłonka wydzielniczego, tworzące cewki i pęcherzyki wysłane jedną warstwą komórek, często wydzielające do światła bogatą w białko wydzielinę (**ryc. 8**). Gruczolaki złożo-



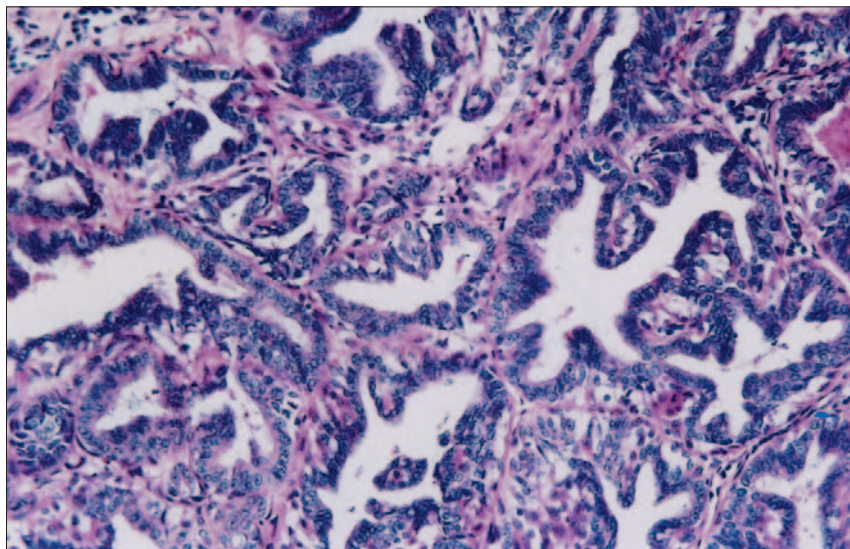
ne, oprócz typowego nabłonka, zawierają w swym składzie gwiazdkowate lub wrzecionowate komórki przypominające komórki mioepitelium.

**Niezłośliwe guzy mieszane** zbudowane są jak ich odpowiedniki złośliwe, przy czym komórki nie wykazują cech złośliwości. **Fibroadenomatoza**, czyli nienowotworowy rozrost zarówno składowej nabłonkowej, jak i tkanki łącznej po stymulacji hormonalnej u kotek, to najczęściej brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej, szczególnie u kotek guzy sutka. W przypadku tej zmiany stwierdza się intensywny rozrost nabłonka przewodów wyprowadzających i rozrost tkanki łącznej podścieliska, bez cech złośliwienia w obrębie każdej z tych składowych (ryc. 9).

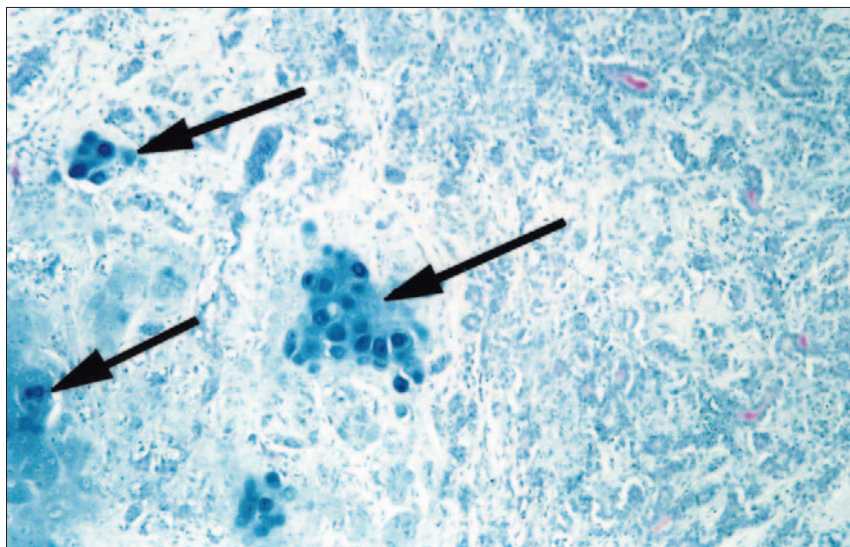
### Leczenie

Nie ustalono, jak dotąd, jednolitego sposobu postępowania w przypadku guzów sutka u suk i kotek. Jedyną w pełni akceptowaną metodą leczenia jest zabieg chirurgicznego usuwania zmian. Jest to metoda z wyboru w przypadku wszystkich guzów, oprócz tych, które są niemożliwe do chirurgicznego usunięcia (np. rak zapalny suk) lub dały przerzuty odległe (do narządów wewnętrznych). Planując zabieg chirurgiczny, należy pamiętać, że w przypadku obecności kilku guzów u jednej samicy każdy z nich może mieć odmienny charakter histologiczny i w związku z tym każdy guz powinien być wysłany do badania histopatologicznego w oddzielnym słoiku, a ponadto powinien być dokładnie opisany.

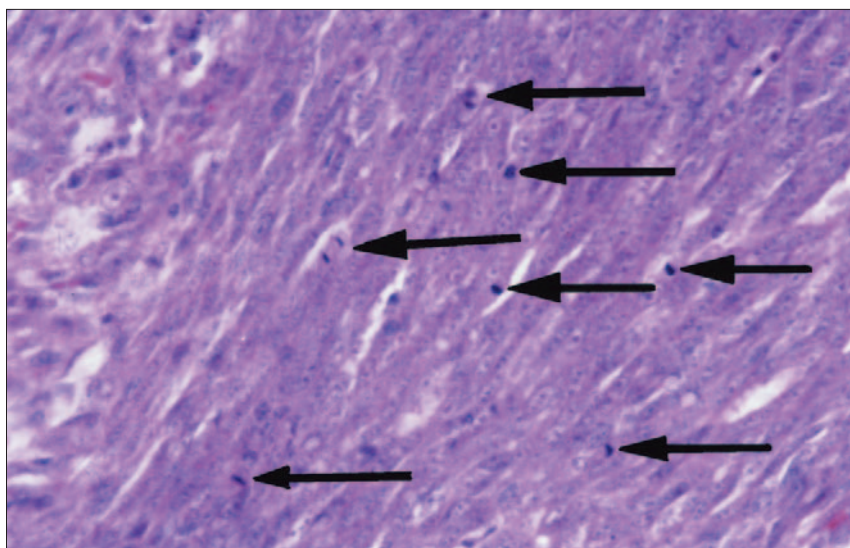
Lumpektomia (nodulektomia, częściowa mammektomia) polega na usunięciu guza z marginesem (co najmniej 1 cm) prawidłowo wyglądającej tkanki gruczołowej. Cięcie w obrębie tkanki gruczołowej może prowadzić do wycieku chłonki lub wydzieliny gruczołu do tkanek, co prowokuje stan zapalny (8). Lumpektomię można rozważać u suk w przypadku bardzo małych guzków, dobrze odgraniczonych od tkanki gruczołowej i otorbionych. Mammektomia (mastektomia prosta) polega na usunięciu nowotworu wraz z całym pojedynczym gruczołem. Mastektomia częściowa polega na usunięciu zajętego gruczołu wraz z gruczołami sąsiadującymi, z uwzględnieniem drenażu limfatycznego. Jednostronna lub obustronna mastektomia całkowita polega na usunięciu sutków po jednej lub obu stronach. W zależności od sytuacji w przypadku stwierdzenia mnogich zmian w sutkach po obu stronach brzucha możliwe jest stosowanie jednocześnie różnych technik operacyjnych w czasie jednego zabiegu chirurgicznego. Jeżeli zajęte są sutki po obu stronach i nie jest możliwe usunięcie wszystkich zmian jednocześnie, to kolejny zabieg chirurgiczny wykonywany



Ryc. 5. Gruczolakorak prosty gruczołu sutkowego suk; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 200×

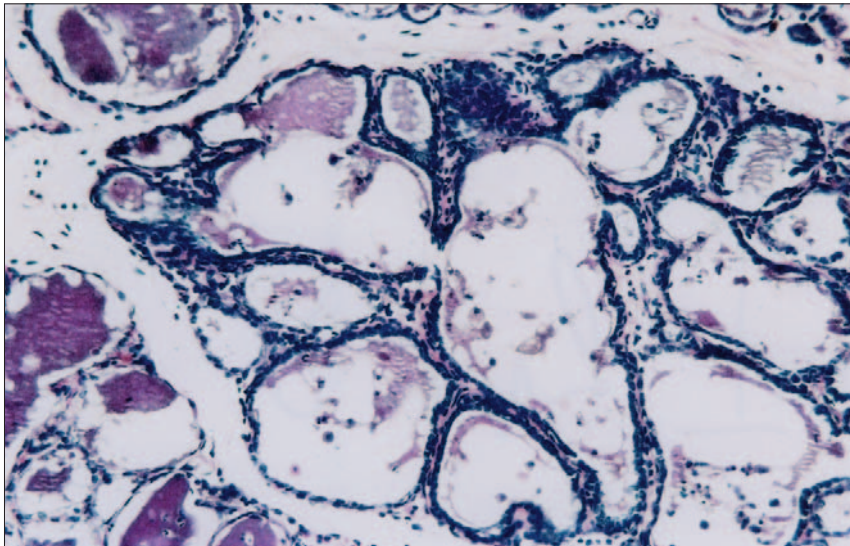


Ryc. 6. Guz mieszany gruczołu sutkowego – po prawej stronie widoczna składowa nabłonkowa nowotworu, a po lewej skupiska tkanki chrzęstnej (strzałki); barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 100×

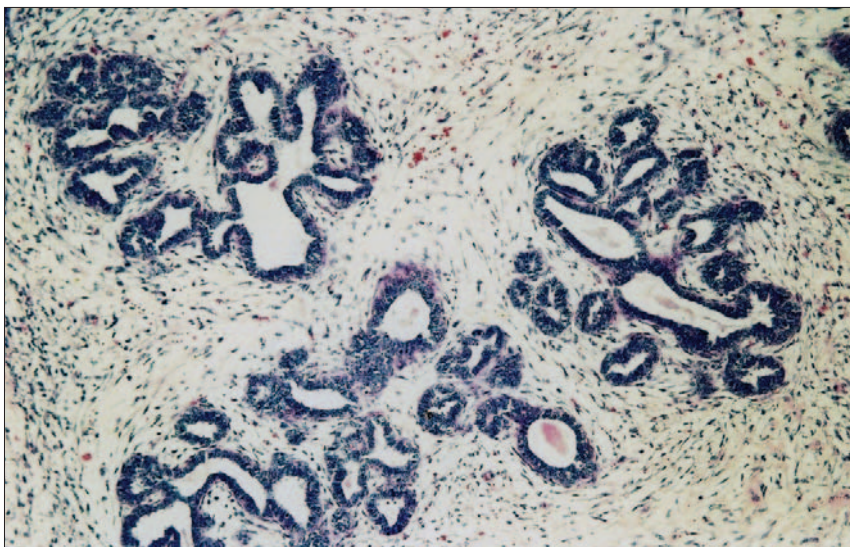


Ryc. 7. Rak wrzecionowatomórkowy gruczołu sutkowego – nowotwór wyglądem przypomina włóknakiomięsaka; zwracają uwagę liczne figury podziałów mitotycznych (strzałki); barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 400×





Ryc. 8. Gruczołek prosty gruczołu sutkowego – cewki utworzone przez płaski jednowarstwowy nabłonek, który produkuje bogatą w białko wydzielinę; barwienie hematoksylina-eoizyna, pow. 100×



Ryc. 9. Rozrost gruczołakowato-włóknisty (fibroadenoma) gruczołu sutkowego kotki; barwienie hematoksylina-eoizyna, pow. 200×

jest po 2–4 tygodniach (1, 2, 8). Jeżeli jednocześnie wykonywany jest zabieg ovariostomiektomii, to należy go wykonać przed usuwaniem guzów, aby nie doszło do zanieczyszczenia jamy otrzewnej komórkami nowotworowymi.

Po ustaleniu stanu ogólnego i zakwalifikowaniu pacjenta do leczenia operacyjnego należy ocenić czy konieczne jest wdrożenie postępowania przedoperacyjnego. U zwierząt, u których guzy ulegają owrzodzeniu, przed planowanym zabiegiem wskazana może być antybiotykoterapia i leczenie przeciwzapalne. W przypadku stwierdzenia zaburzeń funkcjonowania nerek zalecona jest płynoterapia, wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych, a u pacjentów z niedokrwistością przetoczenie krwi. Dokładne ogolenie operowanej okolicy często umożliwia palpacyjne wykrycie zmian, których nie wykryto w badaniu klinicznym, gdy włosy były nie

ogolone (8). Wśród ewentualnych komplikacji pooperacyjnych stwierdzano: bolesność okolicy rany, zapalenie, krwawienie, zakażenie, martwica niedokrwienna oraz obrzęk kończyn miedniczych (8).

U suk zabieg chirurgiczny jest najbardziej efektywnym sposobem leczenia, który pozwala na miejscową kontrolę procesu chorobowego. Nie wydaje się, aby rodzaj zastosowanej techniki chirurgicznej wpływał na okres przeżycia psów z guzem sutka, ważniejsza jest w tej kwestii możliwość doszczętnego usunięcia nowotworu (uzyskanie czystych onkologicznie brzegów chirurgicznych rany), co rzecz jasna jest bardziej prawdopodobne, gdy zabieg jest bardziej radykalny (cyt. 1). Przykładowo, całkowite wyleczenie można niekiedy uzyskać wykonując nawet prosty zabieg usunięcia samego dobrze zróżnicowanego złośliwego guzka. Z kolei nawet całkowita mastektomia nie przyniesie wyleczenia,

jeżeli nie usunie się węzłów chłonnych ze zmianami przerzutowymi. Według niektórych źródeł lumpektomia może być wykonana jedynie w przypadku pojedynczych, bardzo małych zmian (średnica poniżej 5 mm), twardych i dobrze odgraniczonych od otoczenia (7).

W przypadku stwierdzenia zmian mnogich bądź jakichkolwiek cech sugerujących złośliwy charakter zmiany należy bezwzględnie odstąpić od tej techniki chirurgicznej (7). Dodatkowo, gdy stosowano tę technikę chirurgiczną niezbędne jest ustalenie histopatologicznego charakteru zmiany (złośliwa czy nie) oraz stwierdzenie doszczętności zabiegu. W przypadku gdy usunięty guz był złośliwy lub nie został całkowicie wycięty, należy wdrożyć bardziej radykalne postępowanie chirurgiczne (5). Misdorp podaje następujące wytyczne postępowania chirurgicznego w przypadku guzów sutka u suk: prosta mammektomia może być wykonana w przypadku obecności małego guzka zlokalizowanego w pierwszym (piersiowym doczaszkowym) sutku, jednakże takie postępowanie może wiązać się z większym ryzykiem powstania wznowy miejscowej, jeżeli ma miejsce naciekanie naczyń limfatycznych przez komórki guza. Częściowa mastektomia zalecana jest, w przypadku gdy guz/guzy stwierdza się w sutkach piątym (pachwinowym) oraz trzecim i czwartym (brzusznym doczaszkowym i brzusznym doogonowym) lub drugim (piersiowym doogonowym). Ponadto, w przypadku zmian zlokalizowanych w czwartym lub piątym sutku wskazana jest mastektomia częściowa z usunięciem obu tych sutków wraz z węzłem pachwinowym powierzchownym (5).

Mastektomia całkowita zalecana jest w przypadku stwierdzenia mnogich guzów lub gdy obserwuje się jakiekolwiek cechy kliniczne złośliwości guza (owrzodzenie, zrosty ze ścianą brzucha lub skórą). W każdym przypadku gdy usuwany jest ostatni sutek, bez względu na zastosowaną technikę operacyjną, należy wyciąć węzeł chłonny pachwinowy powierzchowny po operowanej stronie (7). Węzeł chłonny pachowy usuwa się jedynie w sytuacji stwierdzenia mikroskopowych (pozytywny wynik biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej) bądź klinicznych (powiększenie węzła chłonnego) cech sugerujących obecność przerzutów. Przy licznych obustronnych guzach należy usunąć obie listwy gruczołowe i jednocześnie oba węzły chłonne pachwinowe powierzchowne (7). Należy zaznaczyć, że bardziej radykalne postępowanie (np. usunięcie wszystkich sutków) oprócz wycięcia potencjalnych, nie wykrytych badaniem klinicznym guzów, eliminuje pozostałą tkankę gruczołową, która w przyszłości może być miejscem wyjścia kolejnych zmian, u podatnej

(doszło do rozwoju nowotworu) już samicy (5). Istnieją rozbieżności co do korzyści wynikających z wykonania owariohisterektomii w czasie zabiegu chirurgicznego usunięcia nowotworów gruczołu sutkowego u suk, jednakże zabieg może nieść ze sobą pewne korzyści (4, 5, 8, 9).

W leczeniu złośliwych nowotworów nabłonkowych gruczołu sutkowego u suk można stosować chemioterapię i to zarówno w przypadku jednoogniskowych guzów złośliwych, jak i przypadkach przebiegających z obecnością przerzutów odległych (1). Zastosowanie leczenia chemicznego (5-fluorouracyl i cyklofosfamid) jako dodatkowej do zabiegu chirurgicznego terapii dało zdecydowanie lepsze wyniki (dłuższe okresy przeżycia) u suk z rakiem sutka w stadium III/IV; 10). Wykazano też skuteczność doksorubicyny w leczeniu raków o dużej złośliwości, także przebiegających z obecnością przerzutów w płucach (cyt. 1).

Radioterapia nie była, jak dotąd, szerzej badana pod kątem przydatności w leczeniu raków gruczołowych sutka u psów, jednakże jej skuteczność w niektórych przypadkach oceniono słabo (1, 7). U suk z rakiem zapalnym, jeśli ich stan na to pozwala i właściciel nie decyduje się na eutanazję, można wprowadzić leczenie paliatywne, które ogranicza się do antybiotykoterapii i podawania glikokortykosteroidów (prednizon w dawce 0,5–1,5 mg/kg m.c. dziennie; 6). W przypadku guzów mezenchymalnych (mięsaków) leczeniem z wyboru jest zabieg doszczętnego wycięcia guza potwierdzony badaniem histopatologicznym marginesów usuniętych tkanek. Niestety, sam zabieg chirurgiczny jest mało efektywnym sposobem postępowania, tak więc w przypadku niedoszczętnego wycięcia stosowano dodatkowo naświetlania, co w pewnym stopniu poprawia możliwości kontrolowania rozwoju procesu chorobowego (1). Ponadto zastosowanie doksorubicyny i cisplatyny jako dodatkowej do zabiegu chirurgicznego metody leczenia w znaczący sposób może przedłużyć życie u suk z kostniakiem mięsakiem gruczołu sutkowego (11).

Proponowane sposoby postępowania w przypadku złośliwych nowotworów sutka u suk w oparciu o stadium choroby, wielkości, typ histologiczny i stopień zróżnicowania guza przedstawione są w tabeli 3.

Standardowym postępowaniem w przypadku guzów gruczołu sutkowego u kotek jest połączenie zabiegu chirurgicznego z chemioterapią, ale ważne jest także postępowanie paliatywne, gdy zwierzęta nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego (leki przeciwbólowe, ewentualna radioterapia; 1). W każdym przypadku stwierdzenia obecności guza gruczołu sutkowego wskazana jest jednostronna całkowita

**Tabela 3.** Proponowane sposoby postępowania w przypadku złośliwych nowotworów sutka u suk w oparciu o stadium choroby, wielkości, typ histologiczny i stopień zróżnicowania guza (1)

Wielkość	Stadium	Typ guza	Stopień zróżnicowania	Proponowane leczenie
<3 cm	stadium I	rak	dobrze zróżnicowany cewkowy/brodawkowaty	całkowite wycięcie owariohisterektomia (OHE)
<3 cm	stadium I	rak	nisko zróżnicowany	całkowite usunięcie, OHE chemioterapia
>3 cm	stadium II–III	rak	każdy	całkowite usunięcie, OHE chemioterapia
Każda	stadium IV	rak	każdy	całkowite usunięcie, także węzły chłonne, OHE chemioterapia
Każda	stadium V	rak	każdy	ewentualny zabieg chirurgiczny paliatywny, chemioterapia paliatywna
Każda	każde stadium	rak	rak zapalny	zabieg chirurgiczny +/- leczenie paliatywne, antybiotyki, leki przeciwbólowe, leki przeciwzapalne chemioterapia
Każda	stadium I–III	mięsaki mięsakoraki	każdy	pełne (szerokie) wycięcie radioterapia przy niecałkowitym wycięciu, chemioterapia

mastektomia (usunięcie wszystkich gruczołów danej strony), bez względu na lokalizację i wielkość guza. Stwierdzono bowiem przewagę tej techniki operacyjnej nad bardziej oszczędzającym zabiegiem; ryzyko pojawienia się wznowy po mastektomii całkowitej jest istotnie mniejsze (5, cyt. 8, 12). Gdy guzy stwierdza się po obu stronach brzucha, postępowaniem z wyboru jest ich całkowite usunięcie, jeśli to możliwe w czasie jednego zabiegu lub też po 2-tygodniowej przerwie (5). Podobnie jak u suk, tak i u kotek w każdym przypadku gdy usuwany jest ostatni sutek (czyli praktycznie w każdym przypadku) należy wyciąć węzeł chłonny pachwinowy powierzchowny. Węzeł pachowy usuwa się w przypadku jego powiększenia lub stwierdzenia w nim cytologicznych cech obecności przerzutów (5). Niektórzy autorzy zalecają jednoczesne wykonanie owariohisterektomii, bo chociaż nie ma dowodów na korzystny wpływ tego zabiegu na rozwój choroby nowotworowej, to dość często z guzami sutka u kotek współistnieją zaburzenia w obrębie macicy i pochwy. Ponadto w przypadku niektórych rozrostów nienowotworowych zabieg sterylizacji doprowadza do regresji tkanki patologicznie rozrośniętej. U kotek korzystne może być i jest zalecane zastosowanie chemioterapii w monoterapii (doksorubicyna w dawce 25 mg/m<sup>2</sup>, powoli dożylnie) lub terapii wielolekowej (doksorubicyna w dawce 25 mg/m<sup>2</sup>, powoli dożylnie z cyklofosfamidem w dawce 50-100 mg/m.c., doustnie w dniach 3, 4, 5 i 6 po doksorubicynie). U zwierząt w zaawansowanych stadiach choroby, z guzami

nieoperacyjnymi lub przerzutami do płuc dało częściową lub całkowitą krótkoterminową odpowiedź w części badanych przypadków, a niekiedy pozwalało wydłużyć okres przeżycia kotek do ponad 400 dni (2, cyt. 7). W przypadku chemioterapii wielolekowej częściową odpowiedź uzyskuje się w 35–50% przypadków, a remisję całkowitą w 21% przypadków (cyt. 2). Pojedyncze doniesienia wykazują skuteczność karboplatyny w leczeniu złośliwych guzów gruczołu sutkowego u kotek, z okresem remisji i czasem przeżycia sięgającymi odpowiednio 436 i 553 dni (cyt. 2). Niesteroïdowe leki przeciwzapalne lub opioidy są wskazane do leczenia paliatywnego u kotek z guzami nieoperacyjnymi lub rozległymi wznowami.

## Rokowanie

W toku licznych badań zidentyfikowano liczne czynniki, na podstawie których możliwe jest określanie rokowania u suk z guzami sutka. Należą tu między innymi: wiek zwierząt, wielkość guza, stadium zaawansowania choroby, zachowanie się kliniczne guzów, typ histopatologiczny, stopień złośliwości guzów, status receptorów estrogenowych, gęstość naczyń krwionośnych w masie guza czy zmiany molekularne komórek guza (1). Zaawansowany wiek nie musi sam w sobie być skorelowany z większą złośliwością nowotworu, jednakże starsze zwierzęta cierpią dodatkowo z powodu chorób towarzyszących, które wpływają na stan ogólny. Ponadto zaawansowany wiek sprawia, że nie wszystkie



możliwości postępowania terapeutycznego mogą być zastosowane u takich osobników, a dodatkowo może mieć wpływ na decyzję właściciela odnośnie do przeprowadzenia zabiegu. Jeden z autorów sugeruje, że u suk owczarków niemieckich z guzami sutka jest gorsze rokowanie, w porównaniu do samic innych ras psów, jednak jak dotąd nikt nie potwierdził tych obserwacji (cyt. 13). Nie ma także dostatecznych dowodów na to, że charakterystyka cyklu rujowego (pojawienie się pierwszej w pełni wyrażonej rui, liczba przebytych ciąż, niewiele przebytych cykli rujowych, krótkie ruje) i ewentualne zaburzenia odnośnie do cyklu płciowego u suk (występowanie ciąż urojonych), u których doszło do rozwoju nowotworu wpływają na późniejsze rokowanie (cyt. 13). Wydaje się jednak, że, mimo iż owariohisterektomia wykonana w późniejszym wieku u suk nie wpływa na pojawienie się guzów gruczołu sutkowego, zabieg ten wykonany nawet u starszych psów może wpływać na zachowanie ewentualnie pojawiających się nowotworów. W jednym z badań wykazano, że rokowanie jest lepsze, a okresy przeżycia dłuższe u suk, u których doszło do rozwoju złośliwego guza gruczołu sutkowego i u których zabieg owariohisterektomii wykonano w okresie krótszym niż 2 lata od zabiegu usunięcia guza bądź w czasie zabiegu wycięcia nowotworu (mediana okresu przeżycia 577 dni; 4). Krócej żyły suki, u których nie wykonano sterylizacji w czasie usunięcia nowotworu (mediana okresu przeżycia 286 dni) lub owariohisterektomia była przeprowadzona wcześniej niż 2 lata przed operacją onkologiczną (mediana okresu przeżycia 301 dni; 4). Istnieją także doniesienia, z których wynika, że owariohisterektomia jako dodatkowa metoda postępowania nie wpływa na rokowanie po zabiegu mastektomii u suk (cyt. 5, 14).

Już podstawowe badanie kliniczne zmian/zmiany pozwala wyciągnąć wnioski odnośnie do przebiegu choroby. Szybki wzrost, owrzodzenie powierzchni guza, duże rozmiary nowotworu, a także wyczuwalne w badaniu palpacyjnym związanie (z powodu naciekania tkanek przez komórki guza) ze skórą i/lub powięziami i mięśniami ściany brzucha to niekorzystne czynniki w rokowaniu u obu gatunków zwierząt (9, cyt. 13, 15). Zastosowanie dodatkowych, nawet podstawowych metod diagnostycznych (badanie rentgenowskie, ultrasonograficzne, biopsja) umożliwia określenie stadium zaawansowania klinicznego guzów gruczołu sutkowego tak u suk, jak i u kotek, co ma zasadnicze znaczenie dla prognozowania przebiegu choroby. Rokowanie u psów z guzami o maksymalnej średnicy mniejszej niż 3 cm jest zdecydowanie lepsze niż u zwierząt, u których guz osiągnął

większe rozmiary (4, 9). Suki z procesem miejscowym (stadium I–III) mają większe szanse na dłuższe przeżycie niż osobniki, u których doszło do rozprzestrzenienia się procesu na regionalne węzły chłonne (stadium IV) czy z przerzutami odległymi (stadium V; 1, 9). Rok po zabiegu mastektomii przeżyło 97,9, 75,8, 13,6% suk, które w trakcie operacji zakwalifikowano do odpowiednio I, III i IV stadium zaawansowania klinicznego (14).

Badanie histopatologiczne guza i otaczających go tkanek może dostarczyć wielu cennych informacji odnośnie do stopnia złośliwości guza i pozwolić na określenie rokowania. Typ histologiczny nowotworu, łatwy do ustalenia w zwykłym badaniu przeglądowym, może być czynnikiem prognostycznym. Rokowanie przy rakach prostych jest gorsze niż przy rakach złożonych, ponadto zdecydowanie gorsze niż przy rakach anaplastycznych, mięsakiach, mięsakorakach i rakach litych, w porównaniu do raków płaskonabłonkowych czy gruczolakoraków cewkowych (9, 14, 15). Przerzuty nowotworu stwierdzono w 100% przypadków mięsakoraków, w 57% przypadków raka litego, w 20% przypadków raka płaskonabłonkowego i w 11% przypadków gruczolakoraka cewkowego (cyt. 16). Dwa lata od zabiegu chirurgicznego przeżyło 93% suk z gruczolakorakiem cewkowym, 60% zwierząt z innymi typami raków i 25% z mięsaki i mięsakorakami (14, 15). Mięsaki gruczołu sutkowego u suk są z reguły nowotworami o wysokim stopniu złośliwości. U samic leczonych jedynie za pomocą chirurgicznego wycięcia guza mediana okresu przeżycia wynosi 90 dni (cyt. 1). Nowotwory te bardzo często dają wznowy, po niedoszczepnym wycięciu chirurgicznym lub też dochodzi do rozsięwu procesu drogą hematogenną. Jeszcze gorzej niż mięsakoraki i raki anaplastyczne rokują raki zapalne. U suk z tym typem guza zdecydowanie częściej obserwuje się zajęcie regionalnych węzłów chłonnych (nawet w 100% przypadków), naciekanie tkanki podskórnej, mięśni i tkanki tłuszczowej (do 90% przypadków) oraz obecność przerzutów odległych (do 62% przypadków; 6). Okres przeżycia od momentu rozpoznania raka zapalnego u suk jest krótki. Często (40% przypadków) w związku ze złym stanem ogólnym i maksymalnie niekorzystnym rokowaniem podejmowana jest decyzja o eutanazji. Zwierzęta, które poddano terapii paliatywnej żyją krótko – średnio 25 dni (maksymalnie 55 dni; 6).

Złymi prognostycznie czynnikami będą także cechy histopatologiczne, jak: naciekanie przez komórki nowotworowe sąsiednich tkanek, w tym naczyń krwionośnych i limfatycznych, niski stopień zróżnicowania komórek nowotworowych, brak odpow-

wiedzi zapalnej ze strony organizmu. Ponadto na podstawie badania mikroskopowego, w oparciu o system stopniowania histologicznego zaproponowany przez Misdorpa (7) można dokonać oceny stopnia złośliwości histologicznej (3 stopnie złośliwości) raków gruczołu mlekowego u suk i kotek, który ma znaczenie prognostyczne. System oceny stopnia złośliwości był przedstawiony szerzej we wcześniejszym artykule. Zastosowanie specjalnych barwień histochemicznych i immunohistochemicznych pozwala na ocenę kolejnych czynników istotnych dla rokowania. Gorsze rokowanie stwierdza się w przypadku takich cech guza, jak: wysoka aktywność proliferacyjna komórek nowotworu, brak nieznaczna ekspresja receptorów estrogenowych, wysoki indeks AgNOR, duże nasilenie neowaskularyzacji czy niska ekspresja cząstek adhezyjnych (17, 18, 19, 20).

Zastosowanie chemioterapii, jako dodatkowej do zabiegu chirurgicznego metody leczenia, może w niektórych przypadkach znacznie wydłużyć okres przeżycia suk z guzem sutka. W jednym z badań u samic z nowotworem w III/IV stadium zaawansowania, leczonych chirurgicznie i poddanych dodatkowej chemioterapii, mediana okresu przeżycia wyniosła 24 miesiące i była znacząco wyższa niż u suk, u których nie stosowano dodatkowego leczenia chemicznego (mediana okresu przeżycia w tej grupie zwierząt wyniosła 6 miesięcy; 10).

U suk przerzuty odległe wykrywane są najczęściej w płucach, węzłach chłonnych podłędźwiowych, mostkowych, przedłopatkowych oraz rzadziej w wątrobie, sercu, macicy, pęcherzu moczowym i kościach (5, 6).

Rokowanie u kotek z guzami złośliwymi gruczołu sutkowego jest złe lub ostrożne, większość zwierząt pada lub jest poddawanych eutanazji w przeciągu roku od postawienia rozpoznania. W jednym z badań, obejmującym 53 kotki ze złośliwymi guzami gruczołu sutkowego, mediana okresu przeżycia (bez względu na to czy zastosowano leczenie, czy nie) wyniosła 8 miesięcy, a 1 i 2 lata od rozpoznania przeżyło odpowiednio 31,8 i 17,7% zwierząt (21). U około 66% kotów poddanych leczeniu zachowawczemu dochodzi do powstania wznowy w miejscu cięcia chirurgicznego, jednakże w wyselekcjonowanych przypadkach leczenie chirurgiczne w połączeniu lub bez chemioterapii jest w stanie wydłużyć życie kotów do wielu lat (2, 5). Lepsze rokowanie i dłuższe okresy przeżycia uzyskuje się, gdy zabieg wykonywany jest wcześniej zanim nowotwór osiągnie duże rozmiary (do 2 cm średnicy), a co za tym idzie zostanie wycięty w całości. W takich przypadkach media-

na okresu przeżycia leczonych chirurgicznie zwierząt wynosi nawet 4,5 roku; kotki z guzami o średnicy większej niż 3 cm żyją zazwyczaj średnio 4–6 miesięcy (12, 21). Obecność przerzutów odległych prognozuje źle, najgorsze rokowanie jest kotek z rozsiewem nowotworu do opłucnej, nieco lepsze gdy ogniska wtórne obserwuje się w płucach, a najlepsze, gdy zajęte są jedynie regionalne węzły chłonne (21, 22). Znaczny wpływ na rokowanie ma też stadium zaawansowania choroby nowotworowej i tak mediana okresu przeżycia wyniosła 29 mies., 12,5 mies., 9 mies., 1 mies., dla odpowiednio I, II, III i IV stadium (21). Istotne jest także badanie histopatologiczne zmiany usuniętej w trakcie zabiegu chirurgicznego, określony w ten sposób typ histologiczny nowotworu, jak i stopień histologicznego zróżnicowania guza pozwolą z większym prawdopodobieństwem ocenić rokowanie co do przebiegu choroby. Guzy niskozróżnicowane oraz raki anaplastyczne i raki przewodowe rokują zdecydowanie gorzej niż zmiany dobrze zróżnicowane, szczególnie typu brodawkowego lub cewkowego (2, 7). Ponadto, stwierdzone w badaniu histopatologicznym naciekanie naczyń limfatycznych oraz wysoka aktywność mitotyczna komórek mięszu guza (oceniana za pomocą oceny ekspresji antygenu Ki 67), to także źle dla rokowania czynniki sugerujące bardziej agresywny charakter choroby (5, 7, 23).

## Piśmiennictwo

- Sorenmo K.: Canine mammary gland tumors. *Vet. Clin. Small Anim.* 2003, **33**, 573–596.
- Wypij J., Fan T. M., de Lorimier L.-P.: Malignant mammary tumors: biologic behavior, prognostic factors, and the therapeutic approach in cats. *Vet. Med.* 2006, 352–366.
- Langenbach A., McManus P. M., Hendrick M. J., Shofer F. S., Sorenmo K. U.: Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, **218**, 1424–1428.
- Sorenmo K. U., Shofer F. S., Goldschmidt M. H.: Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2000, **14**, 266–270.
- Rutteman G. R., Withrow S. J., MacEwen E. G.: Tumors of the mammary gland. W: *Small Animal Clinical Oncology*. Withrow S. J., MacEwen E. G. (edit.), 3<sup>rd</sup> ed., Philadelphia 2001, s. 455–477.
- Perez-Alenza M. D., Tabanera E., Pena L.: Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995–1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, **219**, 1110–1114.
- Misdorp W.: Tumors of the mammary gland. W: Meuten D. J. (edit.) *Tumors in Domestic Animals*, 4<sup>th</sup> ed., Iowa State Press, Iowa 2002, s. 575–606.
- Hendlund C. S.: Surgery of the reproductive and genital systems. In: *Small Animal Surgery*. Fossum T. W. (edit.), 2<sup>nd</sup> ed., Mosby St. Louis 2002, s. 610–674.
- Philibert J. C., Snyder P. W., Glickman N., Glickman L. T., Knapp D. W., Waters D. J.: Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *J. Vet. Intern. Med.* 2003, **17**, 102–106.
- Karayannopoulou M., Kaldrymidou E., Constantinidis T. C.: Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. *J. Vet. Med. Series A* 2001, **48**, 85–96.
- Kuntz C. A., Dernel W. D., Powers B. E., Withrow S. J.: Extraskelatal osteosarcomas in dogs: 14 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1998, **34**, 26–30.
- McEwen E. G., Hayes A. A., Harvey J. H., Patnaik A. K., Money S., Passe S.: Prognostic factors for feline mammary tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1984, **185**, 201–204.
- Perez Alenza M. D., Pena L., Del Castillo N., Nieto A. I.: Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. *J. Small Anim. Pract.* 2000, **41**, 287–291.
- Yamagami T., Kobayashi T., Takahashi K., Sugiyama M.: Prognosis for canine mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J. Vet. Med. Sci.* 1996, **58**, 1079–1083.
- Szczubiał M., Dąbrowski R., Śmiech A., Łopuszyński W., Wawron W., Kusy R., Iwanicki R.: Przydatność wybranych czynników klinicznych w prognozowaniu przebiegu nowotworów złośliwych gruczołu sutkowego u suk. *Medycyna Wet.* 2004, **60**, 160–164.
- Szczubiał M., Łopuszyński W.: Rokowanie przy nowotworach gruczołu mlekowego suk. *Medycyna Wet.* 2002, **58**, 261–264.
- Graham J. C., Meyers R. K.: The prognostic significance of angiogenesis in canine mammary tumors. *J. Vet. Intern. Med.* 1999, **13**, 416–418.
- Donnay I., Rauis J., Devleeschouwer N.: Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1995, **56**, 1188–1194.
- Matos A. J. E., Lopes C., Carvalheira J., Santos M., Rutteman G. R., Gartner F.: E-cadherin expression in canine malignant mammary tumors: relationship to other clinicopathological variables. *J. Comp. Pathol.* 2006, **134**, 182–189.
- Ito T., Kadosawa T., Mochizuki M., Matsunaga S., Nishimura R., Sasaki N.: Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *J. Vet. Med. Sci.* 1996, **58**, 723–726.
- Yang W. Y., Liu C. H., Chang C. J., Lee C. C., Chang K. J., Lin C. T.: Proliferative activity, apoptosis, and expression of oestrogen receptors and Bcl-2 oncoprotein in canine mammary gland tumours. *J. Comp. Pathol.* 2006, **134**, 74–83.
- Novosad C. A., Bergman P. J., O'Brien M. G.: Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2006, **42**, 110–120.
- Castagnaro M., De Maria R., Bozzetta E., Ru G., Casalone C., Biolatti B., Caramelli M.: Ki-67 index as indicator of the post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *Res. Vet. Sci.* 1998, **65**, 223–226.

Dr R. Sapieryński, Katedra Nauk Klinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159C, 43-976 Warszawa, e-mail: sapieh@onet.poczta.pl