

Klasifikace nádorů mléčné žlázy psů a koček dle doporučení WHO

L. NOVOTNÝ, R. HALOUZKA

Fakulta veterinárního lékařství Veterinární a farmaceutické univerzity Brno

SOUHRN

Novotný L., Halouzka R. **Klasifikace nádorů mléčné žlázy psů a koček dle doporučení WHO.** Veterinářství 2005;55:669-672.

Nádory mléčné žlázy jsou zejména u fen jedněmi z nejčastějších nádorů. Pro ujednocení klasifikace novotvarů mléčné žlázy fen a koček bylo vypracováno doporučení WHO (World Health Organization). Autoři tohoto článku považují za užitečné informovat širokou veterinární veřejnost o doporučené klasifikaci nádorů mléčné žlázy u psů a koček s jejich stručnou morfoloickou charakteristikou pro usnadnění komunikace mezi veterinárními lékaři.

Nádory mléčné žlázy u fen jsou obecně jedněmi z nejčastějších nádorů. Incidenci a poměr benigních a maligních nádorů je obtížné určit, neboť většina malých benigních nádorů není důvodem k vyhledání veterinárního lékaře, odhaduje se však, že maligních je přibližně 30%.¹ Mamární tumory jsou typické variabilitou histologické struktury a biologických vlastností. Do nedávné doby se v oficiálních WHO klasifikacích mamárních tumorů používala deskriptivní morfoloická klasifikace. Na základě současných poznatků však dochází k reklasifikaci většiny těchto psích nádorů a obohacení klasifikace o prognostické hledisko.

Pestrost histologické struktury mamárních neoplazií u fen je dána přítomností normálních nenádorových struktur, které podléhají cyklickým změnám charakteru proliferace duktulů, diferenciaci mléčných acinů s odpovídající inter- a intralobulární fibroplazií a atrofií. Navíc tyto pochody neprobíhají v průběhu reprodukčního cyklu synchronně ve všech žlázových lalůčcích a žlázách.

Nádory mléčné žlázy u koček jsou třetími nejčastějšími nádory po nádorech kožních a lymfomu. Průměrný věk prvního záchytu je mezi 10. až 11. rokem života s rozpětím 2,5 až 13 let. Poměr maligních a benigních nádorů mléčné žlázy u koček je 4 : 1.¹

Významnou morfoloickou komplikací benigních i maligních nádorů mléčné žlázy je konkurenční proliferace lumínálních epitelálních a myoepitelálních buněk, desmoplazie, zánětlivá (reaktivní) fibroplazie, hemoragie, nekrózy a dlaždicová metaplazie. Proliferující myoepitelální buňky (od fibroblastů se spolehlivě odlišují pozitivitou na aktin) pravděpodobně sekretují hlenové substance a způsobují vznik myxoidních struktur ve stromatu nádoru. Expanzivně rostoucí myxoidní tkáň může podléhat chrupavčité a kostní metaplazii, vzácně i s ložisky hemopoézy. Bývá častou součástí nádorové tkáně v mléčné žláze u fen. Diagnostika karcinomů mléčné žlázy je proto obtížná a vyžaduje dlouholetou zkušenost.

SUMMARY

Novotný L., Halouzka R. **Classification of the mammary tumors in the dogs and cats according to WHO recommendation.** Veterinářství 2005;55:669-672.

Tumors of the mammary gland are at all the most often tumor, especially in the bitch. There is the recommendation of the WHO for unification of neoplasia classification. The aim of the authors was to inform practice veterinarians about this classification for better communication between themselves.

Rychlý růst, ulcerace, zvětšené regionální lymfatické uzliny, vyhublost a dyspnoe ukazují na maligní nádor. Pomalý růst dobře ohraničené léze spíše svědčí o benigním nádoru, hyperplazii nebo dysplazii.

Karcinom mléčné žlázy je nejčastějším maligním nádorem u fen.² V porovnání s incidencí karcinomu prsu u žen se mamární karcinomy fen vyskytují třikrát častěji.³

Biologická povaha mamárních karcinomů je dána typem nádoru a stupněm malignity (grading). Histopatologický grading systém hodnotí přítomnost tubulárních formací, mitotickou aktivitu a pleomorfii jader. Každá z těchto charakteristik je obodována jedním až třemi body. Celkový součet pak rozliší tři stupně malignity (3 – 5 bodů = I. gradus, 6 – 7 bodů = II. gradus, 8 – 9 bodů = III. gradus). Stupeň malignity určuje prognózu konkrétního karcinomu. Nejspolehlivějšími indikátory malignity jsou však angioinvasivita a infiltrace do okolních měkkých tkání a kůže.⁴ Prognóza je vyjádřena jako procento přežívajících jeden až dva roky po první mastektomii. Dvouleté přežívání je v různých studiích popisováno u 25 – 45 %.⁵ Nejčastější příčinou smrti u fen po mastektomii pro karcinom jsou metastázy a nejčastějším klinickým příznakem metastáz je dyspnoe, neboť nejfrekventovanější jsou metastázy plicní.⁶

Klasifikace nádorů mléčné žlázy u psů a koček dle WHO

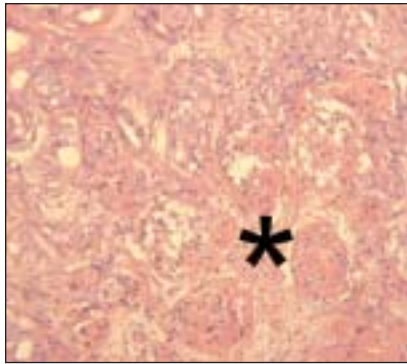
1 Maligní tumory

1.1 Neinfiltrující (*in situ*) karcinom

Často multicentrická, makroskopicky nepozorovatelná léze. Tento nádor s vysokou incidencí u psů i koček je tvořen buňkami jednoho typu, které neinfiltroují do okolí (proto *in situ*). Obtížné může být odlišení od hyperplazie epitelu.

1.2 Komplexní karcinom (obr. 1)

U fen relativně častý, u koček vzácný nádor. Makroskopicky má lobulární strukturu a je tvořen nádorovou proliferací epitelu i myoepitelálních buněk. V tomto nádoru se mohou

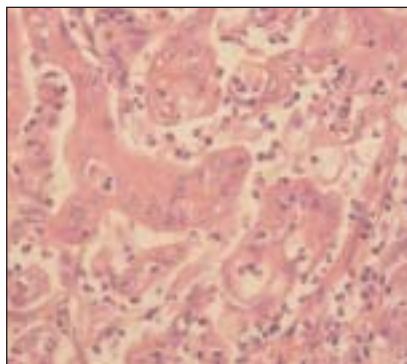


Obr. 1 – Komplexní karcinom mléčné žlázy u feny s nekrózou parenchymu (hvězdička). HE, x 400 (Foto R. Halouzka)

karcinomu od komplexního adenomu. Doba přežívání u tohoto typu nádoru je asi deset měsíců.

1.3. Prostý karcinom

Tento karcinom je tvořen pouze jedním typem buněk (většinou epiteliálními lumenálními buňkami) a má silnou tendenci infiltrovat okolní tkáň a cévy. Lymfogenní i hematogenní šíření nádoru je běžné. Doba přežívání je 10 – 12 měsíců. Dle organizace buněk můžeme karcinomy seřadit dle vzrůstajícího stupně malignity následovně: tubulopapilární, solidní, kribriformní a anaplastický karcinom. **Tubulopapilární (adenokarcinom)** karcinom je charakteristický uspořádáním buněk do tubulů s papilární projekcí nebo bez papilárních projekcí do lumen a cystickou dilatací. **Solidní** karcinom je poměrně častý u psů i u koček. Buňky jsou uspořádány do solidních pruhů či hnízd. Některé solidní karcinomy mohou být složeny z buněk s vakuolizovanou cytoplazmou. **Kribriformní** karcinom je běžný u koček a je vysoce invazivní. U psů je vzácný. Je to v podstatě solidní karcinom se zvýrazněnými prostory mezi buňkami připomínajícími řešeto (*cribrum lat. = řešeto*). **Anaplastický** karcinom se vyskytuje u psů, ale nebyl zaznamenán u koček. Makroskopicky je neostře ohraničený. Je tvořen velkými pleomorfními buňkami s bizarními hyperchromatickými jádry. Mohou se vyskytovat také mnohoaderné a epidermoidní buňky. V tomto nádoru se častěji setkáváme s infiltrací neutrofilními a eozinofilními granulocyty (obr. 2). Kolagenní stroma nádoru bývá hojná. Buňky anaplastického karcinomu jsou



Obr. 2 – Anaplastický karcinom mléčné žlázy kočky se zánětlivou infiltrací neutrofilními granulocyty. Hematoxylin-eozin (HE), x 400 (Foto R. Halouzka)

vyskytovat intercelulární mukoidní substance, které je třeba odlišit od nevyzrálé chrupavky, kterou nacházíme u karcinosarkomů, ve kterých jsou neoplastické buňky v lakunách obdaných chrupavčitou matrix. Celkem častý je expanzivní růst nádoru. Obtížné může být odlišení vysoce diferencovaného komplexního

často pozitivní při imunohistochemickém vyšetření na vimentin a keratin. Tento typ karcinomu má špatnou prognózu, protože často metastazuje a recidivuje. Pouhé chirurgické řešení je sporné.

1.4. Zvláštní typy karcinomů

1.4.1 Karcinom z vřetenitých buněk

Nádor relativně vzácný u psů a velmi vzácný u koček. Je

tvořen buňkami vřetenitého tvaru, které jsou uspořádány jako v epitelu, kdy jsou skupiny těchto buněk obklopeny retikulárními vlákny. Pro odlišení od fibrosarkomu lze provést imunohistologickou reakci na vimentin a keratin, která je u karcinomu pozitivní.

1.4.2 Dlaždicový karcinom (skvamocelulární)

Výskyt tohoto nádoru není u psů běžný a u koček nebyl jeho výskyt zaznamenán. Nesnadná je diferenciaci od dlaždicového karcinomu epidermis, ale také od dlaždicové metaplazie zánětlivě změněných mléčných vývodů. Adenodlaždicová varianta je častější.

1.4.3 Mucinózní karcinom

Je vzácný u psů i u koček. Hlavní vlastností je produkce PAS pozitivního mucinózního materiálu. Neoplastické buňky jsou polyedrického tvaru s vakuolizovanou cytoplazmou.

1.4.4 Karcinom bohatý na lipidy

Tento nádor je extrémně vzácný u psů a je charakteristický přítomností buněk s abundantní pěnitou cytoplazmou obsahující velké množství neutrálních lipidů.

1.5 Sarkom

Sarkomy mléčné žlázy tvoří 10 – 15 % všech mamárních nádorů u psů a zcela minimálně se vyskytují u koček. U starých koček jsou běžné fibrosarkomy, které však nemusí mít svůj původ v mléčné žláze, ale mohou se v ní také vyskytovat. Sarkomy mléčné žlázy jsou většinou velké, zdánlivě dobře ohraničené a velmi tuhé konzistence. Mají infaustní prognózu pro jejich metastazování do regionální mízní uzliny a plic a také pro časté recidivy. Průměrná doba přežívání se uvádí kolem deseti měsíců.

1.5.1 Fibrosarkom

Tento typ sarkomu je tvořen vřetenitými buňkami, které vytvářejí retikulinová a kolagenní vlákna. Tato vlákna mohou být uspořádána paralelně nebo chaoticky. Někdy jsou uspořádána koncentricky kolem krevních cév jako v hemangiopericytomu. Fibrosarkomy s hemoragiemi a nekrózami je někdy těžké odlišit od enkapsulovaného abscesu nebo hematomu, ovšem morfologie periferie léze většinou rozhodne o správné diagnóze.

1.5.2 Osteosarkom

Osteosarkomy jsou typické přítomností neoplastických buněk produkujících osteoid. Mohou obsahovat pouze kost nebo mohou být kombinované s přítomností vaziva a chrupavky. Tyto kombinované sarkomy mohou metastazovat, i když je tkáň vysoce diferencovaná.

1.6 Karcinosarkom

Jeho výskyt je minimální u psů a vzácný u koček. Makroskopicky jsou většinou dobře ohraničené a velmi tuhé konzistence. Sestávají z buněk morfologicky podobných maligním epiteliálním buňkám a z buněk připomínajících maligní pojivovou tkáň. Metastazovat může jak karcinová, tak sarkomová složka. Přežívání po exstirpaci je průměrně 18 měsíců.

1.7 Karcinom nebo sarkom vznikající v benigním nádoru

Příležitostně se můžeme v komplexních adenomech a smíšených benigních tumorech setkat s nodulárními útvary s atypickými buňkami. Tato maligní komponenta může zcela přerůst původní benigní tkáň neoplazie.

2 Benigní tumory

Benigní tumory jsou častější u psů než u koček. Většina benigních nádorů je dobře ohraničena. Mohou vznikat z lumenálních epiteliálních nebo myoepiteliálních buněk či z buněk stromatu.

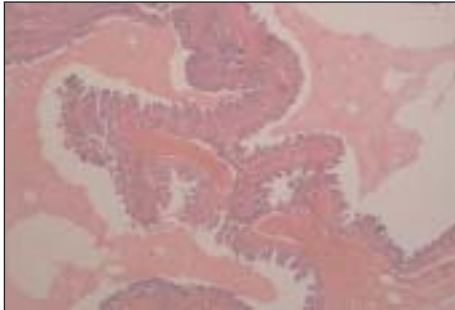
2.1 Adenom

2.1.1 Prostý adenom

Tento dobře ohraničený nádor je extrémně vzácný u psů i u koček. Nabývá tubulárního uspořádání buněk a v některých nádorech si buňky zachovávají sekreční funkci. Časté jsou formace cystadenomů s papiliformními výběžky do lumina (obr. 3). U psů se můžeme setkat i se solidním prostým adenomem, ve kterém nacházíme buňky vřetenitého tvaru, (buňky myoepiteliální). Někdy je tento typ adenomu označován jako myoepiteliom.

2.1.2 Komplexní adenom (obr. 4)

Je běžný u fen a méně častý u koček. Je složen z lumenálních epiteliálních buněk a z buněk myoepiteliálních. Zdá se, že tyto buňky produkují substance podobné mucinu, tinkčně analogické chondroidní substanci produkované chondrocyty, která je typická pro benigní smíšené tumory. Tento nádor je nejhůře odlišitelný od benigních smíšených tumorů, fibroadenomů, lobulárních hyperplazií a dobře diferencovaných komplexních karcinomů. Pro komplexní adenom je charakteristická enkapsulace, nízký mitotický index, absence nekrózy a vysoký stupeň diferenciaci.



Obr. 3 – Cystadenom s papiliformními výběžky u feny. HE, x 200 (Foto R. Halouzka)

2.1.3 Bazaloidní adenom

Tento nádor byl prvně popsán u bíglů, kterým byly aplikovány progestiny. Tyto drobné nádory bývají dobře ohraničeny a nemetastazují. Některé nádory připomínají spíše adenózu než adenom. Jsou složeny z provazců či skupin monomorfních epiteliálních buněk, které mohou keratinizovat. Charakteristickým znakem odlišujícím bazaloidní adenom od komplexního je palisádovité uspořádání buněk na periferii nádoru s tenkou bazální membránou.

2.2 Fibroadenom

Je to relativně běžný nádor u psů i u koček. Je složen jak z lumenálních epiteliálních buněk, tak z fibroblastů stromatu, někdy s příměsí myoepiteliálních buněk. Přítomnost myoepiteliálních buněk může být příčinou obtížného rozlišení od komplexního adenomu. Fibroadenomy mohou vyrůstat periduktálně i intraduktálně.

2.3 Benigní smíšený tumor

Benigní smíšený tumor je velmi častý benigní nádor mléčné žlázy u psů, přičemž u koček se téměř nevyskytuje. Neoplas-

tická proliferace zahrnuje buňky lumenálního epitelu, myoepiteliální buňky a pravděpodobně buňky stromatu mléčné žlázy. Právě buňky stromatu mohou díky metaplazii produkovat chrupavku, kost či tukovou tkáň. Přítomnost těchto složek je diagnostickým kritériem benigního smíšeného tumoru.

2.4 Duktální papilom

Je vzácným nádorem u psů i u koček. Nádor vyrůstá buď jako papiliformní, nebo jako laločnaté výběžky epitelu sliznice ve formě prostého nebo komplexního adenomu v dilatovaném vývodu mléčné žlázy.

3 Pseudotumory mléčné žlázy

3.1 Mamární dysplazie/hyperplazie

Jsou benigní onemocnění vyskytující se u fen i koček, charakterizované proliferativními a regresivními alteracemi mléčné žlázy. Dysplazie jsou charakterizovány neuspořádaným růstem a obvykle vysokou proliferativní aktivitou. Jedná se tedy o místní ztrátu uniformity epiteliálních, myoepiteliálních a mezenchymálních buněk a ztrátu orientace ve tkáni s poruchou jejich organizačního začlenění. Ve všech případech dysplazie se však ještě jedná o kontrolovanou proliferaci buněk, plně podléhající okolním regulativním tkáňovým podnětům.

Výsledkem těchto alterací mohou být útvary palpovatelné v mléčné žláze. Většina z nich se projevuje jako extralobulární (duktální) nebo intralobulární hyperplazie (lobulární hyperplazie), přičemž je někdy obtížné tuto lokalizaci rozlišit.

3.1.1 Duktální hyperplazie

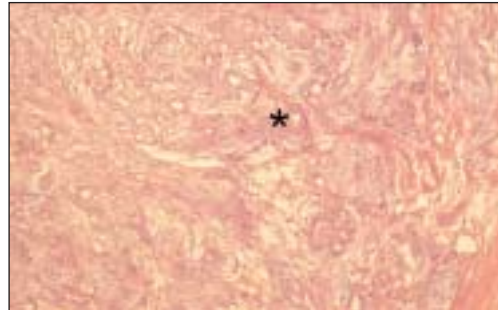
Tato léze je charakteristická hyperplazií epiteliálních buněk v mléčných vývodech a může vést k jejich totální obturaci. Může být difúzní či multifokální a může být označována jako papilomatóza či epitelioza. Buňky jsou uniformní, obsahují malé množství mitóz a někdy se vyskytuje i myoepiteliální vrstva. Takto morfologicky charakterizovanou hyperplazii označujeme jako pravou. Je-li zvláště zřetelná buněčná atypie, používá se termín atypická duktální hyperplazie.

Odlišení od duktálního karcinomu je založeno na stupni buněčné a jaderné atypie. Duktální hyperplazie se zvláště zřetelnou atypíí buněk či jader je považována za prekancerózu.

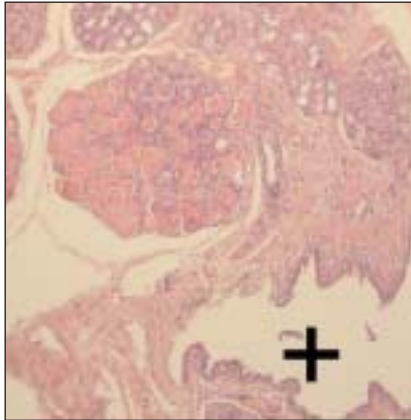
3.2 Lobulární hyperplazie (obr. 5)

Existují dva typy lobulární hyperplazie. Prvním je **adenóza**, při které vzrůstá počet malých vývodů a lobulů. Je-li výrazná proliferace pojiva lobulů, označuje se taková změna jako sklerotizující adenóza. Lobulární hyperplazie adenózního typu je u psů a u koček celkem běžným nálezem a projevuje se buď jako unilobulární hyperplazie, nebo jako splývající multilobulární hyperplazie. Ve stromatu těchto lézí bývá zánětlivý infiltrát.

Druhým typem lobulární hyperplazie je **epitelioza**, kdy dochází k proliferaci samotných epiteliálních buněk v malých lobulárních vývodech. Tento druhý typ je podobný papilomatóze (epitelioze) extralobulárních vývodů.



Obr. 4 – Komplexní adenom mléčné žlázy feny. Tvorba žlázových lumen (hvězdička) sekrečními epitelii a solidní proliferace myoepiteliálních buněk. HE, x 200 (Foto R. Halouzka)



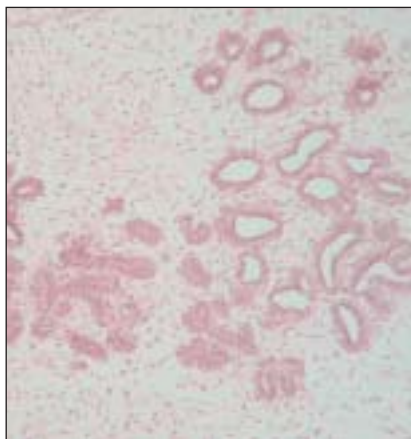
Obr. 5 – Lobulární hyperplazie (hvězdička) a duktektazie (křížek) u feny HE, x 100 (Foto R. Halouzka)

3.4 Fokální fibróza (fibrosclerosis)

Fokální fibróza se může objevit v lobulární hyperplazii i při duktální hyperplazii. Většinou je tento termín používán pro kvalifikaci jiných lézí a nebývá finální diagnózou.

3.5 Fibroadenomatózní léze (obr. 6)

Fibroadenomatóza (syn. felinní mamární hypertrofie, fibroepiteliální hypertrofie) se vyskytuje u koček ošetřených progestiny, u koček březích či velmi mladých. Vznik těchto změn je indukován vysokou hladinou progesteronu. Léze bývá neohraničená, makroskopicky velmi dobře pozorovatelná a může postihovat několik mléčných žláz najednou.



Obr. 6 – Fibroadenomatóza mléčné žlázy u kočky. HE, x 200 (Foto L. Novotný)

k hyperplazii vývodů a stromatu mléčné žlázy, někdy s fokální fibrózou.

Prognóza mamárních tumorů

Stanovení korektní histopatologické diagnózy a odpovídající prognózy je u **mamárních nádorů fen** velmi obtížné. Uvádí se, že doba přežití po chirurgické léčbě maligních mamárních nádorů zjištěných histologicky představuje asi 25 – 40 % doby přežití do dvou roků ve srovnání s benigními nádory. Průměrná doba přežití u psů s maligními nádory kolísá od čtyř měsíců do 17 měsíců. Existuje řada studií zabývajících se prognostic-

3.3 Cysty a duktektazie

Cysty v mléčné žláze bývají mnohočetné a mohou být součástí cystické fibrózy. Duktektazie je progresivní dilatace mléčných vývodů. Je-li při rozšiřování vývodu alterován epitel, mohou lipidy postupovat do stromatu a vyvolávat reakci na cizí těleso.

kým významem jak nádorových, tak hostitelských charakteristik.⁷

Nejvýznamnější jsou prognostické faktory, jako je typ nádoru, stupeň infiltrace nebo invaze, histologický grading, velikost tumoru a věk hostitele (zvláště u koček). Dalšími důležitými prognostickými faktory jsou postižení regionálních mízních uzlin a vzdálené metastázy. Ty jsou však často detekovány až *post mortem*. V prognostických studiích je také zdůrazňováno, že prognóza kolísá v rámci jednoho nádorového typu. Např. ve skupině *carcinoma simplex* se postupně zvyšuje malignita od neinfiltrovatelných karcinomů, s dlouhým intervalem přežíváním, k tubulárním, papilárním, solidním až k nejvíce maligním, anaplastickým karcinomům s krátkou dobou přežití.

Prognóza mamárních karcinomů je u koček většinou nepříznivá pro velmi silnou tendenci k místním recidivám a metastazování. U koček je nejvýznamnějším prognostickým indikátorem mitotický index, dále velikost nádoru, metastázy v regionálních lymfatických uzlinách, nekrózy nádorového parenchymu a věk zvířete.¹

Závěr

Z uvedeného přehledu klasifikace tumorů mléčné žlázy u psů a koček vyplývá, že je velmi rozmanitá a někdy je složité zařadit vyšetřovaný tumor do konkrétní kategorie. Popisem klasifikačních jednotek by měla být usnadněna komunikace mezi klinickými veterinárními lékaři a veterinárními patologi a tím i zlepšení péče o pacienty s nádorovým onemocněním mléčné žlázy.

Literatura:

1. Misdorp W., Else R. W., Hellmén, Lipscomb T. P. Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and Cat, 2nd series, vol. VII. Washington, DC; Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, 1999:58.
2. Dorn C. R., Taylor D. O. N., Frye E. I., Hibbard H. H. Survey of animal neoplasia in Alameda and Contra Costa Counties, California I. Methodology and description of cases. J Natl Cancer Inst 1968;40:295-305.
3. Schneider R. Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer. Cancer. 1970;26:419-426.
4. Chrisp C. E., Spangler W. L. The malignant mammary tumor as a model for the study of human breast cancer. In: The Canine as a Biomedical Research Model: Immunological, Hematological and Oncological Aspects. Washington D. C.; U. S. Department of Energy, 1980:331-349.
5. Gilbertson S. R., Kurzman I. D., Zachrau R. E., Hurvitz A. I., Black M. M. Canine mammary epithelial neoplasms: biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. Vet Pathol. 1983;20:127-142.
6. Misdorp W., Hart A. A. Canine mammary cancer. II. Therapy and causes of death, J Small Anim Pract. 1979;20:395-404.
7. Benjamin S. A., Lee A. C., Saunders W. J. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. Vet Pathol. 1999;36:423-436.

Adresa autora:

MVDr. Ladislav Novotný, Ph.D.

Ústav patologické morfologie FVL VFU Brno

Palackého 1 – 3

612 42 Brno

e-mail: Inovotny@vfu.cz

Případ felinní fibroadenomatózní hyperplazie mléčné žlázy a mukometry u kočky

L. GRÉGROVÁ, J. HNÍZDO
Animal Clinic, Praha

SOUHRN

Grégrová L., Hnízdo H. **Případ felinní fibroadenomatózní hyperplazie mléčné žlázy a mukometry u kočky.** Veterinářství 2005;55:673-677.

Článek popisuje případ felinní fibroadenomatózní hyperplazie mléčné žlázy a mukometry u nekastrované kočky. Kočka byla klinicky v dobrém stavu, nápadná byla pouze leukopenie. Po nasazení antibiotik jsme provedli ovariohysterectomii. Histologické vyšetření potvrdilo klinickou diagnózu. Během několika týdnů došlo k involuci mléčné žlázy. V diskusi se zaměřujeme na etiopatogenezi a možnosti konzervativní a chirurgické terapie této změny mléčné žlázy u koček. Hyperplazie vzniká pod vlivem hormonů, hlavně progesteronu. Vedle konzervativní léčby antiprogestiny je úspěšná ovariohysterektomie ve vybraných případech v kombinaci s mastektomií. Prognóza je při adekvátním přístupu dobrá.

Úvod

Fibroadenomatózní hyperplazie patří spolu se zánětem a tumory mezi nodulární onemocnění mléčné žlázy koček. V České republice je poměrně vzácně pozorovaným jevem. Může vzniknout spontánně u nekastrovaných samic nebo po aplikaci exogenních progesteronů. Naopak vyšší incidence je v zemích, kde dominuje aplikace progesterinů za účelem potlačení říje. I v naší praxi se poměrně často setkáváme s opakovanou aplikací progesterinů, hlavně proligestonu a medroxyprogesteron acetátu, z důvodu přerušení ovariálního cyklu. Určitá obliba těchto preparátů spočívá v účinnosti přerušování říje při současném zachování fertility zvláště u chovných jedinců. Majitelé však často nejsou dostatečně informovaní o vedlejších účincích, mezi které patří i felinní fibroadenomatózní hyperplazie mléčné žlázy.

Popis případu

Anamnéza: V únoru 2005 byla na naše pracoviště předvedena patnáctiměsíční kočka plemene ragdoll, samičího pohlaví, o hmotnosti 3,4 kg, nekastrovaná, pro zvětšení mléčné žlázy, které se objevilo před 14 dny. Pacient byl již v péči jiného pracoviště, kde opakovaně aplikovali injekční preparát nám neznámého složení. Kočka byla chovaná celoročně v bytě bez jiných zvířat, byla pravidelně vakcinována i odčervována. Až doposud se majitelce jevila naprosto zdravá.

Klinické vyšetření: Výživný stav pacienta byl velmi dobrý. Chování normální, trias v rámci fyziologického roz-

SUMMARY

Grégrová L., Hnízdo H. **One case of feline mammary fibroadenomatous change and mucometra in cat.** Veterinářství 2005;55:673-677.

This article describes one case of feline mammary fibroadenomatous change in a queen. The cat was clinically in a good condition, only leukopenia was present. After antibiotic medication, ovariohysterectomy was performed. The histology confirmed the clinical diagnosis. During the next weeks the mammary gland involuted completely. The discussion is concentrating on etiopathogenesis and possibilities of medicamentous and surgical treatment of this hormonally induced change in cats. The therapy with antiprogestins and ovariohysterectomy with or without mastectomy is possible. The prognosis is by right therapy approach good.

mezí. Palpovatelné mízní uzliny byly nezměněné, spojivky a viditelné sliznice růžové, skléry anikterické. Auskultace hrudníku byla bez slyšitelných abnormalit. Třetí a čtvrtý oddíl mléčné žlázy byl bilaterálně, difúzně, místy nodulárně zvětšený, mírně temperovaný. Palpačně se léze jevíly těstovité a nebolestivé. Kůže pokrývající postižená místa byla napnutá, mírně hyperemická, alopetická, bez viditelných erozí (obr. 1). Palpace dutiny břišní byla bez patologického nálezu.

Hematologické vyšetření: Ery 8,96 T/l, Leu 3,2 G/l, Htc 42,7 l/l, Hgb 122 g/l, Plt 360 G/l, MCH 13,6 pg, MCHC 286 g/l erytrocytární masy, MCV 48 fl, Neu S 80,26%



Obr. 1 – Felinní fibroadenomatózní hyperplazie mléčné žlázy – stav před operací

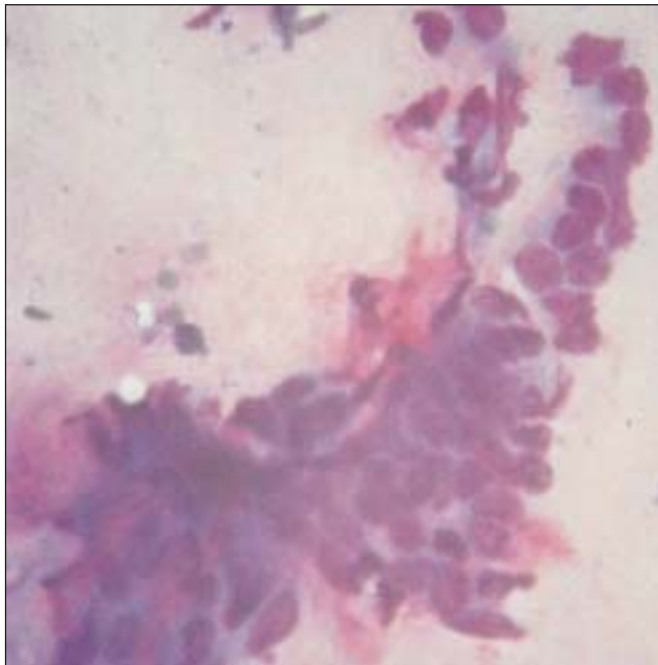
(2,568), Neu T (0,168), Ly 10,86% (0,347), Mo 2,89% (0,092), Eos 0,72% (0,023).

Biochemické vyšetření krve bylo bez patologického nálezu.

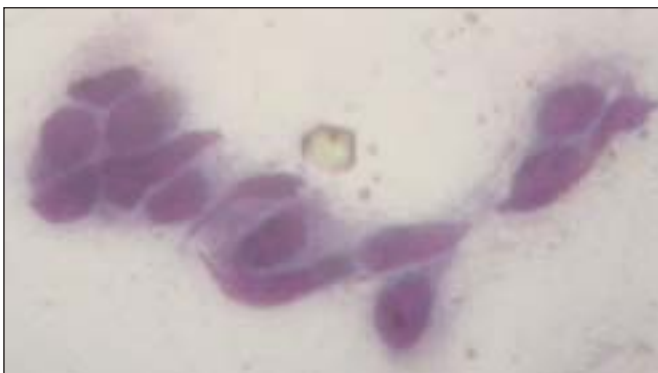
Rentgenologické vyšetření dutiny hrudní v pravé i levé laterální poloze a dorzoventrální poloze bylo také neprokázalo viditelné abnormality.

Diferenciální diagnóza: Felinní fibroadenomatóza, neoplazie, mastitida.

Cytologické vyšetření: Ve vzorcích získaných tenkojehelnou aspirační biopsií (FNAB), barvených přehledným barvením Diff-Quick, byly nalezeny shluky epiteliálních buněk mléčné žlázy s kulatým jádrem, většinou s jedním drobným jádrem. Jádra buněk vykazovala velmi jemnou anizokaryózu a některá byla obklopena malým množstvím bazofilní cytoplazmy. Nad epiteliálními buňkami převažovaly v preparátech mezenchymální buňky vřetenovitého tvaru s oválným protáhlým jádrem nejčastěji se dvěma výraznými jádřky. Oba typy buněk byly na mírně eozinofilním pozadí. Vzorky byly kontaminovány malým množstvím erytrocytů, bez známek zánětlivého infiltrátu (obr. 2, 3).



Obr. 2 – Cytologický preparát: FNAB postiženého oddílu mléčné žlázy, barvení dle Pappenheima



Obr. 3 – Cytologický preparát: FNAB postiženého úseku mléčné žlázy barvení Diff-Quick

Terapie: S ohledem na nápadnou leukopenii byla nasazena celkově antibiotika (amoxicilin klavulonát 15 mg/kg q 12 h p. o.) a navržena ovariektomie.

Pro úvod do anestezie byl aplikován medetomidin (50 mg/kg i. m.) a butorfanol (0,3 mg/kg i. m.), následovala inhalační anestezie vedená halotanem a O₂ s použitím otevřeného systému s aktivním odsáváním exhalovaných plynů. Laparotomie byla provedena incizí v *linea alba*. Při revizi dutiny břišní bylo pravé ovarium přibližně o polovinu větší než levé a i pravý děložní roh byl výrazně hypertrofický (obr. 4). Vzhledem k patologickému nálezu na děloze bylo přistoupeno k ovariohysterektomii. Ligatury cév a děložního krčku, stejně tak i sutura stěny břišní a podkoží byly provedeny Vicrylem (3/0 USP). Kůže byla uzavřena rutinně Ethilonem (3/0 USB). Ze čtvrtého levého oddílu mléčné žlázy byl odebrán incizní biopsií vzorek na histologické vyšetření.



Obr. 4 – Jednostranná mukometra, nález během operace

Diagnóza: Histologické vyšetření potvrdilo diagnózu felinní fibroadenomatózy.

Další průběh: Pět dní po chirurgickém zákroku majitelka uváděla, že kočka nepřijímá potravu, málo pije a mléčná žláza se zvětšuje. Hematologické vyšetření ukázalo mírné prohloubení leukopenie (3,0 G/l) a trombocytopenii (65 G/l). Pacient byl v následujících dnech hospitalizován kvůli infuzní terapii a asistované výživě. Sedmý den po kastraci se počet bílých krvinek zvýšil na 3,8 G/l a počet krevních destiček na 107 G/l. Mléčná žláza se už nezvětšovala a zlepšil se i příjem krmiva a tekutin. Devátý den byly postižené úseky mléčné žlázy menší, kůže v těchto místech byla méně napnutá, bez teploty. Počet leukocytů i trombocytů stále rostl (Leu 4,5 G/l, Plt 260 G/l). Poslední hematologické vyšetření bylo provedeno 13. den po operaci. Počty všech krevních elementů se pohybovaly ve fyziologickém rozmezí (Leu 9,8 G/l, Plt 568 G/l). Mléčná žláza pokračovala v postupné involuci, antibiotika byla vysazena.

Status praesens: Kočka prosperuje velmi dobře, mléčná žláza je normální velikosti od šestého týdne po chirurgickém ošetření (obr. 5).

Prognóza je s ohledem na histologickou diagnózu a současný stav pacienta velmi dobrá.



Obr. 5 - Pacient šest týdnů po kastraci - žláza bez patologického nálezu

Diskuse

Felinní hyperplazie mléčné žlázy byla prvně popsána v roce 1973.¹ Felinní fibroadenomatóza mléčné žlázy (FMFAC – feline mammary fibroadenomatous change), jak je onemocnění také někdy nazýváno, je benigní změna charakteristická výraznou proliferací stromatu a epitelii vývodů jedné nebo více částí mléčné žlázy.^{2,3}

Nejčastěji je popisována u mladých koček samičího pohlaví během puberty, prvního estrálního cyklu nebo v časně fázi březosti a při pseudograviditě, tzn. v luteální fázi pohlavního cyklu.^{2,4} V těchto případech je růst mléčné žlázy indukován endogenními hormony, hlavně progesteronem. Druhou skupinu pacientů tvoří starší kastrováné i nekastrované kočky a dospělí samci, kterým byly terapeuticky podávány progestiny. Progestiny jsou syntetické analogy progesteronu podávané z různých důvodů. U koček se nejčastěji jedná o tlumení sexuálního chování, přerušování ovariálního cyklu a léčbu hormonálních dermatóz. Aplikace progestinů u koček může vést k mírné hyperplazii mléčné žlázy, ale i k extenzivním fibroadenomatózním změnám.^{10,11} Klinickému obrazu onemocnění dominuje různě zvětšená mléčná žláza. Může docházet

k hyperplazii pouze jednotlivých oddílů nebo i celých mléčných lišt. Doba růstu lézí se pohybuje v intervalu od dvou dnů do jednoho měsíce.² Kůže nad postiženými oddíly mléčné žlázy bývá napnutá, erytematózní až černě zbarvená a nekrotická. Léze jsou alopetické, mohou být ulcerované, případně krvácející s exsudacemi na povrchu. Zánětlivé a nekrotické léze jsou vážnější v axilární a inguinální oblasti.²

Často je toto téma diskutováno v Brazílii a ve Španělsku, kde nejsou rozšířené kastrace jako metoda prevence březosti u nechovných jedinců a veterinární lékaři se často uchylují k aplikaci progestinů, hlavně medroxyprogesteron acetátu.^{2,3} V Severní Americe a v Evropě, kde jsou kastrace častým zákrokem, se incidence v jednotlivých zemích značně liší, což je dáno spektrem používaných progestinů. Například v České republice je výskyt FMFAC velmi nízký, protože jsou zde propagovány hlavně progestiny druhé generace, které mají méně nežádoucích účinků.¹⁹

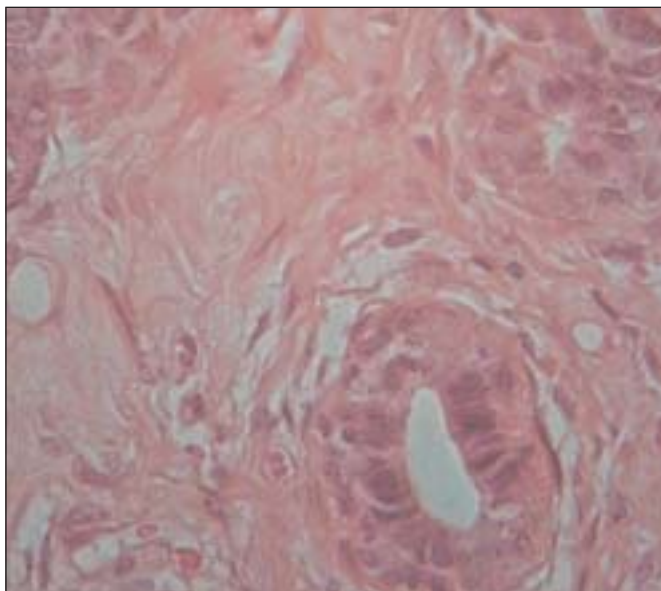
Na našem trhu jsou běžně dostupné dva progestiny určené pro aplikaci kočkám: medroxyprogesteron acetát a proligeston.¹² Proligeston řadíme do druhé generace progestinů, která působí inhibičně na osu hypothalamus > adenohipofýza > gonády bez vedlejších účinků na dělohu a mléčnou žlázu. Některé studie bohužel prokázaly vedlejší účinky dříve popsané u medroxyprogesteron acetátu a meggestrol acetátu.^{9,10} Medroxyprogesteron acetát byl prvním progestinem určeným pro humánní využití a z toho důvodu byl i intenzivně zkoušený na psech a kočkách. Je pomalu metabolizován v játrech a má celou řadu vedlejších účinků, mezi něž patří zvýšená incidence tumorů mléčné žlázy, cystická hyperplazie endometria, zvýšená sekrece růstového hormonu (GH), diabetes mellitus, adrenokortikální suprese nebo změny chování, například zvýšení apetitu, polydipsie a mírná deprese.^{9,10}

Ve výše popsaném případě neměla kočka před vznikem onemocnění v anamnéze žádnou aplikaci hormonálních preparátů, lze tedy předpokládat, že u ní byla změna mléčné žlázy indukovaná endogenními hormony. Vzhledem k věku se nejednalo o pubertu či první estrální cyklus, ale o pseudograviditu po spontánní ovulaci. U domácích koček dochází často k ovulaci bez koitu.⁵ Koncentrace progesteronu se u těchto samic výrazně zvyšuje po ovulaci a vrací se na bazální úroveň za 30 až 40 dní. Tento hormon je syntetizován v luteální tkáni na vaječnicích a v malé míře i v *zona reticularis* nadledvin.⁵⁻⁷ Velký význam byl přikládán i progesteronu produkovanému placentou, poslední studie však ukazují, že kočičí placenta neprodukuje progesteron nebo jenom velmi malé množství nezbytně nutné k udržení březosti.⁸ Mechanismus jeho účinku je obdobný jako u ostatních steroidních hormonů. Mezi hlavní funkce progesteronu patří udržování březosti, stimulace vývoje alveolární části mléčné žlázy a sekrece mléka, progesteron podporuje tvorbu mateřského pudu, zlepšuje využití živin a zvyšuje imunosupresi pro případ imunologické inkompatability plodu s matkou.⁸ Posledně jmenovanému efektu jsme přičítali i leukopenii u našeho pacienta.

Zvýšené hladiny progesteronu i syntetických progestinů v organismu vedou ke zvýšení koncentrace růstového hormonu (GH) v buňkách mléčné žlázy, což bylo prokázáno

imunohistochemickým sledováním GH mRNA ve vzorcích mléčné žlázy koček obou pohlaví léčených progestiny. Hladiny GH v séru zůstávají beze změn. Nejvyšší exprese GH mRNA byla zaznamenána právě u jedinců, jimž byl kontinuálně aplikován megestrol acetát.^{13,14} Vztah progesteronu a růstového hormonu se zdá být klíčovým v patogenezi FMFAC. Lokálně produkovaný GH stimuluje růst mléčné žlázy přímo nebo nepřímo pomocí různých růstových faktorů, např. insulin-like growth factor-I (IGF-I).³

V histologických řezech se léze jeví většinou neohrazené, expanzivně rostoucí, tvořené tubuly žlázy a edematózním fibrozním stromatem. Tato tkáň je organizovaná do lobulů podobných jednotek obklopených na kolagen bohatou pojivovou tkání. Vývody jsou tvořeny dvěma, méně často třemi vrstvami epitelálních buněk na vnější straně lemovanými buňkami s plochými jádry (bazální/myoepitelální buňky) (obr. 6).³ Nejvyšší současný výskyt progesteronových receptorů a GH byl zaznamenán v buňkách uložených v centrálních vrstvách mezi epitelii lemujícími lumen a myoepitelálními buňkami.³ Současně bylo dokázáno, že na regulaci lokální syntézy GH se podílejí i jiné faktory, protože ne všechny GH-pozitivní buňky exprimovaly progesteronový receptor. V buňkách stromatu převažovaly jednoznačně ty se současnou expresí GH a IGF bez přítomnosti progesteronového receptoru.³



Obr. 6 – Histologický nálezní biopsie postiženého úseku mléčné žlázy (HE 100x)

My jsme diagnózu ve výše popsaném případě založili na anamnéze, klinickém stavu a cytologickém vyšetření. Vzhledem ke klinickým projevům FMFAC musíme diferenciatně diagnosticky zvažovat zánětlivá a nádorová onemocnění mléčné žlázy. Proto nesmíme opomenout hematologické vyšetření pro vyloučení zánětu a rentgenologické vyšetření hrudníku pro vyloučení eventuálních metastáz v případě neoplazie mléčné žlázy. Toto vyšetření je třeba provést před uvedením zvířete do anestezie, tedy před odběrem histologických biopsií, na základě kterých lze vyslovit definitivní diagnózu. V případě nálezu metastáz bychom pacienta nezatěžovali anestezii. I cytologické vyšetření má v tomto případě nezanedbatelnou diagnostickou hodnotu. Ve vzorcích FNAB nacházíme

dva základní typy buněk. Hyperplastické epitelie vývodů mléčné žlázy – kuboidní tvar buněk, a edematózní stroma – mezenchymální buňky s okolní matrix. Uniformní populace kuboidních buněk je uspořádána do silných sloupců. Tyto buňky mají kulaté jádro s hustě uspořádaným chromatinem a malými jádřičkami. Jádra bývají obklopena různým množstvím bazofilní cytoplazmy. Mezenchymální buňky mají většinou tvar s úzkými oválnými jádry, jedním nebo dvěma jádřičkami a do špičky vybíhající cytoplazmou. Mezenchymální buňky vykazují různý stupeň anisokaryózy a anisocytózy a leží v lehce narůžovělé extracelulární matrix. Právě přítomností velkého množství mezenchymálních elementů se FMFAC liší od neoplazií mléčné žlázy, v jejichž biopsiích nacházíme málo stromatu.¹⁶ Histologické potvrzení diagnózy je však nezbytné.

Stanovení progesteronu v krvi jsme nepovažovali za nezbytné, protože je prokázáno, že zvýšená sérová hladina tohoto hormonu je pouze u jedné třetiny případů felinní hyperplazie mléčné žlázy.⁹

V terapii FMFAC je nejčastěji u dosud nekastrovaných samic uplatňována ovariohysterektomie samotná nebo v kombinaci s mastektomií.¹⁷ Jsou dokumentovány i případy spontánní regrese fibroadenomatózy mléčné žlázy u jedinců samčího pohlaví.^{2,18}

My jsme u našeho pacienta mastektomii nezvažovali, neboť léze nebyly exulcerované, nekrotické ani zánětlivé. Tuto možnost terapie je v našich podmínkách nutno zvážit u kastrováných samic a jedinců samčího pohlaví, kteří nereagují na pouhé přerušení dodávání exogenních zdrojů progesteronu. Při kastraci jsme zvolili přístup z *linea alba*, přestože někteří autoři doporučují spíše laterální přístup. Ten by měl být volen u zvířat s masivním zbytněním mléčné žlázy, u laktujících samic a při FMFAC komplikované mastitidou. V těchto případech je vyšší riziko infekce a tím i následné dehiscence rány, případně eviscerace abdominálních orgánů.²⁰ Námí zvolený přístup umožňuje i lepší vizualizaci orgánů dutiny břišní, které jsou potom i snáze vybitelné, zvláště zjistíme-li náplň v děloze. Distendovaná děloha je přímo kontraindikací pro laterální přístup.²⁰ Laparotomie v *linea alba* nám také umožnila současný odběr biopsií vzorků z kaudálního úseku levé mléčné lišty bez nutnosti přípravy druhého operačního pole a přerouškování pacienta. Při makroskopickém ohledání odstraněné dělohy obsahoval pravý děložní roh mukózní tekutinu a jeho stěna byla subjektivně zesílená, což ukazovalo na mukometru. Tento stav dělohy byl dříve u koček spojován pouze s anatomickými abnormalitami pohlavních orgánů, hlavně se strikturami a totálními či parciálními obstrukcemi. Ultrasonografickým vyšetřením při diagnostice březosti po proběhlé kopulaci je však u řady koček místo plodů nalézána pouze tekutinou naplněná děloha se zesílenou sliznicí. Tyto samice jsou po proběhlé ovulaci ve stadiu pseudogravidity, kdy má na pohlavní orgány vliv hlavně zvýšená hladina progesteronu produkovaná žlutým tělískem.²¹

V zahraniční literatuře je pro terapii FMFAC doporučován i syntetický antagonist progesteronu aglepriston. Jedná se o syntetický steroid, vyvinutý čistě pro veterinární účely. U koček se váže na progesteronové receptory s devětkrát větší afinitou než samotný progesteron, ale nemá žádné progesterogenní účinky. Toho se využívá i v případech ukončení březosti u koček a fen, kdy aglepriston obsadí progesterono-

vé receptory na děloze a nezpůsobuje luteolýzu.²² Pro terapii FMFAC je doporučována opakovaná aplikace jedenkrát týdně (20 mg/kg s. c.) nebo dva po sobě jdoucí dny v týdnu (10 mg/kg s. c.) do regrese mléčné žlázy. Tato látka je také jedinou možností léčby u kocourů, u kterých není pro rozsáhlé léze možná mastektomie. Většina koček reaguje zmenšením mléčné žlázy na původní velikost za jeden až čtyři týdny.¹⁵ To je podstatný rozdíl od léčby ovariektomií, příp. ovariohysterektomií, kdy ke kompletní regresi dochází od jednoho do šesti měsíců po operaci.² Aglepriston však není v České republice registrován.

Při kožních afekcích doprovázejících hyperplazii mléčné žlázy je nutno nasadit celkově antibiotika v kombinaci s topickou aplikací protizánětlivých a analgetických gelů.²

Prognóza onemocnění FMFAC je závislá na rozsahu změn a celkovém zdravotním stavu pacienta.

Závěr

I přes relativně nízkou incidenci FMFAC v našich podmínkách je třeba pečlivě zvažovat aplikaci hormonálních preparátů u zvířat. Řada majitelů považuje kočičí „antikoncepci“ za něco zcela běžného a bezpečného a je na veterinárním lékaři, aby chovateli zdůraznil i možné nežádoucí účinky, protože FMFAC může vzniknout i po jedné aplikaci medroxyprogesteron acetátu.² Při diagnostice jsou velmi důležité anamnestické údaje a paraklinická vyšetření, která nám mohou pomoci v odlišení hyperplazie mléčné žlázy od neoplazie. Výše popsaný případ měl nekomplikovaný průběh. Léze se však mohou rozvinout v takovém rozsahu, že exulcerovanou mléčnou žlázu nelze odstranit a řada pacientů umírá na sepsi.²

Děkuji panu Dr. F. Čadovi, Analytické Laboratoře Plzeň, za zapůjčení histologických vzorků mléčné žlázy našeho pacienta.

Literatura:

- Allen H. I. Feline mammary hypertrophy. *Veterinary Pathology* 1973;10:501-508.
- Loretti A. P., Ilha M. R. S., Breitsameter I., Faraco C. S. Clinical and pathological study of feline mammary fibroadenomatous change associated with depot medroxyprogesterone acetate therapy. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2004;2:270-274.
- Ordás J., Millán Y., Espinosa de los Monteros A., Remundo C., Martín de las Mulas J. Immunohistochemical expression of progesterone receptors, growth hormone and insulin growth factor-I in feline fibroadenomatous change. *Res. Vet. Sci.* 2004;76:227-233.
- Hayden D. W., Barnes D. M., Johnson K. H. Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats: a retrospective study. *Veterinary Pathology* 1989;26:104-113.
- Johnson C. A. Disorders of the Estrus Cycle. In: Nelson R. W., Couto C. G. *Small Animal Internal Medicine*. St. Louis; Mosby, 2003: 847-869.
- Doležel R., Kudlác E. *Veterinární gynekologie*. Brno; Ediční středisko VFU Brno, 1997:144.
- Doubek J., Čada F., Fábiková R. a kol. *Endokrinologie psa a kočky*. Brno; ČAVLMZ, 1998:271.
- Verstegen J. P. et al. Regulation of progesterone during pregnancy in the cat: studies on the roles of corpora lutea, placenta and prolactin sekretin. *J Reprod Fertil* 1993;47: 165-173.
- Hayden D. W., Johnston S. D., Kiang D. T., Johnson K. H., Barnes D. M. Feline mammary hypertrophy/fibroadenoma complex: clinical and hormonal aspects. *Am J Vet Res* 1981;42:1699-1703.
- Romagnoli S., Concannon P. W. Clinical use of progestins in bitches and queens: a Review. In: Concannon P. W., England G., Verstegen J., Linde-Forsberg C. *Recent Advances in Small Animal Reproduction*, International Veterinary Information Service, Ithaca, 2003;A1206.0903.

- Hayden D. W., Johnson K. H., Ghobrial H. K. Ultrastructure of feline fibroadenomatous change. *Veterinary Pathology* 1983;20:254-264.
- Registrované veterinární léčivé přípravky 2004. Hradec Králové; Prion, s. r. o., 2004:1048.
- Peterson M. E. Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat. *Res. Vet. Sci.* 1987;42:354-357.
- Mol J. A., van Garderen E., Selman P. J., Wolfswinkel J., Rijnberk A., Rutteman G. R. Growth Hormone mRNA in Mammary Gland Tumors of Dogs and Cats. *J. Clin. Invest.* 1995; 95 :2028 – 2034.
- Gorlinger S., Kooistra H. S., van den Broek A., Okkens A. C. Treatment of fibroadenomatous hyperplasia in cats with aglepristone. *J Vet Intern Med.* 2002;16(6):710-713.
- Henson K. L. Reproductive system. In: Raskin R. E., Meyer D. J. *Atlas of Canine and Feline Cytology*. Philadelphia; W. B. Saunders Comp., 2001:277-312.
- MacDougall L. D. Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with megestrol acetate. *Can Vet J* 2003;44:227-229.
- Hayden D. W., Johnson K. H. Feline mammary hypertrophy-fibroadenoma complex. In: Kirk R. W. *Current veterinary therapy*. Philadelphia; W. B. Saunders Comp, 1986:477-480.
- Broers P. *Kompendium der Fortpflanzung bei Tieren*. Intervet International B.V., 1995:282.
- McGrath H., Hardei R. J., Davis E. Lateral Flank Approach for Ovariohysterectomy in Small Animals. *Comp on Cont Educ Pract Vet* 2004;12:922-930.
- Georgie P., Wehrend A. Mukometra bei der Katze – fünf Faelle. *Tierärztl Prax.* 2005;33:112-114.
- Fieni F., Bruyas J. F., Battut I., Tainturier D. Clinical Use of Anti-Progestins in the Bitch. In: Concannon P. W., England G., Verstegen J., Linde-Forsberg C. *Recent Advances in Small Animal Reproduction*, International Veterinary Information Service, Ithaca NY. 2001;A1219.0201.

Adresa autora:

MVDr. Lucie Grégrová
Animal Clinic – Bílá Hora
Čistovická 44
163 00 Praha 6
<http://www.animalclinic.cz>

