

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra veterinárních disciplín**



**Nádorové bujení mléčné žlázy u fen**

**Bakalářská práce**

**Autor práce: Lucie Musilová**

**Vedoucí práce: Doc. MVDr. Radko Rajmon, Ph.D.**

**© 2016 ČZU v Praze**

### **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci " Nádory mléčné žlázy u fen" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 12. dubna 2016

---

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou chtěla poděkovat panu Doc. MVDr. Radko Rajmonovi, Ph.D., za pomoc při hledání a zpracování materiálů týkajících se tohoto onemocnění, za jeho ochotu a svědomité vedení mé práce. Také bych mu chtěla poděkovat za jeho podporu po celou dobu zpracování této práce, stejně tak jako i své rodině a příteli.

## Nádorové bujení mléčné žlázy u fen

### Souhrn

Vlivem zlepšování chovatelské a veterinární péče dochází ke zvyšování věku u psů, což má ale za následek procentuální nárůst různých onemocnění a mezi ně patří i rakovina. Rakovina mléčné žlázy tak patří v dnešní době k nejčastějšímu onkologickému problému u fen.

Vznik novotvarů je ovlivněn jak endogenními faktory (např. hormony) tak i exogenními faktory (záření, karcinogenní látky, aj.) Dochází při nich k mutacím, které vznik rakovinného bujení ovlivňují.

Nádory základně dělíme na nádory pravé a nepravé. Nepravé nádory jsou např. cysty. Nádory pravé jsou buď benigní – nezhoubné nebo maligní – zhoubné, které tvoří dceřiná ložiska zvaná metastázy. Při maligních nádorech je prognóza horší, než u nádorů benigních. Metastázy a nádory ovlivňují organismus jedince např. negativním vlivem na funkci orgánů. Naopak jedinec může stimulovat nádory např. sekrecí hormonů.

Klasifikace nádorů je důležitá z hlediska stanovení správné terapie a prognózy do budoucna. Klasifikace se dělí na 3 části – typing, grading a staging. Typing nádory rozděluje do skupin podle působení na tkáň organismu, či podle jednotlivých nádorů. Grading rozděluje nádory podle stupně diferencovanosti. Staging klasifikuje nádory podle TNM, kdy T určuje velikost nádorů, N určuje stupeň napadení mízních uzlin, a M určuje tvorbu metastáz.

Pro funkci mléčné žlázy jsou důležité tři fyziologické fáze: vývoj mléčné žlázy, laktace a galaktopoéza. Mléčná žláza je pravděpodobně modifikovaná potní žláza. Laktace je ovlivněna hormonem prolaktinem, který podporuje rozvoj mléčné žlázy. Galaktopoéza je pak jev, při kterém dochází k udržení laktace. V této fázi je důležité zabránit co nejvíce stresu, jelikož stresové hormony blokují oxytocin a tak nedochází k eejkci mléka.

Vliv hormonů se také mění podle fáze estrálního cyklu. U fen se střídají fáze: proestrus, estrus, diestrus, anestrus. Může docházet k poruchám estrálního cyklu a tím ke vzniku tzv. pseudogravidity. Ta může mít za následek vznik onemocnění jako např. pyometra či mastitida.

Etiopatogeneze nádorů mléčné žlázy je ovlivňována dvěma druhy faktorů, a to endogenními a exogenními faktory. Důležitá je také prevence, jako kvalitnější péče a krmení. Také je důležitý dostatek pohybu a také případná sterilizace samice. Pokud už zvíře onemocní, je důležité to co nejrychleji řešit s veterinářem a začít léčbu. První metoda je chirurgická, která se

dále dělí podle zásahu do mléčné lišty. Další metoda je chemoterapie. V dnešní době stále častější metoda podpůrné léčby po chirurgickém zásahu. Třetí metoda se nazývá radiologická. Jedná se o poměrně nový typ léčby, ale bohužel patří k finančně náročnější terapii. Poslední metoda se pak jmenuje hormonální. Opět je využívána zpravidla jako podpůrná léčba po chirurgickém odstranění tumoru.

Pro klinické hodnocení nádorů mléčné žlázy se používá celá řada diagnostických metod např. cytologie či sono a RTG. Důležité je též určení prognózy do budoucna a následně pooperační péče. Komplikací je pak recidiva onemocnění, která je ale spíše častější u maligních nádorů než u nádorů benigních.

Nejdůležitější je prevence a zahájení léčby co nejdříve po určení diagnózy. Vhodné je nezatěžovat chovnou fenu častými porody, nebo u nechovné feny provést ovariohysterektomii (OHE), po které klesá pravděpodobnost vzniku onemocnění. Velice důležité je, aby chovatel pravidelně palpačně kontroloval mléčnou žlázu a při jakékoli změně či nahmatání bouličky navštívit co nejdříve veterináře.

**Klíčová slova:** fena, mléčná žláza, nádorové bujení

## **Tumor proliferation of mammary gland in bitches**

### **Summary**

Thanks to breeders' and veterinary care, dogs' age is increasing, which results in proportional increase in diseases, including cancer. Mammary gland cancer is the most common oncologic problem in bitches.

Development of neoplasms is affected by endogenous factors (for example hormones), and exogenous factors also (radiation, carcinogenic substances, etc.). These factors cause mutations, which affects the formation of cancer growth.

We divide tumours on true and false ones. False tumours are e.g. cysts. True tumours are either benign or malignant, which create daughter centres called metastasis. Malignant tumours bear worse prognosis than benign tumours. Metastasis and tumours affect individual's organism by e.g. negative effect on organ function. Individual can stimulate tumours by e.g. hormone secretion.

Tumour classification is important because of determining the right treatment and prognosis for the future. Classification is divided in three parts: typing, grading, staging. Typing divides tumours into groups by their effect on tissues, or by individual tumours. Grading divides tumour by level of their differentiation. Staging classifies tumours by TNM, where T defines tumour's size, N defines level of lymphatics invasion and M defines metastasis formation.

Mammary gland function is divided in three physiological phases: mammary gland development, lactation and galactopoiesis. Mammary gland is probably modified sweat gland. Lactation is affected by hormone prolactin, which supports mammary gland development. Galactopoiesis is state, which maintains lactation. It's important to prevent stress in this phase, because stress hormones block oxytocin, so milk ejection isn't coming about.

Effect of hormones also change by estrous cycle phase. In bitch, there are those phases: proestrus, estrus, diestrus and anestrus. Estrous cycle defects can occur and those defects can cause so called false pregnancy. This state can result in diseases like pyometra or mastitis.

Etiopathogenesis of mammary tumours is affected by two kind of factors, endogenous and exogenous. Prevention is also important, this includes more quality care and feed. Another important prevention can be adequate exercise and potential sterilisation of the female. If the animal is already ill, then there is important to discuss it with veterinarian and start treatment as

soon as possible. First method of treatment is surgical, which is divided by mammary gland invasion. Other method is chemotherapy, which is becoming more and more frequent as support treatment method after surgery. Third method is called radiological. It's relatively new type of therapy, but it is, unfortunately, still relatively expensive. Last method is called hormonal. Again, it is used usually as support treatment after surgical removal of the tumour.

There are used many diagnostic methods for clinical evaluation of mammary gland tumours, e.g. cytology, USG, RTG. Prognosis determination and post-surgical care is also important. Main complication is disease recurrence, which is more frequently occurring in malignant tumours than in benign tumours.

Most important is prevention and treatment start as soon as possible after diagnosis assesment. It is appropriate to not to burden breeding bitch with frequent litters, or let veterinarian perform ovariohysterectomy (OHE) on bitch, which is not used for breeding. Ovariohysterectomy reduces probability of development of this disease. It is very important for breeder to regularly check mammary gland by palpation and immediately visit veterinarian with every change or lump.

**Keywords:** tumor, mammary gland, bitch

# Obsah

1	Úvod .....	10
2	Cíl práce.....	10
3	Literární rešerše .....	11
3.1	Obecná onkologie.....	11
3.1.1	Novotvary a nádory .....	11
3.1.2	Mutace a karcinogeneze.....	12
3.1.3	Biologické vlastnosti nádorů .....	13
3.1.3.1	Dělení nádorů.....	13
3.1.3.2	Metastázy .....	14
3.1.3.3	Angiogeneze .....	15
3.1.4	Vztah nádoru a hostitele .....	15
3.1.4.1	Působení hostitele na nádor .....	15
3.1.4.2	Působení nádoru na hostitele .....	15
3.1.5	Klasifikace a morfologie nádorů.....	16
3.1.5.1	Typing.....	16
3.1.5.2	Grading .....	18
3.1.5.3	Staging .....	18
3.1.5.4	Morfologie nádorů .....	19
3.1.5.5	Rozdělení podle struktury .....	20
3.1.5.6	Nádorové markery .....	20
3.2	Anatomie a fyziologie mléčné žlázy .....	21
3.2.1	Vývoj mléčné žlázy .....	21
3.2.2	Složení mléčné žlázy feny .....	22
3.2.3	Pohlavní cyklus.....	22
3.2.4	Falešná březost.....	23
3.2.5	Komplikace pseudogravidity .....	25
3.2.6	Tvorba mléka .....	26
3.2.7	Ejekce mléka.....	26
3.2.8	Galaktopoéza .....	26



3.3	Etiopatogeneze nádorů mléčné žlázy .....	27
3.3.1	Vlivy exogenní.....	27
3.3.2	Endogenní vlivy.....	28
3.4	Klinické hodnocení nádorů mléčné žlázy .....	29
3.4.1	Klinické určení stádia .....	29
3.5	Možnosti terapie.....	31
3.5.1	Chirurgická terapie .....	31
3.5.2	Chemoterapie .....	32
3.5.3	Radiační terapie .....	33
3.5.4	Hormonální terapie .....	33
3.6	Prognóza a pooperační péče.....	34
3.6.1	Prognóza .....	34
3.6.2	Pooperační péče .....	38
3.6.3	Komplikace .....	38
4	Závěr.....	39
5	Použité zdroje .....	40

# 1 Úvod

Pes patří k nejčastěji chovanému zvířeti v lidských domácnostech a patří také k nejčastěji chované šelmě vůbec. V České republice je chovatelů psů nejvíce na celém světě. Proto by každý majitel psa měl mít přehled nejen o jeho správném chovu a jeho výcviku, ale i o potencionálních onemocněních, jak jim zabránit či jak je řešit pokud už pes onemocněl.

Vzhledem ke zlepšení chovatelské péče, zkvalitnění krmiv a zvyšující se úrovni veterinárního lékařství se psům prodlužuje život. Má to samozřejmě i svá pozitiva, ale bohužel k tomu patří i zvýšený výskyt onemocnění jako je například cukrovka, artritida či nádorové onemocnění. Mezi nejčastější nádorové onemocnění u fen patří právě nádory mléčné žlázy.

Tak jako u každého vážnějšího onemocnění, i zde platí nejlépe úplně onemocnění předcházet. Ať už koupí zvířete s PP, kde jsou rodiče a rodičovské linie přísně hlídané, tak kvalitní stravou, dostatkem pohybu či preventivním palpačním vyšetřením mléčné lišty. Důležité jsou i pravidelné prohlídky u veterinárního lékaře. Bohužel stále častěji se k této nemoci váží různé nepravdy a mýty. Mezi nejčastější stojí za zmínku tzv. spojitost mezi rakovinou mléčné žlázy a kastrací, nebo nutnost feny odchovat alespoň jednou štěňata. Bohužel z nedostatku správných informací pak chodí chovatelé s fenou k veterináři pozdě, kdy už je prognóza velice špatná.

Tato práce zpracovává problematiku nádorového bujení mléčné žlázy u fen, a zahrnuje také nejnovější poznatky týkající se tohoto onemocnění.

## 2 Cíl práce

Cílem práce je zpracovat rešerši aktuálních informací a nových poznatků k danému tématu, především k otázkám typu - proč právě mléčná žláza je často postižena nádorovým bujením, jaké typy nádorů se zde vyskytují, jak posuzovat jejich závažnost, jak je řešit a zda je možné těmto situacím předcházet.

## **3 Literární rešerše**

### **3.1 Obecná onkologie**

Onkologie je lékařský obor zabývající se prevencí, diagnostikou a léčením nádorového onemocnění (Vorlíček a kol., 2006).

Dříve byla onkologie pouze součástí humánní medicíny, ale poslední roky se stává velice diskutovaným oborem ve veterinární medicíně. Hlavní důvod je zvyšující se úroveň péče o zvířata např. kvalitnější krmivo, kvalitní veterinární péče aj., tím se zvyšuje průměrný věk zvířat. Dále pak je zdraví ovlivňováno znečišťováním prostředí a využíváním chemie např. chemické postřiky. To má bohužel za následek přibývající onkologické problémy (Simon, 2010).

#### **3.1.1 Novotvary a nádory**

Přesné důvody vzniku nádorů nejsou známe, většinou se jedná o více faktorů působících najednou (Krška a kol., 2003).

Mezi nejvýznamnější faktory ovlivňující vznik nádorového bujení patří například genetická predispozice, stres, celkový zdravotní stav psa, ale také i jeho věk. Další velice důležité faktory ovlivňující vznik nádorů jsou faktory fyzikální, chemické a biologické. Mezi faktory fyzikální se řadí různé druhy záření. Patří sem například ionizované záření či ultrafialové záření. Další fyzikální faktor je například azbest či UV-A a UV-B paprsky. Velice důležité jsou faktory chemické. Jedná se o těžké kovy, polycyklické aromatické uhlovodíky a mutagenní léky, například alkylační cytostatika. Dalším významným faktorem jsou biologické vlivy. Patří sem například RNA a DNA viry, působení bakterií či parazitů. Posledním a neméně důležitým vlivem je nezdravý životní styl. Patří sem například obezita, pasivní kouření či nevhodná dieta (Krška a kol., 2003).

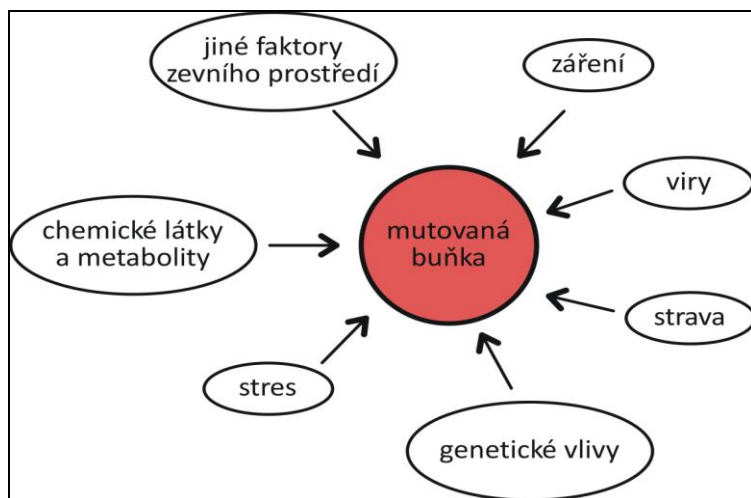
Tyto faktory mají za následek změnu vlastností buňky a vznikají nejrůznější mutace. U zdravé buňky je přesně daný tvar a hranice. Je také citlivá na inhibiční signály. U rakovinné buňky je to naopak. Ztrácí tvar a hranice a nereaguje na inhibiční signály (Alberts a kol., 2005).

### 3.1.2 Mutace a karcinogeneze

Mutace mají za následek poruchu buněčné proliferace a nekontrolovatelné buněčné dělení (Soukupová a Soukup, 1997).

Postihují dva typy genů – protoonkogeny a antionkogeny. Jsou to tzv. růstové faktory, které ovlivňují proliferaci. Protoonkogeny podporují buněčný růst, antionkogeny zase tlumí. Oba tyto geny ovlivňují také buněčnou programovanou smrt = apoptózu (Alberts a kol., 2005).

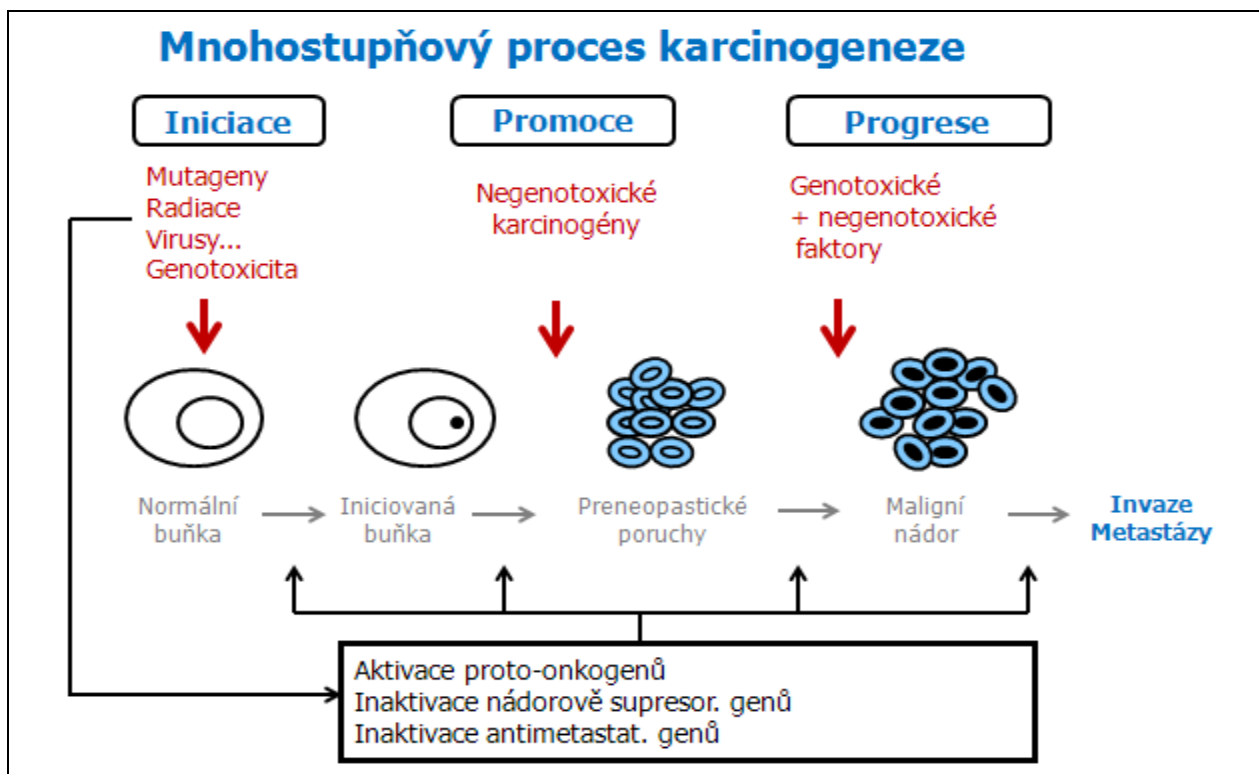
Zde je vliv genů přesně opačný tj. antionkogeny smrt podporují, ale protoonkogeny ji tlumí. Pokud nějakým způsobem dojde k útlumu jednoho genu, vznikne nám nerovnováha mezi vznikem nových buněk a zánikem těch starých. Inaktivace antionkogenů a aktivace protoonkogenů má za následek nekontrolovatelný vznik nových buněk, tj. nádorové bujení. Příčin vzniku mutací buněk může být více, viz obrázek č. 1 (Silberagl a kol., 2012).



**Obrázek č. 1 : Příčiny mutace buněk**

zdroj: <http://www.fsps.muni.cz/inovace-RVS/kurzy/patofyziologie/obr/6.jpg>

Nádorové buňky se chovají chaoticky a neuspořádaně. Rostou přes sebe, jelikož postrádají tzv. kontaktní inhibici růstu. Vznik nádorového bujení je pak popsán na obrázku č. 2 (Adam a kol., 2010).



**Obrázek 2: Schéma vzniku nádorového bujení**

zdroj: <https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/img/obr01-02.png>

### 3.1.3 Biologické vlastnosti nádorů

Nádory vznikají z vlastní tkáň organismu. Není to ovšem stejná tkáň, ale pozměněná. Roste stylem „klonu“ a nekontrolovatelně se rozšiřuje. Dokonce se může stát maligním (zhoubným) nádorem a metastazovat ostatní orgány těla, zejména plíce (Cotchin, 1984).

#### 3.1.3.1 Dělení nádorů

Nádory se dělí na základní 2 typy – benigní a maligní, nebezpečné hlavně svou schopností metastazovat (Křška a kol., 2003).

Benigní nádory jsou nádory tzv. nezhoubné. Rostou na původním místě relativně pomalu a nejsou tak agresivní jako maligní. Také nijak zvlášť nemění tkáň, v kterých rostou.

Maligní nádory mohou napadnout jakoukoli tkáň v těle. Často jsou nekontrolovatelně rostoucí a mají schopnost tvoření metastází po celém těle. Poškozují také tkáň a mají většinou letální dopad na organismus. Bohužel téměř z každého benigního nádoru se může stát maligní (Cotchin, 1984). Detailnější rozdělení nádorů je popsáno v kapitole – typing.

### 3.1.3.2 Metastázy

Metastázy jsou dceřiná místa v těle, kam se krevním či lymfatickým řečištěm dostaly rakovinné buňky. Zde se usadí a začnou se dělit. Tak vznikají nová rakovinná ložiska. Nejčastěji to bývají plíce, srdce či kostní dřeň. Bohužel v této fázi má zvíře velice špatnou prognózu (Krška a kol., 2003).

Metastazování má 3 fáze, tj. uvolnění, transport, etablování. Nejprve dojde k uvolnění neboli invazi buněk z mateřského nádoru. Následuje transport, který se dělí na 3 druhy.

První druh se nazývá implantační, při němž se metastázy „odrolují“ z mateřského nádoru rostoucího v seróze. Buňky se zachytí na seróze a pokračují v růstu. Takto se šíří např. karcinom ovaria.

Další druh je transport lymfogenní. Při něm metastázy vznikají tak, že do lymfatické uzliny proniknou nádorové buňky a zničí ji. Následně se po lymfatických cévách šíří dál. Toto šíření je typické pro karcinomy (Moulton a kol., 1970).

Posledním druhem transportu je hematogenní. Metastázy vznikají tak, že nádorové buňky proniknou do krevního řečiště. Nejčastěji takto metastazují sarkomy.

Následuje fáze etablování. Zde dochází k „zahnízdění“ buněk na novém místě v těle a tvorbě dceřiného nádoru (Moulton a kol., 1970).

Některé nádory tvoří tzv. selektivní metastázy. Jedná se o metastázy, které jsou schopné se zachytit jen na jednom druhu tkáně, např. karcinom prostaty tvoří metastázy v kosti, přesněji v obratli (Krška a kol., 2003).

Dalším typem metastázy může být tzv. histohomologní typ. Jedná se o metastázy, které vznikají vždy na stejném typu tkáně jako mateřský nádor, např. kostní nádory (Krška a kol., 2003).

### 3.1.3.3 Angiogeneze

Nejdůležitější vlastnost, kterou mají nádory, ale i metastázy je tvorba svého vlastního krevního řečiště tzv. angiogeneze. Jedná se i o přirozenou tvorbu kapilár například v samičím reprodukčním systému nebo při hojení ran. Zde je ale přísně regulována. Čím více ale nádor roste, tím potřebuje více živin a kyslíku. Proto se pak dostávají maligní buňky řečištěm do celého těla. Na vznik angiogeneze se podílí celá řada faktorů např. cytosiny a chemokiny, enzymy, hormony (estrogeny), oligosacharidy aj. (Stříteský, 2001).

Důležitý je též vliv angiogeneze na tvorbu metastáz. Jedná se o přímou úměru, čím hustší krevní síť, tím větší riziko metastáz a tím horší prognóza. Nejčastěji se jedná o nádory mléčné žlázy, močového měchýře a melanomu, kde se stává angiogeneze prognostickým faktorem. Dále krevní řečiště ovlivňuje znovuobjevení nádoru (Stříteský, 2001).

### 3.1.4 Vztah nádoru a hostitele

Nádory a hostitel na sebe mohou působit různým vlivem. Rozlišujeme působení hostitele na nádor a působení nádoru na hostitele (Rejthar a Vojtěšek, 2002).

#### 3.1.4.1 Působení hostitele na nádor

Působení hostitele na nádor se dělí na dva základní typy. Jeden je ovlivňován hormony a druhý imunitním stavem hostitele. První typ se nazývá tzv. hormonální pozadí růstu nádoru, při kterém některé hormony stimulují růst nádorů (např. steroidy). Druhý typ je imunitní reakce hostitele, přesněji kdy stav ovlivňuje růst nádorů (Rejthar a Vojtěšek, 2002).

#### 3.1.4.2 Působení nádoru na hostitele

Nádory na hostitele působí lokálně či celkově. Většinou se jedná o negativní vliv, například na orgány či imunitu (Rejthar a Vojtěšek, 2002).

Lokálně působící nádor může mít různý vliv na funkce orgánů, kdy záleží na jeho umístění. Takový nádor může způsobovat mechanický tlak (například na páteři) nebo působit na krevní oběh, kdy dochází k různým edémům a hemoragiím (Rejthar a Vojtěšek, 2002).

Dalším vlivem nádorů na hostitele může být celkový. Jedná se o komplexní změny typické hlavně u maligních nádorů. Nejčastější je kachexie, při které dochází k celkové slabosti,

k nechutenství a vlivem těchto změn i k úbytku na váze. Další jsou tzv. paraneoplastické syndromy - klinické příznaky způsobené produkty maligních nádorů. Patří mezi ně vaskulární a hematologické působení, při kterých vzniká např. anemie. Patří sem i působení hormonální, to je typické u nádorů neendokrinního původu. Dále sem můžeme zařadit i hyperkalcemii, kdy dochází k nadbytku vápníku vlivem hormonálního působení. Mohou se vyskytnout i dermatologické změny jako např. pigmentace na kůži, změny na sliznic aj. Dalším působením může být neuropatický efekt, při kterém dochází k poškození nervů a CNS (Rejthar a Vojtěšek, 2002).

### **3.1.5 Klasifikace a morfologie nádorů**

Při posuzování nádorů se zohledňuje typing, grading a staging. K přehledné klasifikaci slouží kód, který se lomí číslem. Číslo za lomítkem určuje, o jaký typ nádoru se jedná. Lomí se číslem 1-3, kde 1 je nádor benigní, 2 je nádor hraniční a 3 je nádor maligní (Vorreith, 1988).

#### **3.1.5.1 Typing**

Nádory se základně dělí podle postižené tkáně a následně podle chování nádoru (Vorreith, 1988).

Podle postižené tkáně dělíme nádory na mezenchymové. Jedná se o nádory, které vycházejí z pojiva - mezenchymu. Pokud se jedná o maligní nádory, nazývají se sarkomy. Patří mezi ně nádory svalových buněk, krevních buněk, tukových buněk, ale také i vaziva a cév. Druhý typ nádorů se nazývá epitelový nádor. Patří sem nádory, které vycházejí z epitelu. Nazývají se též karcinomy, např. adenokarcinom, jsou to nádory krycího, povrchového a žláznatého epitelu. Dalším typem nádorů jsou tzv. neuroektodermové nádory. Jsou nádory, které vycházejí z neuroektodermových buněk, např. maligní melanom. Jedná se o nádory CNS nebo periferních nervů (Rejthar a Vojtěšek, 2002). Poslední typ nádorů jsou tzv. germinální nádory. Jedná se o nádory, které vznikají z multipotentních kmenových buněk. Tyto nádory se následně dělí na 2 druhy: na nádory z prvopohlavních buněk a nádory z kmenových buněk. Nádory z prvopohlavních buněk se většinou vyskytují v nesestouplých varlatech a nazývají se seminomy. Vyskytují se například u mužů ve středním věku, ale také i u dětí v ováriu. Většinou jsou maligní. Pokud se vyskytuje nádor v ováriu nazýváme ho dysgerminom (Povýšil, 2007).



Nádory z kmenových buněk nazýváme teranomy a dělíme je na nádory somatické a extrasomatické. Somatický nádor je například embryonální karcinom či polyembryom. Mezi extrasomatické nádory patří například nádor žloutkového váčku, který je velice maligní. Většinou způsobuje metastázy v plicích, mozku či játrech. Nejsou ale neobvyklé i metastázy v kostech (Chrobák, 2003).

Rejthar a Vojtěšek (2002) dělí nádory podle chování na nepravé (pseudotumory) a nádory pravé. Nepravé nádory jsou patologické změny, které na první pohled vypadají jako nádory. Jedná se například o zduření. Při mikroskopickém vyšetření se následně zjistí o jaký pseudotumor se jedná (Chrobák, 2003). Nejčastěji vyskytující se pseudotumory jsou hypertrofie, hyperplazie, cysta a Schlofferův tumor. Hypertrofie je progresivní změna organismu, při které dochází k zvětšení objemu buněk (Rejthar a Vojtěšek, 2002). Hyperplazie je progresivní změna organismu, při které dochází k zvětšení počtu buněk (Chrobák, 2003). Cysta je dutina, která je vyplněná tekutinou a má vlastní výstelku. Dělíme je podle obsahu (serózní, muciozní, hemoragické, aj.), četnosti (solitární, mnohotné) a způsobu vzniku (parazitární, implantační, aj.) (Chrobák, 2003). Schlofferův tumor je zduření tkáně následkem reakce na cizí těleso např. šicí materiál v jizvě. Je to tzv. produktivní zánět (tvoří se vazivo) a je pojmenován po německém chirurgovi Hermannu Schlofferovi, který ho poprvé popsal (Rejthar a Vojtěšek, 2002). Do nepravých nádorů můžeme zařadit i hamarcie, což jsou vývojové chyby při růstu orgánů. Vznikají tkáně, které se chybně zapojují. Může to vést až ke zniku tzv. hamartomu – nezhooubnému nádoru (Adam a kol., 2010). Posledním typem pseudotumoru jsou tzv. choristie. Je to vývojová chyba při růstu orgánů. Vznikají tkáně, které se fyziologicky na daných místech nevyskytují např. pankreatická tkáň ve stěně střeva (Chrobák, 2003).

Pravé nádory se tvoří nekontrolovatelným množení buněk a dělí se na benigní – nezhooubné, a maligní – zhooubné. Benigní nádory jsou nádory, které se nacházejí pouze na jednom místě a netvoří dceřiné nádory zvané metastázy (Adam a kol., 2010). Maligní nádory jsou nádory, které tzv. metastazují do dalších tkání. Dceřiné nádory se nazývají metastázy. Většinou se objevují například v kostech či plicích (Rejthar a Vojtěšek, 2002).

### 3.1.5.2 Grading

Jedná se o mikroskopické určení stupně vyžrállosti (diferencovanosti) nádoru. Značí se písmenem G a jedná se o důležitý údaj při stanovení prognózy. Například pokud je nádor málo vyžrálý, většinou je agresivnější. Následně se k písmenu G přiřadí číslice podle stupně vyžrállosti, viz tabulka č. 1 (Vorreith, 1988).

<b>G<sub>x</sub></b>	<b>Nelze stanovit</b>
<b>G<sub>1</sub></b>	<b>Dobře diferencovaný</b>
<b>G<sub>2</sub></b>	<b>Středně diferencovaný</b>
<b>G<sub>3</sub></b>	<b>Málo diferencovaný</b>
<b>G<sub>4</sub></b>	<b>Nediferencovaný</b>

**Tabulka č. 1: Stupně vyžrállosti G**

### 3.1.5.3 Staging

Určuje rozsah nádoru. Nejčastěji se k určení používá systém TNM. Určuje se T – tumor, N – nodus a M – metastázy. K těmto základním písmenům se pak následně přiřadí znak podle stupně rozsahu. Písmeno T označuje velikost nádoru, písmeno M udává, zda jsou vytvořené metastázy a písmeno N udává, zda jsou napadené místní uzliny a pokud ano tak jak moc viz tabulka č 2 (Vorreith, 1988).

<b>T<sub>x</sub> – nelze stanovit</b>	<b>M<sub>x</sub> – nelze stanovit</b>	<b>N<sub>x</sub> – nelze stanovit</b>
<b>T<sub>0</sub> – žádný nádor</b>	<b>M<sub>0</sub> – nejsou vzdálené metastázy</b>	<b>N<sub>0</sub> – nejsou v uzlinách metastázy</b>
<b>T<sub>1</sub> – nádor má do 2cm v nejširším místě</b>	<b>M<sub>1</sub> – vzdálené metastázy jsou vytvořené</b>	<b>N<sub>1</sub> – metastázy jsou v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině</b>
<b>T<sub>2</sub> – nádor má od 2cm do 5cm v nejširším místě</b>		<b>N<sub>2</sub> – metastázy jsou ve stejnostranné axilární mízní uzlině, které jsou fixované navzájem nebo k jiným strukturám</b>
<b>T<sub>3</sub> – nádor větší než 5cm v nejširším místě</b>		<b>N<sub>3</sub> – metastázy jsou ve stejnostranných mízních uzlinách podél a. mammaria interna</b>
<b>T<sub>4</sub> – prorůstá do kůže či hrudníku, jakákoli velikost</b>		
<b>T<sub>is</sub> – carcinoma in situ</b>		

**Tabulka č. 2: Rozdělení podle systému TNM**

#### 3.1.5.4 Morfologie nádorů

Nádor se skládá ze dvou základních částí epitelu – parenchym, a stromatu – fibrovaskulární tkáň (Adam a kol., 2010)

V nádorově pozměněné buňce dochází k morfologickým změnám, kterými se liší od buňky zdravé. Jádro se stává nepravidelné, poměr jádra a cytoplazmy se změní a dochází ke zvětšení obsahu DNA (hrubý chromatin) (Alberts a kol., 2005).

V cytoplazmě probíhají změny v buněčné membráně a změny počtu organel (Rejthar a Vojtěšek, 2002).

Cytoskelet je síť, která propojuje jádro a buněčnou membránu. Skládá se z mikrotubulů, mikrofilamentů a intermediálních filament např. GFAP, cytokeratiny. Díky těmto látkám můžeme provést imunohistochemickou diagnostiku nádorů (Alberts a kol., 2005).

#### 3.1.5.5 Rozdělení podle struktury

Mezi další základní dělení nádorů patří rozdělení podle struktury. Nádory rozřazujeme podle pěti základních typů (Kumar a kol., 2010).

Prvním typem jsou nádory tzv. organoidní. Tyto nádory mají nádorový parenchym a stroma dobře odlišitelné. Druhý typ jsou nádory tzv. histoidní. Stroma a nádorový parenchym lze velice špatně, či vůbec nelze, od sebe odlišit. Patří sem např. mezenchymové nádory. Třetí typ jsou nádory tzv. medulární. U nich je typický nádor měkké konzistence, díky velkému množství parenchymu. Čtvrtý typ jsou nádory tzv. skirhotické. U nich jsou typické nádory tuhé konzistence, díky velkému množství stromatu. Posledním typem jsou tzv. desmoplasie. U nich se tvoří převážně kolagenní stroma a vznikají různé regresivní změny např. krvácení, nekróza apod. (Kumar a kol., 2010).

#### 3.1.5.6 Nádorové markery

V dnešní době vědci stále častěji zkoumají tzv. nádorové markery. Jedná se o molekuly převážně bílkovinné povahy, které se vyskytují u hostitelů postižených maligním bujením (Machová a kol., 2012). Díky těmto látkám lze sledovat průběh nemoci, případně i recidivy nemoci. Můžeme udělat biochemické vyšetření ze séra pacienta či sledovat markery přímo v histologických řetězcích v nádoru (Kumar a kol., 2010). Nádory mohou též nádorové markery produkovat, případně může hostitel sám markery tvořit jako odpověď na přítomný nádor (Machová a kol., 2012).

Dalším druhem je karcinoembryonální antigen (CEA). Ten ovlivňuje nádory GIT např. žaludku nebo střeva (Kumar a kol., 2010).

Hormony mohou být tvořené nádory. Mezi ně patří např. lidský choriový gonadotropin (HCG), který je tvořen nádory mléčné žlázy či trofoblastu. Další je adrenokortikotropní hormon (ACTH), který je tvořen např. u neuroblastomu. Somatotropní hormon (STH) je zase tvořen při adenomu předního laloku hypofýzy. Posledním je tyreoglobulin, který se vyskytuje u nádorů štítné žlázy (Kumar a kol., 2010).

Podle Machová a kol. (2012) se dělí markery na antigeny, hormony a enzymy. Významným antigenem je např. AFP, produkováný játry a žloutkovým vakem průběhu embryonálního a fetálního vývoje. U hormonů se jedná např. o receptory pro estrogeny a progesteron u karcinomu mléčné žlázy či ovárií. Nebo také androgenní receptory u karcinomu

prostaty a slinných žláz. Mezi enzymy patří např. alkalický placentární fosfát u maligních nádorů kostí nebo u karcinomu ledvin (Machová a kol., 2012). Karcinom prostaty zase tvoří tzv. kyselou placentární fosfázu. A poslední je neuron-specifická enoláza tvořená většinou nádorů neuroendokrinní povahy např. karcinoid (Kumar a kol., 2010).

Mezi nádorové markery můžeme zařadit i některé z bílkovin. Zejména paraprotein v moči tzv. Bence-Jonesova bílkovina, která se vyskytuje u pacientů s plasmocelulárním myelomem. Další bílkovinou je S-100 protein. Ten zjišťujeme např. u melanomu či liposarkomu. Poslední bílkovinou je pak her-2/neu, která je produkována karcinomem mléčné žlázy (Kumar a kol., 2010).

## **3.2 Anatomie a fyziologie mléčné žlázy**

Pro porozumění problematice nádorového bujení v mléčné žláze je nezbytná orientace v základní anatomii a fyziologii mléčné žlázy. North a Banks (2009) dělí funkci mléčné žlázy na tři fyziologické fáze: na vývoj mléčné žlázy, laktaci a galaktopoézu. Všechny tři fáze pak budou níže detailněji popsány.

### **3.2.1 Vývoj mléčné žlázy**

Jedná se o modifikované kožní žlázy, pravděpodobně potní. Skládají se z myoepiteliálních buněk epitelárního původu, které velice často podléhají nádorovým změnám (England a Heimendahl, 2010).

Při embryogenezi vzniká mléčná lišta. Buňky mléčné lišty se v místě budoucích žláz zmnoží a vrůstají do mezenchymu. Takto vznikají epitelové čepy. Z nich následně vyrůstají sekundární pupeny, ze kterých se v závislosti na druhu zvířete vytváří mléčné struky, mléčné bradavky, strukový kanálek, primární mlékovody a jejich vyústění na povrch, struková cisterna a vlastní žlázový parenchym (England a Heimendahl, 2010).

U samců se mléčná lišta vyvíjí též, ale nedochází později k dalším vývojovým změnám, jako je tomu u samic (Najbrt, 1982).

### 3.2.2 Složení mléčné žlázy feny

Mléčná žláza feny se skládá z vemínek – *mammae canis*, a ze struků. Vemínka jsou rozložena ve dvou souběžně jdoucích řadách na ventrální straně trupu. Obě řady jsou od sebe odděleny hlubokým *sulcus intermamalius*, ten zasahuje až v bílé čáře (Najbrt, 1982).

Na obou řadách se nachází většinou 4-6 vemínek. Rozkládají se od kaudální části hrudní stěny po stydkou krajinu. Největší se nacházejí v kaudální části břišní stěny a dále pak ve stydké krajině. Vemínka se při menším počtu nemusí vyskytovat v hrudní části. Vemínka, nacházející se v hrudní části a kranální části břišní stěny, tvoří oválné vyvýšeniny. Oproti tomu vemínka umístěná v kaudální části břišní stěny a ve stydké krajině tvoří plochý kožní val. Z každého vemínka vystupuje krátký kuželovitý struk (England a Heimendahl, 2010).

Vemínka pokrývá jemná kůže. Ta je řídko porostlá jemnými, ale dlouhými chlupy, které mají vyvinuté mazové i povrchové srstní žlázy (Najbrt, 1982).

Struky u feny jsou mírně kuželovitě zkosené, hrot je ale plochý. Jsou velmi drobné a dorůstají do velikosti okolo 5-15 mm. Ve struku se nachází 10-15 mlékojemů. Kolem strukového hrotu ústí 10-20 strukových kanálků. Někdy dochází k vytvoření další kanálků v důsledku jejich štěpení. Stěna struku je tužší s podkožním pláštěm. Na začátku struku se mohou nacházet i chlupy, spodní část ale již pokrývá pouze holá kůže. Po celém struku se ale nachází drobné mazové i povrchové srstní žlázy. Pokud je struk v klidu, stahuje kůži svalovina, tvoří tak kolem struku kožní řasy (Najbrt, 1982).

Krvení mléčné lišty je zajištěno hustou sítí žil a tepen, avšak nejdůležitější je *arteria pudenda externa* a *vena pudenda externa*. Jedná se o mohutné cévy, jsou velice důležité při chirurgické terapii a jejich přetnutí bez předchozí ligatury může velice zkomplikovat operaci.

Rozvětvení tepen a žil má i za následek velice snadné šíření metastatických buněk po celém těle. Je to dáno tím, že každé vemínko je napojeno na hlavní cévu a metastatické buňky mohou velice snadno krevním řečištěm proniknout buď do následujícího vemínka, nebo až do orgánů (England a Heimendahl, 2010).

### 3.2.3 Pohlavní cyklus

Během puberty nastává největší rozvin sekundárních pohlavních orgánů. Nastává i největší rozvin mléčné žlázy vlivem hormonu prolaktinu. Nastává u zvířat kolem 8-12 měsíců. Projevuje se 1. háráním. Pohlavní cyklus je velice důležitý pro mléčnou žlázu. Mléčná žláza je závislá na hormonální stimulaci. Pohlavní cyklus reguluje vývoj mléčné žlázy už od prenatálního

vývoje a vše se stupňuje v pubertě, v době pohlavní dospělosti. Během pohlavního cyklu se střídají estrální cykly, což jsou proestrus, estrus, diestrus, anestrus (Reece, 2010).

Proestrus – počátek říje (hárání) - Dochází k začátku krvavého výtoku. Vulva je nateklá a více prokrvená než normálně. Dochází k dozrávání folikulů a následně ke zvýšené tvorbě estrogenů. Následně je fenka svolná k páření, více pije a žere a je nervózní. Toto období trvá cca 7-9 dní (Reece, 2010).

Estrus – vlastní říje - Výtok z pochvy je žluté barvy. Fena je atraktivní pro psy a sama je vyhledává. Dochází k ovulaci a následně vznikají CL – žlutá tělíska. CL začnou tvořit hormon zvaný progesteron a vlivem toho hladina estrogenů v krvi klesá (Reece, 2010).

Diestrus – luteální fáze - Fena již není svolná k páření. Pokud nedošlo k zabřeznutí, dochází k regresi CL a tím klesá hodnota progesteronu v krvi. Následně začne hypofýza produkovat hormon prolaktin. Ten je velice důležitý pro rozvoj mléčné žlázy a následnou laktaci. Pokud dochází k nadměrné tvorbě prolaktinu, vzniká tzv. falešná březost, která velmi ovlivňuje vznik nádorů. O nich ale více později (Reece, 2010).

Anestrus – klidová fáze - Je u každého jedince plemenně a individuálně variabilní. Pohybuje se obvykle kolem 125-150 dnů. Jelikož je fena diestrické zvíře, cyklus se u ní opakuje 2x do roka. Mezi jednotlivými cykly nastává právě anestrus (Reece, 2010).

#### **3.2.4 Falešná březost**

Falešná březost patří k velmi častým chovatelským problémům u fen. Nejedná se ale o onemocnění, spíše o různou intenzitu a variabilitu projevu mateřského pudu. V literatuře se tento stav označuje jako atavismus. Je předpokládáno, že se jedná o pozůstatek smečkového chování, kdy synchronizace hárání fen pomáhá i nebřezím fenám stát se plnohodnotnou matkou (England a Heimendahl, 2010).

Příčin může být mnoho. Fyziologickou příčinou je zvýšená hladina hormonu hypofýzy prolaktinu. Hladina prolaktinu se fyziologicky zvyšuje v době okolo porodu, kdy začíná klesat hladina progesteronu a naopak se mírně zvyšuje hladina estradiolu. Prolaktin působí jak na CNS, tak je zodpovědný i za mateřské chování např. péče o štěňata. Nejvíce ale prolaktin působí na

mléčnou žlázu, v ní podporuje tvorbu žláznaté tkáně tzv. mammogeneze a mléčného sekretu tzv. laktogeneze. Dále prolaktin ovlivňuje i feny u porodu, kdy dochází k rozvolnění pevných porodních cest. Zpětnou vazbou blokuje tvorbu luteinizačního hormonu a tím podporuje zánik žlutých tělísek (Láznička, 2006).

Další příčinou může být kastrace feny v období metestru. Během cca 3 dní po zákroku dojde k prudkému poklesu hladiny pohlavních hormonů. Následně dochází k hormonálním změnám, které vedou ke vzniku falešné březosti. Příčina může být i aplikace prostaglandinů při konzervativní terapii pyometry či provedení tzv. pozdního abortu. Poslední důležitá příčina je patologické povahy. Jedná se o hyperprolaktinemii neboli patologické zvýšení prolaktinu. Ve většině případů je vyvolána neoplastickým procesem na hypofýze (England a Heimendahl, 2007).

Zevní projevy falešné březosti mohou být velice různorodé. Ve většině případů dochází ke změně chování feny. Fena je neklidná, třese se, více si hraje s pískacími hračkami a nosí si je do pelíšku. Pracovně je nespolehlivá a odmítá procházky. Odmítá též hraní s ostatními psy a někdy může být až agresivní. Feny v tomto období více žerou, ale často se u nich objevuje zvracení. Dochází k pozvolnému zvětšování všech mléčných oddílů. Parenchym mléčné žlázy je měkce elastický, homogenní a na pohmat není bolestivý. Obě lišty se zvětšují symetricky a kůže není zesílená ani zarudlá. Inguinální mízní uzliny se nezvětšují. Během falešné březosti se také zvětšují struky, které se zpravidla prodlouží a zesílí. Zvětšení je ale opět bezbolestné a symetrické. Ve vrcholné fázi může docházet k tvorbě mléčného sekretu a tím i k ještě většímu zvětšení mléčné žlázy. Sekret je většinou typické mléčné podoby, nebo může být hustý či až krémovitý. Může ale též nastat patologický proces, při kterém vzniká sekret nahnědlé barvy či krvavě vodnatý. U většiny fen může dojít i ke zvětšení vulvy. Feny drobně špiní a výtok je většinou kouřově zkalený až hlenovitý (Láznička, 2006).

Jelikož falešná březost může mít různorodé příčiny, existují i různé terapie. Zpravidla se jedná o chovatelské opatření a následné podávání medikamentů. Doporučuje se zvýšit pracovní zatížení, často brát fenu na procházku a celkově se jí více věnovat. Následně jí uklidit všechny hračky z pelíšku, dále pak omezit příjem živin v krmivu a aplikovat studené zábaly na mléčnou žlázu. Další terapií může být kastrace. Jedná se ale spíše o preventivní zákrok. Poslední variantou terapie je podávání gestagenů. Používají se podkožní preparáty, které vydrží např. 3 měsíce. Tato terapie má ale i svá rizika, jako např. anestrie či pyometra. Poslední terapie je aplikací



antiprolaktinů. Jedná se o látky, které zabraňují tvorbě prolaktinu. I oni mají ale rizika, mezi hlavní patří zažívací obtíže (Láznička, 2006).

### **3.2.5 Komplikace pseudogravidity**

Vážnou komplikací při falešné březosti je pyometra (hnisavý zánět dělohy) a různé mastitidy (záněty mléčné žlázy). Pyometra se dělí na dva typy. První typ je pyometra uzavřená, při které je děložní krček uzavřen a nedochází k žádnému výtoku. Druhý typ je pyometra otevřená, při ní je děložní krček otevřený a dochází k výtoku, který je většinou žlutý a zapáchá (England a Heimendahl, 2010).

Diagnóza se provádí pomocí sonografického vyšetření, výtěru a většinou i RTG. Mezi diferenciální diagnózy patří např. prodloužená říje, gravidita či potrat (Slatter, 2003).

Mezi hlavní příznaky patří zvýšené močení, nechutenství či zvracení. Následuje apatie, průjem a slabost pánevních končetin. Pokud se nemoc neléčí, může končit i úhynem feny. Terapie se provádí buď chirurgická, nebo konzervativní. Při chirurgické dochází k odstranění vaječníků a dělohy. Provádí se u starších fen nebo u uzavřené pyrometry. Při konzervativní terapii se používá aplikace prostaglandinu F2alfa. Ten způsobuje kontrakce dělohy a vypuzení infekčního obsahu. Provádí se u mladých fen s otevřenou formou pyrometry. Většinou se tato terapie dělá u chovných fen, kvůli zachování plodnosti (Slatter, 2003).

Prognóza u uzavřené pyrometry je dobrá, pokud se zahájí léčba včas. Pokud ale léčba začne až v pokročilém stádiu onemocnění, pak je prognóza nejistá. Pokud se jedná o prognózu při konzervativní terapii, tak je většinou dobrá, ale bohužel dochází většinou časem k návratu onemocnění. Doporučuje se tedy hned po vyléčení fenu nakrýt a po porodu vykastrovat (England a Heimendahl, 2010).

Mastitida neboli zánět mléčné žlázy. Může se objevit při laktaci a kojení, ale také i při falešné březosti. Projevy jsou různé, většinou se jedná o zčervenání, otok, bolestivost mléčné lišty nebo jen úseku kolem struku. Mléko, které se vymačká ze struku, mívá změněnou barvu, někdy se objeví i hnis či krev. Důležité pro následnou léčbu, je podání antibiotik ale i léků na snížení tvorby mléka (Švaříčková a Holzbauer, 2011)

### **3.2.6 Tvorba mléka**

Tvorba mléka začíná krátce před porodem či ihned po porodu. Spočívá v syntéze mléka v sekrečním epitelu alveol. Tvoří se nepřetržitě a všechny živiny se odčerpávají z krve. Jedná se zejména o vodu, minerální látky a vitamíny. Ostatní látky vznikají ze syntézy sekrečních buněk. Jedná se o mléko albuminového typu, tj. že obsahuje méně než 75 % proteinu zvaného kasein. Spadají sem i další mléka např. kočičí, koňské, ale i lidské. Toto období je z hlediska obrovského rozvoje mléčné žlázy velice důležité vzhledem k tvorbě nádorů mléčné žlázy (Reece, 2010).

### **3.2.7 Ejekce mléka**

Jedná se o složitý fyziologický proces, při kterém dochází k vyměšování mléka – ejekci. Sekrece mléka má 4 fáze. První je syntéza sekretu v buňkách žláзовého epitelu alveol a tubulů. Druhá fáze je přesun sekretu z buněk do lumina alveol a tubulů. Třetí fáze je uvolnění mléka z alveol a tubulů do mlékojemu. Poslední čtvrtá fáze je vypuzení mléka z mléčné žlázy ven (Reece, 2010).

### **3.2.8 Galaktopoéza**

Galaktopoéza je definována jako fáze, během které mléčná žláza udržuje laktaci. Produkce mléka a vypuzovací reflex jsou kontrolovány neuroendokrinní cestou, ve které aferentní nervy (aktivované stimulací struku nebo spojenými stimuly jako pachy a zvuky novorozenců) spustí uvolnění oxytocinu ze zadního laloku hypofýzy. Oxytocin, eferentní cestou, aktivuje exkreci mléka stimulací kontrakcí myoepiteliálních buněk. Stimulace také podporuje neuroendokrinní uvolnění jiných hormonů, které jsou součástí "laktogenního komplexu", jako tyreostimulační hormon (TSH), růstový hormon (GH), adrenokortikotropní hormon (ACTH) a prolaktin, které jsou produkovány předním lalokem hypofýzy a hypotalamem (North a Banks, 2009).

Pulzativní uvolnění oxytocinu je rapidní (30-40 sekund), jeho působení je delší, ale stále krátké (přibližně 5 minut). Jakýkoliv fyzický nebo psychologický stres může inhibovat neuroendokrinní reflex uvolněním adrenalinu a tím blokuje uvolnění oxytocinu. Toto je důležitý faktor u fen, které jsou ve stresu (tzn. první březost) nebo mají bolesti (tzn. po císařském řezu) (North a Banks, 2009).

### **3.3 Etiopatogeneze nádorů mléčné žlázy**

Vlivů na vznik nádorů mléčné žlázy je mnoho a nelze tedy přesně říct, co přesně způsobilo bujení u dané feny. Je to velice individuální. Přesto se teoreticky dají vlivy na etiopatogenezi nádorů mléčné žlázy rozdělit na dvě skupiny, na vlivy exogenní a na vlivy endogenní (Feldman a Nelson, 2004).

#### **3.3.1 Vlivy exogenní**

Vlivy exogenní mohou být chemického (např. některé karcinogenní látky), fyzikálního (infračervené světlo, radioaktivita apod.), bakteriálního či virového původu. Z tohoto důvodu se doporučuje vyvarovat své zvíře těmto vlivům a preventivně vyšetřovat mléčnou žlázu například palpačně a při nálezu bulky co nejdříve navštívit veterinárního lékaře, jelikož jako i u lidí je důležité podchytit rakovinu včas a zahájit ihned léčbu. Na kaudálních žlázách se nacházejí bulky méně než na kraniálních žlázách, ale i přesto je nutné vždy vyšetřit celou mléčnou lištu (England a Heimendahl, 2007).

V dnešní době je na trhu k dispozici nepřeberné množství různých druhů krmení. Ne všechny jsou ale stejně kvalitní. Chovatel by se měl vyvarovat nekvalitním druhům krmení, která by obsahovala velké množství konzervantů a dalších nevhodných látek, které mohou mít i mutagenní účinky. Bohužel existují plemena, která mají vrozenou predispozici k rakovinnému bujení (bígl, NO, aj), proto je u nich prevence ještě důležitější než u ostatních. Některé mutagenní geny jsou totiž dědičné, takže pokud je u některého z rodičů vrhu diagnostikována rakovina je důležité preventivně hlídat i celý vrh (Soukupová a Soukup, 1997).

Vlivem zkvalitnění veterinární péče, kvality krmiv a dalších věcí se průměrný dožitý věk u psů velice prodloužil. Bohužel to má za následek větší procento psů s onkologickým problémem. Důležité je tedy, pokud se jedná o fenu v seniorském věku, docházet na preventivní prohlídky k veterinárnímu lékaři, jelikož u fen v seniorském věku je pravděpodobnost onkologického problému daleko vyšší, než u zvířat mladšího věku (North a Banks, 2009).

Jak bylo řečeno výše, vliv na vznik bujení má věk zvířete, ale také i jeho zdravotní a psychický stav. Proto by chovatel měl předcházet obezitě feny a dalším onemocněním jako např. cukrovka, která by jakýmkoli způsobem mohla zatěžovat organismus a imunitu a tím zvýšila procento vzniku rakovinného bujení (Soukupová a Soukup, 1997).

Důležité je též nezatěžovat fenu zbytečně častými porody, které mohou mít za následek strádání feny, které opět zvyšuje možnost vzniku rakovinného bujení. Pokud majitel feny nemá zájem v budoucnu o štěňata, doporučuje se fenu po prvním hárání vykastrovat, jelikož nádory mléčné žlázy jsou ovlivňovány pohlavními hormony a prolaktinem. Tumory mléčných žláz se stále často vyskytují v zemích, kde není ovariohysterektomie (OHE) nebo ovariektomie rutinně prováděna na mladých fenách, které nejsou využity pro chovné účely. Nespočet studií ukázalo, že časná OHE chrání samice psů před vývojem rakoviny mléčné žlázy v pozdějším životě. Pokud je zvíře kastrováno, je riziko vývoje rakoviny mléčné žlázy před první říjí 0,05 %, 8 % po první říjí a 26 % po druhé říjí, v porovnání s intaktními psy. OHE po čtyřech nebo více cyklech nebo ve více než 2,5 letech věku má malý nebo žádný ochranný vliv na vývin maligních nádorů mléčné žlázy. Další neméně podstatnou výhodou OHE je to, že se rapidně sníží procento vzniku mastitid, falešné březosti. Např. pyometra se u kastrováných fen nevyskytuje (England a Heimendahl, 2010).

### **3.3.2 Endogenní vlivy**

Přesný mechanismus a interakce na buněčné úrovni, které vedou k vývoji benigních a maligních tumorů nejsou známy. Důležitý vliv má hormonální hladina prolaktinu (Reece, 2010). Ve fázi pohlavního cyklu zvané diestrus začíná hypofýza produkovat prolaktin, který následně stimuluje vývin mléčné žlázy. Ta se následně připravuje na blížící se porod a laktaci tím, že v ní podporuje tvorbu žláznaté tkáně tzv. mammogeneze (Láznička, 2006). Další za co je hormon prolaktin odpovědný, je mateřské chování a díky němu také dochází k uvolnění porodních cest během probíhajícího porodu. Fyziologicky by měla hladina prolaktinu klesnout, pokud samice nezabřezla. Pokud se tak ale z jakéhokoli důvodu nestalo, dochází k neustálému produkování prolaktinu, pak nastává patologický jev zvaný falešná březost. Během tohoto období se fena chová jako březí, ačkoliv není. Tento stav je velice nebezpečný, jelikož pohlavní orgány jsou neustále stimulovány pohlavními hormony což má za následek vznik např. pyometry, hnisavého zánětu dělohy, který může být pro fenu až letální (Feldman a Nelson, 2004). Důležitý je i vliv prolaktinu na mléčnou žlázu, kdy dochází k neustálému rozvoji žláznaté tkáně. Během tohoto nepřetržitého dělení dochází velice snadno ke genovým chybám, mutacím a následkem toho k vznikům rakovinných buněk (North a Banks, 2009).

### **3.4 Klinické hodnocení nádorů mléčné žlázy**

Diagnostické postupy by měli zahrnovat jak fyzické vyšetření, tak i hematologické a sérové vyšetření. Přítomnost zánětlivého karcinomu je spojena s intravaskulárním tumorem nebo s metastatickou chorobou. Jestli nemůže být vyloučena malignace, měl by být před operací proveden hrudní radiograf pravé a levé laterální a ventrodorsální roviny, aby bylo zhodnoceno možné metastazování do plic a lymfatických žláz. Pokud u psů zahrnuje nádor mléčné žlázy i dvě kaudální žlázy, měla by být tato oblast též vyšetřena pro metastatickou lymfadenopatii za použití kaudálního abdominálního radiografu nebo ultrasonografie. Rektální vyšetření může odhalit palpačně rozpoznatelný důkaz internální a pánevní lymfadenopatie. Biopsie s cytologií k určení benigního od maligního tumoru byla nahlášena jako necitlivá metoda, nicméně cytologické zhodnocení tkáně může vyloučit jiné léze, jako zánětlivé léze nebo vysílací buňky tumorů. Biopsie k cytologickému zhodnocení může být také prospěšná u diagnostiky zánětlivých karcinomů. Jestli je podezření na metastázu v lymfatické žláze, měla by být provedena cytologie ke zhodnocení podezřelých žláz. Nejdefinitivnější cestou k získání diagnózy je přes biopsii tkáně. Praktikové musí mít na mysli, že preoperační rozlišení benigního a maligního tumoru nemusí nutně změnit rozsah procedury (Withrow a Vail, 2007).

#### **3.4.1 Klinické určení stádia**

Přesné, precizní určení stádia je důležité před zahájením léčby. Nejdůležitějšími požadavky na určení stádia jsou zaprvé zhodnotit primární tumor, za druhé zhodnotit místní lymfatické žlázy a za třetí pokud o identifikaci jakýkoliv vzdálených metastatických sítí, včetně vzdálených lymfatických tkání a plic. Nejdůležitějšími znaky k povšimnutí u primárního tumoru jsou rapidní růst, velikost, klinické znaky invazivity (fixace na kůži nebo fascii), ulcerace a klinické znaky zánětlivého karcinomu. Nejčastějšími sítěmi vzdáleného metastazování bývají plíce, lymfatické žlázy, játra a vzácně kost (Withrow a Vail, 2007).

Kaudální mléčné žlázy jsou častěji postižené než kraniální žlázy. Chovatel by ale měl pravidelně palpačně vyšetřovat obě mléčné lišty. Při podrobném protahání mléčné žlázy může chovatel narazit buď na samostatnou bulku, či na shluk více bulek na jednom místě. Bulky jsou většinou nebolestivé a na první pohled nemusí být ani viditelné. Důležité je ihned bulku vyšetřit alespoň pomocí sonografie, dále pomocí RTG vyšetřit hrudník pro případ výskytu metastatických ložisek v plicích. Někteří lékaři následně pod mikroskopem vyšetřují tzv. sérologický stěr, což

jsou buňky odebrané tenkou jehlou přímo z bulky. Podle této metody se zjistí přítomnost charakteristických druhů buněk pro dané typy nádorů. Někteří doktoři, ale tuto metodu neuznávají z důvodu nebezpečí rozšíření nádorových ložisek po těle. Důležité je bulky neustále pozorovat a hlídat, zda nedochází k rychlému růstu a následně k tvorbě metastáz, které zhoršují prognózu do budoucna (North a Banks, 2009).

Celkově, tumory mléčných žláz u psů reprezentují histologicky rozmanitou a biologicky heterogenní skupinu neoplazmat. Adenomy a benigní smíšené tumory tvoří téměř polovinu ze všech psích tumorů mléčných žláz, s tím, že zbývající tumory jsou obvykle klasifikovány jako karcinomy nebo adenokarcinomy. Sarkomy (fibrosarkomy, osteosarkomy, chondrosarkomy) tvoří méně než 5 % psích nádorů mléčných žláz. Sarkomy jsou vzácné tumory mléčné žlázy, s velmi špatnou prognózou. Většina psů zemře mezi 9-12 měsíci. Metastázy nejčastěji napadají místní lymfatické uzliny a plíce, méně častější je pak napadání ledvin, srdce, jater, nadledvinek, kosti či mozku (North a Banks, 2009).

Karcinomy mléčné žlázy (adenokarcinomy) jsou nejčastějším maligním tumorem, který je rozmanitě popisován jako pevný, tubulární nebo papilární. Mohou být jednoduché (samotný epitel) nebo komplexní (epitel a myoepitel). To, jak se tumor rozšiřuje do svého okolí a do lokálního lymfatického systému a kapilár je důležité pro určování dlouhodobé prognózy. Nejvíce agresivní karcinomy ztratily svou identifikační charakteristiku a jsou popisovány jako anaplastické nebo slabě diferencované tumory. Nejčastější metastatické sítě u karcinomů mléčné žlázy jsou příslušné lymfatické nody, následované plícemi. Metastázy kostí, jater nebo mozku jsou méně časté u veterinárních pacientů v porovnání s lidskými (Feldman a Nelson, 2004).

Zánětlivé karcinomy jsou vzácný typ tumorů s extrémně nepříznivou prognózou. Většinou fyzikální prohlídka odhalí pevně uchycenou masu, která je bolestivá, teplá a na místě je zčervenalá kůže. Může se rozšiřovat, zahrnout několik žláz a způsobit pak edém periferních končetin. Tito pacienti obvykle trpí chronicky rozšířenou intravaskulární koagulací (DIC).

Hrudní RTG jsou většinou neprůkazné, ale u pacientů, kteří přežijí déle než 60 dní, začnou být znatelné plicní metastázy. V těchto případech, i když byl proveden operativní zákrok, byla míra komplikací vysoká kvůli recidivě a regionálnímu rozšíření tumoru. Histologie těchto tumorů ukazuje výraznou infiltraci neoplastických buněk do lymfatického systému, což vysvětluje klinický výskyt edému. Radioterapie jako bolest tišící procedura může zlepšit kvalitu života na

krátkou dobu u určitých pacientů, ale celková prognóza pro jakéhokoliv pacient s nezářlivým karcinomem mléčné žlázy je nepříznivá (North a Banks, 2009).

### **3.5 Možnosti terapie**

Operace je stále první volbou pro všechny psy s nádory mléčných žláz, krom těch se zánětlivými karcinomy či vzdálenou metastázou. Typ operace závisí na rozsahu nemoci.

Primárním cílem operace je odstranění celého tumoru nejjednodušší procedurou, která by měla vzít v potaz možný rozsah maligních lézí lymfatickými žlázami mléčných žláz do regionálních lymfatických žláz. Radikálnější operace na lokalizovaných lézích může vést k nižšímu riziku vývoje nových tumorů, nicméně to neinhibuje růst okultních metastáz tumoru, který je léčen (England a Heimendahl, 2010).

Může být použito nespočet procedur k odstranění psích prsních tumorů a výběr procedury je determinován velikostí tumoru, zda je fixován k okolním tkáním, počet lézí, a pravděpodobnost, že může být dosaženo lokálního vyléčení (Feldman a Nelson, 2004).

Ve shrnutí, rakovina mléčné žlázy u fen by měla být odstraněna nejjednodušší procedurou, která odstraní známou rakovinu v mléčné žláze. To neznamena, že nekompletní resekce nebo operace na zredukování objemu je přijatelná. U mladých psů s mnohočetnými lézemi by riziko budoucích několikanásobných operací mělo vést k zvážení extenzivnější operace (Feldman a Nelson, 2004).

Terapie se rozděluje na chirurgickou, chemoterapii a radioterapie. Můžeme též přiřadit i terapii hormonální, ale ta není tak rozšířená (Withrow a Vail, 2007).

#### **3.5.1 Chirurgická terapie**

Patří mezi nejčastější terapie nádorů celkově. Rozlišujeme několik druhů chirurgického ojasnění. Nejčastěji se používají lumpektomie (Nodulektomie), mammektomie, mastektomie (North a Banks, 2009).

Prvním typem je lumpektomie, také nazývaná nodulektomie. Je indikovaná pro malé (menší než 0,5 cm), pevné, povrchní, nefixované noduly, které jsou obvykle benigní. Tato procedura nemá být použita na známé maligní tumory (Withrow a Vail, 2007).

Kůže je naříznuta a nodul je přímo odříznut od prsní tkáně s malým okrajem normální tkáně obklopující nodul. Po resekci tumoru je klasifikován jako benigní nebo maligní a je

hodnocena celost odstranění. Pro benigní léze je i přibližná a nekompletní odstranění pravděpodobně adekvátní. Pokud je léze malá, dobře ohraničená a maligní, těsné, ale čisté rozpětí (1-2 cm) je přijatelné. Nekompletní resekce maligního tumoru vyžaduje agresivnější odstranění celé žlázy (England a Heimendahl, 2010).

Druhým typem je mammektomie. Jedná se o odstranění jedné žlázy, je indikováno pro léze, které jsou centrálně položeny uvnitř žlázy a větší než 1 cm a vykazují stupeň fixace ke kůži a fascii. Kůže nebo abdominální stěna fascie by měla být odstraněna s masou, pokud je zahrnuta. Pokud je individuální žláza významná anatomická jednotka, je přijatelné odstranění jedné žlázy (North a Banks, 2009).

Třetím typem je místní mastektomie, která byla původně navrhována na základě známé žilní a lymfatické drenáže tkáně. U psů se identifikovaly mléčné žlázy podle pozice, jako kraniální hrudní žláza (žláza 1), kaudální hrudní žláza (žláza 2), kraniální břišní žláza (žláza 3), kaudální břišní žláza (žláza 4) a tříselná žláza (žláza 5). (Withrow a Vail, 2007)

Lymfatická drenáž psích nádorů mléčné žlázy je komplexní. I když lymfatická drenáž se může vyskytnout mezi žlázami, nedávno byla hlášena velká spojení mezi žlázami 1 a 2 nebo mezi žlázami 4 a 5. Mléčné žlázy 1,2,3 a příležitostně 4 se drenážují do axilárních a kraniálně sternálních lymfatických uzlin. Povrchní tříselné lymfatické uzliny mají odstředivou drenáž do mediálních pánevních lymfatických uzlin, které poté pokračují do lumbárních kmenů a konečně do *cisterna chyli*. V závislosti na předpokladu lymfatické drenáže, tumory zahrnující žlázy 1,2 nebo 3 by měly být vyjmuty v celku tzv. en bloc. Podobně i tumory zahrnující žlázy 4 nebo 5 by měly být vyjmuty též en bloc, včetně přilehlých lymfatických uzlin, což je vždy možné. Axilární lymfatická uzlina je vyjmuta, pouze pokud je zvětšená či mobilní, nebo pokud je cytologicky pozitivní na maligní buňky (North a Banks, 2009).

### **3.5.2 Chemoterapie**

I když je doplňková chemoterapie často standardní péčí u lidské rakoviny prsou, existuje málo informací o její účinnosti na nádorové bujení mléčné žlázy u psů. V závislosti na založení linií nádorů mléčných žláz prokázal doxorubicin antitumorní aktivitu za použití in vitro při



chemických analýzách, nicméně tyto analýzy vzácně rekapituluji in vivo korelace. V jedné kontrolované studii na malém počtu psů (16 psů), polovina obdržela cyklofosamid a 5-fluoroucil pooperačně, polovina měla pouze místní mastektomii. Všichni psi měli nemoc ve stádiu 3 a dva v každé skupině měli histologicky potvrzenou metastázu místních lymfatických uzlin. Když byly porovnány skupiny léčených chemoterapií a kontrolní skupiny měřítka Kaplan-Meier analýzou, statisticky nadřazenější rozdíly byly pozorovány v bez-nemoci intervalu (24 měsíců vs. 2 měsíce) i přežití (24 měsíců vs. 6 měsíců). I když je síla této studie nízká, může podporovat použití doplňkové chemoterapie v určitých případech. Jsou potřebné doplňkové studie k určení optimální chemoterapeutické látky nebo látek pro léčbu psích maligních nádorů mléčných žláz. Budoucí klinické testy by se měly koncentrovat na doplňkovou chemoterapii psů se slabou prognózou (tzn. Velké, pozitivní lymfatické uzliny, invazivní, tumory s vysokým stádiem) po kompletním operativním odstranění (England a Heimendahl, 2010).

### **3.5.3 Radiační terapie**

Stejně jako u chemoterapie, není ještě dostupná žádná spolehlivá studie na hodnotu radiace. Radiační terapie, jako operace, je hlavně limitována rozsahem tumoru a může být zvážena jako vhodná pouze u psů s tumory, které jsou moc extenzivní na operaci. Pacienti s maligními tumory a „kompletní“ resekci nepotřebují radiaci. Role radiace, pro maligní nádory s nekompletními okraji u psů, nebyla definována. Radiační terapie (ve 2 nebo 3 frakcích) byla zkoušena u neoperativních pacientů se zánětlivými karcinomy a měla za výsledek nepodložená hlášení zmírnění bolesti. Jsou nutné opatrněji navrhované studie, než může být hodnocena účinnost radiace na psí nádory mléčných žláz (Withrow a Vail, 2007).

### **3.5.4 Hormonální terapie**

I když brzká ovariohysterektomie (OHE) má jasně preventivní roli ve vývoji nádorů mléčných žláz u psů, otázka OHE pro terapeutický benefit zůstává nejasná. Ve studii se 154 psy léčenými souběžnou mastektomií a OHE byl hlášen průměrný čas přežití 8,4 měsíců. Toto nenabízí žádnou výhodu v přežití v porovnání s průměrnou dobou přežití 10 a 8 měsíců v jiných studiích o psech léčených pouze mastektomií. Nedávné retrospektivní studie na rakovinu mléčné žlázy neprokázalo žádný benefit OHE v souvislosti s tumorem nebo celkovou frekvencí smrti. Jedna studie hlásila zlepšení přežití psů, pokud zvíře mělo OHE méně než 2 roky před nebo v době resekce rakoviny. Nicméně, nekompletní určení stádia v této studii a přítomnost

příznivých prognostických faktorů (včetně typu tumoru), byly běžné v první skupině psů. Nebyly žádné dobře navržené prospektivní studie, které jasně adresují problém OHE jako doplňkové léčby pro psy s maligními tumory mléčných žláz (England a Heimendahl, 2010).

Antiestrogeny, jako tamoxifen, byly testovány *in vitro* pro antiproliferativní aktivitu v liniích buněk psích nádorů mléčných žláz a do limitovaného stupně v klinických případech. Tato antitumorová aktivita tamoxifenu nemohla být dokumentována ve studii limitované velikosti 18 psů po mastektomii a OHE, protože časté (u 10 z 18 psů) příznaky podobné estrogenu byly vedlejší účinky tamoxifenu. Tyto vedlejší účinky zahrnují vulvární otok, vaginální výtok, inkontinenci, infekci močových cest, pahýlovité pyometrium a znaky říje. Aktuálně není terapie tamoxifenem u psů doporučovaná (Withrow a Vail, 2007).

### **3.6 Prognóza a pooperační péče**

Stanovení prognózy patří k nejdůležitějším částem vyšetření feny. Dále je velice důležitá pro zotavení feny v co nejkratším čase pooperační péče, kdy můžeme správnou péčí pomoci oddálit či úplně odstranit případnou recidivu (Withrow a Vail, 2007).

#### **3.6.1 Prognóza**

Podle univariačních a multivariačních studií byly určeny následující faktory k určení prognózy. Jsou to: velikost tumoru, zapojení lymfatické uzliny, přítomnost vzdálených metastáz, histologický typ, stupeň malignace, stupeň nukleární diference, důkaz lymfoidní buněčné aktivity v blízkosti tumoru, stupeň invaze, intravaskulární růst, aktivita receptorů steroidních hormonů, aj (North a Banks, 2009).

Mezi faktory, které nejsou spojovány s prognózou, patří: umístění tumoru, počet přítomných tumorů, typ operace (tak dlouho, dokud není histologická reakce adekvátní) a OHE v operaci, i když existuje kontroverze u důležitosti věku při diagnóze. Vliv plemene v závislosti na pacientově velikosti nebo váze byl také hodnocen. Jedna studie zjistila, že malé plemeno bylo spojováno s delším přežitím, ale také menší psi měli vyšší pravděpodobnost benigních tumorů. U psů s maligními tumory neukázalo plemeno a váha spojitost s přežitím (Withrow a Vail, 2007).

Jedna studie zjistila korelaci mezi histologickým stupněm (viz dřívější popis) a intervalem bez nemoci po mastektomii u 158 psů s rakovinou mléčné žlázy. Pouze 19 % psů se stupněm 0 (in situ nebo neinvazivní) karcinomy mělo recidivu nebo metastázy do dvou let po mastektomii

v porovnání s 60 % psů s nemocí stupně I (stromální napadení) a 97 % psů s nemocí stupně II (napadení vaskulárních a lymfatických cév). Prognóza je velmi dobrá pro psy s neinvazivním karcinomem (Withrow a Vail, 2007).

Stupeň nukleární diferenciaci (tzn. slabě, mírně nebo dobře diferenciované tumory) také ukázal důležitost v prognóze. Riziko vyvinutí recidivy nebo metastatického karcinomu do dvou let od mastektomie bylo 90 % pro psy s dobře diferenciovanými karcinomy. Hlášení používající jiný hodnotící systém také ukázal prognostickou významnost pro nukleární diferenciaci, pacienti s tumory stupně III měli kratší rozsah přežití a vyšší šanci smrti kvůli tumoru. V této studii neovlivnila velikost tumoru stupeň a nebyla spojována s přežitím, ale metastáza lymfatických uzlin zhoršoval prognózu (Withrow and Vail, 2007).

Lymfoidní buněčné reakce v blízkosti tumoru jsou dalším faktorem, který koreloval s prognózou. Lymfoidní buněčná aktivita může indikovat morfologický důkaz antitumorové imunitní odpovědi. V jiné studii, psi s histologickým stupněm tumoru I vykazující lymfoidní buněčnou reaktivitu mělo 45 % frekvenci recidivy do dvou let a psi s buněčnou reaktivitou mělo 83 % frekvenci recidivy do dvou let (England a Heimendahl, 2010).

Sarkomy mléčné žlázy se považují jako slabá prognóza. Většina psů se sarkomy zemře kvůli nemoci do 9 až 12 měsíců. U karcinomů ukázal histologický subtyp vliv na přežití. V jedné studii na 99 psech ti, s anaplastickým karcinomem mělo horší postoperační přežití v univariační analýze (medián přežití 2,5 měsíce) než psi s adenokarcinomem (medián přežití 21 měsíců), pevným karcinomem (medián přežití 16 měsíců) a s jinými typy tumoru (medián přežití 24 měsíců). Nicméně toto zjištění neplatí v multivariační analýze. V jiném hlášení byl spojován stupeň tumoru s histologickým typem, s jednoduchými karcinomy s vyšším percentilem nediferenciovaných tumorů stupně III (50 %) než tumory stupně I (18 %). Zánětlivé karcinomy mají také slabou prognózu. Většina nemůže být resekována chirurgicky, a pokud jsou resekovány, mají tendenci se vracet v rámci měsíců až 1 měsíce po operaci. Tito pacienti mají také často nějaký stupeň rozšířené intravaskulární koagulace a excesivní krvácení se objevuje v době operace. Velikost tumoru je důležitým prognostickým faktorem. Klinický stupňovaný WHO systém kategorizuje psy v závislosti na diametru největšího maligního tumoru. U psů s lokálně invazivní nemocí byly nalezeny výrazné rozdíly mezi T1 a T2, a T1 a T3 tumory a v některých, ale ne jiných studiích mezi T2 a T3 tumory (Withrow a Vail, 2007).

Psi s invazivní rakovinou, kteří mají tumory menší než 3 cm v diametru, měli výrazně lepší prognózu než psi s maligními tumory v diametru 3 cm a většími. V jedné studii, skupina psů s invazí lymfatických cév nebo metastázou lymfatických uzlin nebyly nalezeny žádné rozdíly mezi T1, T2 a T3 tumory. V jiné studii, psi s T3 karcinomem (více než 5 cm v diametru) měli medián přežití 40 týdnů v porovnání se 112 týdny pro zvířata s menšími tumory. V další studii, psi s tumory menšími než 3 cm v průměru, přežili výrazně déle (22 měsíců) než psi s tumory většími než 3 cm (14 měsíců). (Withrow a Vail, 2007)

V univariační analýze, účast lymfatických uzlin předpovídala slabší přežití bez nemoci, s 80 % psů s recidivou do 6 měsíců s účastí lymfatických uzlin. Naproti tomu psi s karcinomy mléčné žlázy (krom sarkomů) s negativními lymfatickými uzlinami mají frekvenci recidivy 30 % nebo nižší do dvou let od operace. Jedna studie se zaměřila na rozdíly přežití při pozitivních lymfatických uzlinách a při negativních. Během dvouleté kontrolní periody, 24 z 28 pacientů (86 %) s pozitivními lymfatickými uzlinami zemřelo kvůli této nemoci, v porovnání s 8 z 38 pacientů (21 %), kteří neměli metastázy lymfatických uzlin (Withrow a Vail, 2007).

Přítomnost metastatické choroby v době diagnózy také zhoršovala prognózu. V jedné studii, medián postoperačního přežití byl 5 měsíců v porovnání s 28 měsíci pro psy bez metastázy. V jiné studii, přítomnost ER nebo PR (či obou) korelovala se zlepšením přežití u 45 psů s rakovinou mléčné žlázy po operaci. Jestli přítomnost steroidních receptorů nezávislým faktorem je diskutabilní, protože přítomnost těchto receptorů korelovalo s dobře diferencioványi tumory a byly nalezeny častěji v komplexu než jako jednotné karcinomy. Studie zahrnující 84 pacientů nahlížela na status receptorů jako na prognostický indikátor pro progresi bez nemoci (DFP). I když univariační analýza indikovala, že ER+ nebo PR+ nebo obojí mělo příznivý vliv na DFP, tak toto neplatilo při multivariační analýze (Withrow a Vail, 2007).

V následujících tabulkách jsou detailně vypsána stádia rakoviny (tabulka č. 3) a prognostické faktory (tabulka č. 4).

<b>St. 0 – carcinoma in situ, žádné metastázy</b>
<b>St. 1 – malý, ale invazivní nádor, bez metastáz</b>
<b>St. 2 – větší invazivní nádor, může být poškození uzlin avšak ne velké</b>
<b>St. 3 – velký invazivní nádor s rozsáhlým poškozením uzlin</b>
<b>St. 4 – velký počet metastáz s různé vzdálenosti od mateřského nádoru</b>

**Tabulka č. 3: Rozdělení prognózy do 5 stádií**

<b>Dobry</b>	<b>Slaby</b>	<b>Indiferentni</b>
<3cm v průměru	>3cm v průměru	Věk
Dobře ohraničený	Invazivní, ulcerovaný	Plemeno (malá plemena mohou mít benigní tumory)
Lymfatické uzliny: Negativní	Lymfatické uzliny: Pozitivní	OHE status v době operace
ER nebo PR: negativní	ER: negativní	Váha
Histologický subtyp (karcinom – dobře diferenciovaný, komplexní, tubulární / papilární)	Histologický subtyp (karcinom – slabě diferenciovaný, jednoduchý, pevný, anaplastický, zánětlivý karcinom; sarkom)	Typ operace (jednoduchá nebo radikální)
Stupeň tumoru I	Stupeň tumoru III	Počet tumorů

**Tabulka č. 4: Shrnutí prognostických faktorů**

### **3.6.2 Pooperační péče**

Analgetika a podpůrná léčba by měla být poskytnuta v případě potřeby. Ránu by měla zpevňovat abdominální bandáž, která by měla i stlačovat mrtvý prázdný prostor a absorbovat tekutinu. Bandáže se mění denně první 2 až 3 dny, nebo podle potřeby. Důležité je, aby se rána udržela suchá. Rána by měla být prohlédnuta veterinářem i kvůli zánětu, otoku, drenáži, rozšíření rány, či pokud došlo k potrhání stehů a nekróze. Všechny dreny by měly být odstraněny, když se minimalizuje potřeba drenáže (obvykle během 3-5 dní). Bandáže a sutura jsou obvykle odstraněny 5-7 dní a 7-10 dní po operaci. Pacienti s maligními tumory by měli být kontrolováni kvůli lokální recidivě a metastázám každé 3-4 měsíce minimálně RTG plic (England a Heimendahl, 2010).

### **3.6.3 Komplikace**

Komplikace zahrnují bolest, zánět, krvácení, seroma formace (seroma = kapsa naplněná průzračnou čistou plazmou při porušení plazmatických kapilár), infekci, ischemickou nekrózu, otok pánevních končetin a samozřejmě recidivu tumoru. U psů se recidiva dostavuje do 2 let a pohybuje se v rozmezí od 20 % do 73 % (North a Banks, 2009).

## 4 Závěr

Cílem této práce bylo zpracovat rešerši aktuálních informací a nových poznatků k danému tématu, především k otázkám typu - proč právě mléčná žláza je často postižena nádorovým bujením, jaké typy nádorů se zde vyskytují, jak posuzovat jejich závažnost, jak je řešit a zda je možné těmto situacím předcházet.

Zpracováním odborných informací bylo zjištěno, že mléčná žláza je velmi stimulována hormonální hladinou v organismu a v případě nadměrného vylučování prolaktinu dochází k nekontrolovatelnému dělení buněk žláznaté tkáně mléčné žlázy. Bohužel kvůli tomu je tato tkáň velice náchylná k různým mutacím a následně ke vzniku novotvarům.

Adenomy a benigní smíšené tumory tvoří téměř polovinu ze všech psích tumorů mléčných žláz, s tím, že zbývající tumory jsou obvykle klasifikovány jako karcinomy nebo adenokarcinomy. Dále se na mléčné žláze mohou vyskytovat vzácně sarkomy, nebo ještě vzácněji zánětlivé sarkomy, které mají velice špatnou prognózu a většinou končí úmrtím feny.

Klasifikace nádorů se skládá ze tří částí. Tou první je tzv. typing, při kterém se nádory rozdělují podle působení na tkáň organismu, a podle charakteristického chování jednotlivých nádorů. Druhá část je tzv. grading, při kterém se dělí nádory podle stupně diferencovanosti. Poslední částí je tzv. staging. Při něm se nádory klasifikují podle TNM, kdy T značí velikost tumoru, N značí stupeň zasažení mízních uzlin a M značí stupeň rozšíření metastáz v těle.

Jako důležitá prevence se uvádí např. kvalitní krmení, nepřekrmování a dostatečný přísun pohybu. Ukázalo se, že díky ovariohysterektomii se u samic snižuje riziko nádorů mléčné žlázy. Proto by si každý chovatel měl při pořízení feny rozmyslet, zda bude chtít v budoucnu odchovat štěňata či nechá fenu po prvním hárání preventivně vykastrovat.

Pokud fena přeci jen onemocněla rakovinou mléčné žlázy, je potřeba ihned konzultovat terapii s veterinářem. Nejčastěji doporučovaná je kombinace chirurgické metody a následné chemoterapie. Důležité je též následné sledování stavu feny.

Vzhledem ke genetickým predispozicím některých plemen by si každý budoucí chovatel psa měl zjistit, zda nemá jeho fena vrozené predispozice k tomuto onemocnění.

## 5 Použité zdroje

Adam, Z., Krejčí, M., Vorlíček, J. 2010. Speciální onkologie. 1. vydání. Galén. Praha. 417 s. ISBN: 978-80-7262-648-9

Alberts, B., Bray, D., Johnson, A. 2005. Základy buněčné biologie. 2. vydání. Espero Publishing. Ústní nad Labem. 740 s. ISBN 80-902906-2-0

Cotchin, E. 1984. Veterinary oncology: a survey. The Journal of Patology. 101-127.

England, G., Heimendahl, A. 2010. Canine and feline reproduction and neonatology. 2.edition. BSAVA. Gloucester. p. 240. ISBN: 978-1-905319-19-0

Feldman, E. C., Nelson, R. W. 2004. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 3. edition. Missouri. Saunders. p. 1089. ISBN: 0-7216-9315-6

Chrobák, L. 2003. Propedeutika vnitřního lékařství. Grada. Praha. 200 s. ISBN 80-247-0609-1

Krška, Z., Hoskovec, D., Petruželka, L. 2014. Chirurgická onkologie. Grada Publishing,as. Praha. 904 s. ISBN: 978-80-247-4284-7

Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N. 2010. Pathologic Basis of Disease. 8. vydání. 1464 s. ISBN: 978-1-4160-3121-5

Láznička, A. Pseudogavidita [online]. Veterinářství. 2006 [cit. 12-04-2016]. Dostupné z <<http://vetweb.cz/pseudogavidita/>>

Machová, I., Brázdová, A., Fusek, M., Zídková, J. 2012. Nádorové markery a jejich využití v klinické praxi. Chemické listy. 106. 16-19.



Moulton, J. E., Taylor, D. O. N., Dorn, C. R., Andersen, A. C. 1970. Canine mammary tumors. Pathologia Veterinaria Online. 289-320.

Najbrt, R. 1982. Veterinární anatomie 2. SZN. Praha. 596 s.

North, S., Banks, T. 2009. Small Animal Oncology an Introduction. Saunders Elsevier. London. p. 298. ISBN: 978-0-7020-2800-7

Povýšil, C., Šteiner, I., Dušek, P. (eds.). 2007. Speciální patologie. 2. vydání. Galén. Praha. 430 s. ISBN 978-807262-494-2.

Reece, W. 2010. Fyziologie a funkční anatomie domácích zvířat. 2. vydání. Grada Publishing. Praha. 480 s. ISBN: 978-80-247-3282-4

Rejthar, A., Vojtěšek, B. 2002. Obecná patologie nádorového růstu. Grada Publishing. Praha. 206 s. ISBN: 80-247-0238-X

Silbernagl, S., Lang, F. 2012. Atlas patofyziologie. 2.vydání. Grada Publishing. Praha. 416 s. ISBN: 978-80-247-3555-9

Simon, S. 2010. Zdravá výživa pro starého a nemocného psa. Grada Publishing. Praha. 88 s. ISBN: 978-80-247-3241-1

Slatter, H., D. 2011. Textbook of small animal surgery. 2. vydání. Elsevier. 360 p. ISBN: 0-7216-8607-9

Soukupová, M., Soukup, F. 1997. Kapitoly z lékařské biologie a genetiky II. 1.vydání. Karolinum. Praha. 86 s. ISBN: 80-7184-581-7

Strítěský, J. 2001. Patologie. 1. vydání. Epava. Olomouc 338 s. ISBN 80-86297-06-3.

Švaříčková, M., Holzbauer, V. 2011. Poznáváme homeopatii: Jak šetrně léčit psy a kočky. Grada Publishing. Praha. 106 s. ISBN: 978-80-247-3681-5

Vorlíček, J., Abrahámová J., Vorlíčková, H. 2006. Klinická onkologie pro sestry. Grada Publishing. Praha. 328 s. ISBN: 80-247-1716-6

Vorreith, M. 1988. Základy klasifikace nádorů a jejich léčení. Časopis lékařů českých. 127 (24). 765 s.

Withrow, J. S., Vail, M. D. 2007. Small animal clinical oncology. 4. edition. Saunders. Missouri. p. 768. ISBN: 978-0-7216-0558-6

