

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra veterinárních disciplín



Nádorová a nenádorová onemocnění mléčné žlázy u fen

Diplomová práce

Autor práce: Bc. Andrea Rybková

Obor studia: Reprodukční biotechnologie

Vedoucí práce: MVDr. Barbora Karlasová, Ph.D.

© 2018 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou diplomovou práci " Nádorová a nenádorová onemocnění mléčné žlázy u fen " jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové 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 diplomové práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí mé diplomové práce MVDr. Barboře Karlasové, Ph. D. za velmi vstřícný přístup, mnoho cenných rad, odborné vedení a trpělivost při zpracovávání diplomové práce. Velké poděkování patří také MVDr. Dagmar Dopitové a MUDr. Vladimíru Mouchovi za ochotu a odborné konzultace, které mi věnovali během vypracovávání práce. Poděkování patří mnohým veterinárním klinikám za pomoc při získávání dat týkající se řešené problematiky. V neposlední řadě patří mé poděkování rodině a přátelům za poskytnutí morální podpory.

Nádorová a nenádorová onemocnění mléčné žlázy u fen

Souhrn

Tato diplomová práce se zabývá problematikou týkající se nádorového a nenádorového onemocnění vyskytující se na mléčné žláze feny. Nádorové onemocnění mléčné žlázy postihuje převážně nekastrované feny v pokročilém věku. Nádorové bujení lze rozdělit na tumory benigní – nezhoubné a maligní – zhoubné. V případě nenádorového onemocnění je mléčná žláza často postižena pseudograviditou, zánětem neboli mastitidou a pseudotumory, mezi které patří například lobulární hyperplazie, gynekomastie, duktektázie a cysty.

Teoretická část této práce je věnována vývoji mammární tkáně, anatomii a histologii se zaměřením na cévní, lymfatický a nervový systém mléčné žlázy a její fyziologii. Dále jsou zde popsány základy obecné onkologie, klasifikace, morfologie a léčba nádorového bujení.

Do výzkumu v praktické části práce bylo zahrnuto celkem 196 fen různého plemene, věku a hmotnosti. Výzkum spočíval ve sběru dat z veterinárních klinik a dat od chovatelů s následným statistickým vyhodnocením vědeckých hypotéz.

Na základě statistického vyhodnocení byl prokázán častý výskyt nádorového onemocnění mléčné žlázy u nekastrovaných fen v pokročilém věku 7 – 9 let. Tvzení, že více jak polovina novotvarů je benigního původu, bylo vyvráceno. Benigní tumory zde byly zastoupeny 31 % oproti maligním tumorům, které představovaly 33 %. Dále byl prokázán výskyt benigního smíšeného tumoru jako nejčastějšího zástupce benigních tumorů. Z výsledků statistického vyhodnocení byl prokázán vliv nenádorového onemocnění na následný vznik nádorového onemocnění. Z celkového počtu 72 fen trpících falešnou březostí došlo u 42 fen k rozvoji nádorového onemocnění mléčné žlázy. Vhodnou prevencí vzniku nádorového onemocnění mléčné žlázy u fen je kastrace. Z celkového počtu 17 fen kastrovaných před objevením se obtíží s mléčnou žlázou se nádorové onemocnění projevilo u 5 fen. Zatímco u fen, které byly kastrovány až po objevení obtíží s mléčnou žlázou a u nekastrovaných fen, které byly zastoupeny 121 případy, se nádorové onemocnění rozvinulo v 81 případech. Na základě dotazníkového šetření byla vyvrácena hypotéza, že mezi nejčastější nenádorové onemocnění patří cysty vyskytující se na mléčné žláze. V této práci byly cysty nalezeny pouze u 12 fen z celkového počtu 132 fen trpících nenádorovým onemocněním. Nejčastějším typem nenádorového onemocnění byla falešná březost vyskytující se u 72 fen.

Klíčová slova: mléčná žláza, fena, karcinom, adenom, cysta, zánět

Neoplastic and inflammatory diseases of mammary gland in bitches

Summary

This thesis deals with problems of the neoplastic and inflammatory diseases of mammary gland in bitches. Tumor diseases of the mammary gland affects predominantly uncastrated bitches of advanced ages. Tumor growth can be divided into benign tumors and malignant. In the case of non-cancer, the mammary gland is often affected by pseudopregnancy, inflammation – mastitis and pseudotumors, such as lobular hyperplasia, gynecomastia, ductectasis and cysts.

The theoretical part of this work is devoted to the development of mammary tissues, anatomy and histology with a focus on the vascular, lymphatic and nervous system of mammary glands and its physiology. Further, there are described the basics of oncology, classification, morphology and treatment of tumor growth.

To the research in the practical part of the work included a total of 196 bitches of different breed, age and weight. The research consisted in collecting data from veterinary clinics and data from breeders with subsequent statistical evaluation of scientific hypotheses.

On the basis of the statistical evaluation shown the frequent occurrence of tumour diseases of the mammary glands for unspayed dogs at an advanced age 7 – 9 years. The claim that more than half of the neoplasm is benign origin has been disproved. Benign tumors were represented by 31% compared to the malignant tumours, which accounted for 33 %. Further, it was shown the incidence of benign mixed tumor as the most common representative of benign tumours. From the results of the statistical evaluation was shown to affect non-cancer on the subsequent emergence of tumor diseases. Of the total number of 72 bitches suffering from pseudopregnancy occurred in 42 bitches to the development of the tumor diseases of the mammary glands. Suitable prevention of the tumor diseases of the mammary gland in bitches is castration. From a total of 17 bitches castrated before the appearance of difficulties with the mammary gland resulted in 5 females. While in bitches, which were castrated until after the discovery of difficulties with the mammary gland and in unspayed females, which were represented by 121 cases, cancer developed the disease in 81 cases. Based on the survey, it was refuted the hypothesis that the among the most common non-neoplastic diseases include cysts occurring on the mammary gland. In this work were cysts found only 12 bitches out of a

total of 132 bitches suffering from non-neoplastic diseases. The most common type of non-neoplastic was a pseudopregnancy manifested at 72 bitches.

Keywords: mammary gland, bitch, carcinoma, adenoma, cyst, inflammation

Obsah

1 Úvod.....	1
2 Cíl práce	2
3 Literární rešerše	3
3.1 Mléčná žláza feny	3
3.1.1 Mammogeneze.....	3
3.1.2 Anatomie a histologie mléčné žlázy	5
3.1.2.1 Cévní zásobení.....	8
3.1.2.2 Lymfatický systém	9
3.1.2.3 Inervace mléčné žlázy	11
3.1.3 Fyziologie mléčné žlázy	11
3.1.3.1 Hormonální profil.....	12
3.2 Nádorové bujení na mléčné žláze feny	13
3.2.1 Obecná onkologie	14
3.2.2 Etiologie.....	17
3.2.2.1 Plemeno a genetické predispozice.....	17
3.2.2.2 Věk	17
3.2.2.3 Hormonální působení	17
3.2.2.4 Trauma, chronický zánět	19
3.2.2.5 Výživa.....	19
3.2.3 Klasifikace a morfologie nádorů mléčné žlázy.....	19
3.2.3.1 Klasifikace dle typu, rozsahu a stupně diferencovanosti tumoru	20
3.2.3.2 Klasifikace nádorového bujení dle WHO.....	24
3.2.4 Léčba.....	26
3.2.4.1 Chirurgická terapie	27
3.2.4.2 Radiační terapie	28
3.2.4.3 Chemoterapie.....	29
3.2.4.4 Hormonální terapie	30
3.3 Pseudotumory	31
3.3.1 Mammární hyperplazie/dysplazie.....	31
3.3.1.1 Lobulární hyperplazie.....	32
3.3.1.2 Duktální hyperplazie	32
3.3.1.3 Gynekomastie	32

3.3.1.4	Fibroadenomatózní léze.....	32
3.3.1.5	Fibroskleróza	33
3.3.1.6	Duktektázie.....	33
3.3.1.7	Cysty.....	33
3.4	Zánět mléčné žlázy	33
3.4.1	Léčba.....	34
3.4.2	Prevence.....	35
4	Materiál a metodika.....	36
4.1	Dotazníkové šetření.....	36
4.2	Pacienti.....	36
5	Vyhodnocení	39
5.1	Prevalence onemocnění mléčné žlázy u fen	39
5.2	Zhodnocení výskytu nádorového a nenádorového onemocnění	39
5.3	Výskyt prvotních projevů onemocnění mléčné žlázy.....	40
5.4	Lokalizace onemocnění mléčné žlázy	42
5.5	Kastrace feny	42
5.6	Výskyt nenádorového onemocnění u fen ve studii	44
5.7	Typ nádorového bujení.....	46
5.8	Léčba nádorového onemocnění.....	48
5.9	Výsledek léčby fen ve studii.....	49
5.10	Druh nádorového onemocnění	49
5.11	Grading tumoru	51
5.12	Velikost tumorů dle klasifikace TNM	52
5.13	Zhodnocení založení vzdálených metastáz.....	53
5.14	Postižení regionálních lymfatických uzlin	54
6	Diskuze	56
7	Závěr.....	60
8	Seznam literatury	61
9	Seznam příloh	72
10	Samostatné přílohy	74

1 Úvod

Pes domácí je největší a nejstarší domestikovanou šelmou provázející člověka po mnoho tisíc let. V lidské společnosti zaujímá pozici nenahraditelného pomocníka, ať už při lovu, střežení majetku nebo při přepravě nákladu jako saňový pes. V posledních letech je hojně využíván v ozbrojených složkách, dále jako asistenční pes, canisterapeut či pes záchranářský. Ne nadarmo je tak označován za nejlepšího přítele člověka. Tak jako lidé, jsou i psi vystaveni mnohým negativním vlivům životního prostředí, které se pak odrážejí na jeho zdravotním stavu. Z těchto důvodů je právě na jeho zdravotní stav kladen stále větší důraz.

Mléčná žláza je modifikovaná kožní žláza, jejíž funkce spočívá v produkci kolostra a mléka potřebných pro výživu narozených mláďat. Jedním z nejčastějších onemocnění mléčné žlázy jsou neoplazie, které se objevují převážně u starších nekastrovaných fen. Udává se, že 50 % nádorů mléčné žlázy patří mezi benigní a 50 % mezi nádory maligní. Na vzniku nádorového bujení se podílejí samičí hormony estrogen a progesteron, které zvyšují růst a proliferaci epitelu žlázy s následnou zvýšenou mitotickou aktivitou. Tento proces může poskytnout ideální podmínky pro vznik neoplazií. Mezi možné rizikové faktory přispívající ke vzniku nádorového bujení na mléčné žláze patří opakovaná pseudogravida a aplikace preparátů (gestageny) k potlačení pohlavního cyklu feny. Jako vhodná prevence zamezující vzniku nádorového bujení na mléčné žláze je časná ovariohysterektomie (OHE) provedená do 2 let věku feny.

Kromě nádorového onemocnění může být mléčná žláza postižena tzv. pseudotumory a zánětem neboli mastitidou. Pseudotumory jsou tzv. nepravé nádory. Jedná se o zduřeniny připomínající pravé nádory. V případě zánětu – mastitidy je postižen parenchym mléčné žlázy, který způsobuje patologické změny na žláze a ve složení mléka. K jeho vzniku vede infekce z poraněných struků, zadržení mléka u laktujících fen, nachlazení a pseudogravida.

Pro předcházení těchto patologických stavů na mléčné žláze je nutná pravidelná kontrola mléčné žlázy, rozpoznání příznaků a brzká návštěva veterinárního lékaře.

2 Cíl práce

Cílem diplomové práce bylo ze souboru získaných dat ověřit následující vědecké hypotézy:

1. Nádorové bujení na mléčné žláze (MŽ) ženy je poměrně obvyklým nálezem u starších nekastrovaných žen s tím, že více než polovina novotvarů MŽ patří mezi nezhoubné.
2. Nejčastějším typem benigního tumoru MŽ u žen je benigní smíšený tumor.
3. Časná ovariohysterektomie výrazně snižuje pravděpodobnost vzniku nádorového bujení na MŽ žen.
4. Mezi rizikové faktory vedoucí ke vzniku nádorového bujení MŽ u žen patří opakovaná pseudogravida a hormonální léčba ovlivňující pohlavní cyklus.
5. Z nenádorových onemocnění mléčné žlázy u žen se v nejvyšším procentu vyskytují cysty na MŽ.

3 Literární řešerše

3.1 Mléčná žláza feny

Mléčná žláza je vysoce modifikovaná, zbytnělá a rozvětvená kožní žláza (Smith, 1999). Stupeň jejího vývoje závisí na pohlaví, plemeni a na fázi pohlavního cyklu (Marvan a kol., 2007).

Funkce mléčné žlázy spočívá v produkci kolostra a mléka, které jsou potřebné pro výživu narozených mláďat (Colville et Bassert, 2016). Modifikované mléko - kolostrum produkované bezprostředně po porodu, hraje důležitou roli při přenosu přirozené pasivní imunity mláděti (Dyce et al., 2010).

Ačkoli mléčná žláza nepatří striktně mezi orgány reprodukčního traktu, je díky své funkci sekrece kolostra a mléka pro reprodukci savců nezbytná (Smith, 1999).

3.1.1 Mammogeneze

Mléčné žlázy jsou specializované kožní žlázy založené u obou pohlaví. U samců však dochází k jejich rudimentaci (Aspinall et Cappello, 2015) a zůstává tak základ mléčné žlázy (*mamma masculina*) nerozvinutý (Najbrt a kol., 1982). K tomuto dochází vlivem absence směsi hormonů potřebných ke správnému vývoji žlázy (Colville et Bassert, 2016) - estrogenu a progesteronu (Cibulka a kol., 2004).

Vývoj mléčné žlázy probíhá prenatalně v průběhu fetálního období nezávisle na pohlaví a postnatálně v období puberty a gravidity u samic (Koenig et Liebich, 2002). Primárními strukturami mléčné žlázy jsou mléčné čáry, které mají podobu dvou bělavých pruhů tvořených zbytnělou embryonální pokožkou. Mléčné čáry jsou umístěné na stranách mediální roviny na ventrolaterální stěně hrudníku a břicha (Marvan a kol., 2007). Probíhají od oblasti podpažní jamky až do krajiny tříselné (Evans et Lahunta, 2013). V průběhu dalšího vývoje dochází k proliferaci spodních vrstev buněk pokožky a mléčné čáry se tak přetvoří na mléčné lišty. Z mléčných lišt se vyvinou mléčné hrbolky, jejichž množství odpovídá počtu struků na těle. Z mléčných hrbolků do mezenchymu vypučí primární pupence, které později slouží jako hlavní vývod mléčné žlázy, tzv. mlékojem se strukovým kanálkem. Primární pupence se dále větví na sekundární pupence, které později vytvoří mlékovody s vyústěním do mlékojemu. Ze sekundárních pupenců vznikají pupence terciální, které se dále přetvoří v tenké mlékovody (Marvan a kol., 2007).

K prenatalnímu rozvoji mléčné žlázy dochází u obou pohlaví (Colville et Bassert, 2016), odlišnost vývoje nastává až postnatálně v průběhu zahájení puberty (Budras et al.,

2007). U novorozených mláďat má mléčná žláza jednoduchou stavbu (Marvan a kol., 2007), není zde plně vyvinutý mlékojem, nachází se zde pouze malé množství nedokonale rozvětvených mlékovodů, v místě uložení žlázového parenchymu je umístěna tuková tkáň a je vyvinut závěsný aparát žlázy (Jelínek et al., 2003), struky jsou malé a krátké. U samců zůstává mléčná žláza v tomto stavu za normálních okolností po celý život (Köenig et Liebich, 2002).

V období pohlavního dospívání - puberty dochází k výrazným změnám ve vývoji mléčné žlázy (Marvan a kol., 2007) vlivem působení hormonů z adenohipofýzy, kůry nadledvin a z vaječníků (Jelínek a kol., 2003). Mezi hormony adenohipofýzy patří prolaktin a růstový hormon (STH) podporující vývoj mléčné žlázy, dále pak folikulostimulační hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH), které stimulují zrání a růst folikulů s následnou ovulací a tím ovlivňují produkci estrogenů a progesteronu (Colville et Bassert, 2016). Zvýšená koncentrace estrogenů je zodpovědná za zmnožení vaziva a ukládání tukové tkáně v mléčné žláze (Budras et al. 2007), progesteron podporuje vývoj alveol a kanálků mléčných žláz (Colville et Bassert, 2016).

K nejvýraznějším změnám ve vývoji mléčné žlázy dochází během první březosti (Köenig et Liebich, 2002) vlivem estrogenů, progesteronu, placentárních hormonů (Marvan a kol., 2007) a hormonů kůry nadledvin (Jelínek a kol., 2003). Estrogeny spolu s progesteronem zajišťují mitotické dělení buněk, jehož výsledkem je růst mlékovodů a mléčných alveolů. Kortikoidy produkované kůrou nadledvin vytvářejí endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát a další buněčné struktury v buňkách kůry nadledvin (Jelínek a kol., 2003). V první polovině březosti jsou změny na mléčné žláze pozvolné a představují růst a zvětšování vývodných cest. Druhá polovina březosti a především její poslední třetina se vyznačuje bujením a luminizací terminálních koncových pupenců, ze kterých vznikají alveoly a tubuly mléčné žlázy, představující vlastní sekreční parenchym žlázy (Marvan a kol., 2007). Sekreční parenchym tak ke konci březosti částečně nahrazuje tukovou (Budras et al., 2007) a vazivovou tkáň (Marvan a kol., 2007). Vlivem estrogenů, progesteronu a prolaktinu vzniká ke konci březosti na terminálních pupencích lumen a žlázové buňky začínají produkovat sekret (Köenig et Liebich, 2002) naplňující alveoly a mlékovody. Mléčná žláza je v této fázi zvětšená a intenzivně prokrvená (Marvan a kol., 2007). Nejprve dochází k sekreci kolostra bohatého na velké množství imunoglobulinů, které zajišťují pasivní imunitu v prvních dnech života mláďete (Köenig et Liebich, 2002). Kolostrum se secernuje těsně před porodem a pár dní po porodu je postupně nahrazováno mlékem (Marvan a kol., 2007). Podle Walkowicze et Wilcoxe (1994) je kolostrum uvolňováno prvních 24 – 36 hodin.

Po skončení laktačního období dochází k involuci žlázy. Sekreční parenchym přestává být aktivní, z velké části zaniká a je nahrazen tukovou tkání. Vývodné cesty se zužují, mléčná žláza se zmenšuje a nastává tak klidové nefunkční období (Marvan a kol., 2007).

Ve stáří dochází v mléčné žláze k regresivním, ireverzibilním změnám a žláza tak ztrácí svou aktivní funkci (Marvan a kol., 2007).

3.1.2 Anatomie a histologie mléčné žlázy

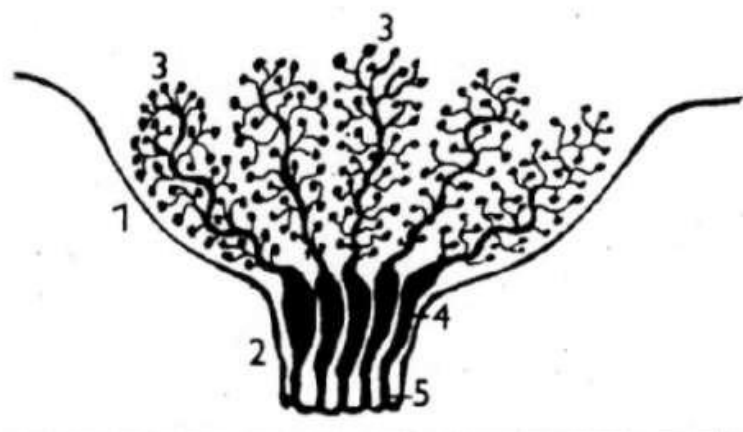
Jedná se o vysoce modifikovanou složenou exokrinní apokrinní tubuloalveolární potní žlázu (Köenig et Liebich, 2002) nezbytnou pro vývoj savců (Sorenmo et al., 2011). Podle uložení a místa rozvoje žlázy se zvířata rozdělují na typ inguinální, mezi které patří kůň, skot, koza a ovce. Dále na typ thorakoabdominální jejichž zástupcem je kočka a na thorakoinguinální typ, které jsou přítomny u prasete a psa (Černý, 2002).

U feny zasahuje žláza od oblasti podpažní jamky až do oblasti tříselné krajiny (Evans et Lahunta, 2013) a je rozdělena pomocí střední brázdy na dvě oddělené mléčné lišty (Tichá, 2000). Mléčná žláza je tvořena z pojivové tkáně - stromatu, z parenchymu - mléčných alveol, z kanálků, nervů, cév (Sleeckx et al., 2011) a tukových polštářů (Cibulka a kol., 2004).

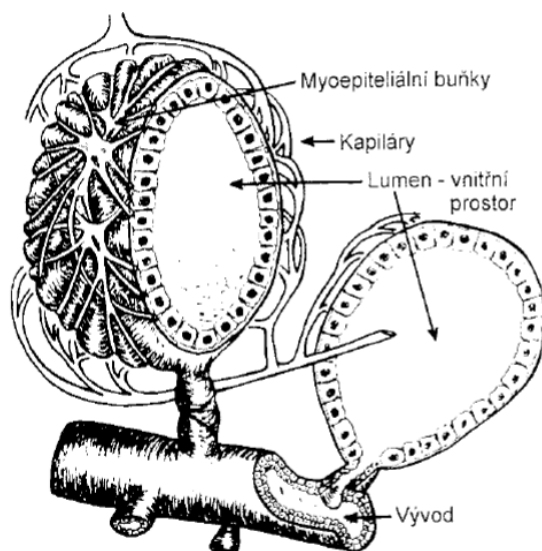
Mléčná žláza šelem je připevněna na ventrální straně těla na hrudní nebo břišní stěně (Köenig et Liebich, 2002). Mezi bází mléčné žlázy a břišní stěnou se hromadí supramamární tuková tkáň, která vyváří mohutné tukové těleso mléčné žlázy. Ve stálé poloze je žláza fixována pomocí závěsného aparátu (*apparatus suspensorius mammarius*) (Černý, 2002), tvořeného deriváty z povrchového a hlubokého listu vnější fascie trupu (*fascia trunci externa*) (Köenig et Liebich, 2002) a z vazivového stroma žlázy (Černý, 2002). Z vnějších listů (*laminae laterales*) a vnitřních elastických listů (*laminae mediales*) vystupují do parenchymu žlázy další tenké lamely (*lamellae suspensoriae*) (Köenig et Liebich, 2002).

Mléčná žláza je rozdělena na pravou a levou mléčnou lištu, které jsou od sebe oddělené díky střední brázdě (*sulcus intermammarius*). Mléčná lišta feny je obvykle tvořena 5 páry mammárních komplexů (Evans et Lahunta, 2013) a to konkrétně z kraniálního a kaudálního hrudního komplexu, kraniálního a kaudálního břišního komplexu a ze žlázy tříselné (Budras et al., 2007). Kraniální a kaudální hrudní žlázy mají nejmenší velikost, kraniální a kaudální břišní žlázy jsou střední velikosti a největší jsou tříselné žlázy (Evans et Lahunta, 2013). Během každého říjového cyklu se mammární komplexy zvětšují. Tyto opakující se procesy tvorby a regrese mammární tkáně mohou souviset s relativně častým výskytem nádorového bujení této žlázy. V každém mammárním komplexu se nachází deset až patnáct mléčných jednotek (Najbrt a kol., 1982), intersticiální vazivo, nervová pletěň,

lymfatické a krevní cévy. Mléčné jednotky jsou tvořené ze žlázo­vého tělesa (*corpus mammae*), které se skládá z vlastní­ho žlázo­natého parenchymu (*glandula mammaria*), které produkuje a secernuje mléko a z transportních systémů v interparenchymatickém vazivu - intersticiu (obr.1) (Köenig et Liebich, 2002). Žlázo­vé těleso (*corpus mammae*) je nejdůležitější součástí mléčné žlázy. Je složeno z velkého množství drobných lalůčků - lobulů ovoidního tvaru, které jsou navzájem spojené intersticiálním vazivem (Marvan a kol., 2007), z něhož vy­bíhají mezi lalůčky septa s četnými elastickými vlákny, tzv. stroma (Novotný a kol., 1966). V průběhu laktace jsou lalůčky plně rozvinuty a udávají zrnitou strukturu zji­stitelnou pohmatem přes kůži. Tyto lalůčky se skládají z několika dalších menších primárních lalůčků. Každý primární lalůček má uprostřed nitrolalůčkový neboli intralobulární vývod, kterým začínají vývodné cesty. Do tohoto nitrolalůčkového vývodu zasahují díky krátkým sekrečním tubulům sekreční alveoly produkující mléko (obr.2) (Marvan a kol., 2007). Mléčné alveoly jsou koncové úseky žláz (Köenig et Liebich, 2002). Jedná se o malé struktury váčků hroznovitěho tvaru, které vy­ústí­jí do sekrečních tubulů nazývaných jako alveolární tubuly. Alveoly jsou spolu s alveolárními tubuly vystlány jednovrstevným sekrečním epitelem (Aspinall et Cappello, 2015) upevněným na tenkou vrstvu bazální membrány z argyrofílních a kolagenních vláken (Novotný a kol., 1966). Výška epitelu se v závislosti na fázi sekrece cyklicky mění. Ve fázi tvorby a hromadění mléka se sekreční epitel zvyšuje na epitel cylindrický. Po vypuzení mléka se snižuje na epitel kubický až dlaždicový. Okolo alveolů a alveolárních tubulů jsou rozmístěné myoepiteliální košíčkové buňky, jejichž funkcí je svými kontrakcemi napomáhat vypuzení mléka do vývodných cest (Marvan a kol., 2007).



Obr. 1 Schéma průřezu mléčné žlázy feny: 1. tělo mléčné žlázy, 2. struk mléčné žlázy, 3. soubor lalůčků s vývodnými kanálky, 4. mlékojem, 5. strukový kanálek (Kolda a Komárek, 1997).



Obr. 2 Mléčný alveolus s cévní pletení a myoepiteliálními buňkami (Reece, 2011).

Na mléčné jednotky navazuje systém vývodných cest se zakončením na struku (*papilla mammae*). Vývodný systém je mnohočetně rozvětvený dutinový systém, který spojuje sekreční parenchym s vyústěním na struku (*ostium papillare*). Drobné alveolární kanálky se spojují a vytvářejí větší nitrolalúčkové vývody (Colville et Bassert, 2016). Po výstupu z primárních lalůčků se nitrolalúčkové vývody spojují se sousedními vývody a vytvoří silnější mezilalúčkové vývody, které se opět spojují a vznikají silnější mlékovody. Propojením silnějších mlékovodů vznikne několik hlavních mlékovodů, které vyúsťují do mlékojemu (Marvan a kol., 2007). V nitrolalúčkových a mezilalúčkových vývodech se nachází jednovrstevný kubický epitel. V silnějších mlékovodech se zvyšuje na jednovrstevný cylindrický a v hlavních mlékovodech je pak přítomen dvouvrstevný cylindrický epitel (Koenig et Liebich, 2002). Vývodný systém má tak díky rozvětvení jednotlivých tubulů podobu stromu (Colville et Bassert, 2016) a svým uspořádáním odpovídá uspořádání do laloků a lalůčků. Z jednoho laloku mléčné žlázy (*lobus glandulae mammariae*) tak vtéká mléko do jednoho mlékovodu (Koenig et Liebich, 2002). Mlékojem neboli mléčná cisterna je dutina uložená ve spodním oddílu žláznatého tělesa (Marvan a kol., 2007). Vystýlá jej sliznice z dvouvrstevného cylindrického epitelu, která nasedá na pojivovou část intersticiálního vaziva tvořeného elastickými a kolagenními vlákny a buňkami hladké svaloviny (Novotný a kol., 1966). Rozlišujeme na něm distální část uloženou ve struku (*pars papillaris sinus lactiferi*) a žláznovou proximální část (*pars glandularis sinus lactiferi*) uloženou uvnitř těla mléčné žlázy vytvářející dutinu (Koenig et Liebich, 2002). Do vzniklé dutiny vyúsťují mlékovody (Marvan

a kol., 2007) a dochází tak zde ke shromažďování mléka (Colville et Bassert, 2016). Distální a proximální část mlékojemu jsou od sebe oddělené pomocí Fürstenbergovy rozety (Köenig et Liebich, 2002).

Každý mammární komplex je ventrálně zakončen strukem (Marvan a kol., 2007). U feny je struk drobný, 5-15 mm dlouhý, ke hrotu kuželovitě zkosený a na hrotu plochý. Jsou zde uloženy strukové části 10-15 mlékojemů. Na strukovém hrotu vyúsťuje 10-20 strukových kanálků (Najbrt a kol., 1982). V množství vyústění otvorů na strucích existuje vysoká rozmanitost (Colville et Bassert, 2016). Na distálním konci struku se nachází jemná bezchlupá kůže, na základně struku jsou přítomny jemné chlupy doprovázeny mazovými a potními žlázkami (Evans et Lahunta, 2013). Pod kůží se nachází cévní vrstva, ve které jsou uloženy svalové snopce tvořící svěrač. Dále se zde nachází elastická vlákna, krevní a lymfatické cévy (Najbrt a kol., 1982). Strukový kanálek vystýlá kutánní sliznice dlaždicového epitelu (Novotný a kol., 1966).

3.1.2.1 Cévní zásobení

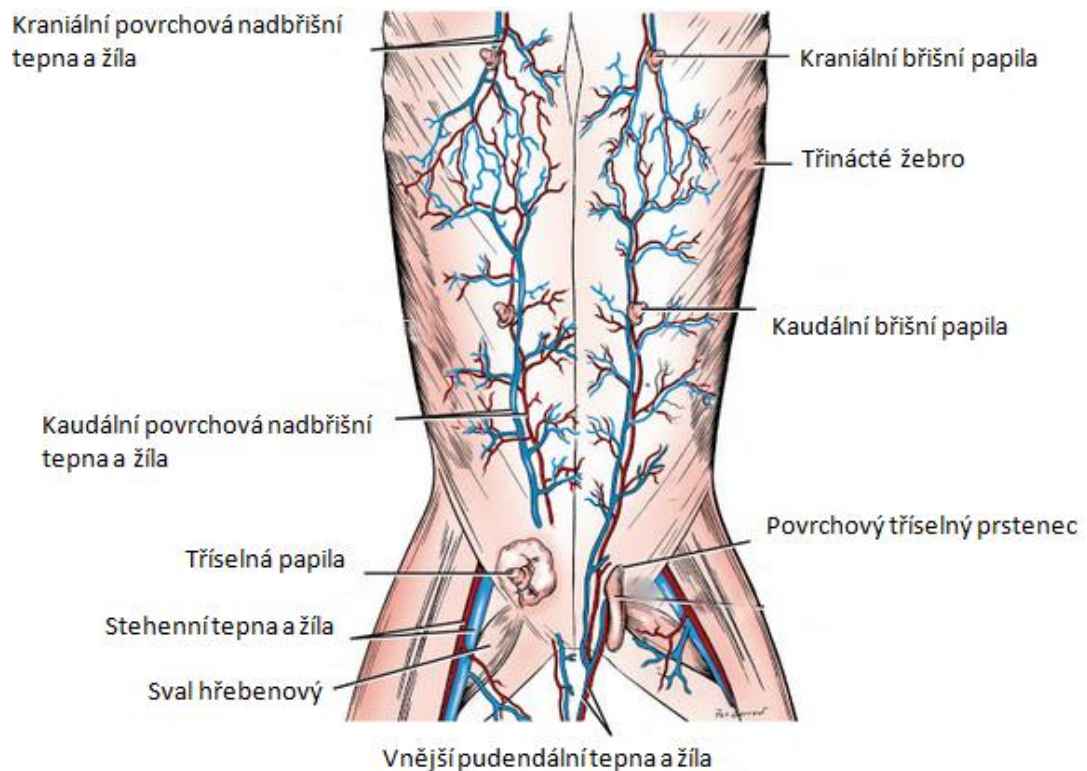
U druhů, které mají thorakoinguinální uložení mléčné žlázy, mezi které patří také fena, se na jejím cévním zásobení podílí zevní stydká tepna (*arteria pudenda externa*) spolu s dalšími cévami. Jedná se o orgán, který je velmi bohatě zásoben krví (Černý, 2002) a důsledkem toho je silně vaskularizován. Schematické zobrazení povrchového krevního zásobení mléčné žlázy fen je znázorněno na obr. 3 (Evans et Lahunta, 2013).

Kraniální a kaudální hrudní mléčné žlázy jsou zásobovány krví z prsních větví (*rami mammarii*) (Černý, 2002). Jedná se o perforující větve odstupující z vnitřní hrudní tepny (*arteria thoracica interna*). Prsní větve (*rami mammarii*) procházejí hrudní stěnou přes interkostální prostory (Evans et Lahunta, 2013) a větví se v parenchymu hrudních žláz (Černý, 2002). Hrudní mléčné žlázy jsou v malé míře zásobovány ještě ventrálními mezižeberními tepnami (*arteriae intercostales ventrales*), zevní hrudní tepnou (*arteria thoracica externa*) (Černý, 2002) a větvemi odstupujícími z hrudní laterální tepny (*arteria thoracica lateralis*) (Köenig et Liebich, 2002).

Obě břišní mléčné žlázy- kraniální i kaudální a tříselné žlázy jsou zásobeny z prsních větví (*rami mammarii*) povrchové nadbřišní tepny (*arteria epigastrica superficialis*) odstupující z kraniální nadbřišní tepny (*arteria epigastrica cranialis*) (Evans et Lahunta, 2013), dále pak kaudální nadbřišní tepny (*arteria epigastrica caudalis*), kraniální břišní tepny

(*arteria abdominalis cranialis*) a hluboké kyčelní tepny (*arteria circumflexa ilium profunda*) (Černý, 2002).

Žíly mléčné žlázy feny probíhají paralelně s tepnami. Hlavními žilami mléčné žlázy jsou kraniální a kaudální povrchová nadbřišní žíla (*vena epigastrica cranialis superficialis* et *vena epigastrica caudalis superficialis*). Odvod krve z kraniálních a kaudálních hrudních mléčných žláz zajišťuje povrchová kraniální nadbřišní žíla (Evans et Lahunta, 2013), která ústí do kraniální nadbřišní žíly (*vena epigastrica cranialis*). Kraniální nadbřišní žíla pak odvádí krev do vnitřní hrudní žíly (*vena thoracica interna*) (Köenig et Liebich, 2002). Z břišních a tříselných mléčných žláz sbírá krev povrchová kaudální nadbřišní žíla (Evans et Lahunta, 2013) a odvádí ji do kaudální nadbřišní žíly (*vena epigastrica caudalis*), která vyúsťuje do zevní stydké žíly (*vena pudenda externa*). Mezi povrchovou kraniální a kaudální nadbřišní žilou se nacházejí funkčně důležité anastomózy (Köenig et Liebich, 2002).

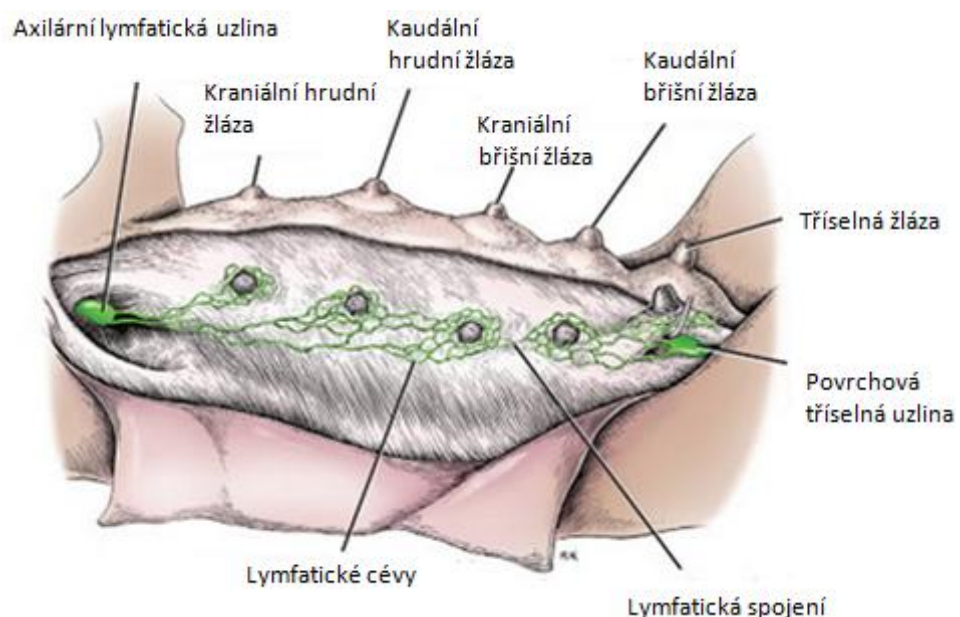


Obr.3 Schéma povrchového krevního zásobení mléčné žlázy (Evans et Lahunta, 2013).

3.1.2.2 Lymfatický systém

Z mléčné žlázy je lymfa odváděna do regionálních lymfatických uzlin (Köenig et Liebich, 2002). Každý mammární komplex má svůj vlastní plexus lymfatických kanálků, které anastomózují a obepínají základnu struku. Lymfatický plexus je uložen v parenchymu,

v podkoží a ve struku. Z každého žláзовého plexu vychází jeden až tři hlavní lymfatické kanálky, které povrchově procházejí k nejbližšímu lymfatickému uzlu (obr. 4) (Evans et Lahunta, 2013). Z kraniálních hrudních mammárních komplexů odtéká míza do axilárních lymfatických uzlin (*lymphodi axillares*). V některých případech je také možný její odtok z kraniálních hrudních komplexů do preskapulárních lymfatických uzlin (*lymphonodus cervicalis superficialis*). Z kaudálních hrudních mammárních komplexů se lymfa odvádí do axilárních lymfatických uzlin. Z kraniálních břišních komplexů může míza odtékat do axilárních lymfatických uzlin a také do povrchových tříselných lymfatických uzlin (*lymphodi inguinales superficiales*) (Köenig et Liebich, 2002). Z kaudálních břišních mammárních komplexů se lymfa odvádí do lymfatických sítí tříselné mléčné žlázy, do povrchové tříselné lymfatické uzliny (Evans et Lahunta, 2013) a také do středních kyčelních uzlin (*lymphodi iliaci mediales*) (Köenig et Liebich, 2002). Tříselná mléčná žláza má rozsáhle propletený lymfatický plexus, který se odvádí do sousední povrchové tříselné uzliny. Lymfatické buňky axilární mízní uzliny se mohou připojit k lymfatickým buňkám kaudální břišní žlázy a následně odvádět lymfu do povrchové tříselné uzliny (Evans et Lahunta, 2013). Mezi lymfatickým systémem mléčné žlázy a cévním systémem existují přímé vazby, které představují přímé cesty pro metastáze nádorů. I když neexistují mezi pravou a levou mléčnou lištou žádné přímé lymfatické spoje, Evans et Lahunta (2013) uvádějí, že existuje spojení mezi pravou a levou povrchovou axilární lymfatickou uzlinou a pravou a levou tříselnou lymfatickou uzlinou.



Obr. 4 Zobrazení lymfatického systému mléčné žlázy u feny (Evans et Lahunta, 2013).

3.1.2.3 Inervace mléčné žlázy

Inervaci mléčné žlázy zajišťují senzitivní nervy kůže a struků a dále také autonomní nervy - sympatikus a parasympatikus (Köenig et Liebich, 2002). Nervová vlákna mezižeberních nervů a nervů bederní pleteně probíhají do žláznatého parenchymu, kůže struků a hladké svaloviny struků a celé mléčné žlázy (Withrow, 1975).

Kraniální hrudní žlázy jsou senzitivně a autonomně inervovány laterální kožní větví 4., 5. a 6. mezižeberního nervu (*nervi intercostales*) (Köenig et Liebich, 2002). Kaudální hrudní mléčnou žlázu inervují laterální kožní větve 6. a 7. mezižeberního nervu. Břišní a tříselné žlázy jsou inervovány z *n. genitofemoralis* a ventrálními kožními větvemi prvních tří bederních nervů - *n. iliohypogastricus cranialis et caudalis* a *n. ilioinguinalis* (Evans et Lahunta, 2013).

Senzitivní inervaci kůže a struků představuje aferentní rameno neurohumorálního reflexního oblouku, který je významný hlavně při zahájení a udržení sekrece mléka (Köenig et Liebich, 2002).

3.1.3 Fyziologie mléčné žlázy

Mléčná žláza neboli *mamma* produkuje kolostrum a mléko potřebné pro výživu nově narozených mláďat během nejdůležitějších prvních hodin, dnů a týdnů života (Colville et Bassert, 2016). Proces, při kterém dochází k tvorbě mléka a k jeho vylučování se nazývá laktogeneze (Reece, 2011).

Mléko se v mléčné žláze začíná tvořit ke konci gravidity (Colville et Bassert, 2016) v mléčných alveolech. První fáze tvorby mléka spočívá ve zvyšování enzymatické aktivity v sekrečních buňkách alveolů a v diferenciaci jejich buněčných organel (Cibulka a kol., 2004). V době porodu a v poporodním období dochází ve druhé fázi k bohaté sekreci všech mléčných komponentů. V této fázi je zvýšená sekrece estrogenů, prolaktinu a adrenokortikotropního hormonu ACTH, který stimuluje sekreci glukokortikoidů (Reece, 2011). Některé mléčné komponenty jsou syntetizovány v buňkách mléčných alveolů, jiné přestupují z krve. Mnoho prekurzorů mléčných komponentů syntetizují játra a za pomoci krve se transportují do mléčných alveolů. K sekreci mléka je tak zapotřebí intenzivní prokrvení žlázy (Cibulka a kol., 2004). Smith (1999) ve své knize uvádí, že ke vzniku 1 litru mléka proteče mléčnou žlázou feny okolo 400 litrů krve. Ejekci mléka z mléčných alveolů zajišťují myoepitelové košíčkovité buňky. Ty jsou rozmístěné okolo alveolů a vývodů mléčné žlázy. Po stimulaci struku mláďetem dochází k uvolnění neurohypofyzárního hormonu oxytocinu,

který způsobí kontrakce myoepitelových košíčkovitých buněk. Díky kontrakcím myoepitelových buněk dojde ke zvýšení tlaku a k vypuzení mléka z alveolů (Reece, 2011). Mléko odtéká nitrolalúčkovými vývody, které se po výstupu z primárních lalůček navzájem propojují v silnější mezilalúčkové vývody. Na mezilalúčkové vývody navazují silnější mlékovody, jejichž propojením vznikají hlavní mlékovody s vyústěním do mlékojemu (Najbrt a kol., 1982).

3.1.3.1 Hormonální profil

Stejně tak jako růst a vývoj mléčné žlázy je i její aktivita řízena hormonálně (Munson et Moresco, 2007).

3.1.3.1.1 Estrogeny

Estrogeny savců patří mezi steroidní hormony produkované folikuly ve vaječnících, placentou a kůrou nadledvin (Reece, 2011). Estrogeny jsou zodpovědné za morfologické a behaviorální změny (Colville et Bassert, 2016). Mezi jejich funkce patří buněčná proliferace, růst tkání a sexuální chování (Reece, 2011). Stimulují růst žláz endometria (Reece, 2011), podporují počáteční rozvoj mléčné žlázy v období puberty (Aspinall et Cappello, 2015), vývoj alveolů a vývodných kanálků mléčné žlázy (Colville et Bassert, 2016) a ukládání tuku ve žláze (Budras et al., 2007). Zvýšená koncentrace estrogenů nastává při dozrávání vajíčka ve folikulární fázi (Munson et Moresco, 2007). Estrogeny také působí negativní zpětnou vazbou na adenohipofýzu, čímž zabraňují další sekreci folikulostimulačního hormonu FSH a dalšímu rozvoji folikulů (Aspinall et Cappello, 2015). I když jsou estrogeny nezbytné pro správný vývoj mléčné žlázy, díky jejich proliferačnímu účinku na epitel a následné zvýšené mitotické aktivitě mohou poskytnout podmínky pro maligní transformaci. Dále transkripčně regulují několik jaderných protoonkogenů, což naznačuje přímý vliv estrogenů na karcinogenezi. Estrogeny jsou tak považovány za promotory tumorů mléčné žlázy (Sorenmo et al., 2000).

3.1.3.1.2 Progesteron

Progesteron je steroidní hormon (Reece, 2011) produkovaný žlutým tělískem (*corpus luteum*), které se vyvíjí z prázdného folikulu po ovulaci (Colville et Bassert, 2016). Dále jej produkuje placenta a kůra nadledvin (Reece, 2011). Funkce progesteronu spočívá v přípravě reprodukčního traktu na graviditu a napomáhá jejímu udržení. Zároveň se podílí na rozvoji alveolů mléčné žlázy během gravidity (Aspinall et Cappello, 2015) a napomáhá přípravě dělohy pro implantaci oplodněného vajíčka (Colville et Bassert, 2016). Během gravidity

potlačuje vysoká koncentrace progesteronu účinek prolaktinu a tím zabraňuje předčasnému zahájení laktace (Munson et Moresco, 2007). Mezi další funkce progesteronu patří podpora růstu endometria, stimulace sekrece vejcovodu a endometriálních děložních žláz nutných pro výživu embrya a zabraňuje kontrakcím dělohy během gravidity. Progesteron často působí společně s estrogény, jejichž předběžné působení je potřebné pro nabuzení cílové tkáně pro přijetí signálu z progesteronu. Koncentrace progesteronu také svou negativní zpětnou vazbu ovlivňuje sekreci FSH a LH z adenohipofýzy (Reece, 2011).

3.1.3.1.3 Prolaktin (LTH)

Prolaktin je zástupce peptidických hormonů uvolňovaných z adenohipofýzy (Mol et al., 1997) v poslední třetině gravidity. Stimuluje vývoj mléčné žlázy (Aspinall et Cappello, 2015), napomáhá spouštět a udržovat laktaci (Colville et Bassert, 2016). Po zahájení laktace je prolaktin uvolňován tak dlouho, dokud dochází ke stimulaci struku mládětem. Po odstavení mláďat se sekrece prolaktinu zastaví, zastaví se mléčná produkce, dojde k vysušení mléčné žlázy a k její involuci (Colville et Bassert, 2016).

3.1.3.1.4 Růstový hormon (GH)

Růstový hormon je zodpovědný za správný růst a vývoj mléčné žlázy (Martí, 2009). Funguje jako zprostředkovatel pro přísun živin z tělních tkání nutných pro syntézu mléka (Reece, 2011). Ke své činnosti potřebuje specifický receptor GHR ze skupiny cytosinů (Mol et al., 1997).

3.1.3.1.5 Oxytocin

Oxytocin je peptidický hormon (Reece, 2011) uvolňovaný z neurohipofýzy (Aspinall et Cappello, 2015). Oxytocin proniká do mléčné žlázy, kde způsobuje kontrakce myoepiteliálních buněk rozmístěných okolo mléčných alveolů a kanálků a tím dochází k vypuzení mléka (Colville et Bassert, 2016).

3.2 Nádorové bujení na mléčné žláze feny

Dle Argyla et al. (2008) jsou nádorová bujení jednou z hlavních příčin úmrtnosti domácích zvířat. Nádorové bujení mléčné žlázy patří mezi nejčastější nádorová onemocnění feny (Simon et al., 2009). V oblastech, ve kterých se v časném věku 8 týdnů až 12 měsíců provádí preventivní ovariohysterektomie se incidence tohoto onemocnění snižuje (Sorenmo et al., 2011). V zemích, které neprovádějí preventivní ovariohysterektomii, mezi které patří

například Itálie, se incidence nádorů mléčných žláz odhaduje až na 70 % ze všech nádorových onemocnění (Merlo et al., 2008). Dle Sleeckx et al. (2014) představuje nádorové bujení mléčné žlázy více než 40 % ze všech možných nádorových onemocnění. Niemand et Sutter (1996) ve své knize uvádějí, že tato hodnota dosahuje až 52 %. Podle Meutena (2002) je stanovení poměru maligních a benigních nádorů obtížné, neboť obzvláště malé benigní nádory nejsou veterinárním lékařem zpozorovány nebo nejsou chirurgicky odstraněny. Na základě histologických a biologických kritérií lze odhadnout, že přibližně 30 % chirurgicky odstraněných nádorů mléčné žlázy je maligních (Meuten, 2002). Ze 70 % bývá častěji postižena kaudální část mléčné žlázy (Straw, 2005) a to z důvodu větší velikosti kaudálních mammárních komplexů. Vzhledem k větší velikosti těchto komplexů je zde také větší množství somatických buněk a je tak zvýšená pravděpodobnost, že tyto buňky mohou vygenerovat nádor (Martí, 2009).

Na rozdíl od fen, u kterých je vznik nádorového bujení na mléčné žláze poměrně častým jevem, se u psů jedná o ojedinělé onemocnění. Jejich výskyt je spojován v souvislosti s tvorbou nádorů na hormonálně aktivních varlatech (Niemand et Sutter, 1996).

3.2.1 Obecná onkologie

Lékařský obor zabývající se diagnostikou, léčbou nádorových onemocnění a jejich prevencí se nazývá onkologie (Vorlíček a kol., 2006). Rozvoj nádorového onemocnění je složitý několikastupňový proces (Klener et Klener, 2013), který zahrnuje akumulaci změn nebo chyb v buněčné DNA (Morris et Dobson, 2008).

Novotvary jsou definovány jako tkáň s abnormálním nekoordinovaným růstem, které se vyvíjejí rychleji než tkáň sousední. Mohou být benigního či maligního původu, avšak termín „rakovina“ se užívá pouze pro maligní růst. Neoplastické buňky se od normálních buněk liší nekontrolovatelnou proliferací, která je nezávislá na požadavku na nové buňky. Dále pak narušenou buněčnou diferenciací a změnou buněčné komunikace a adheze (Morris et Dobson, 2008). Nádory vznikají akumulací mutací, které způsobují poruchu buněčné proliferace a genetické integrity v somatické buňce (Withrow et al., 2012). Genetické změny se mohou vyskytovat už v buňkách zárodečných linií, v takovém případě mohou být přítomny ve všech buňkách těla už při narození. Častěji se objevují spontánně jako součást procesu stárnutí. K akumulaci těchto spontánních mutací dochází relativně pomalu, často je však urychlena díky kritickým faktorům (Morris et Dobson, 2008), jako jsou například viry, mutagenní chemické látky a záření (Meuten, 2002). Kroky vedoucí k neoplastické transformaci buňky zahrnují narušení genů, které řídí buněčný růst a diferenciaci. Tyto

specifické geny mohou být aktivovány, v takovém případě se jedná o onkogeny. Mohou být inaktivovány - ty se označují jako nádorové supresorové geny nebo může být pozměněna jejich úroveň (Morris et Dobson, 2008).

Geny, které podporují buněčný růst, se nazývají protoonkogeny (Alberts et al., 2005). Jedná se o geny, které kódují proteiny podílející se na regulaci buněčného růstu a proliferaci. Mutace těchto genů tedy způsobují pozitivní růst a proliferaci vedoucí k nekontrolovanému růstu buněk (Meuten, 2016). Ve svém přirozeném stavu nemají protoonkogeny transformační potenciál k tvorbě nádoru (Argyle et al., 2008), pokud však dojde k poruše struktury genu, mohou změnit svou buněčnou funkci a transformovat se na onkogeny (Meuten, 2016).

Mechanismy aktivace protoonkogenů na onkogeny zahrnují:

- Chromozomální translokace – protoonkogeny jsou translokovány v genomu z jednoho chromozomu na jiný a u protoonkogenů tak může dojít k pozměnění funkce (Argyle et al., 2008). Při translokaci protoonkogenů vzniká abnormální hybridní gen, který kóduje messenger RNA (mRNA), která obsahuje informace z obou genů. Když je tato informace z mRNA přeložena, vzniká hybridní protein nazývaný jako fúzní protein. V tomto případě je fúzním proteinem aktivní onkoprotein (Meuten, 2016).
- Amplifikace genů.
- Bodové mutace - jednoduché změny sekvence protoonkogenů v sekvenci DNA, které vedou k tvorbě abnormálních proteinů (Argyle et al., 2008). Poškození jednotlivých nukleotidů bodovými mutacemi je nejběžnější strukturální změnou postihující protoonkogeny. Působí tak například některé formy záření a chemické karcinogeny. Mutace jednoho nukleotidu může vést k začlenění nové aminokyseliny do proteinu, a pokud je tato aminokyselina vhodně lokalizována, může být aktivita proteinu změněna (Meuten, 2016).
- Virová inserce - vložení virových elementů způsobujících nádor do genomu buňky vede ke změně protoonkogenní funkce, která transformuje protoonkogen na onkogen (Argyle et al., 2008).

Opakem protoonkogenů jsou antionkogeny (Alberts et al., 2005). Jejich úlohou je za normálních okolností inhibice buněčného růstu a proliferace (Argyle et al., 2008). V případě, že jsou nádorové supresorové geny inaktivovány, buňky ztrácejí regulační kontrolu buněčné proliferace (Meuten, 2002).

Protoonkogeny a antionkogeny také ovlivňují programovanou buněčnou smrt apoptózu (Alberts et al., 2005). Při apoptóze jsou vlivy těchto genů opačné. Zatímco protoonkogeny buněčnou smrt inhibují, antionkogeny ji stimulují. V případě, že dojde k útlumu jednoho z genů, vzniká dysbalance mezi tvorbou buněk nových a zánikem buněk starých. Aktivované protoonkogeny a inaktivované antionkogeny způsobí nekontrolovatelnou tvorbu nádorového bujení (Silbernagl et al., 2012).

Withrow et al. (2012) uvádějí, že jsou nádory uspořádány dle určité hierarchie do subpopulace buněk, které umožňují zachovat nebo získat kapacitu pro svou obnovu. Jsou zodpovědné za vznik a udržení nádoru (Withrow et al., 2012). Dle Argyle (2007) obsahuje seskupení nádorových buněk malé procento kmenových buněk, které se označují jako tumorogenní. Pro tyto tumorogenní buňky je typická schopnost nekonečné sebeobnovy a jsou odpovědné za růst tumoru. Kmenové tumorogenní buňky se vyznačují vysokou rezistencí, která je způsobena možností oprav DNA a také tím, že se tyto tumorogenní buňky obvykle vyskytují v G fázi buněčného cyklu (Klener et Klener, 2013). Z tohoto důvodu jsou chemoterapeutické léky zaměřené na fáze cyklu (Withrow et al., 2012).

Růst nádoru začíná klonálně z jedné jediné buňky, která prošla neoplastickou transformací. Zpočátku jsou všechny buňky v neoplastické hmotě identické, ale kvůli genetické nestabilitě získávají nádorové buňky genetické a epigenetické změny, které způsobují heterogenitu tumoru (Meuten, 2016). Aby nádorové buňky rostly, vyžadují nepřetržitý přísun kyslíku a živin. Velmi důležitá je také tzv. angiogeneze (Krška a kol., 2014), neboli přirozená novotvorba cév. Jedná se o proces, který se za normálních fyziologických okolností podílí na hojení ran a fraktur a na vývoji embrya. Nádorové bujení může bez angiogeneze dosáhnout maximální velikosti 1-2 mm³. Do této doby je přísun živin a kyslíku zajišťován difuzí. Když nádor dosáhne průměru 0,5 mm je už difuze nedostatečná. Nádor se stává nestabilním, dochází k mutacím a k utlumení antiangiogenního trombospondinu (Lukešová a kol., 2006). Tímto dochází k narušení rovnovážného stavu mezi faktory angiogenními a antiangiogenními (Krška a kol., 2014). Tento nerovnovážený stav označovaný jako angiogenní „switch“ iniciuje proces angiogeneze (Lukešová a kol., 2006). Mezi faktory, které se na angiogenezi podílejí, patří například chemokiny, cytosiny, estrogenní hormony, enzymy a oligosacharidy. Významný vliv má angiogeneze pro šíření sekundárních nádorů – metastáz (Stříteský, 2001).

Jednou z významných vlastností nádorového bujení je schopnost unikat a odolávat obranným mechanismům hostitele. Díky transformacím se stávají téměř nesmrtelnými,

mohou žít bez časového omezení a mají sníženou závislost na metabolických procesech hostitele (Halouzka a kol., 2004).

3.2.2 Etiologie

Na vzniku a vývoji nádorů mléčné žlázy má vliv mnoho faktorů, mezi které patří především plemeno, věk, genetické predispozice, hormonální působení (Sleeckx et al., 2011). Dále pak například chemické faktory a chronické záněty (Morris et Dobson, 2008). Pro nádorové onemocnění mléčné žlázy feny je typickým příkladem starší pohlavně intaktní fena nebo fena kastrovaná v pozdním věku s hmatatelnými nádory na mléčné liště (Sorenmo et al., 2011).

3.2.2.1 Plemeno a genetické predispozice

Nádorová onemocnění se mohou projevit u kteréhokoliv plemene (Sorenmo et al., 2011), častěji se však vyskytují u čistokrevných psů (Sleeckx et al., 2011). Podle Sorenma et al. (2011) mají zvýšené predispozice k výskytu nádorů mléčné žlázy angličtí špringeršpanělé, angličtí setři, pointři, kokršpanělé, němečtí ovčáci a afgánští chrti. Z malých plemen to jsou především čivavy, maltézští psíci, jezevčáci, biglové, west highland white teriéři, bišonci a yorkshirští teriéři (Sorenmo et al., 2011). Mezi faktory ovlivňující výskyt nádorového onemocnění patří také příbuzenská plemenitba. Psi, kteří mají vysoký koeficient inbreedingu, jsou postiženi častěji než kříženci (Ferguson, 1985).

3.2.2.2 Věk

Jedním z nejdůležitějších faktorů v problematice nádorů mléčné žlázy je věk (Sorenmo et al., 2011). Nádorové onemocnění mléčné žlázy postihuje nejčastěji pohlavně intaktní feny ve středním až pozdním věku 6 až 11 let (Withrow et al., 2012). Dle Sleeckx et al. (2011) se hlášený průměr pohybuje v rozmezí 8-10 let. Sorenmo et al. (2011) ve své knize uvádí studii, která prokázala věkový rozdíl mezi nástupem maligních a benigních nádorů. Zatímco u psů s maligním nálezem se průměrný věk pohyboval okolo 9,5 let, u psů s nezhoubným nádorem byl průměrný věk 8,5 let (Sorenmo et al., 2011).

3.2.2.3 Hormonální působení

Nádory mléčné žlázy se vyskytují téměř výhradně u fen, u psů jsou ojedinělé (Moulton, 1978) a to z důvodu absence potřebné směsi hormonů ke správnému vývoji žlázy u

samčího pohlaví (Colville et Bassert, 2016). Vývoj nádorů mléčné žlázy je úzce spojen s produkcí samičích hormonů estrogenů a progesteronu (Morris et Dobson, 2008). Mléčná žláza je řízena hormonálním profilem, který reguluje počáteční rozvoj mléčné žlázy při pohlavním zrání, cykličnosti a březosti (Moulton, 1978). Některé hormony mohou ovlivňovat vývoj novotvarů zvýšením replikace buněk a jejich progresí (Morris et Dobson, 2008). Za normálních fyziologických podmínek je růst mammární tkáně stimulován ovariálními steroidními hormony (Sleekx et al., 2011). Estrogeny spolu s progesteronem zvyšují růstovou frakci a epiteliální proliferaci mléčné žlázy. To může vést k nahromadění spontánních mutací a k následnému rozvoji neoplasií (Sorenmo et al., 2000). Nejintenzivnějším vývojem prochází mléčná žláza v průběhu metestru, kdy dochází k proliferaci kanálků a alveolů. Během této fáze vytvářejí alveolární buňky tukové kapénky a v každém alveolárním lumenu je vidět malé množství sekretu. Pokud zvíře nezabřezlo, dochází v tomto okamžiku k involuci mléčné žlázy charakterizované zmenšením laloků, proliferací pojivové tkáně obklopující každý lalok a degenerací epiteliálních buněk (Moulton, 1978). Tento stav nastává při každém estrálním cyklu, díky čemuž je fena postupem času více náchylná ke vzniku novotvarů (Sleekx et al., 2011). Na cílových buňkách se nacházejí receptory pro steroidní a peptidové hormony (Svoboda a kol., 2001). Estrogenové a progesteronové receptory byly také identifikovány na 40-70 % psích novotvarů (Morris et Dobson, 2008). Zhruba 44 % novotvarů má receptory pro estrogen i progesteron a 50 % novotvarů má receptory pouze pro estrogeny (Svoboda et al., 2001). Tyto steroidní hormony mají pravděpodobně primární účinek na cílové buňky během raných stádií karcinogeneze (Withrow et al., 2012), zatímco u stádií pozdní karcinogeneze jsou buňky novotvarů steroidními hormony ovlivňovány minimálně (Svoboda a kol., 2001).

K odstranění hormonálních výkyvů, které ovlivňují vznik novotvarů na mléčné žláze, lze vhodně využít rané ovariohysterektomie (Morris et Dobson, 2008). U fen, které nepodstoupily ovariohysterektomii je nález novotvarů mléčné žlázy až 4x častější oproti fenám kastrovaným (Withrow, 1975).

Se zvýšeným rizikem vzniku nádorů mléčné žlázy také souvisí farmakologické podávání hormonů estrogenů a progestinů (Sorenmo et al., 2011), které se využívají k prevenci hárání (Sleekx et al., 2011). Dle Sorenma et al. (2011) se u fen léčených progestiny rozvíjely převážně benigní nádory, zatímco u fen, kterým byla podávána kombinace estrogenů, a progestinů vznikalo podstatně více maligních nádorů.

3.2.2.4 Trauma, chronický zánět

Chronický zánět může vést k buněčným mutacím, které následně způsobují neoplastickou transformaci (Withrow et al., 2012).

3.2.2.5 Výživa

Jisté predispozice pro vznik nádorového bujení představuje také dietní strava založená především na mase, díky čemuž je strava bohatá na tuky (Munson et Moresco, 2007). Masová dieta vedoucí k obezitě ovlivňuje vznik hyperinsulinémie a zvýšení hodnot růstového faktoru IGF1. Tento stav způsobí nárůst koncentrace estrogenů a tím zvýší riziko vzniku nádorového onemocnění (Soremno, 2003).

3.2.3 Klasifikace a morfologie nádorů mléčné žlázy

Nejlepší metodou pro stanovení diagnózy a následné prognózy je biopsie s následným histopatologickým vyšetřením (Meuten, 2002). Biopsie umožňuje prozkoumat buněčné komponenty nádoru, jeho architekturu a vztah k sousedním tkáním (Morris et Dobson, 2008). Mikroskopické vyšetření nádorové tkáně umožňuje určit typ nádoru, přiřadit jej do vhodné skupiny a předpovědět biologické chování tohoto tumoru (Stříteský, 2001). Z důvodu ulehčení komunikace mezi jednotlivými veterinárními lékaři a patology, a také z důvodu zdokonalení péče o zvířata postižená nádorovým onemocněním vypracovala organizace WHO (World Health Organization) doporučení, sjednocující klasifikaci novotvarů na mléčné žláze. Nádorové bujení mléčné žlázy je zde klasifikováno na základě histologické struktury, morfologické charakteristiky a na základě biologických vlastností. Protože je stanovení histopatologické diagnózy a s ní související prognózy obtížné (Novotný a Halouzka, 2005), bylo pro rozdělení nádorů mléčné žlázy navrženo mnoho klasifikačních metod (Sleecx et al., 2011). Všechny klasifikační systémy jsou navrženy tak, aby stručně sdělovaly informace o tom, zda je tumor agresivní a jaká je pravděpodobnost, že dojde k napadení dalších tkání formou metastáz (Kiehl et al., 2016). Jeden z nejčastějších způsobů třídění tumorů v medicíně je založen na morfologickém vyšetření, při kterém se určuje typing, staging a grading tumoru (Halouzka a kol., 2004).

3.2.3.1 Klasifikace dle typu, rozsahu a stupně diferencovanosti tumoru

K posouzení nádorového bujení využíváme v medicíně systém, zohledňující typing – typ nádoru, staging – rozsah nádoru a grading – stupeň diferencovanosti neboli vyzrálosti nádoru (Vorreith, 1988).

3.2.3.1.1 Typing

Jedná se o určení histologického typu nádoru (Becker et al., 2005). Nádory lze rozdělit na základě druhu postižené tkáně a dle jejich chování (Vorreith, 1988).

Dle druhu postižené tkáně rozlišujeme nádory mezenchymové pocházející z vazivové pojivové tkáně – mezenchymu. V případě zhoubných – maligních nádorů hovoříme o sarkomech. Dále pak epiteliální nádory pocházející z epitelu, označované jako karcinomy, adenomy (Rejthar a Vojtěšek, 2002). Epiteliální nádory představují většinu nádorů mléčné žlázy (Bergman, 2007). Třetím typem jsou nádory smíšené (Niemand et Sutter, 1996). Na základě biologického chování lze nádory rozdělit na dvě primární skupiny a to na nádory benigní a maligní (Halouzka a kol., 2004).

Benigní tumory jsou vazivově opouzřené, obvykle homologní nádory organoidní stavby (Halouzka a kol., 2004), které rostou výhradně na jednom místě a nepostihují okolní tkáně (Weinberg, 2006). Intenzita jejich růstu je pomalejší oproti nádorům maligním (Halouzka a kol., 2004) a také nezakládají metastáze. Ačkoliv nejsou benigní nádory metastaticky aktivní, mohou vyvolávat lokální tlak, obstrukce nebo formovat léze zabírající prostor, příkladem takového nádoru je benigní nádor mozku (Withrow et al., 2012). V místě, kde není možné vtlačit okolní tkáně do volného prostoru, dochází k atrofiím a k narušení funkce těchto tkání (Stříteský, 2001). Benigní – nezhoubné nádory jsou pevné, oddělené od okolní tkáně a pod kůží jsou volně pohyblivé (Ferguson, 1985). Jsou složeny z dobře diferencovaných buněk uniformního vzhledu, z podpůrných trámců, cév a nádorového parenchymu (Halouzka a kol., 2004). Tendence jejich růstu je spíše expanzivní než invazivní (Morris et Dobson, 2008) a to z toho důvodu, že se rysy nádorových buněk příliš neliší od rysů zdravých buněk. Pro expanzivní růst je typické mechanické stlačení sousední tkáně rostoucím kohezním nádorem (Halouzka a kol., 2004). Benigní nádory mají předvídatelnější klinický průběh a obvykle nejsou životu nebezpečné (Morris et Dobson, 2008). Klopffleisch (2016) ve své knize uvádí, že většina benigních nádorů obsahuje estrogenové a progesteronové receptory. North et Banks (2009) se spolu s Morris et Dobson (2008) shodují, že přibližně 50 % nádorů vyskytujících se na mléčné žláze patří mezi nádory benigní.

Maligní neboli zhoubné nádory jsou obvykle heterologní (Goldschmidt et al., 2011) neohraničené novotvary (Morris et Dobson, 2001), pro které je typický invazivní a destruktivní způsob růstu a schopnost metastazovat na jiná místa v těle (Morris et Dobson, 2008). Jsou nepřesně ohraničené a z toho důvodu jsou obtížně odstranitelné. Obsahují atypické, polymorfní a mnohojaderné buňky. Typická je pro ně zvýšená mitotická aktivita (Goldschmidt et al., 2011). Zatímco přibližně 50 % mammárních nádorů je benigních, jsou maligní nádory zastoupeny cca ve 20-40 % (North et Banks, 2009). Histologická stavba maligního nádoru je závislá na stavbě původní tkáně (Halouzka a kol., 2014). Zatímco benigní nádory obsahují estrogenové a progesteronové receptory, maligní mammární nádory je obvykle nemají. To znamená, že jsou pravděpodobně nezávislé na vnějších hormonálních podnětech (Klopfleisch, 2016). Zhoubné nádory se projevují agresivním růstem a tvorbou metastáz (Halouzka a kol., 2014). Nádory mohou metastazovat dvěma způsoby. Buďto lymfatickou cestou do lokálních a regionálních lymfatických uzlin nebo cestou hematogenní. Tímto systémem je umožněn rozvoj sekundárních (dceřiných) nádorů - metastáz v ostatních orgánech. Sarkomy a melanomy obvykle metastazují hematogenním způsobem, zatímco karcinomy a nádory žírných buněk lymfatickou cestou (Morris et Dobson, 2008). Proces tvorby metastáz zahrnuje tři fáze, při kterých dochází k uvolnění, transportu a k usazení (Moulton et al., 1970). První fáze vzniku metastáz spočívá v oddělení nádorové buňky od primárního nádoru (Morris et Dobson, 2008). Nádorové buňky musejí být schopné mobilizovat a rozrušit tkáňové bariéry a tím získat přístup k cévním kapilárám. To vyžaduje sekreci proteolytických enzymů, růstových faktorů a například cytokinů. Tyto enzymy mohou být produkovány buďto samotnými nádorovými buňkami nebo zdravými buňkami stimulovanými nádorovými buňkami (North et Banks, 2009). Dále je nádorová buňka pomocí cév zanesena na nové místo, kde agreguje s krevními komponenty a fibrinem (Morris et Dobson, 2008). Poslední fází procesu tvorby metastáz je jejich usazení na cílové místo, kde zahájí tvorbu dceřiného tumoru (Moulton et al., 1970). Nádorové buňky se připojují na vaskulární endotel a produkují proteolytické enzymy, kterými rozrušují extracelulární matrix, díky čemuž pronikají do cílového místa (North et Banks, 2009). Nádorová buňka proniká do okolního parenchymu a zahajuje svůj růst. Během tohoto procesu musí uniknout obranným mechanismům hostitele (Morris et Dobson, 2008). Tímto způsobem vznikají další rakovinová ložiska. Metastáze je možné rozdělit na dva typy a to na metastáze selektivní a histohomologní. Histohomologní typ metastáz se tvoří na totožném typu tkáně jako primární nádor. Jsou tvořeny například kostními tumory. Metastáze selektivní se přichycují na jeden druh tkáně. Jejich příkladem jsou karcinomy prostaty, které je vytvářejí v obratlech (Krška a

kol., 2003). Častým místem pro metastáze jsou lymfatické uzliny (64 %), dále pak plíce (53 %), játra (13 %), ledviny (11 %), srdce (11 %) a kosti (10 %). Metastáze šířené lymfatickou cestou směřují ze dvou kraniálních párů do axilárních lymfatických uzlin a ze dvou kaudálních párů do tříselných lymfatických uzlin. Odtok od prostředního páru směřuje k axilárním nebo k tříselným lymfatickým uzlinám (Niemand et Sutter, 1996). Ve většině případů navodí buňka tzv. buněčný spánek, během něhož získává signály k iniciaci proliferace a následně k růstu. Metastáze jsou schopné zahájit vlastní angiogenezi a celý proces vzniku metastáz se tak může opakovat a mohou vznikat metastáze z metastáz (Khanna, 2005). Vzdálené metastáze mohou mít na svědomí až 90 % úmrtí (Krška a kol., 2014). Pro tento druh nádorů jsou tedy typické některé klinické příznaky jako je ulcerace, přilnutí k tkáním, intenzivní růst, neohraničenost, zánětlivost (Withrow, 1975).

Každému nádoru je dle WHO přiřazen osmimístný kód, lomený čísly 1-3, které poukazují na typ nádoru. Číslo 1 znamená, že je nádor benigní, číslo 2 je hraniční nádor a číslo 3 určuje maligní nádor (Vorreith, 1988).

3.2.3.1.2 Grading

Grading charakterizuje stupeň diferencovanosti neboli vyzrállosti tumoru (Vorreith, 1988). Hodnocení gradingu je založeno na posouzení morfologických kritérií nádoru, jako je stupeň buněčné diferenciaci, celularita, invazivita, mitotický index a nekróza. Nejjednodušší vyhodnocení pro stanovení vhodného stupně gradingu posuzuje pouze mitotický index nebo invazivitu (Meuten, 2002). Po určení těchto kritérií je daný nádor zařazen do určitého stupně gradingu, přičemž stupeň 1 znázorňuje dobře diferencovaný tumor. Stupeň 2 udává středně diferencovaný tumor a stupeň 3 je špatně diferencovaný tumor (Withrow et al., 2012).

Jednotlivé stupně diferencovanosti tumorů jsou znázorněny v tabulce č. 1. Bylo zjištěno, že stupně diferencovanosti poskytují spolehlivé prognostické informace (Withrow et al., 2012).

Vorreith (1988) udává, že čím méně je nádor vyzrálý, tím je obvykle více agresivní.

G _x	stupeň diferencovanosti nelze stanovit
G ₁	dobře diferencovaný
G ₂	mírně diferencovaný
G ₃	špatně diferencovaný
G ₄	nediferencovaný

Tab. 1 Stupně diferencovanosti tumorů (Konopásek a Petruželka, 1997).

3.2.3.1.3 Staging

Staging systém navržen Světovou zdravotnickou organizací (WHO) (Meuten, 2002) určuje rozsah nádoru (Vorreith, 1988), jeho umístění v těle, velikost a zda existují případné lokální nebo vzdálené metastázy (Kiehl et al., 2016). Rozsah nádorového bujení lze určit systémem TNM, kde písmeno T představuje velikost primárního tumoru, N značí postižení lymfatických uzlin a M znamená přítomnost vzdálených metastáz (Meuten, 2002). Klasifikační schéma systému TNM je shrnuto v tabulce č. 2. WHO staging systém je znázorněn v tabulce č. 3.

Primární tumor	
T ₀	žádný důkaz neoplasie
T ₁	nádor < 1 cm
T ₂	nádor o průměru 1-3 cm
T ₃	nádor o průměru > 3 cm
Postižení lymfatických uzlin	
N ₀	bez metastáz
N ₁	jednostranně založené metastázy
N ₂	oboustranně založené metastázy
Přítomnost vzdálených metastáz	
M ₀	bez vzdálených metastáz
M ₁	se vzdálenými metastázemi

Tab. 2 TNM klasifikace nádorového bujení (Sorensen et al., 2011).

WHO staging systém			
Stage	T	N	M
I.	T ₁	N ₀	M ₀
II.	T ₂	N ₀	M ₀
III.	T ₃	N ₀	M ₀
IV.	T _A (jakékoliv)	N ₁	M ₀
V.	T _A (jakékoliv)	N _A (jakékoliv)	M ₁

Tab. 3 WHO staging systém pro nádory mléčné žlázy (Argyle et al., 2008).

3.2.3.2 Klasifikace nádorového bujení dle WHO

3.2.3.2.1 Nádory benigní

Nádory nezhoubné, vznikající z buněk stromatu, epiteliálních a myoepiteliálních (Novotný a Halouzka, 2005).

Prostý adenom - poměrně vzácný, ohraničený nádor s tubulárním uspořádáním buněk a občasným zachováním sekreční funkce. U psů se může vyskytovat solidní prostý adenom s myoepiteliálními buňkami vřetenovitého tvaru (Novotný a Halouzka, 2005).

Komplexní adenom - nejčastější tumor mléčné žlázy u fen (Munson et Moresco, 2007) tvořený myoepiteliálními a epiteliálními limunálními buňkami. Typický je pro tento druh nízký index mitózy, vyšší stupeň gradingu, enkapsulace a absence nekrózy (Novotný a Halouzka, 2005).

Bazaloidní adenom - dobře ohraničený, nemetastazující tumor s palisádovým uspořádáním buněk. Je tvořen provazci epiteliálních monofonních buněk, které mohou keratinizovat. Na povrchu se nachází tenká bazální membrána (Novotný a Halouzka, 2005).

Fibroadenom - tumor tvořen luminálními epiteliálními buňkami a buňkami fibroblastů. Ve fibroadenommu mohou být přítomny také myoepiteliální buňky, jejichž přítomnost může stížit rozlišení od adenomu komplexního (Novotný a Halouzka, 2005).

Benigní smíšený tumor - jedná se o častý tumor, tvořený luminálními epiteliálními buňkami, myoepiteliálními buňkami s pravděpodobným výskytem buněk stromatu, které mohou podléhat metaplazii a tvořit kost, chrupavku a tukovou tkáň (Novotný a Halouzka, 2005). Dle Damascena et al. (2014) představují smíšené nádory 40-50 % benigních nádorů. Munson et Moresco (2007) uvádějí, že se jedná převážně o nádory myoepiteliálního původu. Typická je pro něho volná pohyblivost a potenciál pro změnu k malignitě (Moulton, 1978).

Duktální papilom - jedná se o vzácný nádor vyrůstající jako papiliformní nebo laločnaté výběžky slizničního epitelu v podobě komplexního nebo prostého adenomu ve vývodu žlázy (Novotný a Halouzka, 2005).

3.2.3.2.2 Nádory maligní

Maligní nádory tvoří zhruba 50 % novotvarů mléčné žlázy (Sleeckx et al., 2014).

Neinfiltrující in situ karcinom - jedná se o malé (Withrow et al., 2012), multicentrické, makroskopicky téměř nepozorovatelné léze (Novotný a Halouzka, 2005) vznikající v epitelu (Withrow et al., 2012). Neinfiltrující karcinom je tvořen jedním typem buněk, které nenapadají okolní tkáň (Novotný a Halouzka, 2005). Z důvodu, že nenapadá okolní tkáň a

nezakládá vzdálené metastáze je jeho prognóza oproti invazivnímu karcinomu mnohem lepší. Může však představovat rizikový faktor pro vznik invazivního karcinomu (Sánchez-Céspedes et al., 2015).

Prostý karcinom - karcinom tvořený jedním typem buněk – epiteliálními epiteliálními buňkami se silnou tendencí napadat sousední tkáň a cévy (Novotný a Halouzka, 2005). Typický je pro ně rychlý růst (Moulton, 1978). Doba přežívání u tohoto nádoru je 10-12 měsíců (Novotný a Halouzka, 2005).

Komplexní karcinom - vyznačuje se nádorovou proliferací epitelu a myoepiteliálních buněk a expanzivním růstem (Novotný a Halouzka, 2005). Dle Munson et Moresco (2007) se projevuje u psů častěji než u ostatních druhů savců. Doba přežívání komplexního karcinomu je cca 10 měsíců (Novotný a Halouzka, 2005).

Zvláštní typy karcinomů – kategorie, mezi které patří karcinom z vřetenovitých buněk, skvamocelulární dlaždicový karcinom, mucinózní karcinom a karcinom bohatý na lipidy (Novotný a Halouzka, 2005).

Karcinom z vřetenovitých buněk – u psů poměrně vzácný tumor. Je tvořen vřetenovitými buňkami obklopenými retikulárními vlákny (Novotný a Halouzka, 2005). Mají velká jádra a buňky, které produkují keratinové intracytoplazmatické tonofilamenty a mezibuněčné mosty s příležitostnou tvorbou různorodých ložisek dlaždicové epitelové diferenciaci (Goldschmidt et al., 2011). U tohoto typu nádoru je možné provést imunohistologickou reakci na keratin a vimentin, která je v případě karcinomu pozitivní. Tato reakce je prováděna pro rozeznání karcinomu od fibrosarkomu (Novotný a Halouzka, 2005).

Skvamocelulární dlaždicový karcinom – karcinom vznikající z dlaždicových buněk strukového kanálku a duktálních epiteliálních buněk. Jedná se o buňky, které musely podstoupit spinocelulární metaplazii s neoplastickou transformací (Goldschmidt et al., 2011). Výskyt je vzácný (Novotný a Halouzka, 2005), při napadení okolní tkáň se stávají vřetenovitými. Z tohoto důvodu mohou ztrácet některé z vlastností dlaždicovitých buněk (Tavassoli et Davilee, 2003).

Mucinózní karcinom – u psů vzácně se vyskytující nádor (Novotný a Halouzka, 2005) s produkcí intracelulárního a extracelulárního mucinu (Tavassoli et Davilee, 2003). Nádorové buňky mají polyedrický tvar a vakuolizovanou cytoplazmu (Novotný a Halouzka, 2005).

Karcinom bohatý na lipidy – u psů extrémně vzácný novotvar obsahující až 90 % neutrálních cytoplasmatických lipidů v neoplastické buňce (Tavassoli et Davilee, 2003).

Sarkom – velké, dobře ohraničené, tuhé nádory představující 10-15 % nádorů mléčné žlázy (Novotný a Halouzka, 2005). Díky potenciálu zakládat vzdálené metastáze nemají

sarkomy příliš dobrou prognózu (Antuofermo et al., 2007) a doba přežívání je cca 10 měsíců (Novotný a Halouzka, 2005). Dle Dobson et Lascelles (2011) tvoří metastáze 75 % sarkomů. Mezi nádory, které řadíme mezi sarkomy, patří osteosarkom a fibrosarkom (Straw, 2005).

Osteosarkom – dle Withrowa et al. (2012) se jedná o nejčastější mezenchymální tumor postihující mléčnou žlázu. Je tvořen neoplastickými buňkami, které produkují osteoid. Osteosarkom může obsahovat buď to jen kost, v takovém případě mluvíme o jednoduchém osteosarkomu. Nebo může být v kombinaci s chrupavkou a vazivem a ty označujeme jako kombinované (Novotný a Halouzka, 2005).

Fibrosarkom – sarkom tvořený vřetenovitými buňkami vytvářející retikulární a kolagenní vlákna, která jsou uspořádána buď paralelně, nebo chaoticky. Mohou být také uspořádána okolo cév jako v hemangiopericytomu (Novotný a Halouzka, 2005). Dle Goldschmidta et al. (2011) může vzniknout z již existujícího tumoru nebo z intersticiálního stromatu žlázy.

Karcinosarkom – pro karcinosarkomy je charakteristická tuhá konzistence a dobré ohraničení (Bergman, 2007). Dle Tavassoli et Davilee (2003) se jedná o velmi agresivní tumor, avšak jeho výskyt je podle Novotného a Halouzky (2005) minimální. Je tvořena buňkami podobnými maligním epitelovým buňkám a buňkami, které připomínají pojivovou maligní tkáň. Zakládat metastáze může sarkomová i karcinomová část. Průměrná doba přežívání činí 18 měsíců (Novotný a Halouzka, 2005).

Karcinom/sarkom vznikající v benigním tumoru – pokud se v benigním – nezhoubném nádoru nacházejí nodulární formace s neobvyklými buňkami, tzv. maligní komponenty, mohou tyto komponenty převýšit prvotní nezhoubný nádor (Novotný a Halouzka, 2005).

3.2.4 Léčba

Léčba a prognóza mamárních tumorů závisí na povaze a rozsahu nádoru (Morris et Dobson, 2008). Mezi možné metody léčby patří chirurgická a radiační terapie, chemoterapie (Novosad, 2003) a hormonální terapie (England et Heimendahl, 2012), která však není moc rozšířená (Withrow et al., 2012). Pro úspěšnou léčbu je nutné správně definovat histologický typ a stupeň nádoru, jeho velikost a rozsah (Morris et Dobson, 2008). Dle Feldmana et Nelsona (2004) je metoda léčby určena velikostí nádoru, jeho fixací k sousedním tkáním, množstvím lézí a vždy by měla být vybrána nejjednodušší metoda k jeho odstranění.

3.2.4.1 Chirurgická terapie

Nejčastějším (North et Banks, 2009) a nejúčinnějším prostředkem léčby většiny novotvarů je dle Morrisona et Dobsona (2008) jeho chirurgické odstranění, které představuje nejvyšší pravděpodobnost na vyléčení. Chirurgická terapie je primární metodou pro odstranění nádorů mléčné žlázy (England et Heimendahl, 2012), s výjimkou vzdálených metastáz a zánětlivých karcinomů (Meuten, 2002). Cílem chirurgické terapie je odstranění primárního tumoru a zabránění rozvoje sekundárních metastáz (Withrow et al., 2012). Užitím této terapie je možné ovlivnit průběh onemocnění a zvýšit tím kvalitu života zvířete (Fossum, 2007). Před samotným zákrokem je nutné provést klinické vyšetření zahrnující fyzické, hematologické a rentgenologické (RTG) vyšetření pro odhalení případných vzdálených metastáz (Meuten, 2002) a podle Withrowa (1975) také k dalšímu hodnocení dýchacího a kardiovaskulárního systému. RTG vyšetření hrudníku se provádí v pravé a levé laterolaterální projekci. Na RTG snímcích jsou viditelné metastázy až o průměru větším jak 0,5 cm (Niemand et Sutter, 1996).

Mezi metody chirurgické terapie patří lumpektomie zvaná také jako nodulektomie, mammektomie, regionální mastektomie, unilaterální a bilaterální radikální mastektomie (North et Banks, 2009).

Lumpektomií označujeme jednoduchý zákrok (Argyle et al., 2008), při kterém jsou odstraněny pevné, povrchové (North et Banks, 2009), nefixované léze menší jak 0,5 cm (Morris et Dobson, 2008), které jsou většinou benigního charakteru. Jedná se o chirurgický zákrok, který by neměl být použit pro odstranění maligních novotvarů (Withrow et al., 2012). Podle Morrisa et Dobsona (2008) by měla být lumpektomie považována za proceduru biopsie.

V případě mammektomie dochází k odstranění jedné mléčné žlázy z řetězce (Argyle et al., 2008). Novotvary jsou zde lokalizovány centrálně uvnitř žlázy (Morris et Dobson, 2008), dosahují velikosti více jak 1 cm a mohou vykazovat fixaci k okolním fasciím a kůži (North et Banks, 2009).

Regionální mastektomii využíváme v případě, že je nutné odstranit více jak jednu žlázu (Argyle et al., 2008). Volíme ji v případě, že je tumor lokalizován mezi dvěma žlázami a v případě výskytu mnohačetných tumorů na okolních žlázách (Fossum, 2007). Regionální mastektomie je založena na principu odvodu lymfy ze žláz 1. – 3. do axilárních lymfatických uzlin, zatímco lymfa ze 4. – 5. žlázy je odváděna do povrchových tříselných uzlin a střední kyčelní lymfatické uzliny. Z tohoto důvodu by měly být žlázy 1. – 3. a žlázy 4. – 5. odstraněny společně (Klopfleisch, 2016).

Při unilaterální radikální mastektomii se odstraňuje celý řetězec mléčné žlázy na jedné straně (Argyle et al., 2008), včetně podkožního vaziva a lymfatických uzlin (Fossum, 2007). Jedná se o snazší a rychlejší metodu oproti vícenásobné mammektomii (Morris et Dobson, 2008).

V případě bilaterální radikální mastektomie dochází k odstranění obou řetězců mléčné žlázy (Argyle et al., 2008). Z důvodu obtížného, v mnoha případech až nemožného sešití kůže po zákroku, se jedná o metodu, která se moc nedoporučuje (Fossum, 2007). Pokud musí být použit tento typ terapie, doporučuje se rozdělit zákrok na dvě samostatné operace. Nejprve by měla být řešena „důležitější“ strana a za 3 - 4 týdny strana druhá (Argyle et al., 2008).

3.2.4.2 Radiační terapie

Radiační terapie neboli radioterapie je metoda využívající vysokoenergetickou radiaci, která způsobuje znehodnocení genetického materiálu tumorové buňky a tím dochází k jejich redukci až usmrcení (Straw, 2007). Při léčbě nádorového onemocnění mléčné žlázy fen je málokdy využívána, hraje však významnou roli při lokálním recidivujícím onemocnění, u kterých není možné provést další chirurgické zákroky nebo u pacientů s regionálními metastázami v lymfatických uzlinách, které také nejsou vhodné k chirurgickému zákroku. V takových případech je radiační terapie považována za paliativní léčbu (North et Banks, 2009).

Radioterapii je možné rozdělit na interní a externí radiaci. Při interní radiaci se používají radioizotopy, které jsou vloženy do nádoru či okolní tkáně (Straw, 2005). Externí radiace patří ve veterinární medicíně mezi nejčastěji používané metody (Withrow et al., 2012) zprostředkované pomocí přístroje (Straw, 2005). Lze ji rozdělit na orthovoltagní typ a megavoltagní typ, který je vhodné použít pro hlouběji lokalizované tumory a to díky jeho vysoké penetrační schopnosti (Withrow et al., 2012). Jedná se o bezbolestnou metodu prováděnou pod celkovou anestézií, z důvodu zajištění nehybnosti zvířete (Straw, 2005).

I přesto, že je ozařování významným pomocníkem v boji s nádorovým onemocněním, představuje také určité riziko pro normální zdravé tkáně, které jsou mnohdy na záření citlivější než buňky nádorové. Odpověď buněk a tkání závisí na dávce záření a na radiosenzitivitě buněk. Nejvíce radiosenzitivní jsou buňky nacházející se v M fázi buněčného cyklu, zatímco buňky nacházející se v G₀ nebo S fázi jsou spíše radiorezistentní (Morris et Dobson, 2008). Dle Withrowa et al. (2012) jsou nejcitlivější také buňky nacházející se v G fázi buněčného cyklu. Morris et Dobson (2008) uvádějí, že malé, rychle rostoucí tumory

reagují na radioterapii příznivěji oproti velkým a pomalu rostoucím nádorům. Aby byla radioterapie přínosná, je nutné minimalizovat poškození zdravé tkáně, se současným maximálním poškozením či usmrcením tkáně nádorové. Jedním z možných způsobů je lokalizovat záření přímo na nádorovou tkáň, za použití radioaktivních implantátů a radioaktivně značených látek vykazující určitou selektivitu. S externím zářením je pak paprsek kolimován na nádorovou tkáň. Dalším způsobem pro snížení poškození zdravé tkáně je tzv. frakcionace léčby. Záření je zde aplikováno v několika menších dávkách po určité časové období. Tento způsob aplikace umožňuje určitou regeneraci zdravých tkání. V humánní medicíně se léčba aplikuje v průběhu 4 – 6 týdnů. Ve veterinární medicíně je tento interval prodloužen, kvůli nutnosti použít celkovou anestezii a z důvodu omezené dostupnosti radioterapie (Morris et Dobson, 2008).

3.2.4.3 Chemoterapie

Další možnou metodou léčby mammárních tumorů je chemoterapie. Používá se jako léčba paliativní a jako adjuvantní pomocná terapie, která následuje po chirurgickém odstranění nádorů (Sleeckx et al., 2011). Často se využívá v případech, ve kterých je předpoklad vzniku dceřiných metastáz a recidiv onemocnění (North et Banks, 2009). Je vhodné, aby byla chemoterapie prováděna po první detekci – jedná se o období, kdy nepředstavuje pro organismus nadměrnou zátěž, nebo případně po chirurgické terapii (Dobson et Gorman, 1993). Podle Klopfleischa (2016) nepatří mezi nejvhodnější zvolené metody a to z důvodu vysoké toxicity většiny chemoterapeutických protokolů a z nedostatečného vlivu na výsledek onemocnění. Chemoterapeutické protokoly využívané ve veterinární medicíně jsou extrapolovány z protokolů, které jsou používány v humánní medicíně (Argyle et al., 2008).

Při chemoterapii jsou pacientovi podávány protinádorové léky – tzv. cytostatika, která ovlivňují nádorové buňky a to konkrétně jejich růst a dělení (Dobson et Gorman, 1993). Jejich primárním úkolem je začlenit se do buněčného cyklu tumorových buněk. Uplatňují se především v S fázi buněčného cyklu, při které se replikuje DNA a v M fázi cyklu, ve které se buňky dělí (Withrow et al., 2012). Převážná většina cytostatik zmenšuje velikost nádoru a způsobuje jeho regresi. Důležitá je jejich funkce uplatňující se při destrukci tumorových kmenových buněk způsobujících regeneraci nádoru (Argyle, 2007). Před aplikací cytostatik je důležité zvážit kondici zvířete a rozsah působení těchto látek. Rozmezí jejich dávkování nesmí být nižší než je jejich účinnost a současně nesmí být vyšší než jejich toxicita (Dobson et Gorman, 1993). Jako možná cytostatika lze použít doxorubicin, který je dle Novosada

(2003) jedním z neaktivnějších. Dále pak cyklofosfamid, deriváty taxolu, karboplatinu, piroxicam, který se uplatňuje zejména při paliativní léčbě (Argyle et al., 2008), gemcitabin, 5-fluorouracil (Hauck, 2011). Podle druhů použitých cytostatik je možné rozdělit chemoterapii na monochemoterapii a kombinovanou chemoterapii.

V případě monochemoterapie používáme pouze jeden druh cytostatik (Dobson et Gorman, 1993). Podávat tak lze například doxorubicin ve 25 – 30 mg/m² každých 21 dní po dobu 4 – 5 cyklů a karboplatinu ve 300 mg/m² každých 21 dní po dobu 4 – 5 cyklů (Argyle et al., 2008). Jedná se o zřídka používanou metodu chemoterapie. Při užití pouze jednoho určitého druhu cytostatika dochází ke snížení jeho účinnosti, jelikož na tento jeden určitý druh cytostatik mohou reagovat pouze buňky nacházející se v určité fázi buněčného dělení nebo vývoje. Pouze tyto buňky jsou k použitému druhu cytostatika senzitivní (Dobson et Gorman, 1993). Následnou léčbu může zkomplikovat situace, při které si tumorové buňky vytvoří rezistenci vůči tomuto použitému cytostatiku (Withrow et al., 2012).

Kombinovaná chemoterapie spočívá v aplikaci více druhů cytostatik naráz. Oproti monochemoterapii se jedná o vhodnější metodu, protože každý použitý druh cytostatik je senzitivní k jinému typu nádorových buněk a k jiné fázi jejich vývoje (Dobson et Gorman, 1993). Mezi časté kombinace patří například aplikace doxorubicinu s cyklofosfamidem (Argyle et al., 2008) nebo kombinace cyklofosfamidu s 5-fluorouracilem (Morris et Dobson, 2008). Působením několika cytostatik naráz dochází k tzv. bombardování buněk nádoru. Při kombinování těchto cytostatik je nutné, aby byly účinné na všechny buňky nádoru, nehledě na stádium vývoje. Mezi jednotlivými cytostatiky nemohou vznikat antagonistické interakce a také nemohou být nadměrně toxické (Dobson et Gorman, 1993).

Aby nedošlo k recidivě onemocnění, je možné chemoterapii v určitých časových úsecích opakovat, za předpokladu, že se dodrží dostatečně dlouhá regenerační doba pro zdravé tkáně (Dobson et Gorman, 1993).

3.2.4.4 Hormonální terapie

Důležitou roli při vývoji mammárních nádorů hraje hormonální expozice (Withrow et al., 2012). Na většině mammárních nádorů se nacházejí estrogenové (ER) a progesteronové (PR) receptory (Argyle et al., 2008), které svědčí o závislosti nádorové tkáně na hormonálním působení.

Jednou z metod hormonálních terapií je použití antiestrogenních sloučenin (Morris et Dobson, 2008). Tyto antiestrogenní sloučeniny konkurují přirozeně cirkulujícím estrogenům a

vážou se místo nich na estrogenové receptory nádoru. Patří mezi ně například tamoxifen (Konopásek a Petruželka, 1997). V humánní medicíně se tamoxifen užívá u postmenopauzálních žen k prevenci metastáz a recidivy nádoru prsu. U zvířat se však nepoužívá a to kvůli odlišnému způsobu metabolismu (Morris et Dobson, 2008). Podle Meutena (2002) jeho aplikace způsobuje závažné vedlejší účinky. V těle psa se tamoxifen metabolizuje na estrogenní sloučeniny. Tyto sloučeniny mají estrogenní účinky na dělohu, ve které způsobují pyometru a jejich účinek také vede k projevům říjového chování (North et Banks, 2009). Antiestrogenní terapie se doporučuje především pro benigní tumory, jelikož vykazují větší množství vazebných receptorů oproti maligním novotvarům (Martí, 2009). Dle Argyle et al. (2008) nemá antiestrogenní terapie žádný prokazatelný přínos na léčbu nádorového onemocnění mléčné žlázy fen.

Další metodou je chirurgická ovariální ablace, do které patří ovariektomie (OVE) či ovariohysterektomie (OHE) (Withrow et al., 2012). Mnoho studií dokazuje, že je raná OVE nebo OHE možnou prevencí před vznikem nádorů mléčné žlázy (North et Banks, 2009). Ochranný účinek OHE se s přibývajícím věkem postupně snižuje (Schneider et al., 1969) vlivem několika estrálních cyklů (Withrow et al., 2012).

3.3 Pseudotumory

Podle Reithara a Vojtěška (2002) se nádory mohou dělit také podle chování a to na nádory pravé a nádory nepravé, jsou to tzv. pseudotumory. Mezi nádory pravé patří nádory maligní a benigní (Adam a kol., 2010), které byly popsány výše. Pseudotumor je označení pro zduřeniny, které svým vzezřením imitují pravé nádory (Chrobák, 2003). Mezi nejčastěji se vyskytující pseudotumory patří hyperplazie a hypertrofie, Schlofferův tumor, cysta (Rejthar a Vojtěšek, 2002), dále pak hamarcie (Adam a kol., 2010) a choristie (Chrobák, 2003).

3.3.1 Mammární hyperplazie/dysplazie

Hyperplazií se označuje stav, kdy dochází ke zvýšení četnosti buněk (Chrobák, 2003). Podle Withrowa et al. (2012) je několik hyperplastických a dysplastických lézí považováno za prekuzory mammárních novotvarů. Pro tyto léze je typický nepravidelný tvar, který je mnohdy doprovázen zvýšenou proliferační aktivitou. Celý tento proces je však stále kontrolován a regulován okolní tkání (Novotný a Halouzka, 2005). Mezi hyperplastické/dysplastické léze patří lobulární hyperplazie (Withrow et al., 2012), duktální

hyperplazie, gynekomastie, fibroadenomatózní léze (Novotný a Halouzka, 2005), fibroskleróza (Meuten, 2002), dudektazie a cysty (Hampe et Misdorp, 1974).

3.3.1.1 Lobulární hyperplazie

Lobulární hyperplazie je definována jako mikroskopická expanze laloku, ke které dochází vlivem zvýšení počtu duktů nebo acinů (alveolů) na lalok (Meuten, 2002). Morris et Dobson (2008) uvádějí, že je tento stav pravděpodobně opět spojen s hormonální stimulací, při které může dojít až k celkové přeměně celé žlázy (Hampe et Misdorp, 1974). Ve stromatu mléčné žlázy se mohou nacházet zánětlivé buňky. Rozeznáváme dva typy lobulární hyperplazie a to buď adenózu, při které dochází k proliferaci duktů vedoucí ke zvýšení počtu tubulů nebo epiteliózu, kdy nastává proliferace epiteliálních buněk uvnitř intralobulárních duktů (Meuten, 2002). Dle Novotného a Halouzky (2005) je relativně častý nález hyperplazie adenózního typu, v podobě unilobulární, multilobulární a nebo adenomatoidní hyperplazie, což je označení pro mezifázi mezi lobulární hyperplazií a adenomem nebo benigním smíšeným tumorem (Meuten, 2002).

3.3.1.2 Duktální hyperplazie

V případě duktální hyperplazie se jedná o hyperplazii epiteliálních buněk v duktech (Meuten, 2002), která může vést až k jejich úplné obturaci (Novotný a Halouzka, 2005). Pokud se v lézi nacházejí malé, homogenní buňky s malým množstvím mitóz a rozpoznatelnými myoepitelovými vrstvami je léze pravděpodobně benigní a jedná se o pravou duktální hyperplazii. Pokud se v lézi nachází jakákoliv atypie označuje se jako atypická duktální hyperplazie (Meuten, 2002).

3.3.1.3 Gynekomastie

Gynekomastie je označení pro zvětšení mléčné žlázy u samců (Tavassoli et Davilee, 2003) z důvodu hyperplazie duktů a stroma (Meuten, 2002). Nejčastěji se projevuje při výskytu nádorového onemocnění Sertoliho buněk (Goldschmidt et al., 2011) jako projev feminizačního syndromu (Novotný a Halouzka, 2005).

3.3.1.4 Fibroadenomatózní léze

Fibroadenomatózní léze je u psa poměrně neobvyklé onemocnění vykazující proliferaci interlobulárních duktů (Goldschmidt et al., 2011) a sousedních periduktálních

pojivových tkání stromatu (Meuten, 2017). Stroma je často edematózní či myxomatózní (Goldschmidt et al., 2011), v počátečních lézích tvořeno volnou pojivovou tkání, u starších lézí je zvýšená tvorba kolagenu (Meuten, 2017). Jádra fibroblastů a duktálních buněk vykazují určitý pleomorfismus a zvýšené množství mitóz (Goldschmidt et al., 2011). Fibroadenomatózní léze jsou většinou neohraničené, makroskopicky dobře pozorovatelné útvary (Novotný a Halouzka, 2005), které s nejvyšší pravděpodobností v průběhu pár týdnů spontánně vymizí (Martí, 2009).

3.3.1.5 Fibroskleróza

Fibroskleróza neboli fokální fibróza může nastat v případě lobulární hyperplazie a při proliferaci duktů. Pojem je používán převážně jako kvalifikátor, zřídka se užívá jako konečná diagnóza (Meuten, 2002).

3.3.1.6 Duktektázie

Duktektázie je progresivní dilatace duktálního systému mléčné žlázy (Meuten, 2002). Dochází při ní k dilataci hlavních extralobulárních duktů, okolo nichž se nachází zánětlivý proces. Uvnitř lumenu dilatovaného duktů jsou nahromaděné nekrotické části, pěnové makrofágy střežící lipidy a cholesterol. Epitelové buňky rozšiřující se do lumen duktů mohou mít podobu makrofágů nebo buněk karcinomu (Meuten, 2016).

3.3.1.7 Cysty

Dalším typem mammárních hyperplazií/dysplazií jsou cysty. Jako cystu popisujeme dutinku vyplněnou tekutinou s vlastní výstelkou (Chrobák, 2003). Podle čestnosti se cysty mohou dělit na mnohotné a solitérní, dle vzniku například na implantační a parazitární a dle obsahu například na hemoragické, serózní nebo mucinózní (Chrobák, 2003). Epitel cysty může být atrofický a může vykazovat určitý stupeň hyperplazie (Meuten, 2002). Jedná se o nezhoubné novotvary vyskytující se především u starších fen (Dunn, 2014).

3.4 Zánět mléčné žlázy

Zánět mléčné žlázy – mastitida je onemocnění postihující parenchym mléčné žlázy, které vede k patologickým změnám žlázy a složení mléka (Radostits et al., 2000). Projevuje se převážně v poporodním období, výjimkou však není výskyt v pozdním období březosti

nebo při pseudograviditě (Araújo et al., 2011). Může být způsoben infekcí, dále pak zadržením mléka u laktujících fen (Aspinall et Cappello, 2015), při poranění struků a při nachlazení (Sova, 1987). Infekční zánět je vyvolán bakteriemi, jejichž hlavními představiteli jsou *Escherichia coli*, *Staphylococcus sp.* a *Streptococcus sp.* (Araújo et al., 2011), které z této tkáně profitují (Kvapil a Kvapilová, 2007). Do žlázy mohou pronikat 3 způsoby a to galaktogenní cestou, hematogenní a lymfogenní cestou. Při galaktogenní cestě pronikají bakterie přes strukové kanálky do mlékojemů a mlékovodů. Hematogenní cestou bakterie pronikají přes krevní řečiště při sepsi do pojivové tkáně, kde se pomnoží a produkují toxiny. Při lymfogenní cestě se bakterie dostávají do žlázy pomocí vektora – hmyzu (Hofírek a kol., 2009).

Mezi prvotní projevy u fen patří erytém, edém a bolestivost poškozené tkáně (Svoboda a kol., 2001). Tyto projevy může doprovázet nechutenství, zvýšená teplota a zhoršení celkového zdravotního stavu (Sova, 1987). Mastitida se zprvu projevuje jako akutní katarální zánět, při kterém může dojít až k hnisavému nekrotickému poškození parenchymu. Sekret vylučovaný z takto postižené mléčné žlázy nabývá nažloutlé až nahnědlé barvy (Svoboda a kol., 2001). V případě, že fena trpí celkovým hořčnatým onemocněním, je nutné dokrmovat štěňata uměle. Pokud se o horečnaté onemocnění nejedná, mohou být mláďata krmena ze zdravých struků (Sova, 1987). Při odeznívajících příznacích se mohou vytvořit abscesy (Svoboda a kol., 2001).

3.4.1 Léčba

Diagnostika mastitidy se stanovuje na základě klinických příznaků (Tremel a kol., 2014). Následná léčba spočívá v přikládání teplých a studených obkladů a v odstříkávání zadržovaného mléka a to 3x – 4x za den. Nutná je aplikace antiflogistických preparátů, antibiotik nebo sulfonamidů. Léčba může být následně doplněna prokainovou bloádou postižených částí žlázy (Svoboda a kol., 2001) a homeopatiky (Hamilton, 2008). Podle Hamiltona (2008) lze na edenomatózní, začervenalou žlázu použít *Apis mellifica*. Při výskytu uzlíků v mamární tkáni je vhodný *Conium maculatum* a při abscesech je vhodné použít *Hepar sulphuris calcareum*. Edematizace a zánět lze léčit i za pomoci resorpčních mastí (Sova, 1987).

3.4.2 Prevence

V rámci prevence je nutné dodržovat hygienu během porodu a v období laktace (Kvapil a Kvapilová, 2007). Pokud dojde k poranění struku je nutné jeho ošetření (Svoboda a kol., 2001).

4 Materiál a metodika

4.1 Dotazníkové šetření

Výzkum týkající se problematiky nádorového a nenádorového onemocnění na mléčné žláze feny byl založen na sběru dat z veterinárních klinik a dat od chovatelů, s následným statistickým vyhodnocením. Data byla shromažďována na základě dotazování probíhajícího od 1. července 2017 do 15. března 2018, kdy výzkum čítal 196 vyplněných dotazníků.

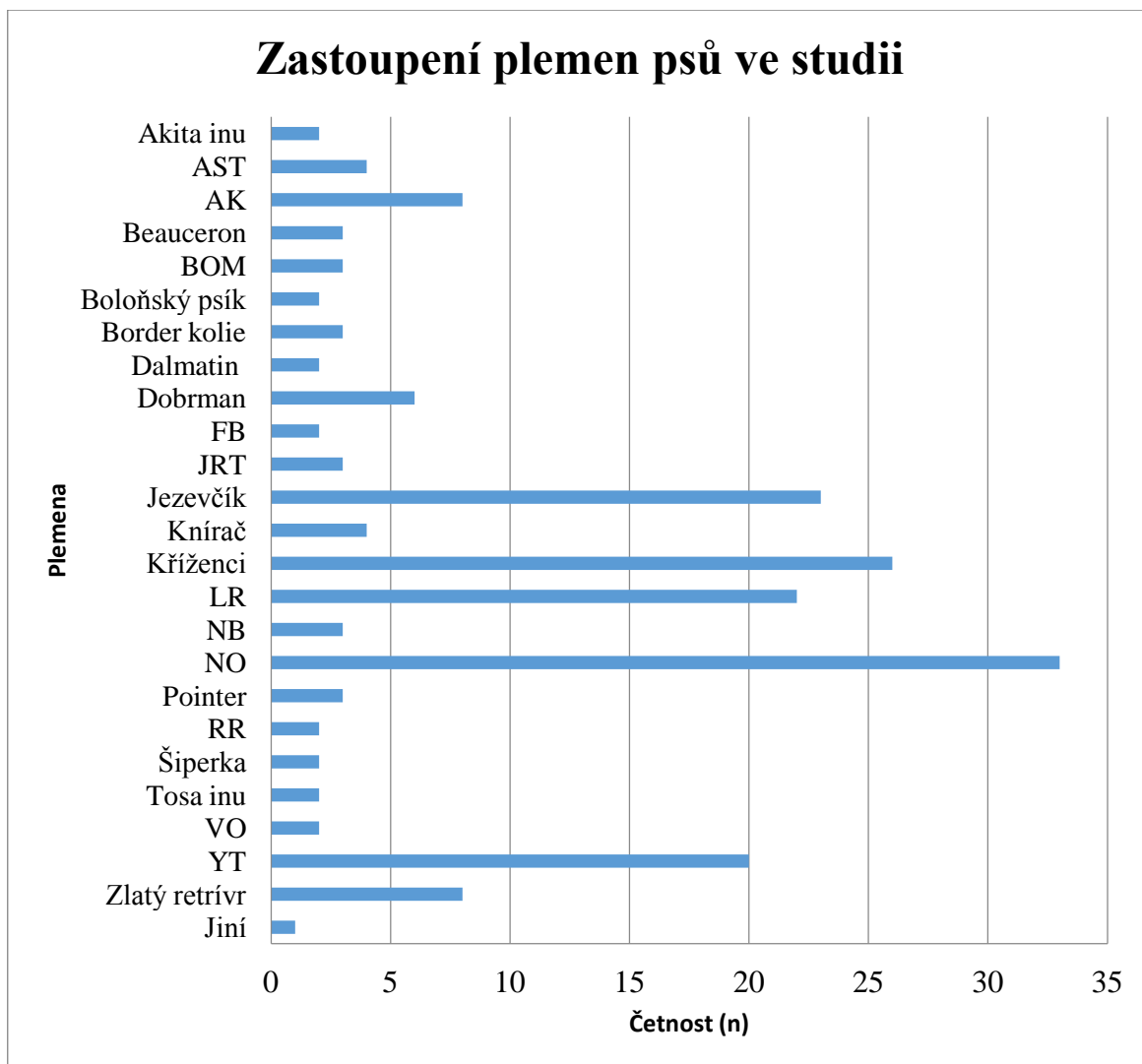
Respondenti byli osloveni prostřednictvím e-mailu, rozesláním elektronicky vytvořeného dotazníku či osobním předáním dotazníku v tištěné podobě. Emailové adresy veterinárních lékařů byly získávány na internetových stránkách Komory veterinárních lékařů České republiky (<https://www.vetkom.cz/seznam-veterinaru/>).

Respondenti odpovídali celkem na 17 otázek. Dotazování bylo orientováno na zjištění základních údajů o feně (plemeno, věk, hmotnost), prvotních projevu potíží s mléčnou žlázou, typ a původ onemocnění, lokalizaci novotvarů, způsob terapie, výsledek léčby a další. Pět posledních otázek se týkalo podrobného histologického vyšetření novotvaru na mléčné žláze a bylo určeno pouze veterináři. Celkem jich tuto část dotazníku vyplnilo 76. Dotazník je součástí příloh diplomové práce (příloha 1).

Všech 196 získaných dotazníků bylo následně matematicko-statistickými metodami zpracováno a to pomocí programů Microsoft Excel a STATISTICA 12. Vyhodnoceny byly stanovené vědecké hypotézy diplomové práce.

4.2 Pacienti

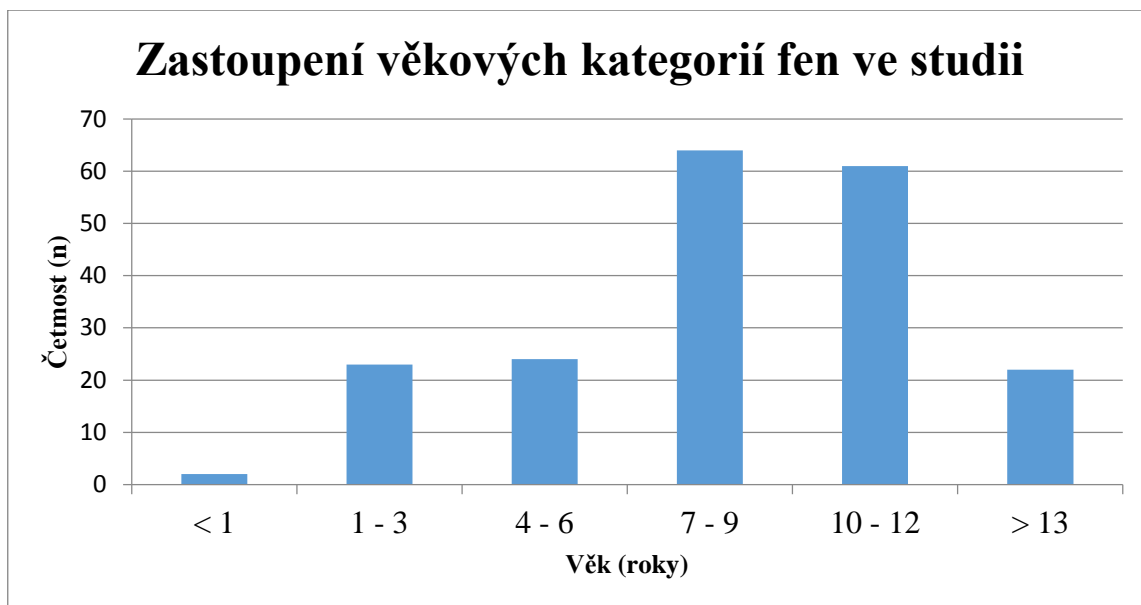
Do výzkumu bylo zahrnuto celkem 196 fen. Z grafu 1 je patrné, že nejpočetněji byla zastoupena plemena německý ovčák s 33 jedinci (17 %), kříženci s 26 jedinci (12 %), jezevčíci zastoupení 23 jedinci (12 %), labradorský retrievr s 22 jedinci (11 %) a yorkshirský teriér v počtu 20 jedinců (11 %). Dále byla hodnocena plemena anglický kokršpaněl, doberman, border kolie, akita inu, dalmatin, zlatý retrievr, knírač, rhodéský ridgeback, americký stafordšírský teriér, jack russel teriér, tosa inu, belgický ovčák malinois, beauceron, šiperka, pointer, francouzský buldoček, německý boxer, boloňský psík a výmarský ohař. Plemena jako je bulteriér, rotvajler, australský honácký pes, trpasličí pudl, mops, bernský honič, portugalský vodní pes a louisianský leopardí pes byla zastoupena pouze jedním jedincem a v grafu jsou shrnuta do sekce jiní.



Graf 1 Zastoupení jednotlivých plemen psů ve studii.

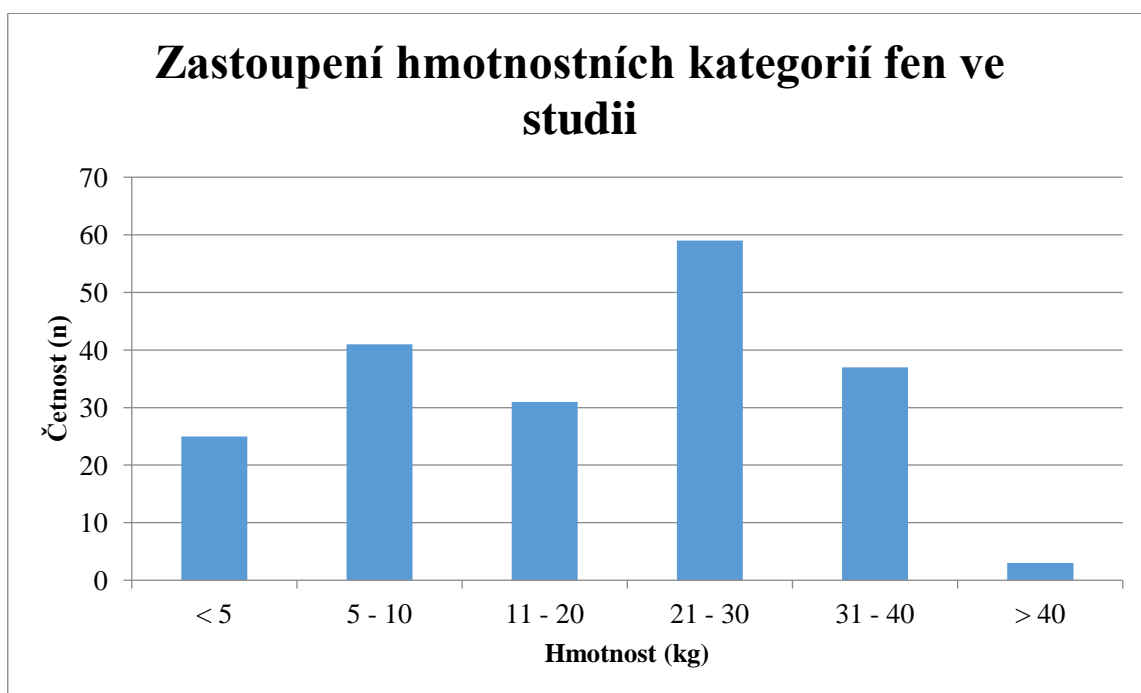
AST = americký stafordšírský teriér, AK = anglický kokršpaněl, BOM = belgický ovčák malinois, FB = francouzský buldoček, JRT = jack russel teriér, LB = labradorský retrívr, NB = německý boxer, NO = německý ovčák, RR = rhodéský ridgeback, VO = výmarský ohaň, YT = yorkshirský teriér.

Graf 2 znázorňuje rozložení věkových skupin fen ve studii. Součástí souboru byli pouze 2 jedinci mladší 1 roku (1 %), 23 jedinců bylo starých od 1 roku do 3 let (12 %), 24 jedinců dosahovalo věku 4 – 6 let (12 %), nejčastěji zastoupenou věkovou kategorií bylo 64 jedinců ve stáří 7 – 9 let (33 %), 61 fen bylo ve věku 10 – 12 let (31 %) a 22 jedinců bylo starších 13 let (11 %).



Graf 2 Zastoupení věkových kategorií fen ve studii.

Hledisko hmotnostního zastoupení výběrového souboru fen v diplomové práci znázorňuje graf 3. Nejpočetnější váhovou kategorií byla ta od 21 kg do 30 kg zastoupená 59 jedinci (30 %). Naopak nejméně fen se vyskytovalo v hmotnostní kategorii nad 40 kg, která byla tvořena pouze 3 jedinci (1 %).

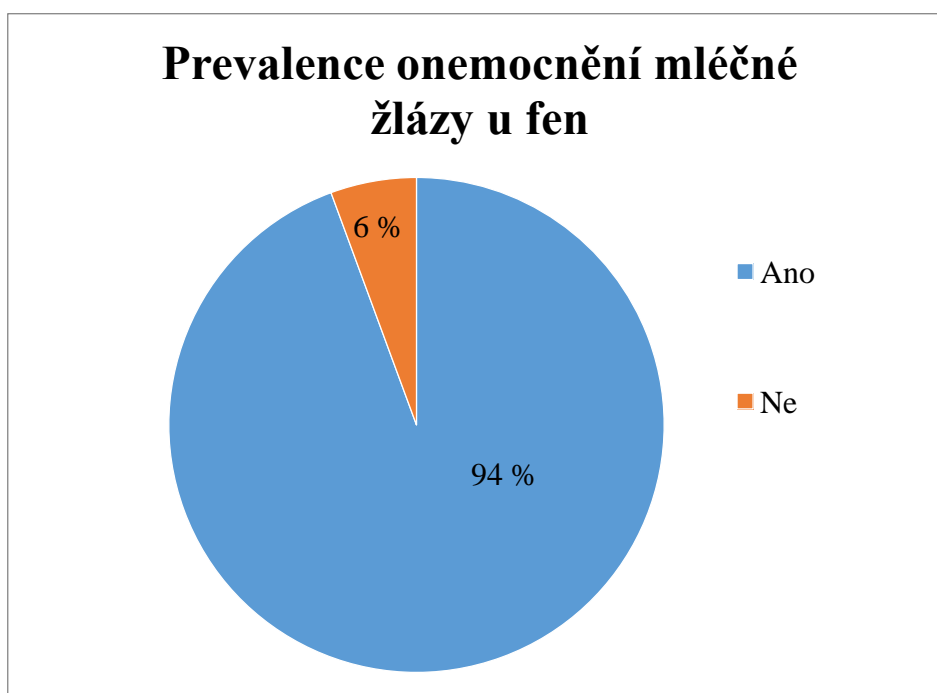


Graf 3 Zastoupení hmotnostních kategorií fen ve studii.

5 Vyhodnocení

5.1 Prevalence onemocnění mléčné žlázy u fen

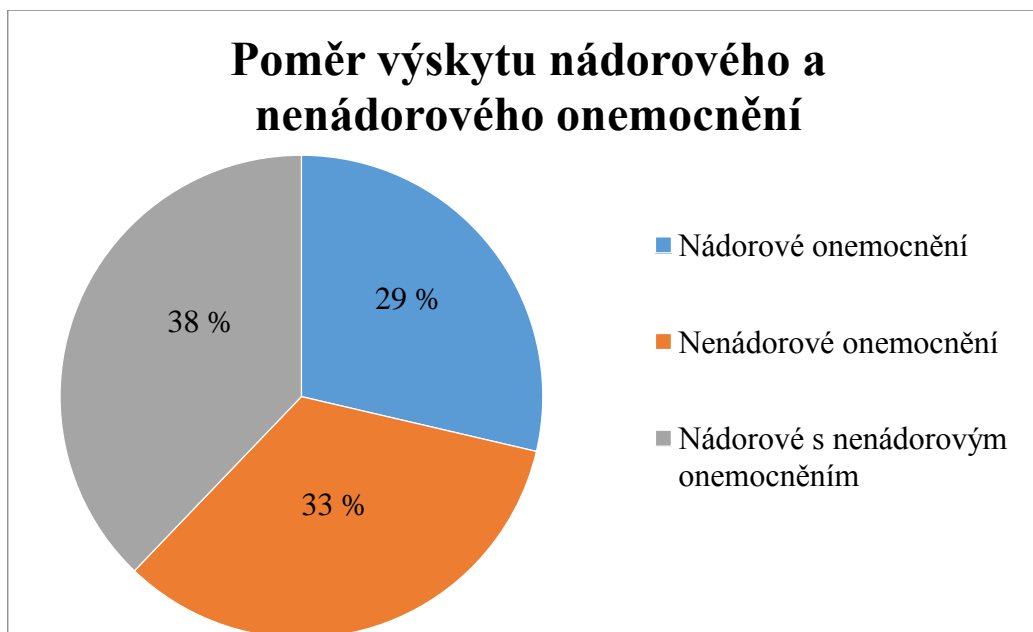
Ze získaných informací byla vyhodnocena prevalence onemocnění mléčné žlázy u fen (graf 4). Na otázku, zda se objevily v průběhu života u feny potíže s mléčnou žlázou, odpovědělo 185 respondentů ANO (94 %), odpověď NE (6 %) čítala pouze 11 hlasů. Z těchto výsledků je patrné, že výskyt onemocnění mléčné žlázy je poměrně častý jev, vyžadující následnou veterinární péči.



Graf 4 Prevalence onemocnění mléčné žlázy u fen.

5.2 Zhodnocení výskytu nádorového a nenádorového onemocnění

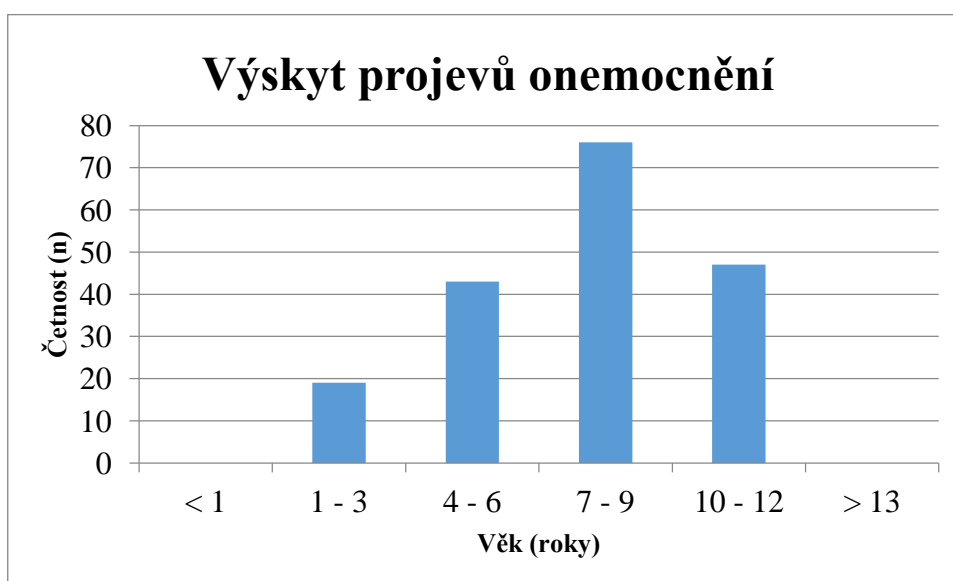
Z grafu 5, znázorňujícího poměr výskytu nádorového a nenádorového onemocnění je patrné, že ve studii byly odpovědi respondentů téměř vyrovnané. Odpověď nádorové onemocnění čítala 53 hlasů (29 %), oproti 62 hlasům nenádorového onemocnění (33 %). 70 respondentů (38 %) odpovědělo, že se v průběhu života objevily u feny potíže nádorového i nenádorového původu.



Graf 5 Poměr výskytu nádorového a nenádorového onemocnění.

5.3 Výskyt prvotních projevů onemocnění mléčné žlázy

Z grafu 6 je patrné, že se onemocnění MŽ nejčastěji projevvalo okolo 7 – 9 roku života feny a to u 76 zvířat. Nejméně zaznamenaných jedinců bylo ve věkové kategorii od 1 – 3 let. Do věkové kategorie jedinců mladších 1 roku a starší 13 let nebyl zaznamenán ani jeden jedinec.



Graf 6 Výskyt projevů onemocnění MŽ fen ve studii.

Při ověřování vědecké hypotézy, zda je nádorové onemocnění mléčné žlázy obvyklým nálezem u starších fen, byla zhotovena následující kontingenční dvourozměrná tabulka. Výběrový soubor byl na základě věku rozdělen na dvě skupiny a to na feny staré 1 až 3 roky a feny ve věku 4 – 13 let. Z výsledků tabulky 4 je evidentní, že se nádorové onemocnění vyskytlo u fen ve věku 1 – 3 roky pouze ve 2 případech, oproti věkové kategorii 4 – 13 let, kde propuklo u 85 jedinců.

Věk	2-rozměrná tabulka Pozorované četnosti Četnost označených buněk > 10		
	Výskyt nádorového onemocnění ano	Výskyt nádorového onemocnění ne	Řádkové součty
1 - 3 roky	2	17	19
4 - 13 let	85	81	166
Celkem	87	98	185

Tab. 4 Statistické vyhodnocení kontingenční tabulky výskytu nádorového onemocnění.

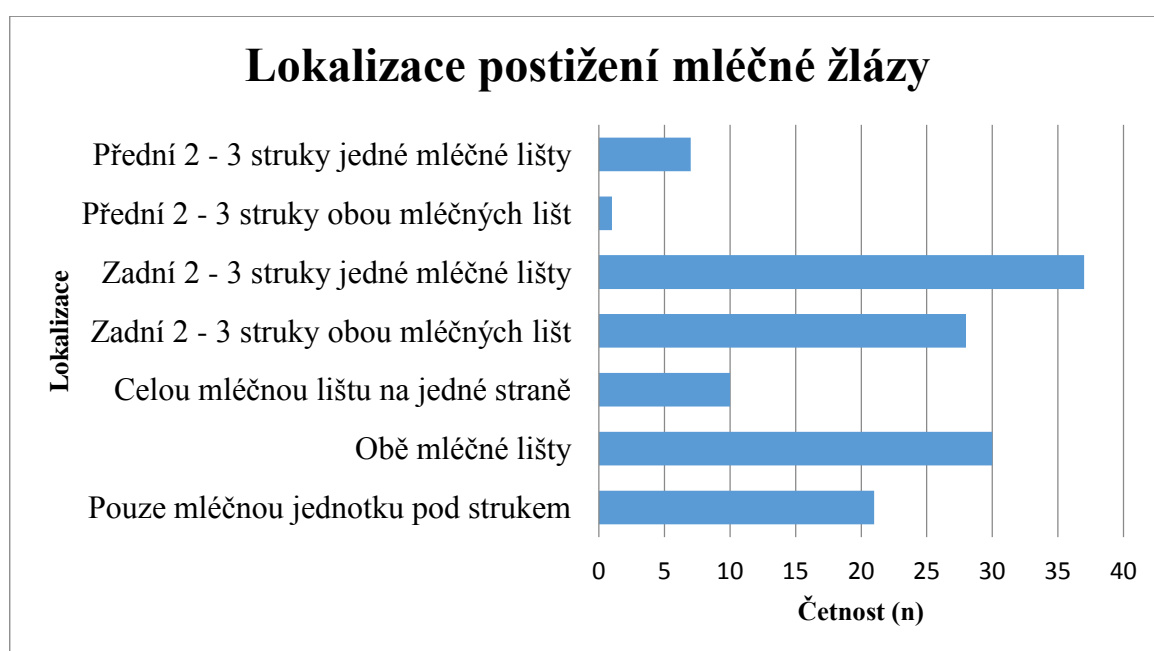
Pro ověření hypotézy byl dále proveden Pearsonův chí-kvadrát test závislosti mezi dvěma sledovanými faktory. Z tabulky 5 je patrné, že hodnota p je nižší než námi zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$ a proto byla nulová hypotéza zamítnuta. Na základě těchto výsledků je tedy možné říci, že se nádorové onemocnění na mléčné žláze feny projevuje především u starších fen.

Statistika	Věk x Výskyt nádorového onemocnění		
	Chí-kvadrát	sv	p
Pearsonův chí-kvadrát	11,32447	df=1	p=0,00076
M-V chí-kvadrát	12,99471	df=1	p=0,00031
Fí pro tabulky 2 x 2	-0,247413		
Tetrachorická korelace	-0,569791		
Kontingenční koeficient	0,2401717		

Tab. 5 Statistické vyhodnocení Pearsonova chí-kvadrát testu závislosti mezi výskytem nádorového onemocnění a zvyšujícím se věkem fen.

5.4 Lokalizace onemocnění mléčné žlázy

Na otázku týkající se lokalizace postižení mléčné žlázy odpovědělo celkem 134 respondentů. Graf 7 znázorňuje postižení jednotlivých mammárních komplexů. Nejčastěji byly postiženy zadní 2 – 3 struky jedné mléčné žlázy a to ve 37 případech (28 %). Dále pak zadní 2 – 3 struky obou mléčných žláz ve 28 případech (21 %), obě mléčné lišty ve 30 případech (22 %), mléčná jednotka pod jedním strukem v 21 případech (16 %), celá mléčná lišta na jedné straně v 10 případech (7 %) a přední 2 – 3 struky jedné mléčné lišty byly postiženy v 7 případech (5 %). Přední 2 – 3 struky obou mléčných žláz byly zastoupeny pouze jedním případem (1 %).



Graf 7 Lokalizace postižení mléčné žlázy.

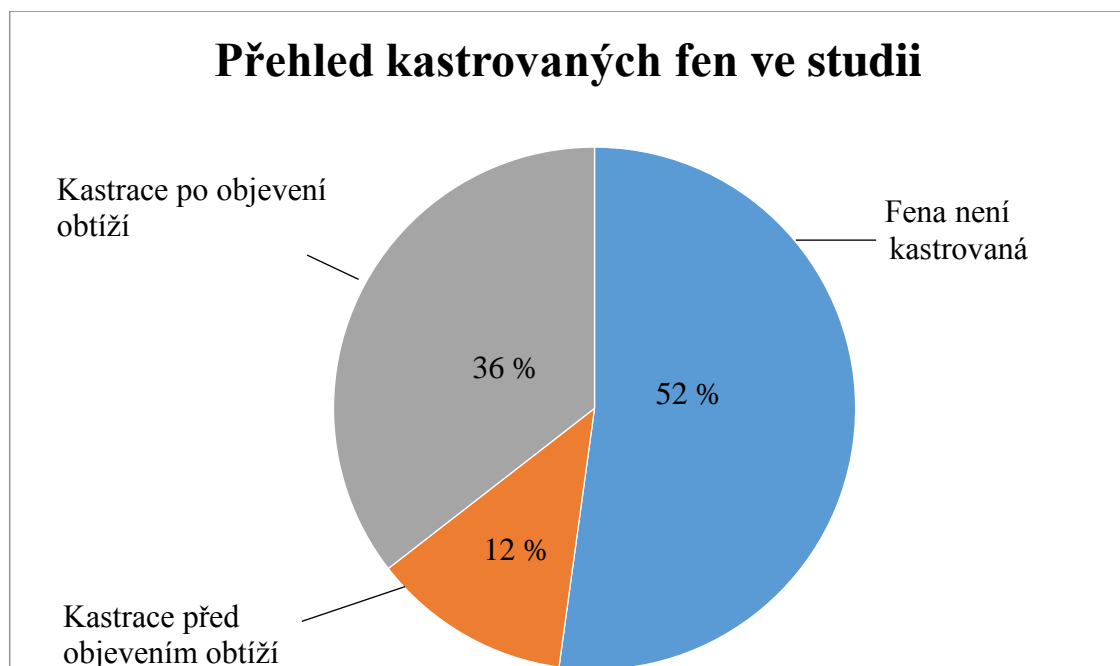
5.5 Kastrace feny

Následující otázka se zabývala kastrací feny a odpovídalo na ni celkem 138 respondentů. Z grafu 8 je zřejmé, že se ve studii objevovaly nejčastěji nekastrované feny a to v zastoupení 72 jedinců (52 %). 17 fen (12 %) bylo kastrováno před objevením obtíží na mléčné žláze a 49 fen (36 %) bylo kastrováno až po propuknutí potíží na mléčné žláze.

Pro potvrzení vědecké hypotézy, že se nádorové onemocnění vyskytuje převážně u kastrováných fen, byla opět vyhotovena kontingenční dvourozměrná tabulka. Feny ve studii byly rozděleny do dvou skupin a to na feny kastrované před objevením se obtíží s mléčnou

žlázou a na feny nekastrované, případně kastrované až po objevení se obtíží mléčné žlázy. Z tabulky 6 je patrné, že se nádorové bujení u fen kastrovaných před objevením obtíží vyskytlo v 5 případech z celkového počtu 17 fen v této skupině. V případě nekastrovaných fen případně fen kastrovaných po objevení obtíží mléčné žlázy se nádorové bujení projevilo v 81 případech z celkového počtu 121 fen v této skupině.

Pro ověření hypotézy byl dále proveden Pearsonův chí-kvadrát test závislosti mezi dvěma sledovanými faktory. Z tabulky 7 je patrné, že hodnota p je nižší než námi zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$ a proto byla nulová hypotéza zamítnuta. Na základě těchto výsledků je tedy možné říci, že se nádorové onemocnění na mléčné žláze feny projevuje převážně u nekastrovaných fen a že provedení časně OHE výrazně snižuje riziko vzniku nádorového bujení na mléčné žláze.



Graf 8 Přehled zastoupení nekastrovaných a kastrovaných fen ve studii se současným vztahem k prvnímu objevení se problémů na MŽ.

Kastrace	2-rozměrná tabulka: Pozorované četnosti Četnost označených buněk > 10		
	Výskyt nádorového onemocnění ano	Výskyt nádorového onemocnění ne	Řádkové součty
Před objevením se obtíží s MŽ	5	12	17
Po objevení se obtíží s MŽ / nekastrovaná	81	40	121
Celkem	86	52	138

Tab. 6 Statistické vyhodnocení kontingenční tabulky výskytu nádorového onemocnění MŽ u fen kastrovaných před objevením se obtíží s MŽ a u fen kastrovaných po objevení obtíží s MŽ či fen nekastrovaných.

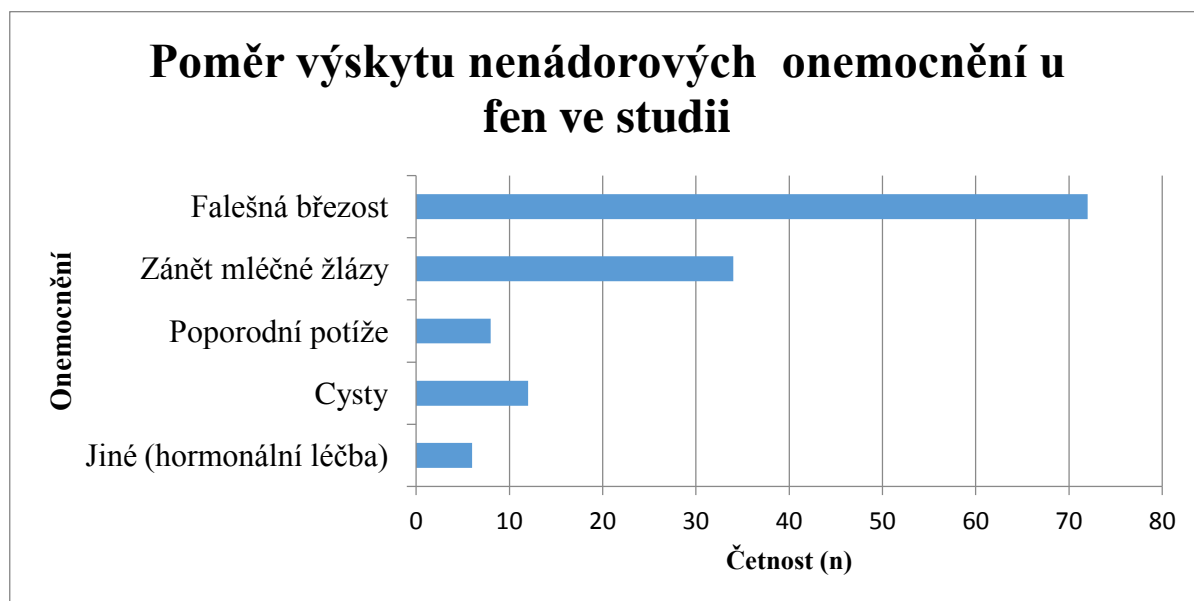
Statistika	Kastrace x Výskyt nádorového onemocnění		
	Chí-kvadrát	sv	p
Pearsonův chí-kvadrát	8,940825	df=1	p=0,00279
M-V chí-kvadrát	8,677628	df=1	p=0,00322
Fí pro tabulky 2 x 2	-0,254536		
Tetrachorická korelace	-0,484759		
Kontingenční koeficient	0,2466707		

Tab. 7 Statistické vyhodnocení Pearsonova chí-kvadrát testu závislosti vlivu kastrace na vznik nádorového onemocnění.

5.6 Výskyt nenádorového onemocnění u fen ve studii

Co se týče poměru výskytu nenádorového onemocnění ve studii, je z grafu 9 patrné, že nejčastěji feny trpěly falešnou březostí neboli pseudogaviditou. Tento hormonální problém postihl 72 fen (54 %). Dalším poměrně častým onemocněním v této studii byl zánět mléčné žlázy, který se objevil u 34 fen (26 %). V 8 případech (6 %) se u fen objevily poporodní potíže. Pouze u 12 fen (9 %), se v průběhu života objevily na mléčné žláze cysty, proto byla vyvrácena vědecká hypotéza, že se jedná o nejčastější nenádorové onemocnění na mléčné

žláze. 6 fen (4 %) ze studie bylo v průběhu života podrobena hormonální léčbě ovlivňující pohlavní cyklus feny.



Graf 9 Poměr výskytu jednotlivých druhů nenádorového onemocnění fen ve studii.

V rámci ověření vědecké hypotézy, že falešná březost či hormonální léčba ovlivňující pohlavní cyklus feny patří mezi rizikové faktory vedoucí ke vzniku nádorového bujení na mléčné žláze, byla vyhotovena kontingenční dvourozměrná tabulka a Pearsonův chí-kvadrát test závislosti mezi dvěma sledovanými faktory.

Z tabulky 8 je patrné, že se nádorové bujení u fen trpících falešnou březostí vyskytlo ve 42 případech z celkového počtu 72 fen. V případě hormonální léčby ovlivňující pohlavní cyklus feny se nádorové bujení projevilo v 1 případě z celkového počtu 6 fen v této studii.

Nenádorová onemocnění	2-rozměrná tabulka: Pozorované četnosti		
	Četnost označených buněk > 10		
	Nádorová onemocnění ano	Nádorová onemocnění ne	Řádkové součty
Hormonální léčba	1	5	6
Falešná březost	42	30	72
Celkem	43	35	78

Tab. 8 Statistické vyhodnocení kontingenční tabulky výskytu nádorového onemocnění po prodělání nenádorového onemocnění.

	Nenádorová onemocnění x Nádorová onemocnění		
	Chí-kvadrát	sv	p
Pearsonův chí-kvadrát	3,887043	df=1	p=0,04866
M-V chí-kvadrát	4,098438	df=1	p=0,04292
Fí pro tabulky 2 x 2	-0,223235		
Tetrachorická korelace	-0,521237		
Kontingenční koeficient	0,2178723		

Tab. 9 Statistické vyhodnocení Pearsonova chí-kvadrát testu závislosti nádorového onemocnění na onemocnění nenádorového původu.

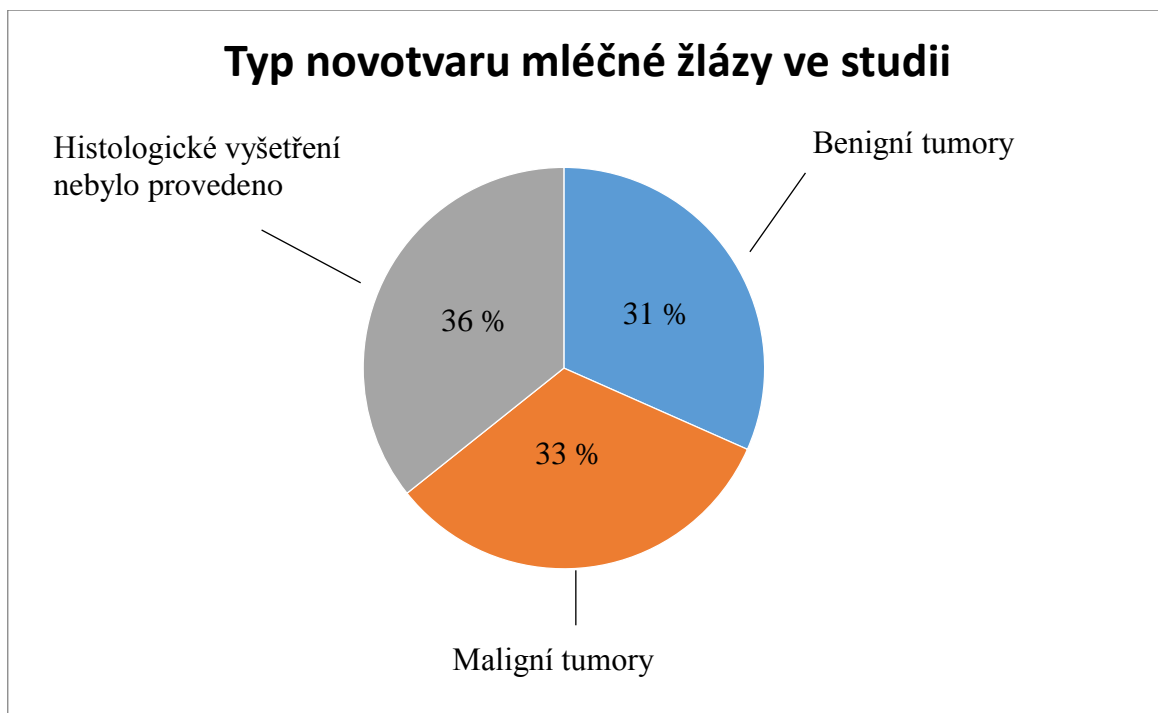
Z tabulky 9 je patrné, že hodnota p je nižší než námi zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$ a proto je nulová hypotéza zamítnuta. Na základě těchto výsledků lze tedy předpokládat, že opakovaná falešná březost a hormonální stimulace ovlivňují vznik nádorového onemocnění na mléčné žláze feny.

5.7 Typ nádorového bujení

Téměř vyrovnaný poměr benigních a maligních tumorů znázorňuje graf 10. Benigní neboli nezhoubné nádory byly ve studii zastoupeny 31 případy (31 %) a maligní tumory 32 případy (33 %). Ve 35 případech (36 %) nebylo histologické vyšetření novotvaru provedeno.

Na základě tohoto grafu není možné říci, že je více než polovina novotvarů na mléčné žláze benigních. Tato hypotéza byla také ověřena pomocí kontingenční dvourozměrné tabulky a Pearsonův chí-kvadrát testu závislosti mezi dvěma sledovanými faktory. Z tabulky 10 je patrné, že se benigní tumory objevily v 31 případech a maligní tumory ve 32 případech.

Z tabulky 11 je patrné, že hodnota p je vyšší než námi zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$ a proto je nulová hypotéza přijata. Na základě těchto výsledků není možné říci, že je více než polovina novotvarů na mléčné žláze benigních.



Graf 10 Poměr zastoupení typů novotvarů na mléčné žláze žen zastoupených ve studii.

Typ nádorového onemocnění	2-rozměrná tabulka: Pozorované četnosti Četnost označených buněk > 10		
	Celkem ano	Celkem ne	Řádkové součty
Benigní	31	36	67
Maligní	32	34	66
Celkem	63	70	133

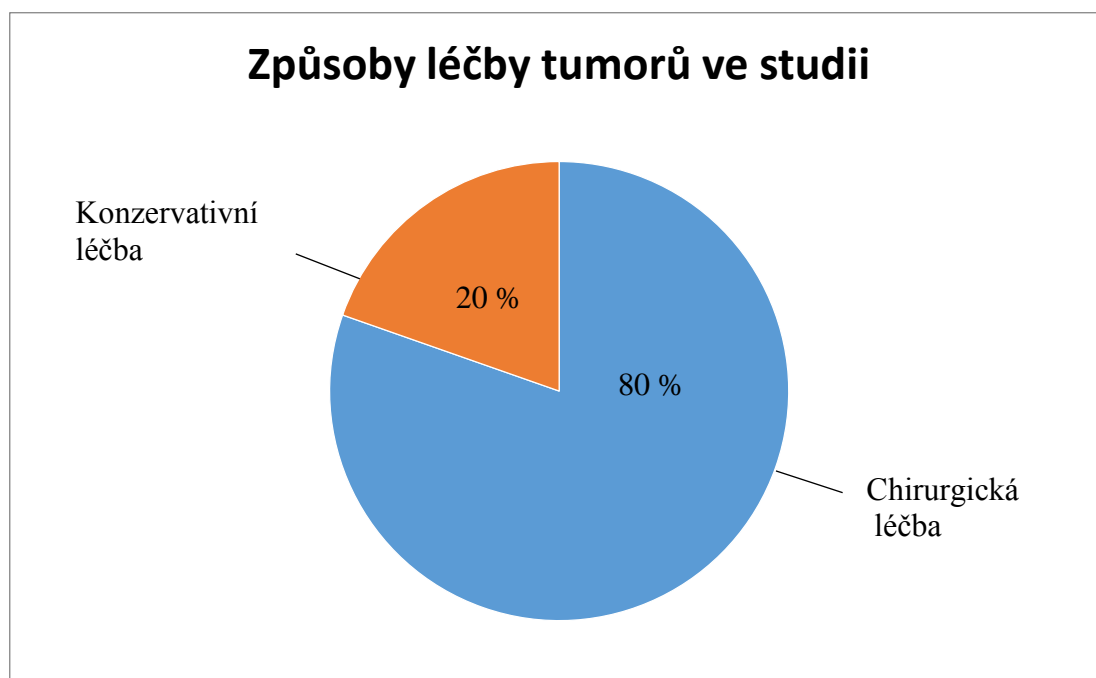
Tab. 10 Statistické vyhodnocení kontingenční tabulky poměru výskytu benigních a maligních tumorů.

	Typ nádorového onemocnění x Celkem		
	Chí-kvadrát	sv	p
Pearsonův chí-kvadrát	0,0655008	df=1	p=0,79800
M-V chí-kvadrát	0,0655055	df=1	p=0,79800
Fí pro tabulky 2 x 2	-0,022192		
Tetrachorická korelace	-0,034880		
Kontingenční koeficient	0,0221866		

Tab. 11 Statistické vyhodnocení Pearsonova chí-kvadrát testu výskytu benigních a maligních tumorů.

5.8 Léčba nádorového onemocnění

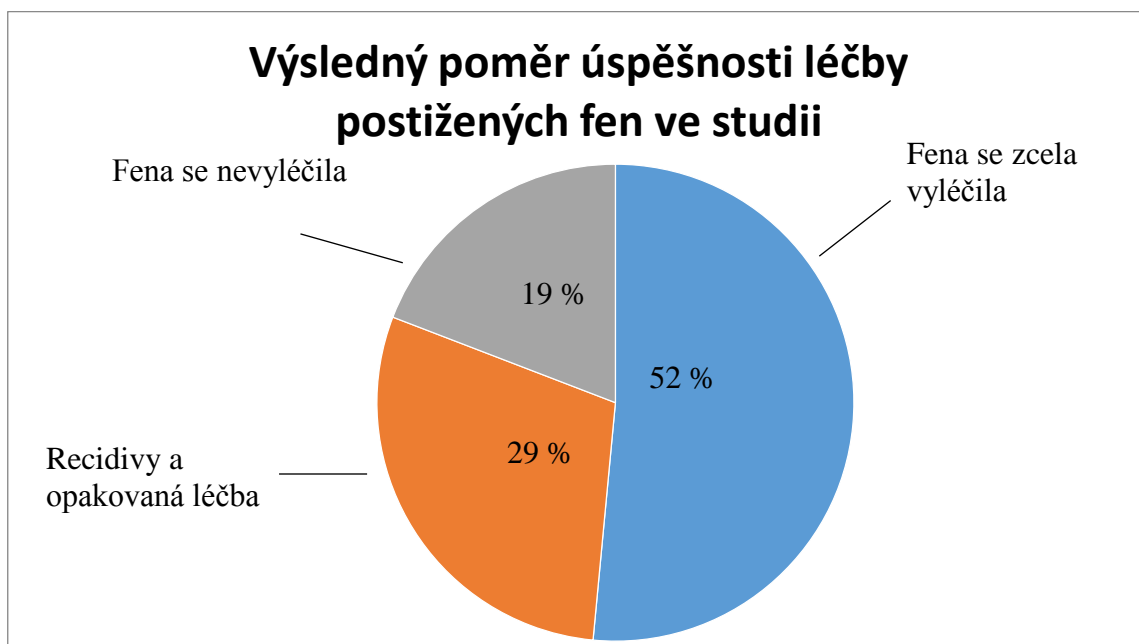
Způsob léčby novotvarů na mléčné žláze znázorňuje graf 11. Většina novotvarů v této studii byla odstraněna za pomoci chirurgické léčby. Této nejčastější a nejúčinnější metody léčby s nejvyšší pravděpodobností vyléčení se využilo v 86 případech (80 %). V 21 případech (20 %) byla použita konzervativní terapie.



Graf 11 Způsoby léčby tumorů mléčné žlázy ve studii.

5.9 Výsledek léčby fen ve studii

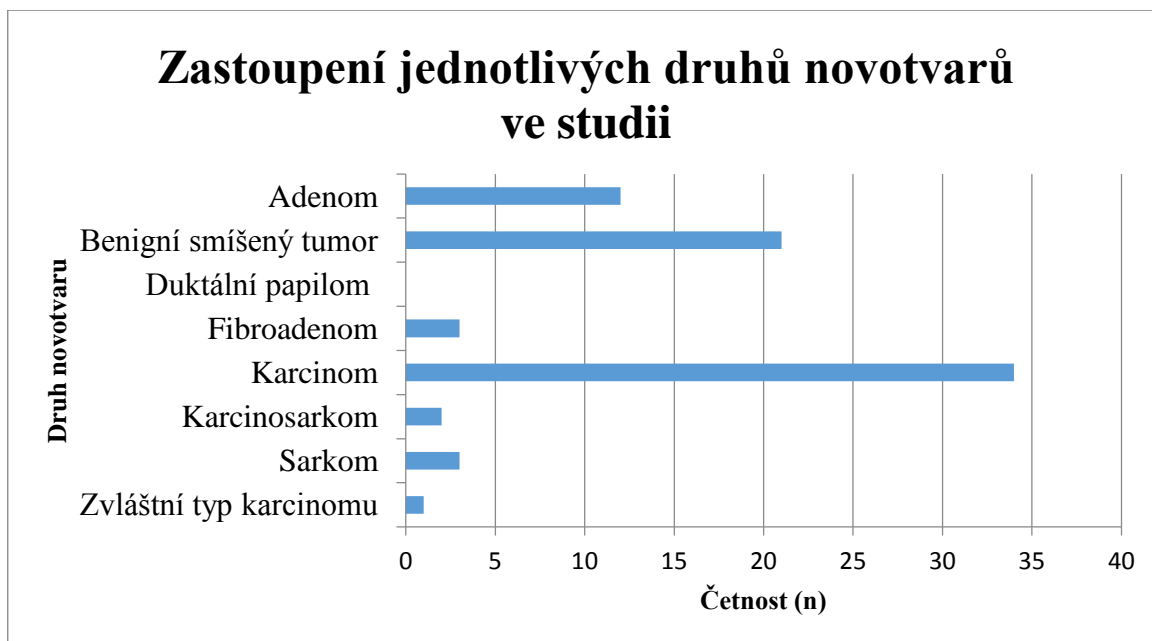
Na otázku týkající se výsledku léčby fen postižených nádorovým onemocněním na mléčné žláze odpovídalo celkem 167 respondentů. Z grafu 12 je zřejmé, že je nejpočetněji zastoupena skupina fen, které se zcela vyléčily. Tato skupina zahrnovala 86 případů (52 %). U 49 fen (29 %) došlo k recidivám a musely být léčeny opakovaně. Ve 32 případech (19 %) nedošlo k vyléčení.



Graf 12 Výsledný poměr úspěšnosti léčby postižených fen ve studii.

5.10 Druh nádorového onemocnění

Z grafu 13 znázorňujícím zastoupení jednotlivých druhů novotvarů na mléčné žláze je patrné, že z maligních tumorů byl nejpočetněji zastoupen karcinom nacházející se u 34 fen (45 %). Dalšími maligními tumory v této studii byly sarkomy nalezené ve 3 případech (4 %), karcinosarkomy nalezené ve 2 případech (2 %) a zvláštní typ karcinomu nalezený pouze v 1 případě (1 %). Z benigních tumorů byl nejpočetněji zastoupen benigní smíšený tumor, který se objevil u 21 fen (28 %), dále pak adenom nalezený u 12 fen (16 %) a fibroadenom nalezený ve 3 případech (4 %). Duktální papilom spadající mezi nezhoubné tumory nebyl zastoupen ani jedním případem.



Graf 13 Zastoupení jednotlivých druhů novotvarů ve studii.

Vzhledem k tomu, že byl v této studii v grafu 13 z benigních tumorů nejpočetněji zastoupen benigní smíšený tumor, je možné říci, že patří mezi nejčastější typ benigních tumorů nacházejících se na mléčné žláze ženy. Tato hypotéza byla dále ověřena pomocí kontingenční dvourozměrné tabulky a Pearsonova chí-kvadrát testu závislosti mezi dvěma sledovanými faktory. Z tabulky 11 je patrné, že se benigní smíšený tumor objevil v 21 případech, oproti druhému nejpočetnějšímu benignímu novotvaru, kterým byl adenom vyskytující se ve 12 případech.

Benigní tumory	2-rozměrná tabulka: Pozorované četnosti Četnost označených buněk > 10		
	Výskyt ano	Výskyt ne	Řádkové součty
Benigní smíšený tumor	21	15	36
Adenom	12	24	36
Celkem	33	39	72

Tab. 12 Statistické vyhodnocení kontingenční tabulky poměru výskytu benigního smíšeného tumoru.

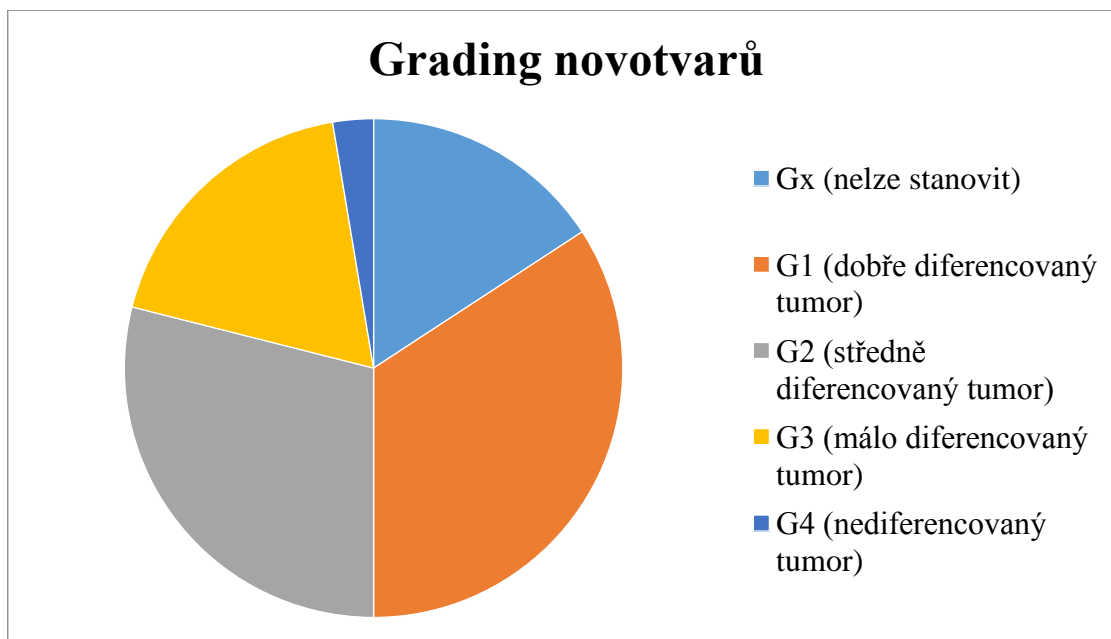
Z tabulky 12 je patrné, že hodnota p je nižší než námi zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$ a proto byla nulová hypotéza zamítnuta. Na základě těchto výsledků je tedy možné potvrdit vědeckou hypotézu, že benigní smíšený tumor patří mezi nejčastější typ benigních tumorů nacházejících se na mléčné žláze ženy.

	Benigní tumory x Výskyt		
	Chí-kvadrát	sv	p
Pearsonův chí-kvadrát	4,531468	df=1	p=0,03328
M-V chí-kvadrát	4,581678	df=1	p=0,03232
Fí pro tabulky 2 x 2	0,2508726		
Tetrachorická korelace	0,3847847		
Kontingenční koeficient	0,2433321		

Tab. 13 Statistické vyhodnocení Pearsonova chí-kvadrát testu výskytu benigního smíšeného tumoru.

5.11 Grading tumoru

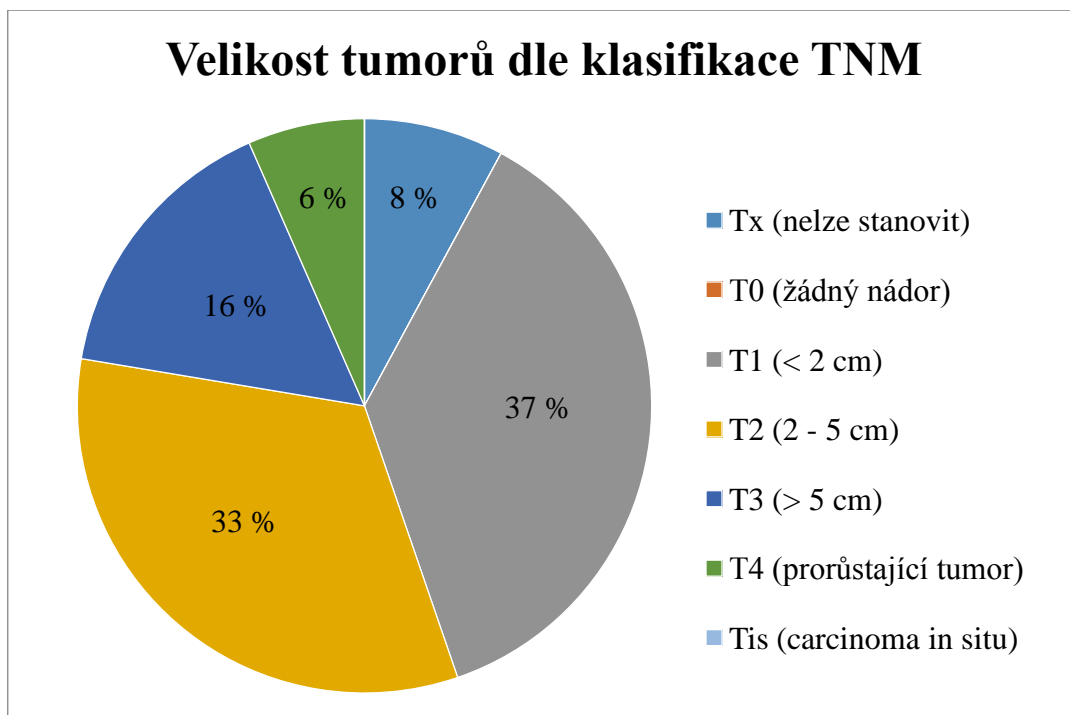
Diferencovanost neboli grading nádorů znázorňuje graf 14. Nejpočetněji byla zastoupená skupina gradingu G1, která zastupuje dobře diferencované tumory. Tuto skupinu zastupovalo 26 novotvarů (34 %). Skupina G2, ve které jsou nádory středně diferencované, byla zastoupena 22 případy (29 %), G3 skupina málo diferencovaných tumorů byla zastoupena 14 případy (18 %) a skupina G4, ve které jsou nediferencované tumory, byla zastoupena pouze 2 případy (3 %). Skupina gradingu Gx, ve které nelze stanovit stupeň diferenciací byla zastoupena 12 případy (16 %).



Graf 14 Zastoupení jednotlivých kategorií gradingu novotvarů MŽ z 76 případů ve studii.

5.12 Velikost tumorů dle klasifikace TNM

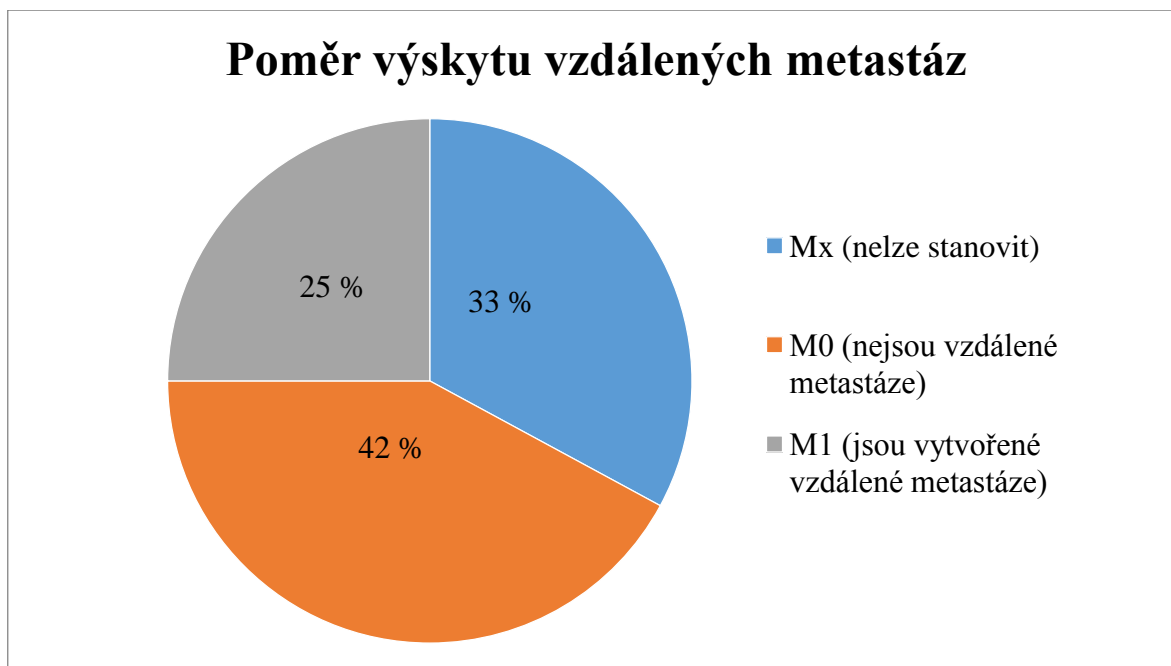
Velikost novotvarů na mléčné žláze dle klasifikace TNM znázorňuje graf 15. Skupina Tx zahrnující novotvary, u kterých nelze stanovit velikost, byla zastoupena 6 případy (8 %). Skupina T0 nebyla v této skupině zastoupena ani jedním případem. Nejpočetněji zastoupená skupina byla T1, představující tumory dosahující velikost menší než 1 cm. Do této skupiny bylo zahrnuto 28 případů (37 %). Skupina T2, ve které jsou tumory velikosti 2 – 5 cm, zahrnovala 25 případů (33 %), skupina T3, kam spadají tumory velikosti větší jak 5 cm, zahrnovala 12 případů (16 %) a T4 skupina, ve které jsou tumory prorůstající do kůže či hrudníku, zahrnovala 5 případů (6 %). Skupina Tis, kam spadají karcinomy in situ, nebyly zastoupeny jediným případem.



Graf 15 Velikost tumorů dle klasifikace TNM.

5.13 Zhodnocení založení vzdálených metastáz

Poměr založení vzdálených metastáz znázorňuje graf 16, ze kterého je patrné, že v této studii převažovala kategorie M0. Jedná se o kategorii zastoupenou 32 případy (42 %), ve které tumory nezakládají vzdálené metastázy. Další početnou kategorií bylo Mx, ve které nelze stanovit, zda tumory založily vzdálené metastázy. Tato kategorie čítala 25 případů (33 %). Poslední kategorií, pro kterou je charakteristická tvorba vzdálených metastáz, se označuje M1. V mé studii čítala 19 případů (25 %), u kterých byly nalezeny vzdálené metastázy.

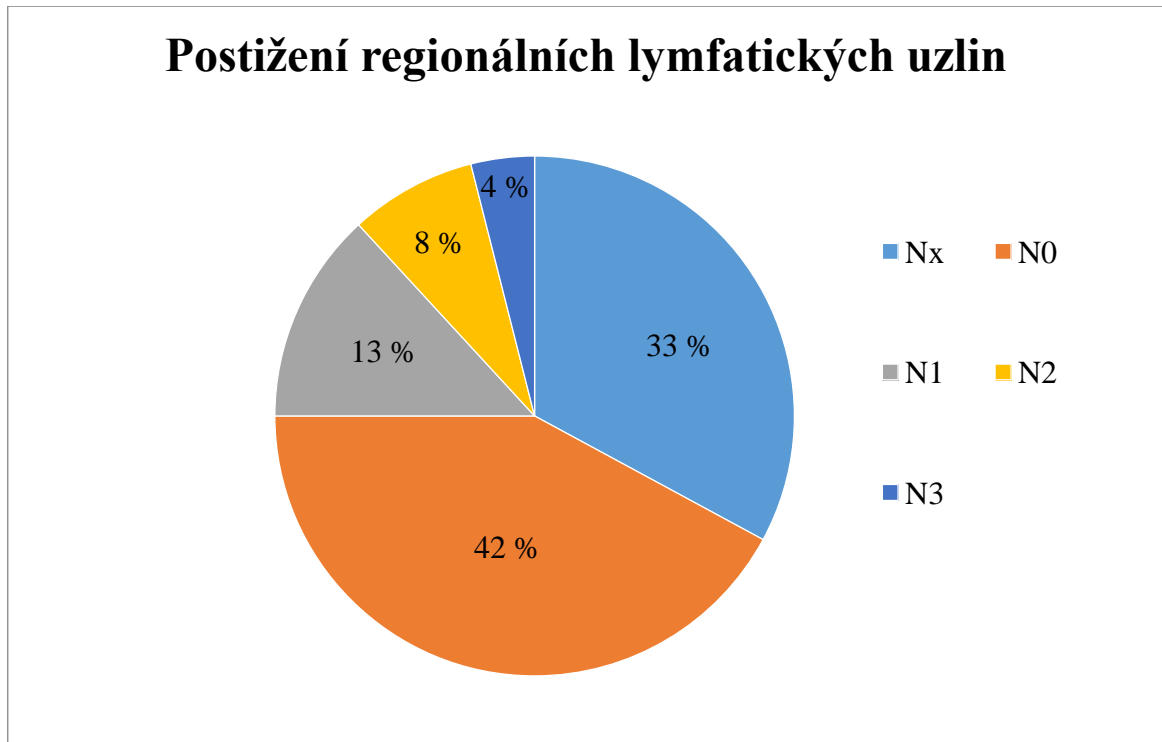


Graf 16 Poměr výskytu vzdálených metastáz.

5.14 Postižení regionálních lymfatických uzlin

Z hlediska postižení regionálních uzlin, je nejzastoupenější skupinou N0 (graf 17). Tato skupina představuje uzliny bez metastáz a v této studii byla zastoupena 32 případy (42 %). Další početnou skupinou je Nx, kdy nelze stanovit, zda došlo k postižení regionálních lymfatických uzlin metastázemi. Tato skupina byla zastoupena 25 případy (33 %). U 10 žen (13 %) byly nalezeny metastáze v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině – N1. U 6 žen (8 %) byly metastáze ve stejnostranné axilární mízní uzlině fixovány navzájem nebo k jiným strukturám – N2. Pouze ve 3 případech (4 %) byly metastáze založené ve stejnostranných mízních uzlinách podél *a. mammaria interna*.

Postižení regionálních lymfatických uzlin



Graf 17 Zastoupení jednotlivých kategorií postižení lymfatických uzlin.

6 Diskuze

Mléčná žláza je část těla s projevem nejvyššího výskytu neoplasií, které představují až 42 % všech nádorů (Dorn et al., 1968). Podle Brodeyho et al. (1983) se u fen vyskytují s mnohem větší incidencí než u ostatních samic domácích zvířat a žen.

Ve studii Yaritza Salase et al. (2015) byl zaznamenán zvýšený výskyt neoplasií v kategorii malých plemen psů (48,4 %). Nejčastěji byla tato kategorie zastoupena plemeny, jako je pudl a kokršpaněl (33,3 %). Střední plemena představovala 29,1 % a byla zastoupena převážně kříženci. Nejmenší výskyt byl zaznamenán u fen velkých plemen, které představovaly 22,3 %. Nejzastoupenějšími plemeny v této velikostní kategorii byly německý ovčák, labradorský retrívr a rotvajler. Zřetelně vyšší predispozice ke vzniku neoplasií na mléčné žláze bylo zjištěno u čistokrevných plemen (Dorn et al., 1968). Toto tvrzení potvrdila také studie Zatloukala a kol. (2005). Studie Zatloukala a kol. (2005) dále prokázala statisticky významné riziko vývoje benigních a maligních novotvarů na mléčné žláze u pudlů, anglických kokršpanělů a jezevčků. Mezi další predisponovaná plemena z řady studií patří například boston teriér, anglický setr, fox teriér, irský setr, labradorský retrívr, pointer a samojed (Cohen et al., 1974; Dorn et al., 1968; Mitchell et al., 1974; Moulton et al., 1970; Dahme et Weiss, 1958; Sandersleben, 1958; MacVean et al., 1978). Stejně tak jako autoři Dorn et al. (1968) a Zatloukal a kol. (2005) mohou potvrdit vyšší predispozice ke vzniku nádorového onemocnění na mléčné žláze u čistokrevných plemen. Zatímco u kříženců, kteří byli zastoupeni 26 jedinci, dělal procentuální podíl pouze 13 %, u čistokrevných plemen zastoupených 170 jedinci dosahoval až 87 %. Zvýšený výskyt novotvarů na mléčné žláze byl zaznamenán v kategorii velkých plemen psů (70 %), z nichž byla nejpočetněji zastoupena plemena německý ovčák (24 %) a labradorský retrívr (16 %). Kategorie malých plemen byla tvořena převážně zástupci jezevčků (43 %) a yorkshirských teriérů (37 %) a představovala 28 %. Nejmenší výskyt byl zaznamenán u kategorie fen střední velikosti, jejíž zastoupení činilo pouze 2 % z celkového podílu. Výsledky patrné z výzkumu této diplomové práce jsou tedy v rozporu s výsledky studie Salase et al. (2015).

Dalším hodnoceným kritériem v této studii byl věk, ve kterém se projevily potíže s mléčnou žlázou. U fen mladších 2 let je výskyt nádorového onemocnění na mléčné žláze ojedinělý. Vyšší incidence výskytu onemocnění byla však zjištěna po 6. roce věku, s maximálním výskytem v 9. – 11. roce věku (Schneider, 1970; Brodey et al., 1983). Ve studii Zatloukala a kol. (2005) byly fen v průměrném věku 8 let postiženy dysplazií/hyperplazií mléčné žlázy. Benigními tumory trpěly fen v průměrném věku 8,9 let a maligními tumory

byly postiženy fený v průměrném věku 10 let. Studie Salase et al. (2015) vykazovala nejvyšší frekvenci výskytu novotvarů na mléčné žláze ve věku 9 – 12 let, s následnou věkovou kategorií 5 – 8 let. I přes dosažení těchto výsledků nebyla ve studii prokázána významná závislost mezi výskytem benigní nebo maligní léze v určité věkové kategorii, tak jak tomu bylo ve studii Zatloukala a kol. (2005). Z provedené studie v diplomové práci lze potvrdit projev onemocnění mléčné žlázy u starších fen. Z celkového počtu 185 fen se onemocnění v 76 případech projevilo ve věku 7 – 9 let. 47 jedinci byla zastoupena věková kategorie 10 – 12 let. Navzdory tomu, že se Zatloukalovi a kol. (2005) podařilo stanovit průměrný věk 8,9 let pro výskyt benigních tumorů a 10 let pro maligní tumory, nebylo toto tvrzení z provedené studie Salase et al. (2015) potvrzeno. Stejně tak jako ve studii Zatloukala a kol. (2005) se v získaných výsledcích studie v průměrném věku 8 let objevovaly na mléčné žláze fený dysplazie/hyperplazie. Konkrétně se jednalo o cysty, které se objevily u 12 případů.

Jelikož je jedním z rizikových faktorů vývoje tumorů mléčné žlázy vystavení této žlázy hormonům z ovarií, doporučuje se tomuto zamezit časnou ovariohysterektomií (OHE) (Kristiansen et al., 2013). V případě, že je ovariohysterektomie provedena před prvním estrem, je riziko vzniku tumoru na mléčné žláze 0,5 %. 8 % riziko nastává ve chvíli, kdy je fena kastrována před druhým estrem a pokud je kastrována před dosažením 2 let věku, dosahuje riziko vzniku tumoru 26 % (Tobias et Johnston, 2012; Schneider et al., 1969). Klopffleisch (2016) zase ve své knize uvádí, že OHE provedená po druhém estru nemá na vznik novotvarů žádný účinek. Misdorp (1988) a Schneider et al. (1969) se shodují, že OHE provedená po čtyřech cyklech nebo u fen starších 2,5 let má malý nebo žádný ochranný účinek. Podle Tobiasa et Johnstona (2012) může OHE provedená v pozdějším věku snížit riziko vzniku benigních tumorů, ale pravděpodobně neovlivní riziko vzniku tumorů maligních. Sorenmo et al. (2000) ve své práci uvádějí, že předchozí studie zabývající se vlivem OHE na vznik tumorů mléčné žlázy nenalezly efekt v provedení OHE současně s chirurgickým odstraněním nádoru. Toto tvrzení však vyvrací Kristiansen et al. (2013), podle nichž ovariohysterektomie provedená současně s chirurgickým odstraněním tumoru snižuje pravděpodobnost vzniku následných tumorů o 47 %.

V této studii byly fený rozděleny na 3 skupiny a to na fený kastrované před objevením se potíží s mléčnou žlázou, na fený kastrované po objevení potíží s mléčnou žlázou a na fený nekastrované. Fený kastrované před objevením se obtíží s mléčnou žlázou zastoupeny 17 jedinci (12 %), z nichž 5 fen trpělo nádorovým bujením na mléčné žláze. U zbylých 12 případů se jednalo o nenádorové onemocnění a to převážně o falešnou březost. Fený kastrované po objevení potíží byly zastoupeny 49 jedinci (36 %) a skupina nekastrovaných

fen čítala 72 jedinců (52 %). Po analýze výsledků se tedy lze shodnout s názory autorů Tobiasa et Johnstona (2012) a Misdorpa (1988) a Schneidera et al. (1969), že časná OHE výrazně snižuje riziko vzniku nádorového bujení na mléčné žláze feny ($p = 0,00279$).

Mezi možné rizikové faktory vedoucí ke vzniku nádorového bujení na mléčné žláze patří falešná březost neboli pseudogavidita (Donnay et al., 1994) a hormonální stimulace progestiny k potlačení pohlavního cyklu feny (Tobias et Johnston, 2012). Toto tvrzení, že mezi možné rizikové faktory patří pseudogavidita vyvracejí autoři Brodey et al. (1966), Fidler et al. (1967), Morris et al. (1998) a Klopffleisch (2016). Podle nich nemá pseudogavidita žádný vliv na rozvoj nádorového bujení. Donnay et al. (1994) však podporují hypotézu zvýšené predispozice k rozvoji nádorového bujení u feny, u nichž se projevila opakovaná pseudogavidita. Na vlivu hormonální léčby pohlavního cyklu vedoucích ke vzniku nádorového bujení se shodují Tobias et Johnston, (2012), Klopffleisch (2016), Misdorp (1991), Sorenmo et al. (2011) a Sleenckx et al. (2011). Při hormonální stimulaci progestiny dochází k proliferaci epiteliálních buněk mléčné žlázy. To může vést ke vzniku genetických chyb s následným rozvojem tumorů (Misdorp, 1991). Feny postižené falešnou březostí byly v této práci zastoupeny 72 jedinci. U 42 fen trpících falešnou březostí se v průběhu života objevil novotvar na mléčné žláze. V případě hormonální léčby progestiny bylo zaznamenáno 5 případů, z nichž 1 fena byla později postižena mammárním tumorem. Na základě statistických výsledků ($p = 0,04866$) se vyhotovená práce shoduje s autory Donnay et al. (1994), že opakovaná pseudogavidita ovlivňuje rozvoj nádorového onemocnění na mléčné žláze a dále s Tobias et Johnston, (2012), Klopffleisch (2016), Misdorp (1991), Sorenmo et al. (2011) a Sleenckx et al. (2011), že mezi další rizikové faktory patří hormonální léčba pohlavního cyklu.

North et Banks (2009) a Morris et Dobson (2008) ve své knize uvádějí, že přibližně 50 % novotvarů mléčné žlázy patří mezi tumory benigní. Dle Kristiansena et al. (2013) představují benigní tumory až 60 % všech novotvarů mléčné žlázy. Dle Pérez Alenzy et al. (1997) se výskyt maligních tumorů pohybuje v rozmezí 41 – 53 %. Ve studii Martins et al. (2002) převládal výskyt maligních tumorů, které byly objeveny u 1249 případů oproti 111 případům tumorů benigních. Z maligních novotvarů se v 1227 případech jednalo o karcinom, zbylých 22 případů tvořil sarkom (Martins et al. 2002). Studie Yaritza Salase et al. (2015) poukazuje na téměř vyrovnaný výskyt benigních (47,8 %) a maligních tumorů (47,5 %). Nejčastější lézí byl adenokarcinom (52,3 %), smíšené tumory (44,7 %) a fibrosarkom (2,7 %). V diplomové práci byl stejně jako u Salase et al. (2015) poměr zastoupení vyrovnaný. Benigní tumory byly nalezeny v 31 případech (31 %) a maligní tumory tvořily 32 případů (33 %). Ve

35 případech (36 %) nebylo provedeno histologické vyšetření novotvaru na mléčné žláze vedoucí k určení typu nádorového bujení. Z maligních lézí byl stejně tak jako u autorů Martins et al. (2002) nalezen karcinom a to ve 34 případech (40 %). Dalšími nalezenými maligními typy byly sarkom (4 %) a karcinosarkom (2 %). Nejčastějším zástupcem benigních tumorů byl benigní smíšený tumor nalezený u 21 žen (28 %), dále pak adenom (16 %) a fibroadenom (4 %).

7 Závěr

Tématem této diplomové práce byla problematika týkající se patologických stavů vyskytujících se na mléčné žláze a to konkrétně nádorového a nenádorového onemocnění mléčné žlázy u fen.

Do výzkumu bylo zahrnuto celkem 196 fen různých plemen. Výskyt onemocnění mléčné žlázy byl častější u čistokrevných plemen než u kříženců. Nejpočetněji byla zastoupena skupina velkých plemen a to konkrétně plemeny německý ovčák a labradorský retrievr.

Cílem této práce bylo ověření stanovených vědeckých hypotéz na základě matematicko-statistického vyhodnocení získaných dat. Téměř všechny stanovené vědecké hypotézy byly potvrzeny.

Onemocnění postihovalo nejčastěji starší jedince ve věku 7 – 9 let. V případě nenádorového onemocnění se převážně jednalo o pseudograviditu a mastitidu, které se projevíly celkem u 106 fen. Z nádorových onemocnění byl poměr výskytu benigních a maligních lézí vyrovnaný. Z maligních lézí byl nejpočetněji zastoupen karcinom a v případě benigních lézí se nejčastěji jednalo o benigní smíšený tumor. Ve většině případů byly postiženy kaudální struky mléčné žlázy a to pravděpodobně kvůli větší velikosti kaudálních komplexů.

Pravděpodobnost rozvoje nádorového bujení je mnohonásobně vyšší u nekastrovaných jedinců a to kvůli vystavení mléčné žlázy pohlavním hormonům estrogenu a progesteronu. Ideální prevencí je tak časně provedená ovariohysterektomie.

Vhodnou prevencí vzniku nádorového onemocnění na mléčné žláze je přerušení produkce samičích hormonů estrogenu a progesteronu. Toho lze docílit pomocí ovariohysterektomie. Provedením časné ovariohysterektomie před prvním estrem, před druhým estrem a do 2 let věku je riziko vzniku neoplazií mléčné žlázy 0,5 %, 8 % a 26 %. Nejlepším řešením, jak předcházet vzniku tumorů mléčné žlázy je tedy provedení časné ovariohysterektomie.

Dále je nutná pravidelná kontrola mléčné žlázy, rozpoznání příznaků onemocnění mléčné žlázy a brzká návštěva veterinárního lékaře.

8 Seznam literatury

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

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

Antuofermo, E., Miller, M. A., Pirino, S., Xie, J., Badve, S., Mohammed, S. I. 2007. Spontaneous Mammary intraepithelial lesions in dogs – a model of breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 16 (11). 2247 – 56.

Araújo, R. M., Preis, S. I., Franca, A. S., Paniago, G. J., Costa, C. M., Oliveira, V. S. J., Ecco, R. 2011. Mastitis Accompanied by Lymphadenitis in a dog caused by *Staphylococcus hyicus*. *Brazilian Journal of veterinary Pathology*. 4 (1). 52 – 57.

Argyle, D. J. Advances in the diagnosis and treatment of cancer [online]. IVIS. 2007. [cit. 2018-2-12]. Dostupné z <http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2007/comp_anim/Argyle1.pdf>.

Argyle, J. D., Brearley, J. M., Turek, M. M. 2008. Decision making in small animal oncology. Wiley-Blackwell. London. p. 392. ISBN: 9780813822754.

Aspinall, V., Cappello, M. 2015. Introduction to veterinary anatomy and physiology textbook. 3ed. Elsevier Health Sciences. London, UK. p. 286. ISBN: 978-0-7020-5735-9.

Becker, D. H. 2005. Chirurgická onkologie. Grada Publishing,as. Praha. 880 s. ISBN: 80-247-0720-9.

Bergman P. J. Mammary Gland Tumors [online]. IVIS. 2007. [cit. 2018-01-21]. Dostupné z <<http://www.ivis.org/proceedings/lavc/2007/bergman2.pdf>>

- Brodey, R. S., Fidler, I. J., Howson, A. E. 1966. The relationship of estron irregularity, pseudopregnancy and pregnancy to the development of canine mammary neoplasms. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 149 (8). 1047-9.
- Brodey, R. S., Goldschmidt, M. H., Roszel, J. R. 1983. Canine mammary gland neoplasms. *Journal American animals hospital association*. 19. 61-90.
- Budras, K. D., McCarthy, H. P., Fricke, W., Richter, R., Horowitz, A., Berg, R. 2007. *Anatomy of the dog*. 5 ed. Schluetersche. Hanover, Germany. p. 224. ISBN: 978-3-89993-018-4.
- Cibulka, J., Fučíková, A., Härtlová, H., Jílek, F., Lánská, V., Sedmíková, M. 2004. *Základy fyziologie hospodářských zvířat*. Česká zemědělská univerzita v Praze. Praha. 200 s. ISBN: 9788021312470.
- Cohen, D., Reif, J. S., Brodey, R. S., Keiser, H. 1974. Epidemiological analysis of the most prevalent sites and type sof canine neoplasia observed in a veterinary hospital. *Cancer research*. 34 (11). 2859-68.
- Colville, T., Bassert, M. J. 2016. *Clinical anatomy and physiology for veterinary technicians*. 3 ed. Elsevier. St. Louis, Missouri. p. 634. ISBN: 978-0-323-22793-3.
- Černý, H. 2002. *Veterinární anatomie pro studium a praxi*. Noviko. Brno. 528 s. ISBN: 80-86542-01-7.
- Dahme, E., Weiss, E. 1958. Zur Systematik der Mammatumoren des Hundes. *Deutsch Tier*. 65. 458-461.
- Damasceno, K. A., Bertagnolli, A. C., Estrela-Lima, A., Rabelo, B. S., Campos, L. C., Ribeiro, L. G., Cassali, G. D. 2014. Versican expression in myoepithelial cells from carcinomas in canine mixed Mađary tumors. *Veterinary Journal*. 200 (1). 146-51.
- Dobson J., Lascelles D. 2011. *Manual of Canine and Feline Oncology*. 3 ed. British Small Animal Veterinary Association. UK. p. 376. ISBN: 978-1-905319-21-3.

- Dobson, J. M., Gorman, N. T. 1993. Cancer chemotherapy in small animal practice. Blackwell scientific publications. Oxford. p. 224. ISBN: 063203694X.
- Donnay, I., Ravis, J., Verstegen, J. 1994. Effect of hormonal history on clinical emergence of mammary tumours in the bitch – an epidemiological study. *Annales de médecine veterinaire*. 138. 109-117.
- Dorn, C. R., Taylor, D. O., Schneider, R., Hibbard, H. H., Klauber, M. R. 1968. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda county. *Journal National Cancer Institute*. 40. 307-318.
- Dunn, J. 2014. Manual of diagnostic cytology of the dog and cat. Wiley-Blackwell. London. p. 275. ISBN: 9780470658703.
- Dyce, M. K., Sack, O. W., Wensing, G. J. C. 2010. Textbook of veterinary anatomy. 4 ed. Elsevier Saunders. St. Louis, Missouri. p. 864. ISBN: 978-1-4160-6607-1.
- England, G., Heimendahl, A. 2010. Canine and feline reproduction and neonatology. 2 ed. BSAVA. Gloucester. p. 240. ISBN: 978-1-905319-19-0.
- Evans, E. H., de Lahunta, A. 2013. Miller's anatomy of the dog. 4 ed. Elsevier Saunders. St. Louis, Missouri. p. 850. ISBN: 978-143770812-7.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W. 2004. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 3 ed. Saunders. Missouri. p. 1089. ISBN: 0-7216-9315-6.
- Ferguson, H. R. 1985. Canine mammary gland tumors. *The veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 15 (3). 501-11.
- Fidler, I. J., Abt, D. A., Brodey, R. S. 1967. The biological behaviour of canine mammary neoplasms. *Journal of the American veterinary medical association*. 151. 1311-1318.
- Fossum, T. W. 2007. Small animal surgery. 3 ed. Elsevier Health Sciences. London. p. 1632. ISBN: 0323058248.

Goldschmidt, M., Peňa, L., Rasotto, R., Zappulli, V. 2011. Classification and grading of canine mammary tumors. *Veterinary pathology*. 48 (1). 117-31.

Halouzka, R., Krinke, J., Jelínek, F. 2004. *Obecná veterinární patologie*. Veterinární a farmaceutická univerzita Brno. Brno. 188 s. ISBN: 8073054965.

Hamilton, D. 2008. *Homeopatická léčba psů a koček*. Alternativa. Praha. 475 s. ISBN: 9788086936109.

Hampe, J. F., Misdorp, W. 1974. Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bulletin of the World Health Organization*. 50 (1-2). 111-33.

Hauck, M. L. 2011. *Onkologie II*. Nena VET. Brno. 60 s. ISBN: 9788090486638.

Hofírek, B., Dvořák, R., Němeček, L., Doležel, R., Pospíšil, Z., Červený, Z., Raušer, P., Břehová, O., Ludvíková, J., Mlejnková, V., Bíreš, J., Kudláč, E., Kadlečíková, Š. 2009. *Nemoci skotu*. Noviko. Brno. 1149 s. ISBN: 9788086542195.

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

Jelínek, P., Koudelka, K. 2003. *Fyziologie hospodářských zvířat*. Mendelova zemědělská a lesnická univerzita. Brno. 409 s. ISBN: 80-7157-644-1.

Khanna, CH. Novel treatment options for the veterinary cancer patient [online]. *IVIS*. 2005. [cit.2018-02-16]. Dostupné z <<http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2005/94.pdf>>.

Kiehl, R. A., Brown Calderwood Mays, M. 2016. *Atlas for the diagnosis of tumors in the dog and cat*. Wiley-Blackwell. London. 248 p. ISBN: 978-1-119-05121-3.

Klener, P. jr., Klener, P. 2013. *Principy systémové protinádorové léčby*. Grada Publishing,as. Praha. 196 s. ISBN 9788024741710.

Klopfleisch, R. 2016. Veterinary oncology: A short textbook. Springer. Switzerland. 316 p. ISBN: 978-3319411224.

Kolda, J., Komárek, V. 1997. Funkční anatomie psa. Pes přítel člověka. 7 (7). 31-33.

Konopásek, B., Petruželka, L. 1997. Karcinom prsu. Galén. Praha. 125 s. ISBN: 8085824663.

Köenig, E. H., Liebich, G. H. 2002. Anatomie domácích savců 2. Hajko a Hájková. Bratislava. 416 s. ISBN: 80-88700-57-4.

Kristiansen, V. M., Nødtvedt, A., Breen, A. M., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M., Jonasdottr, T. J., Grotmol, T., Sørenmo, K. 2013. Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. Journal of veterinary internal medicine. 27 (4). 935-42.

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

Kvapil, R., Kvapilová, R. 2007. Průvodce psí reprodukci. Tok. Praha. 78 s. ISBN: 9788086177212.

Lukešová, Š., Kopecký, O., Dvořák, J., Hlávková, D., Vroblová, V. 2006. Nádorová angiogeneze. Vnitřní lékařství. 52 (9). 797-800.

MacVean, D. W., Monlux, A. W., Anderson, P. S. Silberg, S. L., Roszel, J. F. 1978. Frequency of canine and feline tumors in a defined population. Veterinary pathology. 15 (6). 700-15.

Martí J. A. Clinical Aspects of Mammary Disease in the Bitch and Queen [online]. IVIS, 2. října 2009 [cit. 2017-06-01]. Dostupné z <<http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/arus1.pdf>>.

Marvan, F., Hampl, A., Hložánková, E., Kresan, J., Massanyi, L., Vernerová, E. 2007. Morfologie hospodářských zvířat. Brázda. Praha. 304 s. ISBN: 9788021316584.

Merlo, D. F., Rossi, L., Pellegrino, C., Ceppi, M., Cardellino, U., Capurro, C., Ratto, A., Sambucco P. L., Sestito, V., Tanara, G., Bocchini, V. 2008. Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa. *Journal Veterinary Medicine*. 22 (4). 976-84.

Meuten, D. J. 2002. *Tumors in domestic animals*. 4 ed. Wiley. London. p. 800. ISBN: 9780813826523.

Meuten D. J. 2016. *Tumors in Domestic Animals*. 5 ed. Wiley-Blackwell. London. p. 1000. ISBN: 978-0-8138-2179-5.

Misdorp, W. 1988. Canine mammary tumours: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. *The veterinary quarterly*. 10 (1). 26-33.

Misdorp, W. 1991. Progestagens and mammary tumours in dogs and cats. *Acta endocrinologica*. 125 (1). 27-31.

Mitchell, L., De La Iglesia, F. A., Wenkoff, M. S., Van Dreumel, A. A., Lumb, G. 1974. Mammary tumors in dogs: Survey of clinical and pathological characteristics. *Canadian Veterinary Journal*. 15. 131-138.

Mol, J. A., Selman, P. J., Sprang, E. P. M., Van Neck, J. W., Oosterlakendijksterhuis, M. A. 1997. The Role of Progestins, Insuline-like growth factor and IGF-binding Proteins in the Normal and Neoplastic Mammary Gland of the Bitch: A reiew. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*. 51. 339-344.

Morris, J. S., Dobson, J. M., Bostock, D. E., O'Farrell, E. 1998. Effect of ovariohysterectomy in bitches with mammary neoplasms. *Veterinary Record*. 142. 656-658.

Morris, J., Dobson, J. 2001. *Small animal oncology*. Wiley-Blackwell. London. p. 298. ISBN: 06-320-5282-1.

Morris J., Dobson J. 2008. *Small Animal Oncology*. Wiley-Blackwell. London. p. 304. ISBN: 978-0-470-68013-1.

Moulton, J. E. 1978. *Tumors in Domestic Animals*. University of California Press. London. p. 465. ISBN: 9780520023864.

Moulton, J. E., Taylor, D. O., Dorn, C. R., Andersen, A. C. 1970. Canine mammary tumors. *Pathologia veterinaria*. 7 (4). 289-320.

Munson, L., Moresco, A. 2007. Comparative pathology of mammary gland cancers in domestic and wild animals. *Breast disease*. 28. 7-21.

Najbrt, R., Červený, Č., Bednář, K., Mikyska, E., Štarha, O. 1982. *Veterinární anatomie 2*. Státní zemědělské nakladatelství. Praha. 596 s. ISBN: 07-006-82.

Niemand, H. G., Sutter, P. F., 1996. *Klinická praxe u psův*. H&H. Bratislava. 786 s. ISBN: 8088700264.

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

Novosad, C. A. 2003. Principles of treatment for mammary gland tumors. *Clinical techniques in small animal practice*. 18 (2). 107-109.

Novotný, E., Bohm, R., Geissel, V., Holman, J. 1966. *Veterinární histologie*. Státní zemědělský ústav. Praha. 637 s. ISBN: 07-035-66.

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

Patsikas, M. N., Dessiris, A. 1996. The lymph drainage of the mammary glands in the bitch: a lymphographic study. Part I: The 1st, 2nd, 4th and 5th mammary glands. *Anatomia, histologia, embryologia*. 25 (2). 131-8.

Pérez Alenza, M. D., Peña, L., Nieto, I. A., Castaño, M. 1997. Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. *Annali dell' Instituto Superiore Di Sanita*. 33 (4). 581-585.

Radostits, M. O., Gay, C. C., Blood, D. C., Hinchcliff, K. W. 2000. *Veterinary medicine: A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*. 9 ed. Saunders Elsevier. London. p. 2065. ISBN: 9780702026041.

Reece, W. 2011. *Fyziologie a funkční anatomie domácích zvířat*. 2. vyd. Grada Publishing. Praha. 473 s. ISBN: 9788024732824.

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

Salas, Y., Márquez, A., Diaz, D., Romero, L. 2015. Epidemiological study of mammary tumours in female dogs diagnosed during the period 2002-2010: A growing animal health problem. *Public Library of Science*. 10 (5). 1-15.

Sandersleben, J. 1958. Beitrag zur Frage der Malignität der Mammatumoren des Hundes. *Mark Howard Tierheilk*. 11. 191-198.

Sánchez-Céspedes, R., Millán, Y., Guil-Luna, S., Reymundo, C., Espinosa de Los Monteros, A., Martín de Las Mulas, J. 2015. Myoepithelial cells in canine mammary tumours. *Veterinary journal*. 207. 45-52.

Schneider, R., Dorn, C. R., Taylor, D. O. 1969. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 43 (6). 1249-61.

Schneider, R. 1970. Comparison of age, sex and incidence rates in human and canine breast cancer. *Cancer*. 26 (2). 419-26.

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

Simon D., Schoenrock D., Nolte I., Baumgärtner W., Barron R., Mischke R. 2009. Cytologic Examination of Fine-Needle Aspirates from Mammary Gland Tumors in the Dog: Diagnostic Accuracy with Comparison to Histopathology and Association with Postoperative Outcome. *Veterinary Clinical Pathology*. 38(4). 521-8 .

Sleeckx, N., de Rooster, H., Kroeze, E. J. B. V., Van Ginneken, C., Van Brantegem, L. 2011. Canine mammary tumours, an overview. *Reproduction in domestic animals*. 46 (6). 1112-1131.

Sleeckx, N., Van Brantegem, L., Van den Eynden, G., Franssen, E., Casteleyn, C., Van Cruchten, S., Veldhuis Kroeze, E., Van Ginneken, C. 2014. Lymphangiogenesis in Canine Mammary Tumours: A Morphometric and Prognostic Study. *Journal of Comparative Pathology*. 150 (2-3).184-93.

Smith, J. B. 1999. National Veterinary Medical Series Canine anatomy. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. p. 619. ISBN: 0-683-30080-6.

Sorenmo, K. 2003. Canine mammary gland tumors. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 33 (3). 573-596.

Sorenmo, K. U., Rasotto, R., Zappulli, V., Goldschmidt, M. H. 2011. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary pathology*. 48 (1). 85-97.

Sova, Z. 1987. Nemoci psů. 2. vyd. Státní zemědělské nakladatelství. Praha. 263 s. ISBN: 137171636.

Straw, R. C. Treatment of mammary gland tumors [online]. IVIS. 2005. [cit. 2018-02-21]. Dostupné z < <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/277.pdf?LA=1>>.

- Stříteský, J. 2001. Patologie. 1. vyd. Epava. Olomouc. 338 s. ISBN 80-86297-06-3.
- Svoboda, M., Senior, F. D., Doubek, J., Klimeš, J., 2001. Nemoci psa a kočky II. díl. Noviko. Brno. 2038 s. ISBN: 8090259537.
- Tavassoli, F. A, Davilee, P. 2003. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press. Lyon. p. 432. ISBN 9283224124.
- Tichá, V. 2000. Malá škola pro chovatele psů. Dona. České Budějovice. 225 s. ISBN: 80-86136-84-1.
- Tobias, K., Johnston, S. 2012. Veterinary surgery: small animal. Elsevier Saunders. St. Louis, Missouri. p. 2332. ISBN: 978-1-4377-0746-5.
- Treml, F., Lány, P., Pospíšil, Z., Zendulková, D. 2014. Infekční choroby zvířat I. Bakteriální, mykotické a protozoární infekce. Veterinární a farmaceutická univerzita Brno. Brno. 88 s. ISBN: 9788073057046.
- Vorreith, M. 1988. Základy klasifikace nádorů a jejich léčení. Časopis lékařů českých. 127 (24). 765.
- Vorlíček, J., Abrahámová, J., Vorlíčková, H. 2006. Klinická onkologie pro sestry. Grada. Praha. 328 s. ISBN: 80-247-1716-6.
- Walkowicz, Ch., Wilcox, B. 1994. Successful Dog Breeding: The Complete Handbook of Canine Midwifery. Wiley. London. p. 222. ISBN: 0876057407.
- Weinberg, A., R. 2006. The biology of cancer. Garland Science. United States. p. 864. ISBN: 9780815340782.
- Withrow, S. J. 1975. Surgical Management of Canine Mammary Tumors. Veterinary Clinics of North America. 5 (3). 495-506.

Withrow, S. J., Vail, D., Page, R. 2012. Withrow and MacEwan's Small Animal Clinical Oncology. 5 ed. Elsevier Saunders. St. Louis, Missouri. p. 768. ISBN: 978-1-4377-2362-5.

Zatloukal, J., Lorenzová, J., Tichý, F., Nečas, A., Keocvá, H., Kohout, P. 2005. Breed and age as risk factors for canine mammary tumours. Acta Veterinaria Brno. 74. 103-109.

9 Seznam příloh

- Obrázek 1 Schéma průřezu mléčné žlázy feny (str. 6)
- Obrázek 2 Mléčný alveolus s cévní pletení a myoepitiliálními buňkami (str. 7)
- Obrázek 3 Schéma povrchového krevního zásobení mléčné žlázy (str. 9)
- Obrázek 4 Zobrazení lymfatického systému mléčné žlázy u feny (str. 10)
- Tabulka 1 Stupně diferencovanosti tumoru (str. 22)
- Tabulka 2 TNM klasifikace nádorového bujení (str. 23)
- Tabulka 3 WHO staging systém pro nádory mléčné žlázy (str. 23)
- Tabulka 4 Statistické vyhodnocení kontingenční tabulky výskytu nádorového onemocnění (str. 41)
- Tabulka 5 Statistické vyhodnocení Pearsonova chí-kvadrát testu závislosti mezi výskytem nádorového onemocnění a zvyšujícím se věkem fen. (str. 41)
- Tabulka 6 Statistické vyhodnocení kontingenční tabulky výskytu nádorového onemocnění MŽ u fen kastrovaných před objevením se obtíží s MŽ a u fen kastrovaných po objevení obtíží s MŽ či fen nekastrovaných (str. 44)
- Tabulka 7 Statistické vyhodnocení Pearsonova chí-kvadrát testu závislosti vlivu kastrace na vznik nádorového onemocnění (str. 44)
- Tabulka 8 Statistické vyhodnocení kontingenční tabulky výskytu nádorového onemocnění po prodělání nenádorového onemocnění (str. 45)
- Tabulka 9 Statistické vyhodnocení Pearsonova chí-kvadrát testu závislosti nádorového onemocnění na onemocnění nenádorového původu (str. 46)
- Tabulka 10 Statistické vyhodnocení kontingenční tabulky poměru výskytu benigních a maligních tumorů (str. 47)
- Tabulka 11 Statistické vyhodnocení Pearsonova chí-kvadrát testu výskytu benigních a maligních tumorů (str. 48)
- Tabulka 12 Statistické vyhodnocení kontingenční tabulky poměru výskytu benigního smíšeného tumoru (str. 50)
- Tabulka 13 Statistické vyhodnocení Pearsonova chí-kvadrát testu výskytu benigního smíšeného tumoru (str. 51)
- Graf 1 Zastoupení jednotlivých plemen psů ve studii (str. 37)
- Graf 2 Zastoupení věkových kategorií fen ve studii (str. 38)
- Graf 3 Zastoupení hmotnostních kategorií fen ve studii (str. 38)
- Graf 4 Prevalence onemocnění mléčné žlázy u fen (str. 39)

- Graf 5 Poměr výskytu nádorového a nenádorového onemocnění (str. 40)
- Graf 6 Výskyt projevů onemocnění (str. 40)
- Graf 7 Lokalizace postižení mléčné žlázy (str. 42)
- Graf 8 Přehled kastrovaných fen ve studii (str. 43)
- Graf 9 Poměr výskytu jednotlivých druhů nenádorového onemocnění fen ve studii (str. 45)
- Graf 10 Poměr zastoupení typů novotvarů na mléčné žláze (str. 47)
- Graf 11 Způsob léčby tumorů mléčné žlázy ve studii (str. 48)
- Graf 12 Výsledný poměr úspěšnosti léčby postižených fen ve studii (str. 49)
- Graf 13 Zastoupení jednotlivých druhů novotvarů ve studii (str. 50)
- Graf 14 Zastoupení jednotlivých kategorií gradingu novotvarů MŽ z 76 případů ve studii (str. 52)
- Graf 15 Velikost tumorů dle klasifikace TNM (str. 53)
- Graf 16 Poměr výskytu vzdálených metastáz (str. 54)
- Graf 17 Zastoupení jednotlivých kategorií postižení lymfatických uzlin (str. 55)

10 Samostatné přílohy

Příloha 1: Dotazník k diplomové práci „Nádorová a nenádorová onemocnění mléčné žlázy feny

Dobrý den,

jsem studentkou ČZU v Praze a píši diplomovou práci na téma „Nádorová a nenádorová onemocnění mléčné žlázy u fen". Ráda bych Vás poprosila o vyplnění tohoto krátkého dotazníku, kterým mi velice pomůžete získat informace týkající se této problematiky.

Děkuji Vám za Váš čas.

S pozdravem,

Bc. Andrea Rybková

1. Plemeno:

- Německý ovčák
- Labradorský retrívr
- Dobrman
- Jezevčík
- Yorkshirský teriér
- Jiné, prosím uveďte...

2. Věk feny:

- < 1 rok
- 1 – 3 roky
- 4 – 6 let
- 7 – 9 let
- 10 – 12 let
- > 13 let

3. Hmotnost feny:

- < 5 kg
- 5 – 10 kg
- 11 – 20 kg
- 21 – 30 kg
- 31 – 40 kg
- > 40 kg

4. Projevily se v průběhu života u feny potíže s mléčnou žlázou?

- Ano
- Ne (další část dotazníku již nevyplňujte)

5. Jednalo se o onemocnění původu:

- Nádorového
- Nenádorového

6. Prvotní projevy onemocnění byly ve věku:

- Do 1 roku
- 1 – 3 roky
- 4 – 6 let
- 7 – 9 let
- 10 – 12 let
- Více než 13 let

7. Potíže zasahovaly zejména:

- Přední 2 – 3 struky jedné mléčné lišty
- Přední 2 – 3 struky obou mléčných lišt
- Zadní 2 – 3 struky jedné mléčné lišty
- Zadní 2 – 3 struky obou mléčných lišt
- Celou mléčnou lištu na jedné straně
- Obě mléčné lišty
- Pouze mléčnou jednotku pod jedním strukem
- Jiné, uveďte lokalizaci

8. Fena:

- Není kastrována
- Byla kastrována před objevením se obtíží s mléčnou žlázou
- Byla kastrována až po objevení se obtíží s mléčnou žlázou

9. V případě nenádorového onemocnění se jednalo o:

- Falešnou březost
- Zánět mléčné žlázy
- Poporodní obtíže (zastavení produkce mléka, zánět z nedostatečného odsávání, ...)
- Cysty
- Jiné, prosím vyplňte

10. V případě nádorového onemocnění se jednalo o:

- Benigní novotvar
- Maligní novotvar
- Histologické vyšetření nebylo provedeno

11. problém byl řešen:

- Konzervativní terapií
- Chirurgicky

12. Jaký byl výsledek léčby?

- Fena se zcela vyléčila
- U feny došlo k recidivě a musela být léčena opakovaně
- Fena se nevléčila

V případě podrobného histologického vyšetření novotvaru mléčné žlázy prosím veterinární lékaře o vyplnění otázek 13 – 17:

13. O jaký druh nádoru se jednalo?

- Karcinom
- Zvláštní typ karcinomu
- Sarkom
- Karcinosarkom
- Adenom
- Benigní smíšený tumor
- Fibroadenom
- Duktální papilom
- Jiný...

14. Jaký byl typ diferencovanosti (grading) nádoru?

- Gx (nelze stanovit stupeň diferenciacce)
- G1 (dobře diferencovaný nádor)
- G2 (středně diferencovaný nádor)
- G3 (málo diferencovaný nádor)
- G4 (nediferencovaný nádor)

15. Jaké dosahoval nádor velikosti dle klasifikace TNM?

- Tx (nelze stanovit)
- T0 (žádný nádor)
- T1 (velikost do 2 cm v nejširším místě)
- T2 (od 2 cm do 5 cm v nejširším místě)
- T3 (větší než 5 cm v nejširším místě)
- T4 (prorůstá do kůže či hrudníku, jakákoliv velikost)
- Tis (carcinoma in situ)

16. Byly postiženy regionální lymfatické uzliny?

- Nx (nelze stanovit)
- N0 (uzliny bez metastáz)
- N1 (metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině)
- N2 (metastázy ve stejnostranné axilární mízní uzlině, které jsou fixované navzájem nebo k jiným strukturám)
- N3 (metastázy ve stejnostranných mízních uzlinách podél a. mammaria interna)

17. Došlo k založení vzdálených metastáz nádoru?

- Mx (nelze stanovit)
- M0 (nejsou vzdálené metastázy)
- M1 (vzdálené metastázy jsou vytvořené)

