

Dijagnostika i liječenje tumora mliječne žlijezde mačaka



N. Maćešić, T. Karadjole, G. Bačić, Martina Lojkić, Nikica Prvanović Babić, Dubravka Leventić, Marija Cvetnić i Maša Efendić*

Uvod

Mastitis i tumori mliječne žlijezde najučestalije su bolesti mliječne žlijezde. Od svih tumora, tumori mliječne žlijezde u mačaka poslije tumora kože i limfoma na trećem su mjestu po učestalosti. Prosječna dob u kojoj se tumori mliječne žlijezde pojavljuju u mačaka je 10 do 12 godina, s rasponom od 2,5 do 13 godina (Misdorp, 2002.). U sijamskih i domaćih japanskih mačaka rizik od nastanka tumora mliječne žlijezde je dvostruko veći nego u ostalih pasmina (Hayes i sur., 1981.). Na razvoj tumora mliječne žlijezde u mačaka tijekom spolnog ciklusa mogu utjecati hormonalne promjene. Tumori mliječne žlijezde ovisni su o spolnim hormonima te u najvećem broju slučajeva nastaju u nekastriranih mačaka (Gudan Kurilj i sur., 2015.). Iako su brojna istraživanja pokušala dokazati utjecaj estrogenskih i progesteronskih receptora u početnim fazama razvoja tumora, mnogi istraživači izvijestili su da su tumori mliječne žlijezde negativni na estrogenske i progesteronske receptore. Unatoč tome, više od trećine tumora pozitivno je na progesteronske receptore (De las Mulas i sur., 2000., Millanta i sur., 2005., Millanta i sur., 2006., Burrai

i sur., 2010.). Nekastrirane mačke imaju sedam puta veći rizik za razvoj tumora od kastriranih mačaka. Preventivni se učinak kastracije prvih nekoliko godina života brzo smanjuje, odnosno rizik se smanjuje za 91%, 86% i 11% kod mačaka koje su kastrirane prije 6 mjeseci starosti, između 7 i 12 mjeseci te između 13 i 24 mjeseca starosti. Nikakav zaštitni učinak kastracije nije utvrđen, ako je zahvat učinjen nakon 24 mjeseca starosti (Overley i sur., 2005.). Izlaganje egzogenim progestinima povećava i rizik od nastanka tumora, neovisno o dobi mačke (Misdorp i sur., 1991.).

Klinička slika

Najznačajniji klinički simptom tumora mliječne žlijezde kod mačaka je prisutnost jedne ili više novotvorevina na mliječnoj žlijezdi. Kod većine oboljelih životinja zahvaćeno je više mliječnih žlijezda, a sporadično su zahvaćene istovremeno obje strane (Ogilvie, 1983., Hayes i Mooney, 1985., White i sur., 1985.). Tumori su čvrsti, više ili manje dobro ograničeni i razlikuju se u promjeru od nekoliko

Dr. sc. Nino MAĆEŠIĆ, dr. med. vet., docent, dr. sc. Tugomir KARADJOLE*, dr. med. vet., izvanredni profesor, (dopisni autor, e-mail: ktugomir@vef.hr), dr. sc. Goran BAČIĆ, dr. med. vet., redoviti profesor, dr. sc. Martina LOJKIĆ, dr. med. vet., docentica, dr. sc. Nikica PRVANOVIĆ BABIĆ, dr. med. vet., izvanredna profesorica, Veterinarski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Dubravka LEVENTIĆ, dr. med. vet., Veterinarska praksa Delonga, Split, Hrvatska; Marija CVETNIĆ, dr. med. vet., Hrvatska; Maša EFENDIĆ, dr. med. vet., Veterinarska škola, Zagreb, Hrvatska

milimetara do 10 cm. Uglavnom su pričvršćeni za kožu, a u rijetkim slučajevima prijanjaju za mišić (Ogilvie, 1983.). Zahvaćene bradavice mogu biti otečene te izlučivati žućkastu tekućinu i ulcerirati. U potkožnom tkivu zahvaćene su limfne žile koje se mogu palpirati kao debele žice, a mogu biti prisutni i limfoedemi udova. Metastaze na regionalnim limfnim čvorovima se mogu, ali i ne moraju palpirati, a očituju se povećanjem i promijenjenom konzistencijom. Metastaze malignih tumora mliječne žlijezde dovode do različitih kliničkih znakova, a neki od njih su dispneja, kašalj, limfoedem jednog ili više udova, hromost i pareza stražnjeg dijela tijela (Ogilvie, 1983., Halm i Adams, 1997.).

Dijagnostika

Tumori mliječne žlijezde primarno se dijagnosticiraju palpacijom tvorbe i patohistološkom pretragom. Izostanak neoplastičnih stanica u uzorku dobivenom aspiracijom finom iglom, struganjem ulcerirane lezije ili citološkom pretragom tekućine iz zahvaćene žlijezde ne isključuje malignost tvorbe. Da bismo došli do konačne dijagnoze ponekad je

potrebno napraviti i ekcizijsku biopsiju. Dijagnostička procjena treba sadržavati torakalne i abdominalne rendgenske snimke zbog metastatske bolesti. Ako je moguće, poželjno je napraviti test na receptore estradiola i progesterona u tumoroznom tkivu. (Allen, 1973., Hinton i Gaskell, 1977., Hayden i sur., 1989.). Diferencijalna dijagnoza uključuje postlaktacijske retencijske ciste i hipertrofiju mliječne žlijezde kod mačaka tretiranih progesteronom. Hipertrofija mliječne žlijezde može se naći u lutealnoj fazi mačaka koje su obično mlađe nego one koje obolijevaju od tumora mliječne žlijezde. Povremeno se upala i nekroza na mjestu tumora mogu zamijeniti i mastitisom (Dvojković i sur., 2016.).

Klinička klasifikacija tumora

Kliničkom klasifikacijom tumora određujemo lokalnu i sistemsku proširenost tumora prije samoga liječenja. Za klasifikaciju tumora služimo se TNM (T = tumor, N = limfni čvorovi, M = metastaze) klasifikacijom svjetske zdravstvene organizacije (WHO) (tabela 1.) (Gudan Kurilj i sur., 2015.). Važno je napomenuti da je veličina primarnog tumora važan prognostički faktor pa

Tabela 1. TNM klasifikacija (WHO) tumora mliječne žlijezde pasa i mačaka

Stadij	Opis
T	Primarni tumor
T ₁	Tumor <3 cm
T ₂	Tumor 2-5 cm u promjeru
T ₃	Tumor >5 cm u promjeru
T ₄	Inflimirani karcinom
N	Regionalni limfni čvor
N ₀	Regionalni limfni čvor nije zahvaćen
N ₁	Pokretan zahvaćeni ipsilateralni limfni čvor
N ₂	Pokretan zahvaćeni kontralateralni i bilateralni limfni čvor
M	Udaljene metastaze
M ₀	Nema udaljenih metastaza
M ₁	Udaljene metastaze prisutne

Izvor: Van Nimwegen i Kirpensteijn (2012.)

tako tumori manji od 3 cm imaju bolju prognozu od onih većih (Owen, 1980.).

Najvažniji prognostički faktori u procjeni vremena bez znakova bolesti i vremena preživljavanja nakon operacije su veličina, odnosno obujam tumora i tip operacije. Što je tumor u trenutku operacije manji, to je postoperativna prognoza bolja. Mačke s tumorom promjera 2 cm, obujma manjeg od 8 cm³ mogu biti izliječene samo kirurški, a srednje je vrijeme preživljavanja 4,5 godine. Mačke s tumorom promjera 2 do 3 cm i 8 do 27 cm³ obujma prosječno prežive 2 godine. Mačke s tumorom promjera 3 cm, obujma 27 cm³ i veći, prežive u prosjeku 6 mjeseci (Grabarević, 2002.). Klinički treba pregledati i lokalne limfne čvorove. Najčešće zahvaćeni limfni čvorovi su aksilarni i ingvinalni (80% mačaka), a katkad je zahvaćen i sternalni limfni čvor (30% mačaka) (Gudan Kurilj i sur., 2015.). S obzirom na visoki malignitet tumora potrebno je rendgenološki snimiti grudni koš (metastaze u plućima) i abdomen te učiniti ultrazvuk abdomena (metastaze u ilijačnim limfnim čvorovima) (Morris, 2013.). Najbitnija klinička razlika između benignih i malignih tumora je da benigni tumori ne stvaraju metastaze i njihov se rast događa na jednom mjestu; rastu sporo i ekspanzivno, ne infiltriraju okolno tkivo, često su inkapsulirani. Maligni tumori su invazivne, brzorastuće, slabo ograničene neoplazme endofitičnog tipa rasta. Klinički problemi koje prouzročie maligni tumori su kompresija i destrukcija okolnog tkiva, metastaziranje, gubitak krvi kao posljedica ulceriranja tumora, onemogućavanje cirkulacije, stvaranje hormona te uzrokovanje brojnih paraneoplastičnih sindroma (Grabarević, 2002.)

Patohistološka podjela tumora

Tumore mliječne žlijezde mačaka možemo podijeliti na benigne i maligne. Histogenetska se klasifikacija zasniva prema podjeli tumora na tkiva, odnosno

stanice iz kojih je tumor nastao. Tumori se po podrijetlu mogu podijeliti u nekoliko osnovnih skupina: tumori epitelnog tkiva, tumori vezivnog tkiva, tj. mezenhima, mješoviti tumori i teratomi. Prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji tumori mliječne žlijezde mačaka podijeljeni su na: benigne tumore, adenome, hiperplazije mliječne žlijezde, neklasificirane tumore i maligne tumore, neinfektivni karcinom, tubulopapilarni karcinom, solidni karcinom, kribniformni karcinom, planocelularni karcinom, mucinozni karcinom, karcinosarkom (Gudan Kurilj i sur., 2015.).

Liječenje

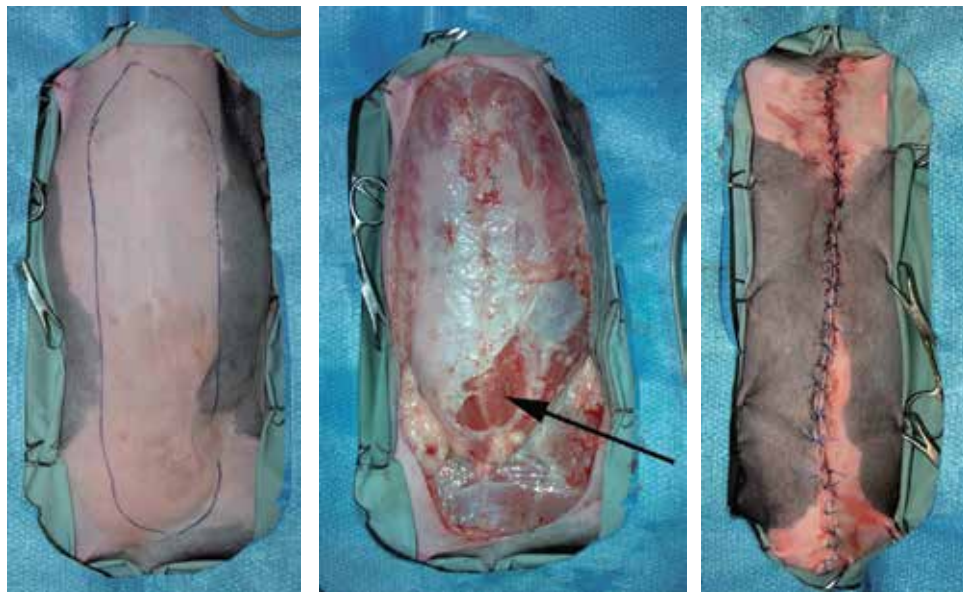
Kirurško liječenje je primarni izbor u liječenju tumora mliječne žlijezde. Radikalna unilateralna ili bilateralna mastektomija je preporučena kirurška metoda za liječenje malignih tumora mliječne žlijezde mačaka bez obzira na veličinu tumora (MacEwen i sur., 1984.). Ingvinalna limfadenektomija se rutinski učini uz mastektomiju, a aksilarna limfadenektomija samo ukoliko su povećani ili pozitivni na metastatsko širenje tumora (Novosad i sur., 2006.). U retrospektivnom istraživanju provedenom na 53 mačke nije nađeno statistički dulje preživljavanje nakon bilateralne ili unilateralne mastektomije (Ito i sur., 1996.). McNeill i sur. (2009.) uspoređivali su utjecaj kirurškog liječenja i kirurškog liječenja zajedno s kemoterapijom doksorubicinom. Mačke kod kojih je učinjena unilateralna mastektomija i kemoterapija imale su znatno dulje preživljavanje (1998 dana) u odnosu na mačke koje su samo operirane (414 dana). U istom istraživanju pojavnost recidiva iznosila je 50%. Radikalnu unilateralnu ili bilateralnu mastektomiju izvodimo na način da se mačka nalazi u leđnom položaju i aseptički se pripremi cijeli ventralni i ventrolateralni dio prsnog koša i

trbuha za zahvat. Anestezija je opća endotrahealna inhalacijska. Sterilnim kirurškim markerom označavamo područje koje ćemo obuhvatiti samim zahvatom. Ako je tumor proširen i na mišić, uklanjamo i zahvaćenu muskulaturu. Ranu rekonstruiramo s produžnim i pojedinačnim šavom u dva ili tri sloja resorbirajućim šivaćim materijalom, a kožu s neresorbirajućim materijalom. Fentanilski flaster može se staviti 24 sata prije samog zahvata te će osigurati adekvatnu postoperativnu analgeziju. Mačkama je prvih 24 do 48 sati poslije operacije izrazito neudobno dok se koža ne rastegne do određenog stupnja, zbog čega je analgezija važna u njihovom postoperativnom oporavku (Maurine i Britt, 2012.). U slučajevima kada se kod jedne mačke izvode jednostrane mastektomije razmak između operacija mora biti 3 do 6 tjedana. Pretile mačke ili mačke s vrlo velikim tumorima su obično one za koje se zahtijeva stupnjevita obostrana mastektomija. Da bi se prije operacije utvrdilo može li se izvesti obostrana

mastektomija ili ne, koža se bočno od svakog mliječnog lanca podigne i povuče prema sredini trbuha da bi utvrdili dotiču li se. Ako se koža dotiče, možemo izvesti obostranu mastektomiju u jednom zahvatu (Maurine i Britt, 2012.).

Sistemsko liječenje

Rano otkrivanje tumora i agresivno kirurško liječenje je imperativ koji može rezultirati dužim preživljavanjem. Međutim, u mačaka kod kojih je bolest dijagnosticirana u uznapređenoj fazi ili u slučajevima s primarnim velikim tumorima i metastatskoj bolesti samo kirurško liječenje nije dovoljno. Smatra se da zbog slabe ekspresije hormonalnih receptora u tumorima mliječne žlijezde mačaka hormonalna terapija je bezuspješna, no do sada nije provedeno randomizirano istraživanje (Maurine i Britt, 2012.). Jeglum i sur. (1985.) i Mauldin i sur. (1988.) navode uspješnost kemoterapije doksorubicinom i ciklofosamidom u 40% do 50% mačaka s primarnom tumorskom i metastatskom bolesti mliječne žlijezde. McNeill i sur.



Slika 1. Bilateralna mastektomija (Izvor: Maurine i Britt, 2012.)

(2009.) navode da je u mačaka koje su imale tumor manji od 2 cm nakon adjuvantne terapije doksorubicinom median preživljavanja 450 dana, što je kraće nego u mačaka koje su kirurški liječene (preživljavanje 3 godine). Borrego i sur. (2009.) navode da je preživljavanje nakon kemoterapije doksorubicinom i nesteroidnim protuupalnim lijekom meloksikamom 460 dana. U istraživanju Novosad i sur. (2006.) kombinacijom kirurškog liječenja i kemoterapije doksorubicinom mačke sa zahvaćenim limfnim čvorovima imale su vrijeme preživljavanja > 1500 dana, a one s metastazama u plućima 331 dan. Isto istraživanje pokazalo je da ciklus od pet doza doksorubicina utječe na vrijeme preživljavanja koje iznosi 442 dana u odnosu na ≤117 dana za one koji nisu dovršile cijeli ciklus. Kod 52% mačaka razviju se metastaze. U ovom istraživanju, mačke s tumorom većim od 3 cm podvrgnute su kirurškom zahvatu i kemoterapiji, uz srednje vrijeme preživljavanja od 416 dana. Prateći ove rezultate, kombinacija kirurškog liječenja i kemoterapije pruža puno bolju prognozu za mačke s uznapredovalom bolesti nego samo operativni zahvat (Novosad i sur., 2006.).

Zaključak

Tumori mliječne žlijezde mačaka manji od 2 cm imaju bolju prognozu nego tumori veći od 3 cm. Oko 80-90% tumora mliječne žlijezde su maligni. Kastracija prije prvog tjeranja ima zaštitni utjecaj od pojave tumora. Unilateralna ili bilateralna mastektomija su kirurške metode liječenja. Kombinacija kirurškog liječenja i kemoterapije pruža bolju prognozu u uznapredovalim fazama bolesti.

Sažetak

Tumori mliječne žlijezde mačaka su po učestalosti na trećem mjestu, s malignitetom od 80 do 90%. Tumori mliječne žlijezde su agresivni, brzo rastu i metastaziraju u regionalne limfne čvorove, pluća, jetru i slezenu. Nakon kirurškog liječenja česti su

recidivi. Najvažniji prognostički čimbenici u procjeni vremena bez znakova bolesti i vremena preživljavanja nakon operacije su veličina, obujam tumora i tip operacije. Što je tumor manji prognoza je bolja. Pretpostavlja se da spolni hormoni imaju važnu ulogu u nastanku tumora, dok rana kastracija znatno smanjuje rizik od nastanka tumora. Uporaba progestina povećava rizik od nastanka bolesti. Radikalna unilateralna ili bilateralna mastektomija je preporučeno kirurško liječenje. Kirurško liječenje u kombinaciji s kemoterapijom u uznapredovalim slučajevima pruža puno bolju prognozu.

Gljučne riječi: mačka, neoplazija, mliječna žlijezda

Literatura

- ALLEN, H. L. (1973): Feline mammary hypertrophy. *Vet. Path.* 10, 501-508.
- BORREGO, J. F., J. C. CARTAGENA and J. ENGEL (2009): Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002-2007). *Vet. Comp. Oncol.* 7, 213-221.
- BURRAI, G. P., S. I. MOHAMMED and M. A. MILLER (2010): Spontaneous feline mammary intraepithelial lesions as a model for human estrogen receptor- and progesterone receptor-negative breast lesions. *BMC Cancer.* 10, 156.
- DE LAS MULAS, J. M., M. VAN NIEL, Y. MILLAN, M. A. BLANKENSTEIN, F. VON MIL and W. MISDORP (2000): Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in feline mammary gland benign and malignant lesions: comparison with biochemical assay. *Domest. Anim. Endocrinol.* 18, 111-125.
- DVOJKOVIĆ, N., N. MAČEŠIĆ, G. BAČIĆ, I. FOLNOŽIĆ, D. ĐURIČIĆ, T. KARADJOLE, N. PRVANOVIĆ BABIĆ and M. SAMARDŽIJA (2015): Feline fibroepitheliale Hyperplasie (FEH) – Behandlungsmöglichkeiten. *Kleintierpraxis* 60, 237-242.
- GRABAREVIĆ, Ž. (2002): Veterinarska onkologija. 1. Izdanje. DSK-FALCO d.o.o., Zagreb. 474-480.
- GUDAN KURILJ, A., K. LUČIĆ, N. KARABOLOVSKI, I. C. ŠOŠTARIĆ-ZUKERMANN, M. HOHŠTETER i Ž. GRABAREVIĆ (2015): Tumori mliječne žlijezde mačaka. *Hrv. vet. vjesn.* 23, 34-40.
- HALM, K. A. and W. H. ADAMS (1997): Feline mammary neoplasia: Biological behavior, diagnosis and treatment alternatives. *Feline Pract.* 25, 5-11.
- HAYDEN, D. W., D. M. BARNES and K. H. JOHNSON (1989): Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats: A retrospective study. *Vet. Pathol.* 26, 104-113.
- HAYES, A. A. and S. MOONEY (1985): Feline mammary tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 15, 513-520.
- HAYES, H. M., K. L. MILNE and C. P. MANDELL (1981): Epidemiologic features of feline mammary carcinoma. *Vet. Rec.* 108, 476-479.
- HINTON, M. and C. J. GASKELL (1977): Non-neoplastic mammary hypertrophy in the cat associated either with pregnancy or oral progestogen therapy. *Vet. Rec.* 100, 277-280.
- ITO, T., T. KADOSAWA, M. MOCHIZUKI, S. MATSUNAGA, R. NISHIMURA and N. SASAKI

- (1996): Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *J. Vet. Med. Sci.* 58, 723-726.
14. JEGLUM, K. A., E. DEGUZMAN and K. M. YOUNG (1985): Chemotherapy of advanced mammary adenocarcinoma in 14 cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187, 157-160.
 15. MAURINE, J. T. and T. BRITT (2012): Reproductive system. In: *Veterinary Surgical Oncology*. (KUDNIG, S. T. and B. SEGUIN, eds.). J. Wiley and Sons, Chichester, West Sussex. Pp. 348-350.
 16. MacEWEN, G. E., A. A. HAYES and H. J. HARVEY (1984): Prognostic factors for feline mammary tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 185, 201-204.
 17. MAULDIN, G. N., R. E. MATUS, A. K. PATNAIK, B. R. BOND and S. C. MOONEY (1988): Efficacy and toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide used in the treatment of selected malignant tumors in 23 cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2, 60-65.
 18. McNEILL, C. J., K. U. SORENMO, F. S. SHOFER, L. GIBEON, A. C. DURHAM, L. G. BARBER, J. L. BAEZ and B. OVERLEY (2009): Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 123-129.
 19. MILLANTA, F., M. CALANDRELLA, G. BARI, M. NICCOLINI, I. VANNOZZI and A. POLI (2005): Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. *Res. Vet. Sci.* 79, 225-232.
 20. MILLANTA, F., M. CALANDRELLA, I. VANNOZZI and A. POLI (2006): Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance. *Vet. Rec.* 158, 821-824.
 21. MISDORP, W., A. ROMIJN and A. A. HART (1991): Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors. *Anticancer Res.* 11, 1793-1797.
 22. MISDORP, W. (2002): Tumors of the mammary gland. In: *Tumors in domestic animals*. (Meuten, D. J., ed.). Iowa State Press, Ames. 575-606.
 23. MORRIS, J. (2013): Mammary tumors in the cat: Size matters, so early intervention saves lives. *J. Feline Med. Surg.* 15, 391-400.
 24. NOVOSAD, C. A., B. P. ANDREW and P. J. BERGMAN (2006): Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 42, 110-120.
 25. OGILVIE, G. K. (1983): Feline mammary neoplasia. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 5, 384-391.
 26. OVERLEY, B., F. S. SHOFER, M. H. GOLDSCHMIDT, D. SHERER and K. U. SORENMO (2005): Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.* 19, 560-563.
 27. OWEN, L. N. (1980): TNM classification of tumours in domestic animals. Geneva: World Health Organization 53.
 28. VAN NIMWEGEN, S. and J. KIRPENSTEIJN (2012): Specific Disorders. In: *Veterinary Surgery: Small Animal 1st Ed.* (Tobias, K. M., S. A. Johnston Eds.). Elsevier Saunders, Missouri. 1323.
 29. WHITE, S. D., J. L. CARPENTER, J. RAPPAPORT and M. SWARTOUT (1985): Cutaneous metastases of a mammary adenocarcinoma resembling eosinophilic plaques in a cat. *Feline Pract.* 15, 27-29.

Diagnosis and treatment of mammary glands neoplasia in cats

Nino MAČEŠIĆ, DVM, PhD, Assistant Professor, Tugomir KARADJOLE, DVM, PhD, Associate Professor, Goran BAČIĆ, DVM, PhD, Full Professor, Martina LOJKIĆ, DVM, PhD, Assistant Professor, Nikica PRVANOVIĆ BABIĆ, DVM, PhD, Associate Professor, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia; Dubravka LEVENTIĆ, DVM, Veterinary Ambulance Delonga, Split, Croatia; Marija CVETNIĆ, DVM, Croatia; Maša EFENDIĆ, DVM, Veterinary High School, Zagreb, Croatia

Mammary neoplasia in cats rank third in frequency, with a malignancy rate of 80-90%. Mammary tumours are aggressive, grow rapidly and metastasize to regional lymph nodes, lung, liver and spleen. After surgical treatment, relapses are common. The most important prognostic factors to estimate the time and disease-free survival time after surgery include the size and volume of the tumour, and the type of operation. The smaller the tumour, the better the prognosis.

It is assumed that sex hormones play a role in tumour formation. Early castration significantly reduces the risk of cancer, while the use of progestin increases the risk of disease. Radical unilateral or bilateral mastectomy is the recommended surgical treatment. In advanced cases, surgical treatment in combination with chemotherapy significantly improves the prognosis.

Key words: *cat, neoplasm, mammary gland*