

# Tumori mliječne žlijezde u kunića

## Mammary gland tumors in rabbits



Folnožić\*, I., J. Šavorić, H. Capak, I. Butković, G. Jukić Krsteska, I. Tomić

### Sažetak

**T**umori mliječne žlijezde u kunića pripadaju među najčešće novotvorine. Slično kao i u mačaka, u kunića prevladavaju maligni histološki tipovi. Trenutačno ne postoji standardizirana klasifikacija tumora mliječne žlijezde kunića, a prognostički čimbenici nisu jasno definirani. Tumori se pojavljuju u širokom rasponu dobi, gotovo isključivo u ženki, uključujući i kastrirane jedinke. Većinu tumora mliječne žlijezde čine karcinomi, koje odlikuje sekrecijska aktivnost i heterogenost, te se mogu pojaviti zajedno s neneoplastičnim ili benignim promjenama mliječne žlijezde. Sekrecijska aktivnost tumora može upućivati i na utjecaj prolaktina u tumorogenezi. Iako su karcinomi mliječne žlijezde često negativni na estrogenske i progesteronske receptore, to ne isključuje potpuno hormonski utjecaj na njihov razvoj. Primarna mogućnost liječenja tumora mliječne žlijezde u kunića jest kirurška resekcija. Prognoza u kunića s adenokarcinomom mliječne žlijezde u pravilu je nepovoljna, osobito u slučajevima u kojima je došlo do metastatskog širenja.

**Cljučne riječi:** neoplazija, kunić, mliječna žlijezda, malignost

### Abstract

Mammary gland tumours are among the most common tumours in rabbits and, as in cats, malignant histological forms predominate. There is currently no standardised classification of tumours in rabbits, and prognostic factors are unknown. They occur in a wide age range and almost exclusively in females or spayed females. Most mammary gland tumours are carcinomas. They are characterised by secretory activity and heterogeneity, so that they can occur together with non-neoplastic or benign changes in the mammary gland. The secretory activity may be an indication of the influence of prolactin on tumour development. Although carcinomas are often negative for oestrogen and progesterone receptors, this does not completely rule out an influence on tumour development. The primary option for the treatment of mammary gland tumours in rabbits is surgical resection. The prognosis for rabbits with adenocarcinoma of the mammary gland is generally poor, especially if metastases have occurred.

**Key words:** neoplasia, rabbit, mammary gland, malignancy

### Uvod

Ženke kunića imaju 4 – 5 mliječnih žlijezda sa svake strane. Žlijezde su uobičajene tubuloalveolarne građe, s unutarnjim slojem sekrecijskih epitelnih stanica i vanjskim slojem mioepitelnih stanica, dok

se sisni kanali otvaraju neovisno na vrhovima sisa (Brewer, 2006.; Harcourt-Brown, 2017.). Tumori mliječne žlijezde u kunića češće se pojavljuju u kućnih ljubimaca, dok se mastitisi češće pojavljuju u uzgojnih ženki (Harcourt-Brown, 2017.). Prosječna

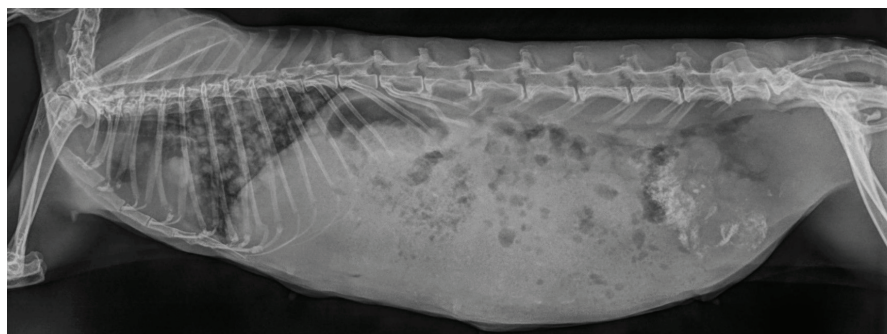
*Dr. sc. Ivan FOLNOŽIĆ\*, dr. med. vet., izvanredni profesor, dr. sc. Juraj ŠAVORIĆ, dr. med. vet., viši asistent, dr. sc. Ivan BUTKOVIĆ, dr. med. vet., viši asistent, Ivan TOMIĆ, dr. med. vet., asistent, Klinika za porodništvo i reprodukciju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, dr. sc. Hrvoje CAPAK, dr. med. vet., izvanredni profesor, Zavod za rendgenologiju, ultrazvučnu dijagnostiku i fizikalnu terapiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, dr. sc. Gabrijela JURKIĆ KRSTESKA, dr. med. vet., viši asistent, Klinika za unutarnje bolesti, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. \*Dopisni autor: folnozic@vef.unizg.hr*

dob pojave tumora mliječne žlijezde kunića prema literaturi iznosi od 4,9 do 5,5 godina, s rasponom od 8 mjeseci do 14 godina (Sikoski i sur., 2008.; Shahbazfar i sur., 2012.; Schöniger i sur., 2014.; Silva i sur., 2019.). Iako se tumori gotovo isključivo pojavljuju u ženki, Kanfer i Reavill (2013.) opisali su benigni papilarni adenom, a Summa i suradnici (2014.) metastatski anaplastični adenokarcinom u mužjaka. U pojedinim je istraživanjima zabilježena pasminska predispozicija (novozelandski bijeli, engleske i belgijske pasmine) (Baum i Hewicker-Trautwein, 2015.; Van Zeeland, 2017.), no prema Quesenberry i suradnicima (2021.) većina kunića kućnih ljubimaca danas su križane pasmine te genetska povezanost ostaje neutvrđena. U pasa i mačaka na razvoj tumora mliječne žlijezde mogu utjecati hormonske promjene koje se pojavljuju tijekom spolnog ciklusa. Također, poznato je da rana ovarijektomija znatno smanjuje rizik od razvoja tumora mliječne žlijezde u kuja (Benavente i sur., 2016.). U kunića, koliko je poznato, još uvijek nije provedeno istraživanje koje bi usporedilo učestalost pojave tumora mliječne žlijezde između kastriranih i nekastriranih ženki, iako je istraživanje Bertram i suradnika (2021.) pokazalo veću učestalost u nekastriranih ženki. Nedostatak ekspresije estrogenskih i progesteronskih receptora u većini karcinoma mliječne žlijezde kunića ne isključuje potpuno utjecaj ovih hormona na tumorogenezu, s obzirom na to da je barem jedan od ovih receptora zabilježen kod cisti mliječne žlijezde, lobularne hiperplazije, adenoma i karcinoma *in situ* (Degner i sur., 2018.). Najčešće zastupljeni tumori u kunića jesu tumori reproduktivnog sustava, osobito adenokarcinom maternice, koji se pojavljuje u više od 75 % svih tumora maternice (Bertram i sur., 2018.). Prije su se tumori mliječne žlijezde dijagnosticirali rjeđe, a jedan od razloga leži u činjenici da su većinu domaćih kunića činili laboratorijski kunići i kunići uzgajani zbog mesa, s relativno kratkim životnim vijekom (Heatley i Smith, 2004.). Danas se tumori mliječne žlijezde dijagnosticiraju znatno češće u kunića kućnih ljubimaca (Schöniger i sur., 2019.). U istraživanju

Baum i Hewicker-Trautwein (2015.) tumori mliječnih žlijezda činili su oko 20 % svih uzoraka kunića poslanih na histopatološku dijagnostiku. Slično tome, Pornsukarom i suradnici (2023.) utvrdili su da su tumori mliječne žlijezde bili na trećem mjestu prema učestalosti, nakon tumora reproduktivnog sustava i kože. Povećanje učestalosti tumora mliječnih žlijezda u kunića može se pripisati povećanoj popularnosti kunića kao kućnih ljubimaca, kao i produljenju njihova životnog vijeka, koji je gotovo usporediv s onim u pasa (Wallis i sur., 2018.; Shiga i sur., 2022.).

### Klinička slika

Tumori mliječne žlijezde u kunića klinički se očituju kao jedna ili više novotvorina u području mliječnih žlijezda. Može biti zahvaćeno više mliječnih žlijezda, katkad i obostrano. Za razliku od kuja, u kojih se tumori mliječnih žlijezda češće nalaze na stražnjim mamar-nim kompleksima, takva učestalost nije zabilježena u kunića (Baum i Hewicker-Trautwein, 2015.). Najčešći je klinički znak otekline ili čvrsta tvorba u području mliječne žlijezde, promjera od nekoliko milimetara do 10 cm, koje obično nisu bolne na palpaciju. Ostali klinički znakovi koji se mogu pojaviti uključuju alopeciju, ulceracije i promjenu boje kože mliječne žlijezde te mliječni ili jantarasti iscjedak iz mliječne žlijezde. Kunići najčešće ostanu živahni i aktivni, osim u slučajevima kada su prisutne metastatske promjene. U kasnijim stadijima bolesti mogu se pojaviti promjene u ponašanju, smanjen apetit i gubitak tjelesne mase (Heatley i Smith, 2004.; Baum i Hewicker-Trautwein, 2015.; Espinoza i sur., 2020.). Prema dosadašnjim istraživanjima, učestalost malignih tumora mliječne žlijezde u kunića kreće se između 70 % i 94 % (Schöniger i sur., 2014.; Baum, 2021.). Metastatske se promjene najčešće razvijaju u plućima, jetri, bubrezima, gušterači, nadbubrežnim žlijezdama, jajnicima, koštanoj srži i regionalnim limfnim čvorovima (Schöniger i sur., 2014.; Bertram i sur., 2021.). Također su zabilježeni slučajevi s istodobnim promjenama na maternici poput hiperplazije ili adenokarcinoma, što upućuje na povezanost



Slika 1. Rendgenski nalaz nodularnih metastatskih promjena po plućima kuničke, uz sliku edematoznih marnih kompleksa (izvor: Arhiva Zavoda za rendgenologiju, ultrazvučnu dijagnostiku i fizikalnu terapiju Veterinarskog fakulteta)

između tih stanja (Walter i sur., 2010.). Nadalje, smatra se da na njihov nastanak mogu utjecati hormonski poremećaji, poput hiperestrogenizma i prolaktinemijske, koja je često povezana s adenomima hipofize koji luče prolaktin (Lipman i sur., 1994.; Sikoski i sur., 2008.; Van Zeeland, 2017.).

## Dijagnoza

Tumori mliječnih žlijezda kunića najčešće se utvrđuju palpacijom tvorbi u području mamarnog kompleksa. Nakon uzimanja anamneze i općeg kliničkog pregleda potrebno je sastaviti problemsku listu i izraditi diferencijalne dijagnoze radi lakšeg planiranja daljnjih dijagnostičkih koraka (Van Zeeland, 2017.). Diferencijalne dijagnoze uključuju pseudogravidnost, septički i cistični mastitis (Bishop, 2002.; Harcourt-Brown, 2017.). Dijagnostički postupci slični su onima koji se primjenjuju u pasa i mačaka te uključuju hematološke i biokemijske pretrage krvi, slikovne dijagnostičke metode i aspiraciju tankom iglom (engl. *fine needle aspirate*, FNA) za citološku ili biopsiju za histopatološku pretragu (Varga, 2014.). Izostanak neoplastičnih stanica u uzorcima dobivenih FNA postupkom ne isključuje malignost procesa, zbog moguće heterogenosti tumorske tvorbe (Schöniger i sur., 2014.; Degner i sur., 2018.; Schöniger i sur., 2019.). U većini je slučajeva za postavljanje konačne dijagnoze potrebna ekscizijska biopsija. Rendgenska dijagnostika često je korisna u dijagnosticiranju trbušnih ili medijastinalnih tvorbi i plućnih metastaza. Kao i kod drugih životinjskih vrsta, napredna slikovna dijagnostika, poput kompjutorizirane tomografije (CT), potrebna je za detaljnije informacije u procjeni

opsega i invazivnosti tumora, što je važno u planiranju kirurškog zahvata ili drugih oblika liječenja (Van Zeeland, 2017.).

## Kliničko stupnjevanje

Klasifikacija tumora mliječne žlijezde u kunića slijedi slične smjernice kao one koje se primjenjuju kod drugih životinjskih vrsta. Morfološka dijagnoza temelji se na mjestu nastanka primarnog tumora, vrsti tkiva i histološkom stupnju malignosti tumora (Goldschmidt i sur., 2011.). Osim klasifikacije na temelju smještaja, vrste tumora i stupnja malignosti, tumori se mogu klasificirati i prema kliničkom stadiju primjenom TNM sustava (T – tumor, N – limfni čvorovi, M – metastaze). Ovo se stupnjevanje ne primjenjuje rutinski u kunića, ali moguće ga je prilagoditi i primijeniti prema smjernicama razvijenima za pse i mačke (Van Zeeland, 2017.).

## Patohistološka podjela

U istraživanju Baum i Hewicker-Trautwein (2015.) tumori mliječne žlijezde u kunića klasificirani su prema histološkoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije za tumore mliječne žlijezde pasa i mačaka, uzimajući u obzir modifikacije za tumore mliječne žlijezde u pasa (Misdorp, 2002.; Goldschmidt i sur., 2011.). Prema navedenoj klasifikaciji tumori mliječne žlijezde kunića dijele se na maligne, benigne i neklasificirane tumore.

Prognostička važnost na osnovi histološkog stupnja malignosti kao i histoloških podtipova kod karcinoma mliječne žlijezde kunića još uvijek nije utvrđen (Schöniger i sur., 2019.).

Tablica 1. Neoplastične i neneoplastične promjene mliječnih žlijezda u kunića (modificirano prema: Schöniger i sur., 2019.)

Maligni tumori	Benigni tumori	Neneoplastične proliferativne promjene
adenokarcinom (različiti histotipovi)	tubularni adenom	lobularna hiperplazija
karcinom <i>in situ</i>	kompleksni adenom	multiple ciste
kompleksni adenokarcinom	cistadenom	displazija
adenoskvamozni karcinom	intraduktalni papilom	fibroadematozna hiperplazija
anaplastični karcinom		
karcinosarkom		
metaplastični karcinom		
kribriformni karcinom		
duktralni karcinom		
maligni mioepiteliom		

## Liječenje i prognoza

Primarni izbor liječenja tumora mliječne žlijezde u kunića jest kirurška resekcija, koja se provodi pod općom anestezijom. Anestezija u kunića nosi povećan rizik, osobito kod starijih jedinki, s istodobno prisutnim bolestima drugih organskih sustava, posebno pluća, srca i bubrega (Bishop, 2002.; Van Zeeland, 2017.). Kirurški zahvat, kao i u kuja, treba individualno prilagoditi svakom pacijentu, uzimajući u obzir veličinu i smještaj primarnog tumora, pomičnost na podlozi, broj tumorskih promjena i limfnu drenažu. Kirurške tehnike koje se primjenjuju u kuja uključuju lumpektomiju ili nodulektomiju, jednostavnu mastektomiju, regionalnu mastektomiju, unilateralnu i bilateralnu mastektomiju (Papazoglou, 2014.). Iako se u slučaju prisutnosti manjih tvorbi može razmotriti mogućnost izvođenja nodulektomije, zbog velikog postotka malignih tumora taj pristup treba izbjegavati. Za razliku od pasa i mačaka, limfna drenaža mliječnih žlijezda u kunića još nije u potpunosti istražena. Prema istraživanju Stan (2014.), limfna drenaža torakalnih i kranijalnih abdominalnih mliječnih žlijezda zbiva se putem ventralnih pomoćnih aksilarnih limfnih čvorova, koji pripadaju zasebnoj skupini aksilarnih limfnih centara u kunića. Njihov je smještaj na dorzalnom rubu pektoralnog ascendentnog mišića na putanji lateralne torakalne vene. Drenaža kaudalnih abdominalnih i ingvinalnih mliječnih žlijezda zbiva se limfnim čvorovima koji pripadaju ingvino-femoralnom limfnom centru. Nalaze se u dorzolateralnom dijelu posljednje mliječne žlijezde, ugrađeni u masno tkivo, dva limfna čvora sa svake strane. Rezultati navedenog istraživanja omogućuju precizniju diferencijaciju limfnih čvorova koji dreniraju površinske strukture u kunića i poboljšavaju izbor kirurškog liječenja u slučajevima tumora mliječne žlijezde. S obzirom na ograničenu dostupnost podataka u kunića, ovi rezultati pokazuju da bi u određenim slučajevima, ovisno o smještaju tumora, adekvatan izbor kirurškog zahvata mogao biti regionalna mastektomija, a unilateralna mastektomija, kao što je često slučaj u mačaka, možda nije uvijek nužna.

Prognoza za kuniće s adenokarcinomom mliječne žlijezde općenito je nepovoljna, osobito u slučajevima kada su prisutne metastatske promjene. U slučaju da potpuna kirurška resekcija nije moguća, može se razmotriti radioterapija u svrhu regresije ili sprječavanja lokalne progresije tumora. Kod neoperabilnih tumora ili u slučaju metastaza, kao i u pasa i mačaka, može se primijeniti kemoterapija. Međutim, kemoterapijski se protokoli u kunića rijetko primjenjuju zbog nedostatka standardiziranih protokola i specifičnih razlika u metabolizmu i odgovoru na lijekove (Kanfer i Reavill, 2013.). Hong i suradnici (2023.) izvijestili su o primjeni metronomske kemoterapije provedene u ženke kunića s tumorom mli-



Slika 2. Intradermalni šav nakon regionalne mastektomije u kuniće (autorova fotografija).

ječne žlijezde i metastatskim promjenama u plućima nakon kirurškog zahvata. Tijekom osmomjesečnog praćenja, kvaliteta života kunića bila je zadovoljavajuća, bez pojave specifičnih kliničkih znakova povezanih s progresijom bolesti.

## Literatura

- BAUM, B. (2021): Not Just Uterine Adenocarcinoma-Neoplastic and Non-Neoplastic Masses in Domestic Pet Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): A Review. *Vet Pathol.* 58, 890-900.
- BAUM, B., M. HEWICKER-TRAUTWEIN (2015): Classification and epidemiology of mammary tumours in pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J. Comp. Pathol.* 152, 291-298.
- BENAVENTE, M. A., C. P. BIANCHI, M. A. ABA (2016): Canine mammary tumors: Risk factors, prognosis and treatments. *J. Vet. Adv.* 6, 1291-1300.
- BERTRAM, C. A., K. MÜLLER, R. KLOPFLEISCH (2018): Genital Tract Pathology in Female Pet Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): a Retrospective Study of 854 Necropsy Examinations and 152 Biopsy Samples. *J. Comp. Path.* 164, 17-26.
- BERTRAM, C. A., B. BERTRAM, A. BARTEL, A. EWRINGMANN, M. A. FRAGOSO-GARCIA, N. A. ERICKSON, K. MÜLLER, R. KLOPFLEISCH (2021): Neoplasia and Tumor-Like Lesions in Pet Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): A Retrospective Analysis of Cases Between 1995 and 2019. *Vet. Pathol.* 58, 901-911.
- BISHOP, C. R. (2002): Reproductive medicine of rabbits and rodents. *Vet. Clin. Exot. Anim.* 5, 507-535.
- BREWER, N. R. (2006): Biology of the Rabbit. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 45, 8-24.

- DEGNER, S., H.-A. SCHOON, C. LAIK-SCHANDEL-MAIER, H. AUPPERLE-LELLBACH, S. SCHÖNIGER (2018): Estrogen receptor-and progesterone receptor expression in mammary proliferative lesions of female pet rabbits. *Vet. Pathol.* 55, 838-848.
- ESPINOSA, J., M. C. FERRERAS, J. BENAVIDES, N. CUESTA, C. PEREZ, M. J. G. IGLESIAS, J. F. G. MARIN, V. PEREZ (2020): Causes of Mortality and Disease in Rabbits and Hares: A Retrospective Study. *Animals* 10, 158.
- GOLDSCHMIDT, M., L. PEÑA, R. RASOTTO, V. ZAPPULLI (2011): Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet. Pathol.* 48, 117-131.
- HARCOURT-BROWN, F. M. (2017): Disorders of the Reproductive Tract of Rabbits. *Vet. Clin. Exot. Anim.* 20, 555-587.
- HEATLEY, J. J., A. N. SMITH (2004): Spontaneous neoplasms of lagomorphs. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 7, 561-577.
- HONG, J., J. LEE, J. LEE, H. LEE, D. LEE, J. SONG, K. SONG (2023): Surgery and Metronomic Chemotherapy in a Pet Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) with Mammary Gland Adenocarcinoma. *J. Vet. Clin.* 40, 445-451.
- KANFER, S, D. REAVILL (2013): Cutaneous neoplasia in ferrets, rabbits, and guinea pigs. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 16, 579-598.
- LIPMAN, N. S., Z. B. ZHAO, K. A. ANDRUTIS, R. J. HURLEY, J. G. FOX, H. J. WHITE (1994): Prolactin-secreting pituitary adenomas with mammary dysplasia in New Zealand white rabbits. *Lab. Anim. Sci.* 44, 114-120.
- MISDORP, W. (2002): Tumors of the mammary gland. U: Meuten, D. J.: Tumors in domestic animals. Iowa State Press. Ames (575-606).
- PAPAZOGLU, L. G., E. BASDANI, S. RABIDI, M. N. PATSIKAS, M. KARAYIANNPOULOU (2014): Current Surgical Options for Mammary Tumor Removal in Dogs. *J. Veter. Sci. Med.* 2, 6.
- PORNUSUKAROM, S., P. SUDJAIDEE, N. RATIPUN-YAPORNKUM, T. TUNGJITPEANPONG, A. CHETANAWANIT, C. AMORNTEPARAK, T. SANANMUANG (2023): Analysis of occurrence and risk factors associated with pet rabbits' tumors in Central Thailand. *J. Vet. Med. Sci.* 85, 1341-1347.
- SCHÖNIGER, S., L.-C HORN, H.-A SCHOON (2014): Tumors and tumor-like lesions in the mammary gland of 24 pet rabbits: A histomorphological and immunohistochemical characterization. *Vet. Pathol.* 51, 569-580.
- SCHÖNIGER, S., S. DEGNER, B. JASANI, H. A. SCHOON (2019): A review on mammary tumors in rabbits: translation of pathology into medical care. *Animals* 9, 762.
- SHAHBAZFAR, A. A., H. MOHAMMADPOUR, H. R. E. ISFAHANI (2012): Mammary gland carcinosarcoma in a New Zealand White Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Acta Sci. Vet.* 40, 1025.
- SHIGA, T., M. NAKATA, Y. MIWA, F. KIKUTA, N. SASAKI, T. MORINO, et al. (2022): Age at death and cause of death of pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) seen at an exotic animal clinic in Tokyo, Japan: a retrospective study of 898 cases (2006-2020). *J. Exot. Pet. Med.* 43, 35-39.
- SIKOSKI, P., J. TRYBUS, J. M CLINE, F. S. MUHAMMAD, A. ECKHO, J. TAN, M. LOCKARD, T. JOLLEY, S. BRITT, N. D. KOCK (2008): Cystic mammary adenocarcinoma associated with a prolactin-secreting pituitary adenoma in a New Zealand white rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Comp. Med.* 58, 297-300.
- SILVA, H. C., A. R. OLIVEIRA, R. S. HORTA, et al. (2019): Mammary Gland Malignant Myoepithelioma in a Domestic Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Acta Sci. Vet.* 47, 388.
- STAN, F. (2014): Morphological study of Lymphatic Drainage and Lymph Nodes of Mammary Glands in Doe. *Bull. Univ. Agric. Sci. Vet. Med.* 71, 213-219.
- SUMMA, N. M., D. ESHAR, H. N. SNYMAN, B. N. LILLIE (2014): Metastatic anaplastic adenocarcinoma suspected to be of mammary origin in an intact male rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Can. Vet. J.* 55, 475-479.
- QUESENBERRY, K. E., C. J. ORCUTT, C. MANS, J. W. CARPENTER (2021): Lymphoreticular Disorders, Thymoma, and Other Neoplastic Diseases. U: Quisenberry, K. E., J. W. Carpenter: Ferrets, rabbits, and rodents clinical medicine and surgery. Saunders Elsevier. Missouri (265-266).
- VAN ZEELAND, Y. (2017): Rabbit Oncology: Diseases, Diagnostics, and Therapeutics. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 20, 135-182.
- VARGA, M. (2014): Neoplasia. U: Meredith, A., B. Lord: BSAVA manual of rabbit medicine. BSAVA. Gloucester (264-273).
- WALTER, B., T. POTH, E. BÖHMER, J. BRAUN, U. MATIS (2010): Uterine disorders in 59 rabbits. *Vet. Rec.* 166, 230-233.
- WALLIS, L. J., D. SZABÓ, B. ERDÉLYI-BELLE, E. KUBINYI (2018): Demographic change across the lifespan of pet dogs and their impact on health status. *Front. Vet. Sci.* 5, 200.