

Najczęściej rozpoznawane nowotwory pochodzenia nabłonkowego w różnicowej diagnostyce histopatologicznej guzów gruczołu sutkowego u suk

Anna M. Badowska-Kozakiewicz¹, Elżbieta Malicka²

z Zakładu Biofizyki i Fizjologii Człowieka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego¹ oraz Zakładu Patomorfologii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie²

Nowotwory i choroba nowotworowa stanowią wielki problem w medycynie i dlatego od wielu lat są przedmiotem intensywnych badań mających na celu wszechstronne poznanie ich biologii. Choroby te stanowią także coraz większy problem w patologii zwierząt towarzyszących człowiekowi i stanowią przedmiot licznych badań ze względu na coraz szerzej podejmowane próby leczenia, nie tylko chirurgicznego. Ponadto niektóre nowotwory zwierząt zostały uznane za dobry model badawczy w onkologii porównawczej. Z piśmiennictwa i badań własnych wynika, że u psów i kotów najczęściej stwierdza się nowotwory skóry i gruczołu sutkowego, a u kotów również bardzo często diagnozowany jest chłoniak (1).

Nowotwory gruczołu sutkowego u suk

Nowotwory gruczołu sutkowego u suk pod względem częstości występowania zajmują drugie miejsce po nowotworach skóry (2, 3). Pojawiają się najczęściej między 6 a 10 rokiem życia (2, 4, 5). Znane są przypadki występowania takich guzów nawet w wieku 2 lat, a także bardzo rzadko u samców (1).

W ocenie histopatologicznej ok. 40–50% guzów gruczołu sutkowego stanowią nowotwory złośliwe (6), z czego większość to nowotwory złośliwe pochodzenia nabłonkowego (7, 8). Nowotwory te wywodzą się z nabłonka pęcherzyków lub przewodów i przybierają postać gruczolakoraków brodawkowatych, cewkowych prostych lub złożonych oraz raków litych (2). Występują tu też nowotwory z komórek mioepitelialnych oraz tkanek mezenchymalnych. Stosowane są różne metody oceny nowotworów gruczołu sutkowego:

- histogenetyczna – opierająca się na klasyfikacji nowotworów, zależnie od pochodzenia tkankowego,
- złośliwości histologicznej – na podstawie cech nowotworu w badaniu mikroskopowym,
- na podstawie obrazu klinicznego.

Klasyfikacja histogenetyczna jest utrudniona przez różnorodność morfologiczną nowotworów sutka (9, 10) i niejednokrotnie wymaga użycia technik immunohistochemicznych. Najbardziej znaną klasyfikacją nowotworów gruczołu sutkowego u suk jest klasyfikacja WHO, oparta na opisowej morfologii, a w mniejszym stopniu na histogenezie (5). W nowym ujęciu (1) klasyfikacja nowotworów gruczołu sutkowego u psów uwzględnia także złośliwość nowotworu: rak nienaciekający i rak inwazyjny. Stopień złośliwości histologicznej jest określany według skali Misdorpa (1) uwzględniającej formowanie i zachowanie cewek, aktywność mitotyczną komórek nowotworowych oraz polimorfizm jąder komórkowych (1).

Kliniczna ocena nowotworu w czasie badania zwierzęcia przed operacją, pozwala opisać guz i stan regionalnych węzłów chłonnych oraz na określenie stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (staging), uwzględniającego zaproponowany przez WHO system TNM. W systemie tym zawarte są: umiejscowienie i opis pierwotnego guza (T), obecność i liczba przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (N) oraz przerzutów odległych w narządach wewnętrznych (M). Ogólnie przyjmuje się, że im większa średnica guza, tym gorsza prognoza. Klinicznymi oznakami dużej złośliwości nowotworu są: naciekanie przez nowotwór pokrywającej go skóry i leżących pod nim powięzi i mięśni, owrzodzenie i szybkie powiększanie się guza oraz dawanie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Szczególnie ważny jest stan najbliższego guzowi węzła chłonnego (węzła wartowniczego) i przerzutów do odległych narządów wewnętrznych. Ocena stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu jest ważnym elementem w rokowaniu przebiegu choroby.

Wyniki opracowań, dotyczące liczby i rodzaju nowotworów w gruczole sutkowym psów, podawane przez różnych autorów są odmienne. Na ogół oceniano, że około połowę stanowią nowotwory

Most often recognized neoplasms of epithelial origin in the differential histopathology diagnostics of the mammary gland tumors in bitches

Badowska-Kozakiewicz A.M.¹, Malicka E.²,
Department of Biophysics and Human Physiology, Medical University of Warsaw¹, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW²

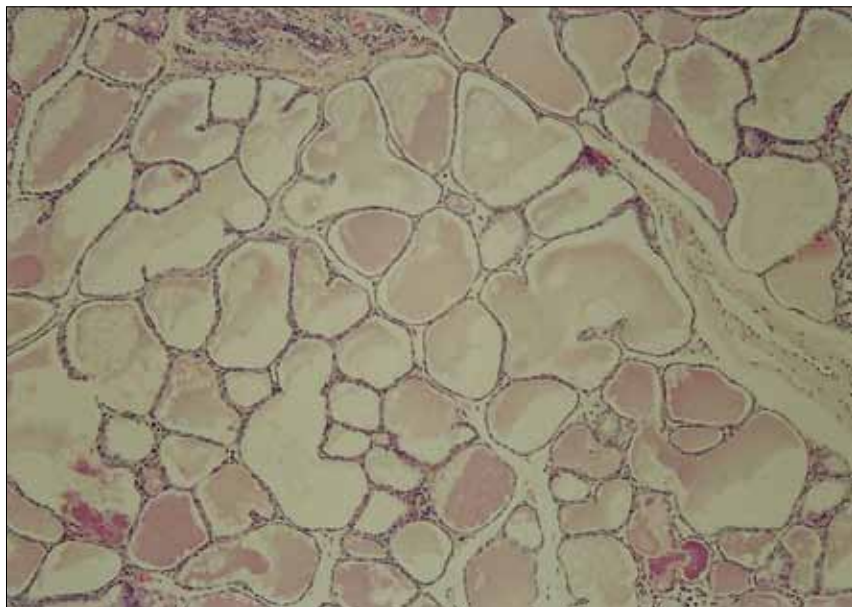
The goal of this dissertation was to evaluate the incidence of various types of mammary gland tumors in bitches depending on the age of animals. Mammary tumors are the most common neoplasms in the female dog. Material for the investigation comprised mammary gland tumors, collected during surgical procedures from patients of veterinary clinics. 161 tumors were examined and 150 neoplasms were recognized, out of which 138 constituted neoplasms of the epithelial origin. In total, the following were qualified for further detailed evaluation: 14 adenomas, 66 complex carcinomas, 47 simple carcinomas and 6 solid carcinomas. In case of cancers, the degree of histological malignancy was established as follows: 1st degree – 48 neoplasms, 2nd degree – 39 neoplasms and 3rd degree – 32 neoplasms. The mammary gland tumors were originated from bitches aged between 9 and 12 years of 18 different breeds. Proliferative activity was highly dependent on the type of neoplasm and its degree of histological malignancy. The highest value of the mitotic index was characteristic for solid and simple cancers and for tumors of the 3rd degree of histological malignancy.

Keywords: mammary gland tumors, bitch, histopathological examination.

niezłośliwe (11, 12). Moulton (1) uważa, że nowotwory niezłośliwe stanowią około 80% przypadków, a większość badanych guzów 65% to „guzy mieszane”, a więc takie, w utkaniu których, oprócz tkanek pochodzenia nabłonkowego, występuje także tkanka chrzęstna i kostna. Nerurkar i wsp. (13) twierdzą, że zmiany niezłośliwe to około 27% badanych guzów.

Najczęściej diagnozowaną grupą nowotworów niezłośliwych pochodzenia nabłonkowego są gruczolaki, w których zwykle widoczne są pęcherzyki i cewki gruczolowe, wysłane dobrze zróżnicowanym sześciennym nabłonkiem na błonie podstawnej i otoczone warstwą komórek mioepitelialnych. Niekiedy pęcherzyki wypełnione są wydzieliną.

Wśród nowotworów złośliwych najczęściej diagnozowane są gruczolakoraki wywodzące się z pęcherzyków lub przewodów sutków i przybierające postać gruczolakoraków brodawkowatych lub cewkowych o charakterze zrazikowym lub wewnątrzprzewodowym, a także raka czopiatego. Gruczolakoraki klasyfikowane bywają jako



Ryc. 1. Gruczolak (*adenoma*), barwienie H&E, pow. 20×

proste i złożone. W tych ostatnich zaznacza się istotny udział komórek mioepitelialnych. W przypadku gruczolakoraka brodawkowatego komórki nowotworu rozrastają się do światła przewodu lub pęcherzyków, które tworzą nieregularne rozgałęzione struktury gruczolowe, oparte na delikatnej sieci podścieliska łącznotkankowego. Przewód lub pęcherzyk rozszerza się. Niekiedy rozrosty brodawkowate wypełniają całe światło przewodu/pęcherzyka. Komórki mięszu nowotworu są sześciennie, rosną w wielu warstwach. Widoczne są duże jąderka, występujące pojedynczo lub po kilka. Liczba figur mitotycznych waha się od wartości średnich do wysokich. Komórki nowotworowe niszczą błony podstawne i naciekają podścielisko oraz otaczające tkanki. Wokół guza są często obserwowane limfocyty, komórki plazmatyczne i neutrofile. W odróżnieniu od gruczolakoraka brodawkowatego w obrazie mikroskopowym gruczolakoraka cewkowego dominują struktury cewkowe, mające światło wysłane pleomorficznymi komórkami mięszu. Indeks mitotyczny waha się od niskiego do wysokiego. Podścielisko jest umiarkowanie rozbudowane. Naciek z limfocytów, komórek plazmatycznych i innych, jeśli występuje, to raczej na obwodzie guza. Inną formą raka jest rak czopciasty (*comedocarcinoma*), w którym obserwuje się rozrost komórek pochodzenia nabłonkowego do światła przewodu. Uciska on na ściany rozszerzonego przewodu, co powoduje, że wokół powstaje torbka rzekoma.

Gruczolakoraki złożone również wykazują komponent pochodzenia nabłonkowego i rozplem komórek mioepitelialnych. Niekiedy komórki te nabierają cech komórek śluzowych (rak śluzowy); widoczne są także często obszary o cechach metaplastji chrzęstnej i kostnej. Nowotwory,

w których zaznacza się w dużym stopniu obecność tkanki chrzęstnej i kostnej określono jako „guzy mieszane”. Moulton (1) uważa, że guzy mieszane to takie, które pochodzą z więcej niż jednego listka zarodkowego i wyjaśnia, że są one nazywane mieszanymi z powodu złożoności zespolów komórkowych. Zawierają one: obszary proliferacji komórek pochodzenia nabłonkowego zarówno o charakterze litych struktur, jak i w układach brodawkowatych oraz cewkowych, komórki mioepitelialne, tkankę chrzęstną i/lub kostną, a często również rozrost tkanki łącznej podścieliska (1). Figury podziału mitotycznego są nieliczne (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Naciek zapalny jest skąpy, występuje raczej na obwodzie badanych guzów. W badaniach histopatologicznych i histochemicznych starano się scharakteryzować morfologię i wyjaśnić patogenezę „guzów mieszanych” (12, 14, 15, 16, 17). Obecnie istnieją poglądy, że nowotwory te wywodzą się z komórek mioepitelialnych (18). Ramalho (3) w wyniku przeprowadzonych badań immunohistochemicznych doszedł do wniosku, iż jest możliwe, że guzy mieszane wywodzą się z komórek pnia (stem cells) mających wysoką zdolność do różnicowania się.

Znacznie rzadziej w gruczole sutkowym suk występuje rak lity, który charakteryzuje się ubogim podścieliskiem łącznotkankowym, bardzo licznymi figurami mitotycznymi oraz mało zróżnicowanymi komórkami mięszu. Zazwyczaj w raku litym niewidoczna jest struktura zrazikowa. Komórki nowotworowe są różnych kształtów i różnej wielkości, mają duże owalne jądra i liczne jąderka. Często widoczne są obszary martwicy, nacieczony przez granulocyty obojętne i makrofagi.

Bardzo trudne diagnostycznie są raki wrzecionowatokomórkowe, morfologicznie

wykazujące duże podobieństwo do włóknio mięsaków lub mioepiteliomy i wymagające różnicowania immunohistochemicznego.

Szczególną formą nowotworu gruczolu sutkowego u psów jest rak zapalny (inflammatory mammary carcinoma – IMC). Z badań Pérez-Alenza i wsp. (19) prowadzonych w latach 1995–1999, wynika, że rak zapalny u psów występuje rzadko (17,7% wszystkich przypadków nowotworów gruczolu sutkowego).

U kobiet nowotwór ten określany jest jako rak zapalny piersi (inflammatory breast carcinoma – IBC). W obrazie mikroskopowym jest to rak naciekający inwazyjny. W związku z tym cechuje go ostry przebieg kliniczny, krótki okres przeżycia oraz niekorzystna prognoza (20).

Kolejną analizowaną grupą nowotworów występujących u suk w gruczole sutkowym są nowotwory pochodzenia mezenchymalnego, np. włókniak, kostniak i inne.

Przedstawiona różnorodność morfologiczna nowotworów gruczolu sutkowego nasuwa czasem spore trudności diagnostyczne, wymaga często zastosowania metod immunohistochemicznych, a przede wszystkim wiedzy i doświadczenia patomorfologa przeprowadzającego badanie. Rodzaj nowotworu oprócz innych jego cech, jest ważnym diagnostycznie elementem w rokowaniu przebiegu choroby.

Cel i założenia pracy

W świetle powyższych informacji wydawało się interesujące podjęcie pracy, której celem było badanie najczęściej występujących nowotworów pochodzenia nabłonkowego w gruczole sutkowym u suk. Ze względu na dużą różnorodność morfologiczną nowotworów gruczolu sutkowego suk badania przeprowadzono na określonych grupach nowotworów pochodzenia nabłonkowego. Do osiągnięcia celu zaplanowano określenie rodzaju nowotworu i stopnia jego histologicznej złośliwości.

Materiał i metody

Materiał badawczy stanowiły guzy gruczolu sutkowego suk pobrane w trakcie zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych w warszawskich lecznicach weterynaryjnych oraz w Klinice Małych Zwierząt Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW. W przypadku każdego pacjenta odnotowywano dane dotyczące rasy i wieku psa. Wycinki guzów utrwalano w 8% formalinie buforowanej fosforanami. Po 24-godzinnym utrwaleniu materiał odwadniano w szeregu alkoholi o wzrastających stężeniach kolejno: 50, 60, 70, 80, 90, 96% oraz w alkoholu absolutnym i ksylenie, a następnie

zatapiano w parafinie. Błoczki parafinowe krojono na skrawki o grubości 4 μm . Użyte skrawki barwiono różnymi metodami w celach diagnostycznych.

W preparatach barwionych metodą H&E określono: rodzaj nowotworu (klasyfikacja WHO), stopień histologicznej złośliwości, uwzględniając formowanie tubul, intensywność dzielenia się i stopień zróżnicowania komórek nowotworowych. Preparaty oceniano zgodnie z określonymi zasadami (2).

1. Formowanie tubul:

- 1 punkt – dobrze zaznaczone formowanie tubul,
- 3 punkty – bardzo mała liczba lub brak tubul.

2. Hiperchromazja jąder i mitozy:

- 1 punkt – sporadyczne jądra hiperchromatyczne lub figury mitotyczne w polu widzenia,
- 2 punkty – od 2 do 3 jąder hiperchromatycznych lub figury mitotyczne w polu widzenia,
- 3 punkty – więcej niż 3 jądra hiperchromatyczne lub figury mitotyczne w polu widzenia.

3. Wielkość i kształt jąder komórkowych:

- 1 punkt – jądra komórkowe jednokowe pod względem wielkości, kształtu, wybarwienia
- 3 punkty – znaczny pleomorfizm jąder komórkowych.

Końcowa ocena:

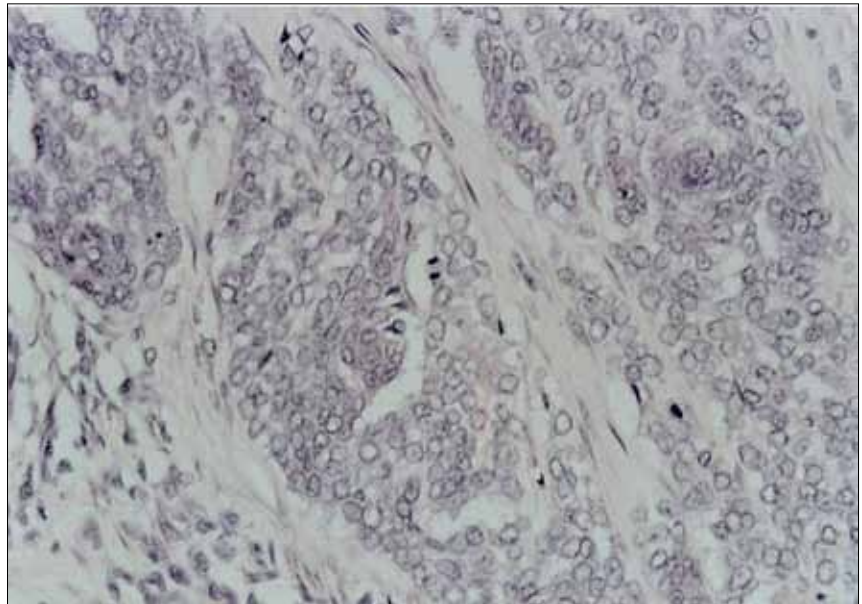
Suma punktów	Stopień histologicznej złośliwości nowotworu
3-5	1
6-7	2
8-9	3

Indeks mitotyczny obliczano jako średnią liczbę mitoz w 10 polach widzenia przy powiększeniu obiektywu 40 \times (pole powierzchni 0,17 mm²).

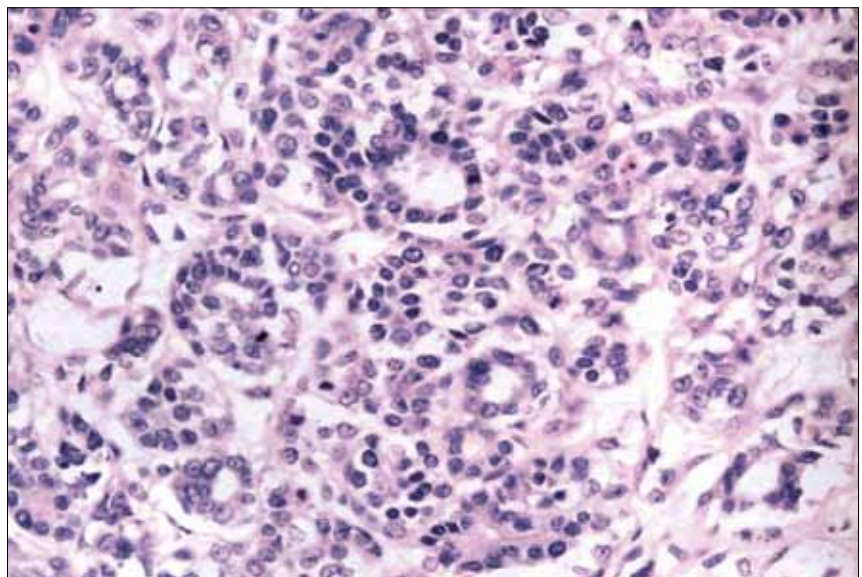
W badaniach histopatologicznych stosowano także inne metody diagnostyczne, takie jak: barwienie metodą PAS; metoda stosowana w celu uwidocznienia błon podstawnych. Preparaty barwiono odczynnikiem Schiffa (Sigma) i 1% zieleni metylenową oraz barwienie metodą van Giesona i Massona, w celu uwidocznienia włókien tkanki łącznej i mięśniowych.

Wyniki badań histopatologicznych

Zebrano 161 guzów gruczołu sutkowego psów. Guzy te pochodziły od suk należących do 18 ras. Najliczniejszą grupę stanowiły mieszańce – 52, jamniki – 28 oraz owczarki niemieckie – 11 osobników. Najczęściej były to psy w wieku od 9 do 12 lat. Poniżej 9 roku życia zanotowano



Ryc. 2. Gruczolakorak prosty (*adenocarcinoma simplex*), barwienie H&E, pow. 40 \times , widoczne figury mitotyczne



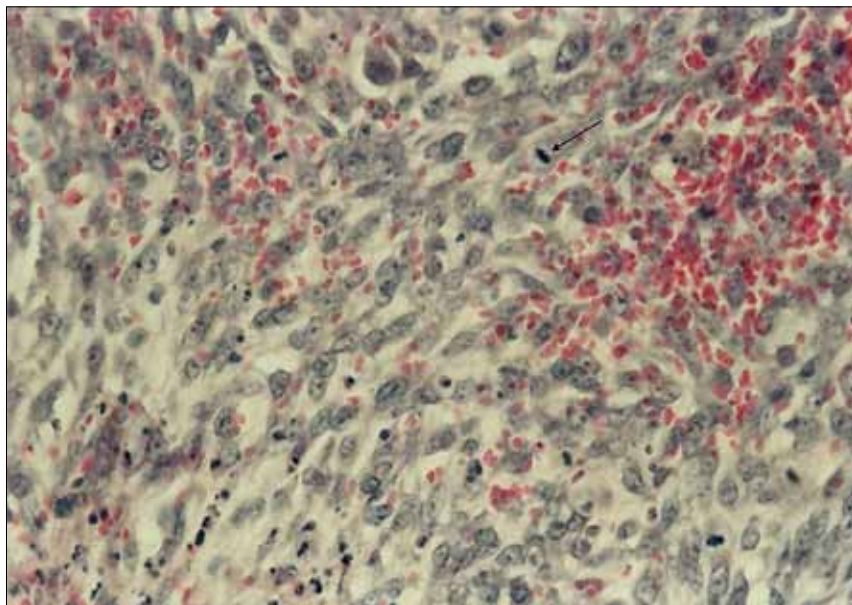
Ryc. 3. Gruczolakorak prosty (*adenocarcinoma simplex*), barwienie H&E, pow. 20 \times

39 przypadków, wśród których dwie suki miały 4 lata, jedna 5 lat i jedna 3 lata. W zebranych materiale operacyjnym zdiagnozowano 150 (93%) nowotworów oraz 11 (7%) zmian nienowotworowych: 8 zapaleń, 2 rozrosty i 1 chrząstkę. Wśród 150 guzów stwierdzono 138 (92%) nowotworów pochodzenia nabłonkowego i 12 (8%) nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Wśród nowotworów pochodzenia nabłonkowego zdiagnozowano: 14 gruczolaków (*adenoma*; ryc. 1) 47 gruczolakoraków prostych (*adenocarcinoma simplex*; ryc. 2, 3), 66 gruczolakoraków złożonych (*adenocarcinoma complex*; ryc. 4, 5), 6 raków litych (*carcinoma solidum*; ryc. 6) oraz inne, jak: rak wrzecionowatokomórkowy (jeden), mięsakoraki (dwa), rak włóknisty (jeden) i jeden rak zapalny. W rakach został określony również stopień histologicznej złośliwości:

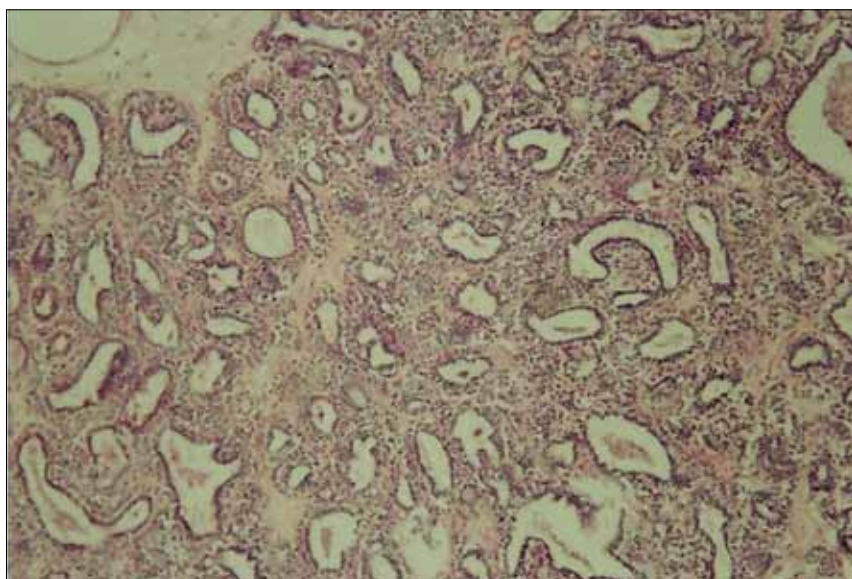
I^o histologicznej złośliwości – 48 nowotworów, w tym: 6 gruczolakoraków prostych i 42 gruczolakoraki złożone; II^o histologicznej złośliwości – 39 nowotworów, w tym: 18 gruczolakoraków prostych i 21 gruczolakoraków złożonych; III^o histologicznej złośliwości – 32 nowotwory, w tym: 23 gruczolakoraki proste, 3 gruczolakoraki złożone i 6 raków litych.

Zależność pomiędzy wiekiem suki a stopniem histologicznej złośliwości i rodzajem nowotworów pochodzenia nabłonkowego

Suki, od których pochodził materiał badawczy były w wieku od 3 do 16 lat. Suki zostały podzielone na trzy grupy wiekowe: <8 lat, 8–12 lat i >12 lat. U suk poniżej 8 roku życia przeważającą część (61,1%) stanowiły nowotwory o najniższym stopniu



Ryc. 4. Gruczolakorak złożony (*adenocarcinoma complex*), barwienie H&E, pow. 20×, widoczne figury mitotyczne



Ryc. 5. Gruczolakorak złożony (*adenocarcinoma complex*), barwienie H&E, pow. 10×

Tabela 1. Udział nowotworów o poszczególnych stopniach histologicznej złośliwości u suk w różnych grupach wiekowych

Grupy wiekowe suk	Stopień histologicznej złośliwości nowotworów pochodzenia nabłonkowego			Ogółem
	I°	II°	III°	
<8 lat (n=18)	11 (61,1%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)	18
8-12 lat (n=83)	30 (36,0%)	29 (35,0%)	24 (29,0%)	83
>12 lat (n=18)	7 (38,9%)	7 (38,9%)	4 (22,2%)	18
Ogółem (n=119)	48 (40,4%)	39 (32,8%)	32 (26,8%)	119

Tabela 2. Udział poszczególnych rodzajów nowotworów pochodzenia nabłonkowego w różnych grupach wiekowych u suk

Grupy wiekowe suk	Rodzaj nowotworów pochodzenia nabłonkowego				Ogółem
	gruczolak	rak lity	rak prosty	rak złożony	
<8 lat	5 (21,7%)	1 (4,3%)	4 (17,4%)	13 (56,5%)	23
8-12 lat	7 (7,8%)	4 (4,4%)	32 (35,6%)	47 (52,2%)	90
>12 lat	2 (10,0%)	1 (5,0%)	11 (55,0%)	6 (30,0%)	20
Ogółem	14 (10,5%)	6 (4,5%)	47 (35,3%)	66 (49,6%)	133

histologicznej złośliwości (I°). U najstarszych suk 77,8% stanowiły nowotwory o I° i II° stopniu histologicznej złośliwości. W całej puli badanych guzów we wszystkich grupach wiekowych największy udział miały nowotwory o najniższym stopniu histologicznej złośliwości – 40,4% (tab. 1). Oceniając udział poszczególnych rodzajów nowotworów w różnych przedziałach wiekowych u suk, stwierdzono, że u suk najmłodszych <8 roku życia największy udział miały gruczolaki (21,7%) i gruczolakoraki złożone (56,5%). U suk w wieku powyżej 12 roku życia najczęściej występowały gruczolakoraki proste (55,0%). Wśród wszystkich nowotworów najliczniejszą grupę stanowiły gruczolakoraki złożone (49,6%), zaś najmniejszą raki lite (4,5%; tab. 2).

Wartość indeksu mitotycznego

Wartość indeksu mitotycznego liczona na podstawie obecności figur mitotycznych w komórkach nowotworowych różniła się istotnie w poszczególnych rodzajach nowotworów (ryc. 7, 8). Najniższa aktywność proliferacyjna obserwowana była w gruczolakach, zaś najwyższa w rakach prostych i litych (ryc. 7). Najwyższą aktywność proliferacyjną stwierdzono w nowotworach o III° stopniu histologicznej złośliwości, a najmniejszą w nowotworach o I° stopniu histologicznej złośliwości (ryc. 8).

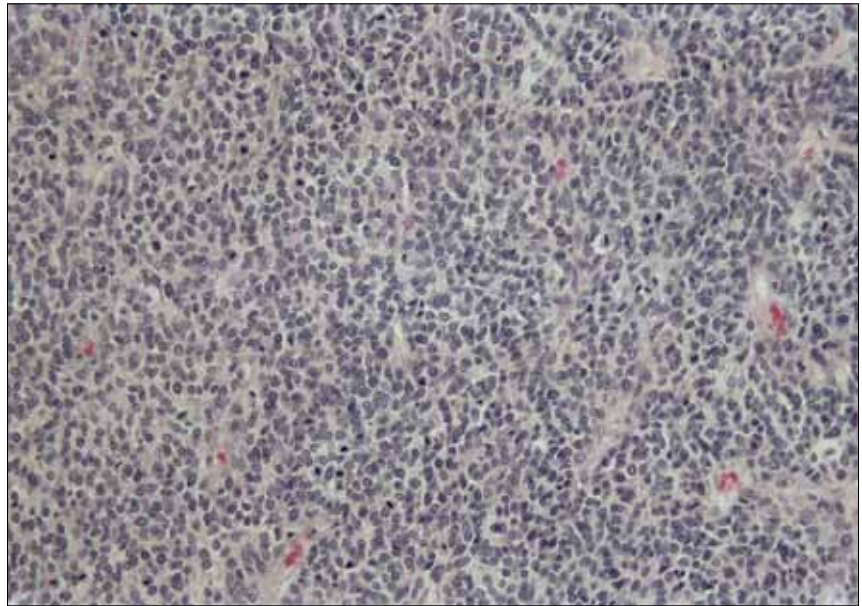
Dyskusja

W badaniach własnych nowotwory pochodzenia nabłonkowego stanowiły 92%. Raki stanowiły 89,8% nowotworów pochodzenia nabłonkowego. Najwięcej zdiagnozowanych zostało raków złożonych – 66 i raków prostych – 47, najmniej liczną grupę stanowiły raki lite – 6. Jest to zgodne z wynikami prac niektórych autorów, aczkolwiek wyniki opracowań dotyczące liczby i rodzaju nowotworów gruczołu sutkowego suk, podawane przez różnych autorów są bardzo różne. Löhr (21) stwierdził, że 50% nowotworów gruczołu sutkowego suk stanowią nowotwory złośliwe, Hellmén (22) ocenił częstotliwość występowania nowotworów złośliwych na 68%. Jednak są też opracowania, z których wynika, że około połowę stanowią nowotwory niezłośliwe (11, 12). Moulton (1) uważa, że nowotwory niezłośliwe stanowią około 80% przypadków, a większość badanych guzów (65%) to guzy „niezłośliwe mieszane”, a więc takie, w których utkaniu, oprócz tkanek nabłonkowej i łącznej, występują także tkanka chrzęstna i kostna, natomiast obraz histopatologiczny świadczy o ich niezłośliwości. Nerurkar i wsp. (13) twierdzą, że zmiany niezłośliwe to około 27% badanych guzów gruczołu sutkowego u suk. W badaniach własnych nowotwory niezłośliwe

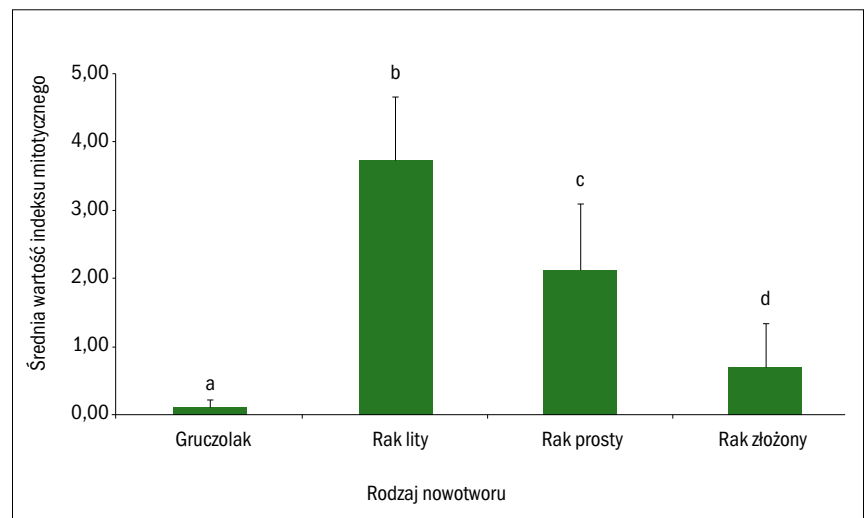
pochodzenia nabłonkowego stanowiły zaledwie 10,1%. Różnorodność tych wyników może wiązać się z brakiem jednolitych kryteriów oceny oraz brakiem jednolitej klasyfikacji nowotworów gruczołu sutkowego psów.

Nowotwory gruczołu sutkowego pochodziły od suk należących do 18 ras w wieku od 3 do 16 lat. Podobnie w swoich badaniach stwierdzili Löhr (21) i Hellmén (22), którzy wykazali, że wiek suk, u których najczęściej diagnozuje się nowotwory gruczołu sutkowego waha się od 9 do 10 lat. Z klinicznego punktu widzenia bardzo interesująca wydaje się zależność pomiędzy wiekiem suki a stopniem histologicznej złośliwości nowotworu. U suk najmłodszych (poniżej 8 lat) większy udział miały raki o najniższym stopniu histologicznej złośliwości (61,1%), u suk najstarszych, powyżej 12 lat większą grupę stanowiły raki o pierwszym i drugim stopniu złośliwości (77,8%). Raki o trzecim stopniu histologicznej złośliwości diagnozowane były najczęściej u suk w wieku od 8 do 12 lat (tab. 1). W badaniach własnych dokonano analizy zależności między wiekiem pacjenta a rodzajem nowotworu, lecz nie wykazano statystycznej istotności ($p=0,143$). Zestawienie tych cech wskazuje, iż najczęściej raków prostych i litych, a więc najbardziej złośliwych zdiagnozowano u suk w wieku od 8 do 12 lat. U ludzi wiek jest bardzo ważnym czynnikiem prognostycznym. Wykrycie nowotworu u kobiet w bardzo młodym wieku oraz w wieku powyżej 60 lat wiąże się z gorszym rokowaniem (23). W badaniach Philiberta (24) czas przeżycia suk młodych i starszych nie różnił się istotnie. Zupełnie odmienne wyniki przedstawiła Hellmén (22), która stwierdziła, że wiek może być istotnym czynnikiem prognostycznym i wykazała, że starsze suk miały krótszy czas przeżycia po operacji, podobnie też twierdził w swoich badaniach Benjamin (25).

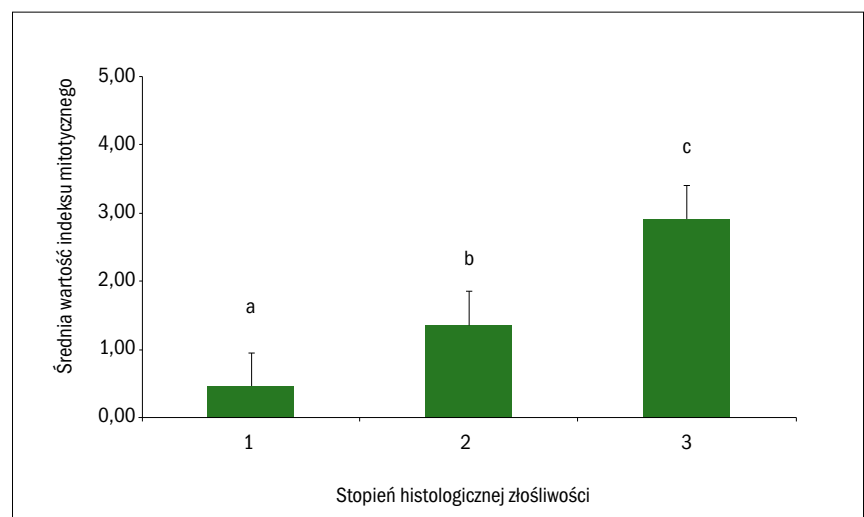
Wyniki własnych badań nie uprawniają do uznania wieku za ważny czynnik prognostyczny, gdyż brak danych co do przeżycia po operacji czy też wystąpienia ewentualnej wznowy. Ważnym czynnikiem uznanym za marker złośliwości nowotworu jest aktywność proliferacyjna. Właściwa ocena aktywności proliferacyjnej komórek tworzących guzy nowotworowe ma znaczenie dla określenia jego biologicznej aktywności, a także znajduje zastosowanie w ustalaniu terapii chorób nowotworowych. Wysokie wartości indeksu mitotycznego korelują z rozmiarem guza oraz obecnością przerzutów do węzłów chłonnych (26, 27). W badaniach własnych aktywność proliferacyjną oceniano poprzez obliczanie indeksu mitotycznego. Najwyższą wartością indeksu mitotycznego charakteryzowały się raki lite i proste oraz



Ryc. 6. Rak lity (*carcinoma solidum*), barwienie H&E, pow. 10×



Ryc. 7. Średnia wartość indeksu mitotycznego w poszczególnych rodzajach nowotworów pochodzenia nabłonkowego. Wyniki przedstawiono w postaci średnich \pm SD. Różne litery nad słupkami odnoszą się do tego samego parametru i świadczą o różnicy istotnej statystycznie ($p \leq 0,05$) między średnimi



Ryc. 8. Średnia wartość indeksu mitotycznego w poszczególnych stopniach histologicznej złośliwości nowotworów. Wyniki przedstawiono w postaci średnich \pm SD. Różne litery nad słupkami odnoszą się do tego samego parametru i świadczą o różnicy istotnej statystycznie ($p \leq 0,05$) między średnimi

nowotwory o najwyższym stopniu histologicznej złośliwości.

Przedstawiona różnorodność morfologiczna nowotworów gruczołu sutkowego nasuwa czasem spore trudności diagnostyczne, wymaga często zastosowania metod immunohistochemicznych, a przede wszystkim wiedzy i doświadczenia lekarza. Z badań własnych wynika, że najbardziej inwazyjne bywają gruczolakoraki proste, raki lite, a najmniej gruczolakoraki z metaplastją chrzęstną i/lub kostną. Ocena stopnia złośliwości histologicznej niewątpliwie jest pomocna w rokowaniu klinicznym, jednak dla rokowania niezbędne jest także badanie mikroskopowe wężła chłonnego wartowniczego, gdyż sama ocena makroskopowa wężła bywa niewystarczająca. Poprzedzenie zabiegów operacyjnych biopsją cienkoigłową może dać odpowiedź praktycznie tylko w przypadkach zapaleń czy krwiaków.

Piśmiennictwo

- Moulton J.E.: Tumors of mammary gland. W: *Tumors in Domestic Animals*. 3rd ed., University of California Press, Berkeley 1990, s. 518-549.
- Misdorp W.W. Meuten D. (edit.): *Tumors in Domestic Animals*. Iowa State Press, Black Publishing Company. 4th ed., 2002, s.575-606.
- Ramalho L.N.Z., Ribeiro-Silva A., Cassali G.D., Zucoloto S.: The expression of p63 and cytokeratin 5 in mixed tumors of the canine mammary gland provides new insights into the histogenesis of these neoplasms. *Vet. Pathol.* 2006, **43**, 424-429.
- Kubiak J.Z.: Rak i cykl komórkowy. *Post. Biol. Kom.* 2001, **28**, 297-307.
- Hampe J.F., Misdorp W.: Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bull. Wild Health Org* 1974, **50**, 111-133.
- Rutteman G.R., Withrow S.J., MacEwen E.G. Tumors of the mammary gland. W: *Small Animal Clinical Oncology*. Withrow S.J., MacEwen E.G. (edit.), 3rd ed., Philadelphia 2001, s. 455-477.
- Malicka E., Piusiński W., Sendek H., Bielecki W., Osńska B., Lenartowicz-Kubrat Z.: Nowotwory psów stwierdzone w badaniach anatomopatologicznych w latach 1985-1993. *Medycyna Wet* 1996, **52**, 103-106.
- Sobczak-Filipiak M., Malicka E. Diagnostyka nowotworów gruczołu mlekowego z uwzględnieniem metod immunocytochemicznych. *Materiały Konferencyjne. Onkologia weterynaryjna* pod red. Rotkiewicza T., Olsztyń 1997, s. 100-107.
- Destexhe E., Lespagnard L., Degeyter M., Heymann R., Coignoul E.: Immunohistochemical identification of myoepithelial and connective tissue cells in canine mammary tumors. *Vet. Pathol.* 1993, **30**, 146-154.
- Fowler E.H., Wilson G.R., Koestner A.: Biologic behavior of canine mammary neoplasms based on a histogenetic classification. *Vet. Pathol.* 1974, **30**, 20-27.
- Bostock D.E., Moriarty J., Crocker J.: Correlation between histologic diagnosis mean nucleolar organizer region count and prognosis in canine mammary tumors. *Vet. Pathol.* 1992; **29**: 381-385.
- Gilbertson S.R., Kurzman I.D., Zachran R.E., Hurvitz H.J., Black M.M.: Canine mammary epithelial neoplasms: biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Vet. Pathol.* 1983, **20**, 127-142.
- Nerurkar V.R., Naik S.N., Lalitha V.S., Chitale A.R., Ishwad C.S., Jalnapurkar B.V.: Mammary tumours in dogs and their similarities with human breast cancer. W: Bamji M.S. (edit.): *Proceedings of Symposium on Animal Information Service Center*, NIN, ICMR, India, 1990, s. 35-40.
- Pulley T.: Ultrastructural and histochemical demonstration of myoepithelium in the normal canine mammary gland. *Am. J. Vet. Res.* 1973, **34**, 1505-1512.
- Bomhardt D.: The ultrastructure of mixed mammary gland tumours in bitches. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 1974, **362**, 157-167.
- Griffey S.M., Madewell B.R., Dairkee S.H., Hunt J.E., Noydan D.K., Higgins R.J.: Immunohistochemical reactivity of basal and luminal epithelium-specific cytokeratin antibodies within normal and neoplastic canine mammary glands. *Vet. Pathol.* 1993, **30**, 155-161.
- Arai K., Uehara K., Nagai Y.: Simultaneous expression of IX collagen and an inhibin - related antigen in proliferative myoepithelial cells with pleomorphic adenoma of canine mammary glands. *Jap. J. Cancer Res.* 1995, **86**, 577-584.
- Gartner F., Geraldes M., Cassali G., Rema A., Schmitt F.: DNA measurement and immunohistochemical characterization of epithelial and mesenchymal cells in canine mixed mammary tumours: putative evidence for a common histogenesis. *Vet. J.* 1999, **158**, 39-47.
- Pérez-Alenza M.D., Tabanera E., Peña L.: Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, **219**, 1110-1114.
- Perez J., Day M.J., Martin M.P., Gonzalez S., Mozos E.: Immunohistochemical study of the inflammatory infiltrate and associated with feline cutaneous squamous cell carcinomas and precancerous lesions (actinic keratosis). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1999, **69**, 33-46.
- Löhr C.V., Teifke J.P., Failing K., Weiss E.: Characterization the standardized AgNOR method with postfixation and immunohistologic detection of Ki-67 and PCNA. *Vet. Pathol.* 1997, **34**, 212-221.
- Hellmen E., Bergstrom R., Holmberg L., Spanberg I.B., Hansson K., Lindgren A.: Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet. Pathol.* 1993, **30**, 20-27.
- Host H., Lund E.: Age as prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1986, **57**, 2217-2221.
- Philibert J., Snyder P.W., Glickman N., Glickman L.T., Knapp D.W., Waters D.J.: Influence of host factors in survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *J. Vet. Intern. Med.* 2003, **17**, 102-106.
- Benjamin S.A., Lee A.C., Saunders W.J.: Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. *Vet. Pathol.* 1999, **36**, 423-436.
- Mirecka J., Korabiowska M., Schauer A.: Correlation between the occurrence of Ki-67 antigen and clinical parameters in human breast carcinoma. *Folia Histochem. Cytobiol.* 1993, **31**, 83-86.
- Niwińska A.: Nowe czynniki prognostyczne u chorych na raka sutka. *Nowotwory* 1995, **45**, 459-469.

Dr Anna M. Badowska-Kozakiewicz, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka, e-mail: abadowska@op.pl