

Benign changes in the cellular structure of the bitch mammary gland

Katkiewicz M., Department of Large Animal Diseases with Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The aim of this article was to present the various types of benign, pathological changes which can be found in the bitch mammary gland. Among them are: cystic fibrosis, adenosis and proliferation of glandular cells either without or with atypia. Here, the possible role of these changes as preliminary markers of the mammary gland risk malignancy in bitch was broadly discussed.

Keywords: bitch, mammary gland, benign pathological changes

Nieżłośliwe zmiany patologiczne w strukturze komórkowej gruczołu sutkowego suk

Maria Katkiewicz

z Katedry Chorób Dużych Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Zmiany chorobowe występujące w gruczole sutkowym suk stanowią jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych u tych zwierząt. Szczególnie wysoką śmiertelność powoduje obecność guzów złośliwych. Wyniki badań statystycznych wykazały, że okres przeżycia chorych zwierząt po usunięciu guza złośliwego wynosi mniej niż 2 lata, a nieco dłużej przy występowaniu raka *in situ* (1).

Wyniki własnych obserwacji przeprowadzonych na wycinkach guzów gruczołu sutkowego, pochodzących z usuniętych chirurgicznie i nadesłanych do rutynowego badania histopatologicznego wykazały, że obraz zmian patologicznych stwierdzanych w jednym wycinku guza może być bardzo zróżnicowany. Stąd mogą wynikać błędy w interpretacji zmian chorobowych

powstałe na skutek oceny przypadkowo pobranego wycinka chorego gruczołu. Występowanie obok guzów złośliwych innego typu zmian chorobowych w strukturze komórkowej gruczołu pozwala przypuszczać, że są one wyrazem pierwotnego uszkodzenia gruczołu sutkowego. W patologii gruczołu sutkowego u kobiet jednoznacznie mówi się, że pierwotnie obserwowane zmiany chorobowe mogą prowadzić do przekształcenia się w złośliwą metaplastyczną nowotworową komórek gruczołu (2).

Opracowanie to poświęcono przedstawieniu struktury mikroskopowej niezłośliwych zmian w strukturze komórkowej gruczołu sutkowego u suk. Motywem skłaniającym do przedstawienia tych, różnych pod względem patomorfologicznym, typów zmian chorobowych występujących w gruczole sutkowym były najnowsze informacje dotyczące tego problemu w gruczole sutkowym u kobiet (1). U kobiet w procesie rozwoju niezłośliwych zmian patologicznych zachodzących w komórkach gruczołu sutkowego określono pewne charakterystyczne etapy. W następstwie tych zmian może dojść w gruczole do wystąpienia złośliwej metaplastycznej nowotworowej.

Wydaje się, że to nowe spojrzenie na proces rozwoju zmian chorobowych w gruczole sutkowym może w przyszłości stać się przyczyną nowelizacji klasyfikacji nowotworów występujących w tym gruczole. Już obecnie przypuszcza się, że podział na nowotwory pochodzenia „pęcherzykowego” i „przewodowego” nie ma uzasadnienia, ponieważ wszystkie nowotwory złośliwe gruczołu rozwijają się w wyniku metaplastycznej nowotworowej komórek końcowego odcinka gruczołu mlekowego (terminal duct lobular unit; 1), co jest zgodne z hipotezą wysuniętą już w 1980 r. przez Wellingsa (3). Fakt ten zmienia w zasadniczy sposób podejście do obecnie używanej nomenklatury nowotworów gruczołu sutkowego. Równocześnie,

w wyniku znacznego postępu w rozpoznawaniu stopnia uszkodzenia komórek gruczołu sutkowego, zostały określone typy zmian patologicznych, które mogą stanowić wyraz pierwotnego uszkodzenia poprzedzającego ich metaplastyczną nowotworową.

Powszechnie wiadomo, że funkcja, a zarazem równowaga wszystkich elementów komórkowych w szyszolce sutkowym jest regulowana za pośrednictwem receptorów komórkowych swoistych dla odpowiednich hormonów. Na pierwszy plan w tej zależności wysuwa się działanie hormonów jajnikowych i oksytocyny. Stąd też coraz częściej w profilaktyce choroby nowotworowej gruczołu sutkowego u suk jest stosowane chirurgiczne usuwanie jajników.

Zmiany patologiczne pojawiające się w strukturze komórkowej gruczołu sutkowego stanowią efekt działania bodźców chorobowych, do których w pierwszym rzędzie należy zaliczyć zaburzenia hormonalne. Efekt działania chorobotwórczego zależy od wielu różnorodnych czynników, dlatego obserwuje się także duże zróżnicowanie w obrazie zmian budowy komórkowej gruczołu. Zostały one usystematyzowane w patologii gruczołu sutkowego kobiet (1). Na podstawie tego podziału zmian patologicznych w opracowaniu zostaną przedstawione analogiczne zmiany patologiczne występujące w gruczole sutkowym u suk.

Torbiele gruczołowe z włóknieniem zrębu gruczołu sutkowego

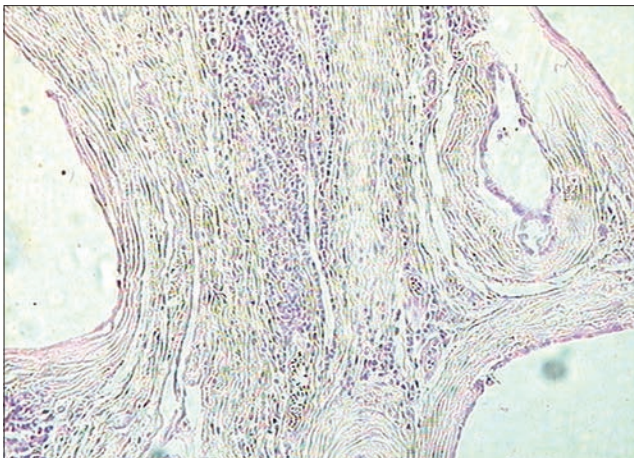
W obrazie mikroskopowym gruczołu sutkowego stwierdza się w gruczolach obecność zmian torbielowatych. Zmiany te mogą być w różnym stopniu zaawansowane. Przy występowaniu torbieli o bardzo dużym świetle gruczołów w ocenie makroskopowej ma strukturę gąbczastą. Duże torbiele są wysłane nabłonkiem płaskim i otacza je pas zrębu, który ulega włóknieniu

(**ryc. 1**). W świetle torbieli znajduje się wydzielina, która może być inkrustowana solami wapnia. W przypadkach kiedy następuje pęknięcie torbieli i wydzielina wydostaje się do zrębu, pojawia się reakcja zapalna w postaci nacieku komórkowego, złożonego głównie z limfocytów i makrofagów. Cytoplazma makrofagów zawiera sfagocytowaną wydzielinę i ma lekko żółtawe zabarwienie (**ryc. 2**). W mniejszych torbielach nabłonek gruczołowy może wykazywać cechy wydzielania apokrynowego (**ryc. 3**).

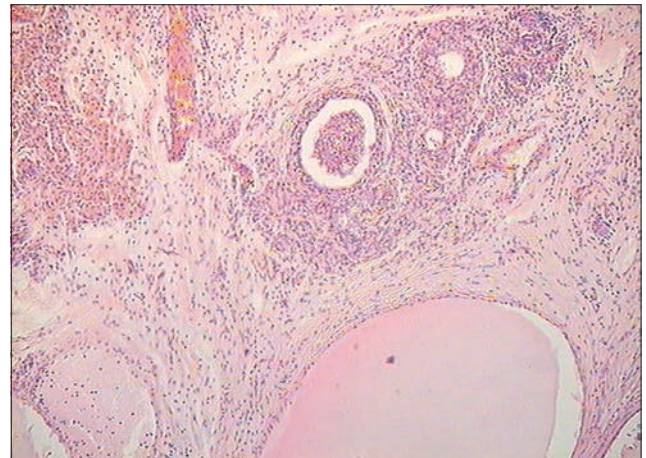
Obok różnej wielkości torbieli w tym typie zmian spotyka się rozrost mięszu gruczołu widoczny w postaci zwiększenia liczby gruczolów (*adenosis*), w których także może być powiększenie ich światła (**ryc. 4**). Może to być faza początkowa powstawania dużych torbieli. Ten typ zmian, a w szczególności kiedy nagromadzona wydzielina wiąże się z transformacją nabłonka gruczołowego w nabłonek płaski, dawniej opisywano jako gruczolaka (adenoma) gruczołu sutkowego.

Opisanym wyżej zmianom torbielowatym w gruczolach towarzyszy włóknienie zrębu (**ryc. 1, 2, 3**). Można spotkać opinie, że proces włóknienia (*fibrosis*) zrębu jest wynikiem pęknięcia dużych torbieli i uwalniania do zrębu zawartej w nich wydzieliny, która indukuje miejscowo rozwój procesu zapalnego. Czy jednak jest to jedyna przyczyna, biorąc pod uwagę fakt, że komórki zrębu posiadają także receptory, np. dla hormonów jajnikowych? W celu wyjaśnienia patogenezy zmian chorobowych zachodzących w zrębie gruczołu sutkowego konieczne jest wykonanie dalszych badań nad ewentualnym wpływem na komórki zrębu obecnych u chorego zwierzęcia zaburzeń hormonalnych.

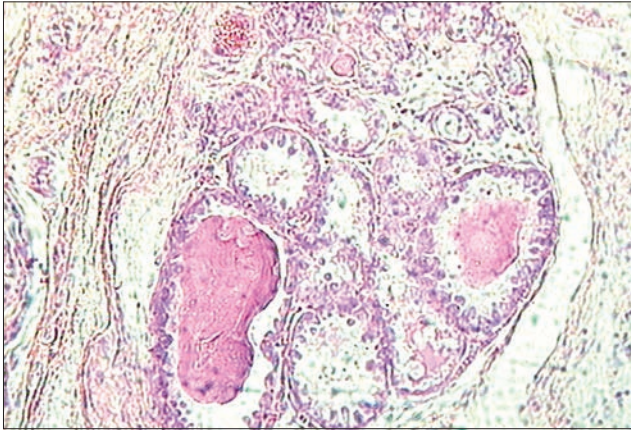
Zmiany patologiczne w zrębie obok włóknienia, manifestują się także powstawaniem zmian sklerotycznych oraz metaplastycznej chrzęsto-kostnej. Na **ryc. 5** przedstawiono *adenosis* gruczołu sutkowego z ogniskiem metaplastycznej chrzęstnej w zrębie gruczołu.



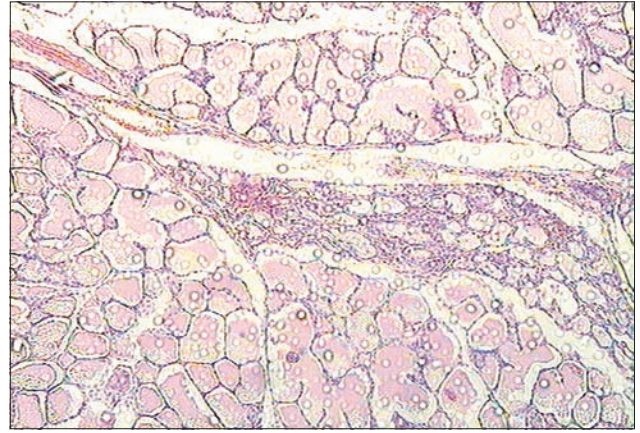
Ryc. 1. Gruczoł sutkowy psa. Widoczne duże torbiele gruczołowe otoczone włóknistym zrębem łącznotkankowym. W środku pola w zrębie widoczne ognisko komórek nacieku zapalnego. HE $\times 10$



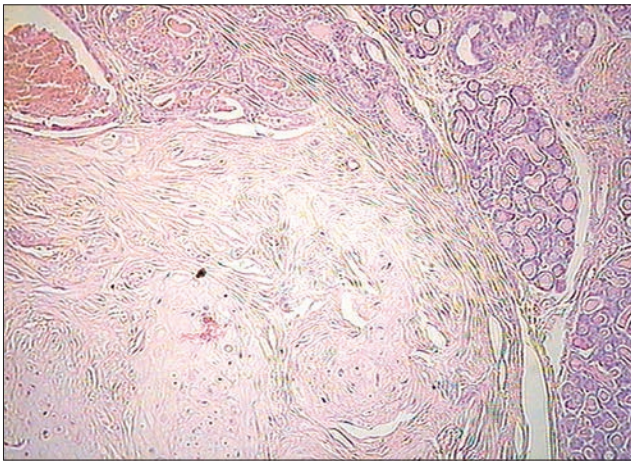
Ryc. 2. Gruczoł sutkowy psa z cechami rozrostu i włóknienia zrębu oraz torbielami gruczołowymi. W lewym górnym rogu obecne w zrębie skupisko makrofagów o żółtawym zabarwieniu cytoplazmy (sfagocytowana wydzielina torbieli), a w środku pola komórkowy nacieki zapalny. HE $\times 10$



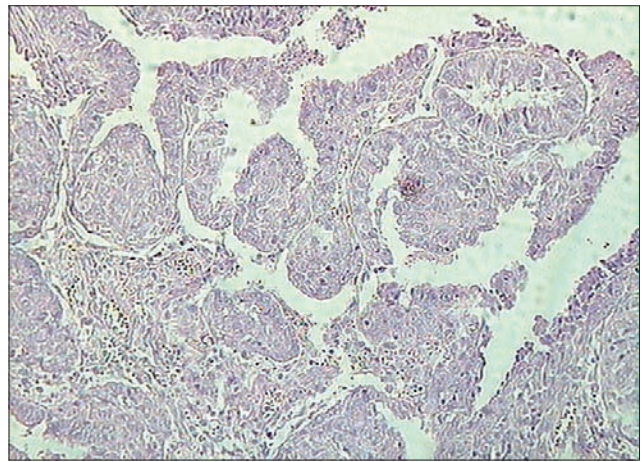
Ryc. 3. Gruczoł sutkowy psa, gruczoły w całym zraziku uległy zmianom torbielowatym, a komórki gruczołowe wykazują cechy wydzielania apokrynowego. HE × 20



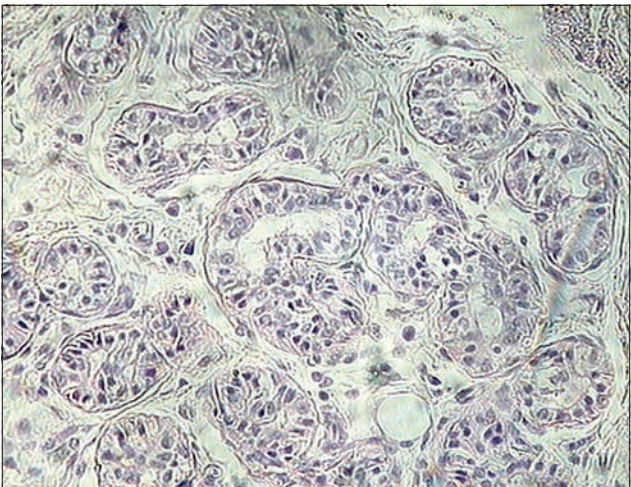
Ryc. 4. Gruczoł sutkowy psa. Proliferacja gruczołów (*adenosis*), przy równoczesnym występowaniu zmian torbielowatych w gruczołach. HE × 10



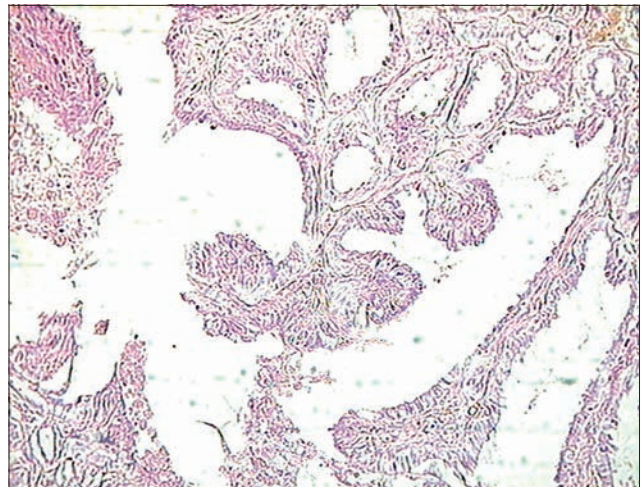
Ryc. 5. Gruczoł sutkowy psa. Zrazik gruczołowy z cechami *adenosis*, a w rozrośłym zrębie obecna metaplasja chrzęstna. HE × 20



Ryc. 6. Gruczoł sutkowy psa. Proliferacja komórek gruczołowych bez cech atypii. HE × 20



Ryc. 7. Gruczoł sutkowy psa. Proliferacja komórek gruczołowych z cechami atypii. Zwracają uwagę nadbarwliwe jądra tych komórek. HE × 40



Ryc. 8. Gruczoł sutkowy psa. Brodawkowy rozrost w przewodzie wyprowadzającym. HE × 20

Rozrost komórek nabłonków gruczołowych i przewodów wyprowadzających bez cech atypii z włóknieniem zrębu gruczołu

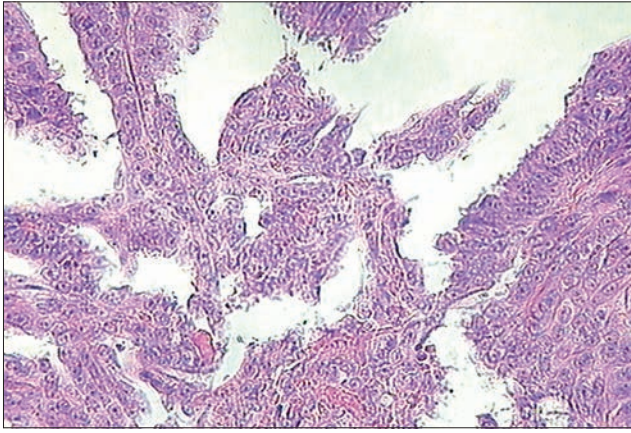
Ten typ zmian patologicznych charakteryzuje się rozrostem komórek nabłonków gruczołu (**ryc. 6**), w których nie stwierdza się cech atypii. Podobnie jak w torbielach

i gruczolistości (*adenosis*) gruczołu sutkowego, w tym typie zmian patologicznych zrąb także ulega włóknieniu i zmianom sklerotycznym. W licznych przypadkach w jednym wycinku chorego gruczołu wyrazem proliferacji komórek przewodów gruczołowych jest obecność rozrostu brodawkowego. Nabłonek przewodów wyprowadzających jest zwykle hiperplastyczny, a także

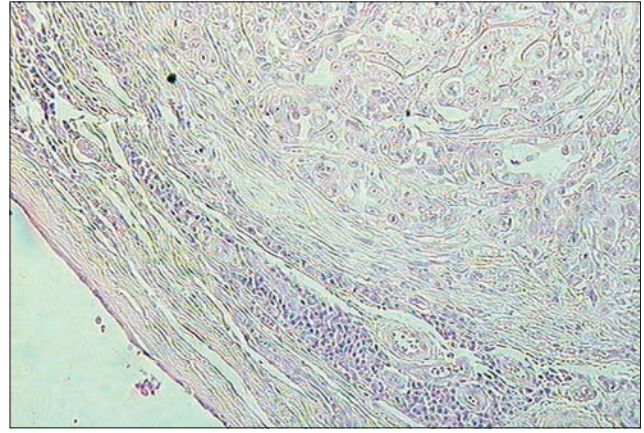
może mieć cechy wydzielania apokrynowego. Proliferacji komórek gruczołowych zwykle towarzyszy wzrost liczby gruczołów.

Rozrost komórek nabłonków gruczołowych i przewodowych z cechami atypii

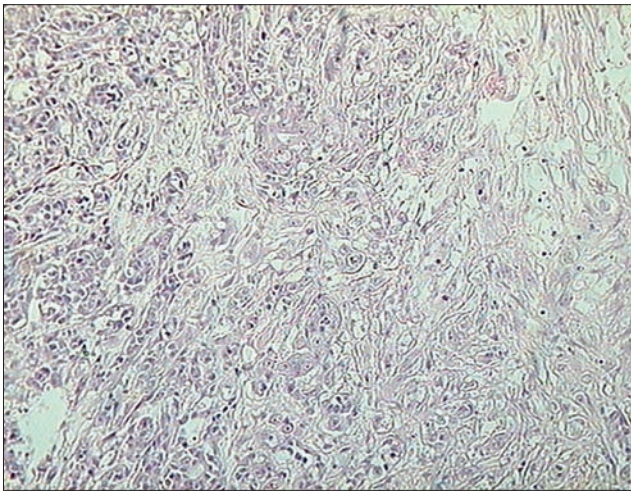
Ten typ rozrostu w gruczole sutkowym przyjmuje się jako graniczną postać zmian



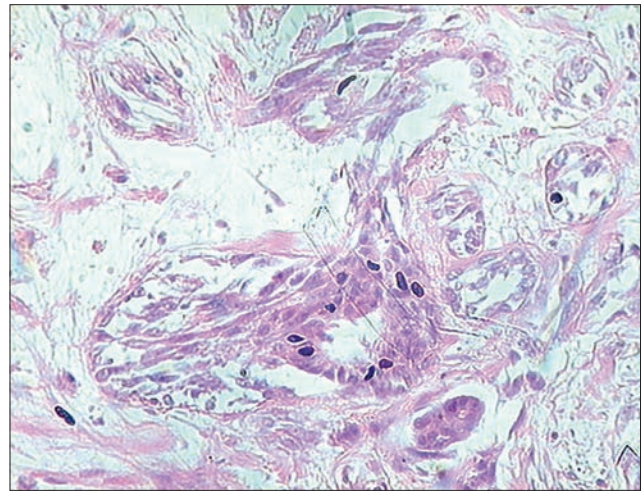
Ryc. 9. Gruczoł sutkowy psa. Rak brodawkowy (*in situ*) przewodu wyprowadzającego. W komórkach raka widoczna metaplasja złośliwa. HE × 40



Ryc. 10. Gruczoł sutkowy psa. W lewym dolnym rogu widoczny fragment ściany dużej torbili otoczonej włóknistym zrębem, w którym widoczny jest okołonaczyniowy komórkowy naciek zapalny, a powyżej ognisko raka gruczołu sutkowego o wzroście naciekowym. HE × 20



Ryc. 11. Gruczoł sutkowy psa. Rak gruczołu sutkowego z cechami wzrostu naciekowego i wysokiego stopnia atypii komórek guza. HE × 20



Ryc. 12. Gruczoł sutkowy psa. Rak wrzecionowatokomórkowy o bardzo wysokim stopniu atypii komórkowej i z licznymi jądrami w fazie podziału mitotycznego oraz wzroście naciekowym komórek guza. HE × 40

chorobowych z pojawieniem się złośliwej metaplasji nowotworowej. Jakkolwiek rozrostowi ulegają komórki atypowe, lecz jeszcze nie posiadają cech raka *in situ*. W związku z trudną oceną tego typu rozrostu przyjęto, że występuje wówczas, kiedy komórki ulegające proliferacji wypełniają nie więcej niż 50% światła pęcherzyka gruczołu. Komórki te są jednolitej budowy i mają nadbarwliwe jądra (ryc. 7). W przewodach wyprowadzających ten typ rozrostu manifestuje się powstawaniem wewnątrzprzewodowych brodawczaków (ryc. 8). W procesie rozwoju nowotworów złośliwych w gruczole sutkowym u kobiet przyjmuje się, że rozrost komórek posiadających cechy atypii poprzedza rozwój raka *in situ*, zarówno o niskim, jak i o wysokim stopniu złośliwości (1).

Podsumowanie

Celem opracowania było przedstawienie występowania analogicznych typów niezłośliwych zmian chorobowych spotykanych

w strukturze komórkowej gruczołu sutkowego u kobiet i u suk. To podobieństwo stwarza pewną możliwość do prowadzenia badań porównawczych w patogenezie raka gruczołu sutkowego.

Wyłączne występowanie przedstawionych zmiany patologicznych o niezłośliwym charakterze w badanych guzach gruczołu sutkowego suk stanowił niski procent (na 100 badanych wycinków od 5 do 7%). Znakomita większość badanych guzów to różnego typu nowotwory złośliwe gruczołu sutkowego (ryc. 9, 10, 11, 12), których rozpoznanie nie powinno nastęrczać większej trudności. Na rycynie 9 przedstawiono raka brodawkowego *in situ* przewodu gruczołowego w celu porównania z brodawkowym rozrostem komórek z cechami atypii (ryc. 8). Zarówno niekontrolowany charakter wzrostu, jak i brak zróżnicowania komórek raka stanowią podstawowe cechy morfologiczne tego złośliwego nowotworu.

Podobnie jak to opisano w guzach gruczołu sutkowego u kobiet (4, 5),

w przypadkach kiedy nowotwór złośliwy miał niewielkie rozmiary i w ocenianym wycinku była pozornie zdrowa tkanka gruczołowa, to w większości guzów występowały w niej różnego typu opisane wyżej zmiany chorobowe o charakterze niezłośliwym (ryc. 10). Spostrzeżenie to stanowi bardzo ważny dowód potwierdzający wysuwaną obecnie hipotezę dotyczącą procesu dynamiki rozwoju raka gruczołu sutkowego. Ponadto mimo zasadniczych różnic w cyklu jajnikowym kobiet i suk, można zaproponować raka gruczołu sutkowego suk jako model biologiczny do szeroko pojętych badań porównawczych nad patogenezą i terapią tej choroby u kobiet.

Współistnienie zmian chorobowych o charakterze niezłośliwym i złośliwym nasuwa przypuszczenie, że ich przyczyną jest działanie podobnych czynników chorobotwórczych.

Wyniki obserwacji zwracają uwagę na fakt, że ogniskowo występująca różnorodność typów zmian patologicznych

w badanym wycinku tkanki może być przyczyną postawienia fałszywego rozpoznania, co stanowi poważne ostrzeżenie dla patologa oceniającego guzy. W rutynowej ocenie złośliwości komórek nowotworowych należy zwracać uwagę na charakter wzrostu guza, stopień atypii komórek, stopień nasilenia ich proliferacji wyrażony liczebnością figur podziału mitotycznego (**ryc. 11, 12**) oraz zdolność do dawania przerzutów drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych. Wynik badania histopatologicznego powinien zawierać

te cechy, które w dużym stopniu charakteryzują stopień zróżnicowania komórek nowotworu, co stanowi konieczną informację w wyborze metod dalszego leczenia zwierzęcia.

Piśmiennictwo

1. M. Grant Maxie (edit.): *Jubb, Kennedy and Palmers Pathology of Domestic Animals*. Vol. 1, 5th ed., Saunders & Elsevier, Philadelphia. 2007, s. 777–781.
2. Kumar V, Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C.: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8th ed., Saunders & Elsevier, Philadelphia 2010, s. 1066–1095.

3. Wellings S.R.: A hypothesis of the origin of human breast cancer from the terminal ductal lobular unit. *Path Res Pract* 1980, **166**, 515–519.
4. Abdel-Fatah T.M.A., Powe D.G., Hodi Z.: High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007, **31**, 417–426.
5. Schnitt S.J.: Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003, **27**, 836–841.

Prof. dr hab. Maria Katkiewicz,
e-mail: m.katkiewicz@gmail.com