

# Guzy gruczołu sutkowego u szczurów – etiologia, rozpoznawanie i leczenie

Agata Godlewska<sup>1</sup>, Karolina Barszcz<sup>2</sup>, Wojciech Bielecki<sup>3</sup>

ze Specjalistycznej Przychodni Weterynaryjnej PULSVET w Warszawie<sup>1</sup> oraz Katedry Nauk Morfologicznych<sup>2</sup> i Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej<sup>3</sup> Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Wiedza na temat nowotworów u szczurów jest dość obszerna. Szczur bowiem od wielu lat stanowi model do badań nad występowaniem oraz leczeniem nowotworów u ludzi (1). Jest również gatunkiem, na którym od dziesięcioleci testuje się różne substancje chemiczne, aby określić ich potencjał karcynogeny.

Tkanka gruczołowa gruczołu sutkowego u samic szczura ma bardzo rozległy zasięg. W kierunku doczaszkowym sięga gruczołów ślinowych, natomiast doogonowym okolicy krocza (1, 2). Rozróżnia się sześć

par gruczołów sutkowych: szyjne, pachowe przednie i tylne, brzuszne oraz pachwinowe przednie i tylne (3).

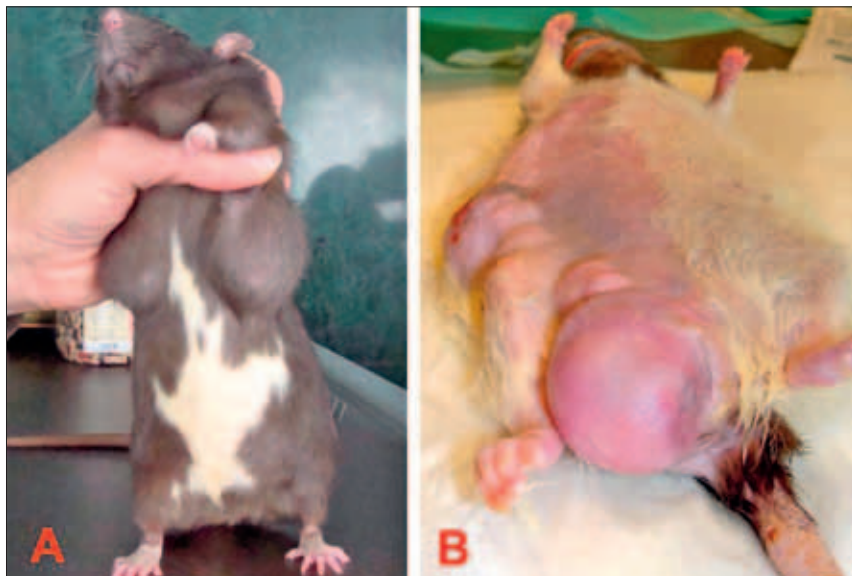
Nowotwory sutków są najczęściej występującymi nowotworami u szczurów (2). Spośród nich największy odsetek stanowią gruczolakowłókniaki (*fibroadenoma mammae*; 1, 4, 5, 6). Są to zmiany łagodne, dobrze odgraniczone od sąsiadujących tkanek, łatwo przesuwalne i niebolesne. Ponadto charakteryzują się szybkim tempem wzrostu. Nielezione w krótkim czasie osiągają duże rozmiary i w konsekwencji utrudniają

## Mammary gland tumors in pet rats – etiology, diagnosis and treatment

Godlewska A.<sup>1</sup>, Barszcz K.<sup>2</sup>, Bielecki W.<sup>3</sup>, Private Veterinary Dispensary PULSVET in Warsaw<sup>1</sup>, Department of Morphological Sciences<sup>2</sup>, Department of Pathology and Veterinary Diagnostics<sup>3</sup>, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This paper aims at the presentation of neoplastic disease recognized quite frequently in pet rats. Tumors originating from the mammary gland as well as from pituitary gland are the most common in rats. Mammary gland tumors are usually benign, but quite problematic due to the rapid growth. Currently available protocols of treatment were proposed and discussed. Veterinarians, choosing the method of treatment, should look upon the general condition of the patient, as well as upon financial capabilities of the owner.

**Keywords:** mammary gland tumor, mammary fibroadenoma, pet rat, treatment.



Ryc. 1. Guzsy sutków u samic szczura: A – pachowych, B – brzusznych i pachwinowych

szczurowi przemieszczanie się, dokonywanie toalety oraz pobieranie pokarmu (ryc. 1, 2). Szybko rosnące guzy mogą ulegać owrzodzeniom, co z kolei sprzyja wtórnym zakażeniom bakteryjnym oraz krwawieniom.

### Etiologia

Powstawanie i wzrost guzów sutka u szczurów uzależnione są od wielu czynników, m.in.: genetycznych, hormonalnych, środowiskowych, dietetycznych oraz procesów starzenia (4, 7, 8). Występują one znacznie częściej u samic, niż u samców i towarzyszą im często guzy przysadki (1, 4, 7, 9). Stwierdza się je najczęściej po 18 miesiącu życia. Zdarzają się także u młodszych osobników, są jednak rzadkością u szczurów, które nie ukończyły pierwszego roku życia (1, 2, 10). Ma to duży związek ze zmianą profilu hormonalnego, do której dochodzi u samic w średnim wieku, między 450 a 540 dniem życia (10). Polega ona na podwyższeniu stosunku estrogenów do progesteronu, co prowadzi do wydłużenia

cykli płciowych, a z czasem do ich całkowitego zaniku, czyli *anoestrus*. Należy podkreślić, że ten okres przejściowy jest cechą charakterystyczną dla gryzoni (11).

Estrogeny stymulują przysadkę do wydzielania prolaktyny, a następnie wraz z nią oddziałują na tkankę gruczołową sutków, prowadząc do jej hiperplazji oraz pojawienia się nowotworów, zwłaszcza u szczepów podatnych genetycznie do nowotworzenia, m.in. Buffalo, Wistar-Furth, Sprague-Dawley (3, 10, 12). Prolaktyna jest również najistotniejszym hormonem podtrzymującym wzrost tych guzów. Podwyższenie jej poziomu może być wynikiem procesów fizjologicznych, jak np. ciąża, stres oraz stosowania niektórych leków, m.in.: neuroleptyków, estrogenów, opiatów, leków obniżających ciśnienie, blokerów kanałów wapniowych (13, 14)

Przeprowadzono wiele badań, które dowodzą istnienia ścisłej zależności między stężeniem estrogenów, prolaktyny, progesteronu a pojawieniem się oraz wzrostem nowotworów sutków u szczurów (1,

7, 12, 17). Stwierdzono, że podawanie alkaloidów ergotyny szczurom szczepu Sprague-Dawley prowadziło do regresji guzów, natomiast po zaprzestaniu leczenia obserwowano ich szybką wznowę (6, 15). Natomiast obserwacje przeprowadzone przez DeSombre i wsp. (12) wykazały, że prolaktyna samodzielnie jest w stanie podtrzymać rozwój guzów jedynie przez krótki czas, gdyż owariohisterektomia skutkowała zmniejszeniem się guzów, mimo jednocześnie wysokiego poziomu prolaktyny.

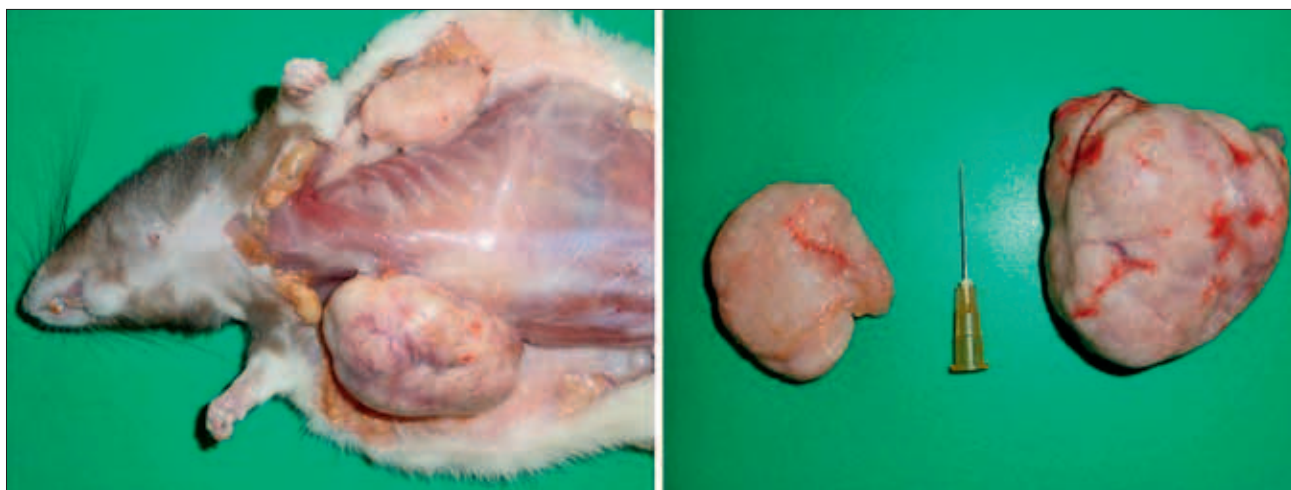
Wpływ na częstość występowania nowotworów ma także dieta. Szczury karmione *ad libitum* (pod względem zawartości tłuszczu) mają krótszy czas przeżycia i wykazują większą skłonność do występowania nowotworów trzustki, sutków oraz przysadki, niż osobniki karmione restrykcyjnie (1, 4, 7).

### Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej nowotworów sutków uwzględnić należy ropnie, torbiele oraz łagodny przerost tkanki gruczołowej (5). Badanie palpacyjne zazwyczaj pozwala ocenić, czy deformacja jest zmianą lity, czy zawiera płynną treść. W celu potwierdzenia diagnozy należy wykonać biopsję aspiracyjną cienkoigłową.

W przypadku zmian litych zaleca się badanie histopatologiczne wycinka guza pobranego podczas zabiegu. Jak już wspomniano, nowotwory sutków u szczurów są w przeważającej większości przypadków zmianami łagodnymi. Najczęściej stwierdza się gruczolakowłókniaki, rzadziej: włókniaki (*fibroma*), gruczolaki (*adenoma*) i gruczolakotłuszczaki (*adenolipoma*; 5, 6).

Gruczolakoraki sutków (*adenocarcinoma mammae*) stanowią u szczurów mniej niż 10% przypadków i najczęściej lokalizują się w okolicy pachwinowej (2, 4; ryc. 1). Zazwyczaj są to zmiany twarde, związane z otaczającymi tkankami, jak również dające przerzuty drogą naczyń limfatycznych



Ryc. 2. Guzsy sutków u samic szczura – obraz anatomopatologiczny

oraz krwionośnych, głównie do płuc i kości. Ten rodzaj nowotworu stosunkowo często występuje spontanicznie u szczurów szczepu Sprague-Dawley (1).

Możliwe jest również powstanie nowotworu złośliwego – gruczolakoraka w obrębie gruczolakowłóknia sutka wskutek złośliwej transformacji komórek guza (5).

### Leczenie i profilaktyka

Najskuteczniejszą metodą leczenia guzów sutków jest poddanie pacjenta zabiegowi ich usunięcia. W naszej lecznicy stosujemy znieczulenie wziewne sewofluranem (Sevoflurane, Baxter) po ewentualnej premedykacji butorfanolem (Butomidol 10 mg/ml, Richter Pharma) lub iniekcyjnie – medetomidyną (Cepetor 1mg/ml, ScanVet) oraz ketaminą (Ketamina 10%, Biowet Puławy). Zabieg powinien być poprzedzony badaniem krwi.

W sytuacji, gdy właściciel nie decyduje się na takie postępowanie lub gdy pacjent nie kwalifikuje się do zabiegu z powodu zbyt dużego ryzyka anestetycznego, można podjąć próbę leczenia farmakologicznego. Może się ono okazać skuteczne jedynie wówczas, gdy nowotwór sutka podlega stymulacji hormonalnej, czyli jest hormonozależny.

W leczeniu hormonalnym guzów sutka u szczurów najczęściej stosuje się bromokryptynę (Bromergon, Sandoz) oraz kabergolinę (Galastop, Ceva). Leki te są agonistami receptorów dopaminowych, dzięki czemu prowadzą do zahamowania wydzielania prolaktyny przez przysadkę. Kabergolina charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania oraz większą skutecznością działania w porównaniu do bromokryptyny. Jest też lepiej tolerowana przez pacjentów. Niestety mimo wyżej wymienionych zalet, jej wysoka cena sprawia, że to bromokryptyna stosowana jest częściej, zarówno w leczeniu ludzi, jak i szczurów (14, 15).

Innym lekiem wykorzystywanym w leczeniu guzów sutków u szczurów jest tamoksyfen (Tamoxifen, Egis). Jest on selektywnym modulatorem receptora estrogenowego i w tkance gruczołowej sutka ludzi oraz szczurów zachowuje się jak jego antagonist. Hydroksytamoksyfen, aktywny metabolit tamoksyfenu, wiąże się z receptorami estrogenowymi wewnątrz komórek nowotworowych i prowadzi do zahamowania syntezy czynników wzrostu, jak również pobudza tworzenie receptorów progesteronowych. Efektem tego działania jest zmniejszenie podziału komórek nowotworowych (wrażliwych na działanie estrogenów).

Długotrwałe stosowanie tamoksyfenu u szczurów (przez wiele miesięcy) lub podawanie go w dużych dawkach może doprowadzić do rozwoju nowotworu wątroby, rzadziej macicy (18). Innym skutkiem ubocznym podawania tego leku może być obniżenie liczby płytek krwi. Stąd też, aby

zmniejszyć ryzyko wystąpienia krwotoku podczas zabiegu u pacjenta, należy odstawić tamoksyfen na około dwa tygodnie przed planowaną operacją.

W leczeniu hormonozależnych guzów sutków u szczurów zastosowanie znajdują również analogi gonadoliberyny, jak na przykład octan leuproreliny (Lucrin Depot, Abbott Laboratories; 19). Leuporelina zmniejsza wydzielanie gonadotropin, a w konsekwencji estradiolu i testosteronu u obydwu płci. Zaletą tego leku jest to, iż podaje się go w iniekcjach podskórnych co 3–4 tygodnie.

Gdy powiększający się guz sutka wpływa na znaczne obniżenie komfortu życia pacjenta, a zabieg jego usunięcia jest niemożliwy, należy rozważyć poddanie zwierzęcia eutanazji (ryc. 2).

W profilaktyce guzów sutka zaleca się przeprowadzenie zabiegu ovariostomii (2, 16, 17). Obserwacje przeprowadzone przez Hotchkiss (17) wykazały, że kastracja zmniejszyła częstotliwość występowania guzów sutków w populacji samic szczurów Sprague-Dawley z 49% do zaledwie 4%. W badanej grupie odnotowano również mniejszy odsetek osobników z gruczolakami przysadki. Podobne wnioski zaprezentowali już dużo wcześniej Solleveld (1) oraz Durbin (20). Zdaniem drugiego z badaczy nowotwory sutka, które mimo wszystko rozwinęły się u niewielkiego odsetka samic wykastrowanych, po raz pierwszy stwierdzano średnio o 6 miesięcy później niż u niepoddanych kastracji. Z kolei Noble i wsp. (4) wykazały, że kastracja samicy szczura, która ma już nowotwór sutka, prowadzi do jego zmniejszenia (4, 12). Kastracja samic pozwala osiągnąć najlepsze efekty, jeśli zostanie wykonana u zwierząt w wieku 3–6 miesięcy, lecz z obserwacji autorów wynika, że zabieg ten warto przeprowadzić u pacjenta w każdym wieku.

### Piśmiennictwo

- Suckow M.A., Weisbroth S.H., Franklin C.L.: *The Laboratory Rat*. 2<sup>nd</sup> ed., Elsevier, London 2006, s. 479-511.
- Quesenberry K.E., Carpenter J.W.: *Ferrets, Rabbits and Rodents. Clinical Medicine and Surgery*. 2<sup>nd</sup> ed., Saunders, St. Louis, s. 305, 320-322.
- Lucas J. N., Rudmann D. G., Credille K. M., Irizarry A. R., Peter A., Snyder P. W.: The rat mammary gland:

morphologic changes as an indicator of systemic hormonal perturbations induced by xenobiotics. *Toxicol Pathol* 2007, **35**, 199-207.

- Noble R.L., Cutts J.H.: Mammary tumors of the rat: a review. *Cancer Res* 1959, **19**, 1125-1139.
- Mann P.C., Boorman G.A., Lollini L.O., McMartin D.N., Goodman D.G.: Proliferative lesions of the mammary gland in rats. W: *Guides for Toxicologic Pathology*, Society of Toxicologic Pathologists/American Registry of Pathology/Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. 1996, s. 1-11.
- Quadri S.K., Meites J.: Regression of spontaneous mammary tumors in rats by Ergot drugs. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1971, **138**, 999-1001.
- Percy D.H., Barthold S. W.: *Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits*. 3<sup>rd</sup> ed., Blackwell Publishing, USA 2007, 171-174.
- Vogel H.H., Jr., Turner J.E.: Genetic component in rat mammary carcinogenesis. *Radiation Res* 1982, **89**, 264-273.
- Godlewska A., Bielecki W., Barszcz K.: Spontaniczne guzy przysadki u szczurów. *Zycie Wet.* 2012, **87**, 851-854.
- Durbin P.W., Williams M.H., Jeung N., Arnold J.S., Parrott M.W., Davis T.: Development of spontaneous mammary tumors over the life-span of the female Charles River (Sprague-Dawley) rat: the influence of ovariectomy, thyroidectomy, and adrenalectomy-ovariectomy. *Cancer Res* 1966, **26**, 400-411.
- Vom Saal F. S., Finch C. E.: Reproductive senescence: phenomena and mechanisms in mammals and selected vertebrates. *Physiol. Reprod.* 1988, **60**, 2353-2413.
- DeSombre E. R., Kledzik G., Marshal S.: Estrogen and prolactin receptor concentration in rat mammary tumors and response to endocrine ablation. *Cancer Res* 1976, **36**, 354-358.
- Pearson O.H., Llerena O., Llerena L., Molina A., Butler T.: Prolactin-dependent rat mammary cancer: a model for man? *Trans Assoc Am Physicians.* 1969, **82**, 225-238.
- Al-Husayni A. J., Mahmood I. H., Al-Jubori Z. S.: Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Middle East Fert. Soc. J.* 2008, **13**, 33-38.
- Welsh C.W., Nagasawa H.: Prolactin and murine mammary tumorigenesis: a review. *Cancer Res* 1977, **37**, 951-963.
- Welsh C.W., Jenkins T.W., Meites J.: Increased incidence of mammary tumors in the female rat grafted with multiple pituitaries. *Cancer Res* 1970, **30**, 1024-1029.
- Hotchkiss C.E.: Effect of surgical removal of subcutaneous tumors on survival of rats. *J Am Vet Med Assoc.* 1995, **206**, 1575-1579.
- Maltoni C., Minardi F., Pinto C., Belgoggi F., Bua L.: Results of three life-span experimental carcinogenicity and anticarcinogenicity studies on tamoxifen in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1997, **837**, 469-512.
- Hollingsworth A.B., Lerner M.R., Lightfoot S.A., Wilkerson K.B., Hanas J.S., McCay P.B., Brackett D.J.: Prevention of DMBA-induced rat mammary carcinomas comparing leuprolide, oophorectomy, and tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 1998, **47**, 63-70.
- Solleveld H.A., van Zwieten M.J., Broerse J.J., Hollander C.F.: Effects of X-Irradiation, ovariostomy and estradiol-17 beta on incidence, benign/malignant ratio and multiplicity of rat mammary neoplasms – a preliminary report. *Leukemia Res.* 1986, **10**, 755-759.

Lek. wet. Agata Godlewska,  
e-mail: a.godlewska82@gmail.com

### ERRATA

W numerze 12/2013 wkraśl się błąd. Na stronie 1033, w górnej części tabeli 1 w rubryce „Choroba” nie podano w odpowiednim miejscu nazwy „Bruceloza”.

Po skorygowaniu omawiana część tabeli przedstawia się następująco:

**Tabela 1.** Najważniejsze choroby zakaźne przenoszone z psów, kotów i ptaków ozdobnych na człowieka

CHOROBA	ETIOLOGIA	PSY	KOTY	PTAKI OZDOBNE	TRANSMISJA
Aspergiloza	<i>Aspergillus</i> spp.	×	×	×	kontakt, środowisko
Blastomykoza	<i>Blastomyces dermatidis</i>	×	×		kontakt, środowisko
Borelioza	<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	×			wektor
Bruceloza	<i>Brucella canis</i> , <i>Brucella melitensis</i>	×	×		kontakt