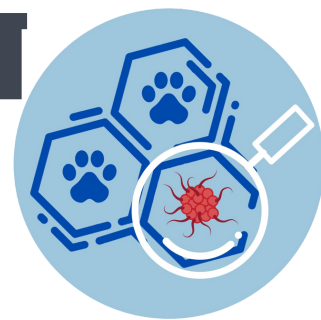


# ВЕТЕРИНАРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ



ВЫПУСК 3



спонсор журнала

Школа постдипломного образования им. В. Н. Митина



на базе ветеринарного  
онкологического научного центра

**БИОКОНТРОЛЬ**

# Серьёзная встреча серьёзных людей



20 – 21 сентября 2023 года  
Программа и регистрация

**4****Мастоцитома собак**

Лисицкая К. В., Кузнецова А. Л.

**19****Диагностика мастоцитом**

Гареев Р. Р.

**25****Патоморфологическая диагностика и классификация мастоцитом у собак и кошек.**

Е. Андреус-Жигалко

**31****Хирургическое лечение мастоцитом у собак**

Трофимцов Д. В.

**39****Лекарственная терапия мастоцитом у собак и кошек**

Летуновская А. В.

**44****Электрохимиотерапия кожи и подкожной клетчатки собаки. Клинический случай.**

Гречко В. В.

**53****Руководство для авторов**

Здравствуйте, уважаемые коллеги.

Мы рады представить вашему вниманию третий выпуск журнала “Ветеринарная онкология”.

Данный выпуск посвящен мастоцитоме.

Хотелось бы отметить, что за последние годы появилось много нового в лечении мастоцитомы.

Появились и стали доступны такие препараты как иматиниб, палладия, масивет и сорафениб.

Стало больше известно о хирургическом лечении мастоцитом. Безусловно, выросло мастерство хирургов и анестезиологов.

Появился и развивается такой метод лечения, как электрохимиотерапия.

В патоморфологии стали доступны некоторые новые опции, помогающие дополнить прогноз (например оценка ki-67).

Эти и некоторые другие темы освещены в данном издании.

Несмотря на рост наших знаний о данной опухоли, рост профессионализма ветеринарных онкологов, мастоцитома все еще остается грозной патологией, требующей мультимодального подхода.

Мы так же напоминаем, что если вы хотите поучаствовать в наполнении нашего журнала, вы можете заявить о своем желании или прислать статью (правилами для авторов опубликованы в конце журнала).

Контакты для связи с нами –

[oncovet@inbox.ru](mailto:oncovet@inbox.ru).

Надеемся, наш журнал будет вам полезен и интересен.

**С уважением,  
Летуновская А. В.,  
Трофимцов Д. В.**

**Редакторы:**

Летуновская А. В.,

Трофимцов Д. В.

**Контакты:**Трофимцов Д. В. [trofimcow@bk.ru](mailto:trofimcow@bk.ru)Кривушина И. В. [t.me/ambushka\\_s\\_karandashami](https://t.me/ambushka_s_karandashami)

Обложка: Кривушина И. В.

Телеграм-канал по ветонкологии: [t.me/vetoncology2022](https://t.me/vetoncology2022)

# МАСТОЦИТОМА СОБАК

Автор: к.б.н. Лисицкая К.В.,  
к.б.н Кузнецова А.Л.

Мастоцитомы – злокачественная пролиферация тучных клеток – может возникать у собак и кошек в виде единичных или множественных новообразований кожи (так называемая «кожная мастоцитомы») или, реже, поражения слизистых оболочек, внутренних органов, например, кишечника, печени, селезенки, костного мозга, что обозначается терминами «висцеральная мастоцитомы» или «системный мастоцитоз».

Тучные клетки можно обнаружить в любой ткани, однако наибольшее их количество локализуется в дерме и подкожной жировой клетчатке, а также в слизистой оболочке кишечника, легких и печени [Misdorp W., 2004]. Это клетки мезенхимальной природы, предшественники которых образуются в костном мозге, которые затем мигрируют в ткани, где происходит их дальнейшее созревание. Роль тучных клеток к иммунной системе была впервые описана П. Эрлихом, который не только дал клеткам их название, но и определил их ключевую роль в развитии анафилактической реакции [Beaven M.A., 2009].

Мастоциты содержат в цитоплазме гранулы (везикулы) с биоактивными соединениями (гистамином, гепарином, простагландинами, брадикинином и т.д.), а также ферментами (например, коллагеназой) [Misdorp W., 2004]. При активации клеток происходит их дегрануляция, при этом из везикул во внешнюю среду высвобождаются содержащиеся в них биологически активные вещества. Таким образом, мастоциты являются важными участниками аллергической и реакции гиперчувствительности, воспалительного процесса. В коже тучные клетки являются важным компонентом кожной иммунологической системы, участвующей в ответе на проникновение чужеродных агентов. Они несут на своей поверхности иммуноглобулины класса E (IgE). Основная функция мастоцитов состоит в синтезе медиаторов воспаления, которые накапливаются в цитоплазматических гранулах. При первичном и, в особенности, повторном проникновении антигена наблюдается увеличение числа тучных клеток, их поверхностные IgE связываются с антигеном, и происходит массовый выход гранул из цитоплазмы. В ответ на стимуляцию различными фак-

торами (нейропептиды, выделяющиеся из нервных окончаний, различные цитокины, гистамин-релизинг фактор, интерлейкин-1, тромбин и др.), тучные клетки мигрируют у кошек в эпидермис, а у собак в сетчатый слой дермы. Высвобождение биологически активных веществ из гранул, локализованных в цитоплазме, оказывает неспецифическое стимулирующее влияние на процессы пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов).

Мастоцитомы являются широко распространенными опухолями кожи у собак и кошек, реже опухоли развиваются на слизистых оболочках, в висцеральных органах и костном мозге. Несмотря на одинаковый источник опухоли – мастоцит – у собак и кошек мастоцитомы имеют различное биологическое поведение и классификацию, в связи с чем данные биологические виды будут рассмотрены отдельно.

## Эпизоотологические данные

Мастоцитомы кожи – одна из наиболее часто встречающихся опухолей кожи собак; по данным литературы, частота встречаемости мастоцитомы составляет 7-21% от всех новообразований кожи и до 27% от всех злокачественных опухолей данной локализации [Withrow, McEwens]. Средний возраст заболевших собак составляет около 9 лет, однако опухоль может развиваться в любом возрасте, в том числе в возрасте 1-летнего возраста [Cole W., 1990]. Для мастоцитомы выявлена породная предрасположенность. Согласно литературным данным, наиболее часто опухоль диагностируется у следующих пород: боксер, бульдог, бигль, бостон терьер, стаффордширский питбультерьер, шарпей, лабрадор ретривер, золотистый ретривер, мопс, такса, английский сет-

тер, бернская горная пастушья собака, веймаранер, фокс терьер [Misdorp W. , 2004; Warland J, Dobson J., 2013; Leidinger EF et al., 2014; Shoop SJ et al., 2015]. Несмотря на высокую инцидентность, у собак породы боксер, как правило, развиваются мастоцитомы с неагрессивным биологическим поведением, высокой степени дифференцировки [Withrow, McEwens]. С одинаковой частотой опухоль встречается у самок и самцов.

Висцеральная мастоцитомы («мастоцито») у собак встречается реже, при этом наиболее частой нежной локализацией у собак является кишечник. Последние чаще встречаются у собак миниатюрных пород, животных со средним возрастом около 10 лет [Ozaki K et al., 2002].

### Этиология

Этиология мастоцитомы до конца не ясна. Основываясь на экспериментальных данных, было предположено, что опухоль может иметь вирусную этиологию, однако, к настоящему моменту отсутствуют ретроспективные исследования, подтверждающие эту теорию [Misdorp W. , 2004]. Вопрос о влиянии половых гормонов является дискуссионным – во-первых, у собак отсутствует половая предрасположенность к опухоли. В то же время, в опухолевых тучных клетках собак обнаружены рецепторы к половым гормонам – эстрогенам [Larsen AE, Grier RL., 1989]. В одном исследовании также было показано, что самцы имеют более неблагоприятный прогноз после химиотерапии [Gerritsen RJ et al., 1998]. Это может свидетельствовать о роли гормонов в развитии опухоли. Было также показано, что мастоцитомы часто возникают на фоне хронического воспаления тканей. Таким образом, можно предположить, что предрасполагающим фактором развития опухоли является хроническая стимуляция функций мастоцитов.

Наличие породной предрасположенности у собак с большой степенью вероятности позволяет говорить о наличии генетического фактора. В последнее время большое внимание уделяется поиску генов, которые могут быть ассоциированы с развитием мастоцитомы. Недавно были обнаружены мутации (делеции, дупликации) в протоонкогене *c-kit* в некоторых клеточных линиях и образцах тканей мастоцитомы собак, а также человека, мыши и крысы. Этот ген кодирует трансмембранный рецептор тирозинкиназы (*Kit*) предшественников тучных клеток в костном мозге, который связывает стволовой фактор роста мастоцитов (*stem cell factor receptor, SCFR*). Этот ростовой фактор оказывает стимулирующее влияние на пролиферацию и дифференцировку предшественников в зрелые тучные клетки. Мутации в гене вызывают изменение пространственной структуры тирозинкиназного рецептора, что приводит к запуску каскада биохимических реакций без связывания самого ростового фактора [Misdorp W., 2004]. Показано, что мутации в гене *c-kit* не только связаны с

прогрессией мастоцитомы у собак, но и их ассоциация с агрессивным поведением опухоли и неблагоприятным прогнозом [Webster JD et al., 2008]. С учетом важной роли тирозинкиназного рецептора в прогрессии опухоли для лечения мастоцитомы собак активно используется класс таргентных препаратов – ингибиторов тирозинкиназы.

### Клинические проявления

Мастоцитомы могут возникать на любом участке тела. Наиболее часто у собак опухоль локализуется на туловище (до 50-60%) и конечностях (25-40%), реже – на коже головы и шеи (10-15%). Клинически мастоцитомы кожи могут проявляться в виде единичного узла или множественных новообразований на коже – согласно различным литературным источникам, на последнюю форму приходится 10-15% [Withrow, McEwens]. (Рис. 1). Множественные опухоли необходимо отличать от так называемых «сателлитных опухолей» – более мелких образований, распространяющихся от одного или нескольких более крупных узлов. Данная форма говорит об агрессивном поведении опухоли, как правило, с низкой степенью дифференцировки; хирургическое лечение данной формы не показано.

Клиническое проявление мастоцитомы у собак различно и зависит от локализации опухоли и степени ее злокачественности. Мастоцитомы – «великий имитатор». Она может быть представлена как в виде медленно растущей опухоли, хорошо ограниченной от окружающих тканей, так и быстро растущих, плохо ограниченных опухолей, сопровождающихся отеком и воспалением окружающих тканей. Опухоли с неагрессивным ростом могут иметь длительный анамнез, до нескольких лет; рост низко дифференцированных опухолей, наоборот, быстрый, агрессивный. Клиническими симптомами, говорящими об агрессивном биологическом поведении мастоцитомы, являются следующие: быстрый рост, местное воспаление кожи, плохая ограниченность от окружающих тканей (диффузный рост), изъязвление эпидермиса над опухолью, сателлитные опухоли [Blackwood L et al., 2012]. Мастоцитомы также могут локализоваться в подкожной жировой клетчатке, при этом она нередко клинически бывает схожа с липомой, в связи с чем рекомендуется проводить цитологическое исследование из тех новообразований кожи, которые имеют консистенцию, сходную с таковой у липомы.

Наиболее часто мастоцитомы кожи у собак представлены единичными узлами в дерме диаметром от 0,5 до 10 см, при этом отмечается алопеция над опухолью, воспаление и эритема кожи (Рис. 1). Часто опухоль сопровождается гиперемией кожи и отеком окружающих мягких тканей, болезненность при пальпации, при этом с течением времени образование может изменять свои размеры. Этот феномен обозначается как синдром Darier и обусловлен дегрануляцией тучных клеток с высвобождением биологически

активных веществ из гранул в цитоплазме: гистамина, гепарина, простагландинов [Withrow, McEwens]. В результате высвобождения гистамина происходит увеличение сосудистой проницаемости, расширение капилляров, венул и терминальных артериол. Гистамин оказывает также повреждающее влияние на тромбоциты, помогая высвобождению из них серотонина. Гепарин способствует развитию геморра-

гических проявлений. Эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии обуславливает умеренную эозинофилию – частое явление при мастоцитоме. В связи с этим не рекомендуется активная пальпация мастоцитомы лечащим врачом на приеме; для профилактики гипергистаминемии при пальпации и в ходе операции собакам назначаются блокаторы гистаминовых рецепторов.

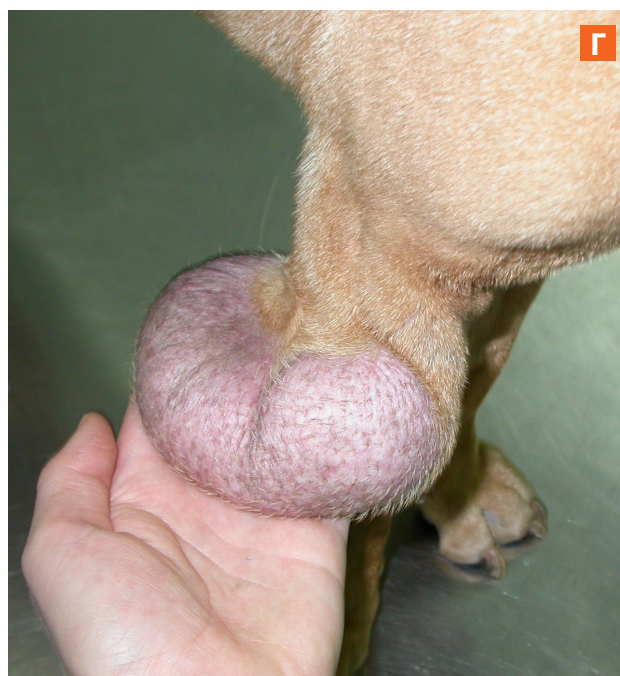


Рис. 1. Различные клинические проявления мастоцитомы кожи у собаки. А – множественные мастоцитомы в области головы у шарпея (так называемые «сателлиты» - более мелкие образования, расходящиеся от крупных), имеющие неблагоприятный прогноз; Б – единичная мастоцинома с метастазом в регионарном лимфатическом узле у ротвейлера; В – мастоцинома в области вульвы у самки бигля; Г – единичная мастоцинома в области грудной конечности у шарпея с длительным, медленным ростом в анамнезе.

Реже мастоцитомы имеют локализацию, отличную от кожи. Среди наиболее распространены у собак – мастоцитомы кишечника, которая чаще всего сопровождается симптоматикой анорексии, летаргии, рвоты, диареи. Реже представлены мастоцитомы слизистых оболочек ротовой и носовой полостей, гортани, трахеи, конъюнктивы, печени и селезенки, костного мозга (часто обозначается как тучно-клеточный лейкоз) [Takahashi T., 2000]. Для висцеральных мастоцитом описана низкая выживаемость и агрессивное биологическое поведение. Вместе с тем, из данного правила находятся исключения – например, несмотря на более ранние предположения об их агрессивном поведении, недавно было показано, что мастоцитомы конъюнктивы, несмотря на локализацию на слизистой, имеют достаточно хороший прогноз у собак и достаточно высокую выживаемость [Fife M et al., 2011].

### Биологическое поведение

Биологическое поведение мастоцитом собак сильно варьирует – от опухолей с медленным ростом, не сопровождающихся метастазами, до агрессивных опухолей с быстрым ростом и наличием сателлитов, метастазирующих лимфогенно и гематогенно. Мастоцитомы могут метастазировать как лимфогенным путем – в регионарные лимфатические узлы, реже в дистантно расположенные к очагу лимфатические узлы, так и гематогенным – в печень, селезенку, почки, легкие (редко) и костный мозг. Степень агрессивности и вероятность метастазирования коррелирует со степенью дифференцировки опухоли, определяемой при гистологическом исследовании. Для оценки степени дифференцировки используется несколько классификаций, наиболее распространенной и общеупотребительной из которых является градация опухоли по Патнаик (Patnaik).

Согласно гистологической классификации по Патнаик (1984), все мастоцитомы можно разделить на высоко, средне и низко дифференцированные, различающиеся по: локализации в коже и инвазивности роста опухоли, степени анаплазии опухолевых клеток и выраженности вакуолизации (от выраженной у высоко дифференцированных до отсутствующей или незначительной – у низко дифференцированных опухолей), количеству митозов и наличию двух- и многоядерных клеток и др. (Табл. 1, Рис. 2). Степень дифференцировки рекомендуется определять перед началом терапии, поскольку она играет ключевую роль в прогнозировании биологического поведения мастоцитомы и определения тактики лечения. Низко дифференцированные опухоли имеют агрессивное поведение: часто и достаточно быстро рецидивируют, в более чем 90% случаев метастазируют, тогда как высоко дифференцированные мастоцитомы имеют метастатический потенциал менее 10%. Так, в оригинальной статье Patnaik A.K. с соавт. (1984) было показано, что выживаемость собак с мастоцитомой коррелирует с морфологической оценкой опухоли, при этом процент собак с G1, G2 и G3 опухолями, достигший 1500-дневной выживаемости, составил, соответственно, 93%, 47% и 6%.

Однако, использование на протяжении нескольких десятилетий классификации мастоцитом собак по Патнаик показало, что, несмотря на ее важную прогностическую роль, она имеет свои недостатки. Одним из наиболее сложных моментов системы – это отсутствие четкого понимания биологического поведения средне дифференцированных мастоцитом, попадающих в так называемую «серую зону». Кроме того, отмечаются значительные различия в оценке степени дифференцировки опухоли между гистологами – так, 75% гистологов соглашались в диагнозе низко дифференцированной мастоцитомы и

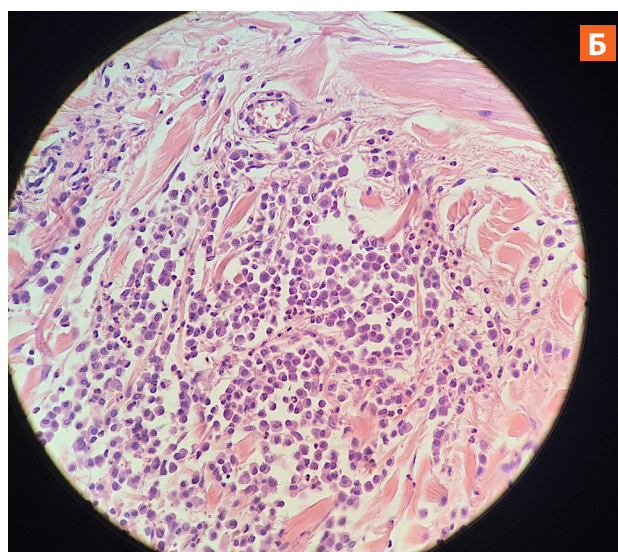
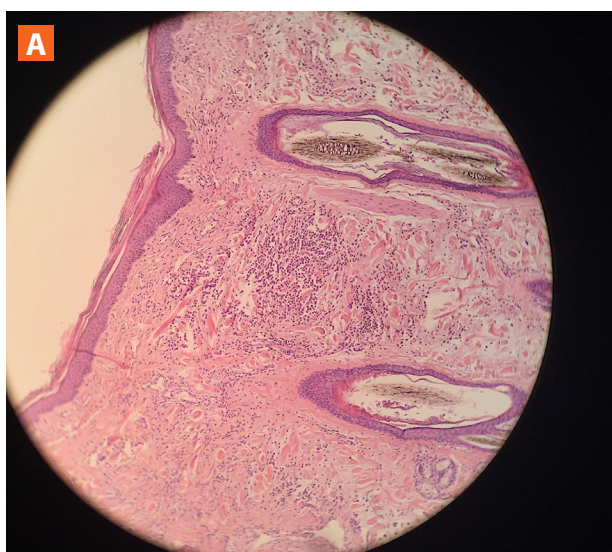


Рис. 2. Гистологическая картина мастоцитом. А, Б – высоко дифференцированная мастоцитома в интерфолликулярном пространстве дермы.

Табл. 1. Объединенная таблица гистологической классификация мастоцитом собак по Bostock и Patnaik.

Степень дифференцировки	Bostock	Patnaik	Морфология клеток
Низкая	1	G3	Инфильтрация дермы, подкожной жировой клетчатки и подлежащих тканей. Клетки полиморфные, среднего размера, расположены в плотных скоплениях. Цитоплазма клеток с нечеткими контурами, гранулы видны или отсутствуют. Ядра округлые или неправильной формы, с одной или множественными нуклеолами. Строма обильная, коллагенозная, с участками гиалинизации. Частые двухъядерные, многоядерные и гигантские клетки. Количество митозов 3-6 в поле зрения при большом увеличении. В ткани отмечаются отек, кровотечения и некрозы.
Средняя	2	G2	Опухоли, инфильтрирующие глубокие слои дермы и подкожную жировую клетчатку. Умеренно полиморфные клетки расположены группы в фиброваскулярной строме с участками гиалинизации. Клетки округлой, овальной, реже веретеновидной формы и гигантские. Гранулы части клеток крупные, интенсивно окрашенные. Ядра овальной или неправильной формы, с гиперхромным хроматином и единичной нуклеолой. Представлены двухъядерные клетки. Количество митозов 0-2 в поле зрения при большом увеличении. В опухоли отмечаются отек и некрозы.
Высокая	3	G1	Опухоли, локализованные в дерме и между волосными фолликулами. Клетки опухоли расположены тяжами или небольшими группами, разделенными зрелыми коллагеновыми волокнами дермы. Клетки мономорфные, округлые, в цитоплазме гранулы среднего размера, содержат округлые ядра с конденсированным хроматином. Митозы отсутствуют. Минимальный отек и некрозы.

только 64% – в диагнозе высоко и средне дифференцированных опухолей [Kiupel M et al., 2011]. Все это способствует разработке новых систем классификации мастоцитом кожи. Недавно Kiupel M. с соавт. (2011) была разработана новая система градации, которая включает только две степени дифференцировки опухоли – высокую и низкую. В данной морфологической системе низкая степень дифференцировки присваивается опухолям, у которых в препаратах при большом увеличении выявлены один или несколько критериев (выбираются поля зрения с наибольшей выраженностью анизокариоза): как минимум 7 митозов в 10 полях зрения; как минимум 3 многоядерных клетки (3 и более ядер в клетке) в 10 полях зрения; как минимум 3 атипичных ядра (с индентациями мембраны, сегментированных, неправильной формы) в 10 полях зрения; кариомегалия (диаметр ядер не менее 10% клеток отличается вдвое) [Kiupel M et al., 2011]. В оригинальной работе Kiupel M. с соавт. (2011) медиана выживаемости собак с высоко дифференцированными опухолями составила более 2 лет для собак с высоко дифферен-

цированными опухолями и менее 4 мес – при низкой степени дифференцировки.

Частота встречаемости мастоцитом кожи собак различных степеней дифференцировки варьирует в разных источниках. В крупном исследовании, включившем 386 мастоцитом кожи у собак высоко и низко дифференцированные опухоли по Patnaik составили менее 15% от всех случаев, соответственно, средне дифференцированные – около 75% случаев. Интересно, что применение классификации Kiupel для тех же самых образований привело к тому, что 83,5% средне дифференцированных опухолей были классифицированы в сторону высокой степени дифференцировки и только 16,5% случаев – в сторону низкой [Stefanello D et al., 2015]. Похожие частоты были получены в других, менее обширных ретроспективных исследованиях – около 15%, 60% и 25%, соответственно, для высоко, средне и низко дифференцированных опухолей по Patnaik [Sabattini S. et al., 2015]. Система Kiupel находится в стадии активного изучения и внедрения, однако, на взгляд авторов, при составлении гистологических протоколов стоит



указывать двойную характеристику с использованием обеих классификаций – Patnaik и Kiupel.

### Диагностика

Диагностика мастоцитомы собак основывается на данных анамнеза, физикального обследования, информации, получаемой при визуальной диагностике, а также результатах цитологического и гистологического анализов первичной опухоли, лимфатических узлов и других возможных мест метастазирования. Данная информация необходима для постановки клинической стадии опухоли по ВОЗ и планировании тактики терапии.

Мастоцитома собак может сопровождаться целым рядом паранеопластических синдромов. Одним из наиболее частых является желудочно-кишечный, более редкие – коагулопатии, гломерулонефриты, анафилактические реакции, кровотечения и др. При сборе анамнеза особенное внимание необходимо уделять наличию следующих симптомов: болезненность в области эпигастрия, анорексия, рвота, кахексия, мелена. Их наличие свидетельствует о развитии паранеопластического синдрома, механизм которого заключается в высвобождении больших количеств гистамина из тучных клеток, связывании их с гистаминовыми рецепторами слизистой оболочки желудка и последующей гиперсекрецией соляной кислоты [Fox L.E. et al., 1990]. Это проявляется симптомами раздражения желудочно-кишечного тракта. При гастроскопии в данных случаях можно выявить наличие язвенного гастрита и энтерита. При выявлении характерной симптоматики животным показано назначение блокаторов гистаминовых рецепторов или ингибиторов протонной помпы для защиты слизистых ЖКТ (Табл. 4). Патолого-анатомические вскрытия показывают, что развитие данного синдрома отмечено у 35-83% собак с мастоцитомой кожи [Blackwood L. et al., 2012]. Выброс гистамина также обуславливает развитие коагулопатий, проявляющихся удлинением времени свертывания крови, при этом наиболее часто данный синдром отмечен при мастоцитомах диаметром 3-10 см.

Для исключения отдаленных метастазов и определения клинической стадии заболевания необходимо проводить дополнительные исследования: УЗИ брюшной полости, рентгенограмму грудной клетки в двух проекциях, аспирационную биопсию из регионарных лимфатических узлов, печени и селезенки, цито- или гистологическое исследование костного мозга. Вопрос о необходимости проведения такого расширенного плана обследования у всех собак с диагностированными мастоцитомами дискутируется онкологами. Безусловно, что он показан у собак с клинически агрессивными, рецидивирующими опухолями, при наличии лимфогенных метастазов.

Печень и селезенка являются органами, которые чаще всего инфильтрируются опухолевыми мастоцитами, при этом наличие метастазов мастоцитомы в

данных органах соответствует IV стадии заболевания по ВОЗ и является фактором неблагоприятного прогноза и низкой выживаемости собак с мастоцитомой кожи. Так, выживаемость собак с инфильтрацией печени и/или селезенки в работе Book A.P. с соавт. (2011) была достоверно ниже, чем в группе животных без нее и составила 100 сут и 291 сут, соответственно. Однако, в целом, частота метастазирования при первичном приеме достаточно низкая. В исследовании, проведенном на 19 собаках с агрессивными мастоцитомами средней и низкой степени дифференцировки, которым проводили химиотерапию, инфильтрация селезенки и печени, подтвержденная цитологическим исследованием аспиратов органов, отмечалась 37% и 16% случаев, соответственно. Интересно, что в данной работе было отмечено, что чувствительность УЗИ для выявления инфильтрации мастоцитомой селезенки и печени составила, соответственно, всего 43% и 0%. Таким образом, УЗИ без цитологического подтверждения не позволяет при отсутствии сонографических признаков патологии исключить наличие метастатического процесса, и у животных с высоким риском аспирационная биопсия рекомендована для рутинного выполнения для постановки стадии заболевания.

Цитологическое исследование является удобным, эффективным, быстрым и недорогостоящим методом морфологического подтверждения мастоцитомы собак и кошек, а также постановки стадии заболевания. Предоперационный забор материала из опухоли для цитологического исследования чаще всего проводят путем тонкоигольной аспирационной биопсии. Пункция опухоли позволяет получить диагностичный материал из первичной опухоли в 92-96% случаев [Baker-Gabb M. et al., 2008]. Опухолевые мастоциты лежат в ткани рыхло, и пунктаты, как правило, высокой клеточности. Клетки обладают свойством метакромазии – изменять цвет красителя за счет содержания вазоактивных веществ, и стандартные цитологические красители (по Романовскому, Май-Грюнвальд-Гимзе) достаточно хорошо и типично окрашивают гранулы мастоцитов. При окрашивании по Романовскому в препаратах обнаруживают округлые клетки от среднего до крупного размера с цитоплазмой, заполненной мелкими везикулами (Рис. 3). Ложно отрицательные результаты цитологического исследования редки, и могут быть связаны с: окраской препаратов быстрыми красками по методике Романовского (типа Diff-Quick) – при этом важно помнить, что за счет быстрой окраски реакция метакромазии может не успеть наступить, и везикулы останутся неокрашенными; при дегрануляции клеток в ходе изготовления мазков (распределение материала по стеклу проводят осторожно, без дополнительного нажима, который может привести к повреждению клеток); и, наконец, при наличии низко дифференцированных опухолей с малым или практически отсутствующим количеством гранул в цито-

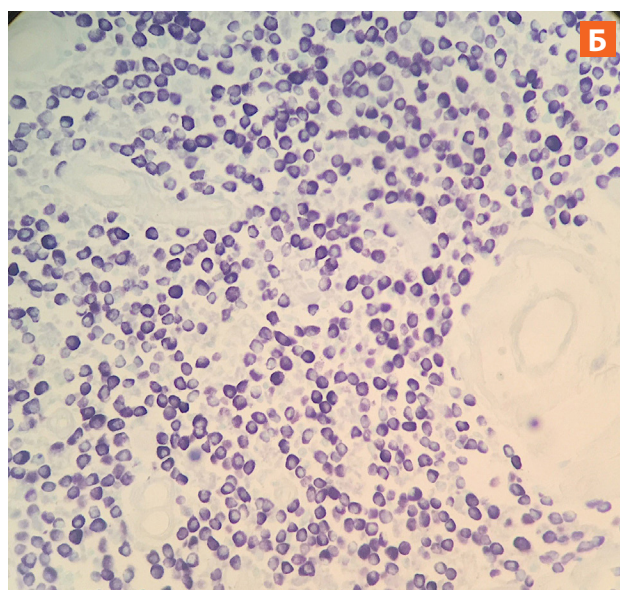
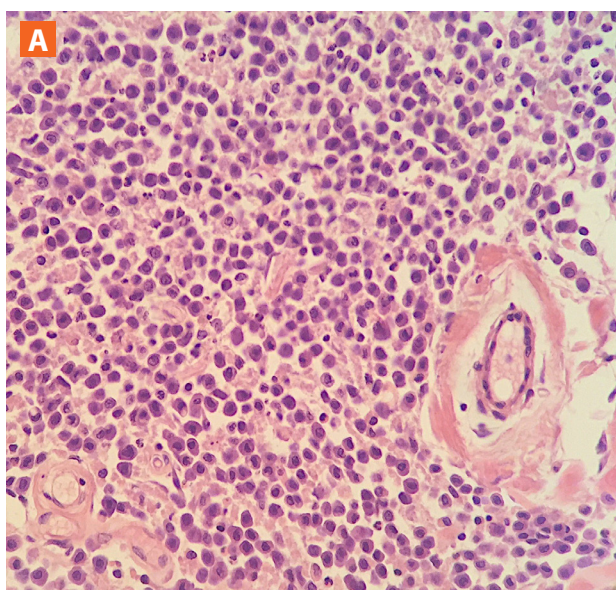
плазме. В последнем случае для подтверждения диагноза необходимо гистологическое исследование и иммуногистохимия. Недостатком цитологического исследования является то, что оно не позволяет точно установить степень дифференцировки опухоли, которая является важным прогностическим признаком. Однако, при наличии ряда признаков в цитологических препаратах (малое количество везикул в цитоплазме, кариомегалия, наличие двух- и многоядерных клеток, обилие митозов, выраженный анизокариоз) может быть предположена низкая степень дифференцировки опухоли. Показано, что результаты цитологического исследования в определении низкой степени дифференцировки опухоли хорошо коррелируют с гистологическим, с чувствительностью 88% и специфичностью 94% [Camus MS et al., 2016]. Вместе с тем, окончательная степень дифференцировки должна устанавливаться только на основании гистологического исследования.

При цитологической оценке тканей также необходимо помнить, что тучные клетки в норме обнаруживаются в небольшом количестве в аспиратах лимфоузлов, селезенки, печени, костного мозга и др. В связи с этим необходимо проводить дифференциальный диагноз между мастоцитомой и хроническим неспецифическим воспалением тканей. Так, до 24% собак будут иметь в лимфатических узлах морфологически нормальные мастоциты, и в некоторых случаях существуют сложности в интерпретации морфологической картины. Для этого морфологами предложены переходные категории диагнозов между «отсутствием метастаза мастоцитомы» и «наличием метастаза» как «предположительно метастаз мастоцитомы» и «нельзя исключить метастаза мастоцитомы» [Krick EL et al., 2009].

Гистологическое исследование позволяет поставить окончательную степень дифференцировки мастоцитомы, а также определить другую важную характеристику – чистоту границ иссечения. При окра-

ске гематоксилин-эозином везикулы мастоцитов не окрашиваются и придают цитоплазме гранулированный вид, при этом опухоль может быть ошибочно диагностирована как другие круглоклеточные образования, например, лимфома, гистиоцитарные опухоли. Наряду с классической окраской гистологических препаратов гематоксилин-эозином, желательным является проведение специфического окрашивания на тучные клетки толуидиновым синим. При гистологической окраске мастоцитов толуидиновым синим выявляется специфическая для клеток метакроматическая окраска цитоплазматических везикул, содержащих комплексы гепарина и основных белков, которые в препаратах имеют интенсивно синий цвет (Рис. 3).

Рутинно у собак с мастоцитомами не проводится биопсия костного мозга для постановки клинической стадии заболевания (Рис. 4). Это связано с очень низкой частотой инфильтрации костного мозга. Так, Endicott с соавт. (2007) провел исследование с участием 157 собак с кожными мастоцитомами, имеющими различные стадии и дифференцировку опухолей. По данным авторов, лишь 4,5% всех животных имели инфильтрацию костного мозга мастоцитами. Таким образом, рутинное проведение цитологического/гистологического исследования костного мозга не представляется целесообразным. Биопсия костного мозга показана, прежде всего, собакам с низко дифференцированными мастоцитомами, с опухолями с агрессивным ростом и при наличии других неблагоприятных прогностических признаков (например, рецидив опухоли или наличие лимфогенных метастазов). Инфильтрация мастоцитомой костного мозга у собак ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и низкой медианой выживаемости – всего 43 сут по данным Marconato L. с соавт. Инфильтрация костного мозга часто сопровождается нерегенераторной анемией, лейкопенией, лейкоцитозом, тромбоцитопенией, эозинофилией и базофилией, однако, в некоторых случаях



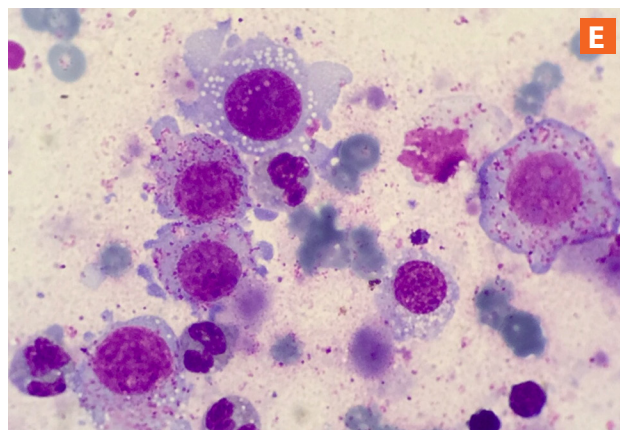
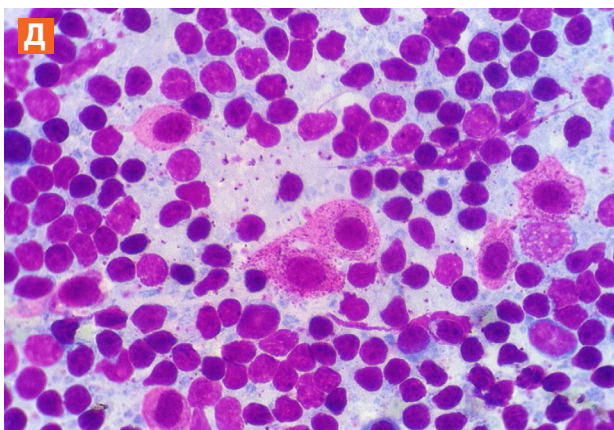
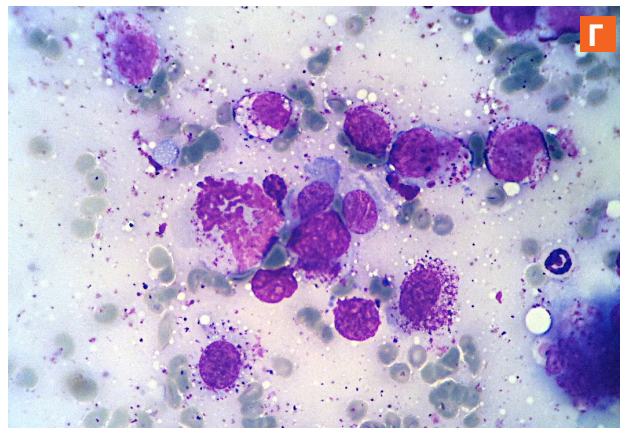
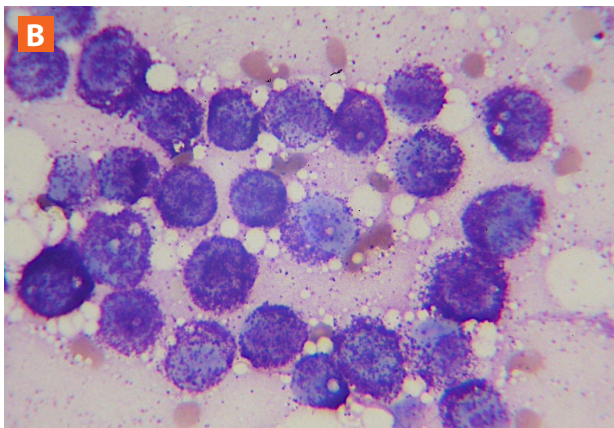


Рис. 3. Морфологическая диагностика мастоцитом у собак. А,Б – гистологическая картина. А – стандартная окраска гематоксилин-эозином – метакроматические вакуоли мастоцитом не окрашены, они придают цитоплазме зернистый вид; Б – то же образование, окраска толуидиновым синим – везикулы мастоцитом окрашены в интенсивно синий цвет. В-Е – цитологические препараты, окраска по Романовскому-Гимза. В – мастоцинома высокой степени дифференцировки; Г – мастоцинома низкой степени дифференцировки, справа визуализируется фигура митоза. Д, Е – материал, полученный из лимфатических узлов – метастазы мастоцитом в лимфатических узлах. Д – на фоне лимфоидной популяции визуализируются мастоциты с характерной метакроматическими везикулами. Е – тотальное замещение ткани лимфатического узла опухолевыми мастоцитами, внизу справа – две лимфоидные клетки.

гематологические нарушения отсутствуют. Важно, что при этом циркулирующие в кровотоке мастоциты выявляются менее чем в 30% случаев [Marconato L. et al., 2008]. В связи с этим анализ мазков крови по методике «buffy coat» (мазки, приготовленные из лейкоцитарного слоя крови, полученного при центрифугировании) имеет ограниченное значение в стадировании мастоцитомы, хотя методика все еще довольно часто проводится в связи с простотой и малой стоимостью анализа. Необходимо учитывать, что выявление единичных мастоцитов в мазках крови необходимо интерпретировать с осторожностью, поскольку они не всегда ассоциированы с инфильтрацией костного мозга мастоцитомой и могут сопровождать, например, регенераторную анемию и различные воспалительные заболевания (Рис. 4) [McManus PM, 1999].

Полученную информацию используют для стадирования заболевания по TNM классификации ВОЗ. Согласно Всемирной организации здравоохранения, мастоцитомы собак можно классифицировать

по 5 клиническим стадиям и двум подстадиям, характеризующимся отсутствием (а) или наличием (b) общих симптомов (Табл. 2). Животные с 3 и 4 стадиями заболевания имеют неблагоприятный прогноз и низкую выживаемость в сравнении с 1 и 2 стадиями; подстадия b также является независимым неблагоприятным фактором у собак с мастоцитомой. Кроме того, полученные данные о клинической стадии используют для выбора метода лечения. Вместе с тем, классификация по ВОЗ несовершенна и имеет свои особенности – так, ко второй стадии процесса относятся опухоли с метастазами в лимфатических узлах, тогда как множественные мастоцитомы соответствуют 3 стадии, хотя в последнем случае, при наличии, например, двух независимых опухолей, может проводиться хирургическое лечение, а при лимфогенном метастазировании оно не показано.

### Терапия

При выборе метода лечения мастоцитом необходимо ответить на два главных вопроса: 1) воз-

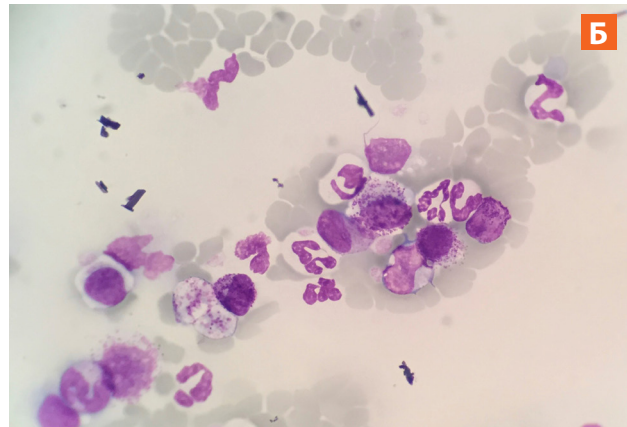
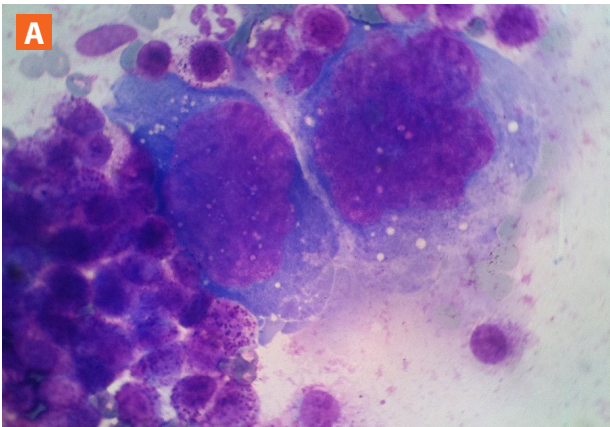


Рис. 4. А - Цитологическая картина инфильтрации костного мозга мастоцитомой (в центре и справа – два мегакариоцита). Б – Мастоциты в мазках крови у собаки с инфильтрацией мастоцитомой костного мозга.

можно ли хирургическое удаление опухоли и 2) будет ли достаточным местная терапия или заболевание уже имеет диссеминированный характер, и потребуются дополнительное лечение системного процесса. Так же, как и при любом онкологическом заболевании, при мастоцитоме действует правило «местная терапия для локального процесса, системная терапия – для системного».

Основным методом лечения мастоцитом, при которых возможно проведение эксцизии и отсутствуют метастазы (I клиническая стадия заболевания по

ВОЗ), является хирургический. Поскольку мастоцитомы обладают выраженной инвазией в окружающие ткани, хирургическое удаление опухоли показано только при возможности иссечения ее с захватом здоровых тканей не менее 2-3 см и 1 фасцию вглубь. В ходе операции возможно массивное высвобождение биологически активных веществ и развитие аллергических реакций вплоть до анафилактического шока, в связи с чем перед вмешательством показано назначение блокаторов H1- или H2-гистаминовых рецепторов. Необходимость столь широкого захвата здоро-

Табл. 2. Классификация кожных мастоцитом собак по стадиям (ВОЗ).

Стадия	Клиническое описание
0	Полностью удаленная опухоль, что подтверждается результатами гистологического исследования.
I	Единичная, хорошо ограниченная от окружающих тканей опухоль без метастазов в лимфоузлах.
II	Единичная, хорошо ограниченная от окружающих тканей опухоль с метастазами в лимфоузлах.
III	Множественные опухоли или большая, инфильтрирующая ткани единичная опухоль с/без метастазов в лимфоузлах.
IV	Любая опухоль с отдаленными метастазами, включая инфильтрацию костного мозга. А – без общих симптомов В – с общими симптомами

вых тканей дискутировалась в литературе [Blackwood L. et al., 2012]. В целом, необходимо придерживаться правила: чем меньше степень дифференцировки опухоли, тем больше должен быть отступ в окружающие мягкие ткани (желательно, 3 см), тогда как для опухолей высокой и средней степени дифференцировки может быть достаточным 2 см [Simpson AM et al., 2004]. При наличии опухолей сложной локализации (голова, шея, конечности), где широкий захват не может быть обеспечен, или образований большого объема перед проведением эксцизии для уменьшения объема опухоли может проводиться неоадьювантная

химиотерапия, или может быть назначен преднизолон [Blackwood L. et al., 2012]. Множественные мастоцитомы (не сателлитные опухоли) также можно подвергать эксцизии, при этом прогноз не всегда будет хуже в сравнении с единичной опухолью.

После операции удаленные ткани рекомендуется исследовать на предмет чистоты хирургических границ. Гистологически границы могут быть оценены по трем категориям: чистые; близкие, но чистые; недостаточные. Последняя, самая неблагоприятная категория, характеризуется скоплениями мастоцитов с признаками злокачественности в тканях по грани-

цам иссечения. Вместе с тем, наличие индивидуальных мастоцитов без признаков злокачественности должно оцениваться с осторожностью в отношении недостаточных границ, поскольку клетки могут быть не злокачественными. Это подтверждают ретроспективные исследования, проведенные на собак с хирургически удаленными мастоцитомами средней степени дифференцировки, которые имели границы, гистологически оцененные как не чистые границы, при этом в ходе дальнейшего наблюдения за ложем удаленной опухоли не во всех случаях отмечались рецидивы. Опухоли, удаленные без широкого захвата, с нечистыми границами, а также низко дифференцированные мастоцитомы имеют высокую частоту рецидивирования (Рис. 5). В целом, при удалении кожных мастоцитом собак уровень рецидивов колеблется в пределах 5-23% [Blackwood L. et al., 2012].

Планирование дальнейшего лечения зависит от полученной в ходе гистологического исследования информации. При наличии чистых границ и отсутствии метастазов, после удаления мастоцитом высокой и средней степени дифференцировки дополнительного лечения не требуется. При наличии таких же опухолей, но с нечистыми границами иссечения, после получения гистологического заключения существует несколько вариантов: возможен мониторинг ложа опухоли; может быть показана повторная операция с захватом окружающих рубец тканей в 2 см; или проведена лучевая терапия ложа удаленной опухоли. Во те же время, в исследовании Kry KL, Boston SE (2014) показано преимущество в виде снижения процента рецидивов и достоверного повышения выживаемости собак с реоперацией или лучевой терапией в сравнении с отсутствием дополнительного лечения при близких или нечистых границах иссечения мастоцитом. Так, процент рецидивов снизился с 38% в группе контроля (без дополнительного лечения) до 13% и 8%, соответственно, в группах собак с реоперацией и лучевой терапией [Kry KL, Boston SE, 2014]. Выживаемость в группе контроля была достоверно ниже и со-

ставляла 710 сут в сравнение с 2930 сут и 2194 сут при реоперации и облучении, соответственно.

Лучевая терапия является местным видом терапии, который может являться как основным, так и дополнительным методом лечения мастоцитомы. Необходимо, однако, помнить, что облучение применяется в том случае, когда хирургическое лечение невозможно или является недостаточным. Чувствительность мастоцитом к дистанционной лучевой терапии определяется степенью дифференцировки клеток и размером первичной опухоли. С увеличением размера новообразования эффективность облучения снижается, тогда как низко дифференцированные опухоли имеют самую высокую радиочувствительность. Облучению может подвергаться как первичный очаг, так и лимфогенные метастазы.

В качестве основного метода лечения лучевая терапия может быть показана при мастоцитомах низкой степени дифференцировки, а также при нерезектабельных опухолях (с целью паллиации), т.е. невозможности иссечения ее с большим захватом окружающих тканей. Облучение проводят в суммарной очаговой (СОД) дозе 40-55 Гр [Tollett MA et al., 2016].

В качестве дополнительного метода лечения лучевую терапию проводят в предоперационном периоде и послеоперационном периоде. Предоперационно (неoadьювантно) лучевая терапия показана при невозможности иссечения мастоцитомы, например, при опухолях сложных локализаций (голова, конечности, где отступ в окружающие ткани в 2-3 см не может быть обеспечен), большом объеме опухоли для ее уменьшения с целью дальнейшей экцизии. Однако, при облучении крупных образований необходимо помнить, что существует риск масштабной дегрануляции и ассоциированными с ней паранеопластическими синдромами, местными и общими. Кроме того, крупные опухоли часто содержат клоны клеток, нечувствительных к гипоксии, что снижает ответ на облучение [Blackwood L. et al., 2012]. Послеоперационная (адьювантная) лучевая терапия проводится при мастоцитомах высокой и средней степени дифференцировки, если выявлены лимфогенные метастазы. Такой подход показал хорошие результаты с достаточно длительной выживаемостью. Возможна также тройная комбинация с дополнительной адьювантной химиотерапией. Также послеоперационное облучение проводится при мастоцитомах после нерадикального хирургического лечения; суммарная очаговая доза составляет около 50 Гр [Frimberger AE et al., 1997; Poirier VJ et al., 2006; Kry KL, Boston SE, 2014]. Интересно, что профилактическое облучение лимфатического узла для профилактики метастазирования не показало хороших результатов [Poirier VJ et al., 2006].

Основным методом лечения мастоцитом, при которых отсутствуют метастазы и возможно проведение экцизии (I клиническая стадия заболевания по ВОЗ), является хирургический. Поскольку мастоцитома обладает выраженной инвазивной способ-

Рис. 5. Рецидив мастоцитомы в подмышечной области после хирургического удаления.



ностью, хирургическое удаление опухоли показано только при возможности иссечения ее с захватом здоровых тканей не менее 2-3 см и 1 фасцию вглубь. При наличии опухолей сложной локализации (голова, шея, конечности), где широкий захват не может быть обеспечен, или образований большого объема перед проведением эксцизии для уменьшения объема опухоли может проводиться неоадъювантная химио- или лучевая терапия, или может быть назначен преднизолон. Множественные мастоцитомы (не сателлитные опухоли) также можно подвергать эксцизии, при этом прогноз не всегда будет худшим по сравнению с единичной опухолью. Планирование дальнейшего лечения зависит от полученной в ходе гистологического исследования информации. При наличии чистых границ и отсутствии метастазов, после удаления мастоцитом высокой и средней степени дифференцировки дополнительного лечения не требуется.

Химиотерапия при мастоцитомах применяется по трем основным направлениям: 1) при необходимости профилактики или лечения системного процесса, т.е. диссеминированной мастоцитомы, с лимфогенными и/или гематогенными метастазами;

2) неоадъювантно, перед проведением эксцизии для уменьшения объема опухоли;

3) при наличии остаточного заболевания (недостаточных границах иссечения опухоли), если невозможно проведение реоперации или лучевой терапии.

#### Показания к проведению химиотерапии:

- низко дифференцированная крупная опухоль;
- диффузная форма роста опухоли;
- множественные мастоцитомы (в данном случае показания индивидуальны и химиотерапия используется не всегда);

- рецидивный рост;
- наличие регионарных метастазов;
- наличие отдаленных метастазов;
- «грязные» границы резекции.

Системная химиотерапия чаще всего используется в комбинации с другими методами лечения. К настоящему моменту существует ряд протоколов, применяемых для химиотерапевтического лечения мастоцитомы, различающихся как по проценту частичных и полных ремиссий, так и по степени токсичности (Таб. 2).

#### Таргетная терапия мастоцитомы собак

**Маситиниба мезилат** – ингибитор ряда мембранных и цитоплазматических киназ (PDGFR, KIT и Lyn). Препарат зарегистрирован для моно-терапии нерезектабельной мастоцитомы кожи (2-3 степень по Patnaik) с мутациями c-kit.

Маситиниб (Masivet) 10-14 мг/кг (средняя рекомендованная доза 12,5 мг/кг) в сутки. Препарат принимается внутрь 1 раз в день. Срок приема препарата определяется индивидуально для каждого пациента.

Время до прогрессирования на фоне приема препарата при нерезектабельной мастоцитоме – 118 vs. 75 дней.

Двухлетней выживаемости удалось добиться у 36% собак с нерезектабельной мастоцитомой [9].

Побочные эффекты на фоне приема масивета – диарея, рвота, алопеция, в редких случаях наблюдается анемия, рост липом. Осложнения встречаются примерно в 10% случаев. Степень побочных реакций обычно легкая, реже средней тяжести.

**Тоцераниба фосфат** – ингибитор ряда тирозинкиназ, регулирующих деление опухолевых клеток и неоангиогенез (VEGFR2, PDGFRa/b, KIT, Flt3 и CSF1R).

Таб. 2. Некоторые схемы традиционной химиотерапии при мастоцитоме собак.

Препараты	Доза препаратов и схема введения	Кол-во животных	Общее кол-во ответов, %	Средняя продолжительность ремиссии, дни
Преднизолон	2 мг/кг внутрь 1 раз в день	25	20	-
Винкристин	0,5-0,75 мг/м <sup>2</sup> внутривенно болюсно 1 раз в 7 дней	27	7	-
Ломустин	60-70 мг/м <sup>2</sup> внутрь 1 раз в 21 день	23	42	77
Преднизолон Винбластин	2 мг/кг внутрь 2,2-3,5 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 раз в 7 дней	18	47	154
Преднизолон Винбластин Эндоксан	20 мг/м <sup>2</sup> внутрь 1 раз в день 2-3 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 раз в 7 сут №4 50 мг/м <sup>2</sup> 3-4 раза в неделю	14	78	-
Преднизолон Винбластин Ломустин (LVP)	20 мг/м <sup>2</sup> внутрь 1 раз в день 2,2-3,3 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 раз в 7 сут №4 60 мг/м <sup>2</sup> внутрь 1 раз в 21 день	11	63	58

Зарегистрирован для моно-терапии рецидивной или первичной мастоцитомы кожи (2-3 степень по Patnaik) с поражением регионарных лимфоузлов и без. Препарат может применяться как при наличии мутации c-kit так и без нее. Эффективность терапии при наличии мутации c-kit в 2 раза выше чем при её отсутствии – 69% vs 37%.

Тоцераниб (Palladia) применяется внутрь в дозе 2,75-3,25 мг/кг 3 раза в неделю. Срок приема препарата определяется индивидуально для каждого пациента.

Нежелательные побочные реакции возникают не часто: местная или общая боль, тошнота, метеоризм, учащенное дыхание, усиленная жажда, лихорадка, инфекция мочевыводящих путей, повышение билирубина и/или креатинина. Противопоказаниями к применению тоцераниба являются: возраст животного до 2 лет, и/или масса тела менее 3 кг, гиперчувствительность животного к компонентам лекарственного препарата, беременность и лактация.

**Иматиниб** – ингибитор тирозинкиназы, используемой в медицине человека для лечения лейкозов, гастроинтестинальных стромальных опухолей, ряда сарком мягких тканей. Может применяться для лечения мастоцитомы собак как с мутацией c-kit, так и без нее. На сегодняшний день нет исследований фармакокинетики и фармакодинамики у собак.

Иматиниб (Иматиб, Имаглив, Генфатиниб, Филахромин, Гливек и пр.) применяется внутрь в дозе 10 мг/кг/сутки, ежедневно.

### **Комбинированная терапия**

Тоцераниб 2,5 мг/кг 3 раза в неделю, винбластин 1,6 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 недели внутривенно, преднизолон 1 мг/кг, 16 недель.

Комбинация тоцераниба и винбластина позволяет добиться синергизма противоопухолевого эффекта и снижения дозы винбластина. Осложнения - более выраженная миелосупрессия.

Рис. 6. Состояние кожных покровов и подколенного л/у пациента с множественной мастоцитомой до и через 1 мес. после терапии ингибиторами тирозинкиназы (гливек).



Глубокая благодарность Виктории Полиматиدي, за предоставленное фото.

Табл. 4. Медикаментозное лечение гипергистаминемии, вызываемой пальпацией или эксцизией крупных мастоцитом или приводящей к паранеопластическому желудочно-кишечного синдрому.

Группа препаратов	Показания	Препарат и способ дозирования у собак
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов	Местный синдром Darier Хирургическая операция Для улучшения заживления операционной раны	Дифенгидрамин 2-4 мг/кг 2 р/сут ПО
Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов	Желудочно-кишечный паранеопластический синдром	Фамотидин 0,5-1 мг/кг 1-2 р/сут ПО Циметидин 4-5 мг/кг 3 р/сут ПО Ранитидин 2 мг/кг 2 р/сут ПО
Ингибиторы протонной помпы	Желудочно-кишечный паранеопластический синдром	Омепразол 0,5-1 мг/кг 1 р/сут ПО

ПО – перорально

### Мониторинг и прогноз

После проведенного лечения необходимо проводить мониторинг пациентов и оценку динамики злокачественного роста на 1, 3, 6, 9, 12, 15 и 18 месяцев после окончания лечения. Животным проводят физикальное обследование, УЗИ брюшной полости и, при необходимости, аспирационную биопсия из лимфоузлов, других подозрительных в отношении метастазирования органов.

Несмотря на то, что мастоцитомы обладают различным поведением и невозможно дать точных прогностических данных о течении болезни, существует ряд прогностических признаков, которые позволяют нам о более или менее благоприятном прогнозе заболевания. Факторы, обуславливающие поведение опухоли, многочисленны и включают: степень диф-

ференцировки опухоли, клиническая стадия заболевания, локализация, размер и характер роста образования, наличие симптомов поражения ЖКТ, возраст (пожилые животные имеют более короткий период ремиссии заболевания после химиотерапии), пол (в одном исследовании, самцы имели меньшую по сравнению с самками медиану выживаемости после химиотерапии) и порода животных (у боксеров, как правило, диагностируют мастоцитомы высокой и средней степени дифференцировки, которые имеют более благоприятный прогноз), а также возможность хирургического удаления, чистота границ и некоторые другие. Также у собак прогноз мастоцитомы ассоциирован с морфологическими маркерами (митотический индекс, индекс пролиферации Ki-67 и экспрессия AgNOR) [Ozaki K et al., 2007].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Beaven M.A. Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *Eur J Immunol.* 2009;39(1):11-25.
- Cole W. Ontario. Mast cell tumor in a puppy. *Can Vet J.* 1990;31(6):457.
- Leidinger EF, Freeman K, Kirtz G, Hooijberg EH, Sick K. Breed related odds ratio and anatomic distribution of canine mast cell tumours in Austria. Retrospective study of cases in the years 2000-2010. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 2014;42(6):367-73.
- Warland J, Dobson J. Breed predispositions in canine mast cell tumour: a single centre experience in the United Kingdom. *Vet J.* 2013;197(2):496-498.
- Misdorp W. Mast cells and canine mast cell tumours. A review. *Vet Q.* 2004;26(4):156-169.
- Shoop SJ, Marlow S, Church DB, English K, McGreevy PD, Stell AJ, Thomson PC, O'Neill DG, Brodbelt DC. Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England. *Canine Genet Epidemiol.* 2015;2:1.
- Larsen AE, Grier RL. Evaluation of canine mast cell tumors for presence of estrogen receptors. *Am J Vet Res.* 1989;50(10):1779-1780.



- Gerritsen RJ, Teske E, Kraus JS, Rutteman GR. Multi-agent chemotherapy for mast cell tumours in the dog. *Vet Q.* 1998;20(1):28-31.
- Webster JD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Thamm DH, Hamilton E, Kiupel M. Evaluation of prognostic markers for canine mast cell tumors treated with vinblastine and prednisone. *BMC Vet Res.* 2008;4:32.
- Takahashi T, Kadosawa T, Nagase M, Matsunaga S, Mochizuki M, Nishimura R, Sasaki N. Visceral mast cell tumors in dogs: 10 cases (1982-1997). *J Am Vet Med Assoc.* 2000;216(2):222-226.
- Fife M, Blocker T, Fife T, Dubielzig RR, Dunn K. Canine conjunctival mast cell tumors: a retrospective study. *Vet Ophthalmol.* 2011;14(3):153-160.
- Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol.* 1984;21(5):469-74.
- Baker-Gabb M, Hunt GB, France MP. (2008) Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery. *Aust Vet J.* 81(12):732-8
- Ozaki K, Yamagami T, Nomura K, Narama I. Mast cell tumors of the gastrointestinal tract in 39 dogs. *Vet Pathol.* 2002;39(5):557-64.
- Blackwood L, Murphy S, Buracco P, De Vos JP, De Fornel-Thibaud P, Hirschberger J, Kessler M, Pastor J, Ponce F, Savary-Bataille K, Argyle DJ. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet Comp Oncol.* 2012;10(3):e1-e29.
- Fox LE, Rosenthal RC, Twedt DC, Dubielzig RR, MacEwen EG, Grauer GF. Plasma histamine and gastrin concentrations in 17 dogs with mast cell tumors. *J Vet Intern Med.* 1990;4(5):242-246.
- Kiupel M, Webster JD, Bailey KL, Best S, DeLay J, Detrisac CJ, Fitzgerald SD, Gamble D, Ginn PE, Goldschmidt MH, Hendrick MJ, Howerth EW, Janovitz EB, Langohr I, Lenz SD, Lipscomb TP, Miller MA, Misdorp W, Moroff S, Mullaney TP, Neyens I, O'Toole D, Ramos-Vara J, Scase TJ, Schulman FY, Sledge D, Smedley RC, Smith K, W Snyder P, Southorn E, Stedman NL, Steficek BA, Stromberg PC, Valli VE, Weisbrode SE, Yager J, Heller J, Miller R. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet Pathol.* 2011;48(1):147-55.
- Stefanello D, Buracco P, Sabattini S, Finotello R, Giudice C, Grieco V, Iussich S, Tursi M, Scase T, Di Palma S, Bettini G, Ferrari R, Martano M, Gattino F, Marrington M, Mazzola M, Elisabetta Vasconi M, Annoni M, Marconato L. Comparison of 2- and 3-category histologic grading systems for predicting the presence of metastasis at the time of initial evaluation in dogs with cutaneous mast cell tumors: 386 cases (2009-2014). *J Am Vet Med Assoc.* 2015;246(7):765-769.
- Sabattini S, Scarpa F, Berlatto D, Bettini G. Histologic grading of canine mast cell tumor: is 2 better than 3? *Vet Pathol.* 2015;52(1):70-73.
- Book AP, Fidel J, Wills T, Bryan J, Sellon R, Mattoon J. Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors. *Vet Radiol Ultrasound.* 2011;52(5):548-54.
- Camus MS, Priest HL, Koehler JW, Driskell EA, Rakich PM, Ilha MR, Krimer PM. Cytologic Criteria for Mast Cell Tumor Grading in Dogs With Evaluation of Clinical Outcome. *Vet Pathol.* 2016 Mar 31. pii: 0300985816638721. [Epub ahead of print]
- Krick EL, Billings AP, Shofer FS, Watanabe S, Sorenmo KU. Cytological lymph node evaluation in dogs with mast cell tumours: association with grade and survival. *Vet Comp Oncol.* 2009 Jun;7(2):130-138.
- Marconato L, Bettini G, Giacoboni C, Romanelli G, Cesari A, Zatelli A, Zini E. Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumors and bone marrow involvement. *J Vet Intern Med.* 2008;22(4):1001-1007.

McManus PM. Frequency and severity of mastocytemia in dogs with and without mast cell tumors: 120 cases (1995-1997). *J Am Vet Med Assoc.* 1999;215(3):355-357.

Simpson AM, Ludwig LL, Newman SJ, Bergman PJ, Hottinger HA, Patnaik AK. Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224(2):236-240.

Kry KL, Boston SE. Additional local therapy with primary re-excision or radiation therapy improves survival and local control after incomplete or close surgical excision of mast cell tumors in dogs. *Vet Surg.* 2014 Feb;43(2):182-189.

Poirier VJ, Adams WM, Forrest LJ, Green EM, Dubielzig RR, Vail DM. Radiation therapy for incompletely excised grade II canine mast cell tumors. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2006 Nov-Dec;42(6):430-434.

Frimberger AE, Moore AS, LaRue SM, Gliatto JM, Bengtson AE. Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog: 37 cases (1989-1993). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1997;33(4):320-324.

Tollett MA, Duda L, Brown DC, Krick EL. Palliative radiation therapy for solid tumors in dogs: 103 cases (2007-2011). *J Am Vet Med Assoc.* 2016;248(1):72-82.

Withrow, McEwens, *Small animal clinical oncology*, 4th edition, 2007

Endicott MM, Charney SC, McKnight JA, Loar AS, Barger AM, Bergman PJ: Clinicopathological findings and results of bone marrow aspiration in dogs with cutaneous mast cell tumours: 157 cases (1999 – 2002). *Veterinary and Comparative Oncology*, 5 - 1: 31 – 37, 2007.

Ozaki K, Yamagami T, Nomura K, Narama I: Mast cell tumors of the gastrointestinal tract in 39 dogs. *Vet Pathol* 39:557–564, 2002.

Ozaki K, Yamagami T, Nomura K, Narama I: Prognostic significance of surgical margin, ki-67 and cyclin d1 protein expression in grade ii canine cutaneous mast cell tumor: *J. Vet. Med. Sci.* 69(11): 1117–1121, 2007.

# Диагностика мастоцитом

Автор: Гареев Р.Р.,  
«Белый Клык»

## Абстракт

Мастоцитомы (МСТ) являются наиболее распространенным злокачественным раком кожи у собак, и существует значительная вариабельность их биологического поведения. Большинство МСТ излечиваются с помощью соответствующей местной терапии, но некоторые виды мастоцитом имеющие неблагоприятную локализацию или отрицательные прогностические факторы проявляют злокачественное поведение с потенциалом распространения на лимфатические узлы, печень, селезенку и другие области и, таким образом, становятся системным раком. Поэтому так важно выявить симптомы заболевания, установить диагноз в короткие сроки и начать необходимую терапию. С развитием ветеринарной медицины нам на сегодняшний день доступны новые методы диагностики опухолевых заболеваний. Не редко морфологи и онкологи прибегают к помощи иммуногистохимии для постановки диагноза низкодифференцированных мастоцитом. В данной статье мы также разберем менее инвазивные методы диагностики основанные на тонокигольной биопсии и определённой окраске мазков отпечатков, особенно толудиновый синий, хирургические методы для получения материала для гистологического метода исследования, а также обсудим минимальную базу данных необходимых для ведения пациента с мастоцитомой и оценкой регионарных лимфоузлов.

## Введение

Мастоцитомы (МСТ) или неопластическая пролиферация тучных клеток (ТК), так же называемая тучноклеточной опухолью, представляет собой наиболее часто встречающуюся кожную опухоль у собак и вторую наиболее распространенную кожную опухоль у кошек. Системные формы заболевания часто относятся к мастоцитозу. [1]

В отличие от МСТ у собак, которые в основном кожные/подкожные по своей природе, МСТ у кошек обычно встречаются в виде трех различных синдромов, хотя между ними есть некоторое совпадение. Это кожная МСТ, спленальная/висцеральная и алимпентарная. Этиология МСТ кошек в настоящее время неизвестна и, по-видимому, не связана с вирусной инфекцией; однако теперь очевидно, что кошачьи МСТ также обладают соматическими активирующими

мутациями в c-kit. [1,8] Подобно мутациям околомембранного домена у собак, эти мутации c-kit у кошек индуцируют независимую от лиганда активацию KIT, которая может ингибироваться иматинибом *in vitro*.

Гранулы, присутствующие в кошачьих МСТ, окрашиваются в пурпурный при окрашивании толудиновым синим. Как и у собак, гранулы, присутствующие в кошачьих ТК, содержат вазоактивные вещества, такие как гепарин и гистамин. Осложнения, связанные с деградацией МСТ, также могут возникать у кошек, включая нарушения свертывания крови, изъязвление желудочно-кишечного тракта и анафилактикоидные реакции.

Обсуждение прогностических факторов, связанных с МСТ у собак, является важным моментом в лечении данной патологии, поскольку диагностические шаги, основаны на наличии или отсутствии этих прогностических факторов. [2]

## Симптомы

Если мы имеем дело с кожной или подкожной мастоцитомой, то как правило они подвижны, безболезненные, мягкие на ощупь образования, от розоватого до красного цвета. Также МСТ является отличными "имитаторами" и могут выглядеть подвижными мягкими с ровной поверхностью подкожными поражениями по типу липомы.

Висцеральный тип мастоцитомы можно диагностировать на скрининговом исследовании или при выявлении не специфических симптомов у пациента:

- Летаргия
- Гипорексия или анорексия
- Рвота
- Изменения стула - диарея, мягкий стул, слизь, кровь, мелена
- Снижение подвижности
- Петехия и экхимозы

## Диагностика

Первоначально МСТ диагностируют на основании цитологического исследования методом тонкоигольной биопсии (ТИБ). Окрашивания по Романовскому, используемые в большинстве практик, будут достаточно. ТК выглядят как круглые клетки малого и среднего размера с обильными маленькими однородными цитоплазматическими гранулами, которые окрашиваются в пурпурно-красный цвет (метахроматический).

Небольшой процент МСТ имеет гранулы, которые не окрашиваются легко, что придает им эпителиальный или макрофагоподобный вид, который часто упоминается как дающий впечатление «яичницы-глазуньи». В этих случаях окраска толуидиновым синим часто выявляет гранулы; однако в итоге может потребоваться гистологическое исследование. [3,4,7]

Если опухоль находится в месте, которое не поддается широкому хирургическому иссечению или первичному закрытию (например, дистальные отделы конечностей), или если в анамнезе или физи-

кальном обследовании имеются негативные прогностические факторы (см. Рис.1), перед радикальной терапией рекомендуется дополнительная диагностика для дальнейшей стадии заболевания. [6] В этот момент может быть выполнена инцизионная / эксцизионная биопсия для определения гистологической степени. [14]

Что касается цитологической оценки ЛУ, окончательные критерии метастатического заболевания могут быть сложными, если ТК присутствуют в небольшом количестве; это связано с тем, что ТК

Прогностические факторы опухолей тучных клеток у собак Табл.1

Фактор	Комментарий
Гистологическая оценка	Для собак с недифференцированными опухолями обычно не достаточно хирургического лечения, тогда как собаки с хорошо дифференцированными опухолями обычно излечиваются с помощью хирургии.
Клиническая стадия	Стадии 0 и 1, ограниченные кожей без метастазов в регионарные лимфатические узлы или отдаленных метастазов, имеют лучший прогноз, чем болезнь на более высоких стадиях.
Локализация	Подкожные, оральные и другие участки слизистых оболочек связаны с более высокодифференцированными опухолями и худшим прогнозом. Препуциальный и опухоли мошонки также связаны с худшим прогнозом. Подкожные опухоли имеют лучший прогноз. Заболевания внутренних органов или костного мозга обычно имеют тяжелый прогноз.
Скорость пролиферации клеток	Митотический индекс, относительная частота AgNOR и процент иммунопозитивности PCNA или Ki-67 являются прогностическими факторами послеоперационного исхода.
Скорость роста	МСТ, которые остаются локализованными и присутствуют в течение длительного периода времени (месяцы или годы) без значительных изменений, обычно являются доброкачественными.
Плотность микрососудов	Повышенная плотность микрососудов связана с High Grade, более высокой степенью инвазивности и худшим прогнозом.
Рецидивы	Местный рецидив после хирургического удаления может иметь более осторожный прогноз.
Системные признаки	Наличие системного заболевания (например, гипорексия, рвота, мелена, изъязвление желудочно-кишечного тракта) может быть связано с более высокой стадией заболевания.
Возраст	У пожилых собак медиана безрецидивных интервалов при лечении лучевой терапией может быть короче, чем у более молодых собак.
Порода	МСТ у боксеров (и потенциально других брахицефальных пород), как правило, имеют низкую или среднюю степень и, таким образом, связаны с лучшим прогнозом.
Пол	Кобели имели более короткое время выживания, чем самки, при лечении химиотерапией.
Размер новообразования	Большие опухоли могут быть связаны с худшим прогнозом после хирургического удаления и/или лучевой терапии.
C-kit мутация	Наличие активирующей мутации в гене c-kit связано с худшим прогнозом. [15]
Изменение числа копий ДНК	Более высокие CNV наблюдаются в опухолях более высокой степени злокачественности и с худшим прогнозом.

AgNORs, аргирофильные области ядрышкового организатора; CNV, вариации числа копий; PCNA, ядерный антиген пролиферирующих клеток.

Инцизионная биопсия позволит получить материал для гистологического исследования, а также позволит установить степень злокачественности опухоли. При проведении инцизионной биопсии необходимо избегать участков с очевидным воспалением или участков с некротизированной тканью и проводить разрез таким образом, чтобы можно было резецировать весь биопсийный тракт во время окончательной операции.

Иной метод диагностики – эксцизионная биопсия, полное удаление новообразования. Если при постановке диагноза МСТ методом ТИБ и опухоль находится в месте, где можно выполнить широкое хирургическое иссечение, тогда уместна эксцизионная биопсия. В некоторых случаях, например, в труднодоступных местах хирургического вмешательства, этот подход не позволяет правильно спланировать операцию.

Сильно анапластические, агранулярные МСТ иногда могут быть сложными для окончательной диагностики с помощью обычной световой микроскопии. Иммуногистохимические методы используются в попытке дифференцировать их от других анапластических круглоклеточных опухолей. МСТ являются виментин-положительными, и большинство из них являются положительными по CD 117 (KIT). [5,9,10,11]

Исторически предоперационные диагностические тесты включали минимальную базу данных (общий клинический анализ крови, биохимический анализ), цитологическую оценку регионарных лимфатических узлов (ЛУ), УЗИ брюшной полости с цитологической оценкой селезенки или печени, при необходимости рентгенографию грудной клетки и аспирацию костного мозга [12]. В настоящее время, вероятно, нет необходимости в обширном обследовании собак с МСТ, которые не проявляют негативных прогностических факторов, для определения объема обследования можно ориентироваться на алгоритм (См Рис 2). Если МСТ находится в месте, поддающемся широкому хирургическому иссечению, и нет отрицательных прогностических показателей, перед широким хирургическим иссечением не выполняются никакие дополнительные тесты, кроме минимальной базы данных и ТИБ регионарного ЛУ. [16] Если существует неясность в отношении местоположения регионарных ЛУ, может быть выполнено картирование ЛУ Липидолом для облегчения идентификации. Но все же гистологическая оценка после иссечения по-прежнему имеет решающее значение для предоставления рекомендаций относительно необходимой дальнейшей диагностики и терапии.

Табл. 2. Предлагаемый подход к лечению/диагностике МСТ у собак.

Анатомический участок поддается широкому хирургическому иссечению / Не имеются отрицательные прогностические факторы (Таблица 1)	Анатомический участок не поддается широкому хирургическому иссечению / Имеются отрицательные прогностические факторы (Таблица 1)
	<p><b>Расширить диагностику перед радикальной терапией:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Биопсия для гистологической оценки (+/- анализ KIT)</li> <li>2. ТИАБ из лимфатических узлов</li> <li>3. УЗИ брюшной полости +/- аспирация селезенки/печени</li> <li>4. ОАК, биохимия</li> </ol>
<b>Иссечение с широким захватом. Гистологическая оценка и оценка хирургических краев</b>	
Полное иссечение, средне или высокодифференцированная и отсутствие отрицательных прогностических показателей	Плоходифференцированная, сильно пролиферативная или хирургическое иссечение не полное
Обычное последующее наблюдение: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,3, 6, 9, 12, 15, 18 месяцев</li> <li>• каждые 6 месяцев после этого</li> <li>• Медицинский осмотр и оценка лимфатических узлов</li> </ul>	<p><b>Расширить диагностику перед радикальной терапией:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Биопсия для гистологической оценки (+/- анализ KIT)</li> <li>2. ТИАБ из лимфатических узлов</li> <li>3. УЗИ брюшной полости +/- аспирация селезенки/печени</li> <li>4. ОАК, биохимия</li> </ol>

обычно обнаруживаются в ЛУ, и их количество может быть увеличено при наличии инфекции и изъязвления, которые иногда наблюдаются при МСТ. Поэтому случайный одиночный мастоцит не свидетельствует о метастазировании; скорее, кластеризация и агрегаты вызывают больше беспокойства. Хирургическое удаление цитологически подозрительного ЛУ для гистологической оценки может быть необходимо для точного определения того, действительно ли мастоциты, присутствующие в ЛУ, представляют собой метастатическое заболевание.

Схема гистологической классификации была описана для «степени метастазирования ЛУ» для учета различных уровней вовлечения ЛУ, которые можно наблюдать гистологически (от рассеянных – HN0, изолированных ТК HN1,2 до полного замещения опухолевыми клетками HN3). У собак с высокими показателями гистологического узла (HN) продолжительность жизни была короче, чем у собак с низкими показателями HN.

УЗИ брюшной полости в настоящее время считается важным диагностическим тестом для оценки собак с потенциально агрессивным МСТ. Хотя тонкоигльная биопсия структурно нормальной печени или селезенки, может показать в цитологическом материале большую контаминацию крови, наличие отрицательных прогностических показателей является достаточным основанием для проведения цитологического исследования этих органов, даже если они выглядят нормально на УЗИ. [12]

На рентгенограммах грудной клетки редко обнаруживаются метастазы; тем не менее, разумно получить их перед дорогостоящей или инвазивной процедурой, чтобы исключить скрытое сердечно-ле-

гочное заболевание, которое может осложнить анестезию, или несвязанные болезненные процессы (первичная опухоль легкого и т. д.). Иногда в результате метастазирования МСТ может наблюдаться увеличение стернального или любого другого ЛУ в грудной полости.

Информация о границах МСТ перед операцией, обычно получаемая с помощью пальпации, может быть улучшена с использованием УЗИ исследования или компьютерной томографии (КТ). У собак с МСТ кожи или саркомами мягких тканей протяженность локальных краев опухоли увеличивалась в 19% и 65% случаев при визуализации с помощью УЗИ и КТ соответственно. Такая информация позволяет более адекватно планировать радикальную операцию или лучевую терапию. Эффективность такого исследования зависит от локализации опухоли и от того, является ли широкое иссечение простым или сложным для проведения широкой резекции.

Что касается оценки мазков лейкоцитарной пленки на наличие системного заболевания, периферический мастоцитоз сообщается у собак с острыми воспалительными заболеваниями (в частности, парвовирусными инфекциями), воспалительными заболеваниями кожи, регенераторной анемией и иными причинами. [13] Одно исследование показало, что периферический мастоцитоз на самом деле более вероятен и может быть более выраженным у собак с заболеваниями, отличными от МСТ. [13,17] Поэтому этот тест больше не проводится рутинно при стадировании пациентов с МСТ. Обычно легче найти признаки системного поражения других органов (печень, селезенка). В случае с кошками же, данный диагностический тест будет более информативным. [18]

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carpenter JL, Andrews LK, Holzworth J: Tumors and tumor-like lesions. In Holzworth J, editor: Diseases of the cat: medicine and surgery, Philadelphia, 1987, WB Saunders, pp 406-596.
2. Noviana D, Mamba K, Makimura S, et al.: Distribution, histo-chemical and enzyme histochemical characterization of mast cells in dogs, /Mol Histol35:123-132, 2004.
3. Lin TY, Rush LJ, London CA: Generation and characterization of bone marrow-derived cultured canine mast cells, Vet Immunol Immunopathol 113:37-52, 2006.
4. Lin TY, London CA: Characterization and modulation of canine mast cell derived eicosanoids, Vet Immunol Immunopathol 135:118- 127, 2010.
5. Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG: Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs, Vet Pathol 21:469-474, 1984.
6. Arendt ML, Melin M, Tonomura N, et al.: Genome-wide association study of golden retrievers identifies germ-line risk factors predisposing to mast cell tumours, PLoS Genet 11:e1005647, 2015.

7. Lin TY, London CA: A functional comparison of canine and murine bone marrow derived cultured mast cells, *Vet Immunol Immunopathol* 114:320-334, 2006.
8. Kiupel M, Webster JD, Kaneene JB, et al.: The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors, *Vet Pathol* 41:371—377, 2004.
9. Mederle O, Mederle N, Bocan EV, et al.: VEGF expression in dog mastocytoma. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 114:185-188, 2010
10. Rabanal RH, Fondevila DM, Montane V, et al.: Immunocyto- chemical diagnosis of skin tumours of the dog with special reference to undifferentiated types, *Res Vet Sci* 47:129-133, 1989.
11. Sandusky GE, Carlton WW, Wightman KA: Diagnostic immuno- histochemistry of canine round cell tumors, *Vet Pathol* 24:495- 499, 1987.
12. Book AP, Fidel J, Wills T, et al.: Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors, *Vet Radiol Ultrasound* 52:548-554, 2011.
13. McManus PM: Frequency and severity of mastocytosis in dogs with and without mast cell tumors: 120 cases (1995-1997), / *Am Vet Med Assoc* 215:355-357, 1999.
14. Shaw T, Kudnig ST, Firestone SM: Diagnostic accuracy of pretreatment biopsy for grading cutaneous mast cell tumours in dogs, *Vet Comp Oncol* 16:214-219, 2018.
15. Hadzijušević E, Peter B, Rebuzzi L, et al.: Growth-inhibitory effects of four tyrosine kinase inhibitors on neoplastic feline mast cells exhibiting a Kit exon 8 TTD mutation. *Vet Immunol Immunopathol* 132:243-250, 2009.
16. Chastain CB, Turk MA, O'Brien D: Benign cutaneous mastocytomas in two litters of Siamese kittens, *J Am Vet Med Assoc* 193:959- 960, 1988.
17. Mohr FC, Dunston SK: Culture and initial characterization of the secretory response of neoplastic cat mast cells, *Am J Vet Res* 53:820- 828, 1992.
18. Antognoni MT, Spaterna A, Lepri E, et al.: Characteristic clinical, haematological and histopathological findings in feline mastocytoma, *Vet Res Commun* 27(suppl I):727- 730, 2003.



Школа постдипломного образования ветеринарных врачей им. В.Н. Митина  
на базе КЭТ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
и клиники «Биоконтроль»



# ПРОКАЧАЙСЯ В ШПО

#vetupgrade



Современное оборудование, передовые знания и технологии мировой ветеринарной медицины позволяют врачам «Биоконтроля» не только лечить самые сложные случаи заболеваний животных, но и готовить профессиональные кадры для клиник России.

Пятнадцать учебных программ по различным дисциплинам, в том числе: хирургия, онкология, цитология, анестезиология, интенсивная терапия и инструментальная диагностика.

- ✓ теоретический модульный курс с двухнедельной практической стажировкой в профильном отделении «Биоконтроля»;
- ✓ сертификат о повышении квалификации государственного образца;
- ✓ возможность проживания в хостеле клиники во время обучения.

Москва, Каширское шоссе, дом 24,  
строение 10, метро «Каширская»

[mitin.pro](http://mitin.pro)  
+7 (495) 260-33-35



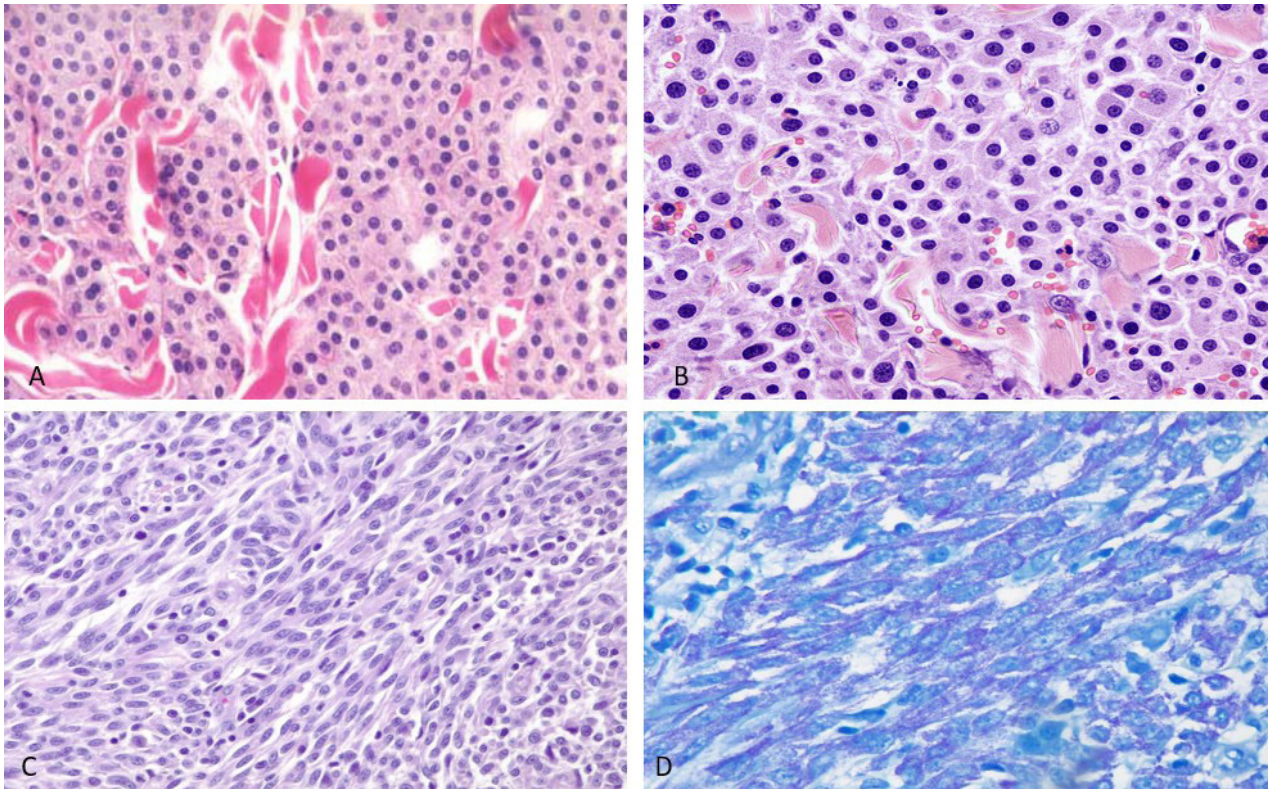


Рисунок 1. Кожная, атипичная мастоцитома, кошка: А, хорошо дифференцированная опухоль. Сплошные пласты и цепочки мономорфных клеток с обильной цитоплазмой и некрупными, округлыми, центрально расположенными ядрами. ув. 20х, ГЭ. В, плеоморфный тип. Клетки демонстрируют выраженный/умеренный полиморфизм. Ядра клеток крупные, эксцентричные с крупнодисперсным хроматином и четким ядрышком. ув. 100х, ГЭ. С, атипичный тип. Сплошные пласты мономорфных веретеновидных клеток с неразличимой цитоплазмой и овальным ядром. ув., 40х, ГЭ; D, та же опухоль, что на С. Хорошо выраженная цитоплазматическая грануляция в большинстве неопластических клеток. ув., 40х, толудиновый синий.

# ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ МАСТОЦИТОМ *у собак и кошек.*

Автор: Е. Андреус-Жигалко,  
ветеринарный врач-патолог  
ВПЦ «Pathnostics», г. Красногорск  
andrews\_dvm@vk.com

## Введение

Мастоциты (тучные клетки) происходят из гемопозитических клеток-предшественников (CD34) в

костном мозге, которые затем мигрируют в периферические ткани, где, под воздействием местных цитокинов (IL-3, IL-4, IL-6), претерпевают дифференци-

ровку в зрелые клетки. У здоровых животных мастоциты представлены во всех тканях, которые имеют соприкосновение с окружающей средой (кожа, слизистые оболочки и т. д.). Клетки иногда могут встречаться в костном мозге, но никогда – в системной циркуляции.

Мастоцитоз является гемопоэтическим неопластическим процессом, характеризующимся неконтролируемой пролиферацией и/или скоплением опухолевых мастоцитов в различных тканях (Sledge et al., 2016). Этиология и патогенез опухоли у собак и кошек не совсем понятны, но, скорее всего, включают несколько факторов. Опухоль может проявляться как в кожной, так и висцеральной формах, и считается одним из самых распространенных новообразований кожи у обоих видов животных.

### **Мастоцитомы у собак**

Мастоцитоз занимает около 16-21% в структуре всех опухолей кожи у собак. Опухоль чаще встречается у пожилых собак (средний возраст 9 лет), однако в некоторых случаях может поражать собак молодого возраста (менее 12 месяцев). Мастоцитоз не имеет половой предрасположенности. Риск развития опухоли у ретриверов, боксёров, мопсов, шарпеев, питбулей и бостонских терьеров более высокий в сравнении с другими породами. Более того, у боксёров и мопсов чаще регистрируются опухоли гистологически низкой или умеренной степени злокачественности, которые имеют более благоприятный прогноз. У шарпеев, особенно молодых собак, имеется предрасположенность к развитию более агрессивных и высоко злокачественных мастоцитом. Vail et al. [1] предположили, что причинами возникновения мастоцитомы у собак могут быть хронические, воспалительные болезни кожи и воздействия раздражающих веществ. Более того, наличие мутации в гене c-KIT (KIT) может быть, в некоторых случаях, связано с развитием опухоли. [2]. Этот ген кодирует рецептор тирозин киназы, который связывается с фактором стволовых клеток (анг. SCF-stem cell factor) в мастоцитах. Мутации приводят к неконтролируемой клеточной пролиферации и выживаемости, что, в свою очередь, связано с возникновением и развитием опухоли.

### **Мастоцитоз у кошек**

Кожные мастоцитомы (рис. 1) у кошек составляют чуть больше 20% от всех кожных новообразований, которые гистологически классифицируются, как мастоцитарные (хорошо дифференцированные и полиморфные) и атипичные (скудно гранулированные). Хорошо дифференцированные мастоцитомы относительно отграниченные, но неинкапсулированные новообразования, которые иногда могут инфильтрировать в более глубокие слои дермы и подкожную клетчатку. Они состоят из пластов клеток, напоминающих нормальные мастоциты, иногда

с незначительным полиморфизмом; митотическая активность, как правило, низкая. Опухоль может быть инфильтрирована небольшим количеством эозинофилов, однако чаще встречаются обильные скопления лимфоцитов. Полиморфные мастоцитомы встречаются редко, имеют высокую тенденцию к инфильтрации глубоких слоев дермы и подкожной клетчатки, и состоят из крупных клеток с эксцентричным ядром с четкими ядрышками и различного количества гигантских клеток с многоядерным ядром или множеством ядер; митотическая активность может сильно варьировать. Такие мастоцитомы часто инфильтрированы большим количеством эозинофилов. Атипичные мастоцитомы – чрезвычайно редко встречающиеся опухоли, которые могут спонтанно регрессировать, и чаще всего регистрируются у сиамских кошек в молодом и среднем возрасте [16]. В атипичных мастоцитоммах неопластические клетки – крупные, полигональной или веретеновидной формы, с обильной амфифильной цитоплазмой. Митотическая активность в таких опухолях крайне низкая. Цитоплазматическая гранулярность может быть незначительной или полностью отсутствовать при окрашивании гематоксилином и эозином (ГЭ), однако гранулы обычно всегда хорошо выявляются при окраске препарата толуидиновым синим.

Большинство мастоцитом у кошек считаются доброкачественными образованиями, несмотря на их тенденцию к рецидивированию и способность возникать в нескольких местах на коже. Однако, диссеминированные узлы могут являться компонентом генерализованной (кожной и висцеральной) мастоцитомы, которая ассоциирована с худшим прогнозом. По литературным данным, только незначительный процент опухолей приводит к смерти или эвтаназии у животных [5,6,8] Морфологические черты, которые ассоциированы с признаками злокачественности, такими, как полиморфизм и инфильтративный рост, плохо коррелируют с клиническим поведением опухоли у кошек, за исключением образований с высокой митотической активностью (рис. 1) [3].

### **Диагностика мастоцитом у собак и кошек.**

При подозрении на мастоцитоз основными задачами диагностики являются: 1. получение заключительного диагноза при помощи цитологического, гистопатологического и иммуногистохимического исследований; 2. определение стадии опухолевого процесса; 3. установление сопутствующих паранеопластических синдромов; оценка ассоциированных прогностических факторов.

### **Цитологическая диагностика**

Точность тонкоигольной биопсии (ТИБ) при мастоцитоммах составляет 92-96% [15]. Мастоциты легко эксфолируют и идентифицируются по метакроматическому окрашиванию интрацитоплазматических гранул. При проведении ТИБ рекомен-

дуются использовать иглу размером 23G во избежание контаминации кровью и повышения точности исследования. Определение стадии опухолевого процесса не позволяет в полной мере опираться на систему стадирования, предложенную Patnaik et al., которая, в дополнении к цитоморфологическим критериям, оценивает степень кожной инвазии. Среди предложенных цитологических систем стадирования, система Камуса [15] считается наиболее объективной. В ее основу были положены определенные морфологические критерии, полученные в ходе статистического анализа (рис.2). Было продемонстрировано, что система в большей степени коррелирует с гистологической системой стадирования, предложенной Кьюпелем. Hergt et al. [18] также попытались адаптировать двухуровневую систему Кьюпеля для цитологического исследования, оценивая морфологию ядер и митотическую активность. Авторы считают, что двухуровневая цитологическая оценка не является надежной, однако в проведенном исследовании, совпадение между гистологической и цитологической стадиями было достигнуто в 133 случаях (чувствительность – 86,8%; специфичность – 91,7%). Таким образом, цитологическое исследование является основным скрининговым методом, которое облегчает планирование хирургического иссечения (определение адекватных границ резекции).

### Гистологическая диагностика

Гистопатологическое стадирование мастоцитом является основным инструментом для определения биологического поведения кожных и гиподермальных мастоцитом. Точность гистологического исследования зависит от качества полученного материала и адекватной фиксации образцов. Вместе с опухолевым материалом рекомендуется отправлять дренирующий лимфатический узел, который следует помещать в отдельный флакон.

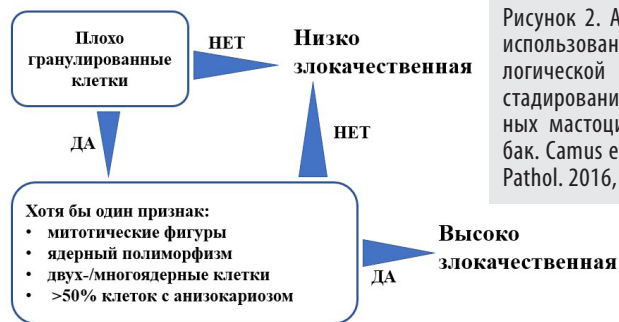


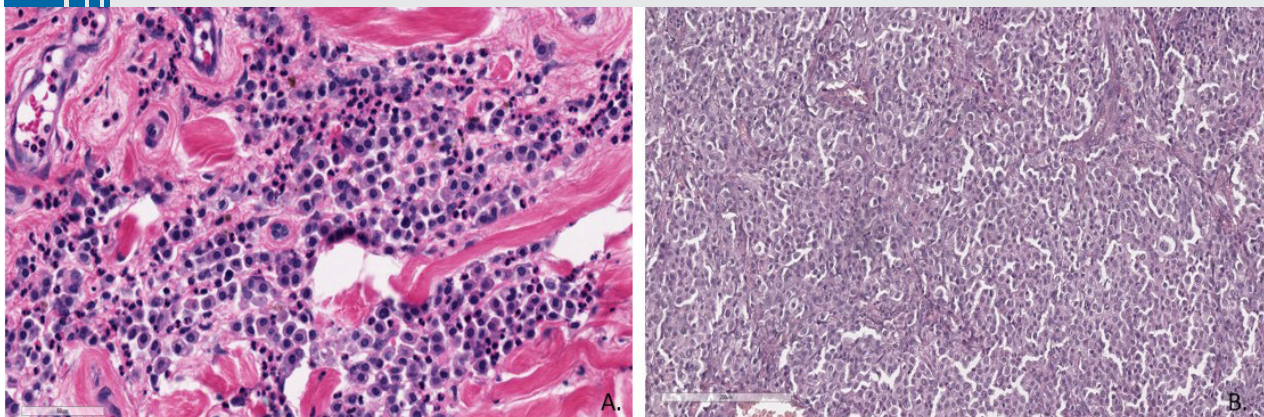
Рисунок 2. Алгоритм использования цитологической системы стадирования кожных мастоцитом собак. Camus et al., Vet. Pathol. 2016, 53.

Гистологическая оценка краев резекции включает в себя: 1. полное иссечение (отсутствие опухолевых клеток в пределах 1мм от хирургических краев); 2. полное, но с близким расположением к краям (мастоциты определяются в пределах 1мм от хирургических краев); 3. неполное иссечение (опухолевые клетки в пределах хирургических краев).

Наличие пластов или скоплений мастоцитов с признаками злокачественности в пределах краев резекции следует расценивать, как неполное иссечение. Однако, в случае присутствия единичных мастоцитов на периферии иссеченной ткани, бывает сложно определить являются ли мастоциты неопластическими или, привлеченными туда хемотаксисом, физиологически здоровыми. Некоторые неполностью иссечённые мастоцитомы со II гистологической стадией не рецидивируют, из чего можно сделать вывод, что клетки, обнаруживаемые на периферии, не являются злокачественными. Более того, даже при явно полном иссечении мастоцитомы в 5-23% случаев могут отмечаться местные рецидивы. Тем не менее, риск возникновения рецидивов при «грязном» иссечении в разы увеличивается по сравнению с «чистым» иссечением.

На сегодняшний день имеется две гистологические системы стадирования мастоцитом у собак. Система Патнайка – наиболее известная и часто используемая система (рис.3). Она дифференци-

Рисунок 3. Кожная мастоцитома, собака, стадирование по двухуровневой системе: А, низкой степени злокачественности. Клетки хорошо дифференцированы с округлым ядром и различимыми фиолетовыми гранулами. Имеется умеренная инфильтрация эозинофилами. ув. 40х, ГЭ. В, высокой степени злокачественности. Сплошные пласты умеренно полиморфных клеток, которые часто имеют уродливые ядра (>3) и более 7 митозов. ув. 20х, ГЭ



рует все мастоцитомы на: I степени (хорошо дифференцированные); II степени (умеренно дифференцированные); III степени (низко дифференцированные) [12]. Большинство мастоцитом I степени злокачественности имеют доброкачественное поведение, медленно растут в течение долгого времени. Менее, чем 10% таких мастоцитом могут метастазировать и являться причиной смерти животного. Прогнозы для мастоцитом II степени злокачественности переменны. Большинство опухолей с такой степенью могут быть хирургически излечены и только около 5-22% могут метастазировать. Опухоли с III степенью злокачественностью демонстрируют агрессивный рост и имеют высокий метастатический потенциал. Более 80% таких опухолей метастазируют и являются причиной смерти. Данная система не может быть использована для стадирования мастоцитом в гиподерме.

Несмотря на то, что система Патнайк считается «золотым» стандартом для прогностической оценки мастоцитом, подавляющее большинство опухолей относятся ко II степени, вызывающие вариabельность интерпретации среди патологов, что снижает точность системы. Для получения более надежной гистологической классификации и уменьшения вариabельности интерпретации Kiupel et al [4] предложили свою систему классификации мастоцитом у собак, которая включает 2 уровня. При наличии хотя бы одного из следующих признаков, опухоль считается высоко злокаче-

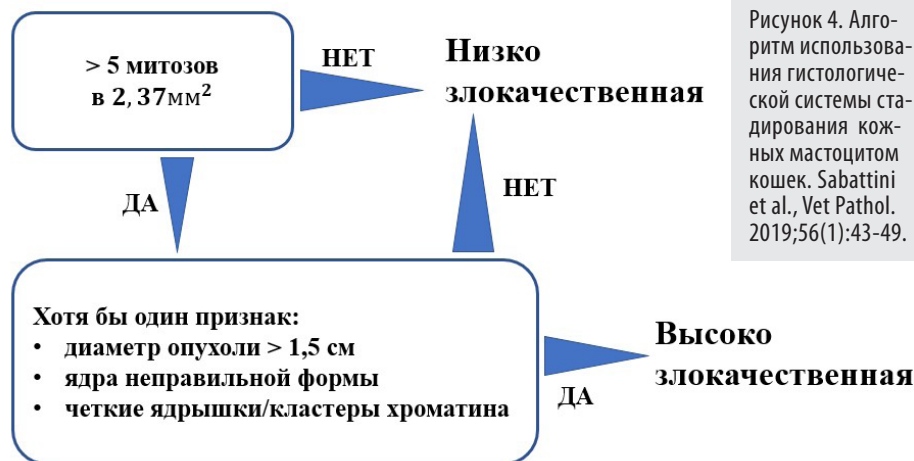
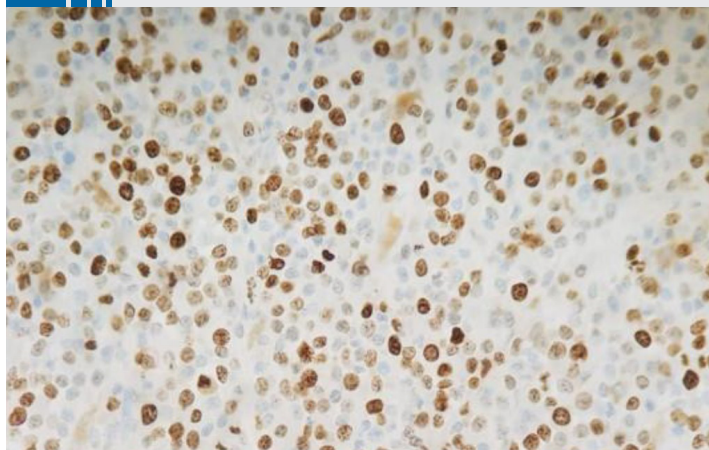


Рисунок 4. Алгоритм использования гистологической системы стадирования кожных мастоцитом кошек. Sabattini et al., Vet Pathol. 2019;56(1):43-49.

ственной: 1. не менее 7 митозов в 2,37мм²; 2. хотя бы 3 многоядерных клетки в 2,37мм²; 3. хотя бы 3 уродливых ядра или выражено полиморфных ядра в 2,37мм²; или 4. кариомегалия. Остальные опухоли классифицируются как низко злокачественные. Применение данной классификации выявило 100% совпадение степени злокачественности среди патологов. Однако Американское общество ветеринарных патологов рекомендует параллельное использование обеих систем при стадировании мастоцитом у собак.

Как уже было сказано выше, большинство мастоцитом у кошек имеют доброкачественное поведение, однако небольшая часть опухолей имеет агрессивное поведение и может метастазировать в регионарные лимфоузлы. Гистологические классификации, используемые для собак, не имеют сколько-нибудь значимой прогностической ценности у кошек. Sabattini et al. [7] предложили свою классификацию для этого вида животных. Данная классификация основывается на количестве митозов, как наиболее значимом параметре злокачественности у кошек, когда как анизокариоз сам по себе таковым не является (рис.4)

Рисунок 5. Кожная мастоцинома, собака: Экспрессия Ki-67 в более, чем в 23 неопластических клетках. ув.100х, контрокрасивание гематоксилином.



### Иммуногистохимическая (ИГХ) диагностика

Наиболее распространенными ИГХ маркерами в настоящее время являются Ki-67 и KIT (CD117).

Ki-67 является маркером пролиферации клеток (рис.5) Методы, используемые для подсчета положительных клеток в образцах, различаются в опубликованных исследованиях. Для оценки окрашивания клеток в кожных мастоцитомах рекомендуется использовать методику Webster et al [10], а для оценки подкожных – методику, предложенную Thompson et al [13]. В кожных мастоцитомах более, чем 23 позитивных клеток в 1,18мм² (5 последовательных полей) в отношении Ki-67 ассоциированы

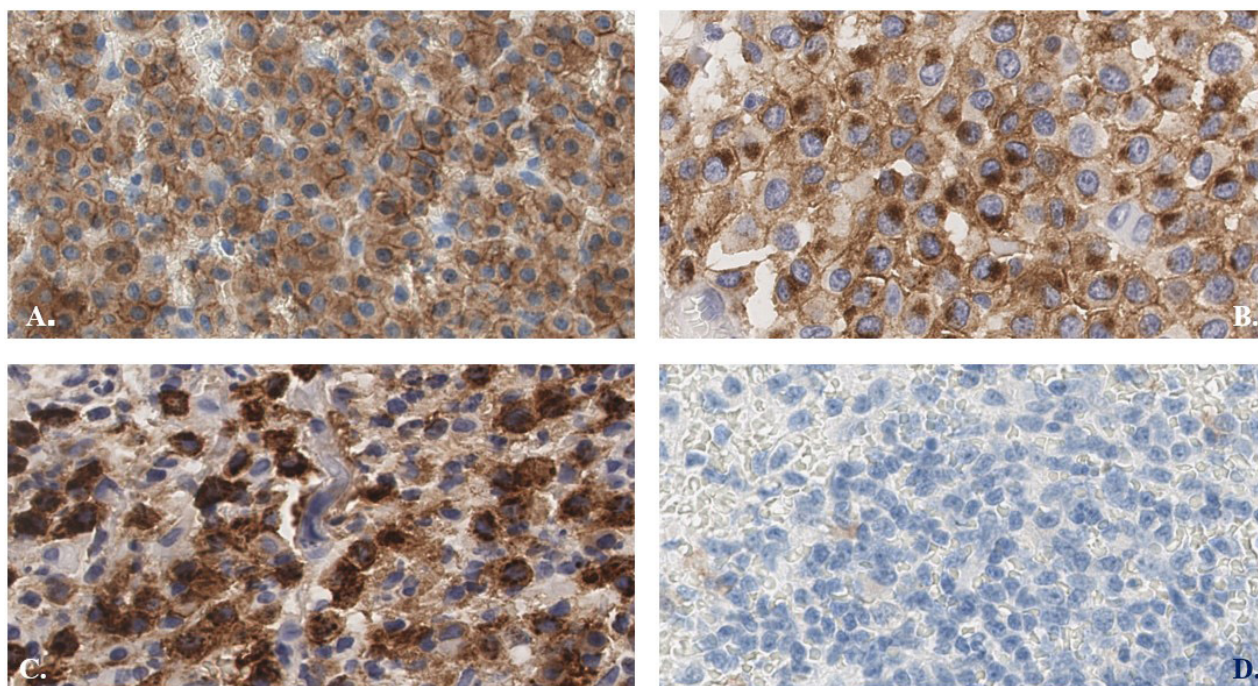


Рисунок 6. Кожная мастоцитомы, собака: А, мембранный тип экспрессии CD117; В, фокальный цитоплазматический тип экспрессии CD117; С, диффузный цитоплазматический тип окрашивания. D, контрольное окрашивание гематоксилином. ув. 40х, контро-

с повышенной прогрессией опухоли, что означает увеличение вероятности рецидивов и отдаленных метастазов.

Для оценки экспрессии KIT (CD117) определено три отличительных паттерна окраски: 1. мембранная; 2. очаговая цитоплазматическая; 3. диффузная цитоплазматическая [11]. Эти паттерны окрашивания коррелируют с агрессивностью и прогностическими значениями опухоли (рис.6) Так, например, опухоли со 2 и 3 паттернами имеют худший прогноз, поскольку ассоциированы с рисками метастазирования и рецидивами. Данное наблюдение часто не зависит от мутации в 11 экзоне c-kit. В ИГХ заключениях рекомендуется использовать номенклатуру, определенную Kiupel et al. [14], для более стандартного анализа образцов.

В мастоцитомах у кошек была продемонстрирована цитоплазматическая экспрессия KIT (CD117), которая ассоциирована с повышенным риском смерти. Однако она никак не коррелировала с гистологическим типом и пролиферативной активностью опухоли [17].

### Заключение

Цитологическое исследование – одно из самых малоинвазивных, быстрых и простых методов, который является основой скрининговой диагностики и принятия решения о дальнейшем подходе к онкологическому пациенту. Однако окончательный диагноз может быть поставлен только после получения результатов гистологического и иммуногистохимического исследований.

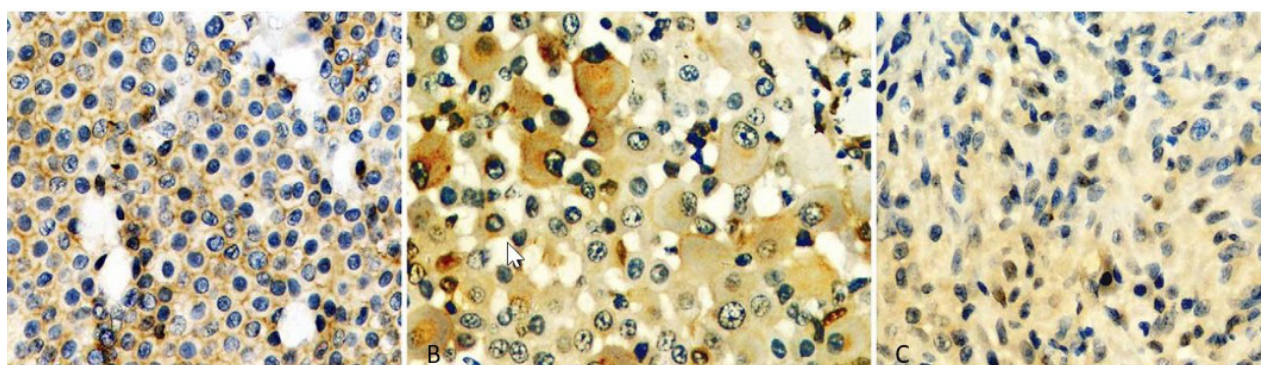


Рисунок 7. Кожная мастоцитомы, кошка. А, хорошо дифференцированная опухоль. Экспрессия CD117 ассоциирована с мембраной. В, полиморфный тип опухоли. Точечная экспрессия маркера в цитоплазме клеток. С, атипичный тип опухоли. Слабая цитоплазматическая экспрессия маркера с полной потерей мембрано-ассоциированного окрашивания. ув.40х, контрольное окрашивание гематоксилином. Sabbatini et al., Vet Pathol. 2013;50(5):797–805.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Thamm, D.H. Miscellaneous tumors: Hemangiosarcoma. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 5th ed.; Withrow, S.J., Vail, D.M., Page, R.L., Eds.; Elsevier Saunders: St. Louis, MI, USA, 2013; pp. 679–688.

London, C.; Galli, S.J.; Yuuki, T.; Hu, Z.-Q.; Helfand, S.C.; Geissler, E.N. Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. *Exp. Hematol.* 1999, 27, 689–697.

Johnson TO, Schulman FY, Lipscomb TP, Yantis LD: Histopathology and biologic behavior of pleomorphic cutaneous mast cell tumors in fifteen cats. *Vet Pathol* 39:452–457, 2002.

Kiupel, M.; Webster, J.D.; Bailey, K.L.; Best, S.; DeLay, J.; Detrisac, C.J.; Fitzgerald, S.D.; Gamble, D.; Ginn, P.E.; Goldschmidt, M.H.; et al. Proposal of a 2-Tier Histologic Grading System for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors to More Accurately Predict Biological Behavior. *Vet. Pathol.* 2010, 48, 147–155.

Lepri E, Ricci G, Leonardi L, Sforna M, Mechelli L: Diagnostic and prognostic features of feline cutaneous mast cell tumours: a retrospective analysis of 40 cases. *Vet Res Commun* 27:707–709, 2003.

Litster AL, Sorenmo KU: Characterisation of signalment, clinical and survival characteristics of 41 cats with mast cell neoplasia. *J Feline Med Surg* 8:177–183, 2006.

Sabattini S, Bettini G. Grading Cutaneous Mast Cell Tumors in Cats. *Veterinary Pathology.* 2019;56(1):43-49.

Molander-McCrary H, Henry CJ, Potter K, Tyler JW, Buss MS: Cutaneous mast cell tumors in cats: 32 cases (1991–1994). *J Am Anim Hosp Assoc* 34:281–284, 1998.

Baker-Gabb M, Hunt GB and France MP. Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery. *Australian Veterinary Journal* 2003; 81: 732–780.

Webster, J.D.; Yuzbasiyan-Gurkan, V.; Miller, R.A.; Kaneene, J.B.; Kiupel, M. Cellular Proliferation in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors: Associations with c-KIT and Its Role in Prognostication. *Vet. Pathol.* 2007, 44, 298–308.

Preziosi, R.; Morini, M.; Sarli, G. Expression of the KIT Protein (CD117) in Primary Cutaneous Mast Cell Tumors of the Dog. *J. Vet.Diagn. Investig.* 2004, 16, 554–561.

Patnaik, A.K.; Ehler, W.J.; MacEwen, E.G. Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Morphologic Grading and Survival Time in 83 Dogs. *Vet. Pathol.* 1984, 21, 469–474.

Thompson, J.J.; Yager, J.A.; Best, S.J.; Pearl, D.L.; Coomber, B.L.; Torres, R.N.; Kiupel, M.; Foster, R.A. Canine Subcutaneous Mast Cell Tumors. *Vet. Pathol.* 2010, 48, 169–181.

Kiupel, M.; Webster, J.D.; Kaneene, J.B.; Miller, R.; Yuzbasiyan-Gurkan, V. The Use of KIT and Tryptase Expression Patterns as Prognostic Tools for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Vet. Pathol.* 2004, 41, 371–377.

Camus, M.S.; Priest, H.L.; Koehler, J.W.; Driskell, E.A.; Rakich, P.M.; Ilha, M.R.; Krimer, P.M. Cytologic Criteria for Mast Cell Tumor Grading in Dogs With Evaluation of Clinical Outcome. *Vet. Pathol.* 2016, 53, 1117–1123.

Wilcock BP, Yager JA, Zink MC. The Morphology and Behavior of Feline Cutaneous Mastocytomas. *Veterinary Pathology.* 1986;23(3):320-324.

Sabattini S, Guadagni Frizzon M, et al. Prognostic significance of Kit receptor tyrosine kinase dysregulations in feline cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol.* 2013;50(5):797–805.

Hergt, F.; Von Bomhard, W.; Kent, M.; Hirschberger, J. Use of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors on cytology specimens. *Vet. Clin. Pathol.* 2016, 45, 477–483.

# Хирургическое лечение мастоцитом *у собак*



Рисунок 1. Один из вариантов течения мастоцитомы кожи у собаки.  
Фото предоставлено А. Л. Кузнецовой, клиника "Биоконтроль".

## **Введение**

Эпизоотологические исследования, проведенных во многих странах, указывают на высокую частоту встречаемости мастоцитом у собак, что имеет большое значение для ветеринарных врачей. У собак это третий по распространенности тип опухолей, и это самая распространенная злокачественная опухоль кожи, составляющая 11% случаев рака кожи [1-14]. Доступ к современной информации о методах диагностики, лечения и прогноза чрезвычайно важен для обеспечения оптимального подхода и улучшения результатов для пациента.

В данной статье рассмотрены некоторые аспекты хирургического лечения мастоцитом у собак (рис. 1).

### **Предоперационное обследование**

Перед проведением операции хирургу необходимо убедиться в том, что представленная опухоль является именно мастоцитомой. Чаще всего в практике рекомендовано провести цитологическое исследование и уже на основании его результатов проводить хирургическое лечение.

Часть онкологов рекомендует перед операцией провести полное онкологическое обследование: рентген грудной клетки, УЗИ брюшной полости, ОАК и БХ крови. Однако другая часть онкологов рекомендует проводить полное обследование лишь при злокачественных формах заболевания, обосновывая свое мнение тем, что мастоцитомы G1 крайне редко приводят к развитию метастатической болезни. Однако, если у владельца нет финансовых ограничений, полную диагностику лучше провести для получения большей информации о здоровье пациента перед операцией, особенно это актуально у гериатрических пациентов.

## **Хирургический отступ**

Основным методом лечения, показанным при мастоцитоме у собак, является хирургическое иссечение, которое должно проводиться по возможности в соответствии с клиническим состоянием пациента и стадией заболевания [15]. Ранее рекомендовалось широкое иссечение, независимо от гистопатологической классификации и сопутствующих прогностических факторов, с применением бокового отступа в 3 см и одного фасциального слоя для глубокого края. Сложно сказать, откуда взялась эта рекомендация, возможно подобные края были рекомендованы на основании того факта, что во многих случаях опухолевые клетки были выявлены в здоровых тканях на расстоянии в 3-5 см от видимых границ опухоли и теоретически хирургическая резекция должна захватывать кожу и жир на таком расстоянии. Поэтому исторически сложилось так, что большинство хирургов использовало именно такой отступ при резекции мастоцитом.

Однако последние исследования показали, что имеют право на жизнь различные подходы, связанные с конкретными прогностическими факторами, в основном с клиническим стадированием и гистопатологической градацией.

Применение пропорциональных краев было первоначально предложено в качестве консервативной альтернативы для собак, страдающих кожными мастоцитомами, при первом хирургическом вмешательстве и после полного стадирования. Концепция первоначально заключалась в использовании бокового края, пропорционального наибольшему диаметру опухоли, для опухолей менее 4 см и фиксированного края в 4 см для опухолей выше этого диаметра и один фасциальный план вниз [16]. Позднее эта концепция была адаптирована: для опухолей 1 или 2 степени и до 4 см в диаметре рекомендуется боковой и глубокий край в 2 см, что обеспечивает эффективный местный контроль заболевания [17-20], при этом частота рецидивов составляет 0-4% [16]. В случаях мастоцитом высокой степени злокачественности (или степени 3) отмечалась высокая частота рецидивов (36%) независимо от используемых хирургических краев, как это наблюдалось в исследовании Donnelly et al. [21].

При локализации поражения в мошонке выполняется орхиэктомия с удалением мошонки, а при вовлечении крайней плоти рекомендуется пенэктомия с уретростомией [22] (рис. 2). Для сохранения конечности может быть рассмотрена возможность ампутации или иссечения опухоли с применением реконструктивных методов, таких как сдвижные или поворотные лоскуты, свободные трансплантаты. Заживление по вторичному натяжению может быть использовано в тех случаях, когда нет возможности применить реконструктивные методы, подходящие для опухоли данной локализации. Заживление по вторичному натяжению предпочтительнее при наличии скомпрометированных краев [17-22].

Независимо от используемой техники, необходимо избегать чрезмерных манипуляций с самой опухолью (излишний грубый массаж опухоли, наложение зажимов на саму опухоль и др.), стремясь избегать дегрануляции тучных клеток и связанных с этим неблагоприятных последствий [22].

## **Лимфаденоэктомия**

При первичном хирургическом вмешательстве рекомендуется сопутствующая лимфаденоэктомия. Ferrari et al. [23] продемонстрировали, что примерно у половины пациентов, у которых не было изменений при пальпации, уже имелись метастазы при гистопатологической оценке. Перед удалением лимфатических узлов рекомендуется сменить перчатки и хирург-





Рисунок 2. Диффузная мастоцитома кожи в области мошонки у собак. Фото предоставлено А. Л. Кузнецовой, клиника "Биоконтроль".

гические инструменты, чтобы избежать имплантации опухоли [24]. Лимфатическое картирование путем введения радионуклеотидов или радиографических контрастов показано для помощи в определении характеристики сторожевого лимфатического узла, трансхирургическая идентификация которого может быть облегчена использованием витальных красителей, таких как метиленовый синий [25]. Региональная лимфаденэктомия в случаях метастатических лимфатических узлов обладает терапевтическим потенциалом: имеются данные о снижении частоты местных рецидивов и развития отдаленных метастазов [26]. Но профилактическая лимфаденэктомия при внутриволокнистых операциях (например лимфодиссекция мезентериальных лимфоузлов при мастоцитоме кишечника) может осложнить хирургическую процедуру и привести к нежелательным осложнениям. Таким образом, в каждом конкретном случае необходимо оценивать риск и пользу.

### **Повторная резекция**

Одним из наиболее важных факторов успеха в хирургическом лечении мастоцитомы считается достижение чистых краев резекции. Одна группа исследователей сообщила о более высокой частоте местных рецидивов при неполном и узком иссечении мастоцитом (67% и 50%, соответственно) по сравнению с полностью иссеченными мастоцитомами (9%), а другая группа выявила частоту местных рецидивов 38% при узком иссечении мастоцитом [27, 28]. Поскольку местный рецидив также считается негативным прогностическим показателем [27, 29], при выявлении неполных или узких краев после резекции

мастоцитом часто рекомендуется операция ревизии рубца с целью получения микроскопически свободного от опухоли хирургического края. Несмотря на эту рекомендацию, другие исследования показали, что гистологический свободный от опухоли край не является фактором рецидива [30]. Было показано, что степень злокачественности опухоли является более сильным предиктором рецидива, причем опухоли более низкой степени злокачественности имеют меньшую вероятность рецидива, независимо от состояния края [30, 31]. Решение о проведении ревизии рубца является сложным, особенно при опухолях низкой степени тяжести. Однако в практике автора ревизия рубца часто рекомендуется в случае узкого иссечения, независимо от степени злокачественности опухоли, если эта операция технически выполнима. Если хирургическая ревизия невозможна, для лечения микроскопического заболевания можно использовать лучевую терапию или электрохимиотерапию [1-31] (рис. 3). В некоторых случаях выбирается активное наблюдение для мониторинга участка на предмет рецидива, чтобы выявить любой рецидив опухоли на ранней стадии, когда дополнительное лечение может оставаться возможным.

В работе Grimes и коллег, были оценены результаты 54 ревизионных операций у 52 собак с микроскопически грязными краями резекции. Перед первичным иссечением цитология была проведена в 38,9% (21/54) опухолей, а в отчете о первичной операции редко описывались края хирургической резекции 14,6% (7/48) операций. Остаточная опухоль была выявлена патологически в 29,6% (16/54) рубцов. Местный рецидив после ревизии рубца произошел в

3,7% (2/54) всех рубцов [медиана наблюдения 881,5 дней (диапазон: от 0 до 3317 дней)]; в обоих рубцах было либо полное иссечение остаточной тучноклеточной опухоли, либо отсутствие признаков тучноклеточной опухоли при ревизии рубца, и ни одна из собак не получала лучевой терапии. В данной работе был показан низкий уровень локальных рецидивов после ревизионных операций, что может подтверждать их необходимость [32].

### **Послеоперационная терапия**

После операции по удалению мастоцитомы как правило требуется стандартный уход за послеоперационной раной. В зависимости от предпочтений хирурга может быть рекомендована обработка раны хлоридом натрия, хлоргексидином или спиртосодержащими антисептиками. В зависимости от локализации опухоли требуется защита раны с помощью попоны, повязки или воротника до момента снятия швов. Швы обычно удаляются через 2-3 недели.

При небольших операциях антибиотикотерапия не требуется, однако при проведении больших операций с использованием реконструктивных техник некоторые хирурги используют антибиотики для снижения рисков инфекции.

При операциях небольшого объема для обезболивания может быть назначен метамизол натрия на срок 3-4 дня. Однако при более обширных вмешательствах может потребоваться назначение НПВС, например "Мелоксидил". Его применение также может быть удобным у маленьких собак. Однако надо помнить про желудочно-кишечную токсичность НПВС и стараться избегать их у тех пациентов, у кого перед операцией была рвота из-за выделения опухолью гистамина.

### **Когда ожидать агрессивного течения опухоли?**

Планируя хирургическое лечение, стоит увеличивать объем операции у пациентов с агрессивным течением заболевания. Понять агрессивное ли течение у пациента поможет оценка различных факторов.

Первый из этих факторов - порода собаки. Шарпеи признаны породой, предрасположенной к развитию агрессивной мастоцитомы [33, 34]. Недавние ис-



Рисунок 3. Диффузная мастоцитома кожи у собаки. Фото предоставлено А. Л. Кузнецовой, клиника "Биоконтроль".

следования также показали генетическую предрасположенность к агрессивным мастоцитомам и у других пород, таких как ротвейлер, ши-тцу, французский бульдог и питбуль [34-36]. С другой стороны, породы мопс, боксер и золотистый ретривер более склонны к развитию мастоцитомы низкой или средней степени злокачественности [34-36]. Для последних пород также характерно развитие множественных мастоцитом, однако наличие множественных опухолей само по себе не является плохим прогностическим показателем; более важным для прогноза является степень злокачественности отдельных опухолей [37].

Клиническая история и результаты физикального обследования мастоцитом являются другими важными факторами для оценки. Локализованная, статичная опухоль, присутствующая в течение нескольких месяцев, а иногда и лет, как правило, является клинически доброкачественной. В исследовании 97 случаев мастоцитом у собак, у которых опухоль существовала более 7 месяцев, выживаемость была значительно выше (в среднем 58 недель), чем у собак, у которых опухоль была обнаружена в течение 7 меся-

цев (в среднем от 19 до 22 недель) [38]. Агрессивные мастоцитомы могут проявляться системным висцеральным заболеванием или дегрануляцией, при этом у больных собак наблюдается вялость, гипорексия, рвота и/или диарея/мелена. Дегрануляция опухоли может локально привести к язве, отеку или эритеме кожи над опухолью; эти симптомы также связаны с плохим прогнозом [39, 40]. При наличии или отсутствии дегрануляции большие опухоли могут быть не полностью резектабельными, что приводит к повышенному риску местного рецидива, если не проводить лучевую терапию; это сильно ассоциируется с плохим прогнозом.

Хотя мастоцитомы у собак могут возникать в любых поверхностных местах тела, кожные мастоцитомы, возникающие в перигенитальном, периоральном или в других местах кожно-слизистых соединений, обычно более агрессивные клинически и имеют высокую степень злокачественности при гистологической оценке [41,42]. Исторически сложилось так, что мастоцитомы на голове также считались клинически агрессивными, но это, вероятно, было связано с тем, что при операциях на голове трудно получить большие хирургические поля, и поэтому локальный контроль над опухоль затруднен. С другой стороны, в исследовании 28 собак с мастоцитомой ушной раковины был отмечен благоприятный исход в целом, за исключением мастоцитом низкой дифференцировки, вероятно, потому, что при ампутации ушной раковины можно достичь широких хирургических границ [43]. Помимо анатомического расположения, микроморфологическое расположение мастоцитомы (кожа или подкожная клетчатка) также влияет на клиническое поведение опухоли. Подкожные мастоцитомы являются более индолентными с 1-летней выживаемостью от 91 до

95% после одной только операции [44]. Из-за этого системы классификации Patnaik и Kiupel не применяются к подкожным мастоцитомам.

Также важно помнить что повторный рост опухоли после операции является предиктором агрессивного поведения. Рецидивные опухоли должны восприниматься клиницистом по умолчанию, как опухоли с неблагоприятным прогнозом и требовать по возможности более радикального подхода.

### **Заключение**

Несмотря на определенные успехи в химиотерапии при внедрении в практику ингибиторов киназ и появление новых методов лечения, таких как электрохимиотерапия, хирургическое лечение все еще остается главным в лечении мастоцитом. При планировании хирургической операции стоит учитывать биологическое поведение опухоли (агрессивный или неагрессивный тип поведения), локализацию и размер опухоли, опыт хирурга и возможности для реабилитации. Несколькими исследованиями была показана важность профилактической лимфоаденоэктомии в некоторых случаях, однако для того чтобы удалить сторожевой лимфоузел, его для начала надо выявить. А это требует специального диагностического оборудования и навыком.

Необходимо помнить, что после удаления мастоцитомы обязательным является гистологическое исследование, лучше, если будут оценены края резекции. По возможности необходимо оценивать наличие мутации в гене *c-kit* и индекс *ki-67*.

В некоторых случаях хирургия не будет являться единственным методом лечения. Часто может потребоваться лучевая терапия или химиотерапия и планируя лечение стоит обсудить с владельцем животного все возможные меры по лечению.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Macy D.W. Canine Mast Cell Tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pr.* 1985;15:783–803. doi: 10.1016/S0195-5616(85)50036-4.
2. Pakhrin B., Kang M.-S., Bae I.-H., Park M.-S., Jee H., You M.-H., Kim J.-H., Yoon B.-I., Choi Y.-K., Kim D.-Y. Retrospective study of canine cutaneous tumors in Korea. *J. Vet. Sci.* 2007;8:229–236. doi: 10.4142/jvs.2007.8.3.229.
3. Gamlem H., Nordstoga K., Glatte E. Canine neoplasia—Introductory paper. *APMIS.* 2008;116:5–18. doi: 10.1111/j.1600-0463.2008.125m2.x.
4. Grabarević Ž., Bubić Špoljar J., Gudan Kurilj A., Šoštarić-Zuckermann I.C., Artuković B., Hohšteter M., Beck A., Džaja P., Maltar Strmečki N. Mast cell tumor in dogs—incidence and histopathological characterization. *Coll. Antropol.* 2009;33:253–258.
5. Villamil J.A., Henry C.J., Bryan J.N., Eilersieck M., Schultz L., Tyler J.W., Hahn A.W. Identification of the most common cutaneous neoplasms in dogs and evaluation of breed and age distributions for selected neoplasms. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2011;239:960–965. doi: 10.2460/javma.239.7.960.

6. Kimura K.C., Gárate A.P., Dagli M.L.Z. Retrospective Study of Neoplasms in Domestic Animals: A Survey Between 1993 and 2002 of the Service of Animal Pathology Department of Pathology School of Veterinary Medicine and Animal Science University of Sao Paulo Southeast Brazil. *Braz. J. Vet. Pathol.* 2012;5:60–69.
7. Warland J., Dobson J.M. Breed predispositions in canine mast cell tumour: A single centre experience in the United Kingdom. *Vet. J.* 2013;197:496–498. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.02.017.
8. Freeman K., Kirtz G., Hooijberg E.H., Sick K., Leidinger E.F. Breed related odds ratio and anatomic distribution of canine mast cell tumours in Austria. *Tierarztl. Prax. Ausg. K.* 2014;42:367–373. doi: 10.15654/TPK-140165.
9. Shoop-Worrall S., Marlow S., Church D.B., English K., McGreevy P.D., Stell A.J., Thomson P.C., O'Neill D.G., Brodbelt D.C. Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England. *Canine Genet. Epidemiol.* 2015;2:1–10. doi: 10.1186/2052-6687-2-1.
10. Baioni E., Scanziani E., Vincenti M.C., Leschiera M., Bozzetta E., Pezzolato M., Desiato R., Bertolini S., Maurella C., Ru G. Estimating canine cancer incidence: Findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy. *BMC Vet. Res.* 2017;13:1–9. doi: 10.1186/s12917-017-1126-0.
11. Horta R.S., LaValle G.E., Monteiro L.N., Souza M.C.C., Cassali G.D., Araújo R.B. Assessment of Canine Mast Cell Tumor Mortality Risk Based on Clinical, Histologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. *Vet. Pathol.* 2018;55:212–223. doi: 10.1177/0300985817747325.
12. Graf R., Pospischil A., Guscetti F., Meier D., Welle M., Dettwiler M. Cutaneous Tumors in Swiss Dogs: Retrospective Data From the Swiss Canine Cancer Registry, 2008–2013. *Vet. Pathol.* 2018;55:809–820. doi: 10.1177/0300985818789466.
13. Kok M.K., Chambers J., Tsuboi M., Nishimura R., Tsujimoto H., Uchida K., Nakayama H. Retrospective study of canine cutaneous tumors in Japan, 2008-2017. *J. Vet. Med. Sci.* 2019;81:1133–1143. doi: 10.1292/jvms.19-0248.
14. De Nardi A.B., Costa M.T., Amorim R.L., Vasconcelos R.O., Dagli M.L.Z., Rocha N.S., Neto R.T., Grandi F., Alessi A.C., Magalhães G.M., et al. Brazilian Consensus For The Diagnosis, Treatment And Prognosis Of Cutaneous Mast Cell Tumors In Dogs. *Investigação.* 2018;17:1–15. doi: 10.26843/investigacao.v17i1.1837.
15. Thamm D.H. Miscellaneous tumors: Hemangiosarcoma. In: Withrow S.J., Vail D.M., Page R.L., editors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5th ed. Elsevier Saunders; St. Louis, MI, USA: 2013. pp. 679–688.
16. Pratschke K.M., Atherton M.J., Sillito J.A., Lamm C.G. Evaluation of a modified proportional margins approach for surgical resection of mast cell tumors in dogs: 40 cases (2008–2012) *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2013;243:1436–1441. doi: 10.2460/javma.243.10.1436.
17. Chu M.L., Hayes G.M., Henry J.G., Oblak M.L. Comparison of lateral surgical margins of up to two centimeters with margins of three centimeters for achieving tumor-free histologic margins following excision of grade I or II cutaneous mast cell tumors in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2020;256:567–572. doi: 10.2460/javma.256.5.567.
18. Saunders H., Thomson M.J., O'Connell K., Bridges J.P., Chau L. Evaluation of a modified proportional margin approach for complete surgical excision of canine cutaneous mast cell tumours and its association with clinical outcome. *Vet. Comp. Oncol.* 2020;19:604–615. doi: 10.1111/vco.12630.
19. Selmic L.E., Ruple A. A systematic review of surgical margins utilized for removal of cutaneous mast cell tumors in dogs. *BMC Vet. Res.* 2020;16:1–6. doi: 10.1186/s12917-019-2227-8.

20. Itoh T., Kojimoto A., Uchida K., Chambers J., Shii H. Long-term postsurgical outcomes of mast cell tumors resected with a margin proportional to the tumor diameter in 23 dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 2021;83:230–233. doi: 10.1292/jvms.20-0281.
21. Donnelly L., Mullin C., Balko J., Goldschmidt M., Krick E., Hume C., Brown D.C., Sorenmo K. Evaluation of histological grade and histologically tumour-free margins as predictors of local recurrence in completely excised canine mast cell tumours. *Vet. Comp. Oncol.* 2013;13:70–76. doi: 10.1111/vco.12021.
22. Fossum T.W. *Cirurgia de pequenos animais.* Elsevier; Centro Rio de Janeiro, Brazil: 2021. pp. 546–596.
23. Ferrari R., Marconato L., Buracco P., Boracchi P., Giudice C., Iussich S., Grieco V., Chiti L.E., Favretto E., Stefanello D. The impact of extirpation of non-palpable/normal-sized regional lymph nodes on staging of canine cutaneous mast cell tumours: A multicentric retrospective study. *Vet. Comp. Oncol.* 2018;16:505–510. doi: 10.1111/vco.12408.
24. Ozaki K., Yamagami T., Nomura K., Narama I. Prognostic Significance of Surgical Margin, Ki-67 and Cyclin D1 Protein Expression in Grade II Canine Cutaneous Mast Cell Tumor. *J. Vet. Med. Sci.* 2007;69:1117–1121. doi: 10.1292/jvms.69.1117.
25. Ferrari R., Chiti L.E., Manfredi M., Ravasio G., De Zani D., Zani D.D., Giudice C., Gambini M., Dvm D.S. Biopsy of sentinel lymph nodes after injection of methylene blue and lymphoscintigraphic guidance in 30 dogs with mast cell tumors. *Vet. Surg.* 2020;49:1099–1108. doi: 10.1111/vsu.13483.
26. Marconato L., Polton G., Stefanello D., Morello E., Ferrari R., Henriques J., Tortorella G., Benali S.L., Bergottini R., Vasconi M.E., et al. Therapeutic impact of regionally lymphadenectomy in canine stage II cutaneous mast cell tumours. *Vet. Comp. Oncol.* 2018;16:580–589. doi: 10.1111/vco.12425.
27. Kry KL, Boston SE. Additional local therapy with primary re-excision or radiation therapy improves survival and local control after incomplete or close surgical excision of mast cell tumors in dogs. *Vet Surg.* 2014;43:182–189.
28. Scarpa F, Sabattini S, Marconato L, Capitani O, Morini M, Bettini G. Use of histologic margin evaluation to predict recurrence of cutaneous malignant tumors in dogs and cats after surgical excision. *J Am Vet Med Assoc.* 2012;240:1181–1187.
29. Thamm DH, Mauldin EA, Vail DM. Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor — 41 cases (1992–1997) *J Vet Intern Med.* 1999;13:491–497.
30. Donnelly L, Mullin C, Balko J, et al. Evaluation of histological grade and histologically tumour-free margins as predictors of local recurrence in completely excised canine mast cell tumours. *Vet Comp Oncol.* 2015;13:70–76.
31. Murphy S, Sparkes AH, Smith KC, Blunden AS, Brearley MJ. Relationships between the histological grade of cutaneous mast cell tumours in dogs, their survival and the efficacy of surgical resection. *Vet Rec.* 2004;154:743–746.
32. Janet A Grimes, Meenakshi Rajeev, Mandy L Wallace. Scar revision for incompletely or narrowly excised cutaneous mast cell tumors in dogs. *Can Vet J.* 2023 Jan;64(1):63-69.
33. London CA, Thamm DH. Mast cell tumors. In: Vail D, Thamm D, Liptak J, editors. *Small Animal Clinical Oncology.* 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2020. pp. 382–403.
34. Reynolds BD, Thomson MJ, O'Connell K, Morgan EJ, Gummow B. Patient and tumour factors influencing canine mast cell tumour histological grade and mitotic index. *Vet Comp Oncol.* 2019;17:338–344.
35. Mochizuki H, Motsinger-Reif A, Bettini C, Moroff S, Breen M. Association of breed and histopathological grade in canine mast cell tumours. *Vet Comp Oncol.* 2017;15:829–839.
36. Martins AL, Carvalho FF, Mesquita JR, Gärtner F, Amorim I. Analysis of risk factors for

canine mast cell tumors based on the Kiupel and Patnaik grading system among dogs with skin tumors. *Open Vet J.* 2021;11:619–634.

37. O’Connell K, Thomson M. Evaluation of prognostic indicators in dogs with multiple, simultaneously occurring cutaneous mast cell tumours: 63 cases. *Vet Comp Oncol.* 2013;11:51–62.

38. Bostock DE. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. *J Small Anim Pract.* 1973;14:27–41.

39. O’Keefe DA, Couto CG, Burke-Schwartz C, Jacobs RM. Systemic mastocytosis in 16 dogs. *J Vet Intern Med.* 1987;1:75–80.

40. Mullins MN, Dernell WS, Withrow SJ, Ehrhart EJ, Thamm DH, Lana SE. Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998–2004) *J Am Vet Med Assoc.* 2006;228:91–95.

41. Mullins MN, Dernell WS, Withrow SJ, Ehrhart EJ, Thamm DH, Lana SE. Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998–2004) *J Am Vet Med Assoc.* 2006;228:91–95.

42. Hillman LA, Garrett LD, de Lorimier LP, Charney SC, Borst LB, Fan TM. Biological behavior of oral and perioral mast cell tumors in dogs: 44 cases (1996–2006) *J Am Vet Med Assoc.* 2010;237:936–942.

43. Schwab TM, Popovitch C, DeBiasio J, Goldschmidt M. Clinical outcome for MCTs of canine pinnae treated with surgical excision (2004–2008) *J Am Anim Hosp Assoc.* 2014;50:187–191.

44. Thompson JJ, Pearl DL, Yager JA, Best SJ, Coomber BL, Foster RA. Canine subcutaneous mast cell tumor: Characterization and prognostic indices. *Vet Pathol.* 2011;48:156–168.



Рисунок 1. МСТ у французского бульдога до проведения гормонотерапии

# **Лекарственная терапия мастоцитом у собак и кошек**

### Абстракт

Опухоли тучных клеток (mast cell tumor, МСТ) являются наиболее распространенным злокачественным новообразованием кожи у собак, и второй по распространенности опухолью кожи у кошек. Большинство МСТ излечиваются с помощью соответствующей местной терапии, но генерализованные или особо агрессивные новообразования с потенциалом распространения требуют системной терапии. На данный момент основные группы препаратов представлены цитостатиками, глюкокортикостероидами и ингибиторами тирозинкиназ (tyrosine kinase inhibitors, TKI) [16].

В дополнение к спорам по поводу возможности развития системного заболевания или диффузного метастазирования также существуют разногласия по поводу того, какое лечение необходимо для наилучшего достижения местного контроля над этими опухолями. В этой статье собраны наиболее современные рекомендации по лечению МСТ [9].

### Введение

Хирургическое иссечение является методом выбора при МСТ, которые представляют собой одиночные массы, расположенные в областях, допускающих широкое иссечение, с вовлечением или без вовлечения регионарных лимфатических узлов [3].

При множественных опухолях, неоперабельных опухолях или наличии отдаленных метастазов показаны другие методы лечения [8]. Также лекарственную терапию (гормональную терапию, химиотерапию, TKI) можно рассматривать у пациентов с плохими прогностическими показателями (например, степень III, высокий митотический индекс, неудачное расположение, метастазы) в дополнение к основному – хирургическому лечению и при его невозможности.

Химиотерапия МСТ показана для лечения опухолей высокой степени злокачественности на поздних клинических стадиях, для уменьшения объема или для предотвращения местного рецидива в случаях неполного иссечения. [2].

### Гормонотерапия

Глюкокортикоиды являются одними из наиболее важных препаратов

для лечения МСТ, обычно их применяют в составе полихимиотерапии. Более 70% кожных МСТ у собак хорошо реагируют на введение глюкокортикоидов [16], однако при самостоятельном применении частота ответа невысока: только у 20% пациентов с поддающимся измерению заболеванием достигается полный или частичный ответ (5 из 25 пациентов ответили). Сообщалось, что уровни экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в клетках МСТ связаны с чувствительностью к глюкокортикоидам [8]. Гормоны оказывают сильное противоопухолевое действие на клетки МСТ с высокой экспрессией глюкокортикоидных рецепторов. Это один из эффективных методов уменьшить новообразование и, соответственно, объемом оперативного вмешательства (рис. 1, 2).

Поскольку иногда возникают побочные эффекты, вызванные введением глюкокортикоидов, необходимо обращать внимание на данные биохимического анализа крови и общее состояние пациентов [12].

Рисунок 2. МСТ у французского бульдога после проведения гормонотерапии





## Химиотерапия

Большая часть литературы состоит из ретроспективных исследований, включающих ряд степеней и стадий МСТ с протоколами химиотерапии, которые не стандартизированы. Тем не менее, имеется достаточно сообщений об эффекте с частотой ответа (от 11% до 57%) на винбластин и ломустин [4].

Терапия первой линии часто состоит из винбластина и преднизолона, а терапия второй линии — ломустина, но также часто используются протоколы с чередованием винбластина и ломустина.

Винбластин используется в дозировке 2 мг/м<sup>2</sup> внутривенно еженедельно в течение 4 недель, затем раз в две недели в течение четырех последующих процедур.

Преднизолон 2 мг/кг перорально один раз в сутки в течение 1 недели, затем 1 мг/кг в сутки в течение 2 недель, затем 1 мг/кг через день [7].

Винбластин является сильным периваскулярным раздражителем и должен вводиться через правильно установленный внутривенный катетер. Он также потенциально обладает миелосупрессивным действием, поэтому перед введением каждой дозы следует проверять показатели клинического анализа крови [4].

Ломустин в качестве монотерапии назначают в дозе 60–90 мг/м<sup>2</sup> перорально каждые 2–3 недели. Ломустин может быть очень миелосупрессивным, а также гепатотоксичным. Ферменты печени необходимо контролировать вместе с обычными общими анализами крови. Есть исследования об эффективности использования Аденосилметионин на протяжении лечения [11].

Имеются ограниченные данные в поддержку использования других химиотерапевтических агентов при лечении МСТ у собак. Сообщалось о хороших показателях ответа при комбинированном применении циклофосфида, хлорамбуцила, гидроксимочевина, но продолжительность ответа была не лучше, чем при других протоколах, а дополнительная потенциальная токсичность без доказанного преимущества в выживаемости означает, что этот протокол не стал общепринятым [17].

У кошек химиотерапевтический стандарт лечения МСТ окончательно не установлен, а использование цитостатиков не всегда оправдано, т.к. даже при мастоцитозе селезенки и клинических проявлениях выживаемость при спленэктомии составляет 12–19 мес. Сообщалось о положительном ответе на ломустин, винбластин и хлорамбуцил. Токсичность ломустина, ограничивающая дозу у кошек, связана с нейтропенией [7]. Также сообщалось о легочной токсичности у кошек, получавших многократные дозы ломустина (кумулятивная доза 200–400 мг/м<sup>2</sup>). Соответственно, кошек, получающих терапию ломустином, следует тщательно контролировать как на костномозговую, так и на легочную токсичность. Другие химиотерапевтические агенты, которые использовались для лечения МСТ

кошек, включают циклофосфамид, хлорамбуцил и мехлорэтамин [9].

## TKI

Рецепторы с тирозинкиназной активностью представляют собой широко исследуемые клеточные белки, которые часто не регулируются у людей и животных с опухолевыми заболеваниями [13]. Сообщается о гетерогенной экспрессии KIT, в дополнение к VEGFR-2 и PDGFRB при МСТ собак [7].

Влияние мутационного статуса у кошек на общий прогноз не является значительным по сравнению с собаками [1].

Тоцераниб фосфат обладает активностью в отношении членов семейства расщепленных киназ (рецептор фактора роста эндотелия сосудов, рецептор фактора роста тромбоцитов и KIT) и, как полагают, оказывает прямое противоопухолевое и антиангиогенное воздействие [1]. Ранее исследование показало, что 54% собак с различными опухолями, включая саркому, карциному, миелому, меланому и МСТ, имели некоторый ответ на препарат [10]. Последующее исследование у 149 собак с объемными (нерезектабельными) МСТ II или III степени показали 37% ответ у собак, получавших тоцераниб фосфат (3,25 мг/кг перорально через день) (n=86) по сравнению с 8% ответом у собак, получавших плацебо (n=63) [2, 14].

При наличии массивной тучноклеточной болезни ответ на терапию будет определять терапию, поскольку статус мутации KIT не гарантирует и не исключает потенциальный ответ на тоцераниб фосфат. Хотя первоначальные исследования показали значительную токсичность для желудочнокишечного тракта, недавний отчет об оценке более низких доз тоцераниб фосфата показал хорошую эффективность и хорошую переносимость при дозах 2,5–2,9 мг/кг через день [14]. Тоцераниб может привести к более легкой нефропатии с потерей белка, чем при применении маситиниба. В большинстве случаев при хорошем ответе на эналаприл можно рассмотреть вопрос о возобновлении терапии тоцеранибом фосфатом [1].

Недавние исследования и продолжающиеся исследования направлены на комбинирование тоцераниб фосфата с химиотерапией. Для собак с МСТ винбластин в дозе 1,6 мг/м<sup>2</sup> раз в две недели в сочетании с тоцераниб фосфатом 3,25 мг/кг перорально через день был безопасным и показал 71% частота объективных ответов [15].

Маситиниб представляет собой TKI, который в основном работает против KIT мутации. Используется в дозировке 12,5 мг/кг. Тяжелая гипопротеинемия с потерей белка с мочой является очень серьезным, хотя и редким побочным эффектом; таким образом, мониторинг мочи имеет решающее значение. Если отмечается протеинурия, препарат следует отменить [14].

В одном из исследований у собак, получавших маситиниб в дозе 12,5 мг/кг перорально один раз в день, было больше времени до прогрессирования заболевания (178 дней) по сравнению с собаками, получавшими плацебо (75 дней). Маситиниб не улучшал общее время выживания по сравнению с плацебо, за исключением подгруппы собак с мутациями KIT. В этой группе выживаемость при приеме маситиниба составила 417 дней против 182 дней при приеме плацебо [12].

Иматиниба мезилат ранее использовался только для улучшения качества жизни пациентов с МСТ высокой степени злокачественности или обширными метастазами опухоли [6]. Однако в недавнем исследовании сообщалось об ответе на терапию у 10 из 21 собак с МСТ, получавших иматиниб. Частота объективного ответа у собак с МСТ составила 50%, после чего не было явных симптомов токсичности, в том числе гепатотоксичности [7]. Иматиниба мезилат может быть средством паллиативного лечения животных с опухолью в труднодоступном месте или опухолью, при которой операция может быть затруднена. Обычно используется в дозе 10 мг/кг. Побочные эффекты обычно являются легкими и приемлемыми, отражая в первую очередь гематологическую и желудочно-кишечную токсичность [5, 6].

### Вспомогательная терапия

Блокаторы гистамина используются до операции при больших образованиях или пожизненно при нерезектабельных образованиях или системных заболеваниях [14].

Фамотидин (H<sub>2</sub>-блокатор) в дозе 0,5 мг/кг один раз в день может помочь предотвратить/лечить язву желудка, а дифенгидрамин (H<sub>1</sub>-блокатор) в дозе 2 мг/кг три раза в день используется для предотвращения системных аллергических реакций/анафилактики [14].

### Заключение

МСТ представляют собой сложные опухоли для лечения и прогнозирования, основанные на их широко изменчивом биологическом поведении. Большинство МСТ можно вылечить соответствующей местной терапией, т. к. существует множество вариантов системной терапии для собак с агрессивными МСТ. Принимая во внимание прогностические факторы, можно определить, какие опухоли с большей вероятностью станут проблемой, ограничивающей жизнь пациента, тем самым давая рекомендации относительно дальнейшей диагностики и лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bernabe LF, Portela R, Nguyen S, et al. Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. *BMC Vet Res.* 2013;9:190.
- Blackwood, L.; Murphy, S.; Buracco, P.; De Vos, J.P.; De Fornel-Thibaud, P.; Hirschberger, J.; Kessler, M.; Pastor, J.; Ponce, F.; Savary-Bataille, K.; et al. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet. Comp. Oncol.* 2012, 10, e1–e29.
- Elliott JW, Cripps P, Blackwood L, Berlato D, Murphy S, Grant IA. Canine oral mucosal mast cell tumours. *Vet Comp Oncol.* Epub November 11, 2013.
- Henry C; Herrera C. Mast cell tumors in cats. Clinical update and possible new treatment avenues. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2013 15, 41–47
- Isotani M, Ishida N, Tominaga M, Tamura K, Yagihara H, Ochi S, Kato R, Kobayashi T, Fujita M, Fujino Y, Setoguchi A, Ono K, Washizu T, Bonkobara M. Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumours in dogs. *J Vet Intern Med.* 2008 (4):985-8.
- Isotani M, Tamura K, Yagihara H, Hikosaka M, Ono K, Washizu T, Bonkobara M. Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumour case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Vet Immunol Immunopathol.* 2006 (1-2):168-72.
- Kim J; Kim H. Treatment of a feline cutaneous mast cell tumour using imatinib mesylate as a neoadjuvant tyrosine kinase inhibitor therapeutic agent *Veterinari Medicina*, 65, 2020 (02): 84–88
- Kiupel, M.; Webster, J.D.; Bailey, K.L.; Best, S.; DeLay, J.; Detrisac, C.J.; Fitzgerald, S.D.;

Gamble, D.; Ginn, P.E.; Goldschmidt, M.H.; et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet. Pathol.* 2011, 48, 147–155.

London, C.C.; Thamm, D.H. Mast Cell Tumors. In *Small Animal Clinical Oncology*, 5th ed.; Withrow, S.J., Vail, D.M., Page, R.L., Eds.; Elsevier: St. Louis, MO, USA, 2013; 342.

Robat C, London C, Bunting L, et al. Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia®) in dogs: a phase I dose-finding study. *Vet Comp Oncol.* 2012;10(3):174–183.

Skorupski KA, Hammond GM, Irish AM, et al. Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of Denamarin for prevention of CCNU-induced hepatopathy in tumor-bearing dogs. *J Vet Intern Med.* 2011;25(4):838–845.

Sledge, D.G.; Webster, J.; Kiupel, M. Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *Vet. J.* 2016, 215, 43–54.

Thompson, J.J.; Morrison, J.A.; Pearl, D.L.; Boston, S.E.; Wood, G.A.; Foster, R.A.; Coomber, B.L. Receptor tyrosine kinase expression profiles in canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumors. *Vet. Pathol.* 2016, 53, 545–558.

Webster, J.D.; Yuzbasiyan-Gurkan, V.; Kaneene, J.B.; Miller, R.; Resau, J.H.; Kiupel, M. The role of c-KIT in tumorigenesis: Evaluation in canine cutaneous mast cell tumors. *Neoplasia* 2006, 8, 104–111.

Weishaar, K.M.; Ehrhart, E.J.; Avery, A.C.; Charles, J.B.; Elmslie, R.E.; Vail, D.M.; London, C.A.; Clifford, C.A.; Eickhoff, J.C.; Thamm, D.H. c-Kit Mutation and Localization Status as Response Predictors in Mast Cell Tumors in Dogs Treated with Prednisone and Toceranib or Vinblastine. *J. Vet. Intern. Med.* 2018, 32, 394–405.

Willmann, M.; Hadzijasufovic, E.; Hermine, O.; Dacasto, M.; Marconato, L.; Bauer, K.; Peter, B.; Gamperl, S.; Eisenwort, G.; Jensen-Jarolim, E.; et al. Comparative oncology: The paradigmatic example of canine and human mast cell neoplasms. *Vet. Comp. Oncol.* 2019, 17, 1–10.

Willmann, M.; Yuzbasiyan-Gurkan, V.; Marconato, L.; Dacasto, M.; Hadzijasufovic, E.; Hermine, O.; Sadovnik, I.; Gamperl, S.; Schneeweiss-Gleixner, M.; Gleixner, K.V.; et al. Proposed Diagnostic Criteria and Classification of Canine Mast Cell Neoplasms: A Consensus Proposal. *Front. Vet. Sci.* 2021, 10, 755258.



Рисунок 1. Пациент собака «Рада», метис 10 лет.

# **Электрохимиотерапия кожи и подкожной клетчатки собаки** клинический случай

Автор: Гречко В. В.,  
ветеринарная клиника «Анима», г. Омск

В данной статье рассмотрен клинический случай пациента, находящегося на лечении мастоцитомы с помощью электропорации. Электрохимиотерапия впервые проведена в Сибири на базе клиники «Анима» г. Омск. После проведения одного сеанса ответ опухоли на лечения оценивается как хороший, уменьшается общий объем опухоли, а также отсутствие каких-либо побочных действий не посредственно для пациента.

## Введение

Мастоцитомы кожи – одна из наиболее часто встречающихся опухолей кожи у собак. По данным литературы, частота встречаемости мастоцитомы составляет 7–21% всех новообразований кожи и до 27% всех злокачественных опухолей данной локализации [3]. Средний возраст заболевших составляет около 9 лет, однако опухоль может развиваться в любом возрасте, в том числе у собак моложе 1 года [4]. Для мастоцитомы выявлена породная предрасположенность. Согласно литературным данным, опухоль чаще диагностируют у собак следующих пород: боксер, бульдог, бигль, бостон терьер, стаффордширский питбультерьер, шарпей, лабрадор ретривер, золотистый ретривер, мопс, такса, английский сеттер, бернская горная пастушья собака, веймаранер, фокстерьер [1, 5, 6, 8]. Несмотря на высокую инцидентность, у собак породы боксер, как правило, развиваются мастоцитомы с неагрессивным биологическим поведением, высокой степени дифференцировки [3]. С одинаковой частотой опухоль встречается у самок и самцов. Мастоцитомы являются одним из самых часто встречающихся неоплазий кожи у собак, имеют абсолютно любую локализацию и макростроение. Она достаточно проста в диагностике (цитология, гистология – окраска толуидиновый синий), и поддается общепринятым методам лечения. Существуют традиционные схемы – «золотой стандарт» хирургическое иссечения с широкими границами (3-5 см) и одна-две фасции в глубину, так же применяют совместно лучевую терапию, химиотерапию (как традиционную, так и таргетную с применением ингибиторов тирозинкиназы). Так же данные протоколы применяют при нерезектабельных опухолях или отдаленных метастазах для увеличения продолжительности жизни пациента. Несмотря на это, существует множество причин, которые заставляют владельцев отказаться от проведения лечения – фи-

нансовые ограничения, отсутствие технической возможности (отсутствие лучевой терапии), калечащие операции.

Электрохимиотерапия – новейший комбинированный метод лечения раковых заболеваний не только на поздних стадиях, позволяющий бороться со злокачественными новообразованиями с минимальным ущербом для организма пациента, но и для неоперабельных пациентов (хронические заболевания, локализация опухоли), а также за местным контролем заболевания. Электрические поля вызывают кратковременное раскрытие клеточных мембран в области расположения опухоли. За счет этого химиотерапевтические препараты, которые незадолго до этого были системно введены в организм в очень разбавленном виде, могут проникать в клетки опухоли и накапливаться в них. Благодаря сильному разбавлению медикаменты не оказывают никакого значительного воздействия на весь остальной организм.

## Материалы и методы

Материалом являлось новообразование на коже и подкожной клетчатки в области груди у собаки породы метис по кличке Рада 10 лет (рис. 1). Для диагностики новообразования использовали биопсию для проведения цитологического исследования с окраской – Азур-Эозин по Романовскому. А также, проведено гистологическое исследование для более точной диагностики новообразования. Окраска гистологических препаратов проводилась по Романовский-Гимзе и на индендификацию мастоцитов – толуидиновый синий. Цитологические и гистологические препараты изучали с помощью светового биологического микроскопа МИКМЕД 5. Элетропорацию проводили с помощью прибора фирмы Leroy «Electrovet EZ» при помощи L-образного электрода 10 разрядов и игольчатого электрода 10 разрядов (рис. 2).



Рисунок 2. Аппарат для электропорации фирмы Leroy «Electrovet EZ»



Рисунок 3. Новообразование кожи и подкожной клетчатки перед лечением

### Результаты исследования

При проведении сбора анамнеза и общего осмотра образования выявлено: в области груди на коже и подкожной клетчатки отмечается бесшерстное округлое образование с эрозией, не подвижное при пальпации уходит в грудную мышцу. Размер 4,5 x4,5 см высота 3,5 см. Отмечается быстрый рост последние 2 месяца, вызывает беспокойство животного в виде зуда (рис. 3).

При классификации кожных мастоцитом по стадии ВОЗ данное образование относится к 1 стадии (еди-

ничная, ограниченная опухоль, без метастазов лимфоузлах), определение с-kit мутации не проводилось

По результатам цитологии, выявлены морфологические характеристики клеток схожих с клетками мастоцитарной дифференцировки – мастоциты или тучные клетки (круглые клетки, содержат азурофильные цитоплазматические гранулы, которые в 80% закрывают ядро. Степень цитоплазматической грануляции сильно варьирует, чаще слабо гранулированы) (рис 4, 5).

Заключение: Мастоцитома (средне дифференцированная G2 по Patnaik).

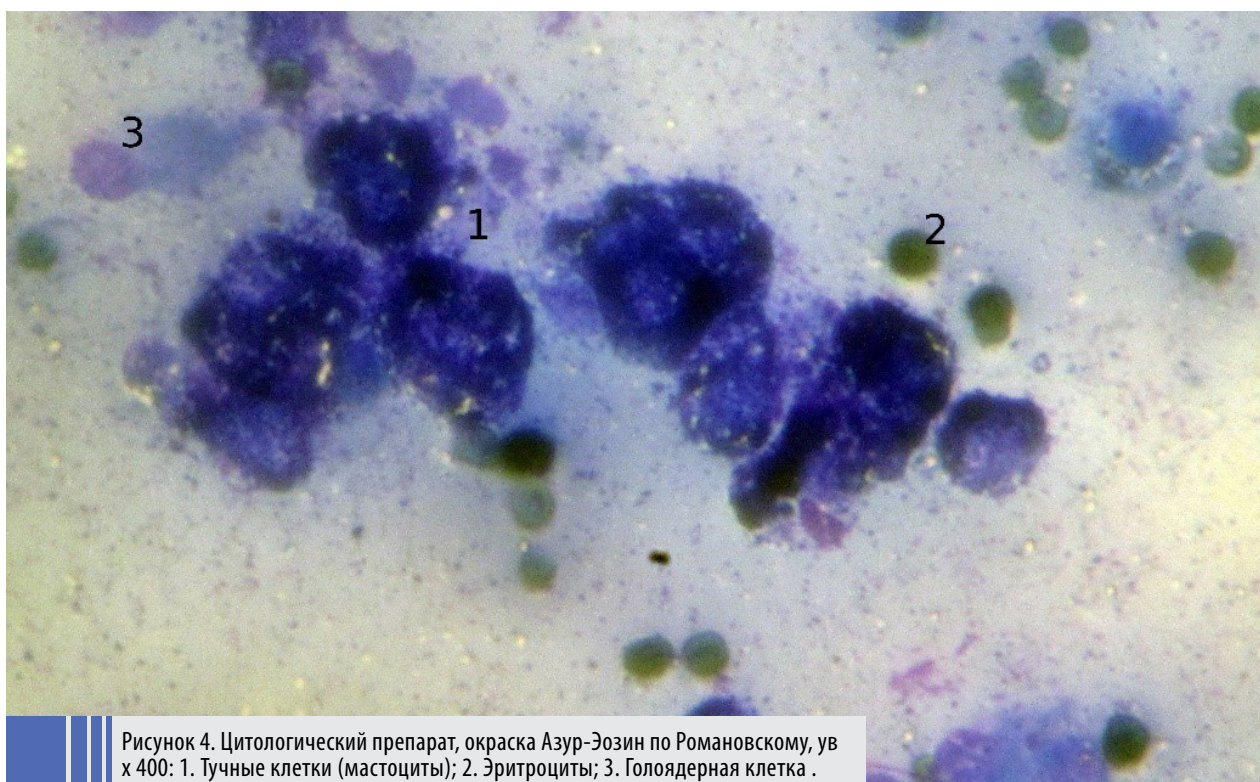
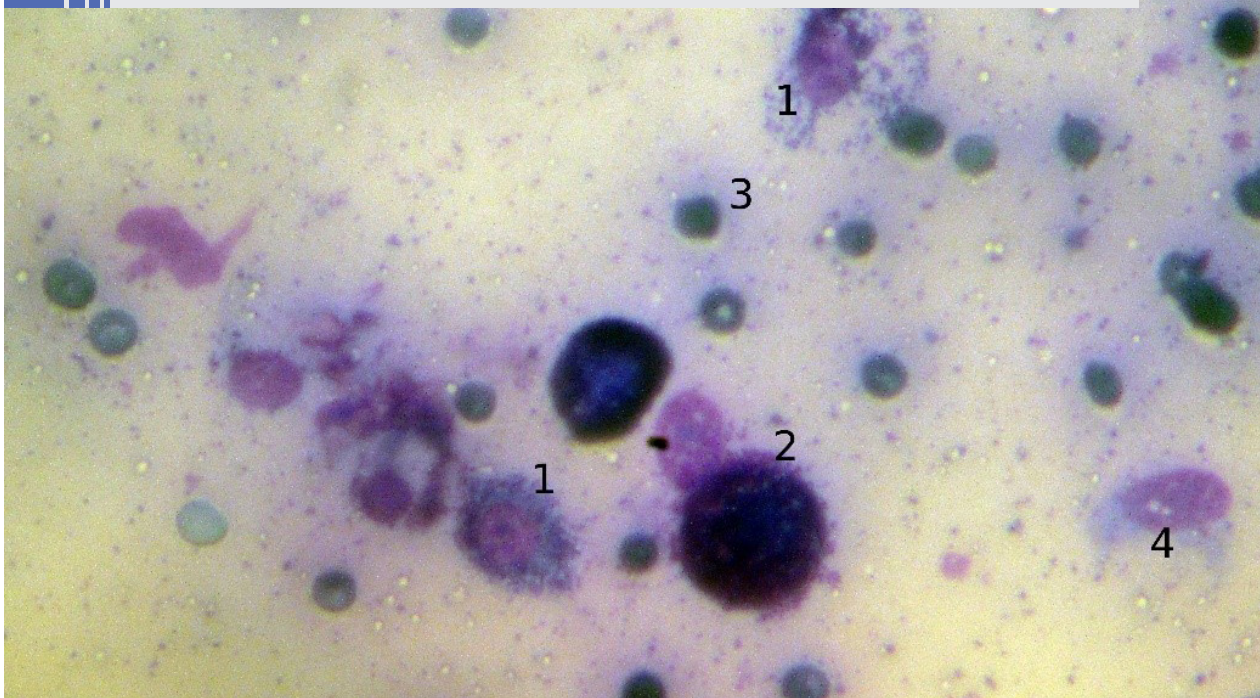


Рисунок 4. Цитологический препарат, окраска Азур-Эозин по Романовскому, ув х 400: 1. Тучные клетки (мастоциты); 2. Эритроциты; 3. Голаядерная клетка .

Рисунок 5. Цитологический препарат, окраска Азур-Эозин по Романовскому, ув х 400: 1. Слабо гранулированные тучные клетки (мастоциты); 2. Мастоциты с плотной грануляцией; 3. Эритроциты; 4. Фиброцит.



Лечение данной патологии для достижения наибольшего безрецидивного периода и возможности полной ремиссии - хирургическое, резекция с широкими границами (не менее 2 см свободный край и 2 фасции в глубину) с последующим проведением гистологического исследования, для оценки чистоты хирургических границ. Хозяин отказался от оперативного лечения данной патологии.

Из предложенных вариантов было принято решение о проведении электропорации с системным

и внутри очаговым введением противоопухолевого антибиотика Блеомицин в дозе 10 МЕ/м<sup>2</sup>.

В связи с небольшой эрозией принято решение большую часть препарата ввести системно 8 МЕ (рис. 6), а оставшиеся 2МЕ во внутрь опухоли и в маргинальную зону (рис. 7). До в/в введения химиотерапевтического препарата для профилактики тошноты и рвоты выполнили «Регумирал» в дозе 0,2 мг/кг, для седации использовали пропופол.

Результаты гистологии, полученной посредством инцизионной биопсии перед проведением

Рисунок 6. Собака, метис, Рада, 10 лет. 1. Внутривенное медленное струйное введение Блеомицина.





Рисунок 7. Собака, метис, Рада, 10 лет. 1. Внутриопуховидное введение Блеомицина, в разные точки образования и в маргинальную зону, предварительно поле обрабатывается по всем правилам асептики, через каждый 1 см.

электропорации: в исследуемом образце отмечается жировая и фиброваскулярная ткань с диффузной инфильтрацией круглыми клетками с умеренным клеточным и ядерным полиморфизмом, четко

визуализируются границы цитоплазмы. Данные неопластические круглые клетки содержат в большом количестве различной величины мелкодисперсные метохроматические гранулы «рис 8»

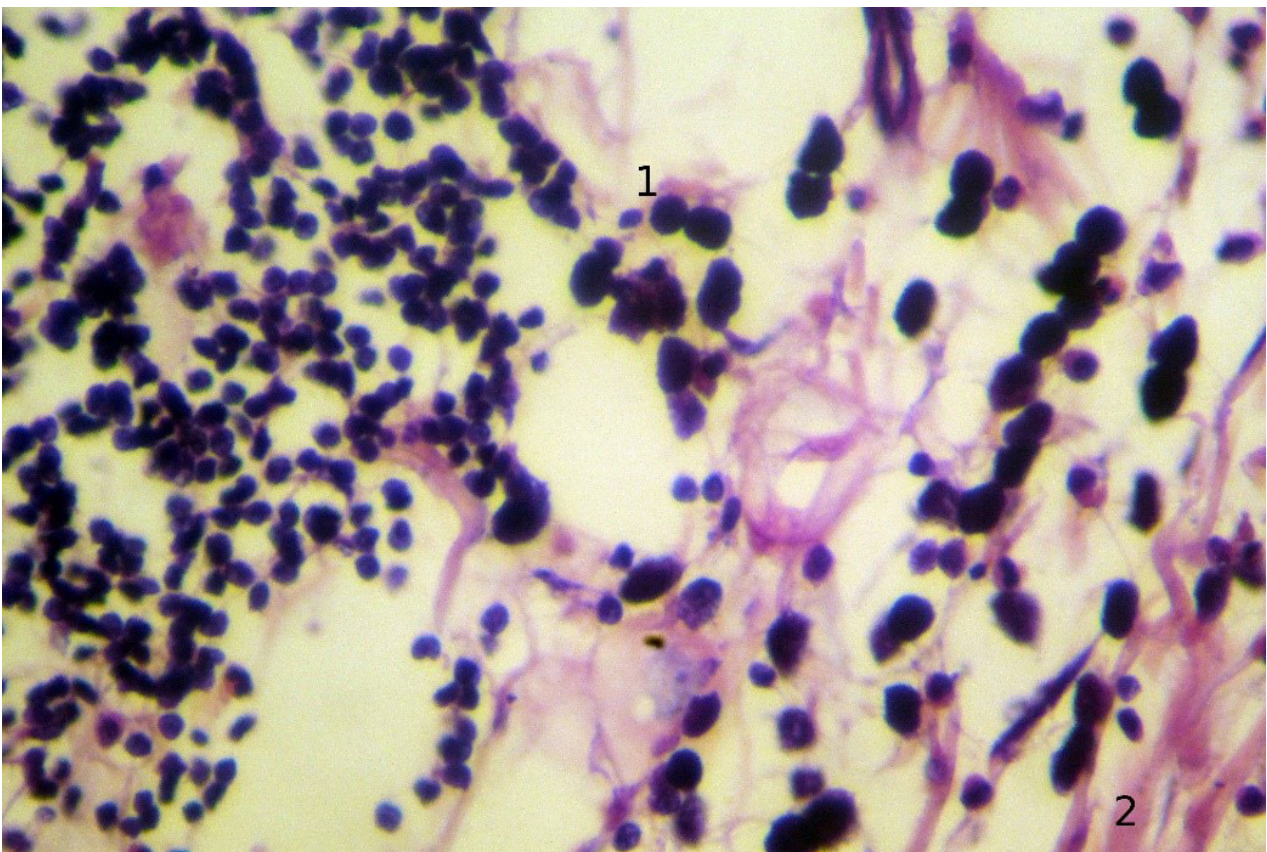


Рисунок 8. Мастоцитомы; окр Гематоксилин-Эозин, ув. X400. 1. Скопление клеток с метохроматическими гранулами – мастоциты; 2. Инфильтрация мастоцитами мышечной ткани.

При гистологической окраске мастоцитов толуидиновым синим выявляется специфическая для клеток метохроматическая окраска цитоплазматических

везикул, содержащих комплексы гепарина и основных белков, которые в препаратах имеют интенсивно синий цвет «рис 9».



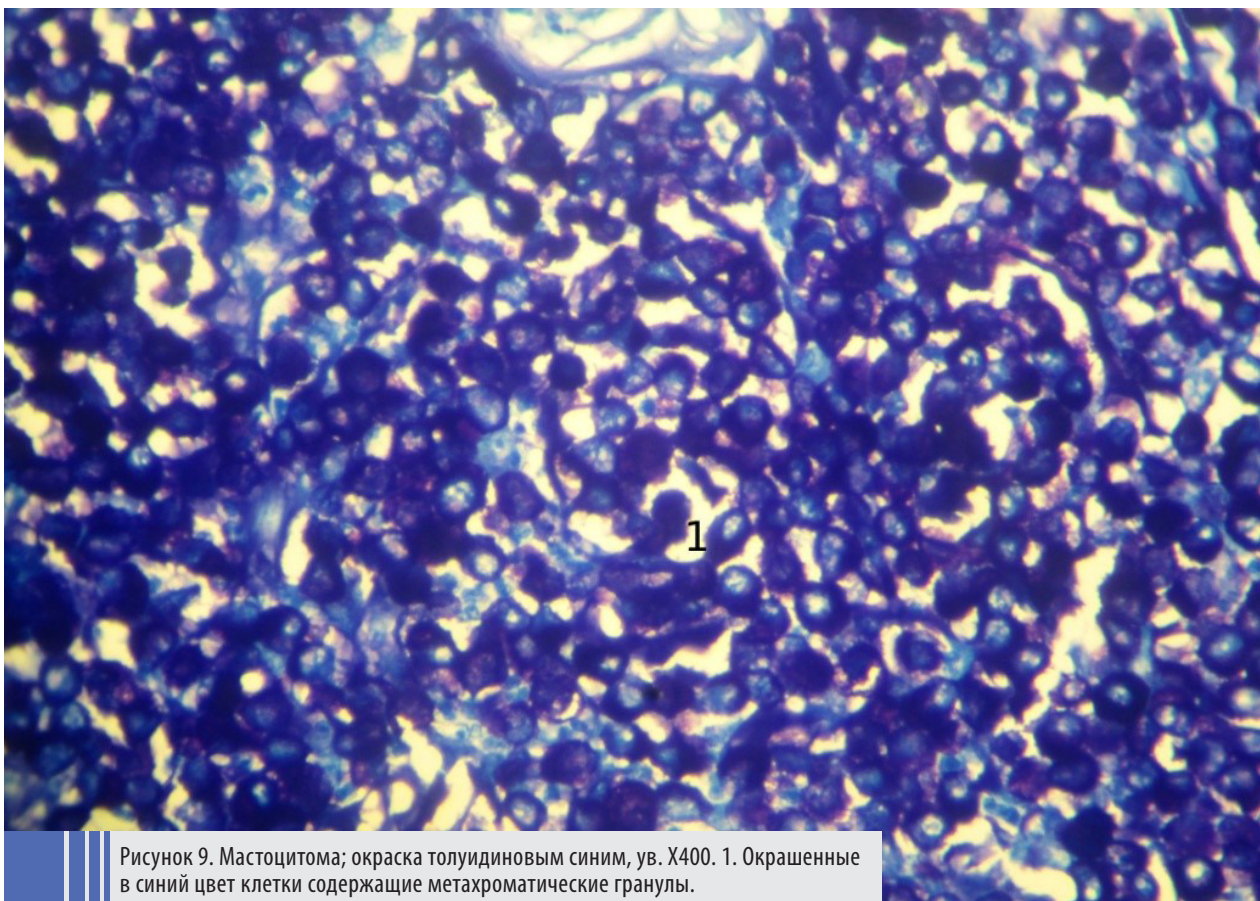


Рисунок 9. Мастоцитомы; окраска толуидиновым синим, ув. X400. 1. Окрашенные в синий цвет клетки содержащие метахроматические гранулы.

По гистологическом исследованию диагноз подтвержден: мастоцитомы, степень дифференцировки по Patnaik: G2 – средне дифференцированная

Предварительно для лучшей проводимости образование обработали гелем на водной основе. Электропорацию проводили L-образным электродом и игольчатым электродом (рис. 10). Отмечается выраженный отек ткани, для контроля воспаления и боли назначен Мелоксикам 0,2 мг/кг 1 раз в сутки, в течении 3-4 дня (рис. 11). На протяжении последующих дней состояние пациента оценивалось как хорошее:

аппетит, активность, стул без изменений. Непосредственно мастоцитомы через 7 дней, уменьшилась в диаметре до 4 см, и высота изменилась незначительно на 0,5 см. Выраженная эрозия центральной зоны и периферии, экссудация слабая (рис. 12). Пациент носит футболку, для предотвращения разливания.

Через 15 дней отмечается не значительное уменьшение диаметра до 3 см, а вот высота изменилась до 1 см, образование стало более подвижно, внешний вид остался без изменений, для исследования (рис. 13)



Рисунок 10. Собака, метис, Рада, 10 лет, электропорация мастоцитомы 1. L-образный электрод (для фото установлен для фото, для работы не корректно; 2. Электропоратор «Electrovet EZ» 3. Игольчатый электрод



Рисунок 11. Собака, метис, Рада, 10 лет, внешний вид мастоцитомы, через 15 мин после проведения процедуры. Отмечается выраженный отек увеличение диаметра до 5,5 см, а также на данном фото видно высоту опухоли.



Рисунок 12. Собака, метис, Рада, 10 лет, внешний вид мастоцитомы через 7 дней после процедуры, фото сделано хозяином пациента.



Рисунок 13. Собака, метис, Рада, 10 лет, внешний вид мастоцитомы через 15 дней после процедуры.

Через 25 дней после проведения электропорации отмечается значительное уменьшение объема опухоли по сравнению с ее начальными размерами, а также практически полное заживление эрозированной поверхности, и отсутствие такого симптома как зуд (рис. 14).

### **Заключение**

Метод электропорации достаточно прост в применении, его проведение не занимает много времени, что обеспечивает короткое время нахождения пациента под седацией. Процедура не вызывает

сильной болезненности, что позволяет не применять мультимодальные протоколы анальгезии, а его результаты достаточно обнадеживающие: объем опухоли уменьшился в 1,5 раза системных побочных явлений не наблюдалось, на общем состоянии здоровья данная процедура ни как не повлияла. Наблюдение составляло 21 день после одного сеанса электрохимиотерапии и отмечалась только положительная динамика, что обеспечивает меньшее введение химиотерапевтических препаратов по сравнению с имеющимися вариантами консервативного лечения.



Рисунок 14. Собака, метис, Рада, 10 лет, внешний вид мастоцитомы через 25 дней после процедуры.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лисицкая К.В., Седов С.В. Мастоцитомы собак: этиология, клиника, диагностика и лечение // VetPharma. 2011. № 3– 4. С. 94–99.
2. Baker-Gabb M., Hunt G.B., France M.P. Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs: clinical behaviour and response to surgery // Aust. Vet. J. 2008. Vol. 81. No. 12. Pp. 732–738.
3. Beaven M.A. Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now // Eur. J. Immunol. 2009. Vol. 39. No. 1. Pp. 11–25.
4. Blackwood L., Murphy S., Buracco P., et al. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats // Vet. Comp. Oncol. 2012. Vol. 10. No. 3. Pp. e1-e29.
5. Book A.P., Fidel J., Wills T., et al. Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors // Vet. Radiol. Ultrasound. 2011. Vol. 52. No. 5. Pp. 548–554.
6. Camus M.S., Priest H.L., Koehler J.W., et al. Cytologic Criteria for Mast Cell Tumor Grading in Dogs with Evaluation of Clinical Outcome // Vet. Pathol. 2016. Mar 31.
7. Chastain C.B., Turk M.A., O'Brien D. Benign cutaneous mastocytomas in two litters of Siamese kittens // J. Am. Vet. Med. Assoc. 1988. Vol. 193. No. 8. Pp. 959, 960.
8. Cole W. Mast cell tumor in a puppy // Can. Vet. J. 1990. Vol. 31. No. 6. P. 457.
9. Endicott M.M., Charney S.C., McKnight J. A., et al. Clinicopathological findings and results of bone marrow aspiration in dogs with cutaneous mast cell tumours: 157 cases (1999–2002) // Veterinary and Comparative Oncology. 2007. Vol. 5. No. 1. Pp. 31–37.
10. Fife M., Blocker T., Fife T., et al. Canine conjunctival mast cell tumors: a retrospective study // Vet. Ophthalmol. 2011. Vol. 14. No. 3. Pp. 153–160.
11. Fox L.E., Rosenthal R.C., Twedt D.C., et al. Plasma histamine and gastrin concentrations in 17 dogs with mast cell tumors // J. Vet. Intern. Med. 1990. Vol. 4. No. 5. Pp. 242–246.
12. Frimberger A.E., Moore A.S., LaRue S. M., et al. Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog: 37 cases (1989–1993) // J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 1997. Vol. 33. No. 4. Pp. 320–324

# МЕЛОКСИДИЛ®

Оральная суспензия  
на основе мелоксикама  
для кошек и собак

**БЫСТРО  
УСТРАНЯЕТ  
БОЛЬ**



[www.meloxidyl.ru](http://www.meloxidyl.ru)



# РУКОВОДСТВО ДЛЯ АВТОРОВ

В качестве одного из этапов процесса отправки авторы должны проверить соответствие их материала всем следующим пунктам, материалы могут быть возвращены авторам, если они не соответствуют этим требованиям.

При подготовке рукописи для направления в редакцию авторам следует руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом требований российских и международных ассоциаций и организаций.

## **ОБЩИЕ ДАННЫЕ**

**1.** Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях статья снимается с публикации.

**2.** Статьи, претендующие на публикацию, должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач (проблем), описание, а также выводы.

**3.** Соответствовать основным правилам оформления.

**4.** Редакция оставляет за собой право редактирования и отбора материала для публикации.

**5.** Научные статьи, оформленные не в соответствии с приведенными ниже правилами, не принимаются.

## **РУКОПИСЬ**

**1.** Направляется в электронном варианте на почту [oncovet@inbox.ru](mailto:oncovet@inbox.ru). Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, или \*.rtf).

**2.** Объем полного текста рукописи, в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6 стр без списка литературы и резюме.

**3.** Разметка страницы, шрифт, формат:

- формат листа А4;
- шрифт TimesNewRoman;
- формат документа при отправке в редакцию .doc или .docx или .pdf;
- кегль 14;
- абзацный отступ (красная строка) 1,25 см;
- межстрочный интервал 1,5;
- сноски постраничные;
- нумерация сносок сплошная;
- поля: верхнее и нижнее 2,5 см, левое 3,5 см, правое 1,5 см;
- объем статей не более 8 страниц;
- единицы измерения даются в СИ;
- употребление в статье не общепринятых сокращений не допускается;
- все аббревиатуры должны быть расшифрованы при первом упоминании, далее по тексту используются только аббревиатура; малоупотребляемые и узкоспецифические термины должны быть также расшифрованы;
- выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв;
- из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк.

4. К статье прилагается оптимальное количество иллюстрированного материала в виде таблиц и рисунков. Редакция оставляет за собой право сокращать количество иллюстративного материала в статье. Местоположение иллюстрации указывается автором в тексте статьи путем установки ссылки на таблицу или рисунок (например: рисунок 1, рисунок 2 и т.д., таблица 1, таблица 2 и т.д.).

### **СТРУКТУРА РУКОПИСИ**

План построения статей должен быть следующим: название статьи, резюме и ключевые слова

на русском языке. Далее текст статьи, в котором обязательны следующие разделы: введение; описательная часть, выводы.

### **Авторские резюме**

Резюме должно излагать только существенные факты работы, не содержать общих слов. По тексту резюме читатель должен определить, стоит ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Объем текста авторского резюме должен быть от 200 до 250 слов.

### **Ключевые слова**

Резюме должно сопровождаться несколькими ключевыми словами или словосочетаниями, отражающими основную тематику статьи и облегчающими классификацию работы в компьютерных поисковых системах. Количество ключевых слов – не более 6.

### **Подписи к рисункам**

Подписи к рисункам группируются вместе и даются на отдельной странице после списка литературы. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение.

### **Оформление таблиц**

Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы. Если таблиц больше, чем одна, сверху справа необходимо обозначить номер таблицы арабскими цифрами. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. Все столбцы и строки боковика должны быть озаглавлены.

### **Библиографические списки**

Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы».

Библиографическое описание книги: автор (авторы), название, город (где издана); после двоеточия название издательства; после точки с запятой год издания. Если ссылка дается на главу книги: (авторы); название главы; после точки ставится «В кн. :» или «In:» и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные.

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

Передавая рукопись на рассмотрение в редакцию журнала, авторы принимают условия АВТОРСКОГО СОГЛАШЕНИЯ (публичная оферта) о публикации статьи в научном журнале «ВЕТЕРИНАРНАЯ ОНКОЛОГИЯ»