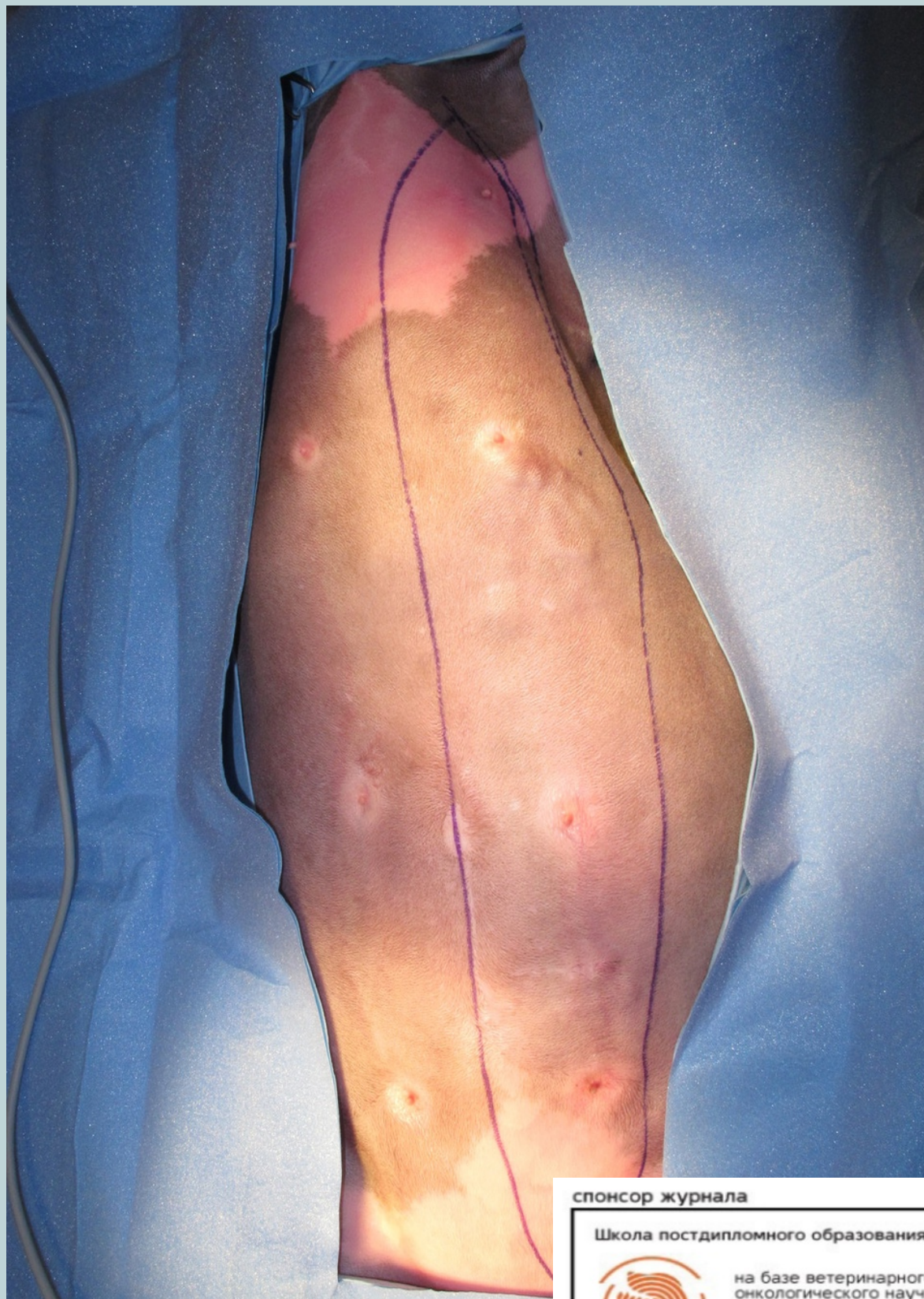


ВЕТЕРИНАРНАЯ ОНКОЛОГИЯ



ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

ВЫПУСК 4



спонсор журнала

Школа постдипломного образования им. В. Н. Митина



на базе ветеринарного
онкологического научного центра

БИОКОНТРОЛЬ



XIX Всероссийская конференция по онкологии мелких домашних животных

13 – 15 марта 2024 года
Москва

[Программа и регистрация](#)



Место проведения конференции:
ул. Шипиловская, 28А, отель «Милан»

Место проведения мастер-классов:
Каширское ш., 24, стр.10, клиника «Биоконтроль»

содержание

Опухоли молочных желез у собак:
Этиология, классификация, прогноз

Еремян А.И.

стр 4

Неэпителиальные новообразования
молочной железы у собак

Романова С.Е.

стр 8

Метастазирование при раке
молочной железы у кошек и собак

Бибина И.Ю.

стр 13

Диагностика опухолей
молочной железы у собак и кошек

Кузьминская В.А.

стр 17

Гистологические факторы прогноза
опухолей молочных желез у кошек

Е. Андреус-Жигалко

стр 20

Хирургическое лечение
опухолей молочных желез у собак

Трофимцов Д.В.

стр 28

ОПУХОЛИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У СОБАК: ЭТИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПРОГНОЗ

автор: Еремян Ангелина Игоревна,
ветеринарный врач-онколог,
Клиника доктора Сотникова

Опухоли молочных желез (ОМЖ) у собак являются одной из частых причин обращения к ветеринарному онкологу. На их долю приходится около 25% всех онкологических заболеваний [14].

Как и у животных, опухоль молочной железы человека является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин во всем мире, и было описано несколько клинических и молекулярных сходств между опухолями молочной железы собак и у женщин [9], в связи с чем собаки вызвали значительный интерес в качестве потенциальных животных-моделей для изучения рака человека.

ЭТИОЛОГИЯ

Молочные железы представляют собой модифицированные подкожные апокринные потовые железы, встречающиеся только у млекопитающих, и играют важную роль в обеспечении питания и пассивного иммунитета новорожденного.

Молочная железа представляет собой разветвленную протоковую структуру, которая окружена обильной фиброваскулярной и жировой тканью. Протоковая система начинается с собирательных (сосочковых) протоков соска и заканчивается секреторными альвеолами, после окончания дифференциации структур железы. В 4-ой и 5-ой парах молочных желез всегда больше молока, чем в других парах, а также опухоли в этих железах встречаются в 8-10 раз чаще, чем в первой паре. При рождении железы развиты не полностью; их развитие начинается в период полового созревания и сопровождается морфологическими изменениями с каждым циклом течки. Последние стадии развития происходят только во время беременности. Лимфатический отток из 1, 2 и 3-й пары желез происходит в подмышечные лимфатические узлы, а из 4 и 5-ой пары паховые лимфатические узлы [13].

К факторам развития ОМЖ относят: возраст, породу, кондицию, гормональный статус.

Возраст как эпидемиологический фактор риска. У самок в отличие от самцов вероятность развития ОМЖ больше. Злокачественные ОМЖ у собак составляют около 50% и в 25% случаев присутствует отдаленное метастазирование. Средний возраст собак составляет около 8 лет. Доброкачественные опухоли чаще встречаются у собак в возрасте от 7 до 9 лет, в то время как злокачественные опухоли чаще встречаются у пожилых собак. Однако следует тщательно оценить пик заболеваемости, обусловленный возрастом, учитывая, что собаки крупных пород от природы имеют более короткую продолжительность жизни и поэтому, как правило, собаки мелких пород моложе, когда им ставят диагноз ОМЖ [14].

Породная предрасположенность. ОМЖ может возникнуть у собаки любой породы, но чистокровные породы (пудели, чихуахуа, таксы, йорк-

ширские терьеры, мальтийцы и кокер-спаниели), по-видимому, более склонны к развитию новообразований молочных желез. Спаниели часто причисляются к породам собак высокого риска в категории мелких пород. Некоторые из более крупных пород также подвержены более высокому риску, включая английского спрингер-спаниеля, английского сеттера, бриттани-спаниеля, немецкой овчарки, пойнтера, доберман-пинчера и боксера [11].

ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Представлены данные о влиянии половых гормонов, согласно которым воздействие эндогенных гормонов яичников является причиной ОМЖ у собак. По данным Шнайдера и его коллег, собаки, кастрированные до первой течки, имеют 0,5% риск развития опухолей молочных желез, в то время как преимущества кастрации уменьшаются с каждым циклом течки [2].

Гормональные факторы очень важны для развития этой патологии. Эстрадиол – гормон, вырабатываемый главным образом в яичниках, активно участвует в процессе образования опухоли молочной железы, но основные механизмы, лежащие в основе этой канцерогенной роли, остаются не до конца понятными. Эстрадиол синтезируется главным образом в яичниках, тем не менее, высокие концентрации эстрадиола и некоторых его гормональных предшественников также были описаны в ткани злокачественной опухоли молочной железы. Механизмы действия эстрадиола включают классические геномные эффекты, которые модулируют транскрипцию генов, и негеномные эффекты, которые вызывают быстрые эффекты после того, как эстрадиол связывается со своими специфическими рецепторами. Эти реакции модулируют различные внутриклеточные сигнальные пути, запуская посттрансляционную модификацию нескольких белков [3].

Экспрессия рецепторов половых гормонов, эстрогеновый рецептор и прогестероновый рецептор. Плохой прогноз также связан как с высокой степенью злокачественности, так и с низкой экспрессией эстрогеновых и прогестероновых

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОМЖ У СОБАК.

Гистопатология остается краеугольным камнем диагностики опухолей молочной железы у собак. В последнее время патологоанатомы используют две системы классификации (классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1999 г. и 2011 г.) и два метода оценки, основанные на Ноттингемской шкале человека. Гистологическая классификация опухолей молочных желез ВОЗ предусматривает развитие опухолей эпителиального, мезенхимального, нейроэндокринного, метастатического и смешанного генеза. В одном исследовании [1] две классификации и два метода оценки были одновременно применены к группе из 134 сук с ОМЖ. У 85 животных со злокачественными опухолями был проведен одновариантный и многовариантный анализ выживаемости. При использовании двух систем доля доброкачественных (161/305,53%) и злокачественных (144/305,47%) опухолей были сходными, и не было существенных различий в классификации доброкачественных опухолей. Однако в классификации 2011 года злокачественные опухоли подразделялись на большее количество категорий, а именно на те, которые классифицируются системой ВОЗ как сложные, солидные и тубулопапиллярные карциномы. Гистологический подтип по обеим системам был достоверно связан с выживаемостью. Карциносаркомы и комедокарциномы имели высокий риск смерти, связанной с опухолью. Между двумя методами оценки существовали небольшие различия, и оценка была связана с выживаемостью только при однофакторном анализе [1].

рецепторов. Половые гормоны, именно прогестины, действуют посредством активации гормона роста. Прогестинзависимый биосинтез гормона роста происходит в тканях молочной железы собак и является критичным для нормального циклического развития молочной железы [3].

Для собаки, кастрированной между первым и вторым циклом течки, риск развития ОМЖ возрастает до 8%, а для собаки, кастрированной после второго цикла течки, риск составляет 26%. В период между третьим циклом течки и приблизительно 4-летним возрастом кастрация обеспечивает лишь умеренную защиту от развития доброкачественных новообразований молочных желез [8].

ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ожирение определяется как аномальное и чрезмерное накопление жировой ткани в организме. Ожирение было идентифицировано как фактор риска развития ОМЖ в постменопаузальный период у людей и, как подозревалось, связано с худшим прогнозом ОМЖ у сук. В частности, индекс массы тела (ИМТ), распределение жира в организме и периоды увеличения веса тесно связаны с заболеваемостью раком. Хотя связь между ожирением и новообразованиями молочной железы собак точно не известна, предполагается, что избыточный вес вызывает повышенную секрецию фермента ароматазы, инсулина и белка IGF-1, влияющих на процесс канцерогенеза [3].

Среди различных адипокинов и медиаторов воспаления, участвующих в развитии опухоли молочной железы, адипонектин был предметом нескольких исследований на людях [7].

Адипонектин — это секретируемый жировой тканью белок, отрицательно коррелирующий с ИМТ, который продемонстрировал сильную апоптотическую и антипролиферативную активность в клеточных линиях рака молочной железы человека [5]. Сниженный уровень адипонектина в плазме крови и его сниженная экспрессия в опухолях молочной железы в значительной степени связаны с более высокой частотой рака молочной железы и худшим прогнозом [7].

В одном исследовании [12] были включены семьдесят три суки с тубулярными, тубулопапиллярными, солидными или сложными карциномами. Для каждой собаки проводилась оценка упитанности (BCS) с использованием девятибалльной системы, таким образом, исследуемая популяция была разделена на группы с нормальным весом (4-5/9 баллов; n = 42), избыточным весом (6-7/9 баллов; n = 19) и ожирением (8-9/9 баллов; n = 12). После хирургического иссечения оценивали гистологический тип, размер опухоли и поражение лимфатического узла. Суки с избыточным весом и ожирением в совокупности показали более короткую выживаемость при раке, чем суки с нормальным весом. У сук, получавших домашнюю диету, уровень BCS был выше, чем у собак, получавших коммерческую диету, хотя никакой связи между диетой и выживаемостью при раке обнаружено не было. [12]

злокачественные опухоли	доброкачественные опухоли
<ul style="list-style-type: none"> • неинфильтрирующие карциномы • комплексная карцинома • простая карцинома: <ul style="list-style-type: none"> • тубулярно – папиллярная карцинома • солидная карцинома • анапластическая карцинома • особые типы карциномы: <ul style="list-style-type: none"> • веретенклеточная карцинома • плоскоклеточная карцинома • муцинозная карцинома • липидная карцинома • саркомы: <ul style="list-style-type: none"> • фибросаркома • остеосаркома • другие саркомы • карциносаркома • карцинома или саркома в доброкачественной опухоли 	<ul style="list-style-type: none"> • аденома: <ul style="list-style-type: none"> • простая аденома • комплексная аденома • базально-клеточная аденома • фиброаденома • смешанная доброкачественная опухоль • папиллома протока <p>опухолеподобные состояния:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гиперплазия протока • дольковая гиперплазия • киста • эктазия протоков • локальный фиброз

В исследовании 797 собак, по данным гистологического исследования выявили следующие результаты: из общего числа 771 новообразования 432 (56,0%) были гистологически злокачественными, а 339 (44,0%) — доброкачественными. Среди злокачественных новообразований наиболее распространенными гистологическими подтипами были простая карцинома (160/771; 20,8%), сложная карцинома (54/771; 7%) и протоковая карцинома (32/771; 4,2%), тогда как доброкачественная смешанная опухоль молочной железы (128/771, 16,6%) и комплексная аденома (105/771; 13,6%) были наиболее часто встречающимися доброкачественными новообразованиями молочной железы [1].

Различают три уровня дифференцировки ОМЖ, отражающие степень «зрелости» и уровень злокачественности опухоли:

- Высокий
- Умеренный
- Низкий

Высокий уровень дифференцировки обладает наименьшим злокачественным потенциалом. Чем ниже уровень дифференцировки, тем более агрессивное биологическое поведение опухоли [15].

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ TNM

Следует отметить размер опухоли (T), вовлечение лимфатических узлов (N) и наличие отдаленных метастазов (M) являются ключевыми особенностями клинической, связанной с прогнозом системы стадирования “TNM”, разработанной в 1980 году Всемирной организацией здравоохра-

нения (ВОЗ) и недавно пересмотренной.

Символ T описывает состояние первичного опухолевого узла.

- T1 - локализованная опухоль размером до 3 см, подвижная относительно подлежащих тканей и не спающаяся с кожей;
- T2 - локализованная опухоль размерами от 3-х до 5-ти см, подвижная относительно окружающих тканей;
- T3 - локализованная подвижная опухоль размером >5 см в диаметре;
- T4 - диффузная опухоль, малоподвижная относительно подлежащих тканей и/или прорастающая в кожные покровы, или воспалительная карцинома.

Символ N описывает состояние регионарных лимфатических узлов

- N0 - отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы;
- N1 - поражение одного регионарного лимфоузла;
- N2 - поражение основного и добавочного лимфоузлов или 2-х групп лимфатических узлов.

Символ M описывает распространение метастазов в отдаленные органы.

- M0 - отсутствие метастатического поражения;
- M1 - метастатическое поражение.

ПРОГНОЗ

Размер опухоли как наилучший предиктор с общей диагностической точностью. Размер опухолей представляет собой критический параметр на I, II и III стадиях и сильно влияет на прогноз и исход ОМЖ. Собаки с опухолями размером более 3, 4 см статистически значимо имели худший исход, чем собаки с опухолями меньшего размера, как с точки зрения ремиссии, так и выживаемости [6]. Размер опухоли является биологически достоверным фактором, учитывая, что более агрессивные опухоли растут быстрее, что позволяет предположить, что эти факторы риска являются достаточными, но не исчерпывающими показателями злокачественности [10]. Невозможно делать прогнозы только по данным клинического осмотра, даже если клиническая стадия заболевания соответствует TNOMO. Несмотря на небольшие размеры опухоли, они могут вести себя агрессивно [4].

У пациентов с простой тубулопапиллярной карциномой, внутрипротоковой папиллярной карциномой, карциномой и злокачественной миоэпителиомой риск смерти, связанной с опухолью, был более чем в 10 раз выше [10].

Прогноз был еще хуже для аденосквамозной карциномы (средняя продолжительность жизни (MST) – 18 месяцев), комедокарциномы (MST – 14 месяцев) и солидной карциномы (MST – 8 месяцев). Наиболее неблагоприятный исход был при анапластической карциноме (MST – 3 месяцев) и карциносаркоме (MST – 3 месяцев), которые также имели самые высокие показатели метастазирования (89% и 100% соответственно) [5]. Аденосквамозная карцинома имела самую высокую частоту местных рецидивов (50%). В той же популяции собак диаметр опухоли был признан сильным предиктором местного рецидива/отдаленного метастазирования и независимым прогностическим фактором выживаемости в многомерном анализе [10].

Границы иссечения были предикторами только местного рецидива, тогда как лимфатическая инвазия и гистологическая степень были предикторами местного рецидива/отдаленных метастазов и выживаемости, хотя и только в однофакторном анализе. [10]

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ariyaratna H., Aberdein D., Thomson D., Gibson I., Munday J., Canine mammary gland disease in New Zealand: a review of samples from 797 dogs, 70 (2): 95–100, Mar 2022;
2. Burrai G.P., Gabrieli A., Moccia V., Zappulli V., Porcellato I., Brachelente C., Pirino S., Polinas M., Antuofermo E. A statistical analysis of risk factors and biological behavior in canine mammary tumors: a multicenter study 18; 10 (9): 1687, Sep 2020;
3. Cristian G.T., Maria P.I., Cruz P. Hormonal Carcinogenesis in Canine Mammary Cancer: Molecular Mechanisms of Estradiol Involved in Malignant Progression. Animals 11, 608, Feb 2021;

4. Feline J. Mammary tumours in the cat: size matters, so early intervention saves lives May;15(5):391–400, 2013;
5. Kaszak I., Ruszczak A., Kanafa S., Kacprzak K., Król M., Jurka P. Current biomarkers of canine mammary tumors, 29;60 (1): 66, Oct 2018;
6. MacEwen E.G., Harvey H.J., Patnaik A.K., et al. Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer. J Biol Response Mod 4(4):418–26, Aug;1985;
7. Mantzoros C., Petridou E., Dessypris N. Adiponectin and breast cancer risk. J Clin Endocrinol Metab . 89(3):1102–7, Mar 2004;
8. Mulligan R.M. Mammary cancer in the dog: a study of 120 cases. 36 (9): 1391–6, 1975;
9. Owen L.N. A comparative study of canine and human breast cancer. 2 (4):257–75, Oct–Dec 1979;
10. Rasotto R., Berlato D., Goldschmidt M.X., Zappulli V., Prognostic Significance of Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes: An Observational Cohort Study of 229 Cases 54 (4):571–578, Jul 2017;
11. Salas Y., Márquez A., Diaz D., Romero L., Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Diagnosed during the Period 2002–2012: A Growing Animal Health Problem 18;10 (5), May 2015;
12. Tesi M., Millanta F., Poli A., Mazzetti G., Pasquini A., Panzani D., Rota A., Vannozzi I., Role of body condition score and adiponectin expression in the progression of canine mammary carcinomas, 6:265–271, 2020;
13. White R., Manual of Small Animal Oncology. BSAVA, Cheltenham.1991г;
14. Добсон Д., Бейкон Н., Мелланби Р. Онкология собак и кошек, 2017 г;
15. Митрохина Н., Клинико- морфологическая характеристика опухолей молочных желез у мелких домашних животных. 2016 г.

НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СОБАК

Романова Светлана Евгеньевна,
ветеринарный врач-онколог,
Клиника VetCity

Опухоли молочной железы (ОМЖ) собак являются наиболее распространенными новообразованиями, на долю которых приходится почти половина всех опухолей, диагностированных у сук. Приблизительно 41% до 53% ОМЖ являются злокачественными [20, 27]. Большинство ОМЖ имеют эпителиальное происхождение, и они были тщательно исследованы [8]. Однако мало что известно о саркомах молочной железы собак (СМЖ), которые представляют собой злокачественные опухоли, возникающие в мезенхимальной ткани молочной железы. Согласно гистологической классификации опухолей молочных желез собак, опубликованной в 2011 году, злокачественные мезенхимальные ОМЖ включают в себя: остеосаркому (Рис.1), хондросаркому, фибросаркому (Рис. 2), гемангиосаркому [9]. Считается, что они имеют плохой прогноз и, следовательно, представляют собой большую проблему в ветеринарной практике [9, 20, 25]. Также были описаны и другие типы СМЖ собак, например, липосаркома, периваскулярные саркомы и опухоли из оболочек периферических нервов (PNST/PWT). К злокачественным неэпителиальным новообразованиям молочной железы собак относится и мастоцитомы. В данной статье не будут описываться доброкачественные мезенхимальные новообразования, веретенноклеточные эпителиальные новообразования, а также злокачественные смешанные новообразования, такие как карциносаркома. Также в некоторых главах будет описан личный опыт автора статьи.

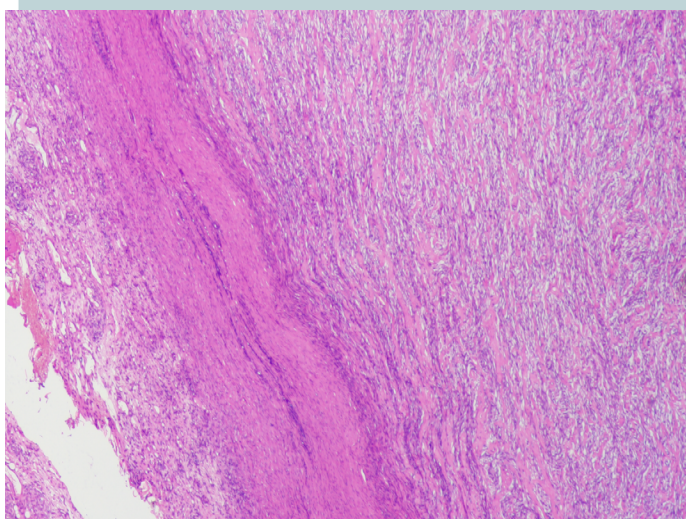


Рис. 1. Остеосаркома молочной железы, местно-инвазивная. Новообразование умеренной/высокой клеточности, состоит из опухолевых клеток веретеновидной формы, собранных, чаще, в тяжи, редко в пучки и завитки. Гематоксилин-эозин, 1×10 .

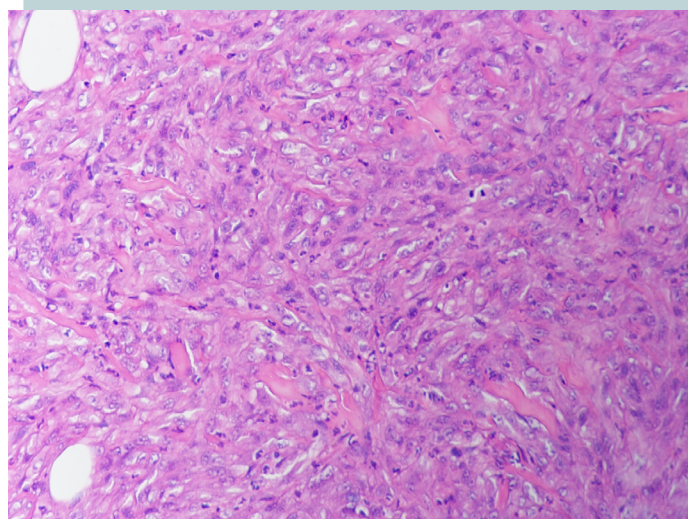


Рис. 2. Фибросаркома молочной железы. Новообразование плотной клеточности, состоит из клеток веретеновидной формы, собранных в переплетающиеся пучки и погружены в умеренный волокнистый матрикс. Гематоксилин-эозин, 1×20 .

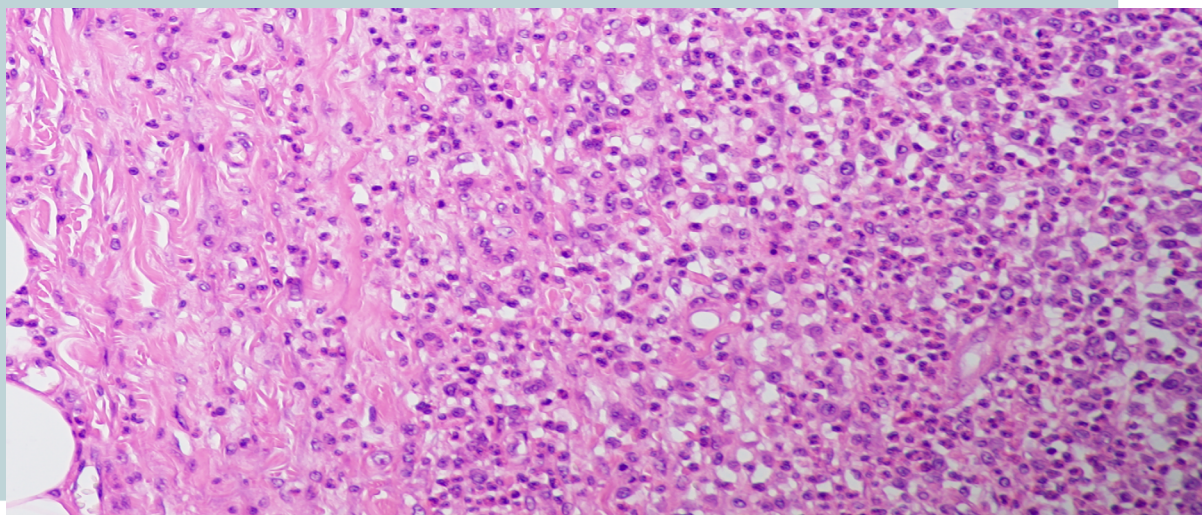


Рис. 3. Мастоцитомы молочной железы. Новообразование умеренной/высокой клеточности, состоящее из опухолевых клеток округлой формы, собранных в пласты и реже корды, поддерживаемые предсуществующей стромой. Опухолевые клетки имеют хорошо различимые границы. Гематоксилин-эозин, 1×20 .

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ О СМЖ

СМЖ встречаются гораздо реже, чем карциномы. По разным источникам частота встречаемости СМЖ составляет 5–16,7% от всех новообразований молочных желез и 13–40% от злокачественных ОМЖ [6, 18, 26]. В одном исследовании соотношение сарком к карциномам составило 1:18 (34/616) [6]. СМЖ чаще диагностируются у собак, чем у людей, где СМЖ составляют менее 1% злокачественных опухолей молочной железы [22]. Обсуждаемые опухоли очень редки, они остаются плохо изученными, и большинство опубликованных исследований СМЖ включают отчеты о случаях или эксперименты, выполненные на небольшом количестве образцов [6]. Неясно, возникают ли СМЖ из миоэпителиальной ткани, подвергшейся неопластическим изменениям, из внутридолевой соединительной ткани или из ранее существовавших доброкачественных смешанных опухолей. Происхождение мезенхимальных опухолей и мезенхимальных элементов (в частности, хрящей и костей) в молочной железе обсуждается уже много лет. Некоторые авторы предположили, что мезенхимальные компоненты происходят из миоэпителиальных клеток [7] или плюрипотентных стволовых клеток [12]. Исследователи гистогенеза СМЖ исследовали экспрессию промежуточных микрофиламентов. Результаты показывают экспрессию различных типов промежуточных филаментов и указывают на то, что большинство опухолей молочной железы собак произошли из стволовых клеток [10]. Все СМЖ, независимо от их гистологического типа, демонстрировали экспрессию Vimentin в сочетании с отсутствием иммунореактивности к Cytokeratin, что указывает на то, что они произошли из мезенхимальных стволовых клеток [10]. Наиболее высокая экспрессия Vimentin наблюдалась в фибросаркоме и остеосаркоме молочных желез. Экспрессия Ki67 значительно коррелировала со степенью гистологической злокачественности СМЖ, с наиболее высокими показателями у низкодифференцированных сарком [6]. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) играет важную роль в точной постановке диагноза в случае веретенноклеточных новообразований молочных желез. Так, в одном исследовании указали, что диагноз, основанный на срезе, окрашенном гематоксилин-эозином, отличался от диагноза после ИГХ в 75% случаев злокачественных веретенноклеточных ОМЖ собак. По результатам данного исследования, 11 опухолей первоначально были диагностированы как фибросаркомы молочной железы на основании морфологии. После проведения ИГХ это число сократилось всего до 1 случая. Согласно морфологии, были идентифицированы 11 миоэпителиальных новообразований, с характерными признаками для PNST/PWT. После проведения ИГХ эти случаи были переквалифицированы как злокачественная миоэпителиома (n=5), карцинома и злокачественная миоэпителиома (n=2), PNST/PWT (n=2) и недифференцированная саркома (n=2) [1].

СМЖ характерны для пожилых собак, средний возраст встречаемости колеблется от 9 до

11 лет [6,18]. Считается, что СМЖ чаще наблюдаются у собак средних и крупных пород, в том числе Немецкая овчарка, Ротвейлер, Сенбернар, Золотистый ретривер, Лабрадор ретривер, Доберман пинчер. Чаще всего новообразования выявляются в последних пакетах молочных желез, характерен большой размер новообразований среднее 11 см (разброс от 1,5 см до 25 см). Биологическое поведение и прогнозы во многом зависят от гистологического типа СМЖ и будут обсуждаться далее в каждом случае отдельно. Так как среди СМЖ наиболее распространены фибросаркома и остеосаркома, предполагаются неблагоприятные прогнозы с высокой частотой рецидивирования и метастазирования. В одном исследовании из 45 собак с СМЖ 41 собака была эвтаназирована в связи с неоперабельностью, рецидивом или изъяслением/воспалением новообразования. У большинства животных регистрировались регионарные или отдаленные метастазы. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) с момента постановки диагноза до смерти составила 10 месяцев (1,5–33 месяцев) [18].

ФИБРОСАРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Это вторая по частоте встречаемости опухоль среди всех СМЖ. По разным источникам частота встречаемости фибросаркомы составляет от 26–33% среди всех СМЖ, уступая только остеосаркомам. Фибросаркомы необходимо дифференцировать от злокачественных миоэпителиом, веретенноклеточных карцином и PNST/PWT с помощью ИГХ.

Клинических характеристик опухолевого узла при фибросаркоме в литературе не описано. По опыту автора, фибросаркомы молочных желез характеризуются крупным размером, плотной консистенцией, образования часто не имеют четких границ роста и имеют инвазивный рост.

По литературным данным фибросаркома способна на лимфогенное и гематогенное метастазирование, а также характеризуется частым рецидивированием при неполном иссечении. Согласно Misdorp, W. с соавт., из 12 собак с фибросаркомой молочной железы, в 3 случаях регистрировались метастазы в регионарные лимфатические узлы, в 9 случаях метастазирование в легкие и по одному случаю метастазирование в печень и почки. СПЖ составила 8,2 месяца, из 13 собак 9 погибло вследствие ОМЖ [18]. Основным методом лечения – мастэктомия. Так как при мастэктомии рутинно не исследуются края иссечения, при получении диагноза фибросаркома молочной железы остаются большие вопросы о необходимости адьювантного лечения. На мой взгляд, необходимо придерживаться критериев, характерных для всех сарком мягких тканей: размер опухолевого узла, гистологическая степень злокачественности, наличие инвазивного роста. При наличии неблагоприятных критериев нужно рассмотреть облучение послеоперационной области. При наличии регионарного метастазирования можно использовать стандартные протоколы химиотерапии, как при фибросаркомах других локализаций. Данные рекомендации не являются истиной в последней инстанции и требуют проведения исследований.

ОСТЕОСАРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Внескелетная остеосаркома – злокачественное мезенхимальное новообразование, продуцирующее остеоид без первичного поражения периоста или кости. Остеосаркома является наиболее часто встречаемой СМЖ и наиболее частой локализацией при экстраскелетном поражении [30]. Частота встречаемости остеосаркомы молочной железы составляет около 1% среди всех ОМЖ. Наиболее часто встречается у пожилых собак, средний возраст составляет 10 лет [21]. Имеет половую предрасположенность, в одном исследовании большинство собак были самками, из них только 25% были стерилизованы. Отмечаются высокие риски развития остеосаркомы у беспородных собак, а также у Немецких овчарок и Миниатюрных пуделей [16].

Остеосаркома молочной железы чаще локализуется в двух каудальных пакетах молочных желез. Большинство новообразований имеют твердую консистенцию. Изъязвление или некроз наблюдались в 25% случаев. У тридцати пяти процентов наблюдался медленный рост в течение нескольких месяцев или лет с последующим быстрым увеличением в течение двух-четырех недель до операции. Средний размер новообразования 10 см (разброс от 2,5 до 32 см) [16].

Остеосаркома молочной железы характеризуется преимущественно гематогенным метастазированием, метастазирование в регионарные лимфатические узлы встречается реже. Сообщалось, что частота поражения регионарных лимфатических узлов у собак с СМЖ была ниже (24%), чем у собак с карциномами молочной железы (от 52% до 68%) [19].

Прогноз для собак с остеосаркомой молочной железы считается неблагоприятным. СПЖ составляет 90 дней, и 65% собак погибли вследствие метастазирования в легкие [16]. В другом исследовании СПЖ составила 9,5 месяцев, и 100% собак погибли вследствие основного заболевания [11]. Собаки с поражением каудальных пакетов молочных желез имеют лучшие прогнозы, чем собаки с поражением краниальных пакетов. Была выявлена тенденция к тому, что собаки с меньшим размером новообразований живут дольше, чем собаки с большими опухолями. Предыдущее исследование показало значительную разницу в показателях выживаемости при увеличении размера опухоли [14]. Основным методом лечения является мастэктомия в сочетании с адьювантной химиотерапией. В одном исследовании животные получали адьювантную химиотерапию цисплатином или доксорубицином в монорежиме с 3-недельным интервалом. СПЖ собак, не получавших химиотерапию, составила 33 дней против 146 дней собак получавших адьювантное лечение [15].

ХОНДРОСАРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Внескелетные формы хондросаркомы крайне редки у собак и встречались в уретре, мочевом пузыре, сердце, перикарде, языке, почках, печени, брюшной стенке, трахее, легких, легочной артерии, сальнике, подкожных тканях и тканях молочной железы, гортани, кишечнике и забрюшинном

пространстве [24]. Частота встречаемости внескелетной хондросаркомы составляет от 1% до 13% от хондросарком других локализаций [24]. В ретроспективном исследовании 537 собак со злокачественными новообразованиями молочной железы частота встречаемости хондросаркомы составила всего 0,18% [17].

Средний возраст собак с внескелетными хондросаркомами составляет около 14 лет. Хондросаркомы собак, как правило, растут медленно и имеют низкую частоту метастазирования, варьирующуюся от 0% до 20,5% [5, 21]. Метастазы в легкие и местная инвазия не были задокументированы при хондросаркомах молочной железы собак

В настоящий момент опубликован единственный клинический случай хондросаркомы молочной железы у собаки с описанием опухолевого образования. При физикальном осмотре молочных желез наблюдалось крайне плотное и безболезненное бугристое образование, локализованное в правом каудальном пакете молочной железы. Максимальный диаметр составлял 8 см, без признаков воспаления, изъязвления или патологических выделений [25].

Мастэктомия является единственным методом лечения при хондросаркомах молочной железы. В предыдущем клиническом случае у собаки не отмечалось рецидивирования или метастазирования в течение 2 месяцев в послеоперационном периоде [25]. Лечение людей с внескелетной мезенхимальной хондросаркомой в настоящее время состоит из радикального хирургического удаления опухоли. Обычно встречаются местные рецидивы и метастазы, при этом СПЖ колеблется от 11 месяцев до 10 лет [4].

ЛИПОСАРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Липосаркомы — это редкие злокачественные опухоли, происходящие из липобластов и липоцитов у пожилых собак. Они являются локально инвазивными с низким метастатическим потенциалом. Места метастазирования включают легкие, печень, селезенку и кости. Липосаркомы не возникают в результате злокачественной трансформации липом. Обычно липосаркомы локализуются в подкожной клетчатке, особенно вдоль брюшной полости и конечностей, но могут также возникать в других первичных локализациях, таких как кости, селезенка и молочные железы [3]. Липосаркома гистологически классифицируется как высокодифференцированная, миксоидная и плеоморфная. Плеоморфная липосаркома имеет наибольший метастатический потенциал [30].

Прогноз при липосаркомах хороший, СПЖ после широкого хирургического иссечения составляет 1188 дней, при маргинальном иссечении или эксцизионной биопсии СПЖ составляет 649 дней и 183 дня, соответственно [30]. Хирургическое вмешательство остается методом выбора при саркомах мягких тканей в целом, а полезность химиотерапии и лучевой терапии не оценивалась [23].

Данные о липосаркоме молочной железы собак крайне скудны. Имеется описание единичного клинического случая: некастрированной 14-лет-

ней самке пуделя выполнили регионарную мастэктомию, по гистологии подтверждена плеоморфная липосаркома. Через 2 года возник рецидив, post mortem выявили метастазы липосаркомы в лимфоузлы и гонадостромальную опухоль яичника. По ИГХ липосаркомы отмечалась положительная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона [23]. Рецепторы как эстрогена, так и прогестерона часто экспрессируются в определенных подгруппах сарком мягких тканей человека, включая липосаркомы, что позволяет предположить возможную роль этих рецепторов в патогенезе, а также эффективность эндокринной терапии липосаркомы [13].

Также сообщалось об эффективности лечения липосаркомы и хондросаркомы молочной железы собак с использованием фотодинамической терапии на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) [29].

ГЕАНГИОСАРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Первичная гемангиосаркома может быть обнаружена в ткани молочной железы (не кожная или подкожная форма). Их гистопатологические особенности идентичны этим новообразованиям в селезенке и подкожной клетчатке [9]. Гемангиосаркома молочной железы имеет такое же агрессивное биологическое поведение, как и гемангиосаркома селезенки, с высоким гематогенным метастазированием и короткой продолжительностью жизни. Основным методом лечения является мастэктомия с адьювантной химиотерапией Доксорубицином и другими протоколами, разработанными для терапии гемангиосаркомы других локализаций [30].

Опухоли оболочек периферических нервов и периваскулярные саркомы молочной железы

В настоящий момент только в исследовании A. Alonso-Diez с соавт. были описаны 2 случая PNST/PWT, подтвержденных морфологией и ИГХ [1]. Кожные PNST возникают из клеток, происходящих из нервного гребня, таких как шванновские клетки, периневральные клетки или фибробласты. Гистологические особенности PNST могут напоминать PWT, следовательно, отличить PNST от PWT, является трудной задачей [28]. Они могут проявлять доброкачественное или злокачественное биологическое поведение. Клинические случаи PNST/PWT в молочной железе, описанные в статье A. Alonso-Diez с соавт., не проявляли агрессивного биологического поведения, ни у одного из животных не отмечалось рецидивирования или метастазирования новообразования [1].

В исследовании на собаках с PWTs различных локализаций частота местных рецидивов составила от 18% до 20,0%, несмотря на то что от 60% до 63% этих опухолей были удалены не полностью. Единственным прогностическим фактором местного рецидива был размер опухоли, причем вероятность местного рецидива в 7 раз выше при размере PWTs более 5 см [2].

МАСТОЦИТОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В тканях молочной железы, а также в карциномах молочной железы выявляются мастоциты, которые, вероятно, играют роль в прогрессировании рака вместе с другими клетками, составляющие опухолевое микроокружение. Иногда мастоциты выявляются в коже и подкожной клетчатке в проекции молочной железы, но не относящейся к ней. В литературе имеется единственное упоминание саркомы из тучных клеток у собаки, без дополнительных данных [18]. Автору статьи посчастливилось наблюдать уникальный клинический случай мастоцитомы, возникшей в ткани молочной железы, с метастазированием в добавочный лимфатический узел. Данный случай зарегистрирован у 9-летней некастрированной самки породы мопс. Обратились на прием к онкологу клиники VetCity в июле 2022 г. По осмотру отмечались новообразование MR2 диаметром 1 см, мягкое, с четкими границами, подвижное; новообразование MR3 диаметром 1 см, плотное, с четкими границами, подвижное; новообразование MR4 диаметром 3 мм, плотное, подвижное, узловое, рядом пальпируется новообразование диаметром 1 см, эластичное, подвижное, с четкими границами. Регионарные лимфатические узлы не пальпировались. По результатам визуальных методов исследования данных за отдаленное метастазирование не было. Был установлен клинический диагноз: новообразование молочной железы TNOMO I стадия. Была проведена унилатеральная мастэктомия справа.

По гистологическому заключению (патолог Маркина Анастасия Владимировна):

1. Молочная железа, MR2: мастоцитомы, возникшая в молочной железе (Рис. 3).

2. Добавочный лимфатический узел: ранний метастаз мастоцитомы (HN2), слабый – умеренный синусовый эритроцитоз и гемосидероз, слабое повышение количества эозинофилов.

Выполнено исследование на наличие мутации c-kit – мутации не обнаружено. ИГХ не проводилось. В дальнейшем пациент наблюдался и проходил лечение у другого онколога. Была проведена химиотерапия Винбластин-Ломустин 4 цикла. В послеоперационном периоде рецидива и метастазирования не отмечалось. В апреле 2023 была повторно прооперирована в связи с мастоцитомой, развившейся в другой локализации. К сожалению, информации о текущем состоянии животного автор не имеет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неэпителиальные новообразования молочной железы в основном представлены мезенхимальными новообразованиями и имеют редкую частоту встречаемости. Большинство СМЖ являются плохо изученными новообразованиями и представляют интерес для дальнейших исследований.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Автор выражает глубокую личную признательность патологу Любимовой Дарье Игоревне (клиника VetCity) за предоставление фотоматериалов патологических срезов новообразований и их описания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alonso-Diez, Á., Ramos, A., Roccabianca, P., Barreno, L., Pérez-Alenza, M. D., Tecilla, M., Peña, L. Canine Spindle Cell Mammary Tumor: A Retrospective Study of 67 Cases. *Veterinary Pathology*, 56(4):526–535, 2019;
2. Avallone G, Boracchi P, Stefanello D, et al. Canine perivascular wall tumors: high prognostic impact of site, depth, and completeness of margins, *Vet Pathol* 51:713–721, 2014;
3. Baez JL, Hendrick MJ, Shofer FS, et al.: Liposarcomas in dogs: 56 cases (1989–2000), *J Am Vet Med Assoc* 224:887–891, 2004;
4. Casadei R., Ricci M., Ruggieri P., Biagini R., Benassi S., Picci P., Campanacci M. Chondrosarcoma of the soft tissues: two different subgroups. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 73, 162–168, 1991;
5. Davis G.J., Holt D. Two chondrosarcomas in the urethra of a German shepherd dog. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 169–171, 2003;
6. Dolka, I., Sapiernyński, R., & Król, M. Retrospective study and immunohistochemical analysis of canine mammary sarcomas. *BMC Veterinary Research*, 9(1), 248, 2013;
7. Gama A, Alves A, Gärtner F, Schmitt F: p63: A novel myoepithelial cell marker in canine mammary tissues. *Vet Pathol* 40:412–420, 2003;
8. Gilbertson SR, Kurzman ID, Zachrau RE, Hurvitz HJ, Black MM. Canine mammary epithelial neoplasms: Biological implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Vet Pathol*, 20:127–142, 1983;
9. Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R., & Zappulli, V. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology*, 48(1), 117–131, 2011;
10. Hellmén, E., & Lindgren, A. The Expression of Intermediate Filaments in Canine Mammary Glands and Their Tumors. *Veterinary Pathology*, 26(5), 420–428, 1989;
11. Hellmén, E., Bergström, R., Holmberg, L., Spångberg, I.-B., Hansson, K., & Lindgren, A. Prognostic Factors in Canine Mammary Tumors: A Multivariate Study of 202 Consecutive Cases. *Veterinary Pathology*, 30(1), 20–27, 1993;
12. Hellmén E, Moller M, Blankenstein MA, Andersson L, Westermarck B. Expression of different phenotypes in cell lines from canine mammary spindle-cell tumours and osteosarcomas indicating a pluripotent mammary stem cell origin. *Breast Cancer Res Treat*, 61:197–210, 2000;
13. Ingram, D.R., Dillon, L.M., Lev, D.C., Lazar, A., Demicco, E.G., Eisenberg, B.L., Miller, T.W. Estrogen receptor alpha and androgen receptor are commonly expressed in well-differentiated liposarcoma. *BMC Clin. Pathol.* 14, 42, 2014;
14. Kurzman ID, Gilbertson SR. Prognostic factors in canine mammary tumors. *Sem Vet Med Surg* 1:25–31. 1986;
15. Kuntz, C., Dernel, W., Powers, B., & Withrow, S. Extraskelletal osteosarcomas in dogs: 14 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 34(1), 26–30, 1998;
16. Langenbach, A., Anderson, M., Dambach, D., Sorenmo, K., & Shofer, F. Extraskelletal osteosarcomas in dogs: a retrospective study of 169 cases (1986–1996). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 34 (2), 113–120, 1998;
17. Martins F., Tamaso E., Guerra J.L. Retrospective review and systematic study of mammary tumors in dogs and characteristics of the extracellular matrix. *Brazilian Journal of Research Animal Science*, 39, 38–42, 2002;
18. Misdorp, W., Cotchin, E., Hampe, J. F., Jabara, A. G., & von Sandersleben, J.: Canine Malignant Mammary Tumours I. Sarcomas. *Veterinary Pathology*, 8 (2), 99–117, 1971;
19. Misdorp W, Hart AA. Canine mammary cancer. II. Therapy and causes of death. *J.: Sm Anim Pract* 20:395–404, 1979;
20. Misdorp W: Tumors of the mammary gland. In *Tumours in domestic animals*. 4th edition. Edited by Meuten DJ. Iowa, USA: Iowa State Press; 575–606, 2002;
21. Patnaik, A. K. Canine Extraskelletal Osteosarcoma and Chondrosarcoma: a Clinicopathologic Study of 14 Cases. *Veterinary Pathology*, 27 (1), 46–55, 1990;
22. Pollard SG, Marks PV, Temple LN, Thompson H.H. Breast sarcoma: a clinicopathological review of 25 cases. *Cancer*, 66:941–944, 1990;
23. Polinas, M., Burrari, G. P., Marras, V., Ariu, R., Zedda, M. T., Pau, S., & Antuofermo, E. Co-occurrence of a metastatic mammary liposarcoma and an ovarian sex-cord stromal tumor in a dog. *Research in Veterinary Science*, 109, 157–160, 2016;
24. Popovitch C.A., Weinstein M.J., Goldsxhmidt M.H., Shofer F.S. Chondrosarcoma: a retrospective study of 97 dogs (1987–1990). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 30, 81–85, 1994;
25. Serin G., A. Aydogan. Chondrosarcoma in the mammary gland of a bitch: a case report. *Veterinari Medicina*, 54, (11): 543–546, 2009;
26. Sleenckx, N., de Rooster, H., Veldhuis Kroeze, E., Van Ginneken, C., & Van Brantegem, L. Canine Mammary Tumours, an Overview. *Reproduction in Domestic Animals*, 46 (6), 1112–1131, 2011;
27. Sorenmo K: Canine mammary gland tumors. *Vet Clin Small Anim* 33:573–596, 2003;
28. Teixeira S, Amorim I, Rema A, et al. Molecular heterogeneity of canine cutaneous peripheral nerve sheath tumors: a drawback in the diagnosis refinement. *In Vivo*, 30 (6):819–827, 2016;
29. Turna, O., Baykal, A., Sozen Kucukkara, E., Ozten, O., Devenci Ozkan, A., Guney Eskiler, G., Lim, H. S. Efficacy of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in different subtypes of canine mammary gland cancer cells. *Lasers in Medical Science*, 2022;
30. Vail D., Thamm D., Liptak J. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Sixth edition. Saunders Elsevier, 842 p. 2020.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КОШЕК И СОБАК

Бибина И.Ю., ветеринарный врач-онколог
УНТЦ «Ветеринарный госпиталь»
(СГАУ им Н.И.Вавилова), г. Саратов

Опухоли молочных желез (ОМЖ) являются одними из часто встречающихся опухолей кошек и собак. На их долю у собак приходится более 70% всех типов рака, из них 50% злокачественные и половина из этих опухолей дают метастазы. При этом, по нашим исследованиям и по мнению Добсон Дж., Ласцеллес Д. [15], метастатические поражения у кошек (более 80%) встречаются гораздо чаще. И это связано с высокой степенью злокачественности, агрессивным биологическим поведением, высоким риском метастазирования [18].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Чрезмерная экспрессия или мутация генов может способствовать появлению ОМЖ. В одном исследовании 35% случаев ОМЖ у собак имеет повышенную экспрессию гена *c-erbB-2/HER2* (эпидермальный фактор роста) [4]; в другом исследовании отмечалась мутация гена *p53* (ген опухолевой супрессии/ противоопухолевый ген) в 17% случаев ОМЖ у собак [10].

Нарушение экспрессии некоторых белков и ферментов может способствовать росту и развитию ОМЖ у собак. В одном исследовании (Doge) обнаружена повышенная экспрессия фермента ЦОГ-2 в 24% доброкачественных и 56% злокачественных ОМЖ.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Раковые клетки имеют ряд способностей, одной из которых является метастазирование – способность злокачественных опухолей распространяться и расти в отдаленных органах [15]. Метастазирование является фатальным признаком рака [3]. Важно определить локализацию метастазирования, поскольку оно может оказывать большее влияние на организм, чем первичный очаг опухоли [10].

Боль играет значимую роль в возникновении метастазов. Исследования на людях с раком показали, что адекватная анальгезия в периоперационном периоде, снижает восприимчивость к рецидивам опухоли и метастазам, поскольку боль индуцирует подавление клеточного иммунитета и повышенную продукцию ангиогенных факторов роста. Изменения, вызванные хирургической травмой, могут способствовать развитию опухоли посредством стимуляции микрометастазов [7, 8, 12].

Рак молочной железы метастазирует лимфогенным и гематогенным путями. Обычно опухоли метастазируют по венам. Артериальное метастазирование крайне редко, т.к. артерии выделяют молекулы, подавляющие ферменты опухолевых клеток, а также при попадании опухолевых клеток в артериолы, происходит артериостаз и дальнейшее прохождение опухолевых клеток невозможно. Метастазы чаще всего определяются в регионарных лимфатических узлах, легких, печени [6, 8], кожи, преимущественно в области регионарного лимфооттока; реже метастазы – в селезенке, поч-

ке, надпочечниках, сердце, головном мозге, костях [20].

Диссеминированный РМЖ диагностируется у 16% животных при первичном поступлении, из них метастазы в легких выявлены в 64,3% случаев, в кожу – в 21,7%, в парааортальные лимфатические узлы и в кости – в 7% случаев [20].

Диссеминированный РМЖ диагностируется у 25% кошек уже при первичном поступлении. На момент постановки диагноза заболевание часто является метастатическим, хотя метастазы могут быть микроскопическими, при этом медиана выживаемости составляет не более одного месяца [6]. У кошек, в 70-80% случаев, при гематогенном метастазировании, преимущественно обнаруживается поражение плевры, влекущее за собой изменение проницаемости ее капилляров, нарушение циркуляции лимфы, скопление жидкости в плевральной полости и развитие опухолевого плеврита (до 63,4%), реже метастазы в легких (16,6% случаев), а в 20% случаев множественные кожные метастазы определяются на внутренней поверхности бедра [8, 12, 19]. Однако, по мнению других авторов, при вскрытии у 76% кошек обнаружены метастазы в легкие и у 40% – в плевру, у 93% кошек имеются один или несколько очагов метастазирования (лимфатические узлы, легкие, плевра, печень) [5].

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Верифицированное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при первичном поступлении диагностируется у 58% кошек и у 42% собак. Не существует связи между размером лимфатического узла и наличием метастазов [6].

Учитывая анатомическое строение системы лимфообращения собак, опухоли, локализованные в 1-й, 2-й и 3-й парах молочных желез, метастазируют в подмышечные и добавочные аксиллярные лимфатические узлы. При локализации процесса в 4-й и 5-й парах молочных желез, метастазы поражают паховые лимфатические узлы. В редких случаях при локализации опухоли в 3-й паре молочных желез можно диагностировать поражение паховых лимфатических узлов [20].

Кошки имеют четыре пары молочных желез: 2 пары краниальных и 2 пары каудальных молочных желез. Лимфа от краниальных пар молоч-

ных желез течёт в подмышечные лимфатические узлы, а от каудальных — в поверхностные паховые лимфатические узлы. В некоторых случаях, лимфа может течь в двух направлениях — в сторону подмышечного и пахового лимфатических узлов, а также в краниальный средостенный лимфатический узел [7].

Метастазы в сторожевой лимфатический узел имеют важное прогностическое значение, как у людей, так и у животных [9]. Метастазирование в паховые лимфоузлы может привести к отеку конечностей (тазовые конечности). Метастазы могут распространяться в срамные и внутренние подвздошные лимфатические узлы, вызывая давление и стеноз толстой кишки. Состояние лимфоузлов характеризует степень диссеминации рака по организму: если лимфоузлы чисты, то отсутствуют и отдалённые метастазы.

По данным некоторых авторов, среднее время выживания кошек с гистологически подтвержденными метастазами в лимфатических узлах составляет семь месяцев по сравнению с 18 месяцами у кошек без метастазов в лимфатических узлах. Аналогично, у кошек мужского пола с раком молочной железы лимфатическая инвазия также является негативным прогностическим фактором, при этом, по мнению Fan T.M., среднее время выживания составляет 195 дней против 863 дней без метастазов в лимфатических узлах, соответственно [5]. Однако, по нашим данным, у котиков даже без лимфатической инвазии время выживания ограничивается более короткими сроками жизни.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ В ЛЕГКИЕ

Чаще метастазы выявляются в легких, поскольку они функционируют как «фильтр» для крови, поступающей из разных тканей и анатомических областей.

Основными способами диагностики метастазов в легких являются рентгенологическое исследование и компьютерная томография. В 13,8% случаев чувствительность рентгенографического исследования не позволяет диагностировать образования диаметром менее 0,5 см [7]. Метастатические очаги имеют более высокую плотность по сравнению с легочной тканью, поэтому на снимках они более светлого цвета (рисунок 1).

При гематогенном распространении они преимущественно расположены в наружных и нижних отделах легких хаотично. Лимфогенные метастазы в легкие обычно мелкие, их много, и они расположены вдоль границ между легочными долями, возле плевры [7].

У 70-80% кошек поражение плевры и опухолевый плеврит (рисунок 2, 3) являются наиболее опасным проявлением метастатического рака молочной железы. Метастазы в легких могут быть слишком малы – размером с просыаное зернышко, поэтому рентгенографический метод исследования, выявляя наличие жидкости в грудной полости, зачастую не позволяет выявить метастатические поражения [12].

Опухолевый плеврит (рисунок 4) развивается на поздних стадиях заболевания практически у



Рис. 1. Метастазы лёгких у собаки

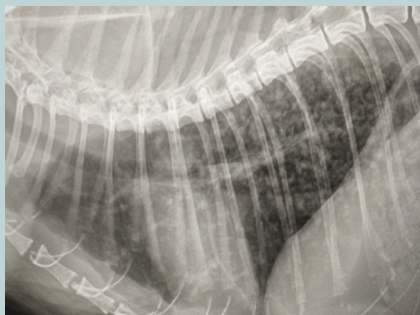


Рис. 2, 3. Метастатическое поражение лёгких у кошки



Рис. 4. Метастатический плеврит у кошки

всех кошек и определяет крайне неблагоприятный прогноз при резком снижении продолжительности жизни до нескольких недель [8, 12]. Клинические проявления опухолевого плеврита у кошек аналогичны с таковыми у человека [12].

Кожные метастазы ОМЖ являются редкими проявлениями и составляют от 1% до 5% всех кожных поражений [2]. Обычно располагаются недалеко от первичной злокачественной опухоли. Могут быть единичные и множественные.

Метастазы опухолей в кожу встречаются в поздний период развития болезни. Их появление ассоциируется с агрессивной злокачественной опухолью и плохим прогнозом. Чаще всего диагностируются уже после того, как поставлен диагноз «рак молочной железы» (рисунок 5).

У кошек язвенный дефект кожи наблюдался у 46,6% кошек при опухолях размером >3 см (рисунок 6), и всегда ассоциирован с плохим прогнозом [20].



Рис. 5. Эритематозное изъязвленное метастазирование в кожу



Рис. 6. Воспаленное изъязвленное метастазирование в кожу над опухолью

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ В КОЖУ

Кожные метастазы ОМЖ являются редкими проявлениями и составляют от 1% до 5% всех кожных поражений [2]. Обычно располагаются недалеко от первичной злокачественной опухоли. Могут быть единичные и множественные.

Метастазы опухолей в кожу встречаются в поздний период развития болезни. Их появление ассоциируется с агрессивной злокачественной опухолью и плохим прогнозом. Чаще всего диагностируются уже после того, как поставлен диагноз «рак молочной железы» (рисунок 5).

У кошек язвенный дефект кожи наблюдался у 46,6% кошек при опухолях размером >3 см (рисунок 6), и всегда ассоциирован с плохим прогнозом [20].

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ В ПЕЧЕНИ

По данным Вилковыского И.Ф., первичные опухоли печени встречаются крайне редко: около 1% всех онкологических заболеваний. Метастатическое поражение печени составляют 20% от всех новообразований печени в то время, как при аутопсии выявляют на порядок больше. Чаще встречаются из рака молочных желез у сук в возрасте от 8 до 12 лет [14].

Высокая частота метастазирования в печень объясняется высоким печеночным кровотоком, двойным кровоснабжением (через печеночную артерию и воротную вену), наличием фагоцитирующих купферовских клеток, местных гуморальных факторов и свойства мембран эндотелиальных клеток [14].

Метастазы при раке молочной железы возникают в других органах в более позднем периоде болезни. В связи с принятием решения владельцем об эвтаназии на поздней стадии болезни другие метастатические поражения нам уже не удастся зафиксировать.

ВЫВОДЫ

ОМЖ являются одними из наиболее распространенных новообразований.

Метастазы чаще всего определяются в регионарных лимфатических узлах, легких, печени.

Рак молочной железы у кошек особенно агрессивен, обладает высоким метастатическим потенциалом; чаще всего поражаются регионарные лимфатические узлы и легкие, плевра. Диагностика метастатических поражений плевры при РМЖ должна проводиться комплексно: анамнез, клиническая симптоматика, рентгенографическое исследование, цитологическое исследование плеврального выпота.

Рак молочной железы у собак чаще всего метастазирует в лимфатические узлы, на втором месте лёгкие. По размеру, плотности, подвижности лимфатического узла можно предполагать возможное метастазирование. Однако, для дифференциации реактивной гиперплазии от метастатического поражения необходимо гистологическое исследование лимфатического узла с выявлением в нем клеток, аналогичных клеткам рака в молочной железе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Choi H., Na H., Lee S. et al. Cutaneous metastasis of mammary gland tumor in a dog: a case report. *Korean Journal of Veterinary Research*. 2022; 2.
2. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and treatment of Canine Mammary Tumors. Submitted May 23rd 2011, Accepted June 20th 2011.
3. Dore M, Lanthier I, Sirois J: Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors, *Vet Pathol* 40; 2003: 207-212.
4. Dutra AP, Granja NVM, Schmitt FA et al: C-erbB-2 expression and nuclear 1673-1681.
5. Fan T.M. Malignant mammary tumors: Biologic behavior, prognostic factors, and therapeutic approach in cats. *Veterinary medicine*, 2006; 6.
6. Petrucci G., Henriques J., Gregório H. et al. Metastatic feline mammary cancer: prognostic factors, outcome and comparison of different treatment modalities – a retrospective multicentre study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2020; 1-8.
7. Raharison F., Sautet J. Lymph drainage, of the mammary glands in female cats. *J Morphol*. 2006; 267:292-299.
8. Soare M., Condrut E., Dinescu G. et al. Liver metastases in mammary carcinoma in female dogs: case study. *Veterinary Medicine Faculty*, 2012. N. 105.
9. Soutani C., Patsikas M. N, Karayannopoulou M. et al. Assessment of sentinel lymph node metastasis in canine mammary gland tumors using computed tomographic indirect lymphography. *Vet Radiol Ultrasound*. 2017. Vol. 58. P. 186-196.
10. Wakui S, Muto T, Yokoo K et al: Prognostic status of p53 gene mutations in canine mammary carcinoma, *Anticancer Res* 21; 2001: 611-616.
11. Waters D. J., Honeckman A., Coley D. M et al. Skeletal Metastasis in Feline Mammary carcinoma. *Journal of the American Hospital Association*. 1998; 34 (2).
12. Yakunina M. N., Treshalina E. M. Systemic taxotere chemotherapy for metastatic tumor pleurisy in cats with spontaneous breast cancer. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2011. Vol. 150, N 5.
13. Алимova Т. А., Кумекбаева Ж. Ж. Диагностика метастатического плеврита при раке молочной железы на примере клинического случая заболевания у кошки. *VetPharma*. 2018; 1.
14. Вилковский И.Ф. Клинико-морфологические особенности первичных и метастатических новообразований печени у собак, Москва; 2010.
15. Добсон Дж., Ласцеллес Д. Онкология собак и кошек, Москва: Аквариум; 2017.
16. Квиникадзе Р.Д. Современные возможности химиотерапии у больных раком молочной железы с метастазами в печень. *Журнал экспериментальной, клинической и профилактической медицины*. 2013; 9.
17. Трофимцов Д. В, Вилковский И. Ф. и соавторы Онкология мелких домашних животных, Москва: издательский дом «НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА»; 2017.
18. Трофимцов Д.В., Кузнецова А.Л. Химиотерапия в ветеринарной клинике, Москва: DELBR; 2021.
19. Фомичева Д.В., Тимофеев С.В., Трещалина Е.М. Особенности метастазирования рака молочной железы у кошек. *Российский ветеринарный журнал* 2007; 2: 30-32.
20. Якунина М.Н. Рак молочной железы у собак и кошек. *Vetpharma*. 2011; 2: 64 – 70.

ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СОБАК И КОШЕК

Кузьминская Виктория Александровна,
ординатор отделения онкологии
«Белый Клык»

Опухоли молочной железы (ОМЖ) часто встречаются у собак и кошек и являются наиболее распространенными новообразованиями у половозрелых самок. ОМЖ является третьей по распространенности опухолью у кошек женского пола (после опухолей кожи и лимфомы) [9]. Как и у собак, ОМЖ встречается преимущественно у кошек среднего и пожилого возраста. Злокачественные опухоли крайне редко встречаются у собак моложе 5 лет. [15]

Встречаемость ОМЖ у собак, по различным статистическим данным, составляет от 50% до 70% всех опухолей в группе интактных самок. [6,7] Недавнее исследование выявило сильную прямую корреляцию между размером и злокачественностью. Большинство (98%) небольших опухолей у собак (< 1 см) были доброкачественными, но риск злокачественности возрастал постепенно с каждой категорией размеров, и 50% всех опухолей > 3 см были злокачественными.[15]

В настоящее время уровень заболеваемости ОМЖ в США ниже, чем в большинстве других стран благодаря распространенной практике овариогистерэктомии (ОГЭ) в молодом возрасте [2]. У собак и кошек воздействие гормонов яичников в раннем возрасте имеет решающее значение при возникновении ОМЖ [8].

Определение типа опухоли путем гистологического исследования биопсийного образца должно быть основой для всех последующих этапов ведения онкологического пациента.

Стадирование определяет степень местного поражения, наличие или отсутствие регионарных или отдаленных метастазов.

Поскольку каждый онкологический случай уникален с медицинской точки зрения, методы диагностики будут различаться в каждом конкретном случае. Некоторые являются рутинными, другие же используются в исключительных случаях.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика начинается с оценки анамнеза и факторов, предрасполагающих к развитию ОМЖ. Имеется три основных звена, играющих важную роль в риске развития ОМЖ:

1. Возраст.
2. Гормональное воздействие.
3. Порода.

Питание и ожирение также оказывают канцерогенное воздействие, но в меньшей степени.

Чаще всего на первичном приеме невозможно оценить длительность присутствия образования, однако скорость роста полезна для определения прогноза. Все опухоли должны быть измерены и описаны, а дренирующие лимфатические узлы (ЛУ) (подмышечные, паховые) должны быть тщательно пальпируемы и, при необходимости, исследованы путем проведения биопсии. Часто встречаются множественные опухоли (рис.1): в одном из исследований 60% кошек имели более одной ОМЖ [5]. У животных, с ранее поставленным диагнозом ОМЖ, особенно при локальном удалении, важно оценить оставшиеся молочные пакеты, поскольку возможно появление опухолей de novo.

Цитологическое исследование дренирующих ЛУ является эффективным и чувствительным методом для определения метастазирования, хотя и не используется в рутинной практике. Корреляция между цитопатологией и гистопатологией ex vivo составляет от 68% до 93%, а чувствительность и специфичность цитологического исследования

для диагностики злокачественной ОМЖ составляют 88% и 96% соответственно [3,11,13]. Цитология может использоваться для дифференциации доброкачественных и злокачественных первичных опухолей, является относительно недорогой, простой в применении и более быстрой, но для постановки окончательного диагноза используется гистологическое исследование. При ОМЖ предоперационная биопсия часто не проводится, а сама хирургия становится частью эксцизионной биопсии. В сомнительных случаях кожных образований, относящихся к молочной железе, тонкоигольная биопсия (ТИБ) позволяет провести дифференциальную диагностику между другими опухолями (липомы, мастоцитомы) [1]. Также цитологический метод используется для диагностики воспалительной карциномы. Воспалительные карциномы молочной железы представляют собой редкую, но клинически важную подгруппу ОМЖ. Таким пациентам может быть легко поставлен ошибочный диагноз мастита или тяжелого дерматита, потому что вместо отдельных четко очерченных опухолей вся молочная цепь может быть отеочной, изъязвленной, гиперемированной и болезненной. Воспалительные карциномы молочной железы редко встречаются у кошек, а клиническая картина и исход аналогичны описанным у собак.

Минимальный набор лабораторных исследований может включать в себя общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БХ) для вы-

явления сопутствующих заболеваний и противопоказаний к хирургии. Во второй половине жизни пациента могут потребоваться дополнительные исследования, такие как общий анализ мочи для оценки функции почек, исследование уровня Т4 (кошки). Важно учитывать, что кошки, попавшие на прием с ОМЖ, чаще возрастные и, как правило, опухоли злокачественны, поэтому необходимо тщательное обследование перед планированием операции и возможной химиотерапии. Собаки до 5 лет редко имеют злокачественные образования; при диагностике на ранней стадии и наличии небольших опухолей они, вероятно, системно здоровы.

Ультразвуковое исследование брюшной полости повсеместно применяется для поиска метастазов в диагностике онкологических заболеваний. УЗИ опухолевой ткани молочной железы в В-режиме и доплерографии обладают лишь умеренной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования злокачественности. При этом, ультразвук с контрастированием и эластография становятся все более популярными. При использовании эластографии наблюдается разница в жесткости и эластичности (качественная и количественная оценка) злокачественных и доброкачественных опухолей (при повышенной жесткости в злокачественных опухолях) [4, 14].

Для выявления легочных метастазов необходимо сделать рентгенограммы грудной клетки, предпочтительно 3 снимка (вентро-дорсальная, латеральная правая и левая проекции) [3].

Компьютерная томография (КТ) грудной полости с контрастом обеспечивает на 40% более чувствительное сканирование, чем рентгенография грудной клетки [3,13]. При выборе диагностических методов важно учитывать, что отдаленные метастатические очаги могут быть локализованы в ЛУ, печени, легких и костях [12]. В том числе, КТ брюшной полости с контрастом может быть полезно у пациентов, подозрительных в отношении метастатического поражения или при планировании операции, однако реже чем УЗИ применяется в практике, ввиду дороговизны и недоступности в большинстве клиник.

Проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) сердца является обязательным для всех питомцев, планирующих хирургию или анестезию при проведении КТ. Данное исследование, в том числе важно при подборе химиотерапии, если она потребуется (доксорубициновая кардиотоксичность у собак).

Картирование сторожевых ЛУ позволяет определить, какие ЛУ дренируют опухоль, следовательно, наиболее подвержены риску метастазирования [16]. Клинически нормальные ЛУ могут быть трудно идентифицированы у собак с ОМЖ, так как подмышечные ЛУ часто не пальпируются, а поверхностные паховые ЛУ располагаются глубоко от пятой МЖ в паховой жировой складке. Кроме того, у многих собак имеется более одной опухоли, поэтому несколько ЛУ могут представлять собой дренирующие лимфатические узлы. Количество вариаций лимфатического дренажа увеличивается при неопластических изменениях. Именно по-

этому анатомическая выборка близлежащих ЛУ может оказаться недостаточной, однако прогностическая ценность картирования сторожевых ЛУ для собаки в настоящее время неизвестна [17]. Первое описание картирования сторожевых ЛУ было сделано у кошек почти 30 лет назад [10,16,18].

ВЫВОДЫ

Так как рак часто является заболеванием пожилых животных, то в период, когда отношения между владельцем и животным наиболее прочны, благополучный исход для всех сторон в значительной степени зависит от хорошей коммуникации между всеми участниками процесса. Большая осведомленность врача о происходящем в организме процессе позволяет выстроить максимально продуктивное взаимодействие с владельцем, избежать конфликтных ситуаций и врачебных ошибок.

Таким образом, в связи с риском метастазирования, связанным с ОМЖ, перед началом лечения настоятельно рекомендуется провести стадирование, особенно если гистологически не подтверждено доброкачественное образование [16].



Рис. 1. ОМЖ у собаки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassali GD, Gobbi H, Malm C, et al.: Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours, *Cytopathology* 18:191–196, 2007.
2. Dorn CR, Taylor DO, Schneider R, et al. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *J Natl Cancer Inst* 1968;40:307–318.
3. Eberle N, Fork M, von Babo V, et al.: Comparison of examination of thoracic radiographs and thoracic computed tomography in dogs with appendicular osteosarcoma, *Vet Comp Oncol* 9:131–140, 2011.
4. Feliciano, M.A.R.; Uscategui, R.A.R.; Maronezi, M.C.; Simões, A.P.R.; Silva, P.; Gasser, B.; Pavan,

L.; Carvalho, C.F.; Canola, J.C.; Vicente, W.R.R. Ultrasonography methods for predicting malignancy in canine mammary tumors. *PLoS ONE* 2017, 12, e0178143. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version]

5. Hayes AA, Mooney S: Feline mammary tumors, *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 15:513–520, 1985.

6. Merlo DF, Rossi L, Pellegrino C, et al.: Cancer incidence in pet dogs: findings of the animal tumor registry of genoa, Italy, *J Vet Intern Med* 22:976–984, 2008

7. Moe L: Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds, *J Reprod Fertil Suppl* 57:439–443, 2001.

8. Overlay B, Shofer FS, Goldschmidt MH, et al.: Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma, *J Vet Intern Med* 19:560–563, 2005.

9. Owens L: Classification of tumors in domestic animals, ed 1, Geneva, 1980, World Health Organization.

10. Pereira CT, Rahal SC, de Carvalho Balieiro JC, et al.: Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered? *Anat Histol Embryol* 32:282–290, 2003

11. Rossmeisl JH: Maximizing local access to therapeutic deliveries in glioblastoma. Part V: Clinically relevant model for testing new therapeutic approaches. In De Vleeschouwer S, editor: *Glioblastoma*. Brisbane, Codon Publications, 2017, pp 405–425.

12. Rutteman G, Withrow SJ, MacEwen EG: Tumors of the mammary gland. In Withrow SJ, MacEwen EG, editors: *Small animal clinical oncology*, ed 3, Philadelphia, 2001, WB Saunders.

13. Simon D, Schoenrock D, Nolte I, et al.: Cytologic examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome, *Vet Clin Pathol* 38:521–528,

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У КОШЕК

Е. Андреус-Жигалко,
ветеринарный врач-патолог
ВПЦ «Pathnostics», г. Красногорск

Опухоли молочных желез у кошек (ОМК) весьма распространены и занимают около 20% в структуре всех опухолей у самок данного вида животных [10]. Большинство ОМК (80–95%) являются карциномами и имеют высокую способность метастазировать в лимфатические узлы [29]. Только небольшая часть злокачественных ОМК обладает менее агрессивным биологическим поведением. Среди доброкачественных образований наиболее распространенными считаются фибroadеноматозные изменения, а также гиперплазии/дисплазии морфологических единиц молочных желез, появление которых напрямую связано с гормональными нарушениями.

Гистологическое исследование биоптатов опухолей данной локализации, полученных после проведения хирургического иссечения, считается «золотым стандартом» в диагностике ОМК.

По литературным данным известно, что медиана общей выживаемости напрямую зависит от ряда прогностических факторов. К основным гистологическим факторам прогноза ОМК относятся: гистологический тип опухоли; гистологическая оценка степени дифференцировки; патологический размер опухоли; наличие лимфоваскулярной инвазии; статус регионарных лимфоузлов [2,11,14,22].

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ ТИП ОПУХОЛИ

Морфологический диагноз является важнейшим шагом в диагностике ОМК, поэтому должен выполняться в соответствии с системой классификации для обеспечения точной оценки параметров, позволяющих спрогнозировать биологическое поведение опухоли [7]. На сегодняшний день ОМК классифицируются согласно рекомендациям ВОЗ с некоторыми недавно предложенными изменениями. Для опухолей молочных желез в целях стандартизации предложено использование термина «карцинома» вместо «аденокарцинома». Это связано, прежде всего с тем, что злокачественные опухоли молочных желез могут быть представлены весьма разнообразными паттернами роста (например, карцинома *in situ*), в отличие от других аденокарцином, которые сохраняют паттерн присущий железистым опухолям [29].

Злокачественные ОМК менее гетерогенны, если сравнивать с такими же у собак, и представлены одним типом клеток (люминальным эпителием) без хорошо развитого миоэпителиального компонента (Рис.1). Наиболее часто встречающимися ОМК являются тубулярная/тубуло-папиллярная и солидная карциномы [27]. Описанные «комплексные» ОМК, и затем переклассифицированные в протоковую аденому/карциному, не имеют пролиферации миоэпителиальных клеток, как это есть у собак, и состоят из трубчатых структур и гнезд люминальных эпителиальных клеток, окруженные кубическими/веретеновидными миоэпителиальными клетками с положительной иммунореакцией к calponin и p63 [16,24,27]. В исследовании Seixas et al. было показано, что такие опухоли являются наименее злокачественными и имеют средний период выживаемости, составляющий 32,5 месяца [22].

Самыми агрессивными ОМК считаются солидная и микропапиллярная инвазивная карциномы [23]. Солидная карцинома имеет худший прогноз

в сравнении с простыми карциномами. Кроме того, было показано, что микропапиллярная инвазивная карцинома имеет значительно более короткую медиану выживаемости в 4 месяца и безрецидивную выживаемость в 5 месяцев в сравнении с простыми карциномами. Микропапиллярная инвазивная карцинома у кошек тоже обладает агрессивным биологическим поведением с медианой выживаемости в 10 месяцев и безрецидивной выживаемостью в 7,5 месяцев [9].

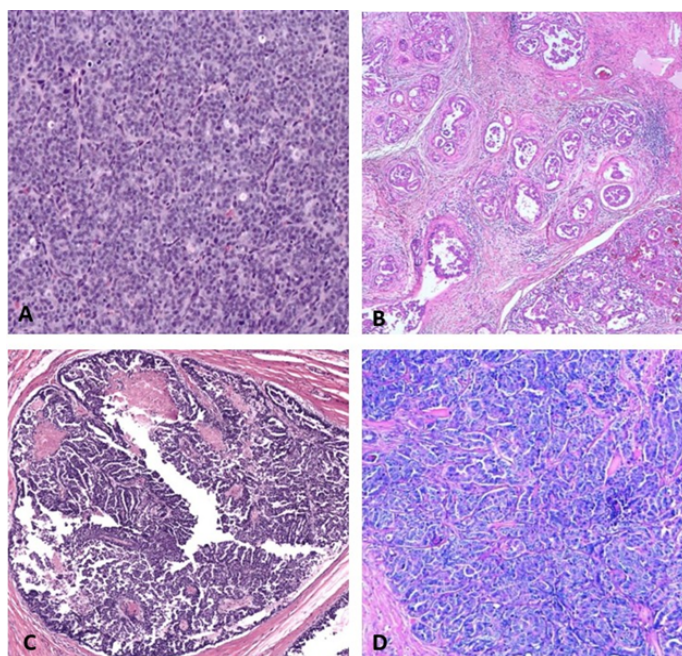


Рис.1. Молочная железа, кошка, 10х, окраска ГЭ.
А. Солидная карцинома;
В. Микропапиллярная инвазивная карцинома;
С. Внутрипротоковая папиллярная карцинома;
D. Тубуло-папиллярная карцинома.

система градирования	гистологические признаки	баллы	
ЭЭ, ЭЭММ, ПЭЭ	Формирование трубочек:		
	•занимают большую часть опухоли (>75%)	1	
	•представлены в умеренной степени (10 – 75%)	2	
	•малое количество или отсутствуют (>10%)	3	
ЭЭ, ЭЭММ	Ядерный полиморфизм:		
	•маленькие, правильные, однотипные ядра	1	
	•умеренно увеличенные в размере, вакуолизированы, вариабельны	2	
	•везикулярный хроматин с выраженной вариабельностью размера и формы	3	
ЭЭ, ЭЭММ, ПЭЭ	Количество митозов:		
	ЭЭ	ЭЭММ, ПЭЭ	
	0 – 8	0 – 50	1
	9 – 16	51 – 70	2
	≥17	≥71	3
только ПЭЭ	Лимфоваскулярная инвазия:		
	отсутствует		0
	присутствует		1
только ПЭЭ	Ядерная форма:		
	атипичные ≤5%		1
	атипичные 6 – 25%		2
	атипичные >25%		3
общий балл	степень	комментарии	
3 – 5	I	хорошо дифференцированная	
6 – 7	II	умеренно дифференцированная	
8 – 9 или 8-10 (ПЭЭ)	III	плохо дифференцированная	

Таб. 1. Системы градирования (степени дифференцировки), применяемые для оценки инвазивных карцином у кошек: система Элстона и Эллиса (ЭЭ), система Элстона и Эллиса с модифицированным количеством митозов (ЭЭММ), пересмотренная система Элстона и Эллиса (ПЭЭ)

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Оценка степени дифференцировки совместно с оценкой размера опухоли и статуса лимфатических узлов считаются прогностически значимыми для опухолей груди у женщин и молочных желез у собак [19,20]. В одном из исследований было показано, что степень дифференцировки является независимым прогностическим фактором для ОМК [21].

В настоящее время известно о 4 системах оценки степени дифференцировки, однако до сих пор ветеринарные патологи не пришли к согласию о том, какая из них должна использоваться для злокачественных ОМК.

Самой распространенной и часто используемой является система Элстона и Эллиса (ЭЭ), которая также известна как Ноттингемская система. Данная система считается «золотым стандартом» оценки инвазивности опухолей груди у женщин [6]. Система анализирует карциному относительно трех параметров: процента сформированных трубчатых структур, субъективно оцениваемого на малом увеличении (10x) микроскопа; степени ядерного полиморфизма, которая рассматривается на большом увеличении (40x) в менее дифференцированных и/или в более инвазивных участках опухоли, обычно по периферии; и митотической активности в 10 полях зрения при 40x (2,37мм²). Далее суммируются полученные данные за каждый параметр и вычисляется общий балл, соответствующий определенной степени (Табл.1). Широкое использование этой системы ветеринарными патологами объясняется прежде всего тем, что ОМК представляет подходящую модель для изучения особо агрессивных опухолей груди у человека [15].

В системе Элстона и Эллиса с модифицированным количеством митозов (ЭЭММ), разработанной Миллсом, митотические фигуры подсчитываются в 10 последовательных полях на высоком увеличении по периферии опухоли в участках с наибольшей пролиферативной активностью [15]. Параметр, учитывающий митотическую активность в ЭЭ, был модифицирован с целью обеспечения ее широкого диапазона и высоких значений, наблюдаемых при ОМК (Табл.1). Первоначально в исследовании пороговое значение митотической активности составляло ≥ 5 и ≥ 7 митозов в 10 полях зрения (2,21мм²), которое учитывало среднее количество митозов, полученное при анализе представленной популяции. Однако, у Dagher et al. пороговые значения, которые составили ≥ 34 и ≥ 67 митозов, были адаптированы с учетом площади в мм², занимаемой 10 полями зрения (3,02мм²), а также в соответствии с ROC-кривой для 2-летней общей выживаемости кошек, включенных в исследование [5].

В пересмотренной системе Элстона и Эллиса (ПЭЭ), также разработанной Миллсом, предусматривается анализ формы ядра вместо оценки ядерного полиморфизма, как это было в оригинальной системе ЭЭ (Табл.1) [15]. На большом увеличении (40x) оцениваются отклонения от гладко-

го контура ядра и/или округлой/овальной формы, которые могут включать складчатость, угловатость, насечки и амебоподобную форму. Также в эту систему вводится оценка лимфоваскулярной инвазии (Рис.2).

Наконец в новой трёхступенчатой системе Миллса находят свое отражение совершенно новые параметры, основанные на гистологических критериях, имеющих независимую прогностическую значимость, таких, как лимфоваскулярная инвазия, митотическая активность и форма ядра (Табл.2)

Необходимость в пересмотре классической системы ЭЭ заключалась по большей мере в том, что опухоли, имеющие степень дифференцировки I, были мало представлены во многих исследованиях, а процентное соотношение карцином со степенью II и III нерезко отличалось [2,14]. В то время, как система Миллса продемонстрировала существенную разницу медианы общей выживаемости для всех степеней (31, 14 и 8 месяцев для степени I, II и III соответственно). Dagher et al. считают, пороги митотической активности нуждаются в самостоятельной валидации в каждой отдельной лаборатории прежде, чем они будут использоваться с прогностической целью. Поскольку система ЭЭ успешно использовалась в течение долгого времени для оценки ОМК, то ей не стоит пренебрегать и она может быть использована совместно с новой системой Миллса [5].

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ РАЗМЕР ОПУХОЛИ

Как известно, клинический размер опухоли, являющийся параметром системы TNM, считается неблагоприятным прогностическим фактором и обратно пропорционален выживаемости. В более ранних исследованиях [12,17] размер опухоли рассматривался как постоянная переменная, однако в некоторых из них не указывалось как производились его измерения (онкологом, до фиксации операционного материала или после его проводки). В исследовании Wejer et al. было продемонстрировано, что измерение диаметра опухоли является независимой прогностической переменной [26].

Первоначально термин «патологический размер опухоли» был введен Zappulli et al., под которым подразумевался самый большой диаметр карциномы, измеренный в миллиметрах до заливки ткани в парафин или непосредственно на гистологическом слайде [27]. Совсем недавно в работе Dagher et al. пороговое значение патологического размера опухоли (pT), составляющее 20 мм, показало себя прогностически значимым в отношении общего периода выживаемости совместно с патологическим статусом лимфоузла и гистологической степенью дифференцировки в качестве независимых переменных [5].

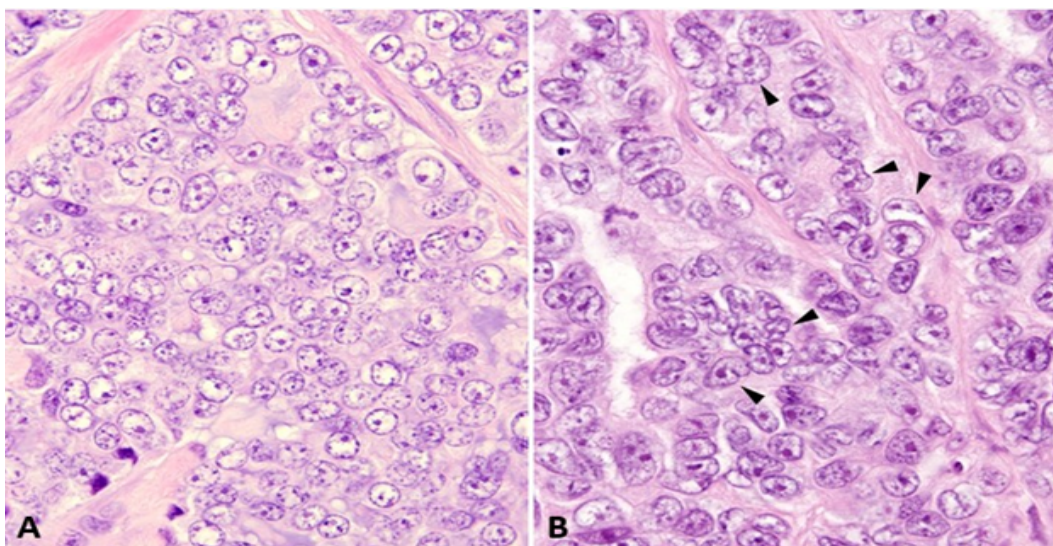


Рис.2. Молочная железа; кошка, карцинома.

А. Пример низкого количества ядер атипичной формы (≤5% атипичных ядер);

В. Пример высокого количества ядер атипичной формы (>25% атипичных ядер),

включающие имеющих отклонения от ровного контура ядра или округлой/овальной формы ядра такие, как насечки, угловатость, сморщенность или амёбовидная морфология;

указаны стрелками. Фото из Mills et al.,2015 [15]

гистологические признаки		баллы	
Лимфоваскулярная инвазия а:			
Отсутствует		0	
Присутствует		1	
Форма ядра b:			
атипичные ≤5%		0	
атипичные >5%		1	
Митотическая активность с:			
≤62		0	
>62		1	

общий балл	степень дифференцировки	медиана выживаемости (мес.)	выживаемость в течении 18 мес., %
0	I (хорошо дифференцирована)	31	82
1	II (умеренно дифференцирована)	14	37
2-3	III (плохо дифференцирована)	8	18

а Каждый признак оценивается, а полученные баллы суммируются. Отсутствие лимфоваскулярной инвазии, атипичная форма ядра ≤5%, и кол-во митозов ≤62 соответствует степени I (общее кол-во баллов 0).

Наличие хотя бы одного из признаков: лимфоваскулярная инвазия, атипичная форма ядра >5%, или кол-во митозов >62 соответствует степени II (общее кол-во баллов 1). Если имеются любые 2 или все 3 признака, присваивается степень III (общее кол-во баллов 2-3).

б Атипичная форма ядра включает любые отклонения от ровного контура ядра или округлой/овальной формы ядра такие, как насечки, угловатость, сморщенность или амёбовидная морфология, оцениваемые на большом увеличении (40x) в менее дифференцированных и/или наиболее инвазивных участках опухоли. Кол-во ядер, имеющих атипичную форму, выражается в процентах от общего количества ядер в данном поле зрения (Рис.2)

с Суммированное количество митозов в последовательных 10 полях зрения (2,37мм²) в наиболее митотически активных участках.

Таб.2. Новая система градирования (степени дифференцировки) инвазивных карцином у кошек по Миллсу



Школа постдипломного образования ветеринарных врачей им. В. Н. Митина
на базе ветеринарной 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.

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

- ✓ теоретические модульные курсы с двухнедельной практической стажировкой в профильном отделении «Биоконтроля»;
- ✓ авторы и преподаватели курсов – врачи с обширной ежедневной практикой;
- ✓ возможность проживания в хостеле клиники во время обучения.

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

mitin.pro
+7 (495) 260-33-35

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА

При ОМК патологический статус лимфоузла (pN), определяемый при помощи рутинной гистологической окраски, а также при помощи ИГХ исследования, тесно связан с онко-специфической выживаемостью. pN характеризуется отсутствием или наличием метастатических очагов в региональном лимфоузле. Такие метастазы можно разделить на три субкатегории, в зависимости от их размеров: макрометастазы (более 2 мм); микрометастазы (от 0,2 мм до 2 мм) и изолированные клетки (около 200 клеток или менее 0,2 мм) [30]. Каждая из субкатегорий имеет различную прогностическую ценность. У кошек с инвазивными карциномами в 25% случаев регистрируются метастазы в лимфоузел, что ассоциировано с меньшим периодом общей выживаемости (менее 9 месяцев), и считающиеся независимым прогностическим фактором [5,15,22].

НАЛИЧИЕ ЛИМФОВАСКУЛЯРНОЙ ИНВАЗИИ

В ветеринарной медицине оценка статуса дренирующего лимфоузла при карциномах молочной железы часто не представляется возможной в связи с тем, что они не удаляются рутинно [4]. Для анализа регионарного распространения опухоли можно использовать наличие/отсутствие лимфоваскулярной инвазии (LVI), поскольку обнаружение опухолевых эмбол в лимфатических сосудах тесно ассоциировано с метастазированием в лимфатический узел (Рис.3). В гуманной медицине придерживаются строгих критериев для оценки LVI (Табл.3) [3].

Кошки, с диагностированными карциномами молочных желез, в 25-53% имеют лимфоваскулярную инвазию [21]. У женщин с инвазивными карциномами груди LVI связана с сокращенным периодом выживаемости, частыми рецидивами и низкой онко-специфической выживаемостью [19], что также было продемонстрировано у кошек [22]. В новой системе Миллса лимфоваскулярная инвазия представлена в качестве одного из параметров. Однако, согласно одному из исследований, именно лимфоваскулярная инвазия представляет уязвимость данной системы, поскольку относится к гистологическому стадированию ОМК, т.е. описывает распространенность опухоли в пределах хозяина, нежели – к гистологической степени дифференцировки, которая отражает дифференцировку клеток, их пролиферацию и атипичность [5].

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА СТАДИРОВАНИЯ

Клиническое стадирование TNM, предложенное Owen L.N. [17] и адаптированное McNeil et al. [13], имеет высокую прогностическую ценность для анализа выживаемости, однако система, оценивающая гистологическую распространенность опухолевого процесса (т.е. описание местной, регионарной и отдаленной распространенности), долгое время отсутствовала.

В 2002 Preziosi et al. [18] предложил трёхступенчатую систему, учитывающую гистологические

критерии и включающую: стадию 0 (ОМК in situ); стадию I (инвазивная ОМК, pN-, LVI-); стадию II (инвазивная ОМК, pN+, LVI+). В этом исследовании у группы из 33 кошек, наблюдающиеся в течение 2 лет после хирургического лечения и не имеющие отдаленных метастазов на момент диагностирования опухоли, ОМК была ассоциирована со значительным снижением периода общей выживаемости.

Chocteau et al. предложили свою версию систему гистологического стадирования [4], вдохновленную системой для оценки опухолей груди, которая разграничивает карциному in situ и инвазивную карциному, учитывает размер опухоли и гистологически определяет метастазы в лимфоузле. Данная гистологическая система стадирования включает: стадию 0 (карцинома in situ, окруженная непрерывным слоем p63+ окрашенными миоэпителиальными клетками); стадию I (инвазивная ОМК, pT1 ≤20mm, pN0-pNX, LVI-); стадию II (инвазивная, pT2 >20mm, pN0-pNX, LVI-); стадию IIIA (инвазивная ОМК, pT1, pN+ и/или LVI+); стадию IIIB (инвазивная ОМК, pT2, LVI+ и/или pN+).

Карцинома in situ молочной железы является злокачественным эпителиальным образованием, которое не выходит за пределы базальной мембраны в окружающую ткань железы [8]. У кошек частота встречаемости такой карциномы составляет от 1,6% до 18,8% от всех карцином железы, включенных в серию исследований [14, 18]. Два гистологических типа, описанных Zappulli et al. у кошек (протоковая и внутрипротоковая папиллярная карциномы), могут соответствовать карциноме in situ, поскольку окружены непрерывным монослоем миоэпителиальных клеток [28]. В некоторых сомнительных случаях, для определения непрерывного слоя миоэпителиальных клеток можно использовать метод ИГХ. Как правило, такие клетки положительно окрашиваются в отношении p63, CK5, calponin, SMA-а. У женщин неинвазивные опухоли груди ассоциированы с более чем 98% общей выживаемости в течение 10 лет и с низкой частотой метастазирования [3].

Медиана общей выживаемости, согласно дан-

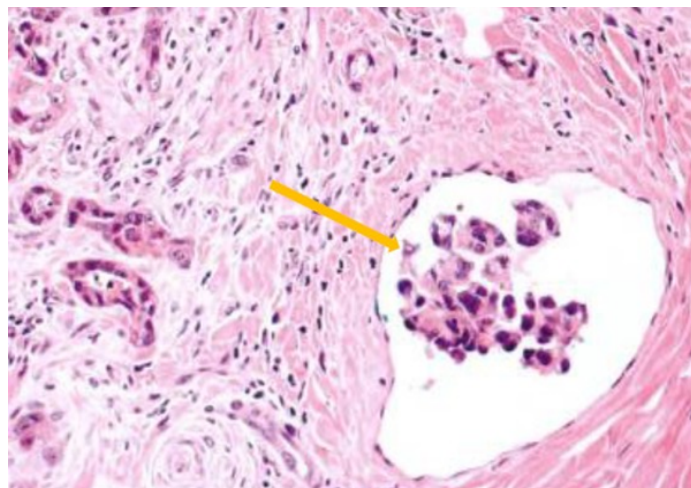


Рис.3. Молочная железа, кошка, лимфоваскулярная инвазия, окраска ГЭ. В лимфатическом сосуде, выстланном эндотелиальными клетками, обнаруживаются скопления неопластических эпителиальных клеток; указано желтой стрелкой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Avallone G, Rasotto R, Chambers JK, et al. Review of Histological Grading Systems in Veterinary Medicine. *Veterinary Pathology*. 2021;58(5):809–828.
2. Castagnaro M, Casalone C, Bozzetta E, et al. Tumour grading and the one-year post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *J Comp Pathol*. 1998;119:263–275.
3. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol*. 2007;18:1632–1640.
4. Chocteau F, Boulay MM, Besnard F, Valeau G, Loussouarn D, Nguyen F. Proposal for a Histological Staging System of Mammary Carcinomas in Dogs and Cats. Part 2: Feline Mammary Carcinomas. *Front Vet Sci*. 2019 Nov 7;6:387.
5. Dagher E, Abadie J, Loussouarn D, Campone M, Nguyen F. Feline Invasive Mammary Carcinomas: Prognostic Value of Histological Grading. *Veterinary Pathology*. 2019;56(5):660–670.
6. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403–410.
7. Faratian D. Systems pathology. *Breast Cancer Res*. 2010;12(suppl 4):S4.
8. Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R, Zappulli V. Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet Pathol*. (2011) 48:117–31.
9. Gregório H, Pires I, Seixas F, et al. Mammary invasive micropapillary carcinoma in a male cat: Immunohistochemical description and clinical follow-up. *Acta Vet Hung*. 2012;60:257–261.
10. Hayes AA, Mooney S. Feline mammary tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1985;15(3):513–520.
11. Ito T, Kadosawa T, Mochizuki M et al. Prognosis of

ной системе, составила 999 дней (2 года и 8,8 мес.) для стадии 0; 545 дней (1 г. и 5,9 мес.) для стадии I; 355 дней (11,6 мес.) для стадии II; 372 (12,2 мес.) для стадии IIIA; 175 дней (5,7 мес.) для стадии IIIB.

Средний период безрецидивной выживаемости составил: 1484 дней (4 года и 0,8 мес.) для стадии 0; 496 дней (1 г. и 4,3 мес.) для стадии I; 366 дней (12 мес.) для стадии II; 473 дня (1 г. и 3,5 мес.) для стадии IIIA; 273 дня (7,8 мес.) для стадии IIIB.

Нерезкие отличия между стадией II и стадией IIIA объясняются прежде всего тем, что параметр pNX был слишком представлен, т.е. не было возможным оценить дренирующий лимфоузел. Вероятнее всего, как считают авторы, если бы лимфоузлы рутинно удалялись и направлялись на исследование, то значительная часть опухолей со стадией II была бы переквалифицирована в стадию IIIB. Тем не менее, данная пятиступенчатая система гистологического стадирования применима для оценки инвазивных ОМК и имеет значимую прогностическую ценность [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для исследования злокачественных ОМК гистологическое и ИГХ исследования являются единственными приемлемыми методами. Цитологическое исследование не является методом выбора при ОМК.

Из-за отсутствия единой системы оценки степени дифференцировки рекомендуется использовать классическую систему Элстона и Эллиса совместно с новой системой Миллса [1].

Вместе с биоптатом молочной железы необходимо обязательно направлять лимфоузлы для исследования.

Оценка патологического размера опухоли, как важного прогностического фактора, должна проводиться совместно с параметрами (т.е. pN и LVI), значимыми для гистологической системы стадирования, предложенной Chocteau et al [4].

Таб.3. Критерии оценки лимфоваскулярной инвазии (LVI)

1	Лимфоваскулярную инвазию следует оценивать за пределами инвазивной карциномы. Чаще всего LVI можно обнаружить в пределах 1 мм от края карциномы.
2	Опухолевые эмболы, как правило, никогда точно не совпадают с контурами пространства, в котором лежат. Для сравнения, карциномы с артефактом ретракции, мимикрирующие под LVI, обычно всегда совпадают с такими контурами.
3	Необходимо идентифицировать эндотелиальные клетки, выстилающие пространство, в котором обнаружены опухолевые клетки.
4	В сомнительных случаях эндотелиальная выстилка должна быть подтверждена с помощью ИГХ (LMO2, CD34, vW)

malignant mammary tumor in 53 cats. *J Vet Med Sci.* 1996;58(8):723–726.

12. MacEwen EG, Hayes AA, Harvey HJ, et al. Prognostic factors for feline mammary tumors. *J Am Vet Med Assoc.* 1984;185:201–204.

13. McNeill CJ, Sorenmo KU, Shofer FS, Gibeon L, Durham AC, Barber LG, et al. Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *J Vet Intern Med.* (2009) 23:123–9.

14. Millanta F, Calandrella M, Vannozzi I et al. Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance. *Vet Rec.* 2006;158(24):821–824

15. Mills SW, Musil KM, Davies JL, et al. Prognostic value of histologic grading for feline mammary carcinoma. *Vet Pathol.* 2015;52(2):238–249.

16. Misdorp W, Else RW, Hellme'n E, et al. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. In: World Health Organization, ed. *International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals.* Second ser. Vol 7. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology; 1999:11–56.

17. Owen LN. Veterinary Public Health Unit & WHO Collaborating Center for Comparative Oncology. In: editor LN Owen. *TNM Classification of Tumors in Domestic Animals.* World Health Organization (1980).

18. Preziosi R, Sarli G, Benazzi C, Mandrioli L, Marcato PS. Multiparametric survival analysis of histological stage and proliferative activity in feline mammary carcinomas. *Res Vet Sci.* (2002) 73:53–60.

19. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12:207.

20. Rasotto R, Zappulli V, Castagnaro M, et al. A retrospective study of those histopathologic parameters predictive of invasion of the lymphatic system by canine mammary carcinomas. *Vet Pathol.* 2012;49:330–340.

21. Sarli G, Sassi F, Brunetti B, Rizzo A, Diracca L, Benazzi C. Lymphatic vessels assessment in feline mammary tumours. *BMC Cancer.* (2007)7:7.

22. Seixas F, Palmeira C, Pires MA et al. Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: a clinicopathological and survival analysis. *Vet J.* 2011;187(1):65–71.

23. Seixas F, Palmeira C, Pires MA, et al. Mammary invasive micropapillary carcinoma in cats: clinicopathologic features and nuclear DNA content. *Vet Pathol.* 2007;44:842–848. 24. Seixas F, Pires MA, Lopes CA. Complex carcinomas of the mammary gland in cats: pathological and immunohistochemical features. *Vet J.* 2008;176:210–215.

25. van la Parra RF, Peer PG, de Roos WK, Ernst MF, de Wilt JH, Bosscha K. A simple risk score to predict the presence of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node. *World J Surg.* (2014) 38:1070.

26. Weijer K, Hart AA. Prognostic factors in feline mammary carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1983;70(4):709–716.

27. Zappulli V, Rasotto R, Caliarì D, et al. Prognostic

Evaluation of Feline Mammary Carcinomas: A Review of the Literature. *Veterinary Pathology.* 2015;52(1):46–60.

28. Zappulli V, Caliarì D, Rasotto R, Ferro S, Castagnaro M, Goldschmidt M. Proposed classification of the feline “complex” mammary tumors as ductal and intraductal papillary mammary tumors. *Vet Pathol.* (2013) 50:1070–7.

29. Zappulli V, Pena L, Rasotto R, Goldschmidt MH, Gama A, Scruggs JL, Kiupel M. In: Kiupel M, ed. *Surgical Pathology of Tumors of Domestic Animals, Volume 2: Mammary Tumors.* Washington DC, C.L Davis Foundation; 2020: 119–120.

30. Nguyen F, Valeau G et al. Pathological nodal stage of feline invasive mammary carcinomas. DOI:10.1016/j.jcpc.2014.10.02

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У СОБАК

Трофимцов Д.В. ветеринарный врач
онколог-хирург, ВК «ГудВет»

Опухоли молочных желез являются наиболее частыми опухолями органов репродуктивной системы у собак. До сих пор основным методом лечения остается хирургическое вмешательство. Традиционно хирургическое вмешательство проводится в соответствии с лимфатическим дренажем молочных желез, однако до сих пор отсутствуют надежные доказательства того, какой объем хирургического вмешательства является оптимальным и приводит к наилучшему результату. Тем не менее, значимая часть опухолей молочных желез у собак имеет агрессивное биологическое поведение, приводя к появлению метастазов в лимфатических узлах, легких, печени и других органах. Соответственно часть пациентов помимо хирургического лечения будет нуждаться в проведении адъювантной химиотерапии для уменьшения вероятности этих неблагоприятных событий. В данной статье будут рассмотрены различные типы мастэктомий, используемых при опухолевых поражениях молочных желез у собак.

Размер опухоли, ее изъязвление, фиксация к нижележащим структурам, состояние лимфатических узлов и стадия заболевания являются сильными прогностическими факторами. У собак с диаметром опухоли более 3 см исход статистически значимо хуже по сравнению с собаками с опухолями меньшего размера [1-3]. Это подтверждается также данными о гистологическом переходе от доброкачественной к злокачественной опухоли с увеличением ее размеров [1]. Было установлено, что изъязвление является независимым предиктором плохого прогноза [4], а фиксация к нижележащим структурам значительно сокращает продолжительность безметастатического интервала [5]. Кроме того, полнота хирургических краев также является важным прогностическим фактором, поскольку чистые края приводят к лучшему исходу [4].

ВАРИАНТЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Лампэктомиа – удаление только опухоли, как правило, с незначительным захватом окружающих тканей.

Простая мастэктомия – удаление только пораженного сегмента молочной железы.

Регионарная мастэктомия – удаление пораженной железы и желез, имеющих общий лимфатический дренаж, с удалением соответствующих лимфатических узлов.

Рис. 1. Пациент с опухолью молочной железы.

Рис. 2. Шов после регионарной мастэктомии.

Унилатеральная мастэктомия – удаление всех сегментов молочной железы с одной стороны, с удалением пахового и подмышечных лимфатических узлов.

Радикальная мастэктомия – удаление всех сегментов молочной железы и соответствующих лимфатических узлов в одностороннем или двустороннем порядке.

К ВОПРОСУ ОБ ОПТИМАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ДОЗЕ

Лимфатическая система является основным путём метастазирования рака молочной железы у собак [6-8]. Лимфатические пути традиционно учитываются при принятии клинических решений при выборе соответствующей дозы хирургического вмешательства при опухолях молочной железы у собак. Поэтому часто можно увидеть рекомендации о проведении унилатеральной мастэктомии с лимфодиссекцией паховых и подмышечных лимфатических узлов даже при клинически небольших опухолях.

С другой стороны выполнение мастэктомии по лимфатическому пути иногда ставится под сомне-

ние из-за способности опухолевого заболевания изменять лимфатический дренаж, создавая ипсилатеральные и контралатеральные анастомозы, что может привести к не оптимальным результатам, даже при выборе максимально радикальной операции [9]. Поэтому у собак со злокачественными опухолями молочной железы, неясно, влияет ли выбор дозы хирургического вмешательства в зависимости от лимфатического дренажа на результаты лечения [10].

За последние 30 лет в медицине произошел сдвиг в практике лечения женщин с раком молочной железы, так как 60-80% вновь диагностированных случаев рака молочной железы поддаются широкому местному иссечению [11]. У некоторых женщин с раком молочной железы мастэктомия все еще выполняется из-за больших размеров опухоли, мультицентричности опухоли или невозможности достижения чистых хирургических краев после многократных резекций. У собак же до сих пор существует необходимость изучения вопроса о выборе наиболее простой процедуры, которая приведет к удалению всей неопластической и потенциально обсемененной ткани [10]. Кроме того, риск интраоперационных и послеоперационных осложнений выше при выполнении радикальной мастэктомии по сравнению с регионарной и его тоже следует учитывать, т.к. большинство наших пациентов гериатрические и имеют более одного заболевания [12]. С другой стороны небольшие опухоли молочной железы размером менее 3 см встречаются очень часто и составляют до 55% опухолей молочной железы при поступлении [13,14]. Это может привести к тому, что ветеринарные онкологи будут чаще выбирать менее радикальные варианты операций для этой группы пациентов.



Рис. 1. Пациент с опухолью молочной железы.



Рис. 2. Шов после регионарной мастэктомии.

Единых, надежных проспективных клинических исследований, которые бы уточнили объем или «дозу» хирургического иссечения для собак на данный момент нет. Поэтому разные школы онкологов по-разному относятся к объему проведения мастэктомии. Цель хирургического вмешательства должна быть определена в ходе стадирования и консультации с владельцем. Целью может быть удаление опухоли с чистыми краями (регионарная мастэктомия), паллиативная операция (лампэктомия при крупной опухоли) или же удаление опухоли с чистыми краями и предотвращение появления новых опухолей (унилатеральная мастэктомия). В нескольких исследованиях оценивался эффект хирургической дозы при опухолях молочной железы у собак. В проспективном рандомизированном исследовании, включающем 144 собак с нативными злокачественными опухолями, в котором сравнивались безрецидивная выживаемость (DFI) и время продолжительности жизни (OST) при проведении унилатеральной и простой мастэктомией, не выявлено значимых различий [15]. В ретроспективной серии случаев включающей 79 собак, пролеченных в одном учреждении, не обнаружено различий в DFI или OST в зависимости от типа проведенного хирургического вмешательства, будь то лампэктомия, локальная мастэктомия, регионарная мастэктомия с иссечением ЛУ или унилатеральная мастэктомия с иссечением ЛУ [16]. Однако относительный риск смерти от ОМЖ в течение первых 2 лет после операции был несколько выше у собак, которым была выполнена регионарная мастэктомия по сравнению с унилатеральной. регионарной мастэктомии по сравнению с унилатеральной мастэктомией [16]. Интересно, что в одном из исследований кри-

вые DFI и выживаемости были весьма схожими, что позволяет предположить, что у большинства собак, у которых наблюдались рецидивы, развились метастазы, а не новые опухоли; однако частота возникновения новых опухолей в этом исследовании не оценивалась [15].

Для животных с множественными ОМЖ необходимо проводить более обширные резекции, такие как регионарная мастэктомия, односторонняя унилатеральная мастэктомия или двусторонняя мастэктомия. Оценка края резекции имеет решающее значение для злокачественных ОМЖ, и при неполном иссечении следует выполнить дополнительную операцию. В одном ретроспективном исследовании продолжительность жизни собак с неполным гистологическим иссечением ОМЖ составила 15,5 месяцев против 22,8 месяцев у собак с полным гистологическим иссечением; и 70 дней против 872 дней, соответственно, в другом ретроспективном исследовании [17]. Элективная односторонняя или последовательная двусторонняя унилатеральная мастэктомия может быть целесообразной для молодых интактных сук с множественными ОМЖ, поскольку существует вероятность развития дополнительных опухолей [18]. Хирургическое иссечение является сомнительным методом лечения собак с воспалительной карциномой из-за глубокого диффузного микроскопического распространения кожного заболевания, значительной частоты метастазирования и возможной локальной коагулопатии тканей. Из 43 собак с воспалительной карциномой только три собаки были признаны пригодными для односторонней унилатеральной мастэктомии на основании результатов физикального обследования. Интересно, что две из этих собак также

получали адъювантную химиотерапию, и у всех трех были остаточные опухолевые клетки по краям операции [19].

В другом исследовании установлено, что доза хирургического вмешательства имеет большее значение. В этой серии случаев включающей 99 собак, всем интактным самкам была выполнена либо регионарная или унилатеральная мастэктомия по поводу одной ОМЖ с заранее неизвестной гистологией [20]. У 58% собак развилась новая опухоль в оставшейся ипсилатеральной ткани МЖ после регионарной мастэктомии. При этом вероятность развития ипсилатеральной опухоли была выше у тех собак, у которых первоначальная опухоль впоследствии была признана злокачественной. Авторы высказались за первоначальную одностороннюю унилатеральную мастэктомию для интактных собак с одной ОМЖ. Хотя в группе собак, получивших регионарную мастэктомию в 42% опухоль с другой стороны не развивалась, и в результате для них унилатеральная мастэктомия могла быть признана излишне радикальной [20]. Более агрессивный хирургический подход не влияет на развитие ОМЖ в контралатеральной молочной железе и не увеличивает продолжительность жизни, но снижает потребность в дальнейших операциях для лечения последующих опухолей в ипсилатеральной молочной железе, примерно у 60% собак. Однако следует отметить значительную частоту послеоперационных осложнений (77%) у собак, подвергшихся радикальной мастэктомии, поэтому для проведения унилатеральной мастэктомии стоит тщательно подбирать пациентов [12].

Так же недавно был опубликован литературный обзор о влиянии хирургической дозы на прогноз при лечении ОМЖ у собак [21]. Ни одно из включенных исследований не показало явного преимущества выбора одной хирургической дозы перед другой. Наиболее часто применяемым методом лечения была радикальная мастэктомия и вторая по распространенности регионарная мастэктомия. Собаки, получавшие простую мастэктомию или операцию меньшего объема, были представлены реже, и поэтому невозможно было сделать вывод о том, какая хирургическая доза является наименее обширной, что привело бы к наилучшему возможному результату. И поскольку было невозможно сделать однозначный вывод о том, влияет ли выбор хирургической дозы на исход лечения, решение о том, какой объем операции следует выполнить, должно основываться на известных прогностических факторах и опыте хирурга. Будущие исследования в идеале должны носить аналитический характер и включать контрольную группу, либо являться рандомизированными контролируемые исследованиями, либо проспективными когортными исследованиями. Кроме того, включение прогностических факторов в многофакторный анализ важно для определения того, является ли какой-либо хирургический метод независимым прогностическим фактором. Таким образом, авторы данного обзора считают, что тип операции не является доказанно значимым маркером про-

гноза, хотя и оговаривают, что большинство пациентов в анализируемых исследованиях все же получили довольно радикальные операции (унилатеральная или регионарная мастэктомия).

Современные рекомендации, основанные на имеющихся данных, предполагают для собак с единичной ОМЖ известного или неизвестного гистотипа, хирургическое иссечение, достаточно широкое для полного удаления. Неполное иссечение или циторедуктивные процедуры не рекомендуются. Опухоли, которые не фиксированы к нижележащим тканям, не имеют изъязвления кожи и менее 1 см в диаметре, могут быть удалены при проведении локальной мастэктомии. Широкое иссечение не имеет четкого определения, но при больших опухолях объем резекции может составлять до 2 см в боковые стороны и адаптироваться в зависимости от размеров пациента и опухоли.

НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ОВАРИОГИСТЕРОЭКТОМИИ

Роль овариогистерэктомии (ОГЭ) в профилактике опухолей молочной железы общепризнанна, но ее роль в лечении уже проявившихся опухолей молочной железы является спорной. Существует множество публикаций о роли ОГЭ при лечении ОМЖ у собак. Результаты противоречивы: в большинстве более ранних исследований не сообщалось о пользе у собак, подвергшихся овариогистерэктомии одновременно при проведении операции по поводу ОМЖ, по сравнению с группой собак, не подвергшихся кастрации.

Однако в некоторых из этих более ранних исследований все же были получены данные о пользе; в одном из них было установлено, что польза от ОГЭ была значительной, но только у собак со сложными карциномами [22]. Согласно другому исследованию, ОГЭ положительно влияет на прогноз только у собак, которым ОГЭ проводилась в течение 2 лет до или одновременно с удалением опухоли [23]. Ни одно из этих исследований не было рандомизированным, поэтому результаты должны интерпретироваться с осторожностью.

В целом принято, что проведение ОГЭ рекомендовано лишь тем пациентам, у кого есть заболевание матки, ложные щенности или прочие показания к ОГЭ. Если одновременно с мастэктомией решено провести ОГЭ, то абдоминальный этап операции стоит выполнить в первую очередь, чтобы избежать прямого распространения опухолевых клеток в брюшную полость. Удаление опухоли МЖ должно выполняться после закрытия брюшной полости.

ВЫБОР ШОВНОГО МАТЕРИАЛА И ЗАЩИТА РАНЫ

При проведении мастэктомии диаметр шовного материала подбирается исходя из размеров пациента. Так, например, для собак до 10 кг подойдет диаметр 3-0 или 4-0. Для более крупных животных стоит выбрать шовный материал большего диаметра. В большинстве источников литературы рекомендуют резорбирующийся атравматический шовный материал, например ПДС. Однако использование плетеного шовного материала, например

ПГА, не приведет к осложнениям.

Также нет каких-то четких рекомендаций относительно вида швов. Могут применяться как узловатые, так и непрерывные (скорняжный или Ривердена-Мультановского). По личному мнению автора скорняжный шов накладывается наиболее быстро и в целом дает хорошие косметические результаты. В некоторых местах, где края раны сопоставляются неровно, можно перейти на узловатые швы.

Для защиты раны рекомендовано использовать защитную попону или воротник. Некоторые собаки лучше себя чувствуют в попонах нового типа в виде комбинезона.

Если заживление раны проходит удовлетворительно, то швы, как правило, удаляются через 14 дней.

ГРАНИЦЫ РЕЗЕКЦИИ

На данный момент в литературе нет четких рекомендаций по стандартным отступам от опухоли. Частая рекомендация это 1.5-2 см от видимых краев опухоли.

Удаляя молочную железу, не пораженную опухолью макроскопически, важно не удалять много кожи, это поможет уменьшить натяжение, которое особенно выражено при стягивании в грудных сегментах. Глубокий край может включать мышечную фасцию живота и/или части брюшной стенки. Части брюшной стенки подлежат иссечению вместе с опухолью в случае инвазивной опухоли.

Пациенты с опухолями молочной железы, где не могут быть четко определены границы опухоли (воспалительная карцинома) являются плохими кандидатами для хирургического лечения и по возможности этим пациентам операция не рекомендуется. Однако встречаются исключения, и некоторым пациентам операция может быть показана. В этих случаях важно донести до владельца, что существует высокий риск несостоятельности швов, при подтверждении воспалительной карциномы.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ

Пациенты после объемных мастэктомий могут плохо восстанавливаться при неадекватном обезболивании. Так, например, недостаточное обезбоживание может привести к анорексии, плохому общему состоянию и повторной госпитализации пациента. Сниженный или отсутствующий аппетит могут замедлить заживление раны, привести к обострению хронических заболеваний и отсрочить начало дополнительных методов лечения (в частности химиотерапии).

В зависимости от типа операции следует выбирать обезбоживание. Так при небольших объемах - лампэктомия, иногда достаточно будет назначить габапентин или метамизол на 2-3 дня. При более обширных мастэктомиях (регионарная мастэктомия, унилатеральная мастэктомия) назначаются НПВС (мелоксикам и др.). "Мелоксидил" в виде суспензии - является удобным обезболивающим для собак. Важно, что его можно назначать животным

с ХБП 1-2 ст., но в уменьшенных дозировках.

После объемных мастэктомий рекомендована госпитализация в ОРИТ для проведения внутривенного обезбоживания (дексдомитор, лидокаин и т.д.). Некоторые ветеринарные хирурги устанавливают перфорированный катетер в рану для дополнительного местного обезбоживания, однако данный прием требует дополнительного внимания к пациенту, т.к. собаки склонны выгрызать трубки/катетеры. При наличии доступа к наркотическим анальгетикам они также могут быть использованы в ОРИТ после проведения унилатеральной мастэктомии.

Также интраоперационно может быть использована местная анестезия бупивакаином. Например, на этапе закрытия раны можно оросить ее раствором бупивакаина в дозе 1-2 мг/кг в небольшом разведении. В исследовании Yilmaz и др., интраоперационное орошение раны бупивакаином приводило к лучшим результатам в контроле боли у кошек после билатеральной мастэктомии. Соответственно данный прием может быть рекомендован и при мастэктомии у собак [24].

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

В большинстве литературных источников рекомендовано назначение антибиотиков после мастэктомии. Чаще всего рекомендуется амоксициллин + клавулановая кислота, цефалексин или фторхинолоны.

Однако есть работы, где показано, что инцидентность инфекции в области операционной раны сильно зависит от объема операции. Так, например, инфицирование раны без антибиотикотерапии у собак после простой мастэктомии было отмечено в 1 случае из 59, после удаления 2-3 сегментов МЖ (регионарная мастэктомия) в 8 случаях из 49, а в при удалении 5 сегментов (унилатеральная мастэктомия) в 3 случаях из 15. Соответственно можно предположить, что пациенты с мелкими вмешательствами (эксцизионная биопсия, лампэктомия, простая мастэктомия) могут не получать антибиотики в послеоперационном периоде. Однако если у пациента есть признаки гнойного мастита или же изъязвленная опухоль, то антибиотики все же должны быть рекомендованы [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение все еще является основным, но не единственным методом лечения ОМЖ у собак. Тот факт, что нелегко доказать связь между хирургической дозой и прогнозом, говорит о чрезвычайной гетерогенности данного заболевания, что требует индивидуального подхода к пациенту. Возможно, в будущем парадигма выбора хирургического вмешательства будет зависеть от гистологических и иммуногистохимических характеристик опухоли. Так же важным является факт того, что некоторые пациенты поступают с метастазированием, где хирургическая операция имеет лишь вспомогательную роль.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sorenmo KU, Kristiansen VM, Cofone MA, Shofer FS, Breen A-M, Lange-land M, et al. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet Comp Oncol*. 2009;7:162–72.
2. MacEwen EG, Harvey HJ, Patnaik AK, Mooney S, Hayes A, Kurzman I, et al. Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer. *J Biol Response Mod*. 1985;4:418–26.
3. Philibert JC, Snyder PW, Glickman N, Glickman LT, Knapp DW, Waters DJ. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *J Vet Intern Med*. 2003;17:102–6.
4. Tran CM, Moore AS, Frimberger AE. Surgical treatment of mammary carcinomas in dogs with or without postoperative chemotherapy. *Vet Comp Oncol*. 2016;14:252–62.
5. Simon D, Schoenrock D, Baumgartner W, Nolte I. Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. *J Vet Intern Med*. 2006;20:1184–90.
6. Patsikas MN, Dessiris A. The lymph drainage of the mammary glands in the bitch: a lymphographic study. Part I: the 1st, 2nd, 4th and 5th mammary glands. *Anat Histol Embryol*. 1996;25:131–8.
7. Patsikas MN, Dessiris A. The lymph drainage of the mammary glands in the bitch: a lymphographic study. Part II: the 3rd mammary gland. *Anat Histol Embryol*. 1996;25:139–43.
8. Patsikas MN, Karayannopoulou M, Kaldrymidou E, Papazoglou LG, Papadopoulou SI, Tzegas N. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. *Anat Histol Embryol*. 2006;35:228–34.
9. Pereira CT, Rahal SC, de Carvalho Balieiro JC, Ribeiro AACM. Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered? *Anat Histol Embryol*. 2003;32:282–90.
10. Sorenmo K, Worley D, Goldschmidt M. Tumors of the mammary gland. In: Withrow SJ, Vail D, Page RL, editors. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. 5th ed. St. Louis: Elsevier; 2012. p. 538–47.
11. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:8–30.
12. Horta RS, Figueiredo MS, Lavallo GE, Costa MP, Cunha RMC, Araujo RB. Surgical stress and postoperative complications related to regional and radical mastectomy in dogs. *Acta Vet Scand*. 2015;24:0121–3.
13. Kristiansen VM, Nodtvedt A, Breen AM, Langeland M, Teige J, Goldschmidt M, et al. Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. *J Vet Intern Med*. 2013;27:935–42.
14. Santos AA, Lopes CC, Ribeiro JR, Martins LR, Santos JC, Amorim IF, et al. Identification of prognostic factors in canine mammary malignant tumours: a multivariable survival study. *BMC Vet Res*. 2013. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-1>.
15. MacEwen EG, Harvey HJ, Patnaik AK, et al.: Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer, *J Biol Response Mod* 4:418–426, 1985.
16. Chang SC, Chang CC, Chang TJ, et al.: Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998–2002), *J Am Vet Med Assoc* 227:1625–1629, 2005.
17. Tran CM, Moore AS, Frimberger AE: Surgical treatment of mammary carcinomas in dogs with or without postoperative chemotherapy, *Vet Comp Oncol* 14:252–262, 2016.
18. Lana SE, Rutteman GR, Withrow SJ: Tumors of the mammary gland. In Withrow SJ, Vail DM, editors: *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*, ed 4, St. Louis, 2007, Saunders Elsevier.
19. Marconato L, Romanelli G, Stefanello D, et al.: Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003–2008), *J Am Vet Med Assoc* 235:967–972, 2009.
20. Stratmann N, Failing K, Richter A, et al.: Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy, *Vet Surg* 37:82–86, 2008.
21. M. B. Hörnfeldt, J. K. Mortensen. Surgical dose and the clinical outcome in the treatment of mammary gland tumours in female dogs: a literature review. *Acta Vet Scand*. 2023 Mar 11;65(1):12. doi: 10.1186/s13028-023-00674-1.
22. Chang SC, Chang CC, Chang TJ, et al.: Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998–2002), *J Am Vet Med Assoc* 227:1625–1629, 2005.
23. Sorenmo KU, Shofer FS, Goldschmidt MH: Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma, *J Vet Intern Med* 14:266–270, 2000.
24. Özge Turna Yılmaz, T Seval Fatma Toydemir, İsmail Kırşan, Banu Dokuzeylül, Zeynep Gunay, Esra Karacam Effects of surgical wound infiltration with bupivacaine on postoperative analgesia in cats undergoing bilateral mastectomy. *J Vet Med Sci*. 2014 Dec;76(12):1595–601. doi: 10.1292/jvms.14-0112. Epub 2014 Sep 20.
25. Philip Spåre, Ingrid Ljungvall, Karl Ljungvall, Annika Bergström. Evaluation of post-operative complications after mastectomy performed without perioperative antimicrobial prophylaxis in dogs. *Acta Vet Scand*. 2021 Aug 30;63(1):35. doi: 10.1186/s13028-021-00600-3.



Управление БОЛЬЮ

Мелоксидил®

— для кошек

— для собак

С заботой о вашем питомце



Специально разработан, чтобы быстро и безопасно
взять под контроль болевой синдром



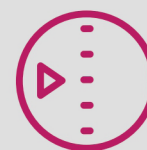
Точность дозировки

- ▶ Два шприца для дозирования по весу
- ▶ Флакон с фиксатором для шприца



Легкость применения

- ▶ Перорально
- ▶ В смеси с кормом



Ассортимент

- ▶ Для собак и для кошек
- ▶ Для любого веса тела и продолжительности лечения

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. 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 6стр 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 СМ;
- 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»