

**ОПУХОЛИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У СОБАК И КОШЕК:
ОТ ПОЯВЛЕНИЯ ДО ЛЕЧЕНИЯ**
Mammary gland tumors in dogs and cats: from appearance to treatment

Д. Е. Рягузов, студент

В. Е. Шакиров, кандидат ветеринарных наук,
доцент кафедры морфологии и экспертизы
Уральский государственный аграрный университет
(Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 42)

Аннотация

В статье рассмотрено такая обширная группа патологий, как опухоли молочных желез, этиология и патогенез данного заболевания, развитие, проявления и влияние на жизнь животных. Проведено сравнение течения опухолей у собак и у кошек, наиболее часто встречающиеся формы у каждого из видов, критерии оценивания и течения. Также рассмотрены все доступные на данный момент методы исследования опухолей, их возможные моменты и сферы применения, а также пласт информации, который каждый из них дает врачу. Разобраны методы лечения опухолей – варианты оперативного вмешательства, плюсы и минусы каждого, сфера применения, а также возможные к применению послеоперационные терапевтические и химиотерапевтические препараты.

Ключевые слова: опухоль, молочная железа, опухоль молочных желез, ОМЖ, собаки, кошки, обзорная, сравнение опухолей, морфология опухолей, лечение опухолей, хирургия.

Summary

The article considers such a vast group of pathologies as mammary gland tumors, etiology and pathogenesis of this disease, development, manifestations and impact on the life of animals. A comparison of the course of tumors in dogs and in cats, the most common forms in each species, criteria for evaluation and course is made. Also considered are all currently available methods of tumor examination, their possible points and spheres of application, as well as the layer of information that each of them gives to the doctor. The methods of tumor treatment - options for surgical intervention, pros and cons of each, the scope of application, as well as possible postoperative therapeutic and chemotherapeutic drugs.

Keywords: Tumor, mammary gland, mammary gland tumor, MGT, dogs, cats, review, tumor comparison, tumor morphology, tumor treatment, surgery.

Актуальность

На сегодняшний день онкологические заболевания являются одной из наиболее часто встречаемых патологий у мелких домашних животных. И одна из самых распространенных групп онкологических патологий – это опухоли молочных желез (ОМЖ), встречающиеся у животных с вероятностью 0,02-0,03% (20-30 случаев на 100,000 животных). У собак на данные образования отводят вплоть до 25%, относительно иных онкологических патологий, и это наиболее часто встречаемые опухоли. У кошек на долю опухолей молочных желез отводится доля несколько меньше – до 17%, и ОМЖ находится на третьем месте, среди всех новообразований у кошек, уступая лишь новообразованиям кожи и лимфопролиферативной системы.

Этиология и патогенез ОМЖ

У собак существуют данные, согласно которым воздействие эндогенных гормонов яичников может приводить к образованию опухолей молочных желез. К таким гормонам можно отнести эстрадиол и прогестерон. Эстрадиол в норме синтезируется яичниками, однако высокое его содержание обнаруживают в злокачественных образованиях молочных желез. Ныне известно, что эстрадиол стимулирует рост протоков молочных желез. Точный механизм злокачественного влияния на сегодняшний день не выявлен. Прогестерон в свою очередь ответственен за формирование альвеолярной части молочных желез, посему его влияние на опухолевый рост объясняют высокой митотической активностью, связанной с главной функцией. Примечательно, что рецепторов к эстрогену и прогестерону в зрелой злокачественной опухоли, как правильно, не обнаруживают, в то время как в нормальных тканях и доброкачественных образованиях данные рецепторы содержатся в большом количестве. При этом сами гормоны в злокачественных образованиях обнаруживают. Посему можно говорить о непосредственном участии гормонов в момент формирования и развития новообразований, и последующем утрате тканей опухоли зависимости от стероидных гормонов.

Заболеванию наиболее подвержены собаки мелких пород, однако четкой породной предрасположенности не выявлено. В группу риска входят самки возрастом от 5 лет, при этом пик заболеваемости приходится на возраст от 7 до 11 лет. Прослеживается тенденция к увеличению вероятности заболевания с увеличением возраста животного. Так, согласно исследованию Egevall A. с соавторами на модели Швеции за 7 лет были выявлены следующие данные, касаемо вероятности возникновения ОМЖ: к 6 годам – 1%, к 8 годам – 6%, к 10 годам – 13%. У самцов вероятность возникновения опухоли молочных желез менее 1%, независимо от возраста.

У собак опухоль злокачественна в половине случаев возникновения, и в 25% имеет неблагоприятный прогноз, что равно каждому четвертому животному с диагностикой ОМЖ.

У кошек, в отличие от собак, все обстоит несколько иначе. До 10% всех опухолей молочной железы у кошек не связано с полом, а значит возникнуть патология может как у самцов, так и у самок. Чаще диагностируют во второй половине жизни – в возрасте от 10 лет, однако возможно и более раннее появление. Большая часть представлена гормон-независимыми карциномами (порядка 85% всех ОМЖ), родительская клетка которых представлена протоковым эпителием молочной железы. В результате чего обладают крайне агрессивным ростом и злокачественностью, риском метастазирования, достигающим до 90%. Органами-мишенями являются лимфатические узлы, легкие, печень. В свою очередь, доброкачественные опухоли молочных желез у кошек встречаются с вероятностью 10-12%.

В развитии опухоли также важную роль играют гормоны яичников. Так, животные, получавшие терапию гормональными препаратами, более подвержены неопластическим процессам в области молочных желез. При нерегулярном или даже однократном приеме прогестагенов возможно развитие фиброэпителиальной гиперплазии. В свою очередь, регулярные и длительные курсы приема приводят к формированию злокачественных опухолей. Несмотря на это, в зрелых опухолях, как и у собак, не обнаруживают рецепторов к прогестероновым и эстрогеновым рецепторам.

Диагностика

Как и при любом заболевании основная диагностика начинается со *сбора анамнеза жизни и болезни* с владельцев животного. Особенно интересуют такие моменты, как длительность и интенсивность роста новообразования, наличие факторов, влияющих на рост (течка, приемы

гормональных препаратов), наличие родов в анамнезе, операцией по текущей патологии, прочие сопутствующие заболевания.

После сбора полного анамнеза проводится *клинический осмотр* животного – пальпаторный и визуальный осмотр опухоли. Обращают внимание на размер образования, консистенцию, плотность, количество узлов, границы узлов, вовлеченность в процесс окружающих тканей, подвижность относительно окружающих тканей, местную температуру, покраснения вокруг опухоли, повреждения кожных покровов, изъязвления. Для сравнения пальпируют обе груды – здоровую и с образованием, чтобы не упустить проходящие патологические процессы вне узла. Помимо пальпации самой опухоли, обращают внимание на региональные лимфатические узлы.

Существует ряд признаков, которые уже при первичном осмотре позволяют говорить о злокачественности опухоли и соответственно принимать решения, ссылаясь на это. К таким признакам относятся – наличие кожных метастазов, рецидивирование опухоли после первичного удаления, отсутствие границ между опухолью и здоровыми тканями, спаечный процесс с кожей или/и мышцами, изъязвления поверхности опухоли.

Рентгенологическое исследование является обязательным у всех пациентов с новообразованиями молочных желез в силу своего метастатического потенциала. При этом, зачастую, проводится не однократно, а на протяжении всего курса лечения для мониторинга динамики терапии. Выполняется в 3х проекциях – прямая и 2 боковые, с каждой стороны, чтобы тень сердца не скрывала возможные метастатические узлы в проекции легких. Метастазы могут проявляться как очаговые изменения, одиночные или множественные, так и инфильтрационные – разлитые участки ткани. Помимо этого, о метастазах можно судить и по косвенным признакам, таким как гидроторакс, поскольку жидкость может являться метастатическим выпотом. У кошек легкие поражаются реже, чем у собак, однако у них поражается плевра, тем самым приводя к опухолевому плевриту.

Помимо метастазов в грудной полости, рентген также позволяет выявить метастазы в иных частях организма, доступных для просвета. Так, при развившейся хромоте у животных с опухолями молочных желез, имеет смысл проводить рентгенологическую диагностику в том числе с целью поиска костных метастазов, в двух проекциях. Подобные метастазы в костях встречаются в 7% случаев диагностированной ОМЖ, и на снимках выглядят, как очаговое поражение с признаками остеодеструкции.

Ультразвуковое исследование также должно проводиться рутинно у пациентов с диагнозом опухоль молочной железы, поскольку позволяет выявить как метастазы органов брюшной полости, так и наличие асцитной жидкости. Особое внимание отводят таким органам, как печень, селезенка, почки, при поиске узлов. Помимо брюшной полости, УЗИ также используется при подозрении на наличие свободной жидкости в грудной полости, проведении пункции с целью удаления или взятия на исследования жидкости.

Помимо рутинных методов исследования, также существуют специальные – к ним можно отнести компьютерную томографию (КТ) – при поиске метастазов по органам брюшной полости, головному мозгу, костям), магниторезонансную томографию (МРТ) – при поиске метастазов преимущественно в головном мозге, позвоночном столбе, а также радионуклеотидную сцинтиграфию – при поиске метастазов костей.

Классификация опухолей

По строению и проявлению, опухоль молочных желез может быть представлена в двух формах – узловой и диффузной.

Узловая – имеет четко очерченную форму, безболезненна, признаков воспаления нет, подвижна относительно подлежащих мышц.

Диффузная – отсутствуют границы опухоли, имеет форму тяжа, болезненна, с признаками местного воспаления, зачастую с повреждением подлежащих тканей. Отмечается более быстрый рост и раннее метастазирование.

Для классификации опухолей согласно стадии существует общепринятая классификация TNM (Т- размер опухоли, N – вовлеченность лимфатических узлов, M – наличие отдаленных метастазов)

Клиническая классификация TNM для опухоли молочных желез выглядит следующим образом:

T – состояние первичной опухоли

T1 – локализованная опухоль, диаметром до 3см, подвижная относительно окружающих тканей

T2 – локализованная опухоль, диаметром от 3см до 5см, подвижная относительно окружающих тканей

T3 – локализованная опухоль, диаметром >5см, подвижная относительно окружающих тканей.

T4 – диффузная опухоль, малоподвижная относительно окружающих тканей и/или прорастающая в кожные покровы, или воспалительная карцинома, или рецидив.

N – состояние лимфатических узлов

N0 – отсутствие метастазов в региональные лимфатические узлы

N1 – поражение одного лимфатического узла

N2 – поражение основного и добавочного лимфатического узлов или 2х групп лимфатических узлов

M – распространение опухоли на отдаленные органы

M0 – отсутствие метастатического поражения

M1 – метастазы в отдаленные органы

Согласно TNM классификации, возможно стадирование ОМЖ, согласно течению.

Таблица 1

TNM классификация ОМЖ

Стадия	Состояние опухоли (Т)	Состояние лимфатических узлов (N)	Поражения внутренних органов (M)
1	T1	N0	M0
2	T0-T1	N1	M0
	T2	N0-N1	M0
3	T3	N любое	M0
	T любое	N2	M0
4	T любое	N любое	M1
	T4	N любое	M любое

Морфологическая диагностика и классификация

Морфологическая диагностика образования возможна с помощью двух основных методов – цитологического исследования и гистологического исследования. Морфологическая диагно-

стика позволяет определить тип клеток и ткани, взятой из первичного образования или же метастазов, отличить ОМЖ от иных образований, уточнить стадию заболевания и дифференцировку клеток.

Цитологическая диагностика в отношении опухолей молочных желез мало эффективна с точки зрения определения данных, касаемых именно ОМЖ, поскольку чувствительность метода крайне низка (в первую очередь, из-за зачастую дольчатого, альвеолярного строения опухоли), однако часто проводится для дифференцировки истинной опухоли молочных желез от процессов и опухолей, проходящих с подобными проявлениями и локализацией – кисты, маститы, рецидивы после удалений, мастоцитомы, липомы и др. Помимо взятия материала непосредственно из ткани, цитологическим методом исследуется взятая жидкость из грудной или брюшной полости на предмет метастатической этиологии.

Гистологической диагностике подвергается операционный материал – все опухоль или же ее часть, удаленная хирургическим путем. Метод куда более информативный, чем цитологическое исследование, поскольку позволяет определить тип ткани, степень злокачественности, стадию опухоли, тем самым поставить окончательный диагноз. По этой причине любой материал должен подвергаться обязательному гистологическому исследованию после удаления.

На сегодняшний день опухоли молочных желез имеют следующую классификацию, согласно данным ВОЗ:

1. Карциномы.
2. Специальные типы карцином.
3. Саркомы.
4. Карциносаркомы.
5. Доброкачественные образования.
6. Гиперплазии\дисплазии.
7. Образования сосков.
8. Гиперплазии\дисплазии сосков.

Для определения степени злокачественности опухоли, необходимо определить дифференцировку клеток и степень их развития. Обращают внимание на такие пункты, как формирование трубочек, клеточный плеоморфизм (разность клеток, ядер, между собой), число митозов в 10 полях зрения.

Каждый аспект оценивают от 1 до 3 баллов согласно таблице 2.

Таблица 2

Критерии злокачественности ОМЖ

Баллы	Наличие трубочек	Клеточный плеоморфизм	Число митозов	
			Собаки	Кошки
1	Более 75% ткани	Однородные, правильные ядра	0-9	0-7
2	10-75% ткани вперемешку с участками роста опухоли	Умеренная степень вариации размера и формы ядра, гиперхромные, с наличием заметных ядрышек	10-19	8-14
3	Менее 10% ткани или полное отсутствие	Выраженные различия в размерах и формах ядер, с одним или несколькими выраженными ядрышками	Более 20	Более 15

При наборе 3-5 баллов по таблице, опухоль считается высокодифференцированной, 6-7 баллов – умеренно дифференцированной, 8-9 баллов – низкодифференцированной. Наиболее агрессивные и опасные именно низкодифференцированные опухоли.

Помимо клеток, также оценивают наличие перитуморальной инфильтрации (наличие клеток на расстоянии в несколько см непосредственно от опухоли, в хирургии – «чистота границ»), выраженность некроза и метастатические процессы в лимфатических узлах.

Наиболее часто встречающиеся опухоли и у собак, и у кошек – эпителиальные, саркомы встречаются менее чем в 5% случаев.

Карциномы, в свою очередь, делятся на простые (состоящие из одного типа клеток: солидный рак, тубулярный рак, анаплазмированный рак), комплексные (состоящие как из злокачественного компонента, так и доброкачественных миоэпителиальных тканей), и смешанные (включающие в состав хрящевую, костную ткани). У кошек смешанные опухоли встречаются сильно реже, чем у собак. Наименее злокачественными считаются комплексные карциномы, наиболее – у простых карцином и сарком.

Лечение

Единственно правильное и эффективное на сегодняшний день лечение при опухолях молочной железы, и особенно злокачественных образованиях – это комбинация хирургических методов и терапевтических.

Варианты хирургических операций:

• Лампэктомия

Удаление исключительно опухолевого узла, зачастую одиночного, без затрагивания тканей железы или лимфатической системы. Зачастую операция проводится по показаниям, когда достоверно известен доброкачественный тип опухоли, либо же с диагностической целью – для отбора материала на гистологическое исследование с последующим расширением зоны операции при необходимости.

• Простая мастэктомия

Удаление одиночной железы совместно с соском. Операция проводится при поражениях опухолями, часто доброкачественными, тканей соска, что делает нежелательным оставление подлежащей молочной железы, а также при прочих повреждениях – травмах, гнойных и некротических процессах.

• Регионарная мастэктомия

Относится к радикальным операциям, заключающейся в удалении не только пораженной опухолью железы, но и прилегающего ряда желез (половина от общего количества груды), имеющих общий лимфатический дренаж, одним блоком, включающим в себя кожу, подкожную жировую клетчатку, лимфатические сосуды и лимфатические узлы, в том числе региональные – подмышечные или паховые. Операция не выполняется у кошек ввиду более агрессивного течения опухолей. У собак возможно выполнение в двух вариантах – удаление с первой по третью молочную железу, если опухоль находится в первом или втором пакете, или же удаление с третьей по пятую молочную железу при расположении опухоли в четвертом или пятом пакете. При поражениях третьего пакета подобная операция не проводится, поскольку отток лимфы проходит в оба региональных лимфатических узла.

• Унилатеральная мастэктомия

Зачастую операция выбора для многих опухолевых поражений у собак, и для всех поражений у кошек. При первично-множественном поражении операция должна проводиться дву-

кратно, с интервалом в 1-2 месяца, на каждой груди. В результате операции должен быть удален ряд молочных желез с образованием, соблюдая расстояние до границ, а также все подлежащие ткани, лимфатические узлы и глубокая грудная мышца.

• **Радикальная (билатеральная) мастэктомия**

Операция, необходимость в которой возникает крайне редко. Показанием может служить сращение между опухолями на правой и левой груди, что делает невозможным отдельное удаление без повреждения тканей опухоли. При удалении обеих груд единым блоком, важно помнить о существенно повышенной травме операционной раны, а также о избыточном натяжении, что может препятствовать комфортной жизни пациента, а также создавать проблемы при ушитии дефекта в силу недостатка тканей. Помимо этого, частым осложнением является обильное скопление экссудата, в результате чего образуются серомы, что может приводить к некрозу кожи и расхождению краев раны.

К терапии можно отнести химиотерапию, использование индивидуальных препаратов – ингибиторы ЦОГ-2, ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) и прочие методы.

Химиотерапия является не менее важным аспектом лечения опухолей молочной железы, чем хирургическое вмешательство. Обычно применяется в послеоперационный период, снижая риски развития рецидивов и метастазов. Однако возможно и применение в предоперационный период с целью контроля опухоли, обычно на таких формах, как диффузный рак. В таком случае основная цель химиотерапии будет не контроль опухолевых клеток по организму, а попытка перевести опухоль к операбельному состоянию для дальнейшего хирургического удаления. Химиотерапии должна подвергаться все саркомы молочных желез, а также низкодифференцированные карциномы более 2-х см, все образования больше 4-5 см, а также любые образования при определении метастатического поражения в организме. К используемым препаратам можно отнести комбинации циклофосфида с 5-фторурацилом, или циклофосфида с митокантроном и винкристином. Так же был ответ на сочетание карбоплатина и гемцитабина. При этом использование в монорежиме гемцитабина, комбинаций доцетаксела и доксорубина, или доксорубина, циклофосфида и 5-фторурацила не показало разницы в выживаемости.

Протокол химиотерапии определяется для каждого пациента индивидуально в зависимости от поведения опухоли и течения заболевания, ее морфологической структуры, состояния пациента, стадии заболевания, наличия отдаленных метастазов, рецидивирования. Химиотерапия проводится не позднее двух недель после проведения хирургической операции.

На сегодняшний день известно, что одним из факторов риска ОМЖ является повышенная экспрессия ЦОГ-2. По этой причине использование ингибиторов ЦОГ-2, по большей части селективных, является крайне привлекательным в терапии за счет своей способности к подавлению онкогенеза. К таким препаратам можно отнести пироксикам, мелоксикам, а также коксибы – целекоксиб, мавакоксиб, фирококсиб.

Еще одним привлекательным методом лечения является метрономная терапия, заключающаяся в непрерывном введении низких доз химиотерапевтических препаратов через регулярные промежутки времени без длительных перерывов. Механизм заключается в воздействии на ангиогенез опухоли, совместно с НПВС. Зачастую применяется циклофосфамид в сочетании с пироксикамом с фуросемидом (опционально, для снижения побочных явлений циклофосфамида).

Профилактика

Достоверно известной профилактикой опухолей молочных желез, снижающей в разы риск возникновения (однако не дающая 100% гарантию) является проведение овариогистерэктомии (ОГЭ) животным в раннем возрасте, и особенно до начала первого эструса. Ниже приведены таблицы зависимости риска возникновения ОМЖ с моментом выполнения ОГЭ.

Таблица 3

Зависимость частоты возникновения ОМЖ от возраста стерелизации

Овариогистерэктомия проведена	Риск развития ОМЖ
Собаки	
До первого эструса	0,5%
После первого эструса, до второго	8%
После второго эструса, до третьего	26%
После третьего	Не изменяется относительно интактных животных
Кошки	
До 6 месяцев	9%
До 1 года	14%
О 13 до 24 месяцев	89%
После 24 месяцев	Не изменяется относительно интактных животных

Заключение

Таким образом, опухоль молочной железы – непростой диагноз, требующий тщательной диагностики и дифференцировки от подобных патологий, протекающий у собак и кошек хоть и схоже, но все же несколько по-разному в плане инцидентности и агрессивности. В случае же уверенности в диагнозе и морфологическом типе опухоли, необходимо предпринимать соответствующее лечение, включающее как хирургическое удаление, часто довольно объемное, так и последующую терапию, в том числе химическими агентами. Единственной мерой профилактики, хоть и не гарантированной, является проведение овариогистерэктомии у молодых животных до первого эструса.

Библиографический список

1. Онкология мелких домашних животных: учебное пособие / авт.сост: Д. В. Трофимцов, И. Ф. Вилковыский, М. А. Аверин и др. ; под ред. Д. В. Трофимцова, И. Ф. Вилковыского. М.: Научная библиотека, 2017. 574с.
2. Якунина М. Н. Опухоли молочной железы собак и кошек 2 изд., испр. М.: Onebook.ru, 2014.
3. Cassali G. D.; Lavalle G. E., Nardi A. B. D., Ferreira E., Estrela-Lima A., Alessi A. C., Daleck C. R., Salgado B. S., Fernandes C. G., Sobral R. A. et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors // Braz. J. Vet. Pathol. 2011.
4. Clemente M., De Andrés P. J., Peña L., Pérez-Alenza M. D. Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer treated with palliative therapy alone or palliative therapy plus chemotherapy // Vet Rec. 2009. Jul 18. № 165 (3). P. 78-81. DOI: 10.1136/vetrec.165.3.78. PMID: 19617612.

5. *Dominguez P. A., Dervisis N. G., Cadile C. D., Sarbu L., Kitchell B. E.* Combined gemcitabine and carboplatin therapy for carcinomas in dogs // *J Vet Intern Med.* 2009. Jan-Feb. № 23 (1). P. 130. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2008.0248.x. PMID: 19175731.
6. *Egenvall A., Bonnett B. N., Ohagen P. et al.* Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2022 // *Prev. Vet. Med.* 2005.
7. *Gedon J., Wehrend A., Kessler M.* Ovariectomy reduces the risk of tumour development and influences the histologic continuum in canine mammary tumours // *Vet Comp Oncol.* 2022 Jun. № 20 (2). P. 476-483. DOI: 10.1111/vco.12793. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34913241.
8. *Misdorp W.* Tumors of the Mammary Gland. In *Tumors in Domestic Animals*; John Wiley & Sons, Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 2016. P. 1006.
9. *Nosalova N., Huniadi M., Horňáková L., Valenčáková A., Horňák S., Nagoos K., Vozar J., Cizkova D.* Canine Mammary Tumors: Classification, Biomarkers, Traditional and Personalized Therapies // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. № 25. P. 2891. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms25052891>.
10. *Papparella S., Crescio M. I., Baldassarre V., Brunetti B., Burrai G. P., Cocumelli C., Grieco V., Iussich S., Maniscalco L., Mariotti F., Millanta F., Paciello O., Rasotto R., Romanucci M., Sfacteria A., Zappulli V.* Reproducibility and Feasibility of Classification and National Guidelines for Histological Diagnosis of Canine Mammary Gland Tumours: A Multi-Institutional Ring Study // *Vet Sci.* 2022. Jul 13. № 9 (7). p. 357. DOI: 10.3390/vetsci9070357. PMID: 35878374; PMCID: PMC9325225.
11. *Singh-Ranger G., Mokbel K.* The role of cyclooxygenase-2 (COX-2) in breast cancer, and implications of COX-2 inhibition // *Eur J Surg Oncol.* 2002 Nov. № 28 (7). P. 729. DOI: 10.1053/ejso.2002.1329. PMID: 12431470.
12. *Varney D., O'Neill D., O'Neill M., Church D., Stell A., Beck S., Smalley M. J., Brodbelt D.* Epidemiology of mammary tumours in bitches under veterinary care in the UK in 2016 // *Vet Rec.* 2023. Sep 9. № 193 (5). P. e3054. DOI: 10.1002/vetr.3054. Epub 2023 May 25. PMID: 37231594.