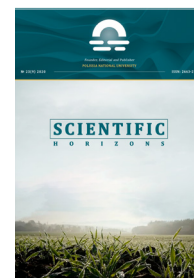


# SCIENTIFIC HORIZONS

Journal homepage: <https://sciencehorizon.com.ua>

*Scientific Horizons*, 23(10), 99–109



UDC 619:618.19-006:616.071:636.8

DOI: 10.48077/scihor.23(10).2020.99-109

## ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS FOR FELINE MAMMARY TUMOURS (OVERVIEW INFORMATION)

Dmytro Bilyi<sup>1\*</sup>, Alona Hierdieva<sup>2</sup>, Maksym Herhaulov<sup>1</sup>, Viacheslav Vakulyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dnipro State Agrarian and Economic University  
49600, 25 Serhii Efremov Str., Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Odessa State Agrarian University  
65012, 13 Panteleymonivska Str., Odesa, Ukraine

### Article's History:

Received: 25.09.2020

Revised: 16.10.2020

Accepted: 21.10.2020

### \*Corresponding author:

Dnipro State Agrarian and Economic University, 49600, 25 Serhii Efremov Str., Dnipro, Ukraine,  
E-mail: dmdmbeliy@ukr.net

### Suggested Citation:

Bilyi, D., Hierdieva, A., Herhaulov, M., & Vakulyk, V. (2020). Analysis of prognostic factors for feline mammary tumours (overview information) *Scientific Horizons*, 23(10), 99-109.

**Abstract.** An analysis of the results of modern studies on the importance of clinical and pathomorphological factors as predictors of feline mammary tumours is presented. The urgency of the problem of predicting the development of cancer in this species is conditioned by the possibility of their use as biological models in human medicine, high level of incidence, significant share in the distribution of malignant types of tumours, and controversial issues of etiology and pathogenesis. Despite significant developments in the study of causal relationships with regard to mammary neoplasms, the use of different methodological approaches to assess the quantitative and qualitative characteristics of tumours, often in combination with insufficient sampling in groups does not allow to objectively assess the degree of malignancy and invasive potential both in a particular animal and in a group of patients, and therefore – to predict their behaviour. Generalization of available information on the peculiarities of the clinical course and pathomorphological changes in mammary tumours is necessary for further formation of a unified register of neoplasms in cats, which will be the basis for better understanding of the mechanisms of carcinogenesis, identification of promising biological targets, development and clinical implementation of pathogenetically based effective protocols for the treatment and prevention of cancer in cats. The lack of a unified approach to the verification of neoplasms makes it difficult, and in some cases impossible, to use cancer such predictors as histologic type, tumour size, clinical stage, angio- and lymphoinvasion, patient life expectancy and recurrence-free period as independent predictive factors. A large amount of clinical material has been accumulated, mainly presented in a descriptive form, without correlation with other causative factors. Along with the indicated predictors of carcinogenesis, in recent years, the role of cyclooxygenase-2 expression in the mechanisms of development and progression of feline mammary tumors has been actively studied, the influence on which allows obtaining a complex (multidirectional) therapeutic effect. Prospects for further research are the unification of clinical and pathomorphological diagnostic criteria and the establishment of a database of cats with cancer

**Keywords:** neoplasms, mammary gland, cats, oncogenesis predictors

## АНАЛІЗ ПРОГНОСТИЧНИХ ФАКТОРІВ ЗА ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У КІШОК (ОГЛЯДОВА ІНФОРМАЦІЯ)

Дмитро Дмитрович Білий<sup>1</sup>, Альона Олександрівна Гердева<sup>2</sup>,  
Максим Володимирович Гергаулов<sup>1</sup>, Вячеслав Володимирович Вакулик<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Дніпровський державний аграрно-економічний університет  
49600, вул. Сергія Єфремова, 25, м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>Одеський державний аграрний університет  
65012, вул. Пателеймонівська, 13, м. Одеса, Україна

**Анотація.** Представлено аналіз результатів сучасних досліджень щодо значення клінічних і патоморфологічних чинників як предикторів новоутворень молочної залози у кішок. Актуальність проблеми прогнозування розвитку раку в даного виду тварин зумовлена можливістю їх застосування як біологічних моделей у гуманній медицині, високим рівнем реєстрації, значною часткою у структурі захворюваності злоякісних типів і дискусійністю багатьох питань етіології та патогенезу. Незважаючи на значні напрацювання у вивченні причинно-наслідкових зв'язків за новоутворень молочної залози, застосування різних методологічних підходів щодо оцінки кількісних та якісних характеристик пухлин, часто у поєднанні із недостатньою вибіркою у групах не дозволяє об'єктивно оцінити ступінь злоякісності та інвазивний потенціал як у конкретної тварини, так і у групи пацієнтів, а тому – прогнозувати їх поведінку. Узагальнення наявної інформації щодо особливостей клінічного перебігу та патоморфологічних змін за пухлин молочної залози необхідне для подальшого формування єдиного реєстру новоутворень кішок, який стане підґрунтям для кращого розуміння механізмів канцерогенезу, визначення перспективних біологічних мішеней, розробки та клінічного впровадження патогенетично обґрунтованих ефективних протоколів лікування та профілактики онкологічних захворювань у кішок. Відсутність єдиного підходу до верифікації неоплазій утруднює, а в окремих випадках унеможливорює використання таких предикторів раку, як гістологічний тип, розмір пухлини, клінічна стадія, ангіо- та лімфоінвазія, тривалість життя пацієнтів і безрецидивного періоду, як незалежних прогностичних факторів. Накопичений величезний клінічний матеріал здебільшого представлено в описовому вигляді, без кореляції із іншими спричинюючими факторами. Поряд із зазначеними предикторами канцерогенезу, в останні роки активно вивчається участь у механізмах розвитку та прогресування пухлин молочної залози в кішок експресії циклооксигенази-2, вплив на яку дозволяє отримати комплексний (різнонаправлений) терапевтичний ефект. Перспективною подальших досліджень є уніфікація клінічних і патоморфологічних діагностичних критеріїв і формування бази онкохворих кішок

**Ключові слова:** новоутворення, молочна залоза, кішки, предиктори онкогенезу

### ВСТУП

Перебіг окремих типів новоутворень у кішок характеризується подібними собакам клініко-патоморфологічними змінами (спонтанні пухлини розвиваються у імунокомпетентних тварин, що знаходяться в подібному середовищі, більш коротка тривалість життя, яка дозволяє завершити дослідження та збір даних, відсутність у більшості випадків стандартних протоколів, що дає змогу оцінити методи лікування і групах, які раніше не отримували лікування, але не застосовувались так широко у підході One Medicine до раку), тому вони можуть бути використані в якості біологічних моделей раку людини. Пухлини молочної залози у кішок, як правило, злоякісні та агресивні, причому «потрійний негативний» фенотип реєструється

частіше, ніж у людей, пропонуючи більш широку популяцію для вивчення потенційних мішеней і методів лікування [1].

Встановлено вражаючу подібність між під-типами неоплазій молочної залози кішок та їх аналогами в людей, як щодо порушень геному, так і шляхів, що беруть участь в ініціації та прогресуванні раку (спонтанні передінвазивні інтраепітеліальні ураження у кішок мають значний набір подібних людині молекулярних особливостей), що дозволяє представити необхідні концептуальні інструменти для фундаментальних і клінічних досліджень, забезпечити краще розуміння патогенезу новоутворень молочної залози та, відповідно, більш точно стратифікувати пацієнтів

для цільового лікування. Проте, для створення найбільш придатних для використання моделей, необхідне подальше вивчення генетичних порушень у кішок за цієї патології [2].

Доведена подібність у кішок і людей інтраепітеліальних уражень (IEL), які вказують на високий ризик розвитку інвазивного раку: протокової гіперплазії (UH), атипової протокової гіперплазії (ADH) та протокової карциноми *in situ* (DCIS), на тлі тенденції до втрати експресії рецепторів гормонів за атипових типів, підтверджує доцільність застосування даного виду тварин як можливої моделі для вивчення ER- і PR-негативних неоплазій. Зокрема, більшість атипових IEL (ADH і DCIS) були пов'язані із раком молочної залози (91 %), тоді як UH корелювали із доброякісними новоутвореннями в 53 % пацієнтів [3]. Але неоплазії молочної залози у кішок в якості спонтанних моделей раку можуть бути корисними лише за певних молекулярних підтипів. Порівняно із людьми, кішки здебільшого мають більш високу частоту реєстрації пухлин молочної залози, які є негативними за рецепторами естрогену і тому їх доцільно застосовувати як моделі пізньої стадії ER-негативного раку [4].

Впродовж останніх років гостро дискутувалось питання прогнозування біологічної поведінки новоутворень молочної залози у дрібних домашніх тварин. Трансформування характеристик пухлини в прогностичну інформацію – важливий інструмент для застосування оптимальних методів лікування, а також планування інноваційних терапевтичних експериментів. На сьогодні збір та інтерпретація даних щодо прогнозу за неоплазій молочної залози в кішок утруднені, що зумовлено застосуванням різних методів визначення їх компонентів і характеристик [5].

Враховуючи наведене вище, мета дослідження – проаналізувати сучасний стан вивчення предикторів біологічної поведінки пухлин молочної залози у кішок.

### **КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ НОВОУТВОРЕНЬ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У КІШОК**

Згідно з аналізу Швейцарського реєстру онкологічних захворювань кішок із застосуванням моделі множинної логістичної регресії, породна сприйнятливості характерна для фібросарком, плоскоклітинних карцином, а також розвитку неоплазій шкіри / підшкірного шару та молочної залози. У більшості випадків встановлена незначна

різниця щодо статі та статусу стерилізації. Найбільш часто новоутворення діагностуються у пацієнтів середнього та старшого віку. Згідно реєстру, у кішок новоутворення шкіри та м'яких тканин становлять 55,9 % випадків від загальної кількості всіх пухлин, неоплазії молочної залози – 11 %, травного тракту – 7,9 %, носової порожнини та середнього вуха – 6 %, лімфатичних вузлів – 3,1 %, кісток – 1,8 %, печінки / внутрішньопечінкових жовчних протоків – 1,3 %. Найбільш часто діагностували плоскоклітинний рак, саркому, лімфому і базально-клітинні типи пухлин, зляжкісні неоплазії становили 82,9 % від загальної кількості [6].

Тобто, пухлини молочної залози входить у трійку найбільш поширених типів пухлин у кішок. Проте, представлено повідомлення щодо реєстрації захворювання і у самців цього виду тварин. При цьому, на відміну від кішок, у котів пухлини молочної залози реєструвались вкрай рідко, але супроводжувались, окрім більшого середнього віку пацієнтів (12,8 років), подібними характеристиками: розвитком рецидивів у 45 % тварин, середнім терміном до рецидивування 310 днів, загальною медіаною виживаності 344 днів. Агресивність новоутворень молочної залози в самців підтверджується високим рівнем лімфатичної інвазії та значними розмірами вогнища ураження [7].

Опубліковано інформацію щодо розвитку в kota інвазивної мікропапілярної карциноми, яка характеризувалась високим мітотичним індексом, індексом Ki-67 – 10 %, відсутністю реактивності до міоепітеліальних маркерів і щільною інфільтрацією Т- та В-лімфоцитами периферичних тканин неоплазії. Крім того, у пацієнта діагностовано мікрометастази в регіонарних і поперекових лімфатичних вузлах, що підтвердило агресивність пухлини [8]. Описано клінічний випадок розвитку гіперплазії молочної залози у 14-річного кастрованого kota, спричинену гіперестрогенемією внаслідок карциноми кори наднирників [9].

Відповідно до інформації, представленої окремими авторами [10], у кішок пухлини класифікуються як гематопоетичні (31 %), зляжкісні епітеліальні (19 %), зляжкісні мезенхімальні (16 %), доброякісні епітеліальні (16 %), доброякісні мезенхімальні (16 %) та інші (5 %). Найбільш часто реєструються лімфоми (22 %), саркома м'яких тканин (15 %), тучноклітинна неоплазія (9 %) і плоскоклітинний рак (7 %). Серед всього загалу новоутворень 70 % належали до зляжкісних типів.

Незважаючи на загальні для всіх типів новоутворень три основні фактори ризику розвитку неоплазій молочної залози (вік, порода, гормональна контрацепція) та застосування для їх оцінки міжнародної класифікації стадій злоякісних новоутворень (TNM), загальний рівень захворюваності у кішок нижче, ніж у собак. При цьому кішки із новоутвореннями молочної залози мають більший середній вік на тлі вищого відсотку нестерилізованих на кастрованих після дворічного віку пацієнтів [11].

Згідно епідеміологічних, а також цито- та гістологічних досліджень, за новоутворень молочної залози середній вік кішок становив  $11,5 \pm 1,9$  років, величина вогнища ураження –  $3,1 \pm 2,4$  см, із переважною локалізацією (50 %) у 4 і 5 пакетах. Здебільшого пухлини мали еластичну консистенцію (50 % випадків), дещо рідше (25 %) – тверду або м'яку [12].

Останні дослідження свідчать про те, що близько в 11 % випадків неоплазії у короткошерстих кішок пов'язані із запальними процесами в молочної залозі, серед них рак становив 97,3 %, обґрунтовуючи співвідношення злоякісних до доброякісних типів 1:9 [13]. При цьому однією із найбільш частих причин загибелі кішок є комплексна карцинома та аденокарцинома молочної залози, які характеризуються активним ростом завдяки інтенсивній проліферації ракових клітин і високим рівнем метастазування не тільки в регіонарні лімфатичні вузли, а й віддалені тканини й органи [14].

Ступінь захворювання залежить від розміру неоплазійного вогнища ( $P=0,006$ ), клінічної стадії ( $P=0,005$ ), лімфоваскулярної інвазії ( $P<0,0001$ ), мітотичного індексу ( $P<0,0001$ ), індексу Ki-67 ( $P=0,001$ ), загального виживання ( $P<0,0001$ ) та періоду без прогресування ( $P<0,0001$ ). Регресивний аналіз Кокса визначає стадію пухлини як незалежний прогностичний фактор. Більш високі гістологічні стадії пов'язані із скороченим безрецидивного періоду, тривалістю загального та відносного виживання. Для специфічної відносно раку виживаності, за результатами одномірного аналізу ( $P<0,0001$ ), медіана тривалості виживання і однорічна специфічна виживаність (1ySSR) становила: стадія 0 (1484 діб; 1ySSR=85 %;  $n=55$ ; 14 % кішок), стадія I (808 діб; 1ySSR= %;  $n=103$ ; 26 %), стадія II (377 діб; 1ySSR=51 %;  $n=56$ ; 14 %), стадія IIIA (448 діб; 1ySSR=60 %;  $n=83$ ; 21 %) та стадія IIIB (207 діб; 1ySSR=29 %;  $n=98$ ; 25 %). Згідно з багатофакторного аналізу, гістологічні стадії також

пов'язані із специфічною виживаністю (відношення ризиків (HR)=2,72 для стадії IIIB, HR=1,76 для стадії IIIA, HR=1,50 для стадії II, порівняно із стадією I), незалежно від експресії рецепторів прогестерону (HR=0,34 для PR+ порівняно із PR-) і пухлин-асоційованого запалення (HR=1,33 за помірною або важкого перебігу, порівняно із легким перебігом або за його відсутності) [15].

Карциноми молочної залози та аденокарциноми діаметром до 3 см мали середній період виживання 12 місяців, більше 3 см – 21 місяць. Проте, у першому випадку межі коливання показників становили 3–54 місяці, тому величина неоплазійного вогнища до 3 см має обмежене прогностичне значення [16].

Корисним і важливим прогностичним індикатором новоутворень молочної залози в собак є система їх гістологічної оцінки. Найбільш поширена гістологічна класифікація, яка запозичена із гуманної медицини, адаптована до ветеринарної онкології і з успіхом застосовується у кішок – система оцінок Елстона й Еліса. Вона базується на визначенні трьох морфологічних ознак: утворення каналців, ядерного плеоморфізму та кількості мітозів [17].

Зокрема, дослідження демонструють широкий діапазон виживання в онкохворих пацієнтів, а гістологічна класифікація за раку молочної залози в кішок має змінне прогностичне значення: карциноми III ступеня ( $P=0,04$ , відношення ризиків (HR) 1,46, 95 % CI 1,01–2,11), II ступеня ( $P=0,03$ ; HR=1,39; 95 % CI 1,03–1,88) та I ступеня (відношення ризиків 1,00) за значного зменшення відношення ризиків пов'язані із гіршою загальною виживаністю, незалежно від розміру патологічного вогнища ( $pT \geq 20$  мм:  $P=0,002$ ; HR=1,45; 95 % CI; 1,15–1,83) і позитивної вузлової стадії ( $P=0,001$ ; HR=1,51; 95 % CI; 1,18–1,94) [18].

Беручи до уваги те, що система класифікації пухлин Елстона та Еліса, яка є основою у кішок, не завжди корелює із загальним рівнем виживання, її доцільно поєднувати із визначенням лімфоваскулярної інвазії, ядерної форми та кількості мітозів, які демонструють незалежну прогностичну значимість ( $P=0,008$ ;  $P<0,001$  та  $P<0,004$ , відповідно). За цих умов досягається достовірною оцінкою періоду виживання ( $P<0,001$ ), яка становить для 27–31, 12–14 і 5–13 місяців для I, II і III стадії, відповідно [19].

Цитологічний метод за новоутворень молочної залози вказує на співвідношення доброякісних типів до злоякісних – 1:6,5, що



підтверджується гістологічними та патоморфологічними дослідженнями [20]. Гістологічна класифікація у поєднанні із визначенням ступеня морфологічної диференціації свідчить про злякисну біологічну поведінку новоутворень молочної залози у 92 % кішок. Усі вони верифікувались як карциноми, найбільш часто – папілярного типу (42 %) II стадії (54 %), із інфільтрацією в шкіру (75 %) [21].

Згідно імуногістохімічної класифікації, за частотою реєстрації найбільш поширеним є люмінальний В / HER2-негативний підтип – 29,4 %, дещо рідше діагностується просвітний В / HER2-позитивний підтип – 19,6 %, потрійний негативний базальний підтип – 16,7 %, просвіту А – 14,7 %, потрійний негативний нормального типу – 12,7 % і HER2-позитивний підтип – 6,9 %. Підтип просвіту А достовірно корелює із меншими розмірами неоплазій ( $P=0,024$ ) і добре диференційованими ( $P<0,001$ ), на відміну від потрійного негативного базального підтипу, який пов'язаний із більшими низькодиференційованими новоутвореннями ( $P<0,001$ ) і наявністю некротичних ділянок ( $P=0,003$ ). Максимальний період виживання встановлено за підтипу А (943,6 днів), мінімальний – потрійного негативного базального підтипу (368,9 днів). При цьому 64 % самок із множинними первинними пухлинами продемонстрували різні молекулярні типи, що зумовлює необхідність їх індивідуального аналізу [22].

Суттєвою є відмінність частоти реєстрації різних типів новоутворень молочної залози залежно від методів діагностичних досліджень: згідно цитологічної верифікації злякисні пухлини становили 53 %, гістологічної – 80 % випадків, що підтверджує важливість точного визначення патоморфологічних змін за даної патології [23].

Середній термін між виявленням карциноми молочної залози та загибеллю пацієнтів становить від 6 до 12 місяців, тому оперативне втручання за даної патології є основним методом лікування, ефективність якого корелює із застосуванням засобів гормональної контрацепції, віком тварин, розміром новоутворення, залученням лімфатичних вузлів, інтенсивністю мітозу, об'ємом некротизованих тканин, повнотою видалення молочної залози, а також стерилізацією кішок до 12-місячного віку, що знижує ймовірність раку на 86–91 % [24]. Біопсія регіонарних лімфатичних вузлів підтверджує регіональні метастази на момент операції у 27 % кішок, проте стадійність не дозволяє прогнозувати клінічний результат [25].

При цьому більшість дослідників розглядають розміри неоплазійного вогнища та лімфатичну інвазію як несприятливі прогностичні чинники [7].

Зокрема, показано [26], що за спонтанних новоутворень молочної залози у кішок метастази в лімфатичні вузли встановлено в 35 % випадків, насамперед, за клінічної стадії III, тубулопапілярної карциноми та гістологічної стадії II. Більшість пухлин були гормонпозитивними, негативними за HER-2 і характеризувались надлишковою експресією VEGF. Імунореактивність за Ki-67 ( $P=0,046$ ) та COX-2 ( $P=0,007$ ) у метастатичних вогнищах перевищувала відповідні показники первинних ділянок. ЦОГ-2 ( $P=0,089$ ), HER-2 ( $P=0,012$ ) і гістологічний тип ( $P=0,080$ ) корелював із загальною виживаністю.

Незважаючи на доведений взаємозв'язок між прогестагенами та частотою виникнення новоутворень молочної залози, важко підтвердити різницю між гормональними речовинами, отриманими із лікарських засобів і синтезованими в організмі та диференціювати спричинені ними патологічні зміни. Проте, у випадку стерилізації тварин роль ендогенних репродуктивних гормонів в етіології неоплазій молочної залози виключені, мастопатичні зміни спричинені лише із ефектом введення екзогенного прогестагена [27].

Доведений ризик розвитку рецидивуючої аденокарциноми молочної залози в самців у випадку застосування медроксипрогестерона ацетату (МРА) підтверджує складність участі гормонів у патогенетичних механізмах онкогенезу й обґрунтовує необхідність пожиттєвого спостереження за тваринами, яким застосовуються засоби гормональної контрацепції [28].

Корисним передопераційним прогностичним предиктором за пухлин молочної залози як у людей, так і у кішок є співвідношення вмісту в периферичній крові нейтрофілів і лімфоцитів (NLR). Одномірний аналіз показав, що високий NLR ( $>5,67$ ) і значний розмір новоутворення достовірно корелюють із більш коротким терміном виживання ( $P<0,01$ ). Багатофакторний аналіз свідчить про те, що на відміну від величини вогнища ураження і віку, високий NLR є незалежним прогностичним фактором несприятливого перебігу захворювання (відношення ризиків 25,03; 95 %, довірчий інтервал 2,98–210,40,  $P<0,01$ ). При цьому чутливість і специфічність NLR (поріг 5,67) для прогнозування однорічної виживаності становить 93,8 і 88,9 %, відповідно [29].

У багатьох дослідженнях застосовуються

«змішані маркери» клінічного прогнозу, такі як кореляція із гістологічним класом, для оцінки значимості молекулярних маркерів, тому потрібні подальші дослідження, які дозволять визначити прогностичну цінність окремих показників [4].

### **РОЛЬ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2 ЗА НЕОПЛАЗІЙ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

Одним із нових біомаркерів, які прискорюють і покращують якість онкологічної діагностики та лікування пацієнтів, є циклооксигеназа-2, визначення рівня якої застосовується за раку як в гуманній, так і у ветеринарній медицині. Експресія циклооксигенази-2 суттєво збільшується за патологічних процесів, патогенез яких базується на запальній реакції, зокрема за новоутворень [30].

Циклооксигеназа-2 спричинює клітинно-автономні ефекти на неоплазійні клітини, призводить до стимуляції росту, збільшення виживаності клітин, підвищеної інвазивності пухлинних клітин, посиленої неоваскуляризації та ухилення новоутворення від імунної системи господаря. Додатково онкогенні ефекти COX-2 пов'язані із унікальною здатністю впливати на оточуючі тканини та створювати прозапальне середовище, яке сприяє розвитку, росту та прогресуванню пухлини. Проте, для ефективного її застосування як біологічної мішені необхідне додаткове вивчення пов'язаних молекулярних і сигнальних шляхів [31].

Пов'язані наукові дані молекулярних досліджень, експериментів на тваринах і людині підтверджують гіпотезу щодо важливої ролі циклооксигенази-2 у механізмах канцерогенезу, що обґрунтовується такими фактами: COX-2 експресується конститутивно із максимумом на стадії початку розвитку, прогресування та метастазування; головні фактори онкогенезу (мутагенез, мітогенез, ангиогенез, зниження апоптозу, метастазування та імносупресія) пов'язані із біосинтезом простагландину E2 (PGE-2), який контролюється COX-2; посилення експресії COX-2 і PGE-2 індукує транскрипцію CYP-19 та каталізований ароматазою біосинтез естрогену, що стимулює неконтрольований мітогенез; позапечітковий CYP-1B1 у жировій клітковині молочної залози перетворює паракринний естроген у канцерогенні хінони із мутагенною дією; агенти, які інгібують COX-2 знижують ризик захворюваності, а за його наявності – зменшують частоту рецидивів, метастазів та, відповідно – загибелі пацієнтів [32].

Первинна структура циклооксигенази-2 охарактеризована у багатьох видів тварин, її експресія продемонстрована за різних форм раку, зокрема молочної залози в собак. Проте, вивчення даного маркера в кішок знаходиться на початковому етапі, а за новоутворень молочної залози – обмежена та суперечлива. У людей і дрібних домашніх тварин у здорових тканинах молочної залози імунореактивність циклооксигенази-2 (COX-2) не реєструвалась на тлі наявності за інвазивних карцином у 96 % кішок і 100 % сук. У кішок надлишкова експресія COX-2 достовірно корелювала із ER-негативним статусом ( $P=0,04$ ), підвищеною експресією PR ( $P=0,038$ ) і VEGF ( $P=0,002$ ). Підвищені рівні COX-2 достовірно пов'язані із гіршим прогнозом ( $P=0,002$ ) [33].

Пілотні дослідження цього питання дозволили встановити експресію циклооксигенази-2 в 87 % випадках карцином молочної залози, рівень якої у 50 % пацієнтів оцінювали як високий, 32 % – середній, 5 % – низький [34].

Наявна інформація свідчить про те, що COX-2 сприяє канцерогенезу через рецептор EP2, експресія яких за карцином встановлена у 81 та 54 % пацієнтів, відповідно, що суттєво вище, порівняно із непухлинними тканинами та аденомами, що підтверджує їх роль у патогенезі зазначених новоутворень [35].

Циклооксигеназа-2 впливає на онкогенез за рахунок стимуляції ангиогенезу і проліферації клітин, сприяння метастатичного розповсюдження та асоційованому із пухлиною запаленню. Одночасна висока експресія COX-2 / CD31, COX-2 / VEGF, COX-2 / Ki-67, COX-2 / CD3 і COX-2 / MAC пов'язана із збільшенням ступеня злоякісності, наявністю внутрішньосудинних емболів і метастазів у лімфатичних вузлах. Пухлини із одноосібно високим рівнем COX-2 ( $P<0,001$ ), а також у поєднанні із високою експресією CD31 ( $P=0,008$ ); VEGF ( $P<0,001$ ); Ki-67 ( $P<0,001$ ); CD3<sup>+</sup> Т-лімфоцитів ( $P=0,002$ ) і збільшеним вмістом макрофагів MAC387 ( $P=0,024$ ) вказують на більш короткий прогнозований період загальної виживаності. Серед зазначених показників багатомірний аналіз підтвердив діагностичну значимість комбінацій COX-2 / CD31 і COX-2 / VEGF як незалежних предикторів загальної виживаності [36].

Доведено, що циклооксигеназа-2 індукується підвищеною експресією фактору транскрипції (NFAT), який таким шляхом спричинює інвазію ракових клітин за деяких типів пухлин, зокрема

карциноми молочної залози [37]. Крім того, за надлишкової маси тіла та післяродової інволюції, які є природними запальними станами, пов'язані із підвищеним ризиком раку молочної залози, циклооксигеназа-2 ініціює епітеліально-мезенхімальний перехід, тим самим сприяючи прогресуванню новоутворення [38].

Надлишкова експресія циклооксигенази-2 на тлі зниження експресії гену BRCA1 можуть мати значення у кішок із новоутвореннями молочної залози. При цьому кратність змін гену COX-2 пов'язана із ступенем агресивності пухлини [39]. Найбільш часто пухлини молочної залози метастазують у легені, проте описано поодинокі випадки дисемінації ракових клітин у кісткову тканину (скелет). У кішок, на відміну від людей і собак, у яких здебільшого вражаються проксимальні ділянки кісток, вогнища метастазів діагностуються, як правило, у дистальних відділах кінцівок, спричинюючи кульгавість [40].

Результати комп'ютерної цитоморфометрії, за допомогою якої встановлено середні показники площі, периметру, діаметру та шорсткості ядра, свідчать про їх кореляцію із величиною пухлинного вогнища та терміном виживання пацієнтів (згідно кореляційного тесту Пірсона), а також доводять можливість використання даних ядерної морфометрії як надійних прогностичних індикаторів [41].

Реєструються поодинокі клінічні перебіги пухлин молочної залози із захворюваннями іншої етіології. Зокрема, описано випадок тубулопапілярної карциноми та супутнього – тетратіридіозу у п'ятирічної кішки-метиса. Згідно з гістологічного дослідження кістозна порожнина, що містила тетратіридії виду *Mesocestoides*, локалізувалась у тканині, яка була верифікована як карцинома, позитивна відносно цитокератинів AE1 / AE3 [42].

Таким чином, новоутворення молочної залози займають лідируюче місце в структурі онкопатології у сук і кішок. Вони мають подібні із людиною: частоту виникнення, відносний вік початку захворювання, фактори ризику, біологічну поведінку, метастатичний потенціал, гістологічні, молекулярні і генетичні особливості та реакцію на терапію, тому вважаються оптимальними природними моделями для досліджень спонтанних пухлин [43].

На тлі найбільш поширених серед спонтанних типів неоплазій карцином, що характеризуються високим рівнем агресивності, діагностуються

пухлини, структура яких представлена одночасно епітеліоподібними та мезенхімальними клітинами (складна карцинома або карциносаркома). Останні, за рахунок гістопатологічних особливостей, пов'язують із кращим прогнозом, більш високою загальною виживаністю, подовження періоду без прогресування захворювання. Тобто складна карцинома є зляканою неоплазією із низьким ступенем злякисності [44; 45].

Незважаючи на те, що карциносаркома відносно рідко реєструється у кішок, її обов'язково слід розглядати на етапі диференційної діагностики пухлин молочної залози, насамперед за недиференційованих неоплазій, із застосуванням імуногістохімічного визначення експресії виментину і цитокератину в ракових клітинах [46].

У мікрооточенні пухлини (складається із клітинних елементів, міжклітинних комунікацій і позаклітинного матриксу) циклооксигеназа-2 відіграє роль ключової молекули, яка опосередковує зміни в ньому, експресується за багатьох типів раку та тісно пов'язана із його виникненням, прогресуванням і прогнозом захворювання. COX-2 є індукцибельною формою ферменту, який перетворює араханідонову кислоту в молекули, що передають сигнал (тромбоксани та простогландіни). Зокрема, показано, що циклооксигеназа-2 регулює ріст неоплазійних клітин, сприяє інвазії, пригнічує апоптоз і протипухлинний імунітет, а також сприяє онкогенезу [47; 48].

## ВИСНОВКИ

Рівень захворюваності кішок на пухлини молочної залози залишається високим із тенденцією до збільшення частоти реєстрації нових випадків. Окремі типи неоплазій молочної залози в людей і кішок мають подібний патогенез, тому останні можуть використовуватись як біологічні моделі. Встановлені клініко-патоморфологічні особливості новоутворень та їх кореляційні зв'язки із агресивністю поведінки у більшості випадків не можуть бути систематизовані внаслідок використання різних методологічних підходів і систем оцінки неоплазійних характеристик.

Аналіз публікацій щодо пухлин молочної залози у кішок свідчить, що представлена інформація відносно клініко-патоморфологічних особливостей їх перебігу здебільшого має описовий характер, що не дозволяє використовувати отримані результати для планування профілактичних і лікувальних заходів.

Перспективою подальших досліджень за пухлин молочної залози у кішок є детальне вивчення механізмів онкогенезу з метою визначення ефективних біологічних мішеней, а також розробка уніфікованих діагностичних схем із формуванням єдиного реєстру онкологічних захворювань дрібних домашніх тварин.

## REFERENCES

- [1] Cannon, C.M. (2015). Cats, cancer and comparative oncology. *Veterinary Sciences*, 2(3), 111-126. doi: 10.3390/vetsci2030111.
- [2] Adega, F., Borges, A., & Chaves, R. (2016). Cat mammary tumors: Genetic models for the human counterpart. *Veterinary Sciences*, 3(3), 17. doi: 10.3390/vetsci3030017.
- [3] Burrai, G.P., Mohammed, S.I., Miller, M.A., Marras, V., Pirino, S., Addis, M.F., Uzzau, S., & Antuofermo, E. (2010). Spontaneous feline mammary intraepithelial lesions as a model for human estrogen receptor- and progesterone receptor-negative breast lesions. *BMC Cancer*, 10, 156. doi: 10.1186/1471-2407-10-156.
- [4] Hughes, K., & Dobson, J.M. (2012). Prognostic histopathological and molecular markers in feline mammary neoplasia. *The Veterinary Journal*, 194(1), 19-26. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.05.008.
- [5] Matos, A.J.F., Baptista, C.S., Gärtner, M.F., & Rutteman, G.R. (2012). Prognostic studies of canine and feline mammary tumours: The need for standardized procedures. *The Veterinary Journal*, 193(1), 24-31. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.12.019.
- [6] Manuali, E., Forte, C., Vichi, G., Genovese, D.A., Mancini, D., De Leo, A.A.P., Cavicchioli, L., Pierucci, P., & Zappulli, V. (2020). Tumours in European Shorthair cats: A retrospective study of 680 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(12), 1095-1102. doi: 10.1177/1098612X20905035.
- [7] Skorupski, K.A., Overley, B., Shofer, F.S., Goldschmidt, M.H., Miller, C.A., & Sørenmo, K.U. (2005). Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(1), 52-55. doi: 10.1892/0891-6640(2005)19<52:ccomci>2.0.co;2.
- [8] Gregório, H., Pires, I., Seixas, F., & Queiroga, F. (2012). Mammary invasive micropapillary carcinoma in a male cat: Immunohistochemical description and clinical follow-up. *Acta Veterinaria Hungarica*, 60(2), 257-261. doi: 10.1556/AVet.2012.022.
- [9] Nadolski, A.C., Markovich, J.E., Jennings, S.H., & Mahony, O.M. (2016). Mammary development, hyperestrogenemia, and hypocortisolemia in a male cat with an adrenal cortical carcinoma. *The Canadian Veterinary Journal*, 57(10), 1077-1080.
- [10] Schmidt, J.M., North, S.M., Freeman, K.P., & Ramiro-Ibañez, F. (2010). Feline paediatric oncology: retrospective assessment of 233 tumours from cats up to one year (1993 to 2008). *The Journal of Small Animal Practice*, 51(6), 306-311. doi: 10.1111/j.1748-5827.2010.00915.x.
- [11] Gavrilas, E., & Vulpe, V. (2018). Breast tumor clinical staging in cats. *Romanian Journal of Veterinary Medicine & Pharmacology*, 11(3), 152-155.
- [12] Manesh, J.Y., Shafiee, R., Pedram, B., Malayeri, H.Z., Mohajer, S., Ahmadi, S., Ahmadi, S., Javanbakht, J., Mekarizadeh, A., & Khadivar, F. (2014). Improving the diagnosis, treatment, and biology patterns of feline mammary intraepithelial lesions: a potential model for human breast masses with evidence from epidemiologic and cytohistopathologic studies. *Tumour Biology*, 35(12), 12109-12117. doi: 10.1007/s13277-014-2515-7.
- [13] Hughes, K. (2020). Comparative mammary gland postnatal development and tumorigenesis in the sheep, cow, cat and rabbit: Exploring the menagerie. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.09.010.
- [14] Morris, J. (2013). Mammary tumours in the cat: Size matters, so early intervention saves lives. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(5), 391-400. doi: 10.1177/1098612X13483237.



- [15] Chocteau, F., Boulay, M.M., Besnard, F., Valeau, G., Loussouarn, D., & Nguyen, F. (2019). Proposal for a histological staging system of mammary carcinomas in dogs and cats. Part 2: Feline mammary carcinomas. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 387. doi: 10.3389/fvets.2019.00387.
- [16] Viste, J.R., Myers, S.L., Singh, B., & Simko, E. (2002). Feline mammary adenocarcinoma: Tumor size as a prognostic indicator. *The Canadian Veterinary Journal*, 43(1), 33-37.
- [17] Goldschmidt, M.H., Peña, L., & Zappulli, V. (2016). Tumors of the mammary gland. *Tumors in Domestic Animals*, 2016, 723-765. doi: 10.1002/9781119181200.ch17.
- [18] Dagher, E., Abadie, J., Loussouarn, D., Campone, M., & Nguyen, F. (2019). Feline invasive mammary carcinomas: prognostic value of histological grading. *Veterinary Pathology*, 56(5), 660-670. doi: 10.1177/0300985819846870.
- [19] Mills, S.W., Musil, K.M., Davies, J.L., Hendrick, S., Duncan, C., Jackson, M.L., Kidney, B., Philibert, H., Wobeser, B.K., & Simko, E. (2015). Prognostic value of histologic grading for feline mammary carcinoma: A retrospective survival analysis. *Veterinary Pathology*, 52(2), 238-249. doi: 10.1177/0300985814543198.
- [20] Pawar, Y., Kadam, D., Khandekar, G., & Nehte, R. (2015). Gross and Cytological evaluation of canine spontaneous mammary neoplasms and its correlation with histopathology and morphometric analysis. *International Journal of Veterinary Science*, 4(3), 104-110.
- [21] Filgueira, K.D., Macêdo, L.B., Oliveira, L.V., Pimentel, M.M., Reis, P., & Junior, A.R. (2015). Histopathological features of mammary gland tumors in native domestic female cats from the State of Rio Grande do Norte, Brazil. *Acta Scientiae Veterinariae*, 43, 1-8.
- [22] Soares, M., Madeira, S., Correia, J., Peleteiro, M., Cardoso, F., & Ferreira, F. (2016). Molecular based subtyping of feline mammary carcinomas and clinicopathological characterization. *The Breast*, 27, 44-51. doi: 10.1016/j.breast.2016.02.016.
- [23] Vakulenko, M., Karnaukhov, N., Suhomlinov, V., Dobaeva, N., Akinina, N., Kochetkova, A., & Ermakov, A. (2019). Breast cancer in the population of cats in Rostov region. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 403, article number 012066. doi: 10.1088/1755-1315/403/1/012066.
- [24] Zappulli, V., Rasotto, R., Caliarì, D., Mainenti, M., Peña, L., Goldschmidt, M.H., & Kiupel, M. (2015). Prognostic evaluation of feline mammary carcinomas: A review of the literature. *Veterinary pathology*, 52(1), 46-60. doi: 10.1177/0300985814528221.
- [25] Rosen, S., Brisson, B.K., Durham, A.C., Munroe, C.M., McNeill, C.J., Stefanovski, D., Sørenmo, K.U., & Volk, S.W. (2020). Intratumoral collagen signatures predict clinical outcomes in feline mammary carcinoma. *PLoS One*, 15(8), e0236516. doi: 10.1371/journal.pone.0236516.
- [26] De Campos, C.B., Damasceno, K.A., Gamba, C.O., Ribeiro, A.M., Machado, C.J., Lavalle, G.E., & Cassali, G.D. (2016). Evaluation of prognostic factors and survival rates in malignant feline mammary gland neoplasms. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(12), 1003-1012. doi: 10.1177/1098612X15610367.
- [27] Ochota, M., Nowak, M., Dzieciol, M., & Nizanski, W. (2014). Mammary adenocarcinoma after ten-year medroxyprogesterone acetate supplementation in an ovariectomized cat. *Pakistan Veterinary Journal*, 34(3), 406-409.
- [28] Jacobs, T.M., Hoppe, B.R., Poehlmann, C.E., Ferracone, J.D., & Sorenmo, K.U. (2010). Mammary adenocarcinomas in three male cats exposed to medroxyprogesterone acetate (1990–2006). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(2), 169-174. doi: 10.1016/j.jfms.2009.08.004.
- [29] Naito, E., Yuki, M., Hirano, T., Kainuma, D., & Aoyama, R. (2020). Prognostic utility of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio in cats with malignant mammary tumors. *Research in Veterinary Science*. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.10.015.

- [30] Szweda, M., Rychlik, A., Babińska, I., & Pomianowski, A. (2020). Cyclooxygenase-2 as a biomarker with diagnostic, therapeutic, prognostic, and predictive relevance in small animal oncology. *Journal of Veterinary Research*, 64(1), 151-160. doi: 10.2478/jvetres-2020-0018.
- [31] Rizzo, M.T. (2011). Cyclooxygenase-2 in oncogenesis. *Clinica chimica acta. International Journal of Clinical Chemistry*, 412(9-10), 671-687. doi: 10.1016/j.cca.2010.12.026.
- [32] Harris, R.E., Casto, B.C., & Harris, Z.M. (2014). Cyclooxygenase-2 and the inflammogenesis of breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(4), 677-692. doi: 10.5306/wjco.v5.i4.677.
- [33] Millanta, F., Citi, S., Della Santa, D., Porciani, M., & Poli, A. (2006). COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: Correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Research and Treatment*, 98(1), 115-120. doi: 10.1007/s10549-005-9138-z.
- [34] Sayasith, K., Sirois, J., & Dore, M. (2009). Molecular characterization of feline COX-2 and expression in feline mammary carcinomas. *Veterinary Pathology*, 46(3), 423-429. doi: 10.1354/vp.08-VP-0161-D-FL.
- [35] Millanta, F., Asproni, P., Canale, A., Citi, S., & Poli, A. (2016). COX-2, mPGES-1 and EP2 receptor immunohistochemical expression in canine and feline malignant mammary tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(3), 270-280. doi: 10.1111/vco.12096.
- [36] Carvalho, M.I., Pires, I., Prada, J., Raposo, T.P., Gregório, H., Lobo, L., & Queiroga, F.L. (2017). High COX-2 expression is associated with increased angiogenesis, proliferation and tumoural inflammatory infiltrate in canine malignant mammary tumours: A multivariate survival study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(2), 619-631. doi: 10.1111/vco.12206.
- [37] Yiu, G.K., & Toker, A. (2006). NFAT induces breast cancer cell invasion by promoting the induction of cyclooxygenase-2. *The Journal of Biological Chemistry*, 281(18), 12210-12217. doi: 10.1074/jbc.m600184200.
- [38] Hugo, H.J., Saunders, C., Ramsay, R.G., & Thompson, E.W. (2015). New insights on COX-2 in chronic inflammation driving breast cancer growth and metastasis. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 20(3-4), 109-119. doi: 10.1007/s10911-015-9333-4.
- [39] Sadia, H., Manzoor, S., Wajid, A., Tayyab, M., Firyal, S., Hashmi, A.S., Mughal, Z.U., Mehmood, A.K., Tahir Y., Awan, A.R., & Wasi, M. (2016). Feline mammary tumors show altered COX-2 and BRCA1 expression. *Pakistan Journal of Zoology*, 48(6), 1705-1714.
- [40] Waters, D.J., Honeckman, A., Cooley, D.M., & DeNicola, D. (1998). Skeletal metastasis in feline mammary carcinoma: Case report and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 34(2), 103-108. doi: 10.5326/15473317-34-2-103.
- [41] Simeonov, R. (2008). Nuclear morphometric parameters in relation to tumour diameter and survival in cats with spontaneous mammary gland carcinomas. *Trakia Journal of Sciences*, 6, 50-53.
- [42] Avci, H., & Toplu, N. (2012). Tetrathyridiosis and tubulopapillary carcinoma occurring simultaneously in the mammary gland of a cat. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(3), e36-e38. doi: 10.1111/j.1439-0531.2011.01903.x.
- [43] Vilhena, H., Figueira, A.C., Schmitt, F., Canadas, A., Chaves, R., Gama, A., & Dias-Pereira, P. (2020). Canine and feline spontaneous mammary tumours as models of human breast cancer. In *Pets as Sentinels, Forecasters and Promoters of Human Health* (pp. 173-207). Cham: Springer.
- [44] Seixas, F., Palmeira, C., Pires, M.A., & Lopes, C. (2008). Are complex carcinoma of the feline mammary gland and other invasive mammary carcinoma identical tumours? Comparison of clinicopathologic features, DNA ploidy and follow up. *Research in Veterinary Science*, 84(3), 428-433. doi: 10.1016/j.rvsc.2007.06.005.

- [45] Sammarco, A., Finesso, G., Zanetti, R., Ferro, S., Rasotto, R., Caliarì, D., Goldschmidt, M.H., Orvieto, E., Castagnaro, M., Cavicchioli, L., & Zappulli, V. (2020). Biphasic feline mammary carcinomas including carcinoma and malignant myoepithelioma. *Veterinary Pathology*, 57(3), 377-387. doi: 10.1177/0300985820908792.
- [46] Paniago, J.D.G., Vieira, A.L.S., Ocarino, N.M., França, S.A., Malm, C., Cassali, G.D., & Serakides, R. (2010). Mammary carcinosarcoma in cat: A case report. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 62(4), 812-815. doi: 10.1590/S0102-09352010000400008.
- [47] Pang, L.Y., Hurst, E.A., & Argyle, D.J. (2016). Cyclooxygenase-2: A role in cancer stem cell survival and repopulation of cancer cells during therapy. *Stem Cells International*, 2016, article number 2048731. doi: 10.1155/2016/2048731.
- [48] Zhang, Y., Tighe, S., & Zhu, Y.-T. (2020). COX-2 Signaling in the tumor microenvironment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1277, 87-104. doi: 10.1007/978-3-030-50224-9\_6.