ВЕТЕРИНАРНЫЕ НАУКИ / VETERINARY SCIENCE

УДК 619:616-006.39:636.7

ИЗУЧЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ДИАГНОСТИКИ МАСТОЦИТОМЫ

DIAGNOSTIC CRITERIA OF MAST CELL SARCOMA

©Ефимов А. Д.
Российский университет дружбы народов
г. Москва, Россия, efsasha@bk.ru
©Efimov A.
Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow, Russia, efsasha@bk.ru
©Ройтман М. С.
Российский университет дружбы народов,
г. Москва, Россия, roytmannm@mail.ru
©Roytman M.
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
roytmannm@mail.ru
©Рысцова Е. О.
канд. с.–х. наук, Российский университет дружбы народов
г. Москва, Россия, ekaterina-ryscova@yandex.ru
©Rystsova E.
Ph.D., Peoples' Friendship University of Russia
Moscow, Russia, ekaterina-ryscova@yandex.ru

Аннотация. Мастоциты обнаруживаются в любой ткани. Максимальное их количество — в коже и подкожной жировой клетчатке, а также слизистых оболочках ЖКТ и дыхательных путей, таким образом, мастоцитома может возникать на любом участке тела и проявляться как в виде единичных узлов, так и множественных новообразований на коже.

Эта опухоль развивается из тучных клеток, содержащих различные медиаторы воспаления, которые могут вызывать отек окружающих тканей и появление желудочно–кишечного синдрома. Признаки системного поражения включают нарушение свертывающей системы крови, а также язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

На прогноз влияют локализация мастоцитомы на теле, обособленность от окружающих тканей, скорость роста опухоли, ее размеры, степень дифференцировки (определяется после биопсии и цитологического исследования).

При правильном проведении, цитология является чувствительным методом постановки диагноза «мастоцитома», благодаря метахромазии.

Гистологическое исследование мастоцитом позволяет определить степени дифференцировки, а, следовательно, установить более точный прогноз.

При встрече с мастоцитомой в клинической практике, диагностика играет немаловажную роль, поскольку от нее зависит подход к лечению.

Мастоцитомы часто хорошо отграничены визуально, но отсутствие капсулы заставляет придерживаться основной парадигмы хирургического лечения опухолей: максимальное удаление патологической ткани, при максимальном сохранении.

Abstract. Mast cells can be found in any tissue. The maximum number of them are in dermis, subcutaneous fat, mucous membranes of gastrointestinal tract and respiratory tract. Accordingly,

that, mastocytoma may occur anywhere on the body in form of a single node or multiple skin tumors.

This tumor develops from mast cells, which contain various inflammatory mediators that can cause edema of surrounding tissues and gastrointestinal syndrome may appear. Signs of systemic lesions include impaired blood coagulation, as well as gastric and duodenal ulcers.

Forecast depends on localization of mastocytoma, isolation from the surrounding tissues, tumor growth rate, its size, consistence, differentiate type (determined after a biopsy and cytology).

Cytology is a sensitive method of diagnosis “mastocytoma” thanks metachromatic.

The need for histological examination mastocytoma — controversial, but allows operedelit degree of differentiation, and hence to establish a more accurate forecast.

Mastocytoma is often well demarcated visually, but the absence of the capsule makes adhere to the basic paradigm of surgical treatment of tumors: maximum removal of abnormal tissue, while maintaining the maximum.

Ключевые слова: мастоцитома, тучные клетки, онкология, диагностика.

Keywords: mastocytoma, mast cells, oncology, diagnosis.

По статистике опухоли кожи и подкожной клетчатки встречаются у собак чаще остальных новообразований. Очевидными причинами этого являются возможность их простого обнаружения при внешним осмотре и подверженность кожи влияниям внешних онкогенных факторов окружающей среды. Различают доброкачественные и злокачественные опухоли, которые могут проявляться в виде припухлостей, патологических выростов, сыпи, язв, пигментированных пятен. Эти новообразования негативно влияют на жизнедеятельность собаки и ее эстетические свойства. В любом случае перед ветеринарным врачом стоит задача помочь животному вернуться к субъективной норме с наименьшими затратами здоровья.

Целью данного исследования является изучение этиопатогенетических факторов, критериев диагностики при тучноклеточной саркоме у собак.

Мастоцитома (она же опухоль тучных клеток, саркома тучных клеток, гистиоцитарная мастоцитома, mast cell tumor) — распространенное новообразование кожи у собак. Свое название она получила по типу клеток, из которых образуется — мастоцитов.

Прежде, чем говорить о патологии, стоит рассказать о строении тучных клеток и их роли в организме. Мастоциты представляют собой овальные или круглые клетки мезенхимальной природы диаметром 10–13 мкм с секреторными гранулами в цитоплазме. Их предшественники образуются в костном мозге и мигрируют через стенки сосудов в ткани, где проходит их дифференцировка. Финальное созревание происходит в соединительных тканях. Мастоциты обнаруживаются практически во всех тканях организма, но наибольшая их концентрация — в местах контакта с внешней средой (кожа, дыхательные пути, кишечник). Важной функцией этих клеток является участие в адаптивном иммунитете. Мастоциты несут на своей поверхности мембранно–связанные антитела — иммуноглобулины класса Е, которые выделяются плазматическими клетками под действием антигенов, а в процессе жизнедеятельности активно связываются с поверхностью тучных клеток. На поверхности мастоцитов одновременно присутствуют от 5000 до 500000 молекул IgE, направленные против разных антигенов. Мастоциты синтезируют медиаторы воспаления, которые накапливаются в цитоплазматических гранулах и высвобождаются под воздействием активаторов. Активаторы тучных клеток подразделяются на IgE–зависимые (антигены) и IgE–независимые (миорелаксанты, опиоиды, рентгеноконтрастные средства, анафилатоксины, интерлейкин-1, 3). Тучные клетки могут активироваться и под действием физических факторов: холода (холодовая крапивница), солнечного света, тепла и механического раздражения.

Пол влиянием этих факторов мастоциты высвобождают гранулярные субстанции, оказывающие влияние на процессы пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток и вызывающие аллергические реакции. В состав включений мастоцитов входят: гистамин, лейкотриены, эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии (ECF–A), гликозаминогликаны, гепарин, хемотаксические факторы, ферменты триптазы, ФНО–альфа, интерлейкины 4,5,6 и 8.

Эпизоотологические данные

Мастоцитома — одна из наиболее часто встречающихся опухолей у собак. Около трети опухолей у собак являются новообразованиями кожи, а количество мастоцитом составляет до 20% от их числа. Эта патология может проявляться у собак различного возраста, но чаще поражает животных в возрасте 8–10 лет.

Существует выраженная предрасположенность некоторых пород: Боксер, Стаффордширский терьер, Английский бульдог, Французский бульдог, Мопс, Бигль, Шарпей наиболее склонны к этому заболеванию. Половой предрасположенности не выявлено.

Опухоли могут развиться в любом месте: как на поверхности тела, так и на внутренних органах. Наиболее частые места их локализации: нижняя часть живота, и груди; конечности, чаще задние, и реже они находятся между ног, на шее и голове.

Большинство новообразований единичны, в 10–15% случаев могут быть множественными.

Наиболее распространенные места обнаружения мастоцитом: однозначно кожа, затем селезенка, печень и костный мозг.

Особенности клинического проявления мастоцитом

Проявление мастоцитом крайне разнообразно и неоднозначно. Опухоль может быть размером с небольшой узелок или объемное образование, причем вырасти до огромных размеров они могут постепенно или за короткий промежуток времени. Мастоцитомы схожи со множеством кожных заболеваний и часто владельцы животных не подозревают о наличии серьезной патологии у своего питомца. Поэтому при любых поражениях кожи с соответствующим анамнезом необходимо проводить цитологическое исследование.

Но чаще мастоцитомы проявляются в виде единичного безволосого мягкого нароста, склонного к эрозированию и вызывающего зуд, провоцируя животное к расчесыванию этой области. Внешне такое новообразование схоже с липомой, что наталкивает на необходимость тщательной диагностики.

Для мастоцитом также характерно наличие множественных опухолевых клеток, отделенных от основной массы и как бы опоясывающей ее на сравнительно большем расстоянии, чем визуализированная опухоль.

У собак породы Боксер и Мопс, чаще других, проявляется множественными узелками (6–9% всех случаев мастоцитом).

Мастоцитомы развиваются из тучных клеток, которые содержат медиаторы воспаления и другие активные вещества. Высвобождение содержимого мастоцитов ведет к отеку окружающих тканей, появлению желудочно–кишечного синдрома, который проявляется язвами желудка и двенадцатиперстной кишки.

Редко мастоцитома приобретает системный характер, в таких случаях речь будет идти о системном мастоцитозе, при котором чаще поражаются желудочно–кишечный тракт и ткани ретикулоэндотелиальной системы. Распространение злокачественных тучных клеток во внутренних органах проявляется системными признаками, которые зависят от расположения опухоли и степени ее распространения: потеря аппетита, рвота, диарея, анемия, анорексия, одышка, нарушение сердечного ритма и свертываемости крови, увеличение лимфатических узлов.

Цитокины из тучных клеток привлекают эозинофилы в большом количестве и провоцирует эозинофильное воспаление, поэтому при обнаружении такого воспаления неясного генеза стоит подозревать мастоцитому и проводить анализы более тщательно.

Еще одной особенностью клинического проявления мастоцитом является способность к изменению размера опухоли. Эта картина утрированно может выглядеть так: за вечер опухоль увеличивается до огромных размеров, причиняя неудобство собаке, но постепенно она уменьшается и через три дня выраженной патологии уже не видно. Так происходит все из-за той же природы мастоцитом — тучных клеток. Даже простая пальпация может привести к таким тяжелым проявлениям, вследствие высвобождения гистамина.

При любой опухоли встает вопрос о способности к ее метастазированию. Особенностью мастоцитом является большая степень метастазирования при локализации опухоли около слизистых оболочек или на нижней поверхности тела. Опухоль может распространяться в любую часть тела гематогенным и лимфогенным путем. Однако, метастазы чаще выявляются в региональных лимфатических узлах, селезенке и печен; метастазирование в легких нехарактерно.

Методы диагностики

Диагностика мастоцитом направлена на выявление образования, дифференциацию опухоли и обнаружение метастазов. Поскольку мастоцитомы внешне могут напоминать липомы или аллергические реакции кожного покрова, дифференцировка их на основании только внешнего осмотра является недостоверной.

Достаточно чувствительным методом для постановки диагноза «мастоцитома» является цитология, благодаря метахромазии. Это свойство, присущее гранулам тучных клеток, изменять цвет некоторых анилиновых красителей с синего на фиолетово–красный, которое объясняется содержанием кислых радикалов в гепариновом гликозаминогликане.

Для проведения диагностики необходимо провести тонкоигольную биопсию новообразования, приготовить мазок, окрасить его и провести экспертизу. Эта процедура практически безболезненна для пациента и информативна для врача.

Критериями для определения мастоцитом будут являться обнаружение в поле зрения большого количества мастоцитов, однако их можно встретить в мазке и при норме, особенно при аллергических реакциях. Иногда возможно предположить цитологическую степень дифференцировки опухоли при нахождении активно делящихся клеток (митоз, многоядерность). Нужно помнить, что дегрануляция мастоцитов может произойти во время пальпации опухоли или при изготовлении препарата, это может натолкнуть на неправильную оценку процесса.

Следующим шагом после постановки диагноза является определение степени дифференцировки опухоли, используя гистологическое следование. Степень дифференциации, как правило, коррелирует с клиническим поведением опухоли, возможностью ее рецидивирования, скорости роста и метастазирования, а, следовательно, и выживания пациента. От нее зависит выбор подхода к лечению и качество будущей терапии. Сложность состоит в том, что классификация мастоцитом у собак до сих пор остается недостаточно исследованной областью, так как не удается выявить морфологические признаки опухоли, позволяющие однозначно говорить о прогнозе заболевания. Поэтому решение о прогнозе принимается в каждом отдельном случае на основании совокупности клинического, цитологического, гистологического и дополнительных методах исследования.

Клиническая дифференциация, предложенная ВОЗ в большинстве случаев не устраивает практикующих ветеринарных врачей, так как не четко представляет стадии течения мастоцитом. Исходя из статистических данных, мастоцитома метастазирует в лимфатические узлы, печень, селезенку, костный мозг, поэтому их исследования скорее предоставят более точную информацию о клиническом течении патологического процесса.

Дополнительные методы диагностики, которые могут помочь определить клинический анализ представлены в Таблице.

Гистологическая дифференциация используется чаще уже после удаления опухоли и служит для определения дифференцировки опухолевых клеток, что дает понять, стоит ли использовать в конкретном случае дополнительное лечение, например, химиотерапию. Согласно гистологической классификации по Бостоп и Патнаик, все мастоцитомы можно разделить на высоко, средне и низко дифференцированные, различающиеся по своему биологическому поведению. Однако вывод исследования, основанного на медиане выживаемости и проведенного в 2005 году с участием большего количества собак, говорит о том, что достаточно выделять лишь 2 степени дифференцировки клеток опухоли. Опыт этого исследования на сегодняшний день широко используется за рубежом.

Таблица.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ МАСТОЦИТОМ

Общий анализ крови	Позволяет оценить общее состояние собаки, возможную реакцию на анестезию, химиотерапию, признаки распространения онкологии.
Аспирационная биопсия лимфатических узлов	Позволяет обнаружить метастазы. Стоит помнить о возможности нормальной гиперплазии лимфатических узлов.
УЗИ брюшной полости и/или биопсия селезенки и печени	Позволяет проверить наличие метастазов и степень их распространенности при обнаружении. Проводится для собак с метастазами в лимфатические узлы или с низкодифференцированными опухолями.
Рентген грудной клетки	Позволяет обнаружить увеличение лимфатических узлов, прорастание опухоли через грудную клетку. Проводится для собак с признаками патологии респираторной системы и для собак с опухолью в области груди.
Биопсия костного мозга	Позволяет проверить распространение процесса на костный мозг. Проводится при выявлении признаков патологии кроветворной функции костного мозга. Тест мало информативен.
Аспирационная биопсия других кожных образований	Исключение мастоцитомы.

Небольшие мастоцитомы часто не прогрессируют в течение длительных периодов, а большие скорее характеризуются злокачественностью процесса и более высокой вероятностью метастазирования. Однако если даже большая мастоцитома явно ограничена от окружающих тканей, то прогноз будет скорее благоприятный, в противовес опухоли, сращенной с окружающими тканями. Быстрорастущие опухоли как правило труднее поддаются лечению, чем те, которые удваивают свой размер в течении года. Кроме того, положение мастоцитомы на теле животного также влияет на прогноз. По статистике, мастоцитомы, затрагивающие губы, голову, паховую область и дистальные части конечностей имеют более плохой прогноз, чем опухоли, поражающие различные части шеи и туловища, проксимальные части конечностей.

Еще одно звено в диагностики мастоцитом связано с генетической предрасположенностью некоторых пород собак к развитию этой опухоли. Современные исследования указывают на связь мутаций в юкстамембранном домене гена c–kit с развитием агрессивных мастоцитом и степенью пролиферации мастоцитов. Такие мутации были обнаружены у 20–30% собак с низкодифференцированными мастоцитомами. Тесты на выявление мутации проводятся с помощью ПЦР диагностики. Диагностика таких мутаций имеет большое прогностическое и клиническое значение, поскольку этот тип мастоцитом хорошо отвечает на лечение ингибиторами тирозинкиназы, и эти препараты доступны на отечественном рынке.

Заключение

1. Мастоцитома кожи — часто встречающееся новообразование кожи у собак.
2. Опухоль развивается из тучных клеток, содержащих биологически активные вещества, которые могут вызывать различные характерные синдромы, такие как: отек, язва желудочно–кишечного тракта.
3. Проявление и поведение мастоцитом крайне разнообразно и требует дополнительных исследований для постановки точного прогноза.
4. Небольшие мастоцитомы часто не прогрессируют в течение длительных периодов, а большие скорее характеризуются злокачественностью процесса и более высокой вероятностью метастазирования, следовательно, и летальности.

Список литературы:

1. Лисицкая К. В., Седов С. В. Мастоцитома собак: этиология, клиника, диагностика и лечение // VetPharma. 2011. №3–4.
2. Broudy V. C. Stem cell factor and hematopoiesis // Blood. 1997. V. 90. №4. P. 1345–1364.
3. Withrow S. J., Page R., Vail D. M. Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology. Elsevier Health Sciences, 2013.
4. Patnaik A. K., Ehler W. J., MacEwen E. G. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs // Veterinary Pathology Online. 1984. V. 21. №5. P. 469–474.
5. Thompson J. J. et al. Canine subcutaneous mast cell tumor characterization and prognostic indices // Veterinary Pathology Online. 2011. V. 48. №1. P. 156–168.
6. Macy D. W. Canine mast cell tumors // Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 1985. V. 15. №4. P. 783–803.
7. Gross T. L. et al. Skin diseases of the dog and cat // Clinical and histopathologic diagnosis. 2nd edn. Ames: Blackwell Science, 2005.
8. Endicott M. M. et al. Clinicopathological findings and results of bone marrow aspiration in dogs with cutaneous mast cell tumours: 157 cases (1999–2002) // Veterinary and comparative oncology. 2007. V. 5. №1. P. 31–37.
9. O'Keefe D. A. et al. Systemic mastocytosis in 16 dogs // Journal of Veterinary Internal Medicine. 1987. V. 1. №2. P. 75–80.
10. Weisse C., Shofer F. S., Sorenmo K. Recurrence rates and sites for grade II canine cutaneous mast cell tumors following complete surgical excision // Journal of the American Animal Hospital Association. 2002. V. 38. №1. P. 71–73.
11. Hottendorf G. H., Nielsen S. W. Pathologic report of 29 necropsies on dogs with mastocytoma // Pathologia Veterinaria Online. 1968. V. 5. №2. P. 102–121.
12. Pukay B. P. Disseminated Mastocytosis in a Dog // The Canadian Veterinary Journal. 1984. V. 25. №9. P. 351.
13. Игнатенко Н. А. Мастоцитома — обезвредить джокера // VetPharma. 2015. №1 (23).
14. Northrup N. C. et al. Variation among pathologists in the histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors with uniform use of a single grading reference // Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 2005. V. 17. №6. P. 561–564.
15. Romansik E. M. et al. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors // Veterinary Pathology Online. 2007. V. 44. №3. P. 335–341.
16. Kiupel M. et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior // Veterinary Pathology Online. 2011. V. 48. №1. P. 147–155.
17. Webster J. D. et al. The role of c–KIT in tumorigenesis: evaluation in canine cutaneous mast cell tumors // Neoplasia. 2006. V. 8. №2. P. 104–111.
18. Webster J. D. et al. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c–KIT and its role in prognostication // Veterinary Pathology Online. 2007. V. 44. №3. P. 298–308.

19. Zemke D., Yamini B., Yuzbasiyan–Gurkan V. Mutations in the juxtamembrane domain of c–KIT are associated with higher grade mast cell tumors in dogs // Veterinary Pathology Online. 2002. V. 39. №5. P. 529–535.

References:

1. Lisitskaya K. V., Sedov S. V. Mastotsitoma sobak: etiologiya, klinika, diagnostika i lechenie. VetPharma, 2011, no. 3–4.
2. Broudy V. C. Stem cell factor and hematopoiesis. Blood, 1997, v. 90, no. 4, pp. 1345–1364.
3. Withrow S. J., Page R., Vail D. M. Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology. Elsevier Health Sciences, 2013.
4. Patnaik A. K., Ehler W. J., MacEwen E. G. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. Veterinary Pathology Online, 1984, v. 21, no. 5, pp. 469–474.
5. Thompson J. J. et al. Canine subcutaneous mast cell tumor characterization and prognostic indices. Veterinary Pathology Online, 2011, v. 48, no. 1, pp. 156–168.
6. Macy D. W. Canine mast cell tumors. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 1985, v. 15, no. 4, pp. 783–803.
7. Gross T. L. et al. Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathologic diagnosis. 2nd edn. Ames, Blackwell Science, 2005.
8. Endicott M. M. et al. Clinicopathological findings and results of bone marrow aspiration in dogs with cutaneous mast cell tumours: 157 cases (1999–2002). Veterinary and comparative oncology, 2007, v. 5, no. 1, pp. 31–37.
9. O'Keefe D. A. et al. Systemic mastocytosis in 16 dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 1987, v. 1, no. 2, pp. 75–80.
10. Weisse C., Shofer F. S., Sorenmo K. Recurrence rates and sites for grade II canine cutaneous mast cell tumors following complete surgical excision. Journal of the American Animal Hospital Association, 2002, v. 38, no. 1, pp. 71–73.
11. Hottendorf G. H., Nielsen S. W. Pathologic report of 29 necropsies on dogs with mastocytoma. Pathologia Veterinaria Online, 1968, v. 5, no. 2, pp. 102–121.
12. Pukay B. P. Disseminated Mastocytosis in a Dog. The Canadian Veterinary Journal, 1984, v. 25, no. 9, p. 351.
13. Ignatenko N. A. Mastotsitoma — obezvredit dzhokera. VetPharma, 2015, no. 1 (23).
14. Northrup N. C. et al. Variation among pathologists in the histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors with uniform use of a single grading reference. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 2005, v. 17, no. 6, pp. 561–564.
15. Romansik E. M. et al. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. Veterinary Pathology Online, 2007, v. 44, no. 3, pp. 335–341.
16. Kiupel M. et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. Veterinary Pathology Online, 2011, v. 48, no. 1, pp. 147–155.
17. Webster J. D. et al. The role of c–KIT in tumorigenesis: evaluation in canine cutaneous mast cell tumors. Neoplasia, 2006, v. 8, no. 2, pp. 104–111.
18. Webster J. D. et al. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c–KIT and its role in prognostication. Veterinary Pathology Online, 2007, v. 44, no. 3, pp. 298–308.
19. Zemke D., Yamini B., Yuzbasiyan–Gurkan V. Mutations in the juxtamembrane domain of c–KIT are associated with higher grade mast cell tumors in dogs. Veterinary Pathology Online, 2002, v. 39, no. 5, pp. 529–535.

Работа поступила в редакцию 19.11.2016 г.

Принята к публикации 21.11.2016 г.