

**Клинический случай применения комбинации циминоксиба и циклофосфида
в метрономном режиме при неоадьювантной терапии комплексной карциномы
молочной железы у собаки**

Виталий Иванович Горинский¹, Владимир Васильевич Салаутин², Светлана Евгеньевна Салаутина²

¹ Ветеринарная клиника Центра красоты и здоровья животных «Зоостиль», г. Волгоград, Россия

² ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова», г. Саратов, Россия

e-mail: salautin60@mail.ru

Аннотация. Представлены результаты применения комбинации циминоксиба и циклофосфида в метрономном режиме при неоадьювантной терапии комплексной карциномы молочной железы у собаки. Данная схема лечения позволила достигнуть стабилизации процесса, объем опухоли уменьшился на 60,77 % от показателей первого дня. Регрессия составила 39,23 %. По результатам гематологического исследования к 90-му дню терапии количество лейкоцитов снизилось на 75,96 %, лимфоцитов – на 79,67 % и гранулоцитов – на 75,64 %, до референсных значений. Количество эритроцитов и уровень гемоглобина увеличились на 49,57 и 53,98 % соответственно. Отмечено повышение количества гематокрита на 52,35 % по сравнению с данными первого дня до терапии. Биохимические показатели сыворотки крови к окончанию лекарственной терапии находились в пределах референсных значений. Признаков гематологической и общей токсичности, по шкале ВОЗ, требующих корригирующей терапии, редукции дозы или отмены препаратов, не выявили.

Ключевые слова: циклооксигеназа-2; циминоксиб; циклофосфамид; рак молочной железы; собака.

Для цитирования: Горинский В. И., Салаутин В. В., Салаутина С. Е. Клинический случай применения комбинации циминоксиба и циклофосфида в метрономном режиме при неоадьювантной терапии комплексной карциномы молочной железы у собаки // Аграрный научный журнал. 2023. № 5. С. 85–90. [http: 10.28983/asj.y2023i5pp85-90](http://10.28983/asj.y2023i5pp85-90).

VETERINARY MEDICINE AND ZOOTECHNICS

Original article

**A clinical case of the use of a combination of cimicoxib and cyclophosphamide
in metronomic mode in neoadjuvant therapy of complex breast carcinoma of a dog**

Vitaly I. Gorinsky¹, Vladimir V. Salautin², Svetlana E. Salautina²

¹ Veterinary clinic of the Zoostyle Animal Beauty and Health Center, Volgograd, Russia

² Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov, Saratov, Russia

e-mail: salautin60@mail.ru

Abstract. The results of the use of a combination of cimicoxib and cyclophosphamide, in metronomic mode, in neoadjuvant therapy of complex breast carcinoma in dogs are presented. This treatment regimen allowed to achieve stabilization of the process, the volume of the tumor decreased by 60.77 % of the indicators of the first day. The regression was 39.23 %. According to the results of hematological blood examination, by the 90th day of therapy, the number of leukocytes decreased by 75.96 %, lymphocytes by 79.67 % and granulocytes by 75.64 %, to reference values. The number of red blood cells and the level of hemoglobin increased by 49.57 % and 53.98 %, respectively. There was an increase in the amount of hematocrit by 52.35 % compared to the values of the first day before therapy. Biochemical parameters of blood serum by the end of drug therapy were within the reference values. There were no signs of hematological and general toxicity, according to the WHO scale, requiring corrective therapy, dose reduction or withdrawal of drugs.

Keywords: cyclooxygenase-2; cimicoxib; cyclophosphamide; mammary gland cancer; dog.

For citation: Gorinsky V. I., Salautin V. V., Salautina S. E. A clinical case of the use of a combination of cimicoxib and cyclophosphamide in metronomic mode in neoadjuvant therapy of complex breast carcinoma of a dog. Agrarnyy nauchnyy zhurnal = The Agrarian Scientific Journal. 2023;(5):85–90. (In Russ.). [http: 10.28983/asj.y2023i5pp85-90](http://10.28983/asj.y2023i5pp85-90).





Введение. Новообразование молочной железы (МЖ) у интактных сук – одно из наиболее часто встречающихся онкологических патологий. На долю злокачественных процессов приходится большая часть всех случаев выявленных неоплазий в МЖ [1, 2, 5, 9, 10, 13, 15, 17]. Статистически определена корреляция между размером опухоли и малигнизацией [4, 11, 17]. Новообразование больше 3 см в диаметре с вероятностью до 70 % диагностируется как злокачественное [11]. На основании этого можно сделать вывод, что размер опухоли является важным прогностическим фактором. Кроме того, неоплазии, растущие быстро, спаянные с подлежащими тканями, с участками воспаления и некроза, в большинстве случаев имеют неблагоприятный прогноз и более короткую медиану продолжительности жизни пациента. Доказано, что экспрессия ЦОГ-2 влияет на онкогенез МЖ и связана с повышенным неоангиогенезом, пролиферацией и воспалительной неопластической инфильтрацией. Определена взаимосвязь циклооксигеназы с лимфогенным метастазированием в региональные лимфатические узлы на стадии до хирургической резекции опухоли и развитием отдаленных метастазов в послеоперационный период [7, 8, 12, 16]. Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 при спонтанных злокачественных новообразованиях МЖ у сук, в составе комбинированной терапии, представляется как перспективное направление борьбы с раком, позволяющее таргетно воздействовать на разных этапах канцерогенеза, включая и ЦОГ-независимые мишени [3, 6, 8, 14, 15].

Целью данной работы являлось определение терапевтической эффективности применения комбинации циминоксиба и циклофосфида в метрономном режиме при неoadьювантной терапии комплексной карциномы молочной железы у собаки.

Методика исследований. Исследования проводили в Ветеринарной клинике Центра красоты и здоровья животных «Зоостиль» г. Волгограда. Объектом исследования послужила собака (сука) породы русский той, возраст 12 лет, 1,75 кг, интактная, половая охота не регулярная, беременности не было. По анамнестическим данным длительность заболевания $\approx$ 3 года. При проведении опыта использовали клинические, гематологические, биохимические, гистологические, цитологические, рентгенологические методы исследований и УЗИ-диагностику.

Результаты исследований. Результаты клинического исследования показали, что в проекции M2 справа определяется новообразование, в диаметре 3,7 см, узловая форма, экзофитный рост, не подвижное по отношению к подлежащим тканям, некроз апикальной части (рис. 1, 2). Правый аксиллярный лимфатический узел увеличен, подвижный, с ровной поверхностью.

Метастазы в легких и паренхиме печени не выявлены, согласно данным клинического осмотра, диагностических исследований и TNM-классификации (Owen, 1986) - cT2N1M0. Выполнена



Рис. 1. Определение размеров новообразования молочной железы на первичном приеме (до начала терапии, возраст 12 лет)



Рис. 2. Рентгенография органов грудной полости в правой латеральной проекции (возраст 12 лет)



тонкоигольная биопсия (ТИБ). Результаты цитологического исследования №73/06 (от 2.12.2021): высокий цитоз, клетки округло-овальной формы, макроцитоз, анизоцитоз, расположены одиночно и небольшими группами, комплексы не формируют, общая структура нарушена, наложение клеток и ядер. Расстояние между одиночными клетками не одинаково. Макрокариоз, анизокариоз, многоядерность. Ядра имеют ориентацию в разных направлениях. Неровность ядерной мембраны. Ядрышки различной формы и размера. Хроматин зернистый или грубый. Высокое и варьирующее Я:Ц. Цитоплазма базофильная. Единичные эритроциты, нейтрофилы, лимфоциты. Цитоморфологический диагноз: аденокарцинома молочной железы. По результатам гематологического исследования выявлен лейкоцитоз, лимфоцитоз, гранулоцитоз, эритропения и снижение гематокрита. WBC $39,1 \times 10^9/L$ (6–17); Lymph $5,9 \times 10^9/L$ (0,8–5,1); Mon $1,6 \times 10^9/L$ (0–1,8); Gran $31,6 \times 10^9/L$ (4–12,6); Lymph % 15,2 (12–30); Mon % 4,2 (2–9); Gran % 80,6 (60–83); RBC $4,68 \times 10^{12}/L$ (5,5–8,5); HGB 113 g/L (110–190); HCT % 34,0 (39–56); PLT $237 \times 10^9/L$ (117–460); Eos % 3,6 (3–9). Биохимические показатели сыворотки крови находились в пределах видовых референсных значений. Общий белок 71,8 g/l (52–82); альбумин 25,7 g/l (22–44); глобулин 46,1 g/l (23–52); A/G 0,6; общий билирубин 2,39 $\mu\text{mol/l}$ (2–15); АЛТ 47 U/l (10–118); щелочная фосфатаза 92 U/l (20–150); амилаза 1501 U/l (400–2500); холестерол 5,02 mmol/l (2,84–8,26); глюкоза 5,92 mmol/l (3,89–7,95); креатинин 79 $\mu\text{mol/l}$ (27–124); мочевины 4,88 mmol/l (2,5–9,6); кальций 2,3 mmol/l (1,98–2,95); фосфор 1,03 mmol/l (0,81–2,2).

Назначена неоадьювантная комбинированная системная терапия циминоксидом и циклофосфамидом в метронульном режиме. Циминоксид применяли внутрь, в дозе 2 мг на 1 кг массы животного, 1 раз в сутки, ежедневно, в течение 90 дней. Одновременно применяли циклофосфамид, внутрь в дозе 15 мг на 1 м², 1 раз в сутки, ежедневно, в течение 90 дней. Наружно однократно использовали «Террамицин» аэрозоль спрей. Для оценки эффективности противоопухолевой терапии проводили до лечения и на 30-й и 89-й дни применения препаратов клинический осмотр животного и ультразвуковое исследование молочной железы с фиксацией динамических изменений объема неоплазии (рис. 3–7).

УЗ-размеры новообразования в первый день – 10,12 см ($3,73 \times 3,20 \times 3,19$), на 30-й день – 6,53 см ($3,21 \times 0,59 \times 2,73$), на 89-й день терапии – 6,15 см ($3,15 \times 0,57 \times 2,43$). Достигнута стабилизация процесса, объем опухоли 60,77 % от показателей первого дня. Регрессия составила 39,23 %.

По результатам гематологического исследования к 90-му дню терапии снизилось до нормальных значений количество лейкоцитов на 75,96 %, лимфоцитов – на 79,67 % и гранулоцитов – на 75,64 %. Содержание эритроцитов и гемоглобина увеличилось на 49,57 и 53,98 % соответственно. Также было отмечено повышение количества гематокрита на 52,35 % по сравнению со значениями первого дня



Рис. 3. Определение размеров новообразования молочной железы на 30-й день терапии (возраст 12 лет 1 мес.)



Рис. 4. Определение размеров новообразования молочной железы на 89-й день терапии (возраст 12 лет 3 мес.)



Рис. 5. Определение ультразвуковых размеров новообразования молочной железы на первичном приеме (до начала терапии, возраст 12 лет)



Рис. 6. Определение ультразвуковых размеров новообразования молочной железы на 30-й день терапии (возраст 12 лет 1 мес.)

до терапии. WBC $9,4 \times 10^9/L$; Lymph $1,2 \times 10^9/L$; Mon $0,5 \times 10^9/L$; Gran $7,7 \times 10^9/L$; Lymph % 12,9; Mon % 5,3; Gran % 81,8; RBC $7,01 \times 10^{12}/L$; HGB 174 g/L; HCT % 51,8; PLT $280 \times 10^9/L$; Eos % 2,3. Биохимические показатели сыворотки крови к окончанию лекарственной терапии находились в пределах референсных значений, однако было отмечено повышение общего билирубина и АЛТ практически в два раза и снижение показателей креатинина и щелочной фосфатазы на 45,57 и 46,76 % соответственно. Общий белок 67,1 g/l; альбумин 23,9 g/l; глобулин 43,2 g/l; A/G 0,6; общий билирубин 4,62 $\mu\text{mol/l}$; АЛТ 97 U/l; щелочная фосфатаза 49 U/l; амилаза 1077 U/l; холестерол 5,74 mmol/l; глюкоза 6,73 mmol/l; креатинин 43 $\mu\text{mol/l}$; мочевина 4,43 mmol/l; кальций 2,31 mmol/l; фосфор 1,14 mmol/l. Признаков гематологической и общей токсичности, по шкале ВОЗ, требующих корректирующей терапии, редукции дозы или отмены препаратов, не выявили. Симптомов асептического геморрагического уроцистита отмечено не было.

Выполнена регионарная мастэктомия (M1, M2, M3 справа) с лимфодиссекцией. Операционный материал отправлен для патоморфологического исследования. Результаты гистологического исследования № 6062 (от 06.03.2022): в препарате присутствует довольно хорошо отграниченное нодулярное образование молочной железы, построенное из канальцевых и гнездовых эпителиальных структур, перемежающихся с пучками и гнездами веретеновидных миоэпителиальных клеток с неравномерно выраженной стромой. Опухолевые эпителиальные клетки – от призматической до округлой формы, с нечеткими границами, бледной эозинофильной цитоплазмой от скудного до умеренного объема и центральным яйцевидным ядром с зернистым, иногда гиперхромным, хроматином и 1–2 ядрышками различного размера. Анизоцитоз и анизокариоз умеренные, митозы встречаются с частотой 1–2 в 10 полях зрения. Веретеновидные миоэпителиальные клетки имеют нечеткие границы, скудную бледную цитоплазму и яйцевидное или продолговатое неактивное ядро. Незначительный анизоцитоз и анизокариоз, митозы редки. Опухоль полностью иссечена. Гистологический диагноз: комплексная карцинома молочной железы, высоко дифференцированная (G1), неинвазивная. Реактивная гиперплазия лимфатического узла. Признаки опухолевого роста в лимфатическом узле не выявлены.

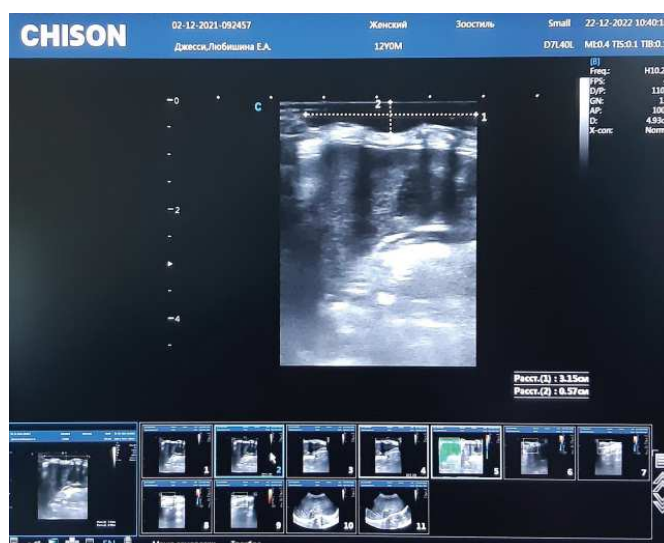


Рис. 7. Определение ультразвуковых размеров новообразования молочной железы на 89-й день терапии (возраст 12 лет 3 мес.)

Заключение. Представленные результаты лечения спонтанной комплексной высоко дифференцированной карциномы молочной железы у сук подтверждают возможность эффективного применения комбинации циминоксиба и циклофосфамида в метрономном режиме в качестве неоадьювантной системной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горинский В. И., Салаутин В. В., Пудовкин Н. А., Салаутина С. Е. Анализ распространения онкологических заболеваний домашних непродуктивных животных в административных районах города Волгограда // *Аграрный научный журнал*. 2022. № 1. С. 51–54.
2. Комплексный подход в диагностике новообразований молочной железы у домашних непродуктивных животных / В. И. Горинский [и др.] // *Международный вестник ветеринарии*. 2022. № 2. С. 74–84.
3. Clinical outcome of dogs diagnosed with canine inflammatory mammary cancer treated with metronomic cyclophosphamide, a cyclooxygenase-2 inhibitor and toceranib phosphate / D. Alonso-Miguel et al. // *Vet Comp Oncol*. 2022;20(1):179–188.
4. A Statistical Analysis of Risk Factors and Biological Behavior in Canine Mammary Tumors: A Multicenter Study / G. P. Burrai et al. *Animals (Basel)*. 2020 Sep; 10(9): 1687. Published online 2020 Sep 18. DOI: 10.3390/ani10091687 PMCID: PMC7552647 PMID: 32961915.
5. Hormonal Homologies between Canine Mammary Cancer and Human Breast Cancer in a Series of Cases / P. J. de Andrés et al. *Vet Sci*. 2022Aug;9(8):395. Published online 2022. Jul. 29. DOI: 10.3390/vetsci9080395 PMCID: PMC9414677 PMID: 3600–6309.
6. Ultrasonographic assessment of renal perfusion in bitches with mammary carcinoma treated with long-term carprofen / C.R.V. Estrada et al. *Sci Rep*. 2021 Dec 2;11(1):23277. DOI: 10.1038/s41598-021-02781-3 PMID: 34857853 PMCID: PMC8640024.
7. The role of COX expression in the prognostication of overall survival of canine and feline cancer: A systematic review / H. Gregório et al. *Vet Med Sci*. 2021 Jul;7(4):1107–1119. DOI: 10.1002/vms3.460. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33751829 PMCID: PMC8294401.
8. Hurst E. A., Pang L. Y., Argyle D. J. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor mavacoxib (Trocoxil) exerts anti-tumour effects in vitro independent of cyclooxygenase-2 expression levels. *Vet Comp Oncol*. 2019 Jun; 17(2):194–207.
9. Kaszak I., Witkowska-Piłaszewicz O., Domrazek K., Jurka P. The Novel Diagnostic Techniques and Biomarkers of Canine Mammary Tumors. *Vet Sci*. 2022 Oct; 9(10): 526. Published online 2022 Sep 26. DOI: 10.3390/vetsci9100526 PMCID: PMC9610006 PMID: 36288138.
10. LncRNA34977 promotes the proliferation, migration, and invasion and inhibits the apoptosis of canine mammary tumors by regulating the expression of miR-8881/ELAVL4 / B. Lu et al. *Funct Integr Genomics*. 2023;23(1):31. Published online 2023 Jan 6. DOI: 10.1007/s10142-022-00955-4 PMCID: PMC9816241 PMID: 36604379.
11. Clinical, epidemiological, and histopathological aspects of breast cancer in female dogs at Federal Rural University of Rio de Janeiro Veterinary Hospital / L. C. Oliveira et al. *Braz J Vet Med*. 2022; 44: e000722. Published online 2022 Sep 16. DOI: 10.29374/2527-2179.bjvm000722 PMCID: PMC9484584 PMID: 36134124.
12. Oluwafunke R., Khosrow K. NSAIDs and Cancer Resolution: New Paradigms beyond Cyclooxygenase. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;(23): 14–32. <https://doi.org/10.3390/ijms23031432>.
13. Sakalauskaitė S., Šaltenienė V., Nikitina D., Ugenskienė R., Riškevičienė V., Karvelienė B., Juodžiukynienė N. VEGF-B, VEGF-A, FLT-1, KDR, ERBB2, EGFR, GRB2, RAC1, CDH1 and HYAL-1 Genes Expression Analysis in Canine Mammary Gland Tumors and the Association with Tumor ClinicoPathological Parameters and Dog Breed Assessment. *Vet Sci*. 2021 Oct; 8(10): 212. Published online 2021 Sep 30. DOI: 10.3390/vetsci8100212 PMCID: PMC8537314 PMID: 34679042.
14. Suryawanshi R.V. Assessment of Efficacy and Toxicity of Cyclophosphamide Chemotherapy in Canines with Malignant Mammary Tumor: A Retrospective Study. *Vet Med Int*. 2021;(12):552–603. DOI: 10.1155/2021/5520603. eCollection 2021. PMID: 34422254 PMCID: PMC8378984.
15. Valdivia G., Alonso-Diez Á., Pérez-Alenza D., Peña L. From Conventional to Precision Therapy in Canine Mammary Cancer: A Comprehensive Review. *Front Vet Sci*. 2021;8:623–800. Published online 2021. Feb. 17. DOI: 10.3389/fvets.2021.623800 PMCID: PMC7925635 PMID: 33681329.
16. COX-2 expression in mammary invasive micropapillary carcinoma is associated with prognostic factors and acts as a potential therapeutic target in comparative oncology / T. C. Vieira et al. *Front Vet Sci*. 2022. Sep 12;9:983110. DOI: 10.3389/fvets.2022.983110. Collection 2022. PMID: 36172611. PMCID: PMC9510711.
17. Withrow & MacEwen's. *Small Animal Clinical Oncology*. 6-TH EDITION. Copyright © 2020 by Elsevier, Inc. P. 842.



1. Gorinsky V. I., Salautin V. V., Pudovkin N. A., Salautina S. E. Analysis of the spread of oncological diseases of domestic non-productive animals in the administrative districts of the city of Volgograd. *Agrarian scientific journal*. 2022;(1):51–54. (In Russ.).
2. An integrated approach to the diagnosis of neoplasms of the mammary gland in domestic non-productive animals / V. I. Gorinsky et al. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2022;(2):74–84. (In Russ.).
3. Clinical outcome of dogs diagnosed with canine inflammatory mammary cancer treated with metronomic cyclophosphamide, a cyclooxygenase-2 inhibitor and toceranib phosphate / D. Alonso-Miguel et al. *Vet Comp Oncol*. 2022;20(1):179–188.
4. A Statistical Analysis of Risk Factors and Biological Behavior in Canine Mammary Tumors: A Multicenter Study / G. P. Burrai et al. *Animals (Basel)*. 2020 Sep; 10(9): 1687. Published online 2020 Sep 18. DOI: 10.3390/ani10091687 PMCID: PMC7552647 PMID: 32961915.
5. Hormonal Homologies between Canine Mammary Cancer and Human Breast Cancer in a Series of Cases / P. J. de Andrés et al. *Vet Sci*. 2022Aug;9(8):395. Published online 2022. Jul. 29. DOI: 10.3390/vetsci9080395 PMCID: PMC9414677 PMID: 3600–6309.
6. Ultrasonographic assessment of renal perfusion in bitches with mammary carcinoma treated with long-term carprofen / C.R.V. Estrada et al. *Sci Rep*. 2021 Dec 2;11(1):23277. DOI: 10.1038/s41598-021-02781-3 PMID: 34857853 PMCID: PMC8640024.
7. The role of COX expression in the prognostication of overall survival of canine and feline cancer: A systematic review / H. Gregório et al. *Vet Med Sci*. 2021 Jul;7(4):1107–1119. DOI: 10.1002/vms3.460. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33751829 PMCID: PMC8294401.
8. Hurst E. A., Pang L. Y., Argyle D. J. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor mavacoxib (Trocaxil) exerts anti-tumour effects in vitro independent of cyclooxygenase-2 expression levels. *Vet Comp Oncol*. 2019 Jun; 17(2):194–207.
9. Kaszak I., Witkowska-Piłaszewicz O., Domrazek K., Jurka P. The Novel Diagnostic Techniques and Biomarkers of Canine Mammary Tumors. *Vet Sci*. 2022 Oct; 9(10): 526. Published online 2022 Sep 26. DOI: 10.3390/vetsci9100526 PMCID: PMC9610006 PMID: 36288138.
10. LncRNA34977 promotes the proliferation, migration, and invasion and inhibits the apoptosis of canine mammary tumors by regulating the expression of miR-8881/ELAVL4 / B. Lu et al. *Funct Integr Genomics*. 2023;23(1):31. Published online 2023 Jan 6. DOI: 10.1007/s10142-022-00955-4 PMCID: PMC9816241 PMID: 36604379.
11. Clinical, epidemiological, and histopathological aspects of breast cancer in female dogs at Federal Rural University of Rio de Janeiro Veterinary Hospital / L. C. Oliveira et al. *Braz J. Vet Med*. 2022; 44: e000722. Published online 2022 Sep 16. DOI: 10.29374/2527-2179.bjvm000722 PMCID: PMC9484584 PMID: 36134124.
12. Oluwafunke R., Khosrow K. NSAIDs and Cancer Resolution: New Paradigms beyond Cyclooxygenase. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;(23): 14–32. <https://doi.org/10.3390/ijms23031432>.
13. Sakalauskaitė S., Šaltenienė V., Nikitina D., Ugenskienė R., Riškevičienė V., Karvelienė B., Juodžiukynienė N. VEGF-B, VEGF-A, FLT-1, KDR, ERBB2, EGFR, GRB2, RAC1, CDH1 and HYAL-1 Genes Expression Analysis in Canine Mammary Gland Tumors and the Association with Tumor ClinicoPathological Parameters and Dog Breed Assessment. *Vet Sci*. 2021 Oct; 8(10):212. Published online 2021. Sep 30. DOI: 10.3390/vetsci8100212 PMCID: PMC8537314 PMID: 34679042.
14. Suryawanshi R.V. Assessment of Efficacy and Toxicity of Cyclophosphamide Chemotherapy in Canines with Malignant Mammary Tumor: A Retrospective Study. *Vet Med Int*. 2021;(12):552–603. DOI: 10.1155/2021/5520603. eCollection 2021. PMID: 34422254 PMCID: PMC8378984.
15. Valdivia G., Alonso-Diez Á., Pérez-Alenza D., Peña L. From Conventional to Precision Therapy in Canine Mammary Cancer: A Comprehensive Review. *Front Vet Sci*. 2021;8:623–800. Published online 2021. Feb. 17. DOI: 10.3389/fvets.2021.623800 PMCID: PMC7925635 PMID: 33681329.
16. COX-2 expression in mammary invasive micropapillary carcinoma is associated with prognostic factors and acts as a potential therapeutic target in comparative oncology / T. C. Vieira et al. *Front Vet Sci*. 2022. Sep 12;9:983110. DOI: 10.3389/fvets.2022.983110. Collection 2022. PMID: 36172611. PMCID: PMC9510711.
17. Withrow & MacEwen's. Small Animal Clinical Oncology. 6-TH EDITION. Copyright © 2020 by Elsevier, Inc. P. 842.

Статья поступила в редакцию 27.03.2023; одобрена после рецензирования 30.03.2023; принята к публикации 31.03.2023.

The article was 27.03.2023; approved after reviewing 30.03.2023; accepted for publication 31.03.2023.

