

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ
Департман за ветеринарску медицину

Татјана Вујић

ЗНАЧАЈ ХИРУРШКИХ МАРГИНА У
ОНКОЛОШКОЈ ХИРУРГИЈИ КОЖЕ И МЛЕЧНЕ
ЖЛЕЗДЕ ПАСА

Специјалистички рад

Нови Сад, 2025.



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ



Департаман за ветеринарску
медицину

ЗНАЧАЈ ХИРУРШКИХ МАРГИНА У
ОНКОЛОШКОЈ ХИРУРГИЈИ КОЖЕ И МЛЕЧНЕ
ЖЛЕЗДЕ ПАСА

СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ РАД

Ментор:

Др Јован Спасојевић

Ванредни професор

Кандидат:

Татјана Вујић

Др вет. мед.

Нови Сад, 2025.

Комисија за оцену и одбрану специјалистичког рада

Др Јован Спасојевић, ванредни професор, ментор

за ужу научну област Хирургија

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

Др Бојан Тохол, редовни професор, председник комисије

за ужу научну област Хирургија

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

Др Иван Галић, доцент, члан

за ужу научну област Репродукција и породиљство животиња

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

КРАТАК САДРЖАЈ

Кожа је орган који представља спољашњи телесни покривач и има више различитих улога: заштитну улогу, ресорпциону улогу, терморегулациону улогу, секреторну и екскреторну улогу. Млечна жлезда паса је модификована апокрина знојна жлезда са улогом продукције млека, грађена од алвеоларних ћелија, дукталног система, везивног ткива, крвних и лимфних судова. Неке од најзаступљенијих болести коже и млечне жлезде код паса су тумори/неоплазије коже и млечне жлезде – како бенигни (аденоми, липоми, цисте), тако и малигни (карциноми, саркоми, мастоцитоме, меланоме).

У лечењу ових тумора, хируршко одстрањивање представља избор лечења међу различитим терапијским протоколима, а један од најважнијих фактора у спречавању рецидива болести су адекватне хируршке маргине. Тип и ширина хируршких маргина зависе од више фактора: величине и типа тумора, његовог биолошког понашања, локализације и могућности инфилтрације у околно ткиво. На основу ових наведених фактора, хируршке маргине се класификују као: рубне, широке, дубоке, радикалне и тродимензионалне. Најпоузданији метод за проверу статуса хируршких маргина је патохистолошка анализа. Негативне маргине указују на успешну ексцизију тумора и смањен ризик од рецидива, док позитивне маргине захтевају извођење додатних терапијских протокола (хемиотерапија и радиотерапија) или ревизију хируршког захвата.

У оквиру овог истраживања анализирани су клинички и патохистолошки подаци код 23 пса са туморским променама коже и млечне жлезде. Утврђено је постојање 13 малигнух и 10 бенигнух неоплазија. Од укупног броја, 10 узорак је имало позитивне хируршке маргине, док је 13 узорак имало негативне маргине - што указује на добру интраоперативну процену и ефикасност примењене хируршке технике. Постојање негативних хируршких маргина значајно утиче на смањење ризика од појаве рецидива болести, као и на смањење ризика од појаве метастаза уколико у моменту извођења хируршког захвата није утврђено њихово присуство.

Кључне речи: кожа, млечна жлезда, хируршке маргине, ексцизија, тумори.

SUMMARY

The skin is an organ that represents the external body cover and has several different roles: protective role, resorption role, thermoregulation role, secretory and excretory role. The mammary gland of dogs is a modified apocrine sweat gland with the role of milk production, built of alveolar cells, ductal system, connective tissue, blood and lymphatic vessels. Some of the most common diseases of the skin and mammary gland in dogs are tumors/neoplasias of the skin and mammary gland – both benign (adenomas, lipomas, cysts) and malignant (carcinomas, sarcomas, mastocytomas, melanomas). In the treatment of these tumors, surgical removal is the treatment of choice among various therapeutic protocols, and one of the most important factors in preventing disease recurrence are adequate surgical margins. The type and width of surgical margins depend on several factors: the size and type of the tumor, its biological behavior, localization and the possibility of infiltration into the surrounding tissue. Based on these factors, surgical margins are classified as: marginal, wide, deep, radical and three-dimensional. The most reliable method for checking the status of surgical margins is histopathological analysis. Negative margins indicate successful tumor excision and a reduced risk of recurrence, while positive margins require the implementation of additional therapeutic protocols (chemotherapy and radiotherapy) or revision of the surgical procedure.

In this study, clinical and histopathological data were analyzed in 23 dogs with tumor changes of the skin and mammary gland. The existence of 13 malignant and 10 benign neoplasias was determined. Of the total number of samples, 10 samples had positive surgical margins, and 13 samples had negative margins - indicating good intraoperative assessment and the effectiveness of the applied surgical technique. The existence of negative surgical margins significantly reduces the risk of disease recurrence, as well as the risk of metastases if their presence was not determined at the time of surgery.

Keywords: skin, mammary gland, surgical margins, excision, tumors.

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
2.0. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ	3
2.1. Анатомија, хистологија и физиологија коже – структурне и функционалне основе	3
2.2. Анатомија, хистологија и физиологија млечне жлезде – структурне и функционалне основе.....	7
2.3. Патолошки аспекти туморске трансформације коже и млечне жлезде	9
2.4. Најчешћи тумори коже и млечне жлезде паса	14
2.5. Клиничка процена и дијагностика код постојања неопластичних промена коже и млечне жлезде паса.....	20
2.6. Терапијски протоколи у лечењу неоплазија коже и млечне жлезде паса	25
2.7. Хируршке маргине и њихов значај при ексцизији тумора.....	31
3.0. ЦИЉ И ЗАДАЦИ ИСТРАЖИВАЊА.....	33
4.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	36
5.0. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА СА ДИСКУСИЈОМ	42
6.0. ЗАКЉУЧАК.....	51
7.0. ЛИТЕРАТУРА.....	52

1. УВОД

Кроз клиничку праксу бележи се све већи број неоплазија код паса. Појединачне или комбиноване детерминанте, како код људи тако и код животиња, доприносе развоју неопластичних промена у све већем броју. Детерминанте као што су: вируси, генетска предиспозиција, изложеност рендгенском зрачењу, хемикалијама, радиоактивним елементима, поремећај ендокриног метаболизма, храна и разни лекови, доприносе присуству све већег броја онколошких пацијената.

За разлику од хумане медицине у ветеринарској медицини неопластичне промене најчешће буду откривене у поодмаклој фази. Туморозна маса у оваквим случајевима је већ углавном у дубоком упалном процесу. Ћелијски инфилтрати, цитокини и хемокини су проангиогени и подржавају ангиогенезу тумора и делују као фактори раста туморских ћелија. Ову инфламаторну реакцију треба санирати и обезбедити адекватне услове за даљи одабрани метод лечења, који најчешће подразумева хируршку ексцизију тумора. У случају да тумор не може у потпуности да се одстрани хируршким путем индикована је радиотерапија и/или хемиотерапија. Парадоксално, али конвенционални третмани тумора као што су хемиотерапија и радиотерапија, могу подржати раст тумора кроз појачавање упале. Хемиотерапија и зрачење изазивају инфламаторни одговор који може подстаћи раст тумора, а са друге стране убијају здраве ћелије што може довести до некрозе, која је проинфламаторна.

Халстедов онколошки концепт системског центрифугалног раста тумора чини основу веровања да хирург мора да уклони целокупан тумор да би излечио пацијента. Данашње разумевање неопластичних промена је еволуирало и укључује најчешће примену широке или радикалне ексцизије локалних инвазивних малигнитета. Примена широких и радикалних маргина са хистолошки потпуном ексцизијом

неопластичне промене, доприноси продуженом преживљавању и/или смањењу локалног рецидива у поређењу са непотпуним хируршким маргинама. У ветеринарској онкологији патохистологија је златни стандард за одређивање адекватне ексцизије неопластичних промена. Интерпретација статуса маргина значајно утиче на даљи ток рада са пацијентом, у смислу индиковане помоћне терапије или спровођења поновне хируршке процедуре. Хируршке маргине су од суштинског значаја у онколошкој хирургији и одређују се као границе између неопластично измењеног и анатомски и хистолошки неизмењеног ткива што је од кључног значаја за одређивање успешности оперативног захвата и вероватноће рецидива болести. Међутим, упркос хистолошки потпуном уклањању неопластичних процеса и појави рецидива, као и непотпуном уклањању малигнитета без појаве рецидива поставља се следеће питање: колики је опсег маргина неопходан приликом лечења онколошких пацијената? За примарне кожно туморе који се налазе у подручјима која су подложна ексцизији хирургија је третман избора, потпуна ресекција смањује могућност рецидива, док непотпуна повећава неуспех локалног лечења. Неопластичне ћелије често имају тенденцију ширења изван граница видљиве/опипљиве туморске масе, те клиничке процене ретко одговарају стварном проширењу тумора и потпуност ексцизије се може утврдити само патохистолошким прегледом.

2.0. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

2.1. Анатомија, хистологија и физиологија коже – структурне и функционалне основе

Кожа је телесни покривач који формира заштитни слој и дебљине је код паса од 0,5mm до 5mm [1,2]. Поред заштитне улоге, кожа има и ресорпциону улогу, терморегулациону улогу, секреторну и екскреторну улогу. Кожа је такође и депо воде и електролита, као и седиште чулног апарат захваљујући бројним рецепторима који треба да региструју промене у средини која окружује јединку. Кожна сензибилност се огледа у присуству сензорцепторног неуроепитела и длаке [3].

Кожа (*cutis*) се састоји од: покожице (*epidermis*) – вишеслојног ћелијског епитела затим крзна (*dermis*) богатог крвним судовима и нервима, док везу између *epidermisa* и *dermisa* формира функционална базална мембрана сачињена од матриксних протеина [4]. Последњи слој који се означава и као засебан део, поткожје односно *subcutis* или *hypodermis*. Улога поткожја је покретна подршка кожи и повезивање *dermisa* са фасцијом [4,5].

Epidermis или покожица је најповршнији слој коже, грађен од вишеслојног ћелијског епитела који је на појединим местима мање или више орожао и представља прву линију одбране организма од спољашњих фактора. Састоји се од 5 слојева (Слика 1) [4,5,6,]:

a) *stratum basale* – базални слој је најдубљи слој састављен од кератиноцита који су главне ћелије епидермиса и производе кератин, меланоцита који производе

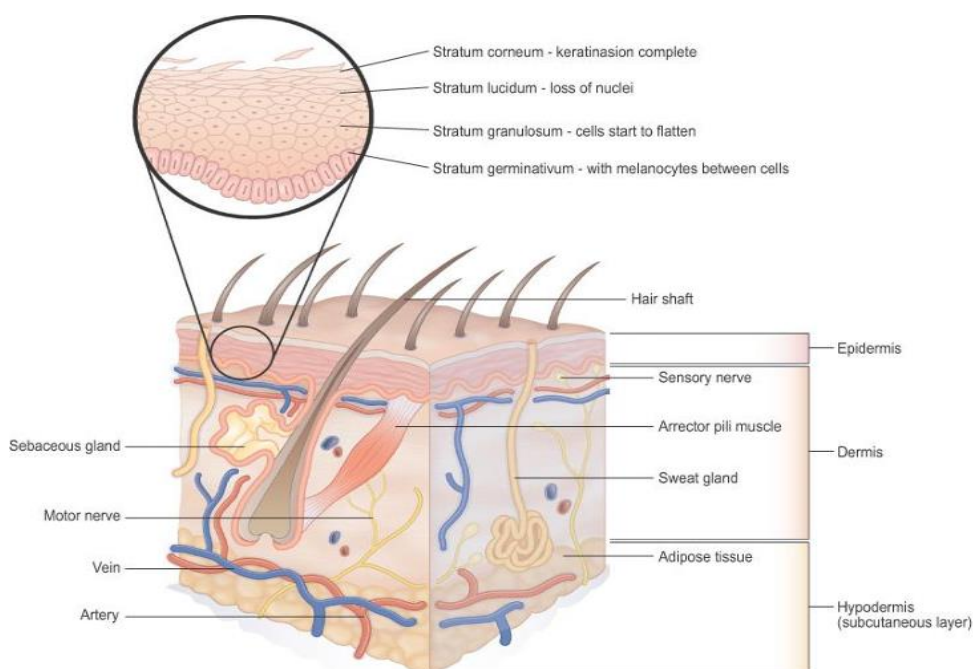
меланин и одговорни су за пигментацију коже и заштиту од УВ зрачења (ултравиолетно зрачење) и Меркелових ћелија, односно механорецептора одговорних за осећај додира. Базалне ћелије су митотски активни кератиноцити који омогућавају регенерацију постојеће [4,5];

б) *stratum spinosus* – има више кератиноцита који постоје дају чврстину и кључан је за механичку отпорност коже. У овом слоју се налазе и Лангерхансове ћелије које имају имунолошку функцију – то су антиген презентујуће ћелије имуног система важне за одбрану од микроорганизама, а такође имају улогу и у алергијским реакцијама [5,6];

в) *stratum granulosum* – зрнасти слој у којем се формирају кератохијалинске грануле са филагрин протеином које су важне за формирање заштитне баријере [5,6];

г) *stratum lucidum* – састоји се од мртвих кератизованих ћелија које пружају додатну заштиту од механичких повреда (нпр. на јастучићима шапа) [5,6];

д) *stratum corneum* – рожаста слој који пружа физичку и хемијску заштиту сачињен од мртвих кератизованих ћелија, који процесом десквамације омогућава сталну обнову коже [5,6].



Слика 1: Приказ основне грађе коже [5].

Dermis (крзно) је везивоткивног карактера, има површни или папиларни слој (*stratum papillare*) који се састоји од растреситог везивног ткива богатог капиларима и нервним завршецима са присуством *Meisnerovih* телашаца за додир и дубљег слоја мрежасте структуре (*stratum reticulare*) састављеног од густог везивног ткива, који је богат колагеном и еластичним влакнима због чега је кожа чврста [4,5,6]. Фибробласти су одговорни за производњу колагена, док су макрофаги и мастоцити саставни део имунолошког система коже. У крзну се налазе длаке и глаткомишићно ткиво које представља њихове мишиће подизаче (*mm arrectors pilorum*), а ту су и знојне и лојне жлезде као и крвни и лимфни судови чији капилари граде слојевите спелтове. Такође, у *dermisi* имамо присута велики број нервних телашаца (*Табела 1*) [4,5,6].

Hypodermis/subcutis или поткожно ткиво је најдубљи слој коже код паса. Представља површински слој површинских фасција сачињен од растреситог и лабавог, мање или више утканог везивног ткива у коме се налазе еластична испреплетана влакна, те омогућава покретљивост коже у односу на мишиће [5,7,8]. Функција поткожног ткива огледа се у: заштити унутрашњих структура - јер практично делује као амортизер који штити мишиће, затим има метаболичку функцију – складишта енергију у облику масти, терморегулациону улогу – крвни и лимфни судови регулише температуру, и доприноси имунолошкој одбрани пошто лимфни судови и имунолошке ћелије у поткожном ткиву помажу у борби против инфекције. Поткожно ткиво богато је и нервним завршецима који имају кључну улогу у сензорној перцепцији (*Табела 1*) [5,7,8].

Табела 1: Преглед различитих рецептора у структурама коже [4,5,6].

<i>Механички рецептори</i>	<i>Meisnerovia</i> телашица: -папиларни дермис; -детекција благог додира.	<i>Vater – Pacinijeva</i> телашица: -дубоки дермис; -детекција јаког притиска.	<i>Ruffinijeva</i> телашица: -дубоки дермис; -детекција продуженог притиска, истезање коже.	<i>Merkelove ћелије:</i> -базални слој епидермиса; -детекција финог додира.
<i>Терморелептори</i>	<i>Краускови корпускули:</i> -површни епидермис; -хладна температура.		<i>Golgi – Mazzonijeva</i> телашица: -дермис; -осећај хладноће, механичког притоиска.	
<i>Ноциоцептори</i>	<i>Слободни нервни завршеци:</i> -механички ноциоцептори: регистрација снажног притиска, повреде коже; -термални: регистрација екстремне топлоте и хладноће.			
<i>Проприоцептори</i>	<i>Голгијеви тетивни органи:</i> Тетиве и дубоки слојеви коже, детекција истезања и напетости у тетивама.		<i>Мишићна вретена:</i> мишићи испод коже, осећај истезања мишића и рефлексне реакције.	

Површинске поткожне фасције се налазе испод поткожног ткива и односе се на слојеве везивног ткива који подржавају кожу и омогућавају јој да се слободно креће у односу на дубље структуре тела. Поткожна или површинска фасција је најближа кожи и обухвата слој између коже и мишића [8]. Састоји се углавном од густог везивног ткива које укључује колаген и еластин. Ове структуре омогућавају фасцијама да буду чврсте али и флексибилне и еластичне. Садрже и масне насlage које помажу у заштити тела од хладноће, повреда, шокова и служе као енергетски резервоар. Фасције такође облажу поједине мишиће или делове мишића, повезују међусобно групе мишића. Према свом положају фасције се могу поделити на: површинске (*fasciae superficiales*) и дубоке (*fasciae profundae*) [8].

2.2. Анатомија, хистологија и физиологија млечне жлезде – структурне и функционалне основе

Млечна жлезда (*glandula mammaria*) паса је апокрина, егзокрина, лобуло-алвеоларна жлезда, чија је примарна функција продукција и секреција млека током лактације [1,3]. Код паса млечне жлезде су смештене вентрално од торакалне до ингвиналне регије. Код паса имамо 5 парова млечне жлезде са по 8 до 20 изводних канала по брадавици. Ове тубулоалвеоларне жлезде су организоване у лобуле а изводним каналићима који се уливају у лактиферни синус и отварају на површини брадавице (Табела 2) [1,3,4,9]. За васкуларизацију млечне жлезде су одговорне: *a.thoracica interna*, *a.epigastrica cranialis et caudali*, *a.pudenda externa* а за венску дренажу: *v.thoracica interna*, *v.epigastrica cranialis et caudalis*, *v.pudenda externa* [1,4,9]. Поред симпатичких и парасимпатичких влакана која утичу на миоепителне ћелије, од соматске инервације треба издвојити следеће гране: *n.intercostalis*, *n.iliohypogastricus*, *n.ilioinguinalis* [1,4,9]. Лимфна дренажа кранијалних партија млечне жлезде обавља се захваљујући аксиларним лимфним чворовима, док су ингвинални лимфни чворови одговорни за дренажу каудалних партија млечне жлезде [1,4,9].

Табела 2: Млечне жлезде паса [1,3,4,9].

ПАС
5 парова млечне жлезде
8-20 изводних канала
Делимична повезаност између жлезда
Ризик од тумора чест

Потпуно развијена млечна жлезда је грађена из паренхима и строме [4,9]. Паренхим чине алвеоле (*acinus*), обложене једнослојним кубичастим или цилиндричним епителом. Између базалне мембране и секреторних ћелија смештене су миоепителне ћелије, које под дејством окситоцина се контрахују и избацују млеко. Лобуле, крвне и лимфне судове као и нервна влакна одваја интралобуларни везивни септум. Код паса млеко се из појединих лобуса излива на сиси помоћу више посебних канала. Интралобуларни канали сакупљају секрет из алвеола док се у лактиферном синусу (*sinus lactiferi*) привремено складишти млеко, а млечни канал (*ductus papillaris*) је завршни део који се отвара на површини брадавице [3,4,9,10].

У пубертету развој млечне жлезде почиње ослобађањем естрогена из јајника, који стимулише раст дукталног система [9,10]. Са почетком гравидитета и порастом нивоа прогестерона долази до пораста и терцијерног гранања дукталног система. Канали дају вишеструке лобуле из којих ће се развити алвеоле, секреторне јединице млечне жлезде [3,9,10]. Под утицајем пролактина, пресекреторна алвеоларна ћелија се мења у секреторну. Окситоцин стимулише контракцију миоепителних ћелија и лучења млека, а кортизол и инсулин потпомажу у регулацији метаболизма млечне жлезде [3,9,10]. При порођају млечна жлезда се састоји од дуктуларно лобуларно алвеоларне структуре. Десет дана након порођаја долази до алвеоларне регресије, која се завршава 40 дана након порођаја, и у овом стадијуму могу се наћи само канали већ постојећег комплекса тубулоалвеоларног система. Са лажном трудноћом се јављају исте промене у млечној жлезди осим што је мањи алвеоларни секреторни развој [9,10].

Производња млека се врши у три фазе: мамогенеза – раст и развој млечних жлезда под утицајем естрогена и прогестерона, лактогенеза – секреција млека активирана порођајем и падом прогестерона, галактогенеза – одржавање лактације под утицајем пролактина и окситоцина [9,10].

2.3. Патолошки аспекти туморске трансформације коже и млечне жлезде

Туморска ћелија настаје као последица генетских и епигенетских промена које нарушавају нормалне механизме контроле ћелијског циклуса. Карциногенеза се дели у следеће фазе [11]:

а) Иницијација – мутација у кључним геномима, прото-онкогени и туморски гени доводе до неконтролисаног раста ћелије;

б) Пролиферација – пролиферација мутираних ћелија услед активације онкогена и инактивације туморских супресора;

в) Прогресија – туморске ћелије постају инвазивне и способне за ангиогенезу.

Тумори према начину раста и инвазији околног ткива се могу поделити на: инфилтрационе (инвазивне) туморе – карактеришу се агресивним растом са продирањем у околна ткива и органе, експанзивни (неинвазивни) – расту као јасно ограничене масе без деструкције околног ткива [11].

Метастазе представљају ширење малигних ћелија из примарног тумора у удаљена ткива и органе. Метастатски путеви се деле на [11,12]:

1. *Лимфогену метастазу* – туморске ћелије се шире путем лимфног система до регионалних и удаљених лимфних чворова;
2. *Хематогену метастазу* – туморске ћелије улазе у крвоток и доспевају до удаљених органа;
3. *Имплатационе* – туморске ћелије се шире преко серозних мембрана;
4. *Перинеуралне* – туморске ћелије инвадирају нервне путеве и шире се кроз перинеуралне просторе.

Настанак тумора коже је резултат епигенетских промена које доводе до неконтролисаног раста епидермалних ћелија, док фактори који доприносе њиховом настанку су следећи: УВ зрачења, генетска предиспозиција, хемијски и физички канцерогени фактори, инфекције и имунолошки фактори [11].

Кожа има потенцијал за имунолошки надзор и често је подложна алергијским реакцијама, запаљенским процесима и паразитским инфестацијама. Њен имунолошки надзор је подстакнут производњом цитозина и фактора активирања тимоцита из епидермалних ћелија. Поремећај у имунолошкој реакцији цитозина и тимоцита може допринети развоју тумора коже кроз неколико кључних механизма [13,14,15,16]:

1. Епигенетске промене изазване деаминацијом цитозина – цитозин у ДНК може бити модификован кроз метилацију што утиче на експресију гена. Када дође до поремећаја у овом процесу може се десити [13]:

а) Хиперпигментација туморосупресорских гена – искључује гене који контролишу раст ћелија и апоптозу, омогућавајући неконтролисану пролиферацију ћелија коже;

б) Хипопигментација онкогена – активира гене који подстичу раст тумора и смањује имунолошки одговор;

в) Нестабилност генома – абнормална метилација може довести до мутација, посебно до цитозин тимин тачкасте мутације у којој долази до замене азотне базе цитозина (Ц) са тимином (Т) у ДНК секвенци (Ц-Т мутација), што је чест механизам у настанку рака коже [13]; УВ зрачења додатно убрзавају ове процесе.

2. Дисфункција тимоцита и ослабљени имунолошки одговор – тимоцити су незрели Т-лимфоцити који сазревају у тимусу пре него што постану део периферног имунолошког система. Њихова правилна селекција је кључна за спречавање аутоимуних болести и омогућавање ефикасног имунолошког надзора над туморским ћелијама [14].

а) Дефицијенције у антитуморском имунолошком одговору – неправилно сазревање Т-лимфоцита може смањити способност препознавања и елиминације малигнух ћелија [14];

б) Повећане аутоимуне реакције и хроничне инфламације – тимоцити који не прођу селекцију могу нападати сопствене ћелије коже [14];

в) Регулаторни Т-лимфоцити (ТРЕГ) и имуносупресија – прекомерна активација ТРЕГ ћелија доводи до смањења имунолошког надзора што омогућава туморским ћелијама да избегну елиминацију од стране имунолошког система [14];

3. Хронична инфламација – долази до продукције цитокина (*IL-6*, *TNF- α* , *IL- β*) који подстичу пролиферацију кератиноцита и фибробласта, повећавајући ризик од малигнух трансформација. Може доћи и до хроничне стимулације лимфоцита коже, попут Т-ћелијског лимфома коже [15].

4. Имуносупресија и тумори – поремећај функције тимоцита може довести до имуносупресије која је нарочито приметна код пацијената са хроничним вирусним инфекцијама и генетским болестима са дефектима у Т-ћелијској имуности [16].

Са освртом на туморе млечне жлезде код паса, може се рећи да они представљају све већи здравствени проблем који захтева пажњу како ветеринара тако и власника љубимца [17]. Етиологија тумора млечне жлезде обухвата низ фактора: генетске предиспозиције, хормоналне утицаје и еколошке факторе који могу допринети развоју ових малигнух болести. Патолошка промена млечне жлезде код паса обухвата различите хистолошке типове неоплазија, као и њихове карактеристичне морфолошке промене које се могу уочити током дијагностичких поступака [17]. Већина неоплазија млечне жлезде паса јавља се у средњим годинама или код старијих паса, веома ретко код млађих јединки. Врхунац инциденце је између 7 – 13 година старости животиње [18].

Хормони играју кључну улогу у регулацији различитих физиолошких процеса код паса, а њихов дисбаланс може знатно утицати на развој тумора млечне жлезде. Тумори млечне жлезде код паса су често хормонски зависни, те важну улогу у овом процесу имају естроген, прогестерон и пролактин [19].

Естроген игра кључну улогу у регулацији неколико физиолошких процеса у организму: од полног циклуса, пролиферације материце, сексуалног понашања до развоја млечне жлезде [19]. Повишена концентрација естрогена може допринети развоју тумора млечне жлезде. Естроген утиче на раст и диференцијацију ткива млечне жлезде, он делује путем естрогенских рецептора ($ER\alpha$ и $ER\beta$), који су присутни у физиолошком али и туморском ткиву. Исто тако давање синтетичког естрогена може повећати ризик од тумора млечне жлезде (*Шема 1*) [19].

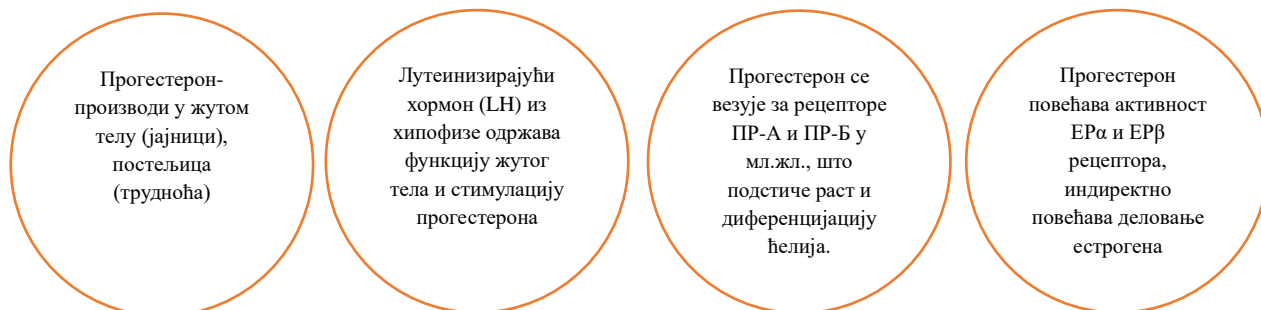
Шема 1: Естроген и тумор млечне жлезде [19].



Овариохистеректомија кује пре првог еструса смањује ризик за развој неоплазија млечне жлезде за 99,5%, а пре другог за 92% и трећег за 74% [18].

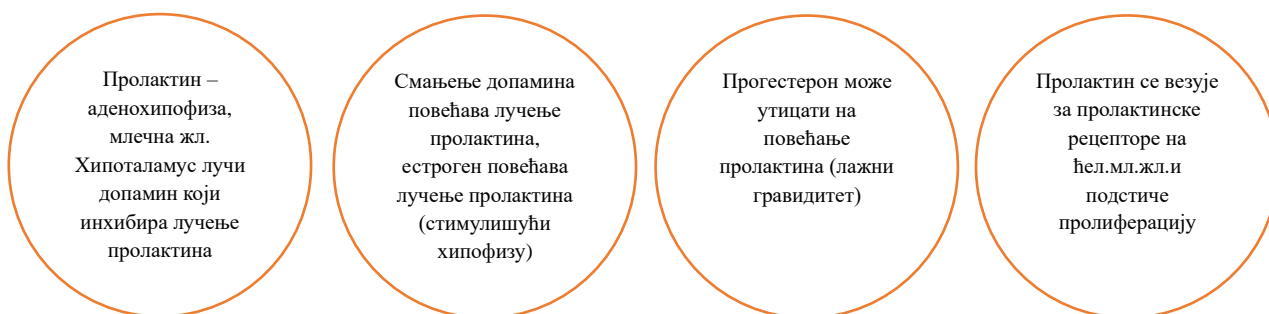
Прогестерон је хормон који припрема млечну жлезду за лактацију и подржава гравидитет. Ћелије тумора млечне жлезде поседују рецепторе за прогестерон што значи да овај хормон може подстицати раст тумора, као и употреба егзогеног синтетског прогестерон за регулацију еструса може повећати ризик од развоја тумора (*Шема 2*) [20].

Шема 2: Прогестерон и тумор млечних жлезда [20].



Пролактин стимулише производњу млека након порођаја, примарно регулише лактацију и развој млечне жлезде те његов повишен ниво може допринети развоју тумора млечне жлезде (*Шема 3*) [17].

Шема 3: Пролактин и тумори млечне жлезде [17].



Превенција путем ране кастрације, правовремена дијагностика и договарајући третман су кључни фактори у борби против тумора млечне жлезде паса [17-20].

2.4. Најчешћи тумори коже и млечне жлезде паса

У складу са циљевима овог научноистраживачког рада, у даљем тексту биће представљено неколико најзначајнијих тумора коже и млечне жлезде који се сусрећу код паса, а у складу са резултатима савремених научних истраживања.

Мастоцитом су најчешћи тумори коже код паса, и чине укупно 7-25% тумора коже (Слика 2) [21]. Мастоцитом је неоплазија која потиче од мастоцита, ћелија имунског система присутних у везивним ткивима, нарочито кожи, респираторном и гастроинтестиналном тракту [21].



Слика 2: Мастоцитом (Проф. др Јован Спасојевић, 2025.)

Мастоцити имају кључну улогу у алергијским и инфламаторним реакцијама јер садрже хистамин, хепарин, простагландин и цитокине [21]. Услед мутације у проонкогену с-КИТ који кодира рецептор за фактор раста матичних ћелија SCF (*stem*

cell factor), долази до активације тирозин киназног рецептора и наступа неконтролисана пролиферације мастоцита са смањеном способношћу апоптозе [21].

Такође, хронична упала и ткивна иритација могу допринети абнормалној стимулацији мастоцита и њихових неопластичних трансформација. Мастоцитоми се деле у 3 градуса према патохистолошкој подели [21]:

1. *Градус 1* – минимална митотичка активност, добра прогноза;
2. *Градус 2* – умерена митотичка активност, непредвидива прогноза;
3. *Градус 3* – висока митотичка активност, лоша прогноза.

Сарком меких ткива је малигни тумор који се развија из мезенхимских ћелија везивног ткива. Могу се развити у различитим ткивима као што су: кожа, поткожно ткиво, мишићи, крвни судови и фасције [22, 23].

За сада је описано 18 подтипова саркома меких ткива у зависности од ког типа ћелија потичу. Ово је чест тумор коже и поткожног ткива пса, чија патогенеза није у потпуности разјашњена [23]. Метастазе у регионална ткива и регионалне лимфне чворове су ретке. Саркоми меких ткива при палпацији обично дају слику добро инкапсулираних промена. Заправо ова структура која подсећа на капсулу је псеудокапсула и представља слој туморских ћелија, које при хируршкој ексцизији могу довести до непотпуног уклањања туморске масе и појаве рецидива. Због инвазивног понашања овог тумора комплетну хируршку ексцизију је тешко извести и тумор се често развија на месту ексцизије [22, 23].

Према патохистолошкој подели саркоми меких ткива се деле на 3 градуса [22,23]:

1. *Градус 1* – то су тумори ниског градуса, имају нижу тенденцију инвазије околног ткива и нижу стопу метастаза;
2. *Градус 2* – тумори средњег градуса, имају вишу тенденцију инвазије околног ткива и вишу стопу метастаза;
3. *Градус 3* – тумори високог градуса са вишом инвазијом ткива и већом стопом метастаза.

Аденом млечне жлезде је бенигни епителни тумор чији развој је повезан са хормоналним статусом јединке. Манифестује се као добро ограничена, чврста и еластична маса најчешће локализована у каудалним партијама млечне жлезде [24]. Аденом нема тенденцију да дубоко инфилтрира околно ткиво, споро расте. Потпуна хируршка ексцизија масе доводи до излечења. Аденоми се могу класификовати као [24]:

1. *Прости аденоми* – чине их пролиферисане епителне ћелије;
2. *Дуктални аденоми* – добро орагнизоване тубуларне структуре у каналима млечне жлезде;
3. *Комплексни аденоми* – чине их и епителне и миоепителне компоненте.

За разлику од аденома, **карцином млечне жлезде** (Слика 3) има инвазивнији раст, продире у околно ткиво са метастазама у лимфним чворовима и удаљеним органима, као што су: плућа, јетра, кости, перитонеум и слезина. Делови тумора могу бити некротични, може бити присутно крварење као и инфламаторне промене [24].



Слика 3: Тумор млечне жлезде (Проф. др Јован Спасојевић, 2025.)

Меланом је релативно чест бенигни или малигни тумор код паса, посебно код оних са значајним нивоом пигментације коже. Меланом настаје од меланоцита који производе пигмент меланин [25,26]. Фактори који доприносе развоју меланома могу бити: хроничне иритације, генетска предиспозиција и УВ зрачења. Према локализацији меланом се може класификовати као [25,26]:

1. *Кожни меланом* – нодулирана, чврста, тамно пигментисана маса или амеланотични меланом који је без пигмента;
2. *Дигитални меланом* – често се погрешно дијагностикује као инфекција дигиталне регије манифестована са отеклином, ерозијом нокта, појавом хромости и болности код јединке;
3. *Очни меланом* – настаје у: *uvei (iris, цилијарно тело, choroid)* и може узроковати *glaucoma, uveitis*, губитак вида или у *limbusu* ока (граница између рожњаче и беоњаче) и узрокује иритацију ока и повећан интраокуларни притисак;
4. *Конјунктивални меланом* – развија се на конјунктиви.

Меланом је најчешће добро пигментисан и јавља се у облику сесилне масе (широка маса прилепљена уз ткиво) али је код неких паса потпуно безбојан (амеланотични меланом). Меланом је локално инфилтративан тумор склон метастазама, који је тешко потпуно одстранити [25,26].

Липом је бенигна неоплазија меких ткива мезенхималног порекла, састављена од зрелог масног ткива (*Слика 4*). Реч је о покретној, безболној, јасно ограниченој маси меке конзистенције. Старији и гојазни пси су склонији развоју липома. Препоручени третман је потпуна хируршка ексцизија липома јер има ниску стопу рецидива и добру прогнозу. Добро хируршко планирање је кључно за терапијски успех [26,27].



Слика 4: Липом (Проф. др Јован Спасојевић, 2025.)

Сквამозни карцином коже је малигна неопластична промена која се развија из кератиноцита епидермиса. Ово је локално инвазивни тумор са тенденцијом инфилтрације локалног и околног ткива али са ниским метастатским потенцијалом. Главни предиспонирајући фактор је изложеност УВ зрачењу али и неки типови папилома вируса паса могу допринети настанку ове неопластичне промене [26,28]. Повећан ризик од развоја ове неопластичне промене посебно имају пси са непигментисаном кожом и ретком длаком. Сквамозни карцином коже може изгледати као хиперемична, изиритирана, улцерозна лезија прекривена задебљалом кожом или као папиломатозна промена [26,28].

Фоликуларна циста је бенигна јасно ограничена, еластична до чврста маса испод коже. Циста је обложена сквамозним епителом а лумен јој је испуњен кератинизованим материјалом. Настаје најчешће као последица цистичне дилатације фоликула длаке са хиперкератозом. Прогнозе су повољне након потпуног уклањања цисте [26].

Пиломатрикома пса се ретко развија и најчешће је бенигног карактера, међутим у ретким случајевима може бити и малигна. Пиломатрикома се развија од ћелија фоликуларног матрикса, углавном се манифестује као добро разграничена маса, али у ретким случајевима може бити локално – инфилтративног типа па је тешко извести ексцизију тумора у целости [26,29]. Малигна форма пиломатрикоме је

веома агресивна форма са метастазама на костима, плућима и лимфним чворовима. Потпуна хируршка ексцизија доводи до излечења [26,29].

Трихобластом пса је релативно чест бенигни тумор коже пса који се развија од примитивног герминативног епитела длачног фоликула (*Слика 5*) [26,30]. Најчешће се јавља као инкапсулирана јасно ограничена маса, али у ретким случајевима може бити локално – инфилтративног карактера што отежава потпуну хируршку ексцизију тумора. Постоје 4 хистолошка типа трихобластома: тракасти-медузоидни, трабекуларни, гранулирани и вретенасти [26,30].



Слика 5: Трихобластом (Проф. др Јован Спасојевић, 2024.)

Аденом хепатоидне перианалне жлезде је бенигни тумор модификованих лојних жлезда које су лоциране у кожи пераналне регије, репа, абдомена или задњих екстремитета (*Слика 6*) [31]. Уколико је тумор окружен хиперпластичним ћелијама хепатоидне жлезде, што је стадијум који претходи развоју аденома, могућ је поновни развој тумора на месту хируршке ексцизије. Аденом расте под утицајем андрогених хормона, па се често смањује или престаје да расте након кастрације [31].



Слика 6: Аденом перианалне жлезде (Проф. др Јован Спасојевић, 2022.)

За разлику од аденома, **карцином хепатодне перианалне жлезде** није хормонски зависан и има агресивније биолошко понашање, инвазивнији раст и формирање метастаза у регионалне лимфне чворове и друге органе попут јетре и плућа [31].

2.5. Клиничка процена и дијагностика код постојања неопластичних промена коже и млечне жлезде паса

Клиничка процена неопластичних промена коже и млечне жлезде захтева систематичан приступ како би се правилно поставила диференцијална дијагноза. Поред основних података о псу као што су: старост, пол и раса, клинички преглед се започиње узимањем анамнезе, а нека од основних питања су [32,33]:

- Када је промена примећена?
- Да ли је спорог или брзог раста?
- Да ли пас има промене у апетиту, понашању?

- Да ли је пас изгубио на тежини?
- Да ли постоје крварења у промењеној регији и болност?
- Да ли је куја кастрирана?

Клинички преглед се започиње одређивањем [32.33]:

- Броја промена и њихове локализације;
- Одређивање величине, боје, облика и конзистенције промене;
- Покретљивости промене у односу на поткожје и дубља ткива;
- Присуства улцерација, крварења, инфламаторних промена.

Клинички преглед промена на млечној жлезди започиње се одређивањем [32.33]:

- Броја захваћених мамарних комплекса;
- Да ли је промена чврста, лобуларна, топла, болна?
- Да ли је присутан секрет из млечне жлезде?
- Да ли постоји регионална лимфаденопатија?

Након утврђивања локализације неопластично промењеног ткива, као и претходно описаних и наведених карактеристика новотворевина, врши се палпација регионалних лимфних чворова. Приликом палпације одређује се величина, покретљивост и конзистенција лимфних чворова. Обе руке, или палцем и кажипрстом, врши се лагани притисак на ткиво како би се осетила маса у регији где се лимфни чворови анатомски налазе. Овим прегледом можемо добити информације о потенцијалној регионалној метастази или степену инфламације. Најчешћи палпаторни површински лимфни чворови су [32,33,34]:

- *lnn.submandibulares* који се налази се испод доње вилице, дуж вентралног руба мандибуле, а дренажна регија су: глава, уста и ждрело;
- *lnn.cervicalis superficialis* налази се испред раменог зглоба, у дорзалном делу врата, а дренажна регија је: предњи екстремитети, врат, део грудног коша;

- *Inn.axilaris* налази се у пазушној регији, а дренажна регија је: предњи екстремитет и торакална млечна жлезда;
- *Inn.inguinalis superficialis* локализован је са медијалне стране бутне кости, испод коже препоне, а дренажна регија обухвата: задње екстремитете, абдомен, ингвиналну млечну жлезду;
- *Inn.popliteus superficialis* локализован је у дорзалној регији између *femura* и *tibiae*, а дренажна регија је: дистални део задњих екстремитета.

У случају да је неопходан детаљнији преглед лимфних чворова прибегава се следећим дијагностичким методама: **цитолошки преглед аспирата (FNA – *fine needle aspiration*)** – брза и неинвазивна метода за процену присуства туморских ћелија; **биопсија лимфног чвора (инцизиона или ексцизиона)** – примењује се у случајевима када цитологија није довољна и омогућава комплетну хистопатолошку анализу; **FNA**, као и различите **технике биопсије ткива** (инцизиона биопсија, „punch“ биопсија) се такође користе у преоперативној евалуацији самих тумора, како би се преоперативно дошло до сазнања о типу и врсти туморозног ткива, те се на адекватан начин припремило извођење хируршког захвата и одстрањивање тумора; **ултразвучни преглед** – користи се код дубоко лоцираних лимфних чворова или када су непалпабилни али се сумња на захваћеност туморозним процесом. Лимфни чворови се примењују и у **TNM** систему [34,35].

TNM систем (Табела 3) је међународно признат метод за класификацију стадијума тумора и користи се за описивање примарног тумора, захваћеност лимфних чворова и присуство метастаза. Овај систем је значајан за процену стадијума болести, одређивање прогнозе и планирање терапије (хирургија, хемиотерапија и радиотерапија) [36].

T (Tumor) – одређује се величина и локализација примарног тумора: T0 (нема тумора, T1-4 (различите величине и инвазивности);

N (Nodus) – статус регионалних лимфних чворова: N0 (нема захваћености), N1-3 (прогресивно захваћење);

M (Metastasis) – присуство удаљењих метастаза: M0 (нема метастаза), M1 (присутне удаљене метастазе).

Табела 3: TNM систем класификације тумора [37].

Категорија	Ознака	Опис
Примарни тумор (T)	TX	Примаран тумор се не може оценити
	TIS	Тумор у ситусу, локализован и неинвазиван, ограничен на епителне слојеве органа.
	T0	Нема доказа о примарном тумору
	T1	Тумор мањи од 2 cm, локализован.
	T2	Тумор од 2 до 5 cm, локално инвазиван.
	T3	Тумор преко 5 cm или са дубоком инвазијом у околно ткиво.
	T4	Тумор инвадира суседне органе или кости.
Ознака	Категорија	Опис
N0	Нема захваћених лимфних чворова	Нема регионалних лимфних чворова захваћених тумором. Тумор није метастазирао у лимфне чворове.
N1	Мања захваћеност лимфних чворова	Тумор захвата неколико регионалних лимфних чворова, али захватање је ограничено на мањи број.
N2	Умерена захваћеност лимфних чворова.	Тумор захвата више регионалних лимфних чворова у истој области. Лимфни чворови су већи или бројнији.
N3	Масивнас захваћеност лимфних чворова.	Тумор захвата многе регионалне лимфне чворове.
Ознака	Категорија	Опис
M0	Нема удаљених метастаза.	Нема доказа о присутности метастаза у удаљеним органима или ткивима. Тумор се није проширио.
M1	Удаљене метастазе присутне.	Тумор је метастазирао у удаљене органе (плућа, јетра, кости, мозак). Постоји ширење тумора изван примарне регије.

Даљи ток дијагностике своди се на одређене лабораторијске анализе (комплетна крвна слика са диференцијалном леукоцитарном формулом, биохемијске анализе, тест на срчаног црва, као и друге анализе које по потреби захтева опште здравствено стање животиње). Ово су важне помоћне дијагностичке методе које нам пружају информације о општем здравственом стању пацијента [38].

Код туморозних промена често се добија хематолошки налаз у виду нерегенеративне анемије, као последица добре прокрвљености тумора или системског утицаја тумора, затим леукоцитоза која може бити реактивна или као део паранеопластичног синдрома [38,39,40]. Код улцерозних или упаљених тумора млечне жлезде често се јавља неутрофилија односно леукоцитоза са скретањем у лево. Код мастоцитома коже понекад се испољава и еозинофилија, док тромбоцитопенија или тромбоцитоза настају као последица утицаја тумора на број тромбоцита директно или путем запаљења, односно метастаза [38,39,40]. Значај биохемијских анализа огледа се у процени општег стања, праћењу прогресије болести, праћењу ефекта терапије, откривање паранеопластичних синдрома [38,39,40].

Код туморозних промена важне су процене функције органа јер индиректно указују на компликације тумора као што су: повишене вредности ALT, AST, ALP које могу указивати на метастазе у јетри или општу хепатичку реакцију; уреа и креатинин помоћу којих се процењује функција бубрега; снижени албумини код хроничних болести или системског одговора на тумор; повишени глобулини услед стимулације имуног одговора; секундарни ефекти тумора могу изазвати хипергликемију [38,39,40].

Поред хематолошких и биохемијских анализа, од специјалних дијагностичких метода пожељно је спровести **ултразвучну и радиографску дијагностику, као и компјутеризовану топографију и магнетну резонанцу** [41.42].

Ултразвучном дијагностиком може се извршити процена локалних промена: величина, облик и структура неопластичне масе (солидна, цистична, хетерогена, присуство калцификација). Може се извршити процена органа абдомена: јетра и

слезина где се јављају најчешће метастазе, бубрези и лимфни чворови. Такође, ултразвучна метода служи и за вођење (*FNA*) аспирације или биопсије [41,42].

Радиографија је метода која служи за процену метастаза и општег стања. Спроводи се најмање у две пројекције латеро – латерална и дорзовентрална/вентродорзална, и приказује присуство нодуларних сенки уколико их има или остеопродлиферативне промене [41,42].

Компјутеризована томографија даје тродимензионални приказ и бољу визуелизацију ткива, како косптаног ткива тако и уз примену контрастног средства омогућава прецизну визуелизацију и васкуларних структура. Омогућава прецизно лоцирање тумора и његове границе као и процену инвазивности и детекцију метастаза [42].

Магнетна резонанца користи магнетна поља и радио таласе за стварање висококвалитетних слика нарочито меких ткива. Погодна је за дефинисање граница тумора и метастаза уколико се не могу јасно дефинисати другим „имеџинг“ методама [42].

2.6. Терапијски протоколи у лечењу неоплазија коже и млечне жлезде паса

У складу са циљевима истраживања овог научноистраживачког рада, у даљем тексту ће бити предочене осонове хируршке терапије и других облика терапије тумора, док ће у посебном потпоглављу детаљније бити обрађена тематика хируршких маргина и њихов значај у терапији неопластичних промена коже и млечне жлезде код паса.

Терапијски протоколи у лечењу тумора коже и млечне жлезде код паса зависе од типа тумора, стадијума болести, општег здравственог стања животиње и доступности терапијских опција. У случају да је пацијент лошег општег здравственог

стања са улцерисаним и промењеним тумором, терапијски протокол мора бити индивидуализован. Прави се баланс између палијативне и куративне терапије [43].

Стабилизација општег здравственог стања се спроводи применом терапије течностима са циљем рехидратације и побољшања перфузије, затим ако нема контраиндикација спроводи се аналгезија применом нестероидних антиинфламаторних лекова, а за спречавање секундарних бактеријских инфекција примењују се антибиотици [43,44].

Поред стабилизације општег здравственог стања у случају промењеног тумора са улкусима мора да се изврши и локално збрињавање тумора. Локално збрињавање тумора подразумева: чишћење промењеног ткива физиолошки раствором и примену антисептика, примену локалних хемостатика, заштиту ране стерилним облозима и заштиту ране од самоповређивања стављањем псу Елизабетанске крагне [43,44].

Циљна терапија има за циљ потпуно уклањање болести и обухвата: хируршку ексцизију тумора, хемиотерапију и радиотерапију [43.44.45].

Хируршка ексцизија подразумева физичко уклањање туморског ткива заједно са клинички неизмењеним ткивом и означеним хируршким маргинама, како би се осигурала потпуна ресекција [45,46]. Хируршка ексцизија се често преферира у односу на хемиотерапију и радиотерапију због своје ефикасности и могућности потпуног уклањања тумора. Комплетним уклањањем тумора смањеје се ризик од локалног рецидива и бржи је опоравак пацијента у поређењу са опоравком након примене хемиотерапије и радиотерапије [45,46]. Предности хируршке ексцизије су [45,46]:

- ефикасност јер омогућава тренутно уклањање тумора, док хемиотерапија и радиотерапије захтевају више третмана и времена за постизање ефикасности;
- локализоване постоперативне компликације које се лакше санирају и контролишу у односу на компликације које може да узрокује хемиотерапија у виду имуносупресије;

- уклоњено ткиво се шаље на патохистолошку анализу ради прецизне дијагностике, што омогућава тачно одређивање типа тумора и планирање даљег лечења.

Након ексцизије, тумор или део ткива се одмах поставља у одговарајући фиксатив (10% неутрални формалин – формалдехид растворен у води). Најбоље је послати цео тумор на анализу са обележеним маргинама. Време фиксације треба да је од 24 до 48 часова на собној температури. Узорак се пакује у чврсту, непропусну пластичну посуду са фиксативом [47,48]. На посуди се наводе основни подаци као што је име пса и власника, а на упуту за патохистолошку анализу поред наведених података наводи се датум узорковања, локализација тумора, анамнеза, кратак клинички опис и врста интервенције.

Патохистолошком анализом добијају се информације о: хистолошком типу тумора (нпр. мастоцитом, аденокарцином), градусу (ниско, средње, високо малигни), статусу ресекционих маргина (позитивни или негативни), инвазије лимфних и крвних судова. На основу налаза патолога одлучује се да ли је хируршка ексцизија била довољна или је неопходна ревизија операције, хемиотерапија, радиотерапија или имунотерапија. Без патохистологије лечење тумора је непотпуно – не зна се тачно шта је уклоњено, да ли је све уклоњено и да ли пацијенту треба даље лечење [45,47].

Хемиотерапија је системска терапија примене хемиотерапеутских лекова (Табела 4), међу којима су и цитостатици који уништавају ћелије са високим митотским индексом као и туморске ћелије. Разликују се [45,46,48]:

1. *Конвенционална хемиотерапија* – када се апликују максималне дозе цитостатика са паузама за опоравак организма. Иако овај приступ максимално уништава туморске ћелије, период између третмана може омогућити поновни раст тумора. Два главна циља ове терапије су контрола тумора и одржавање или побољшање квалитета живота пацијента;

2. *Метрономска хемиотерапија* – врши се апликација цитостатика у минималним дозама у редовним и честим интервалима. Има мању токсичност од конвенционалне а једнаку ефикасност. Кључна мета метрономске хемиотерапије је туморска ангиогенеза;
3. *Циљана хемиотерапија са употребом тирозин киназе* – ензима одговорног за активацију протеина у сигналним путевима унутар ћелије, који врше регулацију пролиферације и преживљавања ћелија.

Цитостатици могу да се користе адјувантно, односно након хирургије, неадјувантно, односно пре хирургије како би се смањио тумор или палијативно код метастаза или неоперабилних тумора [51,52].

Апликација цитостатика је углавном у циклусима од 2-4 недеље. Најчешће терапија цитостатикима траје од 4-8 циклуса уз редован хематолошки и биохемијски мониторинг. За овакав вид терапије пас мора бити стабилан са уредним хематолошким и биохемијским налазима, зато што јетра и бубрези имају кључну улогу у метаболизму и излучивању цитостатика, те у супротном ови лекови се могу спорије метаболирати и акумулирати у организму. Последица спорог метаболисања и акумулације цитостатика у организму су хепатотоксичност, нефротоксичност и продужена имunosупресија [47,52].

Табела 4: Често употребљавани хемиотерапијски агенси [45].

Алкилациона средства: Циклофосфамид	Омета репликацију ДНК, транскрипцију и репликацију РНК и на крају омета функцију нуклеинске киселине.	Лимфом, карцином, сарком.	Мијелосупресија, гастроинтестинални поремећаји, хеморагични циститис.
Цитостатски антибиотици: Доксорубин	Инхибиција синтезе ДНК.	Лимфом, остеосарком, хемангиосарком слезине..	Мијелосупресија, ГИ поремећаји, периваскуларно оштећење са екстравазацијом, токсичност миокарда, нефротоксичност.
Антиметаболити: Цитосин арабиносид	Инхибиција синтезе ДНК.	Лимфом	Мијелосупресија, ГИ сметње.
Антитубулински агенси: Винкрестин	Везује се за микротубуларне протеине (тубулин) у митотичком вретену, спречавајући деобу ћелија током метафазе.	Лимфом, тумор мастоцита, преносиви венерични тумор.	Полиурија, полифагија, полидипсија, промене у понашању.
Кортикостероиди: Преднизон/ преднизолон	Инхибира синтезу ДНК.	Лимфом, тумор мастоцита, мијелом, хронична лимфоцитна леукемија. Нецитотоксичне индикације: тумор мозга, инсулином.	Полиурија, полифагија, полидипсија, губитак мишића, промене понашања.
Разни лекови: Карбоплатин	Тачан механизам није схваћен; инхибирање репликације ДНК, транскрипције РНК.	Остеосарком, меланом.	ГИ сметње, мијелосупресија.

Радиотерапија је терапија зрачењем – примењује се јонизујуће зрачење за уништавање туморских ћелија. Циљ ове терапије је да се оштети малигна ћелија како би се спречила њена даља деоба [46,52,53].

Радиотерапија се примењује када тумор није могуће у потпуности уклонити хируршки или постоји висок ризик од локалног рецидива тумора [46,52,53]. Ова врста терапије се примењује и када је тумор неоперабилан али се може смањити или контролисати зрачењем или као додатна (адјувантна) терапија након хирургије или хемиотерапије [46,52,53].

Ефекат радиотерапије се огледа у: смањењу тумора, продужавању животног века животиње, потпуној елиминацији тумора код мањих или осетљивих туморозних маса [46,52,53].

Пре почетка радиотерапије први корак је спровођење „имицинг“ дијагностике ради тачног мапирања тумора и одређивање тачне дозе и правца зрачења. Предности ове терапијске методе су: неинвазиван облик терапије, има деловање, добра је алтернатива када хирургија није могућа [46,53,54].

Мане ове терапијске методе су: цена терапије, нуспојаве у виду црвенила коже, отока, губитка длаке и појаве инфекција. Такође, анализе након радиотерапије указују на примарно смањење нивоа mRNA, Oct 4, SOX 2 (транскрипциони фактори – протеини који помажу у регенерацији и репрограмирању ћелија) као и кератина у периоду од 1. до 9. недеље спровођења терапије [46,53,54].

Последњи корак у терапијском протоколу је еутаназија ако је медицински оправдана, односно ако је тумор напредовао до те мере да узрокује неподношљиву бол, неконтролисано крварење, тешку инфекцију или кахексију, а животиња не реагује на палијативне мере. Одлука о типу терапије се доноси на основу: општег здравственог стања јединке, стадијума болести, хематолошких и биохемијских анализа, „имицинг“ дијагностике, FNA или биопсије тумора ако је то могуће, као и доступности терапијских опција [43,44,45,47].

2.7. Хируршке маргине и њихов значај при ексцизији тумора

Хируршке маргине представљају један од најважнијих фактора у хируршком лечењу тумора, јер директно утичу на вероватноћу потпуног уклањања неоплазије и превенцију локалног рецидива. У случају немогућности потпуног уклањања туморске масе може да се приступи циторедуктивној хирургији. Циторедуктивна хирургија је поступак при којем се уклања што већи део тумора, а спроводи се када је тумор превелик или неприступачан за комплетну ресекцију. Циљ циторедукције је смањење туморске масе како би се ублажили симптоми, олакшала функција органа или омогућила даља терапија (нпр. хемиотерапија) [55,56]. Који тип хируршких маргина при ексцизији тумора ће бити одабран зависи од неколико фактора:

1. *Дебљина тумора* – тумори величине до 2cm омогућавају примену ужих маргина, док тумора величине преко 2cm захтева употребу широких маргина, а тумори са већом инвазивношћу захтевају примену широких маргина од 3cm и више са дубљом ексцизијом [57,58,59];

2. *Врсте тумора* – тумори попут мастоцитома, саркома, меланома, који имају тенденцију да расту инфилтративно и рапидно, захтевају широке и радикалне маргине [57,58,59]. Код мастоцитома обично се примењују широке маргине од 2 до 3cm, док се код саркома препоручују широке маргине веће од 3cm и дубоке маргине од 1 до 2cm (једна или две належуће мишићне фасције). Код меланома примењују се широке маргине од 2 до 3cm, а код сквамозноцелуларног карцинома широке маргине од 1 до 2cm, док код већих промена може бити примењено и шире уклањање ткива [57,58,59];

3. *Биолошке карактеристике тумора* – тумори високе малигности са брзим растом и метастазама морају се уклонити са што ширим маргинама и ако је неопходно и околним лимфним чворовима [55,57];

4. *Локализација тумора* – локализација има кључну улогу у одабиру маргина. У подручјима где је физички тешко применити широке маргине примењују се рубне маргине [55,57];

Метода за одређивање маргина је патохистолошка анализа. Након извршене ексцизије, неопластична промена се шаље на патохистолошку анализу како би се утврдило да ли су маргине негативне или позитивне [55,57]. *Негативне*, ондносно чисте маргине, су маргине без присуства туморских ћелија на ивици реза, што указује на потпуну ексцизију тумора и минималне шансе за рецидивом. Обично не захтевају даљу терапију, сем ако нема потврде о присуству метастаза [60,61]; *Позитивне*, односон нечисте маргине - туморске ћелије су присутне на ивици реза, што значи да тумор није у потпуности уклоњен. У оваквим случајевима се захтева додатна терапија у виду ревизије операције, зрачења или хемиотерапије како би се умањио ризик од поновног раста тумора [60,61]; *Нејасне* маргине – туморске ћелије су веома близу ивици реза али нису на самој ивици. Постоји ризик да су преостале малигне ћелије на ивици реза али микроскопски нису уочљиве [60,61].

Типови хируршких маргина представљају различите приступе у планирању ширине ресекције туморског ткива, а класификују се као:

Рубне маргине - тумор се уклања заједно са његовом псеудокапсулом и врло уским појасом реактивне зоне око ње. Ова метода може оставити ћелије тумора па се не препоручује за туморе високе агресивности. Може бити погодна код бенигнух маса као што су липоми [62].

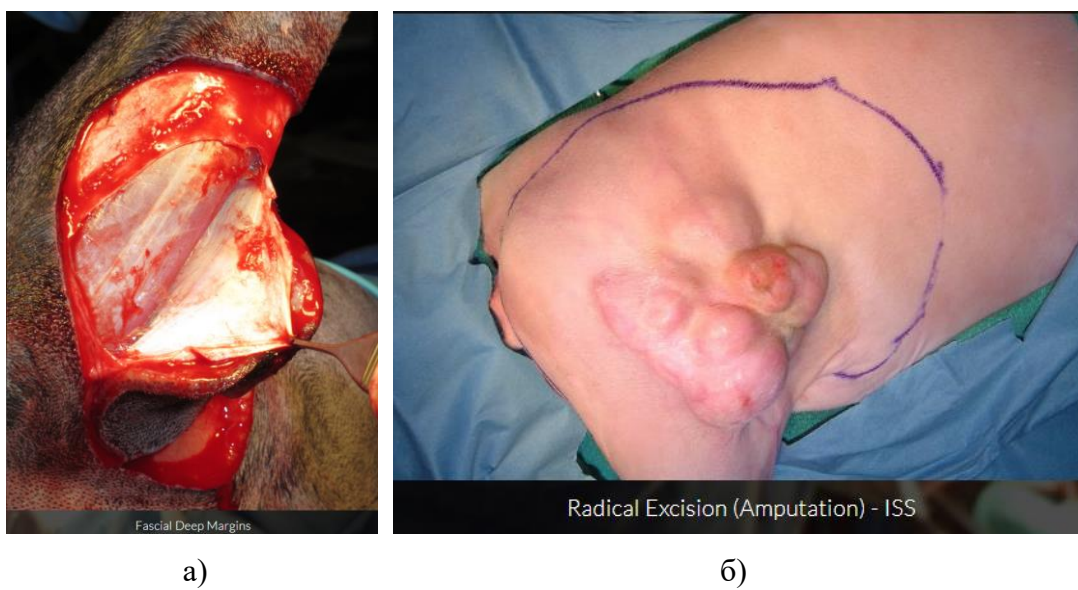
Широке хируршке маргине означавају шири простор око туморозног ткива укључујући и здраво ткиво ширине од 1 до 3cm у свим правцима [55,57,58]. Широке маргине се односе на хоризонталну удаљеност између ивице туморског ткива и ресекционе ивице (Слика 7). Да би се постигла широка ексцизија тумор се мора уклонити у једном комаду (*en bloc*), тако да псеудокапсула и околна реактивна зона буду потпуно обухваћени слојем здравог ткива око тумора. Ширина ових маргина зависи од врсте тумора, биолошког понашања тумора и његове локализације [56,61-65]. Код бенигнух тумора могу се примењивати при ресекцији маргине ширине до 1cm. Код малигнух тумора попут саркома меког ткива примењују се широке маргине величине од 3 cm и више, код мастоцитома широке маргине величине од 2cm до 3cm, мада ексцизија тумора градус 1 може бити адекватно спроведена и са маргинама од 1cm [61,63,65];



Слика 7: Широке маргине [65].

Дубоке маргине је много теже одредити и у просеку њихова величина је од 1cm до 3cm. Код примене дубоких маргина врши се ексцизија до фасције или дубље укључујући и мишићни слој (једна до две належаће фасције) (Слика 8a) [55,60,61,65];

Радиикалне маргине су једне од чешће примењиваних хируршких маргина у ветеринарској онкологији. Применом радикалних маргина обухвата се већа површина здравог ткива преко 3cm са неопластичном променом и по потреби регионалним лимфним чворовима и врши се дубља ресекција (Слика 8б). Циљ оваквог приступа је постизање негативних маргина – што значи да се у уклоњеном ткиву не налазе туморске ћелије. Тумор се уклања са целокупним анатомским делом, а оваква врста интервенције се спроводи код високо инвазивних тумора који захватају више структура или су прошли кроз фасције и друге баријере [55,57-60,62,65].



Слика 8: а) дубока маргина б) радикална маргина [65].

Тродимензионалне хируршке маргине - за разлику од осталих маргина ове маргине постају кључне у онкологији када се ради о неопластичним променама неправилног облика са растом у више праваца. Одређивање тродимензионалних маргина се врши уз помоћ СТ и MRI дијагностичких метода, као и 3D моделовања тумора [66,67]. Тродимензионалне хируршке маргине захтевају ширу и дубљу ексцизију. Хируршка ресекција тумора се односи на све три димензије тумора те се узимају у обзир широке и дубоке маргине у односу на дубину и висину тумора [66,67].

3.0. ЦИЉ И ЗАДАЦИ ИСТРАЖИВАЊА

Циљ овог истраживања јесте утврђивање значаја хируршких маргина у лечењу неоплазија коже и млечне жлезде код паса, уз ослањање на патохистолошку анализу као кључни метод за процену комплетности ексцизије тумора. Задаци истраживања обухватају прикупљање и анализу клиничких података, одређивање ширине и чистоће хируршких маргина, корелацију између ширине маргина и патохистолошког налаза, као и процену утицаја тих маргина на прогнозу и могућност рецидива болести. Истраживање има за циљ да допринесе бољем разумевању терапеутског значаја правилног хируршког приступа и његове повезаности са исходом лечења код најчешћих тумора коже и млечне жлезде пса.

4.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У овом научноистраживачком раду спроведено је истраживање на укупно 23 пса. Од тога, 19 паса обухваћено је истраживањем на Универзитетској клиници Департмана за ветеринарску медицину, Пољопривредног факултета, Универзитета у Новом Саду, док су 4 пса обухваћена истраживањем у ветеринарској амбуланти „ЖарВел Вет“ у Бечеју. Поменуте јединке доведене су на клинички преглед због постојања израслина у пределу коже, поткожног ткива и млечних жлезда. Иницијални клинички преглед је спроведен методама опште клиничке дијагностике (пре свега адспекције и палпације) и код свих паса је потврђено присуство неопластичних творевина. Од свих пацијената, односно њихових власника, узети су детаљни анамнестички подаци о настанку, трајању, брзини раста и евентуалним променама у боји, облику или текстури новонасталих промена. Такође је у току клиничког прегледа, у току палпације са процењивањем величине, облика, фиксираности и локализације промене, као и односа према околним структурама, код неких промена забележено и присуство бола. Поред болности, у појединим случајевима забележено је и присуство улцерација, крварења или свраба промењеног предела. Затим се приступило инспекцији регионалних лимфних чворова због сумње на метастатски потенцијал као и процењивању општег здравственог стања животиње.

Након општег клиничког прегледа приступљено је ултразвучној и радиографској дијагностици, како би се додатно еволуирале новонастале промене. Ултразвучном дијагностиком спроведеном помоћу *Mindray Vetus 5Exp* апарата (Shenzhen Mindray Animal Medical Technology Co., LTD, Кина) и *BPU60 Vet* (BMV, Кина) извршена је процена васкуларизације и дубине инфилтрације новонасталих промена, као и њихова ехогеност и ехоструктура. Радиолошка дијагностика спроведена је на апарату *Ei JGRD 4* (Ei Niš, Србија) са *Konica Minolta Regius 110HQ*

читачем (Konica Minolta Healthcare Americans, Wayne, USA) и *ZooMax Gold 5G0844* (Control-x Medical, Мађарска), ради искључивања или потврде постојања метастаза на органима грудне и трбушне дупље. Након спроведених општих и специјалних метода клиничке дијагностике, власницима је предочена могућност извођења *FNA* (eng.: Fine Needle Aspiratioin – срп.: Аспирација игом) или инцизионе биопсије, како би се дошло до преоперативне дијагнозе, те се на адекватан начин могло планирати извођење адекватног хирушког протокола терапије. Ове процедуре нису спроведене (на захтев власника), а разлози су финансијске природе или одбијање власника да се животиња подвргне оваквим процедурама, због дуплирања извршавања предложених процедура у седацији или општој анестезији животиње.

Код свих пацијената, преоперативно су спроведене хематолошке и биохемијске анализе ради процене општег здравственог стања пацијента и процене ризика од анестезије. Прикупљена је крв за наведене лабораторијске анализе: комплетна крвна слика (ККС) са диференцијалном леукоцитном формулом, анализе биохемијских параметара (ALT, ALP, GLU, BUN, CREA, TP, ALB, GLOB, A/G, B/C, UREA) и тест на векторске болести *CaniV-4 Rapid Diagnostic Test* (Bionote, Korea). ККС са диференцијалном леукоцитном формулом извршена је на апарату: *Nihon Kohden Celltac X* (Nihon Koheeden Corporation, Japan) и *MEK-6550* (Nihon KOHDEN CORPORATION, Japan), а анализа биохемијских параметара на апарату: *Skyla VBI Veterinary Clinical Chemistry Analyzer* (Skyla Corporation, Taiwan) и *Chemray* (Rayto Life and Analytical Sciences Co., Kina).

Када је на основу свих претходних анализа утврђено да су пси подобни за извршење хирушког захвата, приступљено је припреми пацијената за операцију. Хирушке интервенције су изведене у потпуности у складу са начелима добре ветеринарске и хирушке праксе, уз стриктно поштовање савремених принципа асепсе и антисепсе, хирушких техника и анестезиолошких процедура, а све у циљу обезбеђивања максималне сигурности и добробити пацијената. Хирушки захвати су изведени у општој инхалационој анестезији.

Прво је извршена премедикација опште анестезије. У складу са начелима добре анестезиолошке праксе, а у зависности од резултата клиничког прегледа и лабораторијских анализа, у премедикацији су коришћени неки од следећих

фармаколошких средстава, који су апликовани интравенски: *мидазолам* (Midazolam Panpharma, Panpharma, Немачка) у дози од 0,2mg/kg телесне масе животиње и *медетомидин хидрохлорид* (Domitor, Orion Pharma, Finland) у дози од 10 до 20mcg/kg.

Након спровођења премедикације приступило се припреми операционог поља. Длачни покривач је уклоњен са подручја оперативног места (Слика 9). Кожа је опрана неутралним сапуном, а затим је спроведена антисепса оперативног места прво са 70% раствором етил алкохола, а затим 10% раствором повидон јода у више наврата покретима од центра ка периферији.



Слика 9: Уклањање длачног покривача са операционог поља (Татјана Вујић, 2025).

Након успешне премедикације и припреме операционог поља, приступа се индукцији опште анестезије у зависности од резултата клиничког прегледа и лабораторијских анализа, уз употребу *пропофола* (Propofol 1%, MCT Fresenius Kabi, Austria) у дози 2-6 mg/kg телесне масе животиње или *кетамина* (Ketamidol 10%, RICHTER PHARMA AG, Austrija) у дози од 3 mg/kg телесне масе животиње. Апликација пропофола спроводила се интравенским путем до ефекта, односно до губитка свести и рефлекса гутања и довољне релаксације за интубацију. Кетамин је апликован у пуној наведеној дози. Интраоперативно, аналгезија код свих животиња је спровођена интравенском применом *фентанила* (Fentanyl Panpharma, Немачка) у дози 5µg/kg телесне масе животиње, а одржавање анестезије извршено је уз помоћ

севофлурана (Sevorane 100% Aesica Queenborough Limited, Velika Britanija) уз минималну алвеоларну концентрацију од 2,3% или *изофлурана* (Vetfluran 1000mg/g Virbac Corporate, Velika Britanija) уз минималну алвеоларну концентрацију од 1,5%.

Након премедијације, припреме операционог поља, индукције, те постављања животиње у операциону салу, приступило се ексцизији неопластичних промена. У зависности од величине, локализације и типа промене и на основу свих претходних анализа, одлучено је да ли ће бити примењене неке од следећих маргина: рубне, широке, дубоке и радикалне маргине. Како је већ споменуто у претходном делу текста, нико од власника није пристао на претходно извођење *FNA* или биопсије тумора. Уколико су примењиване рубне маргине од 1 cm, иницијални рез је обухватао кожу и поткожно ткиво, док је код широких маргина од 3 cm и више уклоњена неопластична промена са првом належућом фасцијом, док је примена радикалних маргина подразумевала ампутацију. За шивење поткожја користио се ресорптивни *монофиламентни конац* (Maxon USP 2-0 или 3-0, Covidein, Medtronic, Irska или PDS II USP 2-0 или 3-0, Johnson & Johnson, India) у текућем или појединачном шаву ради редукције мртвог простора и бољег приљубљивања слојева. Кожа је шивена нересорптивним монофиламентним концем појединачним или простим текућим шавовима (Ethilon USP 2-0 или 3-0, Johnson & Johnson, India или Prolene USP 2-0 ии 3-0, Ethicon, Johnson & Johnson, India).

Код паса са променама на млечној жлезди спроведена је, у зависности од величине и броја промена, регионална унилатерална или билатерална мастектомија. Инцизија је извршена паралелно са низом млечних жлезда, а ексцизија је укључивала кожу, поткожно ткиво, млечну жлезду и фасцију пекторалне и/или трбушне мускулатуре са лигирањем крвних судова. Шивење је спроведено у етажама, фасција и дубљи слојеви затварани су ресорптивним монофиламентним концем (PDS II USP 2-0 или 3-0, Ethicon, Johnson & Johnson, India) текућим шавом. Поткожје је затварано ресорптивним монофиламентним концем (Maxon USP 2-0 или 3-0, Covidein, Medtronic, Irska или PDS II USP 2-0 или 3-0, Johnson & Johnson, India), како би се смањио мртви простор и обезбедила стабилност. Кожа је шивена појединачним шавовима нересорптивним монофиламентним концем (Ethilon USP 2-0 или 3-0,

Johnson & Johnson, India или Prolene USP 2-0 (Слика 10) или 3-0, Ethicon, Johnson & Johnson, India). Код мастектомије након уклањања ткива у рану је постављен дренаж фиксиран шавом римске сандале за кожу, ради евакуације садржаја.



Слика 10: Нересорптивни монофиламентни конач Prolene USP 2-0 (Татјана Вујић, 2025.)

Постоперативна терапија подразумевала је: заштиту ране ношењем елизабетанске крагне ради спречавања лизања и трауме операционог места; локалну негу ране што је обухватало свакодневну контролу операционог места, чишћење и праћење евентуалног отока, секреције или знакова инфекције. Дренаж се уклањао обично када се секреција знатно смањи, а то је у просеку за 2-3 дана након захвата. Кожни (спољашњи) конци су обично уклањани 10 до 14 дана након хирургије, што је зависило од: локализације ране, тензије у пределу ране и општег стања ране. Антибиотска терапија укључивала је примену широко-спектралних антибиотика попут амоксицилин/клавулонске киселине у дози од 12,5mg/kg током 5-10 дана у зависности од опсега захвата, чистоће ране и општег стања пацијента. Аналгезија је спроведена применом нестероидним антиинфламаторних лекова (карпрофен) у дози од 2-4mg/kg у трајању 3-5 дана, у складу са стањем пацијента.

Након ексцизије, промењено туморозно ткиво је послато на патохистолошку анализу ради одређивања врсте и типа тумора, као и класификације маргина на негативне, позитивне или нејасне.

Сваки одстрањени узорак туморске промене је одмах након одстрањивања потопљен у посуде са 10% формалином, те пажљиво означен и идентификован уз јасно обележене етикете и пропратну документацију (подаци о пацијенту, анамнестички подаци о болести, детаљи клиничког прегледа, информације о изведеној хируршкој интервенцији и коришћеним хируршким маргинама). Узорци су достављени на патохистолошку обраду у акредитовану референтну лабораторију *SmartLab* (Београд, Р. Србија), где је извршена је патохистолошка анализа и процена статуса хируршких маргина, са посебним фокусом на присуство или одсуство туморских ћелија на ивицама ресекције.

5.0. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА СА ДИСКУСИЈОМ

У оквиру овог истраживања обухваћена су 23 пса (Табела 5), код којих је извршена ексцизија новонасталих промена на кожи и млечној жлезди. Најважнији резултати нашег истраживања, са циљем одређивања хируршких маргина и њиховог значаја у хируршкој терапији, уз пратеће патохистолошке анализе, приказани су табеларно (Табела 5).

Хируршка ексцизија новонасталих промена спроведена је уз примену различитих ширина хируршких маргина, у зависности од клиничке процене туморске масе. Одлука о типу примењене хируршке маргине била је условљена изостанком прелиминарне цитолошке или патохистолошке дијагностике, будући да су власници животиња одбили извођење FNA или инцизионе биопсије пре хируршког захвата. Овакав приступ је захтевао доношење интраоперативне одлуке на основу макроскопске процене изгледа, локализације и величине неопластичне промене.

Ексцизија са рубним маргинама примењена је код 11 паса (47,8%), са широким маргинама код 10 паса (43,5%), док је код 2 пса (8,7%) спроведена радикална ексцизија. На основу табеларног приказа (Табела 5) од укупно 23 пса дијагностиковано је 13 малигнух и 10 бенигнух неопластичних промена. Од малигнух промена идентификована су: 4 карцинома млечне жлезде, 3 саркома меких ткива, 2 меланома, 2 мастоцитома, 1 сквамозни карцином и 1 трихоепителиом. Међу бенигнух неопластичних променама издвајају се: 3 аденома млечне жлезде, затим по 2 случаја липома и фоликуларне цисте, док су појединачно забележени пилломатриком, аденом перианалне регије и трихобластом.

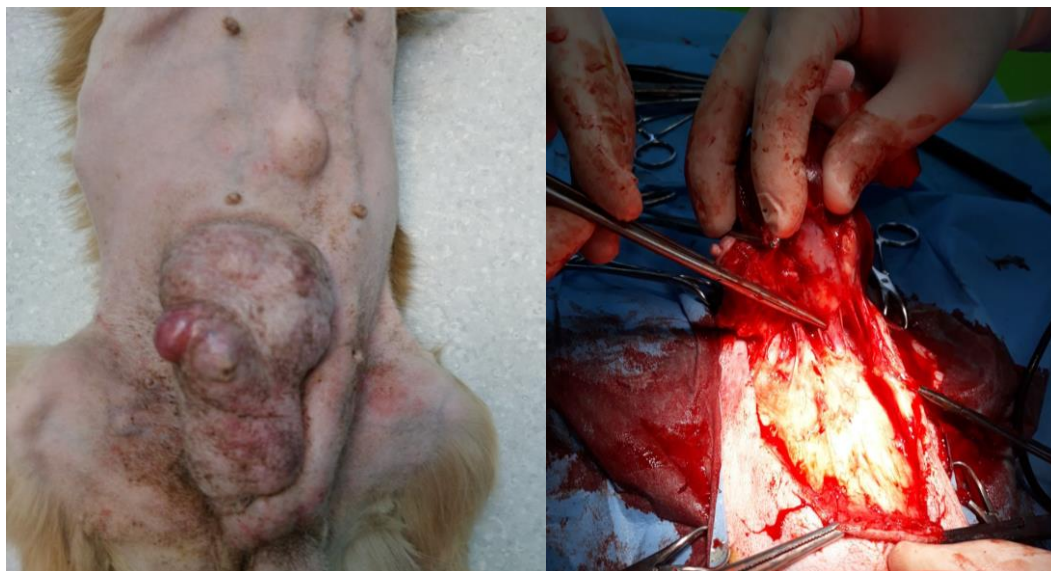
Табела 5: Анализа хируршких маргина код 23 пса.

Врста/ раса	Клинички налаз	Патохистолошки налаз/Маргине
Пас-Аргентински пас (Цезар), мужјак, 2012.	На десном скротуму промена у облику ексема. На левом скротуму хиперемична отеклина која фистулира. Сондацијом установљена комуникација и постојање канала дубине 1.5cm. Осети се крепитација.	Сквамозни карцином коже пса. Негативне хируршке маргине. Широке маргине.
Пас-Патуљаста пинч (Зои), женка, 2011.	Промена у пределу доњег стомака са леве стране, промена захвата и млечну жлезду. Новотворено ткиво је чврсте конзистенције, помично гроздасто избраздано, више пљоснато. Присутни знаци лажне трудноће.	Аденом млечне жлезде. Интрадуктални аденом са комплетном хируршком ексцизијом. Позитивне хируршке маргине. Аденом у потпуности одстрањен а цисте и хиперпластичне промене се простиру до хируршких маргина. Широке маргине.
Пас-Пудла (Шврћа), мужјак, 2010.	Тумор у перинеалној регији димензија 3x2cm, изражених мултифокалних гроздастих творевина са централно некротичном масом.	Аденом хепатоидне (перианалне) жлезде са хиперплазијом околних перианалних жлезда. Аденом је потпуно хируршки одстрањен, али се околне перианалне хиперпластичне жлезде простиру до хируршких маргина. Позитивне хируршке маргине. Рубне маргине.
Пас- Мешанац (Клара), женка.	Тумор млечне жлезде.	Карцином млечне жлезде. Негативне хируршке маргине. Широке маргине.
Пас-Лабрадор ретривер (Акела), мужјак, 2009.	Промењено јастуче.	Меланом. Негативне хируршке маргине. Рубне маргине.
Пас -Пудла (Мона), женка, 2014.	Неопластична промена величине тениске лоптице са леве стране грудног коша	Карцином млечне жлезде. Позитивне хируршке маргине. Широке маргине.
Пас коврзави бишон (Тхор), мужјак, 2015.	Неопластична промена у пределу потиљка главе, присутна већ неколико месеци. Новотворењвина је обликаи величине кликерца из које се након палпације цеди мања количина гноја.	Пиломатрикома пса. Негативне хируршке маргине. Широке маргине.
Пас-Мађарска вижла (Луси), женка, 2010.	Неопластична промена у пределу првох прста предњег десног екстеремитета. Величине пингпонг лоптице и тврде конзистенције. Промена досеже до се+рдине дошапља.	Сарком меких ткива. Позитивне хируршке маргине. Рубне маргине.
Пас- Мешанац (Цеки), мужјак, 2017.	Кожна неопластична творевина величине мање шљиве, тврде конзистенције, помична	Фоликуларна циста. Негативне хируршке маргине. Широка маргина.
Пас - Мешанац (Ела), женка, 2011.	Неопластична промена на задњем комплексу млечне жлезде, непознатог тока трајања, величине мање шљиве, гроздасте површине.	Аденом млечне жлезде. Негативне хируршке маргине. Широка маргина.
Пас - Коврзави бишон (Меги), женка, 2014.	Туморозна промена на врату коже, величине кликера, Мокраћно камење дијагностиковано применом ртг дијагностике.	Кутани/ субкатин липом пса. Негативне хируршке маргине. Широка маргина
Пас -Малтешки пас (Бела), женка, 2013.	Перректалном палпацијом није могуће разграничити туморозну масу од сфинктера ануса. Туморозна маса је величине орагха која заузима десну страну перианалног подручја и затвара анални	Мастоцитом. Позитивне маргине. Рубна маргина.

	отвор.	
Пас - Немачки ловачки теријер (Али), женка, 2013.	У пределу последњег левог мамарног комплекса уочава се неопластична творевина тврде конзистенције, гроздасте површине.	Карцином млечне жлезде. Негативне хируршке маргине. Рубна маргина.
Пас - Мешанац (Мими), женка, 2015.	Неопластична промена у пределу грудне млечне жлезде. Трајање и настанак промене нису познати. Промена величине пинг понг лоптице, под фасцијом.	Кутани/субкутани липом. Негативне хируршке маргине. Рубна маргина са одстрањивањем прве фасције.
Пас - Мопс (Буда), мужјак, 2009.	Неопластична промена у пределу испод левог ока, округла, неправилног облика, величине мањег ораха.	Трихобластома. Негативне хируршке маргине. Рубне маргине без уклањања фасције.
Пас - Мађарска вижла (Беа), женка, 2013.	Неопластична промена величине рукометне лопре са десне стране слабина, на УЗ прегледу структура инкапсулирана режњевитр структуре.	Сарком меких ткива. Позитивне маргине. Дубоке и широке маргине са одстрањивањем фасција и дела мускулатуре.
Пас - мешанац (Мала), женка, 2021.	Промена чврсте конзистенције, помична, без припоја за околно ткиво, безболна.	Фоликуларна циста. Негативне маргине. Широке маргине без уклањања фасције.
Пас - мешанац (Лили), женка, 2012.	У пределу подколенице промена величине пинг понг лоптиве са улцерацијама, болна при палпацији. Непознато време присуства дате промене која се рапидно шири на мускулатуру и околна ткива.	Мастоцитом. Позитивне хируршке маргине. Радикална маргина.
Пас - ротвајлер (Астор), мужјак, 2021.	На задњем десном екстремитету саплантарне стране присутна неопластична маса, безболна на додир, улцерозна. На УЗ уочљива мекоткивна промена са присуством флуида. Власник одбија ампутацију, промена се простира до саме кости у току хируршке експлорације, одстрањено што је више могуће туморозног ткива а да лигаменти, крвни судови остану интактни.	Сарком меких ткива. Позитивне хируршке маргине. Рубна маргина. Други пут у року од месец дана на истом месту се формира идентична маса. Овај пут се власник одлучује за ампутацију.
Пас - Кане корсо (Цана), женка, 2012.	Гроздаста маса на кожи испод левог ока, ширине у својој основи око 3 цм, везана широком базом за коштану основу орбите.	Меланом. Позитивне хируршке маргине. Рубне маргине.
Пас - Пудла (Леа), женка, 2010.	Маса на млечној жлезди	Карцином млечне жлезде. Позитивне маргине. Рубне маргине.
Пас - Пудла (Лола), женка 2010.	Маса на левој страни грудног коша у виду улцерисане масе овалног облика дужине око 5, ширине око 3 цм.	Трихоепителиом пса. Негативне хируршке маргине. Рубне маргине.
Пас – (Тара), женка	Округла промена на кожи у пределу грудног коша – млечне жлезде	Аденом млечне жлезде. Негативне хируршке маргине. Широке маргине.

У случају постојања карцинома млечне жлезде код 4 пса, у 2 случаја примењене су широке хируршке маргине, при чему је код једног пацијента добијен патохистолошки налаз са негативним маргинама, док је код другог забележен налаз са позитивним маргинама. Комбинација широких маргина са негативним патохистолошким налазом представља оптималан исход, јер је повезана са нижим ризиком од локалног рецидива и продуженим преживљавањем. С друге стране, широке маргине које су патохистолошки оцењене као позитивне захтевају пажљиво праћење пацијената, јер носе ризик од локалне рекуренције, односно појаве рецидива болести. Код пацијента са негативним хируршким маргинама забележен је инкапсулиран тумор без инвазије у околна ткива и крвне судове, али је препоручен преглед лимфних чворова због могућих метастаза. Код пацијента са позитивним маргинама није забележена инвазија крвних ни лимфних судова, што може указивати на локално ограничен процес упркос присуству туморских ћелија на ресекционим ививцама. Ови налази истичу значај комбиноване процене маргина, васкуларне и лимфне инвазије и лимфних чворова у одређивању прогнозе. Према студији на 94 пса са карциномом млечне жлезде, негативне хируршке маргине биле су значајно повезане са продуженим временом преживљавања, док су позитивне маргине указивале на краће време преживљавања [68]. У студији са 229 паса са малигним туморима млечне жлезде, утврђено је да негативне хируршке маргине значајно смањују ризик од локалног рецидива, иако саме по себи нису имале статистички значајан утицај на укупно преживљавање [69]. Најважнији прогностички фактор у студији са 229 паса је присутност лимфатичке инвазије која је јасно корелирала са краћим преживљавањем и повећаном учесталашћу метастаза [69]. Слични закључци потврђени су и у студији са 95 паса код којих је примењена билатерална масектомија [70]. Иако подаци о маргинама нису били у потпуности доступни, резултати су показали да је овај хируршки приступ (билатерална мастектомија) био повезан са повољним дугорочним исходима, што указује на потенцијални бенефит агресивнијих оперативних техника у терапији карцинома млечне жлезде код паса [70].

Код преостала 2 пацијента са крациномом млечне жлезде (Слика 11) у овом раду, примењене су рубне маргине, што је резултирало једним налазом негативних, а другим позитивних маргина.



Слика 11: карцином млечне жлезде (Проф. др Јован Спасојевић 2025.).

Рубне ресекције са патохистолошки потврђеним негативним маргинама могу бити довољне за добру локалну контролу болести и носе низак до умерен ризик од рецидива, у зависности од биолошких карактеристика тумора. С друге стране, рубне маргине са позитивним патохистолошким налазом представљају висок ризик за рецидив и краће преживљавање, нарочито код инвазивнијих и малигнијих типова неоплазија. Инвазија крвних и лимфних судова није забележена. Према студији на 114 паса [71], рубне маргине су супротно очекивањима, биле повезане са високом стопом преживљавања [71].

Поред карцинома млечне жлезде анализирана су и 3 случаја аденома млечне жлезде. Код свих пацијената су примењене широке хируршке маргине а патохистолошки налази показали су да су код 2 пса хируршке маргине негативне, а код 1 позитивне због присуства хиперпластичних промена које се простиру до ивица ресекције. Иако је код два пса постигнут идеалан исход са негативним хируршким

маргинама, код трећег пса због позитивних маргина, препоручује се пажљиво клиничко праћење због ризика од локалног рецидива. У односу на налазе студије која разматра различите приступе хируршком лечењу тумора млечне жлезде код паса и наглашава важност адекватних хируршких маргина за смањење ризика од локалног рецидива [72], наши налази указују да и при примени широких маргина може доћи до позитивних патохистолошких налаза.

У оквиру ове студије анализирана су и 3 случаја саркома меких ткива код паса (Слика 12), при чему су примењене широке хируршке маргине у једном и рубне у два случаја.



Слика 12: Сарком меких ткива (Татјана Вујић, 2025.).

Без обзира на ширину ресекције сви узорци показали су позитивне патохистолошке налазе, што потврђује локално инвазивно биолошко понашање. Саркоми меких ткива карактеришу се способношћу ширења на околна ткива, док су метастазе у регионалне лимфне чворове ретке. Због инфилтративног раста, комплетну хируршку ексцизију тешко је постићи, а тумор се неретко развије на месту ресекције. У поређењу са студијом спроведеном на 278 паса са саркомима меких ткива [73], где су широке хируршке маргине довеле до негативних патохистолошких налаза, у нашој студији сви случајеви су имали позитивне маргине. Такође, студије [74,75] где су примењиване рубне маргине је показала да су рубне маргине повезане са високим процентом локалног рецидива, што је у складу са нашим налазима у два случаја са рубним маргинама и позитивним патохистолошким налазима. Ови резултати потврђују инвазивни карактер саркома меких ткива и наглашавају потребу за радикалнијим хируршким приступом и пажљивим постоперативним праћењем.

У 2 анализирана случаја мастоцитоме код паса примењене су различите хируршке технике, код једног пацијента извршена је радикална ексцизија, док је код другог примењена рубна маргина. Упркос различитим приступима, оба случаја су показала патохистолошки позитивне ивице ресекције. Код пацијента где је извршена радикална ексцизија у року од 3-4 месеца регистроване су метастазе на удаљеним ткивима у складу са прогнозом на основу патохистолошког налаза (*Слика 13*). Студија која детаљно анализира биолошке маркере пролиферације у мастоцитомима паса указује на агресивнију природу тумора [76], што је у складу са нашим налазима где позитивне маргине и рани развој метастаза одржава високу инвазивност и потенцијал за ширење болести. Такође, студија која обухвата 45 паса указује да је велики проценат паса 91,1% имао метастазе на удаљеним ткивима и регионалним лимфним чворовима што указује на агресиван ток болести и значај комплетне хируршке ексцизије са негативним маргинама као и праћења регионалних лимфних чворова и удаљених метастаза код паса са мастоцитомима [77].



Слика 13: Мастоцитом пса (Татјана Вујић, 2025)

Код 2 пса је дијагностикован меланом, при чему је код оба пацијента изведена хируршка ексцизија са рубним маргинама. Патохистолошки налаз код једног пацијента указао је на позитивне хируршке маргине, док је код другог налаз био негативан. Један меланом је био локализован на плантарној страни шапе (јастуче), што представља анатомски изазов у погледу хируршког захвата и могућности добијања адекватних хируршких маргина. Изазов ексцизије меланома локализованог на јастучету шапе потврђује и студија која је обухватила 20 паса са малигним меланомима на шапама, где је због анатомски ограниченог простора постизање адекватних хируршких маргина било отежано, што је у значајном броју случајева резултирало позитивним маргинама и повећаним ризиком од локалне рекуренције и метастаза [78]. У раду који описује технику реконструкције метакарпалног јастучета након потпуног уклањања меланома, аутори наводе да су негативне хируршке маргине коришћењем билатералне фалангеалне „*fillet*“ технике, чиме је омогућена комплетна ексцизија тумора уз очување функције екстремитета [79]. Овај приступ потврђује да иако технички захтевна ова метода са негативним хируршким маргинама на шапама може бити остварива [79].

Код 2 пса у овом истраживању дијагностикован је липом, бенигни тумор масног ткива. Код првог пацијента, тумор је био локализован у пределу грудне млечне жлезде, где је примењена рубна ексцизија уз одстрањивање фасције, док је код другог пса промена била смештена у пределу врата, где је било технички изводљиво применити широку хируршку маргину. У оба случаја патохистолошки

налази потврдили су да су хируршке маргине негативне, што је у складу са бенигном природом липома. У студији која предлаже „З“ инцизију као ефикасан хируршки приступ уклањања липома, иако се не фокусира на маргине, сугерише да је широка ексцизија препоручена за веће или анатомски незгодно локализоване липоме омогућавајући добру прегледност и потпуну ресекцију уз минималкну тензију коже при затварању ране [80].

Код преосталих 7 паса у овом истраживању са различитим типовима неопластичних промена (трихоепителиом, трихобластом, аденом перианалне жлезде) примењене су рубне маргине, док су код сквамозног карцинома коже, фоликуларне цисте (Слика 14), пиломатрикома примењене широке хируршке маргине. Патохистолошка анализа показала је негативне хируршке маргине у свим случајевима.



Слика 14: Фоликуларна циста (Татјана Вујић, 2025)

6.0. ЗАКЉУЧАК

Свеобухватном анализом код 23 пса, код којих су хируршки уклоњене новонастале промене на кожи и млечној жлезди, дијагностиковано је 13 малигних и 10 бенигних неопластичних промена. Од малигних тумора дијагностиковани су: карцином млечне жлезде, сарком меких ткива, меланом, мастоцитом, сквамозни карцином и трихоепителиом. Међу бенигним променама дијагностиковани су: аденом млечне жлезде, липом, фоликуларна циста, пиломатриком, аденом перианалне регије, трихобластом, липом,.

Од 23 узорака, 10 је имало позитивне хируршке маргине док је већи број узорака имао је негативне хируршке маргине (13), што указује на успешност интароперативне процене туморских промена. Применом различитих хируршких маргина – рубних, широких и радикалних, потврђена је важност индивидуалног приступа у зависности од локализације, величине и биолошког понашања тумора.

Резултати овог истраживања указују да статус примењених хируршких маргина, односно њихова патохистолошка анализа, не зависи искључиво од ширине ресекције, већ од низа фактора, укључујући преоперативну дијагностику и примењену хируршку технику. Посебну пажњу треба обратити на промене са потенцијалом за инфилтрацију, где је неопходна пажљива процена и планирање ексцизије. Добијени резултати подржавају став да су негативне хируршке маргине кључне за смањење ризика од локалног рецидива и појаве метастаза, али и указују на важност и оправданост патохистолошке анализе туморских промена коже и млечне жлезде паса након хируршке интервенције.

7.0. ЛИТЕРАТУРА

1. Јанковић Ж., Поповић С. Анатомија домаћих животиња. Друго издање. Цицеро Београд; 1995.
2. Kumar Amarendhra MS. Techniques in Small Animal Wound Management. John Wiley and Sons; 2024.
3. Стојић Р.В. Ветеринарска физиологија. Пето издање. Научна КМД; 2010.
4. Hermanson J.W., Lahunta de Alexander, Howard E.E. Miller and Evans' Anatomy of the Dog. 5th ed. Elsevier inc.; 2013.
5. Animal Anatomy and Physiology 1. Webinar-Ch-5-Skin-and-Related-Structures PDF (manatipr.org).
6. Affolter VK., Moore PF (1994). Histologic features of normal canine and feline skin. Clinics in Dermatology. 1994; 12(4):491–497.
doi:10.1016/0738-081x(94)90215-1
7. Bojanowski K. Hypodermal delivery of cosmetic actives for improved facial skin morphology and functionality. International Journal of Cosmetic Science. 2013; 35(6): 562–567.
doi:10.1111/ics.12077
8. Bordoni B, Mahabadi N, Varacallo M. Anatomy Fascia. StatPearls Publishing, Treasure Island; 2018.
9. Sorenmo KU, Rasotto R., Zappulli V, Goldschmidt MH. Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland Neoplasms. Veterinary Pathology. 2012; 48(1): 85–97.
doi:10.1177/0300985810389480
10. Linzell JL. Physiology of the Mammary Glands. Physiological Reviews. 1959; 39(3): 534–576.
doi:10.1152/physrev.1959.39.
11. Meuten D. Tumors in Domestic Animals. 5th ed. Wiley Blackwell; 2020.

12. Fidler I.J. Cancer metastasis. *British Medical Bulletin*. 1991; 47(1): 157–177.
doi:10.1093/oxfordjournals.br
13. Maleszewska M., Wojtas B., Kaminska B. Deregulation of epigenetic mechanisms in cancer. Laboratory of Molecular Neurobiology, Neurobiology Center, Nencki Institute of Experimental Biology, Warsaw, Poland; 2018.
14. Thapa P, Farber DL. The Role of the Thymus in the Immune Response. *Thoracic Surgery Clinics*. 2018; 29(2): 123-131.
doi:10.1016/j.thorsurg.2018.1
15. Finch PW, Rubin JS. Keratinocyte Growth Factor Expression and Activity in Cancer: Implications for Use in Patients With Solid Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2006; 98(12): 812–824.
doi:10.1093/jnci/djj228
16. Schwartz RS. Immunodeficiency, Immunosuppression, and Susceptibility to Neoplasms. *JNCI Monograph*. 2000;(28): 5–9.
doi:10.1093/oxfordjournals.jncimo
17. Rosen PP, Harold AO. Tumors of the Mammary Gland. *Armed Forces Institute of Pathology*. 7th ed. American Registry of Pathology; 1992.
18. Goldschmidt MH., Peña L, Zappala V. Tumors of the Mammary Gland. *Tumors in Domestic Animals*. 2016; 723–765.
doi:10.1002/9781119181200.ch17
19. Sorano KU, Durham AC, Radaelli E, Kristiansen V, Peña L, Goldschmidt MH, Stefanovski D. The estrogen effect; clinical and histopathological evidence of dichotomous influences in dogs with spontaneous mammary carcinomas. *PLOS ONE*. 2019; 14(10): e0224504.
doi: 10.1371/journal.pone.0224504
20. Maintenix M, Risotto R, Cornier P, Zappala V. Estrogen and progesterone receptor expression in subtypes of canine mammary tumors in intact and ovariectomized dogs. *The Veterinary Journal*. 2016; 202(1): 62–68.
doi: 10.1016/j.tvjl.2014.06.003
21. Misdorp W. Mast cells and canine mast cell tumours. A review. *Veterinary Quarterly*. 2004; 26(4): 156–169.
doi:10.1080/01652176.2004.96
22. Ehrhart N. Soft-Tissue Sarcomas in Dogs: A Review. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2005; 41(4): 241–246.

- doi:10.5326/0410241
23. Bray, JP. Soft tissue sarcoma in the dog - part 1: a current review. *Journal of Small Animal Practice*. 2016; 57(10): 510–519.
doi:10.1111/jsap.12556
24. Tavassoli FA., Eusebi V. Tumors of the mammary gland. *American Registry of Pathology/Armed Forces Instit.* 2009.
25. Bruyette D. *Clinical Small Animal Internal Medicine. Melanoma.* John Wiley and Sons. 2020; 153(4).
doi:10.1002/9781119501237.ch153
26. Peter JI, Emily KW, Verena KA. *Skin Disease of dog and cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis.* 2nd ed. Blackwell Science Ltd; 2005.
27. O'Neill DG, Corah CH, Church DB, Brodbelt DC, Rutherford L. Lipoma in dogs under primary veterinary care in UK: prevalence and breed associations. *Canine genetics and epidemiology*. 2018;5(1):9.
28. Willcox JL, Marks SL, Ueda Y, Skorupski KA. Clinical Features and Outcome of Dermal Squamous Cell Carcinoma in 193 Dogs (1987 - 2017). *Veterinary and Comparative Oncology*. 2019; 17(2):130-138.
doi:10.1111/vco.12461
29. Carroll EE, Fossey SL, Johson TO. Malignant Pilomatricoma in 3 Dogs. 2010; 47(5): 937-943.
doi:10.1177/03009858103713
30. De Souza VFM, Zayan SP, Deusdete CG Jr., Carneiro O, Frade MTS, Vieira Alves da Silva LC. Trichoblastoma in a Dog: A Clinical, Diagnostic and Therapeutic Analysis. 2020; 48.
<https://doi.org/10.22456/1679-9216.102485>
31. Pisani G, Millanta F, Lorenzi D, Vannozzi I, Poli A. Androgen receptor expression in normal, hyperplastic and neoplastic hepatoid glands in the dog. *Research in Veterinary Science*. 2006;81(2):231–236.
doi:10.1016/j.rvsc.2005.11.001
32. Eittinger S, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 8th ed. Elsevier health sciences;2010.
33. McCurnin DM, Bassett JM. *McCurnin's Clinical Textbook for Veterinary Technicians and Nurses.* 10th ed, Elsevier health sciences;2017.

34. Dobson JM, Lascelles BDX. BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology. 3rd ed. British Small Animal Veterinary Association; 2011.
35. Withrow SJ, Vail DM. Page RL. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 5th ed; 2013.
36. TNM Classification of Malignant Tumors. UICC – Union for International Cancer Control. 8th ed; 2016.
37. Cancer Staging Fact Sheet. Cancercare.vetmed.vt.edu. Update 2025.
https://cancercare.vetmed.vt.edu/content/dam/cancercare_vetmed_vt_edu/documents/cancer-fact-sheets/cancer_staging_fact_sheet.pdf
38. Božić T. Patološka fiziologija domaćih životinja. Drugo izdanje. Naučna KMD; 2012.
39. Childress MO. Hematologic Abnormalities in the Small Animal Cancer Patient. Veterinary Clinics: Small Animal Practice. 2012; 42 (1): 123-155.
40. Choi SY, Hwang, JS, Kim IH, Hwang DY, Kang HG. Basic data on the hematology, serum biochemistry, urology, and organ weights of beagle dogs. Laboratory Animal Research. 2011; 27(4): 283.
doi:10.5625/lar.2011.27.4.283
41. Book AP, Fidel J, Wills T, Bryan J, Sellon R, Mattoon J. Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors. Veterinary Radiology & Ultrasound. 2011; 52(5): 548-554.
doi:10.1111/j.1740-8261.2011.01839.x
42. Mattoon, JS, Bryan JN. The future of imaging in veterinary oncology: Learning from human medicine. The Veterinary Journal. 2013; 197(3): 541–552.
doi:10.1016/j.tvjl.2013.05.022
43. Jovanović M, Milovanović M, Ilić V, Krstić V. Basic therapeutic procedures in oncology of dogs and cats. Veterinarski glasnik. 2012; 66 (5-6): 439-447.
<https://doi.org/10.2298/VETGL1206439J>
44. Paz FB, Ferreira M, Martins RK, Uccella L, Barboza de Nardi A. Practical Principles of Palliative Care in Veterinary Oncology: Alleviating the Suffering of the Animal, Owner, and Veterinarian. 2024; 1: 5565837.
doi: 10.1155/2024/5565837
45. Biller B, Berg J, Garrett L, Ruslander D, Wearing R, Abbott B, Patel M, Smith D, Brzan C. AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. Veterinary Practice Guidelines. 2016; 52(4): 181-204.

46. Staff M. Cancer Treatment. MSD Manual Veterinary Manual; 2020.
47. Meuten DJ, Moore FM, Donovan TA, Bertram CA, Klopfleisch R, Foster RA, Whitley D. International Guidelines for Veterinary Tumor Pathology: A Call to Action. *Veterinary Pathology*. 2021; 58(5): 766–794.
doi:10.1177/03009858211013712
48. Kow K. High-Dose Conventional Chemotherapy. In *Therapeutic Strategies in Veterinary Oncology*. GB: CABI. 2023; 22 (5): 25-40.
<https://doi.org/10.1079/9781789245820.0002>
49. Gaspar TB, Henriques J, Marconato L, Queiroga FL. The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs—insight into a modern cancer field. 2018; 16(1): 2-11.
<https://doi.org/10.1111/vco.12309>
50. Dervisis N, Klahn S. Therapeutic Innovations: Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer. *Veterinary Sciences*. 2016; 3(1): 4.
doi:10.3390/vetsci3010004
51. Karayannopoulou M, Kaldrymidou E, Constantinidis TC, Dessiris A. Adjuvant Post-operative Chemotherapy in Bitches with Mammary Cancer. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 2001; 48(2): 85–96.
doi:10.1046/j.1439-0442.2001.00336.x
52. Wustefeld-Janssens B, Smith L, Wilson-Robles H. Neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in veterinary cancer treatment: a review. *Journal of Small Animal Practice*. 2020; 62(4): 237–243.
53. Favire NC, Dropsy H, Monderna E. Clinical and histopathological features of a chronic radiation-induced dermatitis in a dog and management with an ultra-hydrolysed collagen cream. 2024; 12(4): e989.
doi:10.1002/vrc2.989
54. Lee SY, Hwanf G, Choi M, Hee Chan Jo. Histological and Molecular Biological Changes in Canine Skin Following Acute Radiation Therapy-Induced Skin Injury. 2024; 14 (17): 2505.
doi: 10.3390/ani14172505
55. Withrow SJ, Vail DM, Page RI. *Withrow and MacEwens Small Animal Clinical Oncology*. 5th ed. 2012.
56. Kudnig ST, Seguin B. *Veterinary surgical oncology*. 2nd ed. Jhon Wiley and sons. 2012.

57. Chiti EL, Ferrari R, Paola R, Boracchi P, Godizzi F, Busca AG, Stefanello D. Surgical Margins in Canine Cutaneous Soft-Tissue Sarcomas: A Dichotomous Classification System Does Not Accurately Predict the Risk of Local Recurrence. 2021; 11(8): 2367. doi.org/10.3390/ani11082367
58. Bray JP. Soft tissue sarcoma in the dog - Part 2: surgical margins, controversies and a comparative review. *Journal of Small Animal Practice*. 2017; 58(2):63–72. doi:10.1111/jsap.12629
59. Soren M. Surgical excision of mast cell tumors in dogs: what margins are appropriate? *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 2006.
60. Liptak, JM. Histologic Margins and the Residual Tumour Classification Scheme: Is It Time to Use a Validated Scheme in Human Oncology to Standardize Margin Assessment in Veterinary Oncology? *Veterinary and Comparative Oncology*. 2019; 18(1): 25-35. doi:10.1111/vco.12555
61. Simpson AM, Ludwig LL, Newman SJ, Bergman PJ, Hottinger HA, Patnaik AK. Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*., 2004; 224(2): 236–240. doi:10.2460/javma.2004.224.236
62. Foale R. Demetridu J. *Small Animal Oncology*. 1st ed. Elsevier; 2010.
63. Chu ML, Hayes GM, Henry JG, Oblak ML. Comparison of lateral surgical margins of up to two centimeters with margins of three centimeters for achieving tumor-free histologic margins following excision of grade I or II cutaneous mast cell tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2020; 256(5): 567–572. doi:10.2460/javma.256.5.567
64. Bray J, Eward W, Breen M. *Veterinary and Comparative Oncology*. Evaluating the relevance of surgical margins. Part one: The problems with current methodology. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2023; 21(1): 1-11.
65. Surgical margins. *Animalcancersurgeon.com*. Update on 6th March 2017. <https://www.animalcancersurgeon.com/principles-surgical-margins>
66. Giudic C, Stefanello D, Sal M, Cantatore M, Russo F, Romuss S, Grieco. Feline injection-site sarcoma: Recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. 2010; 186 (1): 84-88. doi: 10.1016/j.tvjl.2009.07.019

67. Scansen BA. Three-dimensional printing in veterinary surgery: application in tumor removal and beyond. *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 2020.
68. Tran CM, Moor AS, Frimberge AE. Surgical treatment of mammary carcinomas in dogs with or without postoperative chemotherapy. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2014; 14(3): 252–262.
doi:10.1111/vco.12092
69. Rasotto R, Berlato D, Goldschmidt MH, Zappulli V. Prognostic Significance of Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes: An Observational Cohort Study of 229 Cases. *Veterinary Pathology*. 2017; 54(4): 571–578.
doi:10.1177/0300985817698208
70. Hyun SK, Yoo SD, Park Ho-Chul, Lee HJ, Ahn T. Radical Mastectomy Efficiently Improves Long-Term Clinical Outcomes in Dogs with Malignant Mammary Tumors. 2024; 14(24): 3687.
doi: 10.3390/ani14243687.
71. Choi JW, Yoon HY, Jeong SW. Clinical Outcomes of Surgically Managed Spontaneous Tumors in 114 Client-owned Dogs. *Immune Network*. 2016; 16(2):116.
doi:10.4110/in.2016.16.2.116
72. Vazquez E, Lipovka Y, Arias CA, Escobar GA, Haby MM, Queiroga LF. Canine Mammary Cancer: State of the Art and Future Perspectives. 2023; 13(19): 3147.
doi:10.2460/javma.244.2.187
73. Milovancev M, Tuohy JL, Townsend KL, Irvin VL. Influence of surgical margin completeness on risk of local tumour recurrence in canine cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcoma: a systematic review and meta-analysis . *Veterinary and Comparative Oncology*.2019; 17(3): 354-364.
doi:10.1111/vco.12479
74. Scarpa F, Sabattini S, Marconato L, Capitani O, Morini M, Bettini G. Use of histologic margin evaluation to predict recurrence of cutaneous malignant tumors in dogs and cats after surgical excision. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.2012; 240(10): 1181–1187.
doi:10.2460/javma.240.10.1181
75. Sambri A, Caldar E, Fiore M, Zucchini R, Giannini C, Pirini GM, Spinnato P, Cappelli A, Donati DM, Paolis DM. Margin Assessment in Soft Tissue Sarcomas: Review of the Literature. 2021; 13(7):1687.
doi: 10.3390/cancers13071687.

76. Thompson JJ, Yager JA, Best SJ, Pearl DL, Coomber BL, Torres RN, Foster RA. Canine Subcutaneous Mast Cell Tumors. *Veterinary Pathology*. 2010; 48(1): 169–181.
doi:10.1177/0300985810390716
77. Pizzoni S, Sabattini S, Stefanello D, Dentini A, Ferrari R, Dacasto M, Marconato L. Features and prognostic impact of distant metastases in 45 dogs with de novo stage IV cutaneous mast cell tumours: A prospective study. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2017; 16(1): 28–36.
doi:10.1111/vco.12306
78. Jeon MD, Leeper JH, Cook RM, McMillan KS, Bennett T, Murray C, Tripp DC, Curran KM. Multi-institutional retrospective study of canine foot pad malignant melanomas: 20 cases. 2022; 20 (4): 854-861.
doi: 10.1111/vco.12846
79. Shawn T, Fleur J, Beierer L, Hosgood G. Bilateral phalangeal fillet technique for metacarpal pad reconstruction in a dog. 2014; 55 (10): 955-60.
80. Won JH, Hur K, Ohn J, Mun J. Surgical management of lipomas: Proposal of the Z-incision design and surgical algorithm based on tumor size. *Dermatologic Therapy*. 2019; 33(1): e13151.
doi:10.1111/dth.13151