

TUMORI MLIJEČNE ŽLIJEZDE U MAČAKA

Mammary gland tumors in cats



Gudan Kurilj, A., K. Lučić, N. Karabolovski, I.-C. Šoštaric-Zuckermann, M. Hohšteter, Ž. Grabarević

Sažetak

Tumori mliječne žlijezde jedni su od najčešćih tumora kod kuja i mačaka, s time da kod mačaka znatno više prevladavaju maligni histološki tipovi. Ovi se tumori najčešće razvijaju kod starijih životinja, a veliku ulogu u njihovu nastanku imaju steroidni spolni hormoni. U postavljanju prognoze bolesti važan je čimbenik veličina primarnog tumora, što upućuje na važnost rane dijagnostike i pravilan tretman tumora mliječne žlijezde. Metoda izbora pri liječenju ovih tumora jest radikalno kirurško uklanjanje tumora i preostalih mliječnih žlijezdi, dok učinak kemoterapije u liječenju ovih tumora kod mačaka još uvijek nije sasvim jasan. U ovom radu ukratko su prikazane dosadašnje spoznaje o uzrocima i prezentaciji ove bolesti kod mačaka, biološkom ponašanju tumora, dijagnozi i prognostičkim čimbenicima te kratak prikaz stanja vezanog za tumore mliječne žlijezde mačaka u Republici Hrvatskoj.

Ključne riječi: mačka, tumor, mliječna žlijezda

34

Abstract

Tumors of the mammary gland are among the most common neoplasms in bitches and cats, but in cats malignant histological types are more prevalent. These tumors usually develop in older animals and steroid sex hormones play a major role in their development. In prognosis, an important factor is the size of the primary tumor, indicating the importance of early diagnosis and proper treatment of mammary tumors. The method of choice in the treatment of these tumors is radical surgical excision of the tumor and the remaining mammary glands, while the effect of adjuvant chemotherapy in cats is still not entirely clear. In this study current knowledge is summarized about the causes and presentation of the disease in cats, the biological behavior of the mammary tumors, diagnosis and prognostic factors, and a brief overview is given related to tumors of the mammary gland in cats in the Republic of Croatia.

Key words: cat, tumor, mammary gland

EPIDEMIOLOGIJA

Tumori mliječne žlijezde mačaka po svojoj su frekvenciji treći tumor nakon tumora kože i limfoma, a gledajući tumore sveukupno, čine 17 % tumora mačaka. Prosječna dob u kojoj se pojavljuju tumori mliječne žlijezde kod mačaka je 10 do 12 godina, s rasponom od 2,5 do 13 godina (Misdorp, 2002.). Što

se tiče pasminske predispozicije, veći rizik utvrđen je kod sijamskih i drugih orijentalnih pasmina mačaka. Također, tumori mliječne žlijezde česti su i kod domaće kratkodlake pasmine mačaka, vjerojatno stoga što je to najčešća vrsta mačke koja se drži kao ljubimac (Morris, 2013.).

Dr. sc. Andrea GUDAN KURILJ, docent, Dipl. ECVP, dr. sc. Ivan-Conrado ŠOŠTARIĆ-ZUCKERMANN, viši asistent, dr. sc. Marko HOHŠTETER, docent, dr. sc. Željko GRABAREVIĆ, redoviti profesor, Zavod za veterinarsku patologiju, veterinarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb; Kristina LUČIĆ, dr. vet. med., Veterinarska ambulanta „Morna“, Zagreb; Nikola KARABOLOVSKI, dr. vet. med., Zavod za veterinarsku patologiju, Veterinarski fakultet, Sveučilište Sv. Kliment Ohridski, Bitola

ETIOLOGIJA

Hormonske fluktuacije povezane s ponavljanjem estrusnog ciklusa, kao što je i kod žena i kod kuja, mogu utjecati na razvoj tumora mliječne žlijezde i kod mačaka. Tumori mliječne žlijezde ovisni su o hormonima te u najvećem broju slučajeva nastaju u intaktnih mačaka, a rizik je nastanka sedam puta manji u onih koje su kastrirane prije puberteta (Gereš, 2002.). No, neke mačke koje su kastrirane u dobi mladoj od godinu dana također su razvile tumore mliječne žlijezde, tako da kastracija mačaka u ranoj životnoj dobi ne eliminira u potpunosti rizik za pojavu tumora mliječne žlijezde (Hayes i Mooney, 1985.).

Drugi čimbenici koji govore u prilog hormonskoj etiologiji tumora mliječne žlijezde jesu estrogenski i progesteronski receptori koji su prisutni u normalnom tkivu mliječne žlijezde i benignim tumorima, a gube se u malignim tumorima i metastazama (Millanta i sur., 2005., Millanta i sur., 2006.; Gudan Kurilj i sur., 2011.). Osim toga, administracija egzogenog progesterona u svrhu prevencije estrusa također povećava rizik za nastanak tumora mliječne žlijezde (Keskin i sur., 2009.).

Kod mačaka, za razliku od kuja, nije utvrđena povezanost između pretilosti i razvoja tumora mliječne žlijezde, a također nije utvrđena niti virusna etiologija tumora mliječne žlijezde (Morris, 2013.).

PREZENTACIJA BOLESTI

Tumori mliječne žlijezde očituju se kao multipli ili pojedinačni potkožni čvorovi ili mase u području mliječnih žlijezda, a mogu biti ograničeni i mobilni ili pak prihvaćeni za okolno tkivo (infiltrativni) ili ulcerirani (Hahn i Adams, 1997.; Hayes i Mooney, 1985.). Drenirajući limfni čvorovi (mamarni [ingvinalni] i aksilarni) također su povećani u slučaju metastaza. Kod osobito agresivnih inflamiranih karcinoma s opsežnim limfatičnim metastazama, mliječne žlijezde su otečene, tople i bolne (Perez-Alenza i sur., 2004.; Morris, 2013.). Osim neoplastičnih promjena, na mliječnim žlijezdama mačaka u manjem se postotku nalaze i različite neneoplastične hiperplazije i displazije kao što su duktalna hiperplazija, duktalne ektazije, ciste, lobularna hiperplazija; povremeno se uglavnom kod mladih mačaka može pojaviti opsežna, bilateralna otekline mliječne žlijezde u obliku fibroadenomatozne hiperplazije.

BIOLOŠKO PONAŠANJE, DIJAGNOZA I PROGNOZA

Tumori mliječne žlijezde mačaka su visoko infil-

trativni tumori (infiltracija u meka tkiva iznosi 88 %, a invazija u krvne žile 53 %) (Misdorp, 2002.). Starija dob, veliki promjer primarnog tumora, visok broj mitozna, velik opseg nekroza, metastaze u regionalne limfne čvorove i nekompletno izvršena kirurška ekscizija jasan su znak loše prognoze. U prognozi posebna se pozornost obraća na dva parametra: vrijeme preživljavanja nakon operacije (engl. *postoperative survival time*, PST) i vrijeme od operacije u kojemu se nisu pojavili recidivi ili znakovi metastatske bolesti (vrijeme bez znakova bolesti ili engl. *disease free interval*, DFI) (Misdorp, 2002.). Najvažniji prognostički čimbenici u procjeni DFI-a i PST-a jesu veličina tj. obujam tumora, koji se procjenjuje prilikom njegova kliničkog stupnjevanja, zatim tip operacije te neki histopatološki parametri kao što je stupanj malignosti tumora.

Dijagnoza

Kada se utvrdi masa u području mliječne žlijezde, najtočnija dijagnoza tumora mliječne žlijezde, uključujući i tip tumora, postavlja se histopatološkom pretragom incizijske ili ekscizijske biopsije (Misdorp, 2002.). Kako je većina tumora mliječne žlijezde mačaka maligna, punkcija tankom iglom (engl. *fine needle aspirate*, FNA) korisnija je za postavljanje dijagnoze tumora mliječne žlijezde kod mačaka nego kod kuja (Morris, 2013.).

Prilikom ekscizijske biopsije vrlo je važno pregledati i tumorske margine; maligni tumori često pokazuju određen stupanj infiltrativnog, tj. destruktivnog rasta u okolno tkivo i/ili invaziju krvnih žila (Misdorp, 2002.). Nedostatak bazalne membrane ili njezin diskontinuitet indikacija su malignosti tumora (Benazzi i sur., 1993.). Benigni tumori mliječne žlijezde ne pokazuju destruktivni invazivni rast i često su inkapsulirani, osim hiperplastičnih lobularnih i fibroadenomatoznih promjena. Nekroze su česte u malignim tumorima. Maligne tumore mliječne žlijezde obilježavaju i anaplazija i pleomorfizam stanica i jezgri (Misdorp, 2002.).

Kliničko stupnjevanje

Kliničko stupnjevanje tumora služi za određivanje lokalne i sistemske proširenosti tumora, prije nego li se pristupi kirurškom uklanjanju tumora i eventualnoj adjuvantnoj terapiji. Za tu svrhu najčešće se primjenjuje stupnjevanje prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (*World Health Organisation*, WHO), (Owen, 1980.), tablica 1. Određivanje veličine primarnog tumora vrlo je važno budući da njegova veličina utječe na prognozu: tumori manji od

Tablica 1. TNM i kliničko stupnjevanje tumora mliječne žlijezde

Klinički stupanj	Promjer tumora (T)	Regionalni limfni čvor (N)	Udaljene metastaze (M)
I	< 2cm (T ₁)	negativni (N ₀)	negativne (M ₀)
II	2–3 cm (T ₂)	negativni (N ₀)	negativne (M ₀)
III	> 3 cm (T ₃) ≤ 3 cm (T ₁ -T ₂)	negativni ili pozitivni (N ₀ ili N ₁) pozitivni (N ₁)	negativne (M ₀) negativne (M ₀)
IV	svaki T	svaki N	pozitivne (M ₁)

Modificirano prema Owenu, 1980.

3 cm povezani su s većim postotkom preživljavanja za razliku od tumora većih od 3 cm (Owen, 1980.). Osim veličine tumora, kliničko stupnjevanje uključuje i pregled lokalnih (drenirajućih) limfnih čvorova, budući da više od četvrtine mačaka s tumorima mliječne žlijezde ima regionalne metastaze u vrijeme postavljanja dijagnoze. Najčešće su zahvaćeni aksilarni i ingvinalni limfni čvorovi (80 % mačaka), a katkad je zahvaćen i sternalni limfni čvor (30 % mačaka) (Weijer i Hart, 1983.). Za utvrđivanje udaljenih metastaza primjenjuje se radiografsko snimanje prsnog koša u tri projekcije te ultrazvuk abdomena, budući da su najčešća mjesta udaljenih metastaza pluća, medijalni ili aksilarni limfni čvorovi i abdominalni organi. Naprednije tehnologije, kao što je kompjutorizirana tomografija (CT), omogućuju točniju procjenu metastaza i trebale bi se primjenjivati u svim slučajevima kada je upitan radiološki nalaz, osobito na plućima (Morris, 2013.).

Patohistološka klasifikacija

Postoje mnogobrojni sustavi klasifikacije tumora mliječne žlijezde, no zbog lakše komunikacije između patologa i kliničara, odnosno kako bi se olakšalo razumijevanje, usklađivanje i točno reproduciranje rezultata istraživanja (Zaidan Dagli, 2008.), danas je univerzalno prihvaćena histološka klasifikacija tumora mliječne žlijezde kuja i mačaka prema WHO-u iz 1999. godine (Misdorp, 1999.). Prema njoj razlikujemo sljedeće tumore mliječne žlijezde mačaka:

Maligni tumori

- Neinfiltrativni (*in situ*) karcinom
- Tubulopapilarni karcinom
- Solidni karcinom
- Kribriformni karcinom
- Karcinom sa skvamoznom diferencijacijom ili planocelularni karcinom

- Mucinozni karcinom
- Karcinosarkom
- Karcinom ili sarkom u benignom tumoru
- Benigni tumori

Adenomi

- Jednostavni adenom
- Složeni (kompleksni) adenom
- Fibroadenomi
- Fibroadenom niske celularnosti
- Fibroadenom visoke celularnosti
- Benigni mješoviti tumor
- Duktalni papilom

Neklasificirani tumori

Mamarne hiperplazije/displazije

- Duktalna hiperplazija
- Lobularna hiperplazija
- Epitelna hiperplazija
- Adenoza
- Fibroadenomatozna promjena (mačja mamarna hiperplazija, fibroepitelna hiperplazija)
- Ciste
- Duktektazije
- Fokalna fibroza (fibroskleroza)

Određivanje stupnja malignosti

Elston i Ellis (1991.) ustanovili su da kod žena postoji značajna korelacija između histološkog stupnja malignosti karcinoma dojke i prognoze. Naime, autori su utvrdili da su vrijeme bez recidiva i prosječno preživljavanje nakon operacije bili mnogo kraći kod pacijentica sa slabo diferenciranim tumorima nego kod onih onih s dobro diferenciranim tumorima. Slično tomu, u veterinarskoj medicini također postoji sustav histološkog stupnjevanja karcinoma mliječne žlijezde kuja i mačaka (Misdorp, 2002.; Goldschmidt

Tablica 2. Kriteriji za određivanje histološkog stupnja karcinoma mliječne žlijezde

Karakteristike		Bodovi
Stvaranje tubula	> 75 % uzorka	1
	10–75 % uzorka	2
	< 10 % uzorka	3
Mitoze	0 – 9 mitoz / 10 VPM	1
	10 – 19 mitoz / 10 VPM	2
	> 20 mitoz / 10 VPM	3
Pleomorfizam jezgara	uniformne / pravilne jezgre i rijetko uočljive jezgrice	1
	umjerene varijacije u veličini i obliku jezgri, hiperkromaziji i često uočljive jezgrice	2
	značajne varijacije u veličini i obliku jezgara, hiperkromaziji i vrlo prominentne jezgrice	3
Bodovi ukupno		Stupanj malignosti
3–5		I
6–7		II
8–9		III

VPM – veliko povećanje mikroskopa

Modificirano prema Goldschmidt i sur., 2011.

Tablica 3. Prognostički čimbenici za tumore mliječne žlijezde mačaka

Čimbenik	Prognoza
Veličina tumora	promjer < 3 cm – prosječno preživljavanje 21–24 mjeseca promjer > 3 cm – prosječno preživljavanje 4–12 mjeseci
Klinički stupanj	stupanj I – prosječno preživljavanje 29 mjeseci stupanj II – prosječno preživljavanje 12,5 mjeseci stupanj III – prosječno preživljavanje 9 mjeseci stupanj IV – prosječno preživljavanje 1 mjesec
Opseg operacije	radikalna operacija (mastektomija) – manja pojava recidiva u odnosu na konzervativniji pristup
Histološki stupanj malignosti	dobro diferencirani tumor – 100 % preživljavanje / 1 godina nakon operacije slabo diferencirani tumor – 0 % preživljavanje / 1 godina nakon operacije
Mitotski indeks	<2 mitoze/VPM – dulje vrijeme preživljavanja

VPM – veliko povećanje mikroskopa

i sur., 2011.), a kriteriji koji se pri tome primjenjuju prikazani su u tablici 2. Zbroj bodova pojedinih kriterija određuje histološki stupanj malignosti tumora, što daje određeno prognostičko značenje.

Različiti klinički i histopatološki čimbenici utječu na prognozu kod tumora mliječne žlijezde mačaka (tablica 3), a prosječno vrijeme između detekcije malignog tumora mliječne žlijezde i smrti mačke je 10 do 12 mjeseci (Zapulli i sur., 2005.; Lana i sur., 2007.; Morris, 2013.). Najvažniji prognostički čimbenik je veličina primarnog tumora prilikom prve prezentacije: tumori promjera većeg od 3 cm povezani su s kraćim vremenom preživljavanja (Owen, 1980.; Ito i sur., 1996.; Viste i sur., 2002.). Osim toga, na prognozu još znatno utječu i zahvaćenost limfnih čvorova, odnosno klinički stupanj tumora, histološki stupanj malignosti tumora i tip operativnog zahvata s histološkom procjenom margina (Morris, 2013.). Visok histološki stupanj malignosti tumora znatno je povezan s kraćim PST-m i DFI-om (Castagnaro i sur., 1998.; Milanta i sur., 2002.), a uz njega i mitotski indeks korelira s vremenom preživljavanja (Preziosi i sur., 2002.).

LIJEČENJE

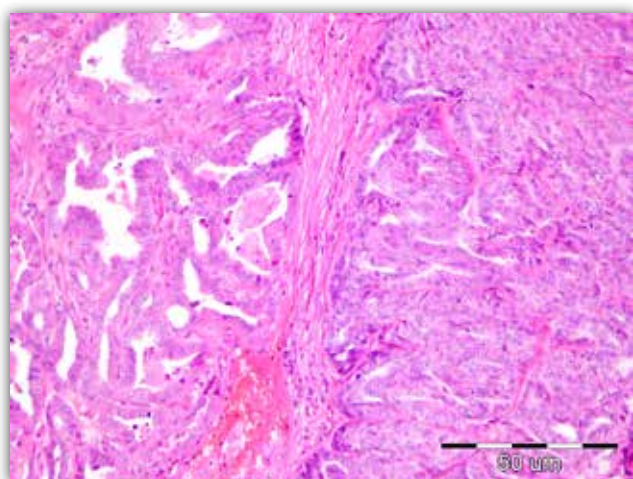
Metoda izbora u liječenju tumora mliječne žlijezde mačaka jest kirurška resekcija tumora. Pri tome se preporučuje učiniti unilateralnu ili bilateralnu mastektomiju zbog mogućeg kontakta i širenja tumora između susjednih žlijezda na istoj strani ili između žlijezda na lijevoj i desnoj strani. Naime, prognostičke studije u kojima se istraživao utjecaj tipa operacije na DSF i PST pokazale su da je kod mačaka s unilateralnom ili bilateralnom mastektomijom bio znatno dulji DSF i PST (MacEwen i sur., 1984.; McNeill i sur.,

2009.). Ingvinalni limfni čvor koji se nalazi uz kaudalne mliječne žlijezde ukloni se prilikom mastektomije zajedno sa žlijezdama. Aksilarni limfni čvor treba se ukloniti ako je povećan ili su FNA punkcijom utvrđene metastaze; za sada nije potvrđeno da profilaktičko uklanjanje aksilarnog limfnog čvora produljuje preživljavanje (Morris, 2013.).

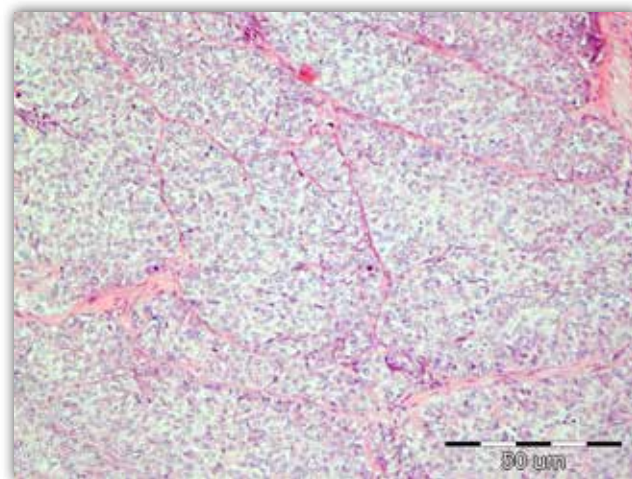
Što se tiče kemoterapije, neka istraživanja pokazala su da u slučaju neoperabilnih tumora, primjena doksorubicina i ciklofosfamida može dovesti do skvrčavanja tumora za otprilike 50 % te produljenja PST-a između 90 i 215 dana (Jeglum i sur., 1985.; Mauldin i sur., 1988.; Stolwijk i sur., 1989.). S druge strane, zbog malog broja takvih studija, benefit od primjene kemoterapije kao dodatne metode liječenja uz kiruršku resekciju tumora mliječne žlijezde mačaka nije sasvim jasna. Naime, dosadašnja istraživanja pokazala su vrlo slične PST i DFI u mačaka koje su nakon resekcije tumora primile kemoterapiju (najčešće doksorubicin) i onih koje nisu primile kemoterapiju (Novosad i sur., 2006.; McNail i sur., 2009.; Borrego i sur., 2009.).

STANJE U REPUBLICI HRVATSKOJ

U razdoblju od 2004. do 2014. godine na Zavod za veterinarsku patologiju dostavljeno je ukupno 102 uzorka tumora mliječne žlijezde mačaka. Najzastupljenija pasmina kod koje su ovi tumori operirani bila je europska kratkodlaka mačka (57), a ostale pasmine bile su sijamska mačka (10), perzijska (6), angora (1) i ruska plava mačka (1), dok za 26 mačaka nisu bili dostavljeni podaci o pasmini. Od ukupnog broja dostavljenih tumora, njih 90,2 % bilo je maligno, a samo u 9,8 % promjene su bile benigne. Od malignih tumora najčešće su dijagnosticirani jednostavni

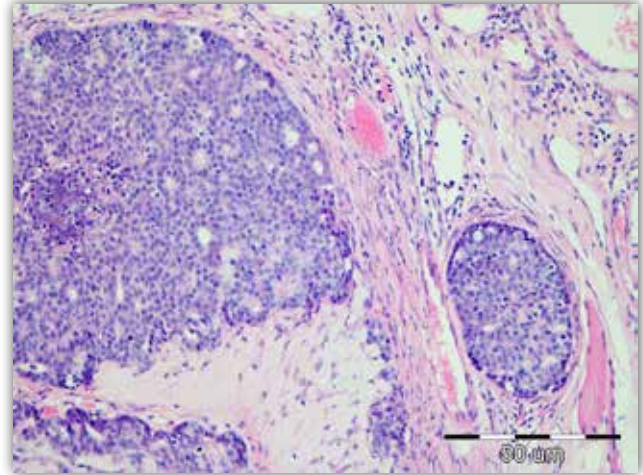


Slika 1. Tubulopapilarni karcinom mliječne žlijezde, stupanj malignosti II. HE x 40.



Slika 2. Solidni karcinom mliječne žlijezde, stupanju malignosti III. HE x 40.

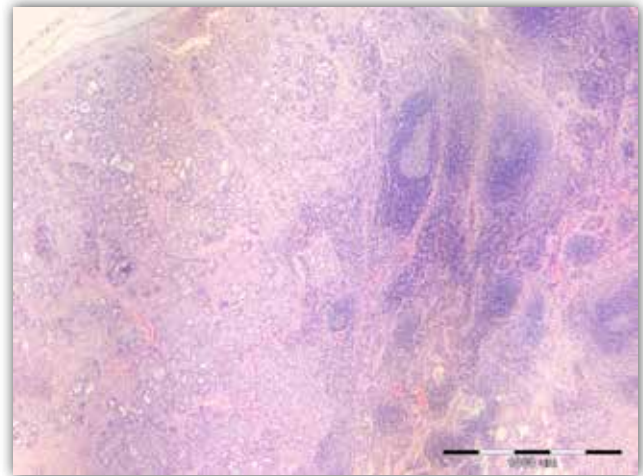
karcinomi tubulopapilarnog (slika 1), solidnog (slika 2) i kribriformnog tipa (slika 3), koji su u 12,7 % slučajeva bili dobro diferencirani (stupnja malignosti I), u 32,4 % slučajeva osrednje diferencirani (stupnja malignosti II) te u 40,2 % slučajeva slabo diferencirani (stupnja malignosti III). Od benignih promjena najčešći su bili fibroadenomi (slika 4) i fibroepitelna hiperplazija. Uzorci dostavljeni na histopatološku pretragu najčešće su bili samo uzorci tumora, odnosno uklonjena mliječna žlijezda zahvaćena tumorom (mamektomija), dok je u vrlo malom broju slučajeva dostavljen cijeli lanac mliječnih žlijezda (mastektomija) s regionalnim (mamarnim) limfnim čvorovima. U slučajevima kada je uz tumor dostavljen regionalni limfni čvor u pravilu je već bio zahvaćen s metastazama tumora mliječne žlijezde (slika 5) (Gudan Kurilj, 2009.).



Slika 3. Kribriformni karcinom mliječne žlijezde, stupanj malignosti II. HE x 40.



Slika 4. Fibroadenom mliječne žlijezde. HE x 10.



Slika 5. Metastaza tubularnog karcinoma mliječne žlijezde u limfni čvor. HE x 4.

rilj, 2009.).

LITERATURA

- BENAZZI, C., G. SARLI, M. GABELOTTI, P. S. MARCATO (1993): Basement membrane components in mammary tumors of the dog and cat. *J. Comp. Pathol.* 109, 241-252.
- BORREGO, J. F., J. C. CARTAGENA, J. ENGEL (2009): Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002-2007)*. *Vet. Comp. Oncol.* 7, 213-221.
- CASTAGNARO, M., C. CASALONE, E. BOZZETTA, R. DE MARIA, B. BIOLATTI, M. CARAMELLI (1998): Tumour grading and the one-year post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *J. Comp. Pathol.* 119, 263-275.
- ELSTON, C. W., I. O. ELLIS (1991): Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 19, 403-410.
- GEREŠ, D. (2002): Tumori mliječne žlijezde u domaćih životinja. U: *Veterinarska onkologija.* (Grabarević, Ž., Ur.). DSK-FALCO. Zagreb. (455-488).
- GOLDSCHMIDT, M., L. PENA, R. RASOTTO, V. ZAPPULLI (2011): Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet. Pathol.* 48, 117-131.
- GUDAN KURILJ, A. (2009): Poredbena patologija tumora mliječne žlijezde kuja i mačaka u Republici Hrvatskoj. Disertacija. Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
- GUDAN KURILJ, A., M. HOŠTETER, B. ARTUKOVIĆ, K. SEVERIN, I.-C. ŠOŠTARIĆ-ZUCKERMANN, A. BECK, S. SEIWERTH, R. SABOČANEC, Ž. GRABAREVIĆ (2011): Histopathological evaluation and immuno-

- histochemical study of estrogen receptor α , HER-2 and Ki-67 in canine neoplastic mammary lesions. *Vet. Arhiv.* 81, 709-722.
- HAHN, K. A., W. H. ADAMS (1997): Feline mammary neoplasia: biological behaviour, diagnosis, and treatment alternatives. *Feline Pract.* 25, 5-11.
 - HAYES, A.A., S. MOONEY (1985): Feline mammary tumors. *Vet. Clin. North Am.* 15, 513-520.
 - ITO, T., T. KADOSAWA, M. MOCHIZUKI, S. MATSUNAGA, R. NISHIMURA, N. SASAKI (1996): Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *J. Vet. Med. Sci.* 58, 723-726.
 - J EGLUM, K. A., E. DEGUZMAN, K. M. YOUNG (1985): Chemotherapy of advanced mammary adenocarcinoma in 14 cats. *J. Am. Vet. Med. Asso.* 187, 157-160.
 - KESKIN A, G. YILMAZBAS, R. YILMAZ, M. O. OZYIGIT, A. GUMEN (2009): Pathological abnormalities after long-term administration of medroxyprogesterone acetate in a queen. *J. Feline Med. Surg.* 11, 518-521.
 - LANA, S. E., G. R. RUTTEMAN, S. J. WITHROW (2007): Tumors of the mammary gland. U: Withrow, S. J., D. M. Vail: *Small animal clinical oncology.* St Louis: Elsevier (619-636).
 - MACEWEN, E. G., A. A. HAYES, H. J. HARVEY, A. K. PATNAIK, S. MOONEY, S. PASSE (1984): Prognostic factors for feline mammary tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 185, 201-204.
 - MAULDIN, G. N., R. E. MATUS, A. K. PATNAIK, B. R. BOND, Y. C. MOONEY (1988): Efficacy and toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide used in the treatment of selected malignant tumors in 23 cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2, 60-65.
 - MCNEILL, C. J., K. U. SORENMO, F. S. SHOFER, L. GIBEON, A. C. DURHAM, L. G. BARBER, J. L. BAEZ, B. OVERLEY (2009): Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 123-129.
 - MILLANTA, F., G. LAZZERI, M. MAZZEI, I. VANNOZZI, A. POLI (2002): MIB-1 labeling index in feline dysplastic and neoplastic mammary lesions and its relationship with postsurgical prognosis. *Vet. Pathol.* 39, 120-126.
 - MILLANTA, F., M. CALANDRELLA, G. BARI, M. NICCOLINI, I. VANNAOZZI, A. POLI (2005): Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. *Res. Vet. Sci.* 79, 225-232.
 - MILLANTA, F., S. CITI, D. DELLA SANTA, M. PORCIANI, A. POLI (2006): COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Res. Treat.* 98, 115-120.
 - MISDORP, W., R. W. ELSE, E. HELLMEN, T. P. LIPSCOMB (1999): WHO Histological Classification of Tumors of Domestic Animals. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. 2nd series, volume VII. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology.
 - MISDORP, W. (2002): Tumors of the mammary gland. U: Tumors in domestic animals. (Meuten, D. J., Ur.). Iowa State Press. Ames. (575-606).
 - MORRIS, J. (2013): Mammary tumor in the cat: Size matters, so early intervention saves lives. *J. Feline Med. Surg.* 15, 391-400.
 - NOVOSAD, C. A., P. J. BERGMAN, M. O'BRIEN, J. A. MCKNIGHT, S. C. CHARNEY, K. A. SELTING, J. C. GRAHAM, S. S. CORREA, M. P. ROSENBERG, T. L. GIEGER (2006): Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 42, 110-120.
 - OWEN, L. N. (1980): TNM classification of tumours in domestic animals. Geneva: World Health Organization, (53).
 - PEREZ-ALENZA, M. D., A. JIMENEZ, A. I. NIETO, L. PENA (2004): First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases. *Breast Cancer Res.* 6, 300-307.
 - PREZIOSI, R., G. SARLI, C. BENAZZI, L. MANDRIOLI, P. S. MARCATO (2002): Multiparametric survival analysis of histological stage and proliferative activity in feline mammary carcinomas. *Res. Vet. Sci.* 73, 53-60.
 - STOLWIJK, J. A., J. M. MINKE, G. R. RUTTEMAN, J. HOEKSTRA, F. J. PROP, W. MISDORP (1989): Feline mammary carcinomas as a model for human breast cancer. II. Comparison of in vivo and in vitro adriamycin sensitivity. *Anticancer Res.* 9, 1045-1048.
 - VISTE, J. R., S. L. MYERS, B. SINGH, E. SIMKO (2002): Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator. *Can. Vet. J.* 43, 33-37.
 - WEIJER, K., A. A. HART (1983): Prognostic factors in feline mammary carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 70, 709-716.
 - ZAIDAN DAGLI, M. L. (2008): The search for suitable prognostic markers for canine mammary tumors: a promising outlook. *Vet. J.* 177, 3-5.
 - ZAPPULLI, V., G. DE ZAN, B. CARDAZZO, L. BARGELLONI, M. CASTAGNARO (2005): Feline mammary tumours in comparative oncology. *J. Dairy Res.* 72, 98-106.