



Acta Scientiae Veterinariae

ISSN: 1678-0345

ActaSciVet@ufrgs.br

Universidade Federal do Rio Grande do
Sul
Brasil

Cunha, Simone; Corgozinho, Katia; Justen, Heloisa; Silva, Kassia; Leite, Juliana; Ferreira,
Ana Maria

Survival and Disease-free Interval of Cats with Mammary Carcinoma Treated with Chain
Mastectomy

Acta Scientiae Veterinariae, vol. 44, 2016, pp. 1-8

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, Brasil

Available in: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289043697004>

- How to cite
- Complete issue
- More information about this article
- Journal's homepage in redalyc.org

redalyc.org

Scientific Information System

Network of Scientific Journals from Latin America, the Caribbean, Spain and Portugal

Non-profit academic project, developed under the open access initiative

Survival and Disease-free Interval of Cats with Mammary Carcinoma Treated with Chain Mastectomy

Simone Cunha¹, Katia Corgozinho², Heloisa Justen², Kassia Silva¹, Juliana Leite³ & Ana Maria Ferreira³

ABSTRACT

Background: Mammary tumors are extremely common in cats and have high metastatic rates with poor prognosis. The main objective of the present study was to evaluate the disease free interval and survival in cats undergoing radical mastectomy as sole therapy.

Materials, Methods & Results: Twenty cats with mammary tumors and no evidence of distant metastasis were studied. General health and concomitant diseases were assessed by clinical and hematological examination. Thoracic radiographs and abdominal ultrasonography were performed to evaluate thoracic and abdominal metastases. All cats underwent chain mastectomy, which was unilateral when tumor was present in one mammary chain, and bilateral in steps if tumors were present in both mammary chains. Intact cats were spayed. An elliptical incision was made around the mammary chain with a three centimeter margin around tumor. Regional lymph node was removed. Mean age was ten years, and 14 cats were mixed breed, three were Persian and two were Siamese. Fifteen cats were spayed at tumor diagnosis, but only three had been spayed before one year old. The inguinal mammary glands were the most affected, followed by abdominal and thoracic glands. Histopathology diagnosed well-differentiated adenocarcinoma in eight cases, moderately differentiated adenocarcinoma in nine cases, poorly differentiated adenocarcinoma in two cases and carcinoma in situ in one case. Most tumors were grade II, and regional lymph node metastasis was present in two cases. Disease free interval ranged from 120 to 1800 days, with an average of 678 days. Four cats had tumor local recurrence and six developed lung metastasis. The survival time ranged from seven to 1800 days, with an average of 768 days. Twelve cats are still alive with no tumor recurrence.

Discussion: The average age of onset of mammary carcinomas in cats was ten years old, similar to previous studies. Siamese cats have more risk of developing this disease, but mixed breed cats were frequent in this study. Intact or late spayed cats are predisposed to mammary tumors because of hormonal stimulation, the same was observed in this study. Inguinal and abdominal glands were most affected, similar to other reports. The histopathologic diagnosis was adenocarcinoma in most cases of this study, mostly grade II tumors, which was also observed in previous papers. Regional lymph nodes (axillary or inguinal) should always be removed during mastectomy in cats, as regional metastasis at diagnosis is common, even when not clinically palpable, as was observed in two cases. Distant metastasis occurs most often to the lungs, leading to severe dyspnea. In this study, four cats had local tumor recurrence and six developed lung metastasis. Aggressive and early surgical intervention is the treatment of choice for feline mammary tumors. Unlike dogs (where conservative mammary resections are appropriate in some cases), radical chain mastectomy is recommended for feline mammary tumors, as significantly reduces the risk of local recurrence. In this study, all animals underwent radical mastectomy, without previous cytology or biopsy. Survival is variable between studies, ranging from 220 to 1408 days. Several factors may be involved in disease free intervals and survival times, as tumor size, tumor histological grade, presence of metastasis at diagnosis, type of surgery performed, presence of concomitant diseases and adjuvant chemotherapy. In this study, mean survival time was 768 days and 12 cats are still alive and in follow-up, which may increase this number. This study supports that, if treated early and aggressively, cats with malignant mammary tumors can have long survival after chain mastectomy.

Keywords: Feline, mammary tumors, carcinoma, mastectomy.

Descritores: Felino, neoplasias mamárias, carcinoma, mastectomia.

INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias são extremamente frequentes na espécie felina. Elas correspondem ao terceiro tipo mais comum em felinos, correspondendo a 25% das neoplasias em fêmeas, perdendo apenas para as neoplasias hematopoiéticas e cutâneas [14]. A maior parte (80 a 93%) das neoplasias mamárias de gatas é maligna, apresentando um alto potencial metastático e, por isso, apresenta um prognóstico reservado [14,15]. Gatas inteiras (não castradas) apresentam risco sete vezes maior para o desenvolvimento da doença em relação às gatas castradas [12,14,16]. A metástase distante ocorre com mais frequência para os pulmões, porém também pode ocorrer para a pleura, fígado, diafragma, glândulas adrenais, baço, rins, útero e ovários [4,14,17].

A cirurgia é o método primário de tratamento das neoplasias mamárias felinas e caninas [7,11,14,16]. Após a cirurgia agressiva, a média de sobrevivência relatada para felinos é de 7,7 a 12 meses [5,17]. A quimioterapia realizada após a mastectomia pode aumentar o tempo de sobrevida devido ao retardo das metástases [1,5,9].

O objetivo deste trabalho foi avaliar o tempo livre da doença e o tempo de sobrevida nos felinos submetidos à mastectomia radical como terapia única para o carcinoma mamário.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pela CEUA (Comitê de Ética do Uso de Animais) da Universidade Federal Fluminense, no protocolo 548.

Vinte gatas diagnosticadas com neoplasias malignas em uma ou mais mamas, independente da raça, sexo ou estado de reprodução, foram incluídas no estudo. Os critérios de exclusão foram a presença de metástases distantes no momento do diagnóstico e/ou neoplasias irresssecáveis. Os animais foram avaliados clínica e laboratorialmente para detecção de doenças concomitantes e estado geral. Foram solicitadas radiografias torácicas e ultrassonografia abdominal para avaliação de metástases torácicas e abdominais.

Todos os animais foram submetidos à cirurgia de mastectomia radical, sendo unilateral quando o(s) nódulo(s) estava(m) presente(s) em uma cadeia mamária, e bilateral em etapas quando havia nódulos em ambas as cadeias. A ovariosalpingohisterectomia

foi realizada concomitantemente nas gatas não castradas. Os animais foram premedicados com 0,03 mg kg⁻¹ de acepromazina (Aceprom®)¹ e 0,3 mg kg⁻¹ de metadona (Mytedon®)² por via intramuscular. Após 15 minutos, foram anestesiados com 4 mg kg⁻¹ de propofol (Propofol®)³ por via endovenosa, e a manutenção anestésica foi com isoflurano (Forane®)⁴. Uma incisão elíptica foi realizada ao redor da cadeia mamária ipsilateral à do nódulo, garantindo uma margem de segurança - de pelo menos três centímetros na região do nódulo (Figura 1). O linfonodo correspondente à região do nódulo foi retirado. Os animais receberam 0,1 mg kg⁻¹ SID de meloxicam (Maxicam®)⁵, 2 mg kg⁻¹ BID de tramadol (Dorless®)⁶ e 5 mg kg⁻¹ SID de enrofloxacin (Baytril®)⁷ no pós-cirúrgico, por via oral e por cinco, sete e dez dias respectivamente. Uma roupa pós-cirúrgica foi usada para evitar a deiscência de sutura pela lambedura do animal. Os pontos foram retirados em 15 dias.

As peças cirúrgicas foram colocadas em solução de formol por 48 h e depois processadas. As lâminas foram coradas com Hematoxilina e Eosina para a avaliação microscópica da tumoração. Os linfonodos regionais foram avaliados quanto à presença de células tumorais.

Os tumores foram classificados de acordo com a Organização Mundial de Saúde para tumores em animais domésticos [6] baseado no padrão histológico em mais de 50% da massa tumoral. O grau do tumor foi determinado baseado no sistema de pontuação avaliando três achados morfológicos: o grau de diferenciação acessado para a formação tubular, pleomorfismo nuclear e atividade mitótica. Cada padrão foi graduado em três categorias pontuando de 1 a 3. A pontuação de todos os componentes foi somada e o tumor foi classificado em: grau I (tumores de baixo grau), grau II (tumores de grau intermediário) e grau III (tumores de alto grau).

Os animais foram acompanhados por um período mínimo de um ano para avaliação de recidiva e metástase. A avaliação clínica foi realizada a cada três meses, onde foram também solicitadas radiografias torácicas para detecção de metástase pulmonar.

O tempo livre da doença foi calculado a partir do dia da cirurgia até o dia em que a recidiva local e/ou metástase distante foi detectada. O tempo de sobrevida foi calculado a partir do dia da cirurgia até o dia da morte ou eutanásia do animal.

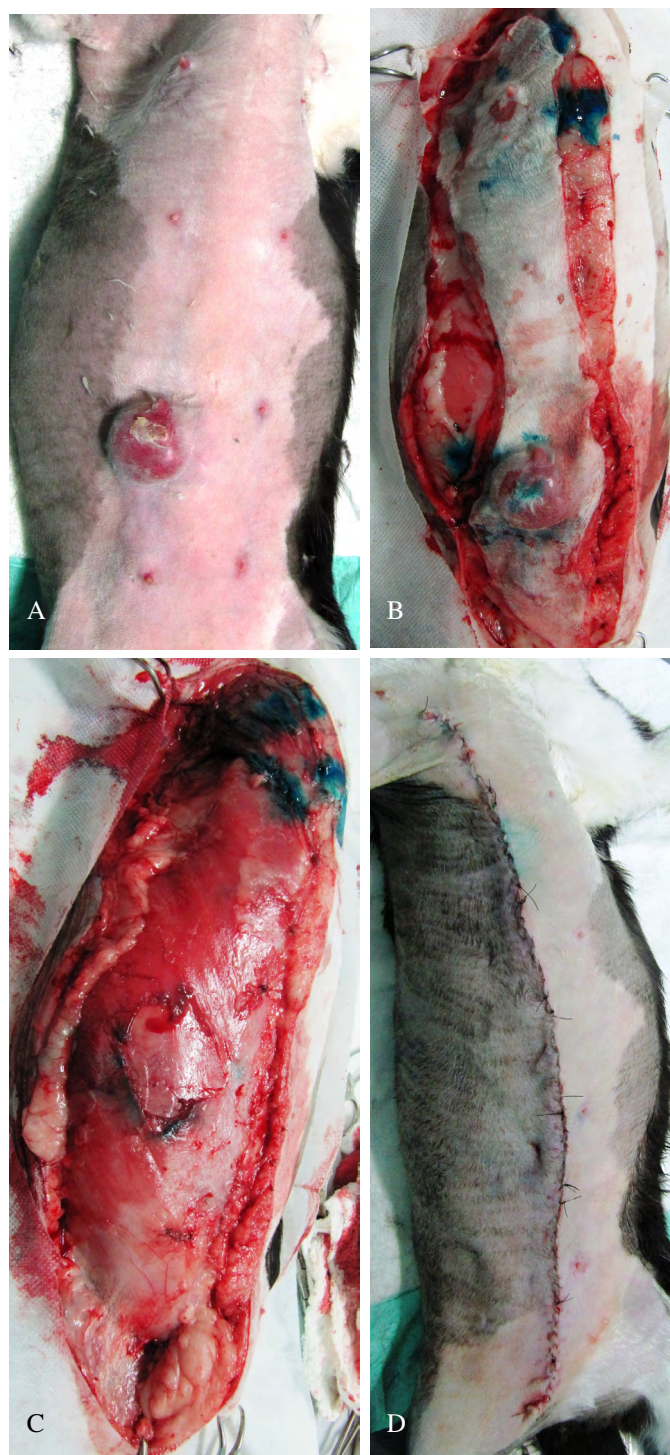


Figura 1. Mastectomia radical unilateral em gata portador de carcinoma mamário. A- Presença de nódulo em mama abdominal direita. B- Incisão elíptica ao redor da cadeia mamária. C- Aspecto cirúrgico após a exérese da peça. D- Sutura cirúrgica.

RESULTADOS

A idade dos felinos do estudo variou entre cinco e 14 anos, com média de dez anos. Catorze animais não tinham raça definida, enquanto três eram da raça Persa, dois eram Siameses e um da raça British Shorthair. Quinze gatas eram castradas no momento do diagnóstico, sendo três castradas antes de um ano de idade, seis castradas após um ano de idade e seis castradas em data desconhecida pelos responsáveis. As cinco gatas restantes eram inteiras.

As mamas inguinais foram as mais acometidas, apresentando nódulo em 13 casos, seguidas pelas mamas abdominais (quatro casos) e torácicas (três casos). Em dois animais, os nódulos eram disseminados pelas cadeias mamárias. As medidas de comprimentos e largura dos tumores variaram de 0,2 x 0,3 cm até 3,6 x 4,5 cm.

A mastectomia radical unilateral foi realizada em 16 gatas que apresentavam nódulos em apenas uma das cadeias mamárias. Nos quatro animais que apresentavam nódulos em ambas as cadeias, a mastectomia radical bilateral em etapas foi realizada. A cadeia que continha o maior nódulo foi removida na primeira cirurgia, e após 30 a 90 dias, a segunda cadeia foi removida.

Apenas duas gatas apresentaram complicações da cirurgia, como inflamação da sutura e deiscência

de pontos decorrentes da lambedura, porém apenas o tratamento de suporte foi realizado e a cicatrização ocorreu por segunda intenção.

O diagnóstico histopatológico foi adenocarcinoma simples de mama bem diferenciado em oito casos (40%), adenocarcinoma simples de mama moderadamente diferenciado em nove casos (45%), adenocarcinoma simples de mama pouco diferenciado em dois casos (10%) e carcinoma in situ com microinvasão em um caso (5%). O tumor foi classificado como grau II na maioria dos casos (15/20; 75%), seguido por graus I (3/20; 15%) e III (2/20; 10%) [Tabela 1].

A metástase em linfonodo regional estava presente em dois casos, estando o linfonodo livre nos 18 pacientes restantes.

A quimioterapia foi indicada, porém os proprietários dessas gatas declinaram. O tempo livre da doença variou entre 120 e 1800 dias, com média de 678 dias. Quatro gatas tiveram recidiva local do tumor e seis apresentaram metástase pulmonar (Figura 2). Oito gatas morreram, sendo seis por metástase pulmonar, uma por causa não relacionada (sarcoma de injeção) e uma por causa indefinida (sete dias após a cirurgia). O tempo de sobrevida variou entre sete e 1800, tendo média de 768 dias. Doze gatas ainda estão vivas e em acompanhamento da doença, estando o tempo livre da doença e tempo de sobrevida em aberto (Tabela 2).

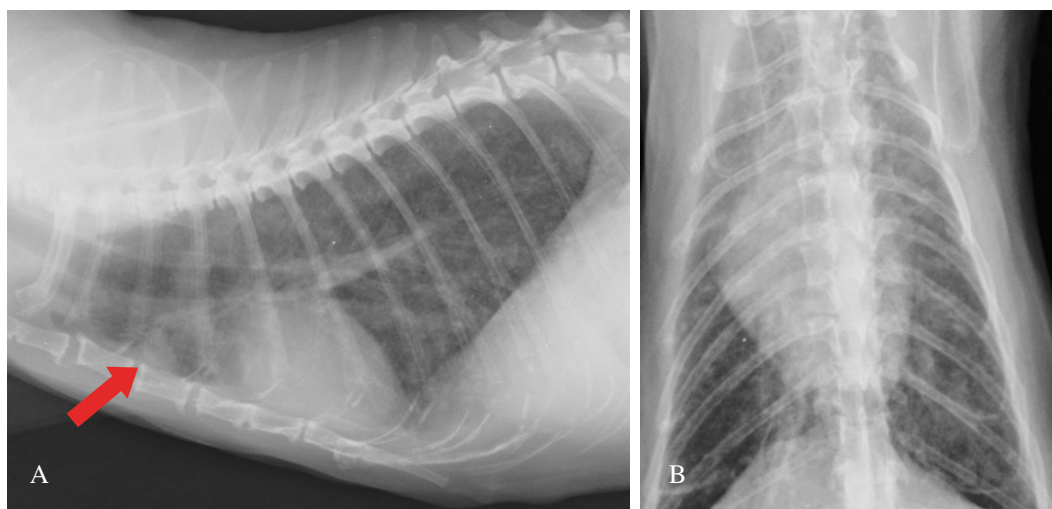


Figura 2. Radiografias torácicas (lateral e ventrodorsal) de gata portadora de carcinoma mamário recidivado, evidenciando diversos nódulos no parênquima pulmonar, compatíveis com metástase pulmonar, e ainda aumento do linfonodo esternal (seta).

Tabela 1. Idade, raça, estado reprodutivo, localização tumoral, tamanho dos nódulos, histopatologia e presença de metástases regionais dos 20 felinos portadores de carcinoma mamário.

Animal	Idade	Raça	Estado reprodutivo	Mama	Tamanho	Histopatologia	Grau	LN
1	-	Persa	Castrada desc	A	2 x 2	AC bem diferenciado	I	N
2	-	SRD	Castrada precoce	I	1,3 x 0,8	AC mod diferenciado	II	N
3	9	SRD	Inteira	I	1,5 x 1	AC bem diferenciado	II	N
4	12	SRD	Castrada precoce	I	1 x 1	AC mod diferenciado	II	N
5	13	SRD	Castrada desc	I	1 x 1	AC bem diferenciado	II	N
6	-	SRD	Castrada desc	I	0,4 x 0,5	AC mod diferenciado	II	N
7	12	Persa	Castrada tardio	I	0,2 x 0,3	Carcinoma <i>in situ</i>	I	N
8	-	Siamês	Castrada desc	I	3 x 3	AC mod diferenciado	II	N
9	13	SRD	Inteira	A	2 x 2	AC mod diferenciado	II	N
10	11	SRD	Castrada tardio	I	0,9 x 1	AC pouco diferenciado	III	S
11	-	SRD	Castrada desc	I	2 x 1,5	AC mod diferenciado	II	N
12	8	SRD	Inteira	T,I	2 x 2,5/0,5 x 0,5	AC pouco diferenciado	III	S
13	11	SRD	Castrada tardio	T	3,6 x 4,5	AC bem diferenciado	II	N
14	13	British	Castrada tardio	T,A	2x2;1,5 x 2 cm	AC mod diferenciado	II	N
15	14	Siamês	Castrada tardio	A	0,5 x 0,5	AC mod diferenciado	II	N
16	7	SRD	Castrada tardio	Vários		AC bem diferenciado	II	N
17	5	Persa	Castrada precoce	I	0,3 x 0,5	AC bem diferenciado	II	N
18	8	SRD	Castrada desc	I	3 x 1,5	AC bem diferenciado	I	N
19	9	SRD	Inteira	I	x 1,5	AC mod diferenciado	II	N
20	12	SRD	Inteira	Vários		AC bem diferenciado	II	

* SRD: Sem raça definida. Desc – Desconhecida. A – Abdominal. I – Inguinal. T – Torácica. AC – Adenocarcinoma simples. LN – Metástase em linfonodo. N – Não. S – Sim.

Tabela 2. Presença de recidiva local, metástases distantes, tempo livre da doença, tempo de sobrevida e evolução das 20 gatas portadoras de carcinoma mamário.

Animal	Recidiva	Metástase	TLD	TS	Evolução
1	-	-	616	616	Em acompanhamento
2	Recidiva	-	564	564	Em acompanhamento
3	-	-	630	630	Em acompanhamento
4	-	-	-	1080	Morte por sarcoma
5	-	-	960	960	Em acompanhamento
6	-	-	777	777	Em acompanhamento
7	-	-	907	907	Em acompanhamento
8	-	-	629	629	Em acompanhamento
9	-	-	469	469	Em acompanhamento
10	-	-	287	287	Em acompanhamento
11	-	Metástase pulmonar	120	120	Eutanásia
12	Recidiva	Metástase pulmonar	360	360	Morte
13	-	-	-	7	Morte por causa indefinida
14	-	Metástase pulmonar	120	120	Morte
15	Recidiva	Metástase pulmonar	480	2404	Eutanásia
16	-	Metástase pulmonar	570	570	Morte
17	-	-	1800	1800	Em acompanhamento
18	-	-	931	931	Em acompanhamento
19	Recidiva	Metástase pulmonar	990	1140	Eutanásia
20	-	-	995	995	Em acompanhamento

*TLD – Tempo livre da doença. TS – Tempo de sobrevida.

DISCUSSÃO

A idade média de aparecimento dos carcinomas mamários nas gatas estudadas foi de dez anos, corroborando com todos os outros estudos, cuja idade variou entre dez e 12 anos [14,15].

De acordo com a literatura, as gatas siamesas têm maior predisposição ao desenvolvimento das neoplasias mamárias [14]. No entanto, no presente estudo, a maioria dos animais não tinha raça definida, sendo apenas dois siameses. Isto provavelmente ocorreu devido ao número pequeno de animais estudados e ao fato de a população de gatos sem raça definida ser maior no Brasil.

Em gatas, as neoplasias mamárias são associadas ao estímulo hormonal [11-14]. A glândula mamária normal possui receptores de estrogênios e de progesterona, através dos quais os hormônios sexuais modulam o crescimento e/ou o desenvolvimento da glândula mamária durante a puberdade, a gravidez e o ciclo estral [8]. Gatas inteiras (não castradas) apresentam risco sete vezes maior de desenvolver a doença em relação às gatas castradas. O ideal é que a castração seja realizada antes do primeiro cio [12,14,16]. Neste estudo, seis gatas foram castradas após um ano de idade, seis castradas em data desconhecida pelos responsáveis e cinco não eram castradas no momento do diagnóstico, o que confirma que o carcinoma mamário felino é mais frequente em gatas não castradas ou castradas tardiamente.

Os tumores se apresentam como nódulos firmes, podendo ser únicos ou múltiplos. Frequentemente, há envolvimento glandular múltiplo, e assim como em cadelas, as mamas inguinais e abdominais são as mais acometidas [14,15,17]. Neste estudo, as mamas inguinais e abdominais também foram as mais acometidas, semelhante aos outros relatos [14,15,17].

A neoplasia mamária felina mais comum é o adenocarcinoma [4,11,14,15,17]. Dentre os carcinomas simples, os tipos mais encontrados nos felinos são os adenocarcinomas tubulares, papilares e os sólidos, porém carcinomas anaplásicos e cirrosos também podem ser encontrados com menor frequência [14,17]. Sarcomas, carcinomas mucinosos, papilomas ductais, adenomas e outros tumores benignos são raros nessa espécie [4]. O diagnóstico histopatológico foi de adenocarcinoma simples de mama na maioria dos casos deste estudo, sendo 40% bem diferenciado, 45% moderadamente diferenciado e 10% pouco diferenciado.

Os linfonodos regionais (axilares ou inguinais) devem ser sempre retirados durante a mastectomia em felinos, já que a metástase regional no momento do diagnóstico é frequente, mesmo quando não estão palpáveis clinicamente ou apresentam tamanho e aparência normais [14]. A metástase em linfonodo regional estava presente em dois casos deste estudo, tendo sido detectada apenas pelo exame histopatológico.

A metástase distante ocorre com mais frequência para os pulmões [14]. Em radiografias torácicas, observam-se nódulos no parênquima pulmonar, bem ou pouco definidos, ou ainda um padrão difuso, acompanhado ou não de efusão pleural e consolidação de lobos pulmonares. Pode haver ainda o aumento de linfonodo esternal, decorrente da metástase para os linfonodos torácicos [11]. A metástase pulmonar costuma levar ao quadro de insuficiência respiratória, levando à dispnéia grave nas gatas acometidas. A análise citológica da efusão pleural frequentemente tem presença das células malignas [17]. Outros órgãos, como pleura, fígado, diafragma, glândulas adrenais, baço, rins, útero e ovários, também podem ser acometidos por metástases [4,17]. Neste estudo, quatro gatas tiveram recidiva local do tumor e seis apresentaram metástase distante (pulmonar), o que é considerado frequente na literatura.

A cirurgia agressiva e precoce é o tratamento de eleição para as neoplasias mamárias felinas. Vários protocolos cirúrgicos têm sido utilizados, desde a remoção apenas do tumor (nodulectomia ou lumpectomia); da glândula afetada (mastectomia simples); das glândulas afetadas e ipsilaterais (mastectomia regional); de todas as glândulas do lado afetado (mastectomia radical unilateral) e de todas as glândulas mamárias (mastectomia radical bilateral simultânea ou em estágios) [2,3]. Ao contrário da cadela, onde ressecções mamárias conservadoras são apropriadas em parte dos casos, a mastectomia radical unilateral é recomendada para o tratamento cirúrgico da neoplasia mamária maligna felina, pois reduz significativamente o risco de recorrência local [3,10,16,17]. Neste estudo, todos os animais foram submetidos à mastectomia radical assim que o(s) nódulo(s) mamário(s) foi(foram) detectado(s), sem realização de biópsia ou citologia, considerando que a maior parte das neoplasias mamárias são malignas.

A média de sobrevida relatada para felinos submetidos apenas à mastectomia é muito variável entre estudos, oscilando de 220 a 1408 dias [1,5,17]. No entanto, vários fatores podem estar envolvidos no tempo livre da doença e tempo de sobrevida, como tamanho dos tumores, grau histológico, presença de metástases no momento do diagnóstico, tipo de mastectomia realizada, presença de doenças concomitantes, quimioterapia adjuvante, dentre outros.

CONCLUSÃO

Neste estudo, o tempo médio de sobrevida foi de 768 dias, sendo que doze gatas ainda estão vivas e em acompanhamento, podendo este tempo ainda aumentar consideravelmente.

As neoplasias mamárias felinas são altamente malignas e devem ser tratadas precocemente. O tempo livre da doença e tempo de sobrevida dependem de diversos fatores, porém podem ser longos na maior parte das gatas submetidas ao tratamento cirúrgico agressivo como única terapia.

MANUFACTURERS

¹Vetnil. São Paulo, SP, Brazil.

²Cristália. São Paulo, SP, Brazil.

³Biosintética. São Paulo, SP, Brazil.

⁴Abbott. São Paulo, SP, Brazil.

⁵Ourofino Saúde Animal. Cravinhos, SP, Brazil.

⁶Agener união. São Paulo, SP, Brazil.

⁷Bayerpet. São Paulo, SP, Brazil.

Funding. The funding for this research was provided by FAPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro) and CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Acknowledgements. Simone Cunha and Kassia Silva are engaged in the Post-doctoral program of FAPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro) and CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), respectively.

Ethical approval. All procedures, treatments and animal care were in compliance with guidelines of CEUA (Comitê de Ética do Uso de Animais) of Universidade Federal Fluminense (protocol n.548).

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Campos C.B., Nunes F.C., Lavallo G.E. & Cassali G.D. 2014. Use of Surgery and Carboplatin in Feline Malignant Mammary Gland Neoplasms with Advanced Clinical Staging. *In vivo*. 28(5): 863-866.
- 2 Ferri S. 2003. Tumores mamários em fêmeas caninas e felinas: revisão de literatura. *A Hora Veterinária*. 22(131): 64-67.
- 3 Hahn K.A. & Adams W.H. 1997. Feline mammary neoplasia: biological behavior, diagnosis, and treatment alternatives. *Feline Practice*. 25(2): 5-11.
- 4 Hayes H.M., Milne K.L. & Mandell C.P. 1981. Epidemiological features of feline mammary carcinoma. *The Veterinary Record*. 108(5): 476-479.
- 5 McNeill C.J., Sorenmo K.U., Shofer F.S., Gibeon L., Durham A.C., Barber L.G., Baez J.L. & Overley B. 2009. Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 23(1): 123-129.
- 6 Misdorp W., Else R.W., Hellmén E. & Lipscomb T.P. 1999. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. In: *World Health Organization international histological classification of tumors of domestic animal*. (Washington, D. C). pp.11-56.
- 7 Morris J. 2013. Mammary tumours in the cat. Size matters so early intervention saves lives. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15(5): 391-400.
- 8 Murphy S. 2009. Mammary gland tumors in cats: risk factors, clinical presentation, treatments and outcome. In: *Proceedings European Society of Feline Medicine: Feline Symposium pre-BSAVA Congress*. (Birmingham, United Kingdom). pp.11-16.
- 9 Novosad A. 2003. Principles of treatment for mammary gland tumors. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 18(2): 110-114.
- 10 Novosad C.A., Bergman P.J., O'Brien M.G., McKnight J.A., Charney S.C., Selting K.A., Graham J.C., Correa S.S., Rosenberg M.P. & Geiger T.L. 2006. Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases. *Journal of American Animal Hospital Association*. 42(2): 110-120.

- 11 **Ogilvie G.K. 1992.** Feline mammary neoplasia. *The Compendium Collection Feline Medicine & Surgery in Practice*. Trenton: Veterinary Learning Systems, pp.74-81.
- 12 **Overley B., Shofer F.S., Goldschmidt M.H., Sherer D. & Sorenmo K.U. 2005.** Association between ovariohysterectomy and feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 19(4): 560-563.
- 13 **Rutteman G.R. & Misdorp W. 1993.** Hormonal background of canine and feline mammary tumours. *Journal of Reproduction & Fertility*. 47(0): 483-487.
- 14 **Sorenmo K.U., Worley D.R. & Goldschmidt M.H. 2013.** In: Withrow S.J. & Macewen E.G. (Eds). *Small animal clinical oncology*, 5th edn. St. Louis: Saunders Company, pp.538-556.
- 15 **Viste J.R., Myers S.L., Syngh B. & Simko E. 2002.** Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator. *Canadian Veterinary Journal*. 43(1): 33-37.
- 16 **Waldrow D.R. 2001.** Diagnosis and surgical management of mammary neoplasia in dogs and cats. *Veterinary Medicine*. 96(12): 943-948.
- 17 **Weijer K., Head K.L., Misdorp W. & Hampe F. 1972.** Feline malignant mammary tumors: Morphology and biology: some comparisons with human and canine mammary carcinomas. *Journal of the National cancer Institute*. 49(6): 1697-1704.