

İKİ KÖPEKTE METASTAZİK PULMONER NEOPLAZİ OLGUSU

Mehmet Maden¹

M. Kemal Çiftçi²

Yılmaz Koç³

Fatih Hatipoğlu²

The Case of Metastatic Pulmoner Neoplasia In Two Dogs

Summary: A 12-year old German Shepherd, and 3-year old Terrier showed a metastatic pulmoner neoplasia. German Shepherd and Terrier dogs had a mastectomy, 6 and 13 months prior to death, respectively. Pathological investigation revealed malignant mix neoplasm in German Shepherd, and papillar adenocarcinoma in Terrier. Hematologic and biochemistry profiles were within normal limits except the serum calcium level with a slight increase. Dissemination of neoplasm in mediastinal and inguinal lymph nodes showed the possibility of lenphogenic metastasis in German Shephard. On the other hand no dissemination of neoplastic cells in lymph nodes of Terrier suggested the possibility of metastasis to be via venous circulation.

Key words: Pulmoner metastasis, mammary carcinoma, dog.

Özet : Birisi 12 yaşlı Alman kurt köpeği, diğeri 3 yaşlı Terrier ırkı iki köpekte metastazik pulmoner neoplazi tespit edilmiştir. Anamnezde Alman kurt köpeğinin 6 ay, Terrierin ise 13 ay önce mastektomi geçirdiği öğrenildi. Meme ve akciğerdeki tümöral kitlenin mikroskopik incelenmesinde Alman kurt köpeğinde malign mikst tümör, Terrierde ise simple tip papiller adenokarsinom belirlenmiştir. Her iki köpeğin hemogram ve biyokimyasal profillerinde önemli değişiklikler izlenmedi. Sadece serum kalsiyum konsantrasyonlarında hafif artışlar görüldü. Alman kurt köpeğinde inguinal ve mediastinal lenf düğümlerinde tümör oluşumları gözlenmesi lenfojen, Terrierde lenf düğümlerinde tümöral oluşumların gözlenmemesi ise venöz metastaza yorumlandı.

Anahtar kelimeler: Akciğer metastazı, meme karsinom, köpek .

Giriş

Metastaz malign tümörlerin en korkulan özelliklerindedir. Malign tümörler erken teşhis edilip, uygun tedavileri yapılmazsa büyük çoğunlukla metastaza neden olurlar. Metastazların en sık görüldüğü organlardan birisi de akciğerlerdir. Bunda venöz dolaşımın büyük bölümünün akciğerlerden geçmesinin önemli payı vardır. Ayrıca akciğerlerin venöz dolaşıma yaptığı filtrasyon görevi, bu organda metastazın daha sık oluşumuna neden olurken, diğer viseral organları kısmen korumaktadır (Moulton, 1978; Crow, 1989). Metastaz olgusunda bazı tümörler belirli organ ve dokuları daha çok tercih ederler. Akciğerlere en çok metastaz yapan tümörlerden birisi de meme karsinomlarıdır (Ooyen ve Misdorp, 1967; Rogers, 1993). Meme dokusunun lenfojen ve venöz yapılarının özelliğiyle ilgili olarak meme karsinomlarında metastaza oldukça sık rastlanmaktadır. Metastaz oranı neoplastik gelişimin başlangıcından tümöral olu-

şumun farkedilişi arasında geçen süreye ve tümörün malignite derecesine göre oldukça değişkendir. Bu oranı Moulton (1978) önceki yayınlarında % 25 olarak bildirirken, daha sonra % 77 olarak kaydetmiştir (Moulton ve ark. 1986).

Meme tümörleri köpeklerde en sık görülen tümörlerdir. Diğer organ ve dokularda gelişen tümörler arasındaki oranın % 10-41 arasında değiştiği kaydedilmektedir (Moulton, 1978). Konya'da yapılan erkek ve dişi köpeklerin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada (Erer ve Kıran, 1993) 34 köpek tümöründen 11'inin (% 32.3) meme tümörü olduğu bildirilirken, Bostock (1986) sadece dişi köpekler ele alındığında bu oranın % 50'nin üzerinde olduğunu kaydetmiştir.

Köpeklerde meme tümörleri, sık görülmesinin yanısıra malign olanlarına sıklıkla rastlanması açısından da oldukça önemlidir. Klinik olgulara ilgili raporlarda meme karsinomları daha yüksek oranlarda kaydedilirken (Köküslü ve Akkayan, 1972; Nerurkar ve ark., 1989; Erer ve Kıran, 1993), Moulton

Geliş Tarihi : 17.11.1995

1. S.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA.

2. S.Ü. Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, KONYA.

3. S.Ü. Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, KONYA.

ve ark.(1986) 223 köpeğin yaşam süretenince memelerinde gelişen neoplastik oluşumları takip ederek yaptığı bir çalışmada 183 (% 82) köpekte iyi huylu, 88(% 39.4) köpekte malign tümörler tesbit etmişlerdir. Bostock (1986) iyi huylu tümörleri % 51, karsinomları ise % 49 olmak üzere birbirine oldukça yakın oranlarda bildirmiştir.

Ülkemizde köpeklerin meme tümörleri ile ilgili çeşitli çalışmalar (Köküslü ve Akkayan, 1972; Türkarslan ve ark., 1983; Erer ve Kıran, 1993) yapılmış olmakla birlikte, klinik olarak değerlendirilen metastaza ilişkin raporlar sınırlıdır. Sunulan bu olguda, tümörün ilk belirlenmesinden, metastazın gelişimi ve ötenaziye kadar geçen sürede vakaların klinik, laboratuvar ve patolojik bulguları anlatılmaktadır.

Olgunun Tanımı :

Takdim edilen olguları, meme karsinomu tespit edilerek mastektomi yapılan ve bir süre sonra da multiple pulmoner metastaz belirlenen iki köpek oluşturmaktadır.

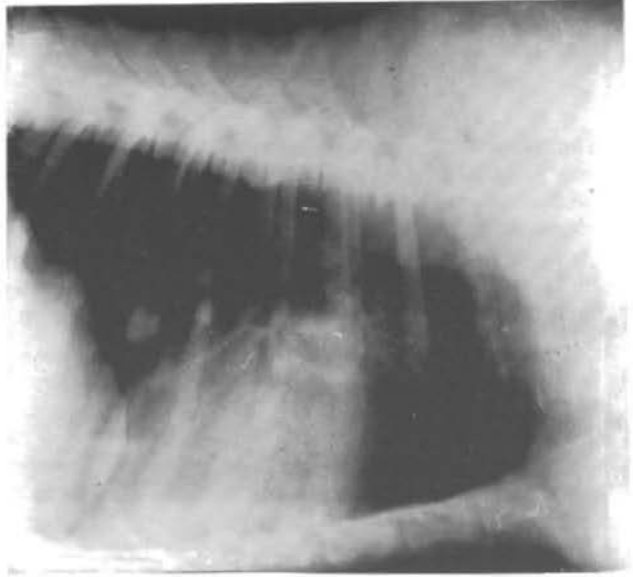
Birinci köpek, S.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen, Konya 3. Ana Jet Üssüne ait 12 yaşlı, kısırlaştırılmış, dişi bir Alman Kurt köpeğidir. Alınan anamnezde askeri eğitim almış olan bu köpeğin antrenman sırasında kesilme, engel atlayamama, halsizlik ve sık solunma gibi şikayetlerinin bulunduğu öğrenildi. Ayrıca 6 ay önce yaygın meme tümörü nedeniyle mastektomi geçirdiği ve sol 4. meme lobu ile birlikte 5x6x3 cm ebatlarında tümöral bir kitlenin alındığı, bu kitlenin histopatolojik inceleme sonuçlarına göre malign mikst tümör olduğu kaydedildi.

Hastanın fiziksel muayenesinde, respiratuvar distres, solunum güçlüğü ve hırıltılı solunum ile oskültasyonda sertleşmiş veziküler seslerin varlığı belirlendi. Egzersiz sonrasında tekrar yapılan muayenede bu şikayetlerde artış ve egzersiz intoleransı tesbit edildi. Genel yorgunluk ve halsizlik ile orta dereceli dehidrasyon gözlemlendi. Meme dokusunda da fındıktan ceviz büyüklüğüne kadar değişen büyüklüklerde nodüller oluşumları palpe edildi.

Tablo1. Birinci Köpeğin Hemogram ve Biyokimyasal Profili

WBC : 5.000	ALT :42 (U/L)	TP : 7,6(g/dl)
RBC : 5.630.000	CPK :37 (U/L)	ALB : 4,2 (g/dl)
PCV : 35 (%)	GGT : 7 (U/L)	Ca : 11,61(mg/dl)
Hb : 12 (g/dl)	ALP :67 (U/L)	P : 5,7(mg/dl)
MCV :62 (fL)	LDH :133 (U/L)	MCH: 34 (g/dl)

Bu köpeğin ventro-dorsal ve latero-lateral alınan radyografilerinde multiple pulmoner nodüller gözlemlendi(Şekil 1).



Şekil 1. Birinci köpeğin lateral radyografisi. Multiple metastatik pulmoner nodüller.

Altı ay önce mastektomi ile alınan neoplastik kitlenin mikroskopik incelemesinde, ductus lactiferusların kistik bir hal aldıkları, koşumlar ve kuboidal anaplastik hücrelerin lümene doğru papiller üremeler yaptığı görüldü. Bu uzantılardaki myoepitelilerde de hafif dereceli artış dikkati çekti. Bazı kesitlerde ise epitelial proliferasyonun yanısıra, kırık dokusu ile merkezinde yağ hücreleri, blast hücreler ve megakaryositlerin oluşturduğu kemik iliği bulunan osteoid yapılar tesbit edildi. Böylece olayın malign mikst tümör olduğu belirlendi.

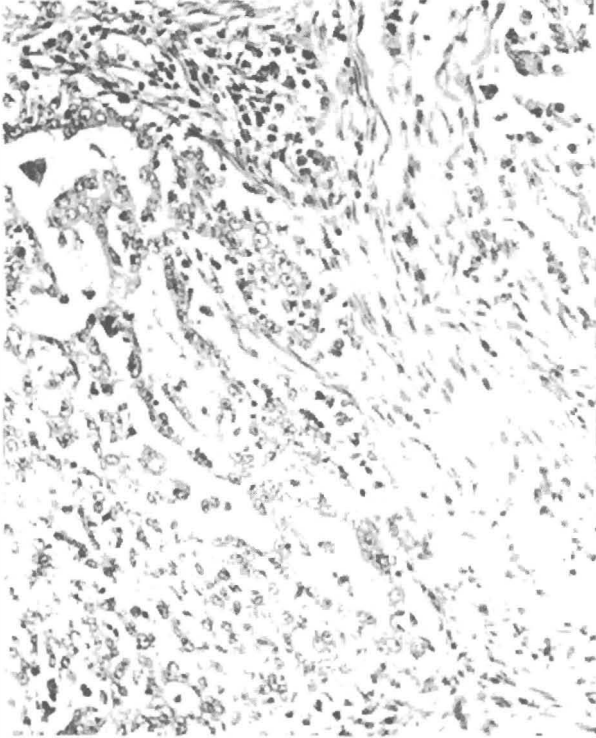
Otopside, sol 2. ve 5. meme loblarında ceviz büyüklüğünde nodüler kitleler tesbit edildi. Akciğerlerin sağ kardiyak lobunda ceviz, apikalde 1 ve intermedier toblannda da 2 odak halinde fındık büyüklüğünde; solda diyaframatik lobun ventralinde fındıktan biraz daha büyük boz-beyaz bir kitlenin varlığı belirlendi. Inguinal ve mediastinal lenf düğümlerinde de büyüme dikkati çekti.

Meme lobu, akciğerler ve lenf düğümlerindeki nodüler kitlelerden alınan parçalar % 10'luk formalin solüsyonunda tesbit edildi. Hazırlanan preparatlar H.E. ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Otopsi ile meme, akciğer ve lenf düğümlerinden alınan parçaların mikroskopik in-

celemesinde de mastektomide alınan neoplastik kitlede belirlenen malign mikstümör tekrar gözlemlendi. Yalnız burada gerek kuboidal ve columnar epitellerin ve gerekse myoepitellerin anaplastik özellikleri artmıştı (Şekil 2).

Bazı bölgelerde sahaya tamamen anaförler yapmış anaplastik myoepiteller hakimdi ve sadece adacıklar halinde adenoid yapılar vardı. Fakat önceki tümöral kitlede gözlenen kırık ve kemik yapısına rastlanmadı. Akciğerlerdeki neoplastik yapılar memede gözlenenin aynısıydı, yalnız etrafları düzgün fibröz kapsülle iyi demarke edilmiş sferik yapılar halindeydi. Akciğerde yaygın purulent-nekrotik sahalar da mevcuttu. Inguinal ve mediastinal lenf düğümünün büyük bölümü aynı neoplastik kitle ile işgal edilmişti.



Şekil 2. Malign mikstümörde ductus epitelleri ve myoepitellerde neoplastik değişiklikler.H.E.X200.

İkinci olgu, 3 yaşlı, Terrier ırkı bir köpektir. Onüç ay önce sol 2. meme lobu alınan ve sağ 2. ve sol 4. meme loblarının etrafındaki fındık büyüklüğündeki tümör kitleleri eksterpe edilen bu köpek; kusma, hırıltılı solunum, çabuk yorulma ve halsizlik şikayetleri ile özel bir kliniğe getirilmiştir. Buradaki muayeneleri sonrasında ileri tetkikler için S.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği'ne sev-

kedilmiştir. Mastektomi sonrasında alınan tümöral kitlelerin patoloji laboratuvarına götürülmediği de öğrenilmiştir. Ayrıca köpeğin giderek artan hırıltılı solunumu bulunduğu, geceleri uyumadığı ve sürekli ayakta durmak isteği ile son 1 aylık dönemde kilo kaybettiği (2 kg) ve kusmasının da giderek arttığı öğrenildi.

Bu köpeğin fiziksel muayenesinde oldukça belirgin solunum güçlüğü ve hırıltılı solunum ile solunum sayısında artış belirlendi. Generalize bir göğüs ağrısı ve abdomende gerginlik ve palpasyonda hassasiyet tespit edildi.

Tablo 2. İkinci Köpeğin Hemogram ve Biyokimyasal Profili

WBC : 3.400	ALT : 69 (U/L)	TP : 6.8(g/dl)
RBC : 4.740.000	CPK : 84 (U/L)	ALB : 4.2 (g/dl)
PCV : 48 (%)	GGT : 9 (U/L)	Ca : 11.08(mg/dl)
Hb : 14 (g/dl)	ALP : 43 (U/L)	P : 2.7(mg/dl)
MCV : 101 (fL)	LDH : 88 (U/L)	
MCHC: 29 (g/dl)		



Şekil 3. İkinci köpeğin ventro-dorsal radyografisi. Multiple metastazik pulmoner odaklar .

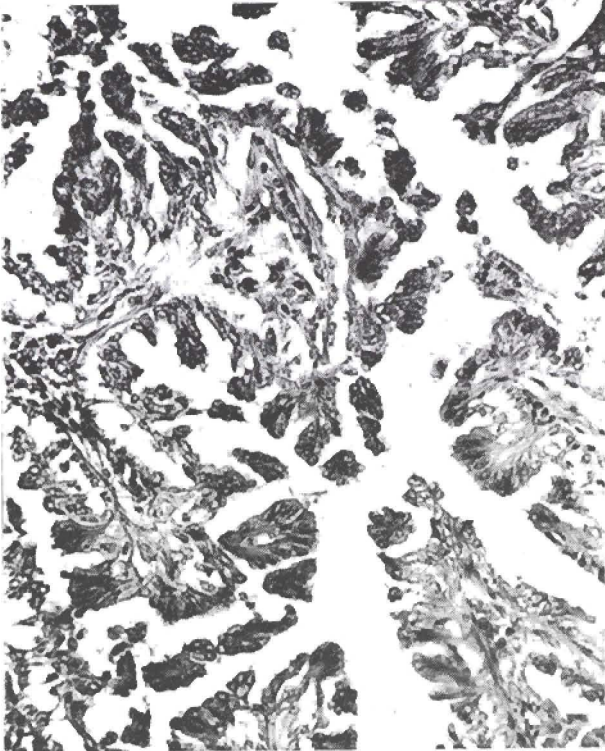
Bu köpeğin her iki yönlü alınan radyografilerinde, multiple pulmoner nodüllerin oldukça fazla sayıda olduğu gözlemlendi(Şekil 3).

Otopside, sağ ve sol 3. ve 4. meme loblarında bezelye büyüklüğünde tümöral kitleler belirlendi. İl-

gili lenf düğümlerinde büyüme gözlenmedi. Akciğer loblarında dağılmış halde bezelyeden fındık büyüklüğüne kadar varan boz-beyaz renkli çok sayıda tümöral kitleler vardı(Şekil 4).



Şekil 4. Meme tümörüne ilgili çok sayıda metastazik pulmoner odaklar.



Şekil 5. Memede simple tip papiller adenokarsinom.H.E.X215.

Tümöral kitlelerin mikroskopik incelemesinde, simple tip bir papiller adenokarsinomun geliştiği gözlemlendi(Şekil 5). Neoplastik gelişim sadece epiteliler ile sınırlıydı, bağ dokuda değişiklik gözlenmedi. Akciğerlerdeki neoplastik yapıların fibröz bir doku ile çevrildiği dikkati çekti (Şekil 6). Hem akciğer ve hem de memeye ait lenf düğümlerinde makroskopik ve mikroskopik incelemelerde neoplastik bir gelişim belirlenmedi.



Şekil 6. Akciğerdeki metastazik tümöral odak.a.Akciğer dokusu,b.Fibröz kapsül,c.Tümör odağı. H.E.x50.

Tartışma ve Sonuç

Bilindiği gibi köpeklerde meme tümörleri yaşla çok yakın ilişkilidir. İki yaşından aşağı nadiren görülürler. Fakat insidens 6 yaşından sonra birdenbire artar ve bu "kansere yaşı" olarak kabul edilir. Bu durum 11 yaşına kadar devam etmekte, bu yaşta pik noktasına varduktan sonra kısmen azalmaktadır (Moulton, 1978; Bostock, 1986). Bostock (1986) bu yaşta her 100.000 köpektten 2400'ünde meme tümörü görüldüğünü kaydetmektedir. Sunulan olguda birinci köpeğin 12 yaşında olması genel kaniya uygundur. İkinci köpeğin yaşı ise meme tümörü açısından erken sayılabilir.

Köpeklerde meme tümörlerin insidensi ile ırklar arasında kesin bir ilişki ortaya konamamış olmakla beraber, Cocker Spaniel, Poodle, Terrier, Retriever ve Dachsund'ların duyarlı oldukları yolunda şüp-

heler vardır (Brodey, 1977; Moulton, 1978; Loar 1989). Sunulan olguda ikinci köpeğin genç olması (3 yaş) ve ırkının Terrier olması duyarlılığı akla getirmektedir. Meme tümörlerinin oluşumunda çeşitli kimyasal karsinojenler ve viruslar üzerinde durulmakta ise de bunların rolü tam olarak ortaya konamamıştır. Ancak Nerurkar ve ark.(1989) 52 köpeğin meme tümörleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada 5 olguda virus benzeri partiküller belirlediklerini kaydetmişlerdir. Fakat meme tümörlerinin etiyojisinde kesin olarak bilinen ovariohistorektominin özel bir koruyucu etkisinin olduğudur (Moulton, 1978; Türkarlan ve ark., 1983; Misdorp, 1988). Yalnız ovariohistorektominin zamanı oldukça önemlidir. Schneider ve ark. (1969) dişi bir köpekte nisbi meme tümörü riskinin ovariohistorektomi ilk östrüstan önce yapılırsa % 0.05, ilk östrüstan sonra yapılırsa % 8, 2. östrüstan sonra yapılırsa % 26 olduğunu ve yaklaşık 4. siklustan sonra koruyucu etkisinin kalmadığını kaydetmiştir. Sunulan olgudaki birinci köpek ovariohistorektomi geçirmiştir, fakat zamanı belirlenememiştir. Meme tümörünün görülmesi en azından ilk östrus sonrasında ovariohistorektomi geçirmiş olduğunu düşündürmektedir. İkinci köpekte bu operasyon yapılamamıştır.

Malign meme tümörü olgularında görülen yüksek orandaki metastazlar lenfojen yolla olduğunda önce bölgesel lenf düğümlerine (ilk 1,2,3 meme lobundan aynı taraftaki axillar lenf düğümüne, 4 ve 5. meme lobundan aynı taraftaki inguinal lenf düğümüne) daha sonra başta akciğerler olmak üzere diğer viseral organlara; venöz yolla olanlarda ise çoğunlukla direk akciğere metastaz yapar (Moulton ve ark., 1986; Bostock, 1986). Sunulan 1. vakada inguinal ve mediastinal lenf düğümlerinde metastazın belirlenmiş olması lenfojen, ikinci vakada ise lenf düğümünde metastazik değişiklik şekillenmeden akciğerlerde yaygın metastazın olması venöz bir yayılmaya işaret etmektedir. Moulton ve ark.(1986) akciğere direk metastazın lenf düğümü metastazından fazla olduğunu belirleyerek meme tümörlerinde venöz yolla embolik metastazın daha sık görüldüğünü vurgulamıştır.

Anamnez ve klinik muayene sonuçlarına göre obstrüktif solunum yolu hastalığı belirtileri gösteren bu iki köpeğin alınan radyografileri ile metastazik pulmoner neoplazi olgusu teşhis edildi. Bu vakalarda radyografik olarak tesbit edilen multiple pulmoner nodüllere ekstratorasik neoplazmaların

metastazlarının neden olduğu bildirilmektedir (Owens ve ark., 1982).

Pulmoner metastazik lezyonların belirlenmesinde kullanılan en yaygın görüntüleme tekniği survey radyografidir. Metastaz tesbit edilen hastalarda, tedavi metodunun seçimi ve prognoz belirlenmesinde radyografik değerlendirmelere göre karar verilir (Rogers, 1993).

Metastazların rutin teşhisi, metastaz insidansının akciğerlerde yüksek olması ve havanın kontrastı nedeni ile torasik radyografilerin değerlendirilmesi ile olmaktadır. Ancak atipik bakteriyel enfeksiyonlar, immün orijinli veya hipersensitiv hastalıklar, parazitik ve fungal enfeksiyonlar ve diğer nonneoplastik hastalıklar radyografik kalıplarda metastazik hastalık gibi yanlış yorumlanabilir. Metastazik durumun tesbitinde primer malign tümörün histopatolojik bulgularından da faydalanılır (Hawkins ve ark,1989). Alınan radyografilerdeki oluşumlar ,birinci köpekte primer tümörün meme dokusuna ait bir adenokarsinom olduğunun bilinmesi ve ikinci köpeğin tümör şüphesiyle mastektomi geçirmiş olması nedeniyle, neoplazik bir metastaza yorumlandı.

Bu vakalarda gerek hemogram ve gerekse biyokimya profilinde önemli değişiklikler izlenmedi. Sadece serum kalsiyum konsantrasyonlarında hafif dereceli artışlar kaydedildi. Serum kalsiyum seviyelerindeki artışların nedeni olarak çoğunlukla neoplazi ve lenfoma gösterilmektedir. Ancak hiperkalsemi Addison hastalığı, böbrek yetmezliği, hiperparatiroidizm, vitamin D intoksikasyonu ve osteomyelitis durumlarında da gözlenebilir. Hiperkalsemik hastalıklarla ilgili bir taramada, vakaların 1/3'ünde şiddetli renal disfonksiyon, 1/6'sında meme tümörü ve yarısında da neoplazi şüphesi belirlenmiştir. Ancak teşhis edilen neoplazi ve renal disfonksiyon vakalarının çoğunda da normal kalsiyum seviyeleri bulunmuştur (Elliot ve ark., 1991; Aitken ve Allen, 1994) Bu vakalarda belirlenen hafif dereceli hiperkalsemi neoplazi şüphesini akla getirmekle beraber, yorumlamada kriter olarak kabul edilmesi yanltıcı olabilir.

Meme karsinomlarının prognozu oldukça kötüdür. İnvazyon varsa yaşam kısadır ve cerrahi müdahaleden sonra ortalama 4-12 aydır. İnvazyon yok ise yaşam 1-2 yıl veya daha fazla sürebilir (Moulton ve ark., 1986). Sunulan olguda birinci köpeğin mastektomiden sonra 6 ay, ikinci köpeğin 1 yıl kadar

yaşamış olması cerrahi müdahaleler sırasında bir invazyonun varlığını akla getirmektedir. Bu nedenle meme bezi tümörlerinin ilk şirurjikal tedavisinden sonra, tümörün tekrarması ve matastaz ihtimali dikkate alınmalı, köpek ve kediler en azından 2-4 aylık periyotlarda alınan torasik radyografilerin değerlendirilmesiyle kontrol edilmelidir (Ogilvie, 1983; Loar, 1989; Loar, 1992). Biyopsi ile karsinom teşhisi konmuş vakalarda 3-6 aylık dönemlerde klinik ve her 6 ayda radyolojik kontroller yapılmalıdır. İki yılı aşan sürelerde hastalık belirtisi göstermeyen hayvanlarda tekrarlama riski oldukça azalır (Loar, 1992).

Meme tümörlerinin tedavisinde, metastaz yoksa ilk akla gelen cerrahi müdahaledir. İyi huylu tümörlerde sadece lumpektomi yeterli iken, karsinomlarda mastektomi uygulanır. Mastektomilerde metastaz riski göz önüne alınarak lenfojen birlikteliği olan meme bezleri beraber alınır. İlgili lenf düğümlerinde büyüme varsa onlarda alınır (Moulton ve ark., 1986; Bostock, 1986). Burada kaydedilen her iki vakada da mastektomi ile sadece tümör belirlenen meme lobunun alınıp lenfojen birlikteliği olan diğer lobların uzaklaştırılmamış olmasının özellikle birinci vakada gelişen metastazda payının olduğu düşünülebilir. Ayrıca cerrahi müdahaleyi takiben kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarına da başlanması gerektiği bildirilmektedir (Bostock, 1986).

Sonuç olarak, malign meme tümörlerinin yüksek invazyon ve metastaz özellikleri nedeniyle, cerrahi müdahaleyi takiben kemoterapi ve radyoterapi uygulanması ve köpeklerin periyodik olarak izlenmesi gerektiği kanısına varıldı.

Kaynaklar

- Aitken, M. and Allen, M.(1994). Minerals and electrolytes:Part 1. In Practice, March 1994,79-83.
- Bostock, D.E. (1986). Canine and feline mammary neoplasms. Br.Vet.J., 142,506-515.
- Brodey, R.S.(1977). Thoracic Tumors. In Current Therapy VI, Small Animal Practice, Ed. R.W. Kirk, 251-255, W.B. Saunders Comp., Philadelphia.
- Crow, S.E.(1989). Tumor Biology. In Textbook of Veterinary Internal Medicine-Diseases of Dog and Cat Third Edition, Ed. S.J. Ettinger, 1, 513-526.
- Elliot, J., Obson, J.M., Dunn, J.K., Herrtage, M.E. and Jackson, K.F. (1991). Hypercalcemia in the dog: a study of 40 cases. J. Sm.Anim. Pract.,32,564-571.
- Erer, H. ve Kıran, M.M.(1993). Konya'da 1985-1992 yılları arasında köpeklerde görülen tümörler. S.Ü. Vet.Fak.Derg., 9 (2), 87-89.
- Hawkins, E.C., Ettinger, S.J. and Suter, P.F.(1989). Diseases of the lower respiratory tract (lung) and pulmonary edema. In Textbook of Veterinary Internal Medicine-Diseases of Dog and Cat, Third Edition, Ed. S.J. Ettinger, 1, 816-866.
- Köküslü, C. ve Akkayan, C. (1972). Ankara'da 1968-1972 yılları arasında incelenen kedi ve köpeklerin primer meme tümörleri. A.Ü. Vet.Fak.Derg., 19 (4), 502- 516.
- Loar, S.A.(1989). Tumors of the genital system and mammary glands. In Textbook of Veterinary Internal Medicine-Diseases of Dog and Cat, Third Edition, Ed. S.J. Ettinger, 2, 1814-1825.
- Loar, S.A. (1992). Diseases of mammary glands. In Handbook of Small Animal Practice, Second Edition, Ed. R.V.Morgan, 675-685, Churchill Livingstone Inc., New York.
- Misdorp, W.(1988). Canine mammary tumours: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. The Veterinary Quarterly, 10 (1), 26-33.
- Moulton, J.E.(1978). Tumors of mammary gland. In "Tumors in Domestic Animals" Ed. J.E. Moulton, 2nd Ed., p. 346-371.
- Moulton, J.E., Rosenblatt, L.S. and Goldman, M.(1986). Mammary tumors in a colony Beagle dogs. Vet. Path., 23, 741-749.
- Nerurkar, V.R., Chitale, A.R., Jainapurker, B.V., Noik, S.N. and Lolihha, V.S.(1989). Comparative pathology of canine mammary tumours. J. Comp. Path., 101, 389-397.
- Ogilvie, G.K. (1983). Feline mammary neoplasia. The Comp. Cont. Educ., 5 (5), 384-393.
- Ooyen, P.G. and Misdorp, W.(1967). Metastasierte mammatumoren beim hund. Zbl.Vet.Med.A., 14,315-327.
- Owens, J.M., Biery, D.N. and Tennant, J. (1982). Radiographic Interpretation For The Small Animal Clinician, Ralston Purine Comp., Saint Lause.
- Rogers, K. (1993). Techniques for identifying metastatic tumors. Symposium on Veterinary Oncology, Veterinary Medicine, March 1993. 228-245.
- Schneider, R., Dorn, R.C. and Taylor, D.O.N.(1969). Factors influencing canine mammary cancer development and post surgical survival. J. Natl. Cancer Inst., 43, 1249.
- Türkarslan, M.T., Benek, T., Şenünver, A. ve Yeşildere, T.(1983). 1977-1981 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne getirilen dışı köpeklerde rastlanan meme tümörü olguları üzerinde çalışmalar. İ.Ü. Vet.Fak. Derg., 9(2), 11-20.