

LINEE GUIDA



PER LA DIAGNOSI DEI PROCESSI IPERPLASTICI/
DISPLASICI E NEOPLASTICI DELLA MAMMELLA
DEL CANE E DEL GATTO



**Associazione Italiana
di Patologia Veterinaria**

Gruppo di sviluppo delle linee guida

Coordinatrice

Valentina Zappulli, Dipartimento di Biomedicina Comparata e Alimentazione (BCA). Università degli Studi di Padova.

Prof. Ordinario di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria, Dipl. ECVP.

Estensori

Valeria Baldassarre, Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni animali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Dottoranda Registro Tumori Animali Laboratorio di analisi Veterinarie San Marco, Veggiano (PD) Dipl. ECVP.

Barbara Brunetti, Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie.

Università degli Studi di Bologna. Prof. Associato di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria, Dipl. ECVP.

Giovanni Pietro Burrai, Dipartimento di Medicina Veterinaria. Università degli Studi di Sassari, Ricercatore di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria, Dipl. ECVP.

Cristiano Cocumelli, Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana M. Aleandri, Dirigente veterinario. Laboratorio di Anatomia patologica ed istopatologia.

Valeria Grieco, Dipartimento di Medicina Veterinaria. Università degli Studi di Milano.

Prof. Associato di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria.

Selina Iussich, Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Torino.

Prof. Associato di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria / Consulente MYLAV Srl

Lorella Maniscalco, Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta. Borsista veterinario / I-VET laboratorio veterinario - responsabile istopatologia.

Francesca Mariotti, Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria. Università di Camerino. Ricercatrice di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria.

Francesca Millanta, Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università di Pisa.

Prof. Associato di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria.

Orlando Paciello, Dipartimento di Medicina veterinaria e Produzioni animali, Università degli Studi di Napoli Federico II. Prof. Ordinario di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria.

Serenella Papparella, Dipartimento di Medicina veterinaria e Produzioni animali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Prof. Ordinario di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria.

Roberta Rasotto, Consulente di istopatologia veterinaria, Verona, Dipl. ECVP.

Mariarita Romanucci, Facoltà di Medicina Veterinaria. Università degli Studi di Teramo. Ricercatrice di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria.

Alessandra Sfacteria, Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Messina. Prof. Associato di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria.



INDICE



10. Campo di applicazione



12. Obiettivi



14. Criteri utilizzati

- a. Classificazione dei tumori mammari
- b. Sistemi di grading per i tumori maligni
- c. Criteri utilizzati per definire la malignità di una neoplasia mammaria
- d. Approccio alle metastasi e micrometastasi linfonodali
- e. Fattori prognostici
- f. Marcatori fenotipici e prognostici
- g. Il referto del patologo: cosa indicare e cosa evitare



25. Bibliografia



27. Moduli allegati



Premessa

Il documento che presentiamo “Linee Guida per la diagnosi dei processi iperplastici/displastici e neoplastici della mammella del cane e del gatto” è frutto dell’attività svolta dal Gruppo di Lavoro (GdL) “Patologi per la Standardizzazione Diagnostica e Codificazione dei Tumori Mammari”, la cui costituzione è stata approvata dall’assemblea annuale dell’AIPVet nell’ambito del Convegno SISVET 2019 e definita nel mese di gennaio (21/01/2020) a Bologna in presenza di referenti delle sedi dei Dipartimenti Universitari di Medicina Veterinaria, del Centro di Referenza di Oncologia Veterinaria e Comparata (CEROVEC) dell’Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte Liguria e Valle d’Aosta e della rete degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali e di quelli operanti presso i laboratori privati. Il GdL, partendo dalla recente classificazione CL Davis, ha avviato la stesura di linee guida specifiche sulle neoplasie della mammella del cane e del gatto che costituiscono una parte rilevante della patologia neoplastica.

Il documento è stato elaborato allo scopo di:

- 1) uniformare il referto istopatologico e la diagnosi morfologica
- 2) implementare i percorsi diagnostici e condividere i parametri prognostici relativi ai tumori mammari
- 3) aggiornare le codifiche dei tumori in Medicina Veterinaria comparandoli con l’International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (WHO, 2013) nell’uomo e la recente classificazione WHO dei tumori al seno della donna (Hoon Tan et al., 2019).

Il GdL è caratterizzato da figure professionali con diverso background culturale-scientifico e che “a diverso titolo” si occupano di diagnostica oncologica veterinaria.

Il lavoro è stato portato avanti in modo unitario, proprio per trarre vantaggio dalle differenti esperienze lavorative dei colleghi, analizzando passo per passo gli aspetti fondamentali del referto, creando un consenso interno sulla terminologia e sulla descrizione, fino alla definizione di algoritmi diagnostici per rendere più schematica e immediata l’identificazione di un’entità morfologica. Inoltre, con il supporto dell’Osservatorio Epidemiologico dell’Istituto Zooprofilattico Sperimentale Piemonte, Liguria e Valle D’Aosta, sono stati organizzati dei round di diagnostica con vetrini scansionati

e discussi collegialmente, distinti per le due specie animali, per confermare l’applicabilità delle presenti linee guida e verificare la concordanza diagnostica all’interno di un gruppo ridotto e selezionato di patologi.

Oltre a quanto già riportato, nell’ambito del GdL sono stati individuati alcuni possibili scenari ulteriormente qualificanti questo lavoro quali:

- 1- offrire supporto a colleghi che desiderino avere un parere del GdL (contatti sul sito AIPvet) su casi borderline o con aspetti dubbi;
- 2- promuovere il confronto con ulteriori categorie professionali che si dedicano all’oncologia quali il chirurgo o l’oncologo clinico, per rendere il referto istopatologico uno strumento sempre più completo ed efficace sia ai fini clinici che di ricerca;
- 3- individuare studi futuri con cui approfondire particolari aspetti critici;
- 4- mantenere aggiornate le presenti linee guide in modo dinamico secondo l’evoluzione della ricerca scientifica e secondo gli eventuali suggerimenti provenienti dai professionisti coinvolti a diverso titolo nella diagnostica oncologica.

Esprimiamo un vivo ringraziamento al coordinatore del gruppo di lavoro prof.ssa Zappulli, alla vice-coordinatrice dott.ssa Rasotto, a tutti i partecipanti che, a vario titolo, tutti insieme, hanno reso questi incontri vivi mettendo in campo le loro esperienze, che generosamente si sono adoperati per la riuscita di questo lavoro e la stesura di questo documento.

A loro rivolgiamo la riconoscenza dell’AIPVet e del CeROVeC insieme a tutta la nostra classe professionale per il sostegno di questa attività di formazione culturale e scientifica.

Serenella Papparella

Presidente dell’Associazione
Italiana di Patologia Veterinaria

Elisabetta Razzuoli

Responsabile Centro di
Referenza Nazionale
dell’Oncologia Veterinaria e
Comparata

01 CAMPO DI APPLICAZIONE

Le presenti Linee Guida vengono applicate alla diagnostica istopatologica delle patologie iperplastiche/displastiche e neoplastiche della mammella del cane e del gatto.





02 OBIETTIVI

Le finalità delle Linee Guida sono:

- 1. Proporre un approccio standardizzato e condiviso alla diagnostica istopatologica veterinaria con il coinvolgimento del mondo accademico, della libera professione e degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;*
 - 2. Aggiornare le codifiche dei tumori in Medicina Veterinaria comparandoli con l'International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (WHO, 2013) nell'uomo e la recente classificazione WHO dei tumori al seno della donna (Hoon Tan et al., 2019) al fine di standardizzare la raccolta di dati utili allo studio epidemiologico dei tumori sia in medicina veterinaria che comparata;*
 - 3. Garantire un riferimento basato sull'esame della letteratura e sulla condivisione di esperienze a supporto delle attività diagnostiche istopatologiche, anche ai fini medico-legali.*
- A tal fine, la classificazione morfologica che viene proposta fa riferimento alla nuova classificazione CL Davis (CL Davis Foundation, 2019) le cui categorie vengono già comparate con i codici ICD-O usati in medicina umana e attualmente usati dal Centro di Referenza Nazionale di Oncologia Veterinaria e Comparata (CEROVEC) (Tabella 1).

03

CRITERI UTILIZZATI



Gli aspetti relativi alle neoplasie della ghiandola mammaria del cane e del gatto discussi e presentati in questo documento sono i seguenti:

- a. Classificazione dei tumori mammari*
- b. Sistemi di grading per i tumori maligni*
- c. Criteri utilizzati per definire la malignità di una neoplasia mammaria*
- d. Approccio alle metastasi e micrometastasi linfonodali*
- e. Fattori prognostici*
- f. Marcatori fenotipici e prognostici*
- g. Il referto del patologo*

a. Classificazione dei tumori mammari

La classificazione dei tumori mammari fa riferimento al *Mammary tumors – surgical pathology of tumors of domestic animals*, Volume 2 della *CL Davis Foundation* (CL Davis Foundation, 2019) e viene riportata nella Tabella 1. con l'indicazione delle tipologie istologiche specifiche, alcuni brevi commenti e l'indicazione dei codici ICD-O usati in medicina umana, rielaborati in collaborazione con il CEROVEC. Si sottolinea una modifica importante proposta dalla classificazione CL Davis, in riferimento a quanto prima classificato come *Carcinoma in-situ* (CIS). CL Davis propone di eliminare il CIS dalla classificazione delle neoplasie della ghiandola mammaria del cane e del gatto.

In medicina umana, il CIS è una neoplasia che per definizione non si estende oltre la membrana basale (MB), mantiene uno strato periferico intatto di cellule mioepiteliali eventualmente confermato con immunoistochimica (IHC) (Hoon Tan *et al.*, 2019), e raggruppa lesioni eterogenee caratterizzate da proliferazione intraduttale o intralobulare atipica distinte su base morfologica, ma per le quali la standardizzazione classificativa è ancora oggetto di discussione. Nel cane e nel gatto, la classificazione di lesioni iperplastiche atipiche/maligne che non hanno superato la MB e l'identificazione di uno strato “preesistente” di cellule mioepiteliali sono da considerarsi ancora più problematiche, considerando, a solo titolo di esempio, la frequente proliferazione di mioepitelio nel cane e i pochi studi sulle lesioni definite “*in-situ*”. Per questo si comprende l'esclusione di questo termine dalla classificazione CL Davis fino ad una più precisa definizione e il suggerimento di utilizzare i termini di iperplasia lobulare e duttale con

atipia per tutte le lesioni proliferative caratterizzate da un aumento della cellularità dell'epitelio duttale e/o lobulare, ma che non abbiano sufficienti caratteri morfologici e strutturali per essere definiti tumore.

Il GdL sottolinea che il termine “*in-situ*” viene utilizzato in letteratura veterinaria come categoria a sé (CIS) o come accezione aggiuntiva alle diverse categorie neoplastiche maligne riportate in Tabella 1 (es. carcinoma semplice tubulare *in-situ*). In entrambi i casi il GdL ritiene che, ai fini della standardizzazione, il termine “*in-situ*” possa essere utilizzato solo nel caso in cui si verifichi, con colorazioni e analisi IHC specifiche, che la membrana basale e lo strato mioepiteliale preesistente siano conservati e solo nel caso in cui siano presenti aspetti morfologici chiaramente maligni. In mancanza di tali requisiti, il GdL suggerisce la rimozione della categoria morfologica di CIS e propone di utilizzare in sua sostituzione la categoria iperplasia/epiteliosi con atipia quando le lesioni siano valutate solo su sezioni colorate con ematossilina-eosina.

Si sottolinea che, come riportato nella classificazione *CL Davis* (CL Davis Foundation, 2019), il termine **infiltrante** sia riferito ad una lesione che nella sezione istologica in ematossilina-eosina mostri un contorno irregolare, non ben definito, con frequente reazione scirrosa e infiammatoria e non sia utilizzabile come sinonimo di **invasivo**. Il patologo è tenuto a riportare tale caratteristica nel referto (descrizione, o diagnosi, o commento) in quanto si associa ad una maggior tendenza della neoplasia ad invadere il sistema vascolare e a determinare la formazione di recidive.

Si ritiene importante, ad ogni modo, una revisione della letteratura veterinaria in merito all'utilizzo del termine “*in-situ*” per le lesioni mammarie ed un eventuale studio specifico volto a chiarirne meglio la sua applicazione.

b. Sistemi di grading per i tumori maligni

Tutti i sistemi di grading proposti per i tumori maligni della ghiandola mammaria del cane e del gatto fanno riferimento al sistema definito Elston & Ellis proposto dai due autori nel 1991 per il tumore al seno della donna (Elston and Ellis, 1991). Tale sistema considera il pleomorfismo dei nuclei, la percentuale di formazione in tubuli della popolazione neoplastica e il numero di mitosi presenti. Nel tempo, a partire da tale sistema, sono state proposte modifiche migliorative in riferimento alla valenza prognostica.

Nel cane, l'ultimo sistema di grading proposto nello studio di Peña e colleghi (Peña *et al.*, 2013) ha valore prognostico indipendente in uno studio multivariato prospettico (studio su 65 soggetti con almeno 1 tumore maligno) per *disease-free survival* (DFS) insieme allo stadio clinico e al fattore "sterilizzazione". In particolare il DFS associato ai tre diversi gradi di malignità risulta come segue: grado I, 37,3 (35,9-38,7) mesi (m); grado II, 32,7 (27,2-38,2) m; grado III, 7,8 (11,4-24,17) m. Nel medesimo studio il grado viene identificato, insieme con lo stadio clinico, anche come fattore prognostico indipendente per *overall survival* (OS): grado I, >38 m; grado II, 32,8 (27,5-38,2) m; grado III, 20,4 (14-26,8) m. Il grading, secondo questo studio, indica una diversità di sopravvivenza o di tempo necessario per sviluppare nuova malattia nel soggetto sottoposto a sola chirurgia. Dati simili per questo sistema di grading sono stati osservati anche in studi prospettici univariati (Rasotto *et al.*, 2017) con una capacità predittiva del rischio di invasione vascolare e linfonodale (Rasotto *et al.*, 2012, studio su 245 casi) maggiore per il sistema di grading di Peña e colleghi (Peña *et al.*, 2013) rispetto

al sistema precedente (Misdorp *et al.*, 1999). Il sistema Peña descrive nel dettaglio come effettuare la conta mitotica, come valutare il pleomorfismo nucleare e come considerare il mioepitelio nei tumori complessi/misti.

Il GdL suggerisce l'utilizzo del sistema Peña, per quanto rimangano ancora delle criticità soprattutto per i tumori di grado II che tendono a raggrupparsi con quelli di grado I relativamente alla sopravvivenza. Si sottolinea che nel fascicolo CL Davis vi sono alcune informazioni aggiuntive circa la modalità di effettuare il grading nelle diverse tipologie istologiche.

Nel gatto è da tempo molto utilizzato come sistema di grading il sistema di Castagnaro e colleghi (Castagnaro *et al.* 1998) con dati di sopravvivenza (*median survival*) che risultano non significativamente diversi per il grado II rispetto al grado I [36 m - grado I ($P<0,01$); 18 m - grado II ($P>0,05$); 9 m - grado III ($P<0,01$)]. Più recentemente lo studio di Mills e collaboratori (Mills *et al.*, 2014) propone alcuni sistemi di grading ed includendo anche l'invasione vascolare, ottiene significative differenze di sopravvivenza (sistema *Novel*) per tutte e tre le categorie di grado istologico [31 m - grado I ($P<0,01$); 14 m - grado II ($P<0,01$); 8 m - grado III ($P<0,01$)].

Tuttavia, quando si applica il sistema di Mills si deve considerare che l'invasione vascolare potrebbe non essere visibile nella/e sezione/i istologica/he di tumore effettuata/e quindi servirebbero maggiori indicazioni tecnico/metodologiche per la selezione ed allestimento delle medesime.

Degno di nota è anche il lavoro di Dagher e coautori (Dagher *et al.*, 2019) che, comparando i sistemi di grading usati da Mills, indica come sistema con miglior valenza prognostica nel gatto il sistema definito MMEE (si veda la Tabella 2 allegata al presente documento).

Il GdL stabilisce che, vista la mancanza di robuste

informazioni circa la comparazione tra i diversi sistemi di grading nel gatto, il patologo possa usare uno o più sistemi di sua scelta, ma debba indicare quale/i sistema/i utilizzato/i e le specifiche dei parametri con cui lo ha calcolato.

Il GdL concorda che il grado, laddove previsto, deve essere indicato indipendentemente dalla presenza o meno di emboli vascolari e invasione linfonodale - non si esclude infatti che possano esistere tumori di grado I o II con emboli e/o metastasi linfonodali. Nel caso di tumori di basso grado con invasione vascolare o metastasi linfonodale si ritiene opportuno inserire un commento in aiuto al clinico, indicando che raramente anche tumori di basso grado possono associarsi a comportamenti aggressivi.

c. Criteri utilizzati per definire la malignità di una neoplasia mammaria

I criteri di malignità che vengono indicati sono validi su sezioni di noduli interi e non sono applicabili a reperti biotici di noduli (es. punch):

I. Tipologia tumorale (architettura delle cellule: tubuli, nidi ecc...) con ridotta organizzazione tubulare.

II. Pleomorfismo cellulare e nucleare marcato.

III. Conta mitotica (proposto ≥ 6 mitosi per $2,37 \text{ mm}^2$).

- È necessario e importante indicare nel referto il preciso valore di conta mitotica in ogni tumore,

anche ai fini di studi retrospettivi.

- Si sottolinea che questo specifico valore di conta mitotica ed ogni valore di conta mitotica in generale deve fare riferimento al campo ottico utilizzato (Meuten *et al.*, 2016). Qui in particolare si fa riferimento ai seguenti parametri: *Field of view* = 0,55 mm; *area* = $0,237 \text{ mm}^2$; *10 High Power Fields* = $2,37 \text{ mm}^2$.

- È importante sottolineare che i campi selezionati dovrebbero essere “pieni” come cellularità; andrebbero quindi escluse, per quanto possibile, aree cistiche o necrotiche. Qualora non fossero disponibili i 10 campi allora la conta mitotica deve essere proporzionale ai campi disponibili.

- A fini di standardizzazione, il GdL concorda su una specifica modalità di conteggio delle mitosi. Si devono prediligere le aree mitoticamente più attive (solitamente le periferiche), procedendo con la conta in campi consecutivi, a meno che non si incontrino 2-3 campi consecutivi privi di mitosi. In quel caso si suggerisce di identificare una nuova area mitoticamente attiva del tumore per continuare il conteggio fino al raggiungimento dei 10 campi.

- Si sottolinea, inoltre, che l'utilizzo del *cut off* mitotico di 6, suggerito nel fascicolo CL Davis (CL Davis Foundation, 2019) per la diagnosi di malignità, dovrebbe essere impiegato quando gli altri criteri istologici di malignità (riportati nella presente lista) non sono chiari, quindi in particolare nelle lesioni borderline. In altre parole, se vi sono caratteri chiaramente indicativi di malignità (es. anaplasia) il *cut off* mitotico di 6 non deve necessariamente essere considerato (es.

un tumore anaplastico può avere conta mitotica < 6). Sicuramente tale *cut off* mitotico, proposto dagli autori del fascicolo CL Davis al puro fine di standardizzazione, necessita di indagini relative alla sua valenza prognostica.

- Nel gatto solitamente non è necessario applicare il *cut off* mitotico di 6, in quanto altri parametri aiutano già la distinzione tra tumore benigno e maligno. In ogni caso sono necessari ulteriori studi su questo argomento.

IV. Presenza di piccole aree random di necrosi (carioressi e cariolisi di cellule epiteliali neoplastiche).

- In alcuni tumori benigni, in particolare quelli con abbondante stroma sclerosante (adenoma sclerosante), è possibile osservare una singola area centrale di necrosi che NON è considerata indicativa di malignità, in quanto si sospetta sia l'esito di un ridotto apporto di sangue al centro della neoplasia a causa della componente stromale. Allo stesso tempo, si sottolinea che in alcuni tumori maligni è possibile riscontrare un'estesa area centrale di necrosi. In questi casi solitamente vi sono anche altri parametri che consentono la diagnosi di malignità (es. piccole aree più periferiche di necrosi random, severo pleomorfismo nucleare, ecc.).

V. Infiltrazione periferica.

VI. Pluristratificazione con perdita di orientamento (polarità), presenza di atipia e displasia delle cellule neoplastiche.

VII. Invasione dei vasi linfatici.

VIII. Metastasi linfonodali.

I parametri VII e VIII sono sempre indicativi di malignità, i parametri I-VI vengono utilizzati se sono assenti VII e VIII. I parametri I-III vengono utilizzati per il grading.

d. Approccio alle metastasi e micrometastasi linfonodali

Il patologo deve sempre analizzare il linfonodo quando inviato con il tessuto ghiandolare. La maggior parte dei membri del GdL esegue la ricerca per metastasi linfonodale analizzando una/due sezione/i longitudinale/i in ematossilina-eosina. Sarebbe, tuttavia, opportuno uno studio sull'identificazione di metastasi di tumore mammario in linfonodi regionali comparando diverse tecniche di *trimming* (singola sezione longitudinale *vs* sezioni seriali *vs* sezioni a croce), in quanto si sospetta che con un'unica sezione piccole metastasi focali potrebbero non essere visualizzate.

In donne con carcinomi al seno e linfonodi negativi per metastasi nelle sezioni istologiche di routine (sezioni seriali ogni 1-2 mm) spesso si procede con l'analisi immunohistochimica con anticorpi anti-panCitocheratine su tutte le sezioni seriali al fine di rilevare piccoli (inferiori a 2 mm) depositi metastatici definiti micrometastasi (Weaver *et al.*, 2011). Queste possono essere teoricamente indagate anche nel cane e nel gatto per quanto non siano disponibili dettagliate procedure standard di riferimento. In

aggiunta, la valenza prognostica dell'identificazione di micrometastasi nel cane e nel gatto non è chiara e richiede ulteriori indagini a fronte di una tecnica che attualmente appare particolarmente dispendiosa in termini di tempo e costi (Pena et al., 2014; Matos et al., 2006).

In uno studio nel cane non è stata trovata una differenza significativa nella sopravvivenza in presenza/assenza di micrometastasi (<2 mm) e ancora meno nota è la significatività relativa alla presenza di cellule neoplastiche singole o presenti in piccoli gruppi (<0,2 mm) (Szczubiał and Łopuszynski, 2011).

e. Fattori prognostici

Diversi studi hanno indagato diversi fattori, prevalentemente morfologici, descrivendoli come prognostici, a volte anche con risultati contraddittori non standardizzabili. Cercando di considerare gli studi più rigorosi (vedi linee guida American College Veterinary Pathologists/World Small Animal Veterinary Association - ACVP /WSAVA per studi prognostici) (Webster *et al.*, 2011) si identificano alcuni parametri come “robusti”, tuttavia non per tutti, ad oggi, esistono valori soglia e dati specifici di sopravvivenza. I parametri da considerarsi prognostici sono:

- dimensione del tumore (elevata variabilità nelle tecniche utilizzate per valutare la dimensione della neoplasia, solitamente diametro maggiore del singolo nodulo misurato sulle sezioni istologiche);
- sottotipo istologico;
- grading;
- alcuni pattern (es. micropapillare);

- crescita infiltrativa;
- invasione dei vasi;
- metastasi linfonodali e a distanza.

I margini non puliti sono da considerarsi un rischio per le recidive.

f. Marcatori fenotipici e prognostici

Vi sono alcuni casi nei quali i **marcatori fenotipici** consentono una più precisa classificazione istologica del tumore: tipico esempio è il carcinoma e mioepitelioma maligno, spesso confuso con un carcinoma solido (più aggressivo) e i tumori a cellule fuse che possono essere carcinomi o sarcomi o mioepiteliomi con valenze prognostiche (e potenzialmente terapeutiche) differenti. In questo caso il patologo dovrebbe proporre markers immunoistochimici nel commento ai fini classificativi. Per il mioepitelioma maligno è necessaria la positività ad almeno due marcatori basali/mioepiteliali (es. vimentina e p63 o vimentina e una citocheratina basale). Vi sono poi **marcatori** che, di recente, sono diventati un importante focus di studio a fini **classificativi, prognostici e terapeutici**. Si è cercato infatti di ricalcare la classificazione umana che si basa sull'espressione di recettori per estrogeno (ER), recettori per progesterone (PR), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2), citocheratine basali e Ki-67 (Provenzano *et al.*, 2018) e che identifica i:

- carcinomi luminali (ER+ o PR+; citocheratine luminali +; citocheratine basali +/-);
- carcinomi HER2-sovra-espressanti (ER-/PR-/HER2+);

- carcinomi basali (parzialmente sovrapponibili alla classe dei tripli negativi: ER-/PR-/HER2-; citocheratine basali +; citocheratine luminali +/-).

Di fatto i risultati nel cane e nel gatto sono molto variabili, con valori di positività molto differenti a seconda degli studi (es. Tumori canini benigni ER+: 17-100%; Tumori canini maligni ER+: 10-92,3%; Tumori canini benigni PR + 50-80%; Tumori canini maligni PR + 23,8-71,9%; Tumori felini maligni ER+ 11- 22%; Tumori felini maligni PR+: 12-68%). In alcune ricerche, i dati sono, inoltre, contraddittori rispetto alla valenza prognostica e non confrontabili tra loro a causa di criteri di selezione, protocolli e metodi di valutazione diversi. Pertanto, tale classificazione non risulta ancora applicabile e l'espressione di questi marcatori non si accompagna a dati prognostici attendibili, così come non si associa a possibilità terapeutiche specifiche, al contrario di quanto accade nella donna.

Tuttavia, vi sono alcuni dati generali che si ripetono, anche a fronte di protocolli diversi, e che sembrano quindi avere una certa valenza biologica. Per questi, si sono cercati di identificare valori soglia che vengono riportati di seguito. Risulta affidabile il dato che più il tumore è differenziato e maggiore è l'espressione di ER e PR che infatti risultano genericamente maggiormente espressi nei carcinomi del cane rispetto a quelli del gatto. L'espressione di ER e PR può essere conseguentemente considerato un indicatore di comportamento meno aggressivo (nella donna ha valenza anche terapeutica se >1%). Due studi (Mainenti *et al.*, 2014 e Nguyen *et al.*, 2018) hanno similmente individuato un *cut off* del 10% di positività per ER e PR con valenza prognostica nel cane.

Per quanto riguarda Ki-67 vi sono alcune indicazioni di valore soglia prognostico pari a 33% (Nguyen *et al.*, 2018) nel cane e 14% nel gatto (Soares *et al.*, 2016).

Risulta ancora complessa la situazione di marcatori come HER2 o marcatori di angiogenesi in quanto protocolli, anticorpi, metodi di valutazione di positività e campioni tumorali sono troppo eterogenei per avere indicazioni significative.

Il gatto tende ad avere carcinomi con alta espressione di citocheratine basali e vimentina, proprietà nella donna tipiche dei tumori basali o tripli negativi a comportamento più aggressivo.

La standardizzazione in termini di protocolli e interpretazione IHC tra i laboratori di patologia veterinaria è considerata quindi un passaggio fondamentale al fine di chiarire se e come utilizzare questi marcatori nella routine diagnostica per aggiungere informazioni cliniche utili.

g. Il referto del patologo: cosa indicare e cosa evitare

Nella descrizione vi sono alcuni aspetti e parametri che devono essere indicati (quando presenti):

- pleomorfismo cellulare, dimensione del tumore (come diametro maggiore all'istologia per ogni nodulo presente), conta mitotica, presenza di pattern multifocali morfologicamente più aggressivi (es. micropapillare, solido), aree di necrosi (es. piccole random, estese), stato di infiltrazione periferica (superficie di contatto tra tumore e tessuto periferico molto irregolare e con tendenza a indurre reazione scirrosa) (CL Davis Foundation, 2019), invasione dei vasi, pulizia dei margini

(laddove fatto di consuetudine o laddove specificamente richiesto qualora il laboratorio non lo effettui di consuetudine, indicando se liberi da tumore o i mm di tessuto non neoplastico evidenti rispetto a ogni margine - es. profondo, laterale), eventuale infiltrazione linfocitaria prominente, eventuale stato delle ghiandole adiacenti, stato del linfonodo se presente.

Nella diagnosi devono essere indicati, se presenti:

- tipologia istologica (NB: secondo il pattern prevalente indicando chiaramente nella diagnosi e nella descrizione la presenza di eventuali pattern aggiuntivi, soprattutto laddove più maligni – es. carcinoma tubulare semplice con piccole aree di carcinoma anaplastico);
- grading, indicando il/i sistema/i utilizzato/i (il sistema può essere indicato anche nel commento);
- invasione dei vasi;
- stato delle ghiandole adiacenti;
- stato del linfonodo;

Nel commento, quando ritenuto opportuno, possono essere, inoltre, aggiunte:

- precisazioni su uno stato infiltrativo particolarmente pronunciato;
- diagnosi differenziali se rilevanti;
- suggerimenti per marker addizionali fenotipici per la diagnosi differenziale;
- riferimenti bibliografici relativi al sistema di grading utilizzato, in particolare nel gatto.

Cosa evitare nel commento:

- indicazioni terapeutiche: il patologo NON dovrebbe fornire indicazioni terapeutiche specifiche che devono necessariamente considerare l'intero quadro e l'esperienza del clinico;

- dati prognostici: non si ritiene opportuno inserire OS/DFS o altri dati specifici in quanto questi sono spesso variabili tra i diversi studi, dando al massimo indicazioni molto generali circa comportamenti più aggressivi (es. anaplastico versus altre tipologie nel cane).

Il GdL sottolinea la valenza di lavorare per il raggiungimento di un *consensus* tra patologi ed oncologi veterinari in merito alle informazioni utili a supporto della gestione clinica del paziente. Per questo motivo si fa promotore di incontri e tavole rotonde dedicati a un confronto tra le diverse categorie professionali (patologo, chirurgo e oncologo), volte a definire meglio gli aspetti utili e necessari per il miglior approccio clinico-terapeutico per le lesioni iperplastiche/displastiche-neoplastiche della mammella del cane e del gatto.

Bibliografia

- Castagnaro M, Casalone C, Bozzetta E, et al. Tumour grading and the one-year post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *J Comp Pathol.* 1998; 119(3):263-75.
- CL Davis Foundation. Zappulli V, Peña L, Rasotto R, et al. *Mammary Tumors. Surgical Pathology of Tumors of Domestic Animals.* Vol 2. Kiupel M, ed. Chicago: 2019.
- Dagher E, Abadie J, Loussouarn D, et al. *Feline Invasive Mammary Carcinomas: Prognostic Value of Histological Grading.* *Vet Pathol.* 2019; 56:660-670.
- Elston CW, Ellis IO. *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.* 1991; 19(5):403-10.
- Hoon Tan P, Ellis I, Allison K, et al. *The 2019 WHO classification of tumours of the breast* [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. *Histopathology.* 2020;10.1111/his.14091. doi:10.1111/his.14091
- Mainenti M, Rasotto R, Carnier P, Zappulli V, Oestrogen and progesterone receptor expression in subtypes of canine mammary tumours in intact and ovariectomised dogs. *Vet J.* 2014; 202(1):62-68.
- Matos AJ, Faustino AM, Lopes C, et al. *Detection of lymph node micrometastases in malignant mammary tumours in dogs by cytokeratin immunostaining.* *Vet Rec.* 2006; 158(18):626-630.
- Meuten DJ, Moore FM, George JW, *Mitotic Count and the Field of View Area: Time to Standardize.* *Vet Pathol.* 2016; 53(1):7-9.
- Mills SW, Musil KM, Davies JL, et al. *Prognostic value of histologic grading for feline mammary carcinoma: a retrospective survival analysis.* *Vet Pathol.* 2015; 52(2):238-249.
- Nguyen F, Peña L, Ibisch C, et al. *Canine invasive mammary carcinomas as models of human breast cancer. Part 1: natural history and prognostic factors.* *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167(3):635-648.
- Peña L, De Andrés PJ, Clemente M, et al. *Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics.* *Vet Pathol.* 2013; 50(1):94-105.
- Peña L, Gama A, Goldschmidt MH, et al. *Canine mammary tumors: a review and consensus of standard guidelines on epithelial and myoepithelial phenotype markers, HER2, and hormone receptor assessment using immunohistochemistry.* *Vet Pathol.* 2014; 51(1):127-145.
- Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF, *Molecular Classification of Breast Cancer.* *PET Clin.* 2018; 13(3):325-338.
- Rasotto R, Berlato D, Goldschmidt MH, Zappulli V, *Prognostic Significance of Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes: An Observational Cohort Study of 229 Cases.* *Vet Pathol.* 2017; 54(4):571-578.
- Rasotto R, Zappulli V, Castagnaro M, Goldschmidt MH, *A retrospective study of those histopathologic parameters predictive of invasion of the lymphatic system by canine mammary carcinomas.* *Vet Pathol.* 2012; 49(2):330-340.
- Soares M, Ribeiro R, Carvalho S, et al. *Ki-67 as a Prognostic Factor in Feline Mammary Carcinoma: What Is the Optimal Cutoff Value?* *Vet Pathol.* 2016; 53(1):37-43
- Szczubiał M, Łopuszynski W, *Prognostic value of regional lymph node status in canine mammary carcinomas.* *Vet Comp Oncol.* 2011; 9(4):296-303.
- Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. *Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer.* *N Engl J Med.* 2011; 364(5):412-421.
- Webster JD, Dennis MM, Dervisis N, et al. *Recommended guidelines for the conduct and evaluation of prognostic studies in veterinary oncology.* *Vet Pathol.* 2011; 48(1):7-18
- World Health Organization. (2013). *International classification of diseases for oncology (ICD-O)*– 3rd edition, 1st revision, 3rd ed. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/96612>



MODULI ALLEGATI

Tabella 1

Tab. 1 Classificazione CL Davis delle lesioni iperplastiche/displasiche e neoplastiche mammarie del cane e del gatto e relativi codici ICD-O.

Diagnosi C.L. Davis. CANE	Diagnosi C.L. Davis GATTO	Codice ICD-O CANE	Codice ICD-O GATTO
1. Lesioni iperplastiche e displasiche¹			
1.1 Ectasia duttale NB: Nel commento indicare se presenti cellule libere nel lume con atipia, e indicare che non è possibile escludere una lesione neoplastica altrove	1.1 Ectasia duttale NB: Nel commento indicare se presenti cellule libere nel lume con atipia, e indicare che non è possibile escludere una lesione neoplastica altrove	ND	ND
1.2 Iperplasia lobulare (adenosi)	1.2 Iperplasia lobulare (adenosi)		
1.2.1 regolare	1.2.1 regolare	ND	ND
1.2.2 con attività secretoria (lattazione)	1.2.2 con attività secretoria (lattazione)	ND	ND
1.2.3 con fibrosi	1.2.3 con fibrosi	ND	ND
1.2.4 con atipia	1.2.4 con atipia	ND	ND
NB: potenziale lesione preneoplastica – nel commento indicare come potenziale lesione preneoplastica (possibili cenni estensione e margini) sia in presenza di nodulo neoplastico sia in assenza, indipendentemente da tipo di intervento e da stato riproduttivo	NB: potenziale lesione preneoplastica – nel commento indicare come potenziale lesione preneoplastica (possibili cenni estensione e margini) sia in presenza di nodulo neoplastico sia in assenza, indipendentemente da tipo di intervento e da stato riproduttivo		
1.3 Epiteliosi	1.3 Epiteliosi	ND	ND
NB: lesione preneoplastica – nel commento indicare come potenziale lesione preneoplastica (possibili cenni estensione e margini) sia in presenza di nodulo neoplastico sia in assenza, indipendentemente da tipo di intervento e da stato riproduttivo	NB: lesione preneoplastica – nel commento indicare come potenziale lesione preneoplastica (possibili cenni estensione e margini) sia in presenza di nodulo neoplastico sia in assenza, indipendentemente da tipo di intervento e da stato riproduttivo		
1.4 Papillomatosi	1.4 Papillomatosi	8060/0	8060/0

NB: Nel commento indicare se presenti cellule libere nel lume con atipia, e indicare che non è possibile escludere una lesione neoplastica altrove	NB: Nel commento indicare se presenti cellule libere nel lume con atipia, e indicare che non è possibile escludere una lesione neoplastica altrove		
1.5 Cambiamento fibroadenomatoso	1.5 Cambiamento fibroadenomatoso		
NB: evidenze non sufficienti circa l'esistenza di questa lesione nel cane; lesioni fibroadenomatose descritte come nodulari nel cane, quindi da classificarsi come fibroadenoma		/	ND
1.6 Ginecomastia		ND	/
NB: lesione macroscopica in cani maschi caratterizzata da ectasia duttale e iperplasia lobulare all'istologia	NB: non vi sono evidenze in letteratura di ginecomastia nel gatto se non indotta farmacologicamente		
2. Neoplasie benigne			
2.1 Tumori benigni semplici	2.1 Tumori benigni semplici		
NB: si possono notare come nella ghiandola normale cellule mioepiteliali soprabasali sia "resting" sia "proliferative"	NB: si possono notare come nella ghiandola normale cellule mioepiteliali soprabasali sia "resting" sia "proliferative"		
2.1.1 adenoma semplice	2.1.1 adenoma semplice	8211/0	8211/0
2.1.2 mioepitelioma		8982/0	/
2.2 Tumori benigni non semplici	2.2 Tumori benigni non semplici		
2.2.1 adenoma complesso		8983/0	/
NB: cellule mioepiteliali interstiziali fusate-stellate con matrice			
2.2.2 tumore misto benigno		8940/0	/
NB: in presenza anche di un solo focolo/1 sola cellula a differenziazione cartilaginea/ossea			
2.2.3 fibroadenoma		9010/0	/
	NB: non vi è evidenza in letteratura di lesioni nodulari descritte come fibroadenoma nel gatto		

2.3 Tumori benigni associati al dotto	2.3 Tumori benigni associati al dotto		
2.3.1 adenoma duttale NB: cellule mioepiteliali interstiziali rotondo-ovalari senza tipica matrice	2.3.1 adenoma duttale NB: cellule mioepiteliali interstiziali rotondo-ovalari senza tipica matrice	8147/0*	8147/0*
2.3.2 adenoma papillare intraduttale	2.3.2 adenoma papillare intraduttale	8503/0	8503/0
3. Neoplasie maligne			
3.1 Carcinoma-in situ	3.1 Carcinoma-in situ	NB: molti istotipi possono essere definiti <i>in situ</i> o può identificarsi l'entità "carcinoma in situ". Si utilizza il codice dell'istotipo seguito da "/2" per lesioni "in situ" verificate con istochimica e IHC per membrana basale e mioepiteli (si veda testo)	
3.2 Tumori maligni semplici	3.2 Tumori maligni semplici		
3.2.1 Carcinoma tubulare (incluso carcinoma cribriforme)	3.2.1 Carcinoma tubulare (incluso carcinoma cribriforme)	8211/3	8211/3
3.2.2 Carcinoma tubulo-papillare	3.2.2 Carcinoma tubulo-papillare	8263/3	8263/3
3.2.3 Carcinoma solido	3.2.3 Carcinoma solido	8230/3	8230/3
3.2.4 Carcinoma micropapillare invasivo	3.2.4 Carcinoma micropapillare invasivo	8507/3	8507/3
3.2.5 Comedocarcinoma	3.2.5 Comedocarcinoma	8501/3	8501/3
3.2.6 Carcinoma anaplastico	3.2.6 Carcinoma anaplastico	8021/3	8021/3
3.3 Tumori maligni non semplici	3.3 Tumori maligni non semplici		
3.3.1 carcinoma in adenoma complesso/tumore misto benigno NB: è ancora evidente la controparte benigna in presenza di area/e maligna/e		8941/3*	/
3.3.2 carcinoma complesso NB: l'intera componente epiteliale mostra caratteri di malignità		8983/3	/

3.3.3 carcinoma e mioepitelioma maligno NB: IHC necessaria per diagnosi morfologica certa	3.3.3 carcinoma e mioepitelioma maligno NB: recenti (2020) descrizioni nel gatto, lesione molto rara; IHC necessaria per diagnosi morfologica certa	8562/3	8562/3
3.3.4 carcinoma misto		8940/3	/
3.4 Carcinomi associati al dotto	3.4 Carcinomi associati al dotto		
3.4.1 carcinoma duttale	3.4.1 carcinoma duttale	8147/3*	8147/3*
3.4.2 carcinoma papillare intraduttale (incluso il carcinoma papillare-cistico)	3.4.2 carcinoma papillare intraduttale (incluso il carcinoma papillare-cistico)	8503/3	8503/3
4. Neoplasie epiteliali maligne – istotipi speciali			
4.1 Carcinoma squamocellulare	4.1 Carcinoma squamocellulare	8070/3*	8070/3*
4.2 Carcinoma adeno-squamoso NB: include aree di carcinoma con differenziazione ghiandolare e aree di carcinoma squamoso, quest'ultimo deve comprendere almeno il 25% del tumore	4.2 Carcinoma adeno-squamoso NB: include aree di carcinoma con differenziazione ghiandolare e aree di carcinoma squamoso, quest'ultimo deve comprendere almeno il 25% del tumore	8560/3*	8560/3*
4.3 Carcinoma mucinoso	4.3 Carcinoma mucinoso	8480/3	8480/3
4.4 Lipid-rich carcinoma NB: in questo caso, almeno il 50% delle cellule del tumore deve mostrare l'aspetto vacuolizzato	4.4 Lipid-rich carcinoma NB: in questo caso, almeno il 50% delle cellule del tumore deve mostrare l'aspetto vacuolizzato	8314/3	8314/3
4.5 Carcinoma a cellule fusate NB: incluso il carcinoma a cellule fusate con differenziazione squamosa. Necessaria IHC	4.5 Carcinoma a cellule fusate NB: incluso il carcinoma a cellule fusate con differenziazione squamosa. Necessaria IHC	8572/3*	8572/3*
4.6 Mioepitelioma maligno NB: cellule mioepiteliali pleomorfe, necessaria IHC per conferma, almeno due marcatori, tra vimentina, p63, citocheratine basali		8982/3*	/
4.7 Carcinoma mammario infiammatorio NB: NON è una tipologia istologica, ma clinico-patologica la cui	4.7 Carcinoma mammario infiammatorio NB: NON è una tipologia istologica, ma clinico-patologica la cui	8530/3	8530/3
		Codice da usarsi quando c'è chiara invasione dei linfatici	

caratteristica istologica è la presenza di emboli neoplastici nei vasi linfatici dermici, sia primari sia secondari	caratteristica istologica è la presenza di emboli neoplastici nei vasi linfatici dermici, sia primari sia secondari	dermici superficiali da parte di cellule neoplastiche di istotipo non caratteristico, con indicazione clinica	
5. Neoplasie mesenchimali maligne - sarcomi			
5.1 Osteosarcoma	5.1 Osteosarcoma	9180/3*	9180/3*
5.2 Condrosarcoma	5.2 Condrosarcoma	9220/3*	9220/3*
5.3 Fibrosarcoma	5.3 Fibrosarcoma	8810/3*	8810/3*
5.4 Emangiosarcoma	5.4 Emangiosarcoma	9120/3*	9120/3*
5.5 Altri sarcomi (Sarcoma NAS)	5.5 Altri sarcomi (Sarcoma NAS)	8800/3*	8800/3*
6. Carcinosarcoma	6. Carcinosarcoma	8980/3*	8980/3*
7. Iperplasia/displasia del capezzolo			
7.1 Melanosi della cute	7.1 Melanosi della cute	ND	ND
7.2 Iperplasia del capezzolo	7.2 Iperplasia del capezzolo	ND	ND
8. Neoplasie del capezzolo			
8.1 Neoplasie benigne associate al dotto	8.1 Neoplasie benigne associate al dotto		
8.1.1 adenoma duttale	8.1.1 adenoma duttale	8147/0*	8147/0*
8.1.2 adenoma papillare intraduttale	8.1.2 adenoma papillare intraduttale	8503/0	8540/0
8.2 Neoplasie maligne associate al dotto	8.2 Neoplasie maligne associate al dotto		
8.2.1 carcinoma duttale	8.2.1 carcinoma duttale	8147/3*	8147/3*
8.2.2 carcinoma papillare intraduttale	8.2.2 carcinoma papillare intraduttale	8503/3	8503/3
8.3 Carcinoma con infiltrazione epidermica (Paget-like disease)	8.3 Carcinoma con infiltrazione epidermica (Paget-like disease)	8540/3	8540/3

¹La maggior parte delle lesioni iperplastiche e displasiche non possiede un codice ICD-O (codice assegnato alle lesioni neoplastiche)

* in alcuni casi il codice ICD-O è stato assegnato anche se la nomenclatura è diversa, ma la descrizione morfologica corrisponde

/ entità non presente nella specie felina

Tabella2

Tab. 2. Criteri per l'assegnazione del grado istologico di malignità nei tumori mammari felini

Sistema di grading	Caratteristica	Punti								
EE; CS; MMEE; REE	A. formazione di tubuli	1-3	* HPF, (high power field = campo ad elevato ingrandimento). I campi sono selezionati alla periferia o nelle parti mitoticamente più attive del campione. Essi devono essere consecutivi ma se 3 campi consecutivi mostrano assenza di mitosi è necessario muoversi su un'area mitoticamente più attiva/periferica e cominciare nuovamente a valutare campi consecutivi							
EE (Elston and Ellis, 1991) CS	B. Pleomorfismo cellulare (nucleare e nucleolare)	1-3								
EE (Mills et al 2014); MMEE	B. Pleomorfismo nucleare	1-3								
EE; CS; MMEE; REE; Novel	C. Conta mitotica(mitosi per 10 HPF)		§ Microscopio, obiettivo, diametro del campo di visione in mm (field area in mm ²). La conta mitotica deve essere proporzionale al diametro del campo							
	<i>Campo standard di visione (area) Meuten 2016</i>	<i>CS Castagnaro et al, 1998</i>	<i>EE Elston and Ellis, 1991</i>	<i>EE Mills et al, 2014</i>	<i>MMEE Mills et al, 2014</i>	<i>REE Mills et al, 2014</i>	<i>Novel Mills et al, 2014</i>	<i>MMEE/REE Dagher et al, 2019</i>	<i>Novel Dagher et al, 2019</i>	
	0.55mm (0.237mm ²) [§]	ZeissAxioskop, 40x, 0.51 mm	Leitz Ortholux, 25x, 0.59 mm (0.274 mm ²) [§]	0.53mm	0.53mm	0.53mm	0.53mm	0.625 mm*	0.625 mm*	
	0-8	0-7	0-9	0-8	0-50	0-50	> 62	0-33	> 33	0
	9-17	8-14	10-21	9-16	51-70	51-70		34-66		1
	>17	>14	>19	>= 17	>= 71	>= 71		>=67		2
										3
REE	D. Forma nucleare<= 5% anormale 6-25% anormale >= 25% anormale									
Novel	D. Forma nucleare<= 5% anormale > 5% anormale									
REE; Novel	E. Invasione linfovascolare									
	assente									0
	presente									1

		Sopravvivenza media(mesi)			
Grado istologico di malignità (totale ottenuto sommando tutti i punti considerati nei vari sistemi di grading)	Totale	CS	MMEE	REE	Novel
Grade I (basso, ben differenziato)	3-5 (Novel)	36	27	29	
Grade II (intermedio, moderatamente differenziato)	6-7 (Novel)	18	14	12	31
Grade III (alto, poco differenziato)	8-9 (REE)	6	13		14
	8-10 (Novel)			5	
	1-3 (Novel)				8
Basso grado	0 (Novel Dagher et al., 2019)				
Alto grado	1-2-3 (Novel Dagher et al., 2019)				

Riferimenti

Castagnaro M, Casalone C, Bozzetta E, De Maria R, Biolatti B, Caramelli M. Tumour grading and the one-year post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. J Comp Pathol. 1998 Oct;19(3):263-75. PubMed PMID: 9807728.

Dagher E, Abadie J, Loussouarn D, et al. Feline Invasive Mammary Carcinomas: Prognostic Value of Histological Grading Vet Pathol. 2019;56:660-670.

Elston CW, Ellis IO. 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. 1991 Nov;19(5): 403-10. PubMed PMID: 1757079

Meuten DJ, Moore FM, George JW. Mitotic Count and the Field of View Area: Time to Standardize. Vet Pathol. 2016 Jan;53(1):7-9. doi: 10.1177/0300985815593349. PubMed PMID: 26712813.

Mills SW, Musil KM, Davies JL, Hendrick S, Duncan C, Jackson ML, Kidney B, Philibert H, Wobeser BK, Simko E. Prognostic value of histologic grading for feline mammary carcinoma: a retrospective survival analysis. Vet Pathol. 2015 Mar;52(2):238-49. doi: 10.1177/0300985814543198. Epub 2014 Jul 24. PubMed PMID:25060990.

Progetto grafico a cura di:

Paola Grimaldi

U.O. Comunicazione e U.R.P.

Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta



comunicazione@izsto.it
www.izsto.it

Photo credits:

@Victor Grabarczyk

@Krystian Tambur

@Mikhail Vasilyev

@Fabian Gieske

www.unsplash.com

