
Diagnosticul imagistic și de laborator al patologiei glandei mamare la cățea

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Doctorand **Iulia Maria Balaci**

Conducător de doctorat **Prof.univ. dr. DHC Ioan Groza**



1 STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Studiul bibliografic s-a concentrat pe evidențierea particularităților anatomiei, histologiei și fiziologiei glandei mamare care explic fiziopatologia afecțiunilor mamare, dar oferă și explicația fizică a imaginilor obținute prin tehnicile de imagistică medicală utilizate. Acesta a abordat formarea și dezvoltarea glandei mamare, morfologia și histologia glandei mamare, vascularizația și inervația acesteia, precum și fiziologia lactației. Ulterior au fost identificate principalele patologii care afectează glanda mamară în timpul lactației și înafara acesteia.

După stabilirea afecțiunilor mamare principale, au fost investigate mijloacele imagistice utilizate pentru diagnosticul acestora, studiul axându-se pe ecografie, radiologie, termografie, examenul prin computer tomograf și imagistica prin rezonanță magnetică. Această secțiune a dorit identificarea utilității, dar și a limitărilor, mijloacelor imagistice de diagnostic medical utilizate în patologia glandei mamare la câine.

O ultimă secțiune a studiului bibliografic s-a concentrat pe mijloacele matematice de analizare a imaginilor medicale ale tumorilor mamare, în special a imaginilor ecografice.

2 CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

2.1. SCOPUL CERCETĂRILOR

Astăzi metodele de examinare imagistică devin tot mai implicate în evaluarea stării de sănătate a animalelor de companie, însă ele nu cunosc în medicina veterinară răspândirea și utilitatea pe care o au în medicina umană, cel puțin la noi în țară.

Atât la noi în țară, cât și la nivel mondial, afecțiunile glandei mamare la câine reprezintă o parte importantă a patologiei acestei specii. Datorită asemănării foarte mari dintre diferitele formațiuni patologice, de multe ori se impune utilizarea metodelor complementare de diagnostic pentru a lua cele mai bune decizii terapeutice. Imagistica medicală se pretează pentru analizarea acestui segment anatomic, însă se remarcă nevoia existenței unei grile standardizate de diagnostic și a unor medici specializați pe acest domeniu pentru a putea obține rezultate maxime (Lucas, 2014).

Scopul acestei lucrări este de a evidenția aspectele imagistice caracteristice diferitelor leziuni întâlnite la nivelul glandei mamare la câine pentru a crește importanța diagnostică a investigațiilor imagistice efectuate asupra acestui organ, la nivel național. Acesta dorește să fie un studiu integrat, care combină examinarea clinică cu examinarea imagistică și, acolo unde este posibil, cu examenul de laborator. De asemenea se dorește oferirea unor referințe cercetătorilor din domeniul diagnosticului imagistic al afecțiunilor mamare canine, dar și pentru medicii veterinari clinicieni care se confruntă foarte des cu astfel de leziuni. Din acest motiv,

Diagnosticul imagistic al patologiei netumorale a glandei mamare canine
experimentele au fost adaptate astfel încât să fie apropiate de condițiile existente în clinicile veterinare pentru a crește gradul de aplicabilitate a rezultatelor în practica curentă.

2.2. MATERIALE ȘI METODE

Cercetările s-au realizat în perioada aprilie 2013-iunie 2015 în cadrul Clinicii de Patologia Reproducției a Facultății de Medicină Veterinară Cluj-Napoca și a patru clinici colaboratoare (Clinica FMV București și trei cabinete veterinare particulare din orașul Brașov) și februarie-mai 2015 în cadrul Spitalului Veterinar Universitar al Universității Murcia, Spania. Materialul biologic a fost reprezentat de câțele aflate în lactație sau prezentând semne clinice ale unei afecțiuni mamare în momentul venirii la consult.

Pentru fiecare animal a fost înregistrată anamneza și s-a efectuat un examen clinic conform fișei de examinare clinic conceput pentru acest studiu, fiind urmate de un consult prin cel puțin o tehnică de examen imagistic: ecografie, radiografie, termografie sau examen prin computer tomografie. De asemenea, imaginile ecografice ale formațiunilor tumorale mamare colectate cu ajutorul ecografului din dotarea clinicii de patologia reproducției a FMV Cluj-Napoca (Mydray DC3Vet) au fost analizate matematic în vederea diferențierii tumorilor. După efectuarea examenelor clinice au fost recoltate probe biologice, acolo unde a fost cazul, care au constat în probe de lapte în cazul lactațiilor fiziologice, a pseudolactațiilor și a mamitelor, respectiv probe de țesut tumoral în cazul tumorilor mamare.

Datele colectate au fost interpretate statistic și reprezentate grafic cu ajutorul programelor Microsoft Office Excel® cu add-onul Analisis Toolpack și Origin 8.5.1®. Analiza matematică a imaginilor s-a efectuat cu programul ImageJ® și plug-inul FracLac®.

2.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII

2.3.1. Organizarea loturilor experimentale

Pe parcursul studiului, 70 de câțele au corespuns criteriilor de includere în loturile experimentale prezentate anterior. Alte șase cățele cu afecțiuni ale glandei mamare au fost de asemenea consultate, însă au fost excluse din studiu deoarece proprietarii au refuzat recoltarea probelor biologice.

Dintre aceste animale, zece au fost sîntoase, șapte au avut lactație nervoasă, șase au fost diagnosticate cu mastoz polichistic, 16 cu mamite și 32 cu tumori mamare. De asemenea, șapte dintre acestea (10%) au prezentat două afecțiuni ale glandei mamare concomitent, fiind incluse în ambele categorii. Proportia fiecărei afecțiuni diagnosticate în rândul animalelor din acest studiu poate fi observată în Fig. 1. Patru animale au fost clinic sîntoase, însă examenele de laborator au identificat evoluția unei mamite subclinice.

Vârsta animalelor incluse în studiu a variat între 10 luni și 14 ani. Fig. 2 reprezintă distribuția fiecărei afecțiuni mamare în funcție de vîrstă. Se poate observa

c toate animalele diagnosticate cu lactație fiziologică au fost tinere (media de 4,3 ani). De asemenea, animalele diagnosticate cu mamită au avut preponderent vârstă mică, pe când tumorile mamare au fost observate în special la animalele bătrâne. Diagnosticarea lactației false și a mastozei polichistice s-a făcut la toate vârstele, uniform. Pentru toate afecțiunile investigate, mamelele cel mai des afectate au fost mamelele abdominale posterioare și inghinale.

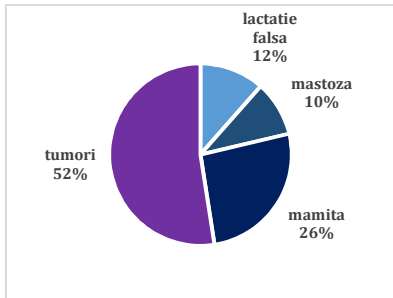


Fig. 1 Proportia afecțiunilor studiate în cadrul femelelor incluse în studiu

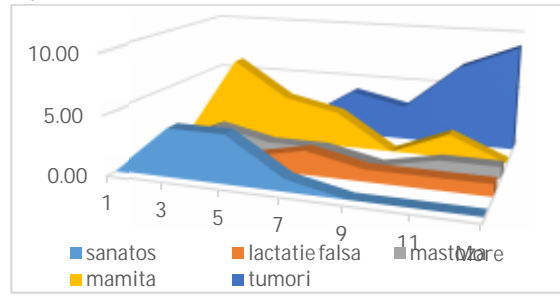


Fig. 2 Graficul frecvenței vârstei (ani) animalelor diagnosticate cu fiecare afecțiune

Principala patologie a glandei mamare diagnosticată a fost cancerul mamar, rezultat în concordanță cu literatura de specialitate (Lucas, 2014; Im et al., 2014; Grüntzig et al., 2015) care prezintă tumorile mamare ca afectând până la 50% dintre cetele necastrate. Literatura de specialitate nu oferă multe informații cu privire la incidența mastozelor și mamitelor, însă semnaleză evoluția lactației false la aproximativ 87% din populația cetelelor (Janssen, 1986). Incidența scăzută a acestor afecțiuni în rândul animalelor incluse în acest studiu poate fi explicată prin reticiența proprietarilor de a se prezenta la consultul veterinar dacă nu apar și alte complicații.

Creșterea abruptă a incidenței tumorilor mamare după vârsta de 9 ani este în concordanță cu datele din literatura de specialitate (Hellmen et al., 1993; Chang et al., 2009; Petrov et al., 2014). Cercetarea de față semnaleză evoluția mamitelor la vârste fragede, de multe ori încă de la prima lactație. Nu au fost identificate alte surse care să descrie vârsta medie a incidenței acestei afecțiuni. Incidența lactației false și mastozei polichistice nu a p ruit afectat de vârstă, probabil deoarece aceste afecțiuni sunt recurente, astfel că după un prim episod, pot fi diagnosticate la ciclurile sexuale ulterioare.

2.3.2. Diagnosticul ecografic în patologia netumorală a glandei mamare la cățea

Examenul ecografic a scos în evidență arhitectura caracteristică a glandei mamare sănătoase, imaginea fiind formată din piele, parenchim mamar și musculatura. Glandele mamare aflate în lactație nervoasă au prezentat caracteristici similare, neputând fi diferențiate ecografic. Mastoza polichistică a prezentat de asemenea aspecte caracteristice, fiind vizibile formațiuni chistice multiple la nivelul parenchimului mamar, cu vascularizație doar la nivel interchistic.

Mamelele inflamate nu au mai prezentat arhitectura descrisă anterior, fiind dificil sau imposibilă decelarea diferitelor țesuturi. Cetele diagnosticate cu mamită

Diagnosticul imagistic al patologiei netumorale a glandei mamare canine
 subclinic au prezentat aceleași aspecte. Un procent de 66% din cazuri au prezentat aspecte fiziologice la periferia glandei mamare, dar nu și în centrul acesteia. Doar 16,21% din mamelele inflamate au prezentat ecogenitatea țesutului sănătos, 38,7% fiind hipoecogene, iar 45,16% fiind hiperecogene. De asemenea, 74,19% au avut aspect heterogen. La nivelul a opt glande mamare (25,81%) au fost observate artefacte acustice: reverberanțe (75%), atenuare posterioară (12,5%) și întărire posterioară (12,5%). Artefactul de reverberanțe a fost asociat cu infecții cu bacterii Gram-. Vascularizația a fost absentă în 12,91% din cazuri, toate mamelele în cauză fiind diagnosticate cu mamită gangrenoasă.

Aspectele observate pentru glanda mamară sănătoasă sunt conforme cu cele din literatura de specialitate (Trasch et al., 2007). Mastoza polichistică s-a dovedit ușor de diagnosticat, însă atunci când leziunile sunt extinse, ea poate fi confundată cu formațiuni tumorale maligne sau benigne, similar cu rezultatele prezentate la femeie (Berg et al., 2003). Pierderea arhitecturii glandei mamare inflamate a fost semnalată de asemenea de literatura de specialitate (Trasch et al., 2007), însă unele aspecte observate în această cercetare au fost diferite de ceea ce prezintă alte studii. Nu s-a identificat nici un alt studiu care să descrie și să discute diagnosticarea mamitelor subclinice prin ecografie la cățe. Afectarea în special a zonei centrale a glandei mamare este în concordanță cu alte studii care prezintă principala cale de contaminare ca fiind cea ascendentă (Schäfer-Somi et al., 2003). Literatura de specialitate descrie scderea ecogenității parenchimului mamar în caz de mamită la cățe (Trasch et al., 2007), însă nu și creșterea acesteia. Hiperecogenitatea țesutului mamar a fost descrisă la alte specii, în special rumegătoare, atunci când evoluau mamite cronice (Santos et al., 2015). Mecanismele fiziopatologice ale mamitei cronice ar explica fizic apariția imaginii hiperecogene. Prezența reverberanțelor în imaginile ecografice ale mamelelor inflamate a fost semnalată anterior (Trasch et al., 2007), însă aceasta nu a fost asociată cu bacteriile responsabile de inflamație. Lipsa vascularizației de la nivelul glandei mamare inflamate s-a dovedit a fi un element care agravează prognosticul, fiind caracteristic mamitelor gangrenoase, așa cum prezintă și literatura de specialitate (Trasch et al., 2007).

2.3.3. Diagnosticul imagistic în tumorile mamare la cățe

În perioada cercetărilor au fost identificate și diagnosticate 32 de femele cu tumori mamare, dintre care 26 au îndeplinit condițiile de includere în studiu. Dintre acestea cinci au fost diagnosticate cu tumori benigne și 21 cu tumori maligne. Numărul total de tumori analizate a fost de 71, dintre care 5 benigne și 66 maligne.

Rezultatele obținute în urma examenului ecografic, pentru tumorile benigne și cele maligne, sunt redată în tabelul 1.

Tabel 1

Procentele observării parametrilor imagistici evaluați în cadrul celor două loturi

Caracteristic urmrit		Tumori benigne	Tumori maligne	Valoarea p
Număr tumori		5	66	
Forma	Oval	100%	42,42%	0,045*
	Sferic	0%	37,88%	

	Poliedric	0%	19,7%	
Forma marginii	Regulat	80%	53,3%	0,243
	Neregulat	20%	46,7%	
Claritatea marginii	Clar	100%	39,4%	0,008**
	Neclar	0%	60,6%	
Prezența capsulei		0%	12,12%	0,409
Invazivitate		0%	51,51%	0,026*
Ecogenitate	Hipoecogen	100%	84,84%	0,643
	Izoecogen	0%	9,1%	
	Hiperecogen	0%	6,06%	
Ecotextur	Mic	0%	3,04%	0,693
	Medie	100%	96,96%	
	Mare	0%	0%	
Omogenitate	Omogen	0%	21,22%	0,250
	Heterogen	100%	78,78%	
Artefacte acustice	Întârîre posterioară	100%	48,48%	0,184
	Întârîre posterioară cu conuri de umbră laterale	0%	24,24%	
	Con de umbră posterioară	0%	10,6%	
Prezența circulației		60%	57,57%	0,886
Distribuția vaselor de sânge ^e	Periferic	100%	84,22%	0,641
	Central	0%	2,63%	
	Central și periferic	0%	13,15%	
Abundența vaselor de sânge ^e	Mic	67%	36,84%	0,303
	Medie	0%	18,43%	
	Mare	33%	44,73%	
Calcificări intraneoplazice		0%	10,60%	0,443

^e % din numărul tumorilor vascularizate

*semnificativ statistic; ** distinct semnificativ statistic

Dintre elementele analizate, doar forma tumorii, claritatea marginii și caracterul invaziv au avut diferențe semnificative statistic între tumorile benigne și cele maligne. Cu toate acestea, nici unul dintre aceste elemente nu poate diferenția toate tumorile benigne de cele maligne, atunci când este considerat individual.

Procentul tumorilor maligne care au avut forme și margini regulate a fost mult mai ridicat în acest studiu față de literatura de specialitate (Gonzales et al., 1997; Nyman et al., 2006b; Ba tan et al., 2009), probabil deoarece multe dintre tumorile analizate au fost de dimensiuni mici, în primele stadii ale dezvoltării. Acest aspect exclude forma tumorii ca un parametru viabil de diferențiere, în special în cazul tumorilor de mici dimensiuni. Proportia tumorilor maligne cu aspect heterogen a fost similară cu cea raportată de alte studii, însă tumorile benigne au fost de asemenea heterogene. Vascularizația tumorilor a prezentat caracteristici contrare rezultatelor lui Nyman și colaboratorii din 2006 care considerau caracteristic în cazul tumorilor benigne prezența circulației centrale și în cazul celor maligne prezența celei periferice (Nyman et al., 2006a). Diferențele remarcate între aceste rezultate și literatura de specialitate pot fi explicate prin variabilitatea mare a tumorilor mamare și prin imposibilitatea stabilirii vârstei formațiunii tumorale.

O femeie cu o tumoră malignă a fost examinată de asemenea utilizând substanță de contrast SonoVue®. Imaginile obținute au scos mult mai bine în evidență heterogenitatea tumorii și aspectul limfocelular. Examenul radiologic sau prin computer tomografie fără substanță de contrast nu au adus informații suplimentare cu privire la caracterul formațiunii tumorale.

2.3.4. Diagnosticul termografic al tumorilor mamare canine

În urma efectuării termografiilor a ase animale clinic s n toate s-au putut observa variații mari ale temperaturii locale între mamele de pe același lanț mamar în cazul aceluiași animal, însă variații de sub un grad Celsius în cazul perechilor de mamele. Acest aspect a fost valabil și pentru limfocentrii axilari și cei inghinali. Rezultatele obținute pentru animalele diagnosticate cu tumori mamare pot fi observate în figura 3.

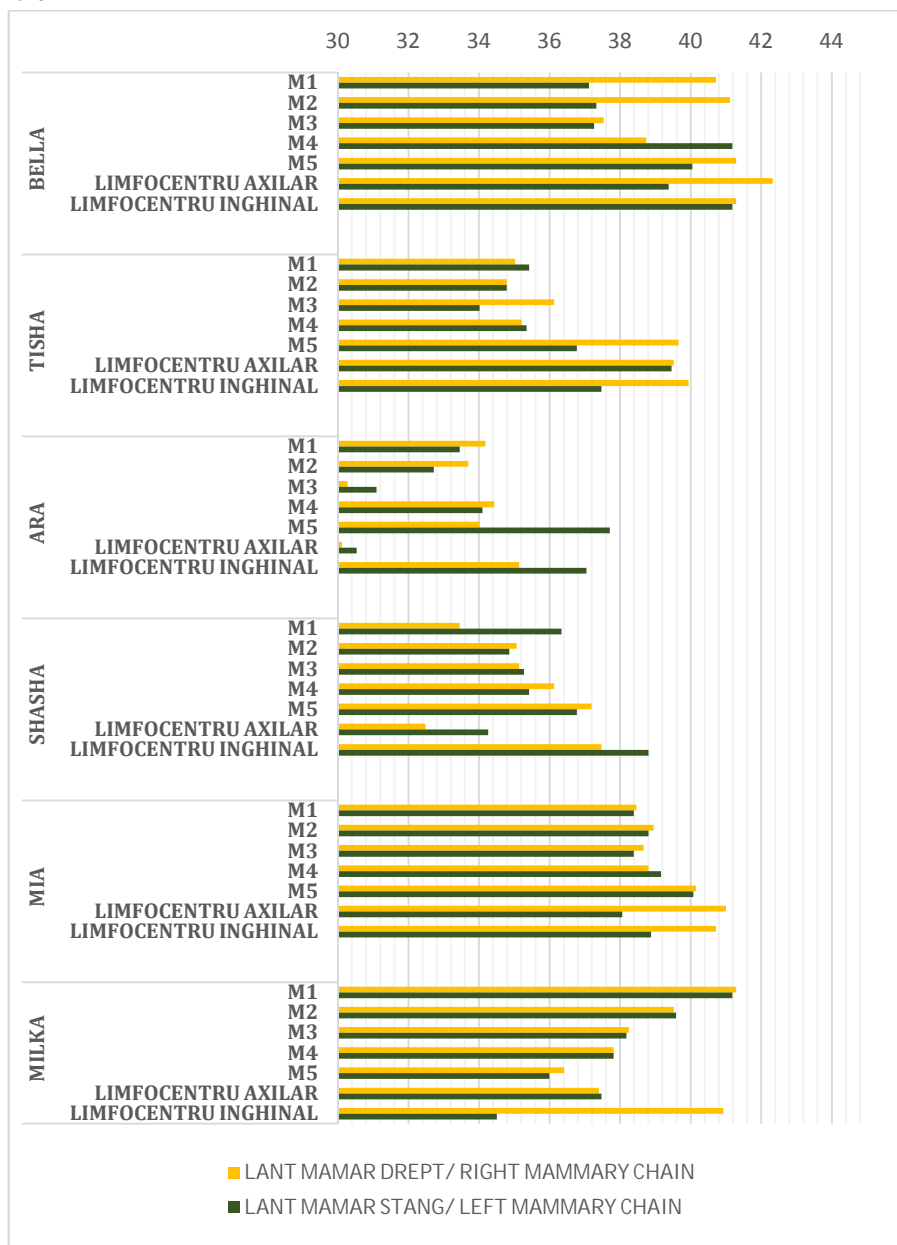


Fig. 3 Reprezentarea grafică a temperaturilor citite de la nivelul suprafeței mamelelor și a limfocentrilor axilari și inghinali pentru animalele diagnosticate cu tumori mamare

În toate cazurile, mamele care prezentau tumori mamare aveau temperatura de suprafață mai ridicată decât mama pereche de pe celălalt lanț mamar cu peste 1°C. Diferențele au fost evaluate prin compararea modulelor acestora, precum și prin calcularea mediei aritmetice și suma pătratelor diferențelor, parametrii care au fost semnificativi statistic. Aceste rezultate sunt în conformitate cu literatura de specialitate (Mocanu și Micl u , 2005).

2.3.5. Analiza computerizată a imaginilor ecografice ale tumorilor mamare

Au fost analizate 12 imagini reprezentând tumori benigne și 44 reprezentând tumori maligne, toate efectuate cu același ecograf și aceleași reglaje ale imaginii. Valorile medii obținute prin analiza matematică a imaginilor pentru cele două tipuri de tumori sunt redată în tabelul 2.

Tabel 2

Valorile medii ale parametrilor matematici utilizați pentru analiza imaginilor ecografice

Caracteristică	Tumori benigne	Tumori maligne	Valoarea p
Lungime (cm)	1,00	2,66	<0,001
Lățime (cm)	0,56	1,49	0,001
Arie (cm ²)	0,54	3,24	0,003
Media nuanțelor de gri	30,09	37,71	0,144
Deviația standard a nuanțelor de gri	15,38	19,22	0,032
Dimensiunea fractal	1,13	1,25	<0,001
Lacunaritatea	0,11	0,16	0,079

Deși doar doi parametri nu au fost semnificativi statistic pentru diferențierea tumorilor benigne de cele maligne, nici unul dintre acestea nu a reușit diferențierea completă a tumorilor, deoarece intervalele de variație a celor două tipuri de tumori se întrep-trund. Din acest motiv s-a dorit observarea relației dintre acești parametri și posibilitatea de a fi folosiți împreună pentru punerea unui diagnostic. Astfel, s-a optat pentru efectuarea unei regresii logistice binomiale multiple care să includă aria tumorii (x_1), deviația standard a nuanțelor de gri (x_2), dimensiunea fractal (x_3) și lacunaritatea (x_4). Ecuația care definește cel mai bine relația acestora în punerea diagnosticului este:

$$y = -606,1039 + x_1 * 53,1883676 + x_2 * 6,921819617 + x_3 * 309,8021732 + x_4 * 663,4483074$$

După aplicarea acestei formule cele două loturi s-au diferențiat complet, tumorile benigne având valori negative, iar cele maligne valori pozitive, rezultatele fiind foarte semnificative statistic ($p < 0,001$). Nu s-au identificat studii similare efectuate pe tumori mamare canine, însă rezultatele au fost comparate cu cercetările efectuate în domeniul cancerului de sân, care au identificat de asemenea dimensiunea fractal, lacunaritatea și variația histogramei ca elemente de diferențiere a tumorilor (Shi et al., 2010).

2.3.6. Concluzii și recomandări

Rezultatele cercetărilor prezentate anterior permit crearea unei viziuni globale asupra subiectului, evidențiindu-se următoarele concluzii:

- cele mai importante afecțiuni mamare canine din punct de vedere a incidenței sunt tumorile mamare, fiind urmate de mamite;
- examenul ecografic este ușor de folosit și oferă informații importante cu privire la aspectul parenchimului mamar aflat în lactație și a formațiunilor tumorale mamare;
- glanda mamară nu prezintă o arhitectură precisă compusă din piele, esut glandular, fascie și esut muscular, care se pierde în momentul evoluției unei inflamații, inclusiv subclinice;
- examenul ecografic în modul B s-a dovedit eficient în diagnosticarea și diferențierea mamitelor cronice canine de mamitele acute;
- lipsa circulației sanguine de la nivelul parenchimului inflammat este indicator al necrozării acestuia, fiind un indicator de rău augur;
- forma tumorii, claritatea marginii și caracterul invaziv al acestora sunt caractere semnificative statistic de diferențiere a tumorilor benigne de cele maligne;
- atunci când este corelat cu examenul clinic și alte examene de laborator, termografia este o metodă imagistică utilă în evaluarea evoluției leziunilor tumorale și a reacțiilor limfocentriilor;
- diferențele de temperatură dintre cele două lanțuri mamare, citite prin termografie, exprimate individual, ca medie aritmetică sau ca sumă a partidelor, sunt cel mai bun indicator al evoluției unei leziuni tumorale;
- ecuația $y = -606,1039 + \text{arie} * 53,1883676 + \text{deviație standard a nuanțelor de gri} * 6,921819617 + \text{dimensiune fractal} * 309,8021732 + \text{lacunaritate} * 663,4483074$ definește cel mai exact corelația dintre parametri analizați;
- utilizând formula regresiei au putut fi diferențiate complet cele două loturi ale experimentului.

Recomandări

Recomandăm utilizarea ecografiei ca examen de screening a tuturor femelelor aflate în lactație pentru diagnosticarea rapidă a afecțiunilor glandei mamare, înainte de afectarea produșilor de concepție sau a femelei.

Recomandăm utilizarea termografiei ca metodă complementară în diagnosticarea și monitorizarea leziunilor tumorale mamare la cățea. Ca indicator al leziunilor recomandăm utilizarea diferențelor de temperatură dintre perechile de mamele ale aceluiași animal.

Recomandăm efectuarea unui studiu care să calculeze sensibilitatea, specificitatea, valoarea predicției pozitive și valoarea predicției negative a ecuației regresiei obținute în acest studiu.

BIBLIOGRAFIE

1. LUCAS XIOMARA, 2014, Patología y farmacología mamaria, în Medicina y Cirugia del Sistema Endocrina y de la Reproduccion, *Ponencias y Comunicaciones, Madrid 13-15 de Marzo*,
2. IM, K. S., KIM, N. H., LIM, H. Y., KIM, H. W., SHIN, J. I., SUR, J. H., 2014, Analysis of a new histological and molecular-based classification of canine mammary neoplasia. *Veterinary Pathology Online*, 51(3), 549-559.
3. GRÜNTZIG, K., GRAF, R., HÄSSIG, M., WELLE, M., MEIER, D., LOTT, G., D. ERNI, N. S. SCHENKER, F. GUSCETTI, G. BOOK, K. AXHAUSEN, S. FABRIKANT, G. FOLKERS POSPISCHIL, A., 2015, The Swiss Canine Cancer Registry: A Retrospective Study on the Occurrence of Tumours in Dogs in Switzerland from 1955 to 2008. *Journal of comparative pathology*, 152(2), 161-171.
4. JANSSENS, L. A., 1986, Treatment of pseudopregnancy with bromocriptin, an ergot alkaloid. *The Veterinary record*, 119(8), 172-174.
5. HELLMÉN, E., BERGSTRÖM, R., HOLMBERG, L., SPÅNGBERG, I. B., HANSSON, K., LINDGREN, A., 1993, Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Veterinary Pathology Online*, 30(1), 20-27.
6. CHANG, C. C., TSAI, M. H., LIAO, J. W., CHAN, J. P. W., WONG, M. L., CHANG, S. C., 2009, Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4), 391-396
7. PETROV, E. A., ILIEVSKA, K., TROJACANEC, P., CELESKA, I., NIKOLOVSKI, G., GJUROVSKI, I., & DOVENSKI, T., 2014, Canine Mammary Tumours-Clinical Survey. *Macedonian Veterinary Review*, 37(2), 129-134.
8. TRASCH K, WEHREND A, BOSTEDT H., 2007, Ultrasonographic description of canine mastitis. *Vet Radiol Ultrasound*;48(6):580-4
9. BERG, W. A., CAMPASSI, C. I., IOFFE, O. B., 2003, Cystic lesions of the breast: sonographic-pathologic correlation 1. *Radiology*, 227(1), 183-191.
10. SCHÄFER SOMI, S., SPERGSEER, J., BREITENFELLNER, J., AURICH, J. E., 2003, Bacteriological status of canine milk and septicaemia in neonatal puppies—a retrospective study. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 50(7), 343-346.
11. SANTOS, V. J. C., SIMPLÍCIO, K., SANCHEZ, D., COUTINHO, L., TEIXEIRA, P., BARROS, F., ALMEIDA V, RODRIGUES L, BARTLEWSKI P, OLIVEIRA M, FELICIANO M, VICENTE, W., 2015, B Mode and Doppler Sonography of the Mammary Glands in Dairy Goats for Mastitis Diagnosis. *Reproduction in Domestic Animals*
12. NYMAN HT, KRISTENSEN AT, LEE MH, MARTINUSSEN T, MCEVOY FJ, 2006a, Characterization of canine superficial tumors using gray-scale B mode, color flow mapping, and spectral doppler ultrasonography-A multivariate study. *Vet Radiol Ultrasound*, 47, 192-198;
13. NYMAN, H. T., NIELSEN, O. L., MCEVOY, F. J., LEE, M. H., MARTINUSSEN, T., HELLMÉN, E., & KRISTENSEN, A. T., 2006b, Comparison of B-mode and Doppler ultrasonographic findings with histologic features of benign and malignant mammary tumors in dogs. *American journal of veterinary research*, 67(6), 985-991
14. GONZALEZ, D. B. A., GARCIA, F. P., MAYENCO, A. A., SANCHEZ, D. L. M. M., 1997, Ultrasonographic imaging of canine mammary tumours. *The Veterinary Record*, 143(25), 687-689.

Diagnosticul imagistic al patologiei netumorale a glandei mamare canine

15. BA TAN, A., ÖZENÇ, E., YA CI, . P., ACAR, D. B., 2009, Ultrasonographic evaluation of mammary tumors in bitches. *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine, University of Kafkas, Kars (Turkey)*.
16. MOCANU J., MICL U I., 2005, Importan a termografiei digitale în infraro u în cancerul mamar la carnivore, *Revista Română de oncologie comparată și transfer tehnologic Editura Ceres, nr. 10, ISSN 1584-6547, pag.710-714*
17. SHI, X., CHENG, H. D., HU, L., JU, W., TIAN, J., 2010, Detection and classification of masses in breast ultrasound images. *Digital signal processing,20(3), 824-836*.