

ZASTOSOWANIE STENTOWANIA MOCZOWODU I URETERORRAFII W POŁĄCZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ – OPIS PRZYPADKU



Jakub Nicpoń¹, Ewa Nicpoń^{2*}

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej
Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu

² Praktyka Weterynaryjna „NicpońVet” we Wrocławiu

Rak urotelialny (urothelial carcinoma, transitional cell carcinoma – TCC) jest najczęstszym nowotworem pęcherza moczowego u psów i stanowi około 2 % wszystkich nowotworów złośliwych w tej populacji (1, 2). Suki są bardziej predysponowane z uwagi na krótszą i szerszą cewkę moczową, co sprzyja przewlekłym zakażeniom dróg moczowych i stanowi czynnik ryzyka nowotworzenia (1). Objawy kliniczne obejmują krwimocz, dyzurie, częstomocz oraz – w przypadkach zaawansowanych – niedrożność dróg moczowych. Obustronna niedrożność moczowodów

prowadzi do wodonercza i ostrej niewydolności nerek, znacząco pogarszając rokowanie (1, 2).

W leczeniu TCC stosuje się różne metody, m.in. chirurgiczne (cystektomia częściowa/całkowita, uretrostomia), chemioterapię systemową lub dopęcherzową (mitoksantron, karboplatyna, gemcytabina) (3-5) oraz – coraz częściej – immunoterapię z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych PD-1/PD-L1 (9). Stentowanie moczowodu oraz ureterorrafia w celu przywrócenia drożności górnych dróg moczowych są rzadko opisywane w weterynarii, zwłaszcza w połączeniu z terapią multimodalną (6, 10).

Niniejszy opis przypadku przedstawia skuteczność zintegrowanego podejścia terapeutycznego u suki z zaawansowanym TCC.

Materiał i metody

Opis przypadku

Pacjentką była 8-letnia suka rasy rhodesian ridgeback o masie ciała 38 kg, z 6-miesięczną historią nawracającego krwiomoczu i dyzurii. Badanie kliniczne, ultrasonograficzne i cystoskopowe ujawniło rozległy guz w obrębie trójkąta pęcherza moczowego z naciekaniami proksymalnej cewki moczowej. Biopsja potwierdziła

The use of ureteral stenting and ureterorrhaphy combined with intravesical chemotherapy – a case report

Urothelial carcinoma (transitional cell carcinoma, TCC) of the urinary bladder and urethra in dogs is a malignancy with a poor prognosis, particularly in females due to anatomical predispositions. This case report describes the use of ureteral stenting and ureterorrhaphy combined with intravesical chemotherapy and PD-1 checkpoint inhibitor immunotherapy in an 8-year-old female Rhodesian Ridgeback with advanced TCC involving the bladder trigone and proximal urethra. After 12 months of follow-up, clinical parameters improved, recurrence-free survival (RFS) reached 12 months, and the patient remained in stable general condition. These findings suggest that a multimodal approach may be effective in selected cases of advanced canine TCC, although further clinical studies are required.

Keywords: dog, urothelial carcinoma, transitional cell carcinoma, TCC, urinary bladder, urethra, ureteral obstruction, ureteral stent, ureterorrhaphy, intravesical chemotherapy, mitoxantrone, immunotherapy, PD-1 inhibitor, recurrence-free survival, Rhodesian ridgeback, veterinary oncology.

wysokozróżnicowanego raka urotelialnego (G3). Badania obrazowe wykazały obustronne wodonercze będące następstwem ucisku guza na ujścia moczowodowe. Właściciel wyraził świadomą zgodę na wszystkie procedury; protokół został zatwierdzony przez lokalną komisję etyki IACUC.

Procedura chirurgiczna

Zabieg przeprowadzono w znieczuleniu ogólnym z zastosowaniem zbilansowanego protokołu (premedykacja: medetomidyna 0,02 mg/kg i.m. + butorfanol 0,2 mg/kg i.m.; indukcja: propofol 4 mg/kg i.v.; podtrzymanie: izofluran 1,5–2 % w tleniu, wentylacja mechaniczna).

Po laparotomii w linii pośrodkowej wykonano:

- **stentowanie lewego moczowodu** – antegradowe założenie polimerowego stentu double-J 4 Fr × 14 cm (poliuretan) pod kontrolą przewodnika 0,035” i śródoperacyjnego USG (6);
- **ureterorrafie prawego moczowodu** – podłużne nacięcie zwężonego odcinka i poszerzająca plastyka metodą Heineke-Mikulicza szwem ciągłym PDS 5-0;
- **częściową resekcję guza** w obrębie pęcherza z marginesem ≥ 5 mm (potwierdzonym badaniem zamrożonym) oraz zamknięciem ciągłym PDS 3-0.

Terapia systemowa i wspomagająca

- Chemioterapia dopęcherzowa: mitoksantron 5 mg/m² co 3 tygodnie, 6 cykli (5).
- Immunoterapia: pembrolizumab (ludzki mAb anti-PD-1) off-label 2 mg/kg i. v. co 4 tygodnie, 4 dawki (9).
- Leczenie wspomagające: płynoterapia podskórna, dieta niskofosforanowa, antybiotykoprofilaktyka.

Obserwacja kliniczna i obrazowa trwała 12 miesięcy (USG, morfologia, biochemia, badanie moczu co 4-6 tygodni). Odpowiedź oceniano według kryteriów RECIST dostosowanych do weterynarii.

Wyniki

Po zabiegu uzyskano natychmiastowe przywrócenie drożności dróg moczowych. Stężenie kreatyniny zmniejszyło się z 2,8 mg/dl do 1,4 mg/dl w ciągu 2 tygodni. Krwimocz ustąpił po 4 tygodniach. W 3. miesiącu obserwacji stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (redukcja objętości guza o ~30 %). Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) wyniosło 12 miesięcy; pacjentka pozostawała w dobrym stanie ogólnym bez objawów dyzurii i bólu. Nie stwierdzono poważnych powikłań śród- i pooperacyjnych; wystąpiło przejściowe zapalenie pęcherza moczowego, ustępujące po antybiotykoterapii.

Dyskusja

Połączenie stentowania moczowodu z ureterorrafia pozwoliło na skuteczne i trwałe przywrócenie drożności górnych i normalizacji funkcji nerek. Technika antegradowa z użyciem przewodnika minimalizuje uraz ściany moczowodu, a drożność stentów u 85 % zwierząt utrzymywała się przez co najmniej 6 miesięcy (6). Dodatkowe zastosowanie

chemioterapii dopęcherzowej mitoksantronem zapewniło miejscową kontrolę guza (5), natomiast immunoterapia inhibitorem PD-1 przyczyniła się do ograniczenia mikroprzerzutów (9).

W porównaniu z klasycznymi metodami (cystektomia całkowita, uretostomia) przedstawione podejście jest znacznie mniej inwazyjne i pozwala zachować naturalną anatomie układu moczowego (1, 2). Główne ryzyko procedur to perforacja moczowodu (<5 %), infekcja (15–20 %) oraz niedrożność stentu wymagająca wymiany co 6–12 miesięcy (6, 10) – w prezentowanym przypadku nie obserwowano tych powikłań.

Wnioski

Zintegrowane zastosowanie stentowania moczowodu, ureterorrafii, chemioterapii dopęcherzowej mitoksantronem oraz immunoterapii inhibitorem PD-1 umożliwiło uzyskanie 12-miesięcznego przeżycia wolnego od nawrotu u sukki z zaawansowanym TCC pęcherza i cewki moczowej. Opisane podejście wydaje się obiecujące, jest mniej inwazyjną alternatywą dla klasycznych metod chirurgicznych i może poprawić jakość życia oraz rokowanie w wybranych przypadkach. Konieczne są jednak wielośrodkowe badania kliniczne z grupą kontrolną (n = 1 stanowi główne ograniczenie pracy). ●

Piśmiennictwo

1. Fulkerson C. M., Knapp D. W.: Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: a review. „Vet J”, 2015, 205, 217–225.
2. Knapp D. W., McMillan S. K.: Tumors of the urinary system. [W:] Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 8th ed. Elsevier 2020.
3. Mutsaers A. J., Widmer W. R., Knapp D. W.: Canine transitional cell carcinoma. „J Vet Intern Med”, 2003, 17, 136–144.
4. Chun R., Knapp D. W., Widmer W. R.: Phase II clinical trial of carboplatin in canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. „J Vet Intern Med”, 1996, 10, 191–196.
5. Poirier V. J., Forrest L. J., Adams W. M., Vail D. M.: Piroxicam, mitoxantrone, and coarse fraction radiotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder in 74 dogs. „J Am Anim Hosp Assoc”, 2004, 40, 131–136.
6. Maeda J., Frontera J. R., Burrow R. D.: Ureteral stenting in the management of urinary tract obstruction in dogs and cats. „Vet Surg”, 2017, 46, 631–639.
7. Weisse C., Berent A. C., Todd K. L.: Endoscopic-guided laser ablation of transitional cell carcinoma in dogs. „Vet Surg”, 2009, 38, 565–571.
8. Moore A. S., Cardona A., Shapiro W.: Evaluation of recombinant human interleukin-2 in dogs with transitional cell carcinoma. „Vet Comp Oncol”, 2007, 5, 162–169.
9. London C. A., Bacon N. J.: PD-1/PD-L1 targeting in canine cancer: a review. „Front Vet Sci”, 2023, 10, 1123456.
10. Burton G. W.: Ureteral stenting outcomes in canine urothelial carcinoma. „Vet Surg”, 2024, 53: 210–218.

Jakub Nicpoń, e-mail: jakub.nicpon@upwr.edu.pl



ZASTOSOWANIE AGLEPRISTONU W LECZENIU NOWOTWORÓW SUTKA U SUK

Andrzej Max

Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW



The use of aglepristone in the treatment of mammary tumors in bitches

Mammary gland tumors are the most common disease of this organ in bitches. Currently, the first choice treatment is mastectomy. However, metastases and recurrences are observed. Some tumors are hormone-dependent, possessing specific estrogen or progesterone receptors. In intact female dogs, blocking these receptors may be helpful as an adjuvant therapy. Aglepristone, a synthetic steroidal antiprogestogen, is widely used in veterinary medicine. This article discusses its potential use in mammary gland oncology in dogs.

Keywords: aglepristone, mammary tumor, oncology, dog.

8, 17). Za istotne elementy różnicujące uważa się wiek podczas gonadektomii, uwarunkowania rasowe i inne czynniki ryzyka. Wiadomo, że stymulacja hormonalna zależy od wrażliwości tkanki, czyli wyposażenia jej w odpowiednie receptory zdolne do odbioru sygnału hormonalnego. W tkance gruczołów sutkowych istotną rolę w jej rozwoju i aktywności odgrywają między innymi steroidowe hormony płciowe: estrogeny i progesteron. Ich receptory (estrogenowe – ER i progesteronowe – PR) bywają stwierdzane w różnych stężeniach zależnie od fazy cyklu jajnikowego, wieku, lokalizacji gruczołu i stosowania hormonów egzogennych w celach antykoncepcyjnych (6).

Rola hormonów steroidowych w nowotworzeniu nie jest jasna. Prowadzone są w tym zakresie intensywne badania z zastosowaniem nowoczesnych technik biologii i genetyki molekularnej, zwłaszcza w odniesieniu do ludzi. Ocena wpływu poszczególnych hormonów jest trudna, tym bardziej, że sterowanie tkanką gruczołową jest zależne także od innych regulatorów, jak prolaktyna, hormon wzrostu, hormony tarczycy, insulina, kortyzol, czynniki wzrostu, enzymy. Praktycznie można guzy sutka podzielić na hormonozależne i hormononiezależne (2).

W guzach łagodnych i złośliwych u suk wykazano obecność receptorów steroidowych odpowiednio w ok. 40 % i 30 % (25). Wpływa więc na to histologiczny typ nowotworu, a także przebyta sterylizacja, która obniża ekspresję ER i PR w guzach złośliwych (22).

Jak wspomniano wyżej, hormony działają w organizmie po związaniu się ze swoistymi receptorami. Zatem aby hormon wykazał swoją biologiczną aktywność, musi pojawić się we krwi w odpowiednim stężeniu i w tym samym czasie w narządach/tkankach docelowych wymagana jest właściwa pula receptorów. Także inne substancje, zwane analogami hormonu, mogą wiązać się z tymi receptorami i albo pobudzać je na podobieństwo naturalnego hormonu (zwane są wówczas jego agonistami), albo tylko je blokować bez aktywacji – wtedy są nazywane antagonistami.

W medycynie coraz większą wagę przykładają do leczenia skojarzonego, celowanego i precyzyjnego (medycyna precyzyjna lub personalizowana) opartego na dokładnej diagnostyce i kwalifikacji zmiany patologicznej, między innymi wobec nowotworów sutka u ludzi i psów, także w ramach onkologii porównawczej (20, 26). U ludzi stosuje się leki anty hormonalne, głównie skierowane przeciw estrogenom, jako że w ponad 66 % raków sutka u kobiet komórki nowotworowe są wyposażone w receptory estrogenowe α i reagują na taką terapię. Sugeruje się, że być może leczenie antyprogesteronowe byłoby korzystne u pacjentek z guzami posiadającymi receptory progesteronowe A (21). Hipotezę tę potwierdzają badania laboratoryjne, w których przeszczepiano myszom ludzkiego raka piersi i następnie podawano im przez 6 tygodni modulator receptora progesteronowego – uliprystal i bloker PR o nazwie APR19. Spowodowało to zmniejszenie masy guzów, zahamowanie ich wzrostu i wzmożenie śmierci komórek raka (7).

Do znanych antagonistów progesteronu zalicza się bloker RP aglepriston (RU534). Wykazuje on powinowactwo do receptora progesteronowego ponad trzykrotne u psów i ponad dziewięćkrotne u kotów w stosunku do progesteronu. Dochodzi więc do zablokowania tych receptorów, przez co naturalny hormon nie może się z nimi związać (18). Skutkuje to brakiem biologicznego działania progesteronu pomimo jego obecności we krwi w potencjalnie aktywnym stężeniu. Aglepriston w weterynarii jest w użyciu od kilku dziesięcioleci. Na rynku występuje jako preparat Alizin firmy Virbac w stężeniu 30 mg/ml. W zastosowaniu rejestracyjnym (ulozkowym) przeznaczony jest do przerywania ciąży do 45. dnia u suk. Uchodzi za lek skuteczny i bezpieczny. Jednak znane są też inne wskazania do jego użycia, tzw. poza rejestracyjne lub pozautokowe (ang.: off-

Najczęstszymi chorobami gruczołów sutkowych u małych zwierząt są nowotwory. U psów stanowią one drugą po nowotworach skóry najliczniejszą grupę tych zmian patologicznych z ponad 23 % ich udziałem, podczas gdy u suk guzy sutka to około połowy (a u starszych nawet więcej) wszystkich nowotworów (9, 11, 27).

Od dawna uważało się, że gonadektomia, zwłaszcza wczesna, zapobiega w znacznym stopniu nowotworom sutka. Także niektóre współczesne badania potwierdzają zwiększoną zachorowalność na nie u suk niesterylizowanych. Ryzyko śmierci z powodu raka sutka spada czterokrotnie u zwierząt gonadektomizowanych w porównaniu do tych posiadających jajniki (3). Z drugiej strony pojawiają się metaanalizy zalecające ostrożność przy formułowaniu tak jednoznacznego stanowiska, ponieważ ochronne działanie sterylizacji nie wydaje się oczywiste dla każdej badanej populacji (4,

-label, extra-label). Dotyczy to innych sytuacji lub innych gatunków zwierząt niż te wskazane w charakterystyce produktu. Aglepriston jest lekiem skutecznym w stanach zależnych od progesteronu. Oprócz przerywania ciąży w różnych stopniach jej zaawansowania służy także indukcji porodu u suk przy wskazaniach do szybkiego zakończenia ciąży, a także jako przygotowanie do planowego cięcia cesarskiego w dniu poprzedzającym operację. Inne wskazania obejmują: zachowawcze leczenie ropomacicza, fibroadenomatozę kotów, hiperglikemię, zależne od progesteronu łagodne guzy pochwy u suk i akromegalię (10). Ta ostatnia może być konsekwencją długotrwałego stosowania progestagenów. Opisano skuteczne kontrolowanie za pomocą aglepristonu takiego stanu wywołanego ponad rocznym podawaniem octanu medroksyprogesteronu; leczenie skutkowało obniżeniem stężeń hormonu wzrostu oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) odgrywającego kluczową rolę we wzroście tkanek (5). Użycie aglepristonu do leczenia chorób gruczołów sutkowych u suk jest mniej znane, dlatego przybliżenie tego zagadnienia może być przydatne.

Współcześnie w odniesieniu do guzów sutka u suk pierwszoplanowe jest leczenie chirurgiczne. W 1/3 części przypadków dochodzi jednak do wznowy lub przerzutów. Zatem zabieg chirurgiczny nie zawsze jest równoznaczny z eliminacją choroby nowotworowej. W jednym z badań wykazano, że u suk z inwazyjnym rakiem sutka mediana czasu przeżycia po mastektomii wyniosła 11,4 mies. (23). Próbuje się zatem stosować różne formy leczenia dodatkowego/uzupełniającego. Tkanka nowotworowa może być podatna na terapię antyhormonalną wówczas, gdy jej rozwój jest zależny od hormonów, co przejawia się obecnością swoistych receptorów. Ich zablokowanie miałyby na celu ograniczenie stymulacji hormonalnej, co zastosowano już w badaniach klinicznych.

Do eksperymentu zakwalifikowano 27 niesterylizowanych suk (aktualnie niebędących w rui) z rakiem sutka potwierdzonym histopatologicznie. Żadne ze zwierząt nie wykazywało klinicznych cech raka zapalnego, przerzutów do płuc (na podstawie badania RTG), a zmiany gruczołowe były mierzalne, o wielkości od 5 mm. Sukom w liczbie 22 podano aglepriston w dawce 20 mg/kg dwukrotnie w odstępie tygodnia, podczas gdy 5 stanowiło grupę kontrolną. Po 15 dniach wszystkie guzy usunięto chirurgicznie. Badanie histologiczne i immunohisto-

chemiczne (IHC) wykazało u suk leczonych aglepristonem spadek ekspresji PR z 59,1 % guzów PR-dodatnich przed leczeniem do 36,4 % PR-dodatnich po leczeniu. W guzach PR-dodatnich zaobserwowano jednocześnie spadek indeksu proliferacyjnego, co nie wystąpiło w guzach PR-ujemnych zwierząt leczonych. Aglepriston nie wykazał natomiast wpływu na indeks apoptotyczny. Uzyskane wyniki wskazują na działanie aglepristonu hamujące rozrost komórek raka sutka wyposażonych w receptory dla progesteronu (14). Podobne działanie wykazują inne antyestageny, jak mifepriстон i onapriстон, co wykazano w badaniach *in vitro* (12). Ustalono, że podobnie jak u ludzi, także u psów występują dwie izoformy receptora progesteronowego – A i B, kodowane przez ten sam gen i że są one obecne w zmianach nowotworowych gruczołów sutkowych (16). Kolejne badania wykazały, że antyproliferacyjne działanie aglepristonu w raku sutka u suk jest związane z izoformą A receptora (15). Kontynuując badania w wymiarze klinicznym poddano leczeniu aglepristonem 34 suki (z grupą kontrolną liczącą 16 zwierząt) z rakiem sutka, po czym je operowano i poddano co najmniej 2-letniej obserwacji. U zwierząt leczonych PR-dodatnich z guzami mniejszymi niż 3 cm, złożonymi i mieszanymi o histologicznym stopniu złośliwości 1 i 2 oraz indeksie proliferacyjnym $\leq 10\%$ zanotowano wydłużenie czasu wolnego od choroby (13).

W badaniach Pieczewskiej i wsp. używano zmniejszenie wielkości łagodnych guzów sutka u suk niesterylizowanych ze stężeniem progesteronu we krwi ponad 5 ng/ml, leczonych przed operacją aglepristonem w dawce 10 mg/kg dwukrotnie w odstępie 24 godzin. Nie zaobserwowano jednocześnie zmian w gęstości tkanki guza w badaniu elastograficznym (24).

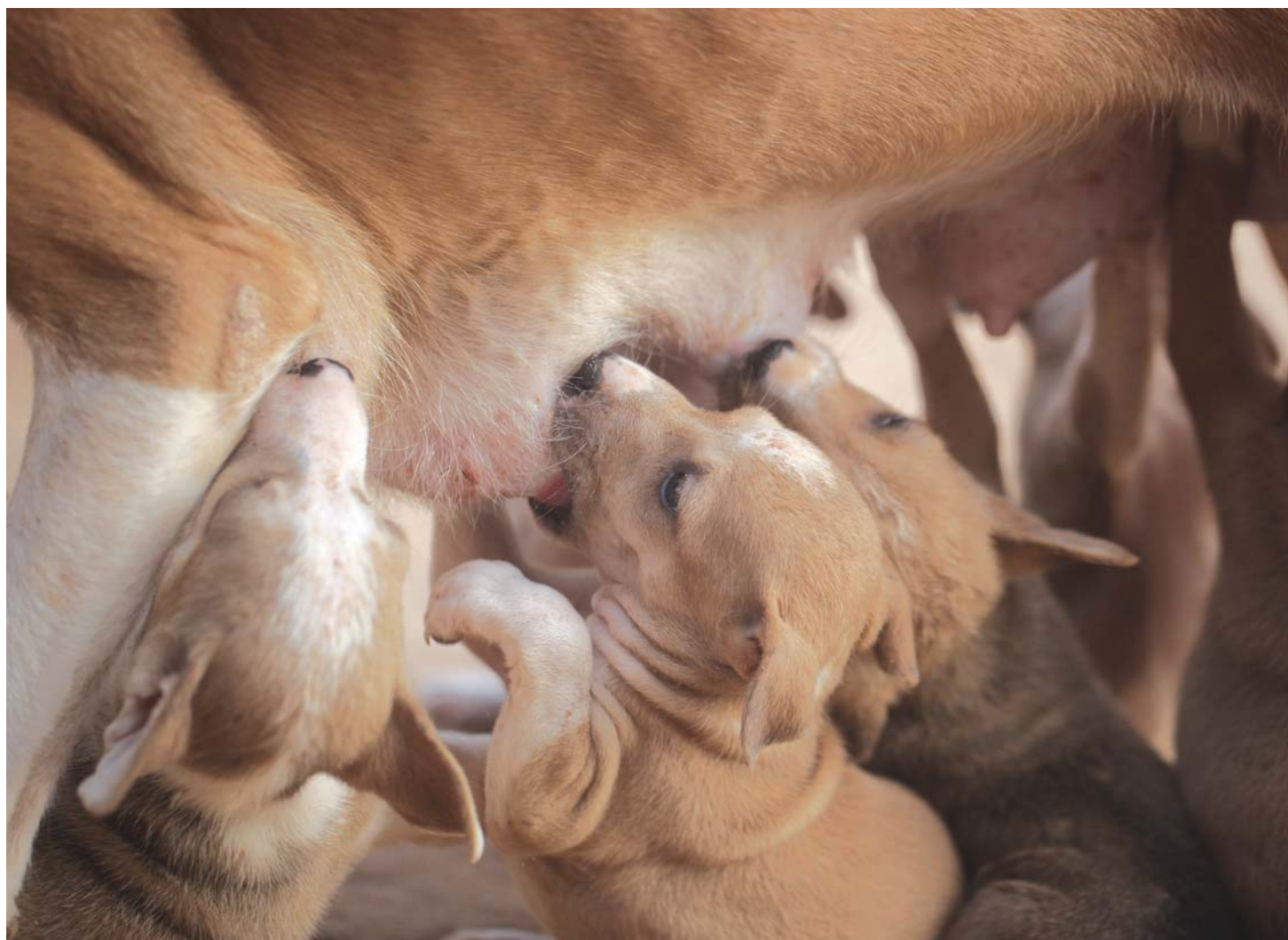
Wnioski i sugestie

Ponieważ standardowe leczenie chirurgiczne nowotworów sutka u psów nie zawsze jest w pełni satysfakcjonujące, rozważa się różne możliwości poprawy jego skuteczności. Jedną z możliwości jest leczenie antyhormonalne, które może być pomocne w przypadku guzów hormonozależnych, w tym zależnych od progesteronu. Podjęcie takiej terapii byłoby racjonalne po uprzednim przeprowadzeniu badania IHC w kierunku obecności w badanej tkance (pobranej pooperacyjnie lub w drodze biopsji) receptorów dla progesteronu, które – jak podano wcze-

śniej – występują tylko w części guzów. Co ciekawe, bywają one stwierdzane w raku zapalnym sutka (1) który jest nowotworem źle rokującym, z krótkim czasem przeżycia. Być może zablokowanie PR mogłoby ten czas wydłużyć. Wspomniane badanie IHC polega na zastosowaniu przeciwciał przeciw białku receptora i wizualizacji, pozwalającej na ustalenie w obrazie mikroskopowym odsetka komórek z jądrami wyposażonymi w PR oraz intensywności zabarwienia czyli gęstości receptorów, co poddaje się punktowej ocenie wg skali Allreda (19). Ponieważ białka są swoiste gatunkowo, dobór przeciwciał musi uwzględniać tę okoliczność. W niektórych badaniach tkanek psich bywają wykorzystywane te same przeciwciała, które są z powodzeniem używane dla tkanek ludzkich. Należy skonsultować się z producentami komercyjnych przeciwciał w sprawie ich właściwego doboru, co dotyczy także pozostałych odczynników. Byłoby dobrze wypracować standardową metodykę IHC w zakresie wykrywania receptorów hormonów steroidowych, w tym PR w tkankach psa i wdrożyć ją do rutynowej praktyki laboratoryjnej. Zakwalifikowanie nowotworu jako hormonozależnego dałoby podstawę do podjęcia leczenia przy użyciu aglepristonu lub innych blokerów receptora progesteronowego u suk posiadających aktywne jajniki, będące okresowo źródłem progesteronu. Jest oczywiście możliwe zastosowanie aglepristonu w ramach leczenia przed- lub pooperacyjnego bez identyfikacji hormonozależności. Nie powinno się to wiązać z istotnymi negatywnymi następstwami, jako że lek ten uchodzi za bezpieczny, a działania uboczne są znikome, jednak w dużej części przypadków byłoby to działanie bezpodstawne, a zatem nieskuteczne. ●

Piśmiennictwo

1. Badowska-Kozakiewicz A. M.: Immunohistochemical analysis of progesterone receptor and proliferating cell nuclear antigen in canine inflammatory mammary carcinoma. <https://www.intechopen.com/chapters/43170>.
2. Baranowski W., Doniec J.: Endokrynnie uwarunkowania zmian w gruczole piersiowym. „Przegląd Menopauzalny” 2005, 1, 10-14.
3. Beaudu-Lange C., Larrat S., Lange E., Lecoq K., Nguyen F.: Prevalence of reproductive disorders including mammary tumors and associated mortality in female dogs. „Vet. Sci.”, 2021, 8, DOI: 10.3390/vetsci8090184.
4. Beauvais W., Cardwell J. M., Brodbelt D. C.: The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs – a systematic review. „J. Small Anim. Pract.”, 2012, 53, 314-322.
5. Bhatti S. F., Duchateau L., Okkens A. C., Van Ham L. M., Mol J. A., Kooistra H. S.: Treatment of growth hormone excess in dogs with the progesterone



- receptor antagonist aglepristone. „Theriogenology”, 2006, 66, 797-803.
6. Donnay I, Rauis J, Wouters-Ballman P, Devleeschouwer N, Leclercq G, Versteegen J. P.: Receptors for oestrogen, progesterone and epidermal growth factor in normal and tumorous canine mammary tissues. „J. Reprod. Fertil.” Suppl., 1993, 47, 501-512.
 7. Esber N, Cherbonnier C, Resche-Rigon M, Hamze A, Alami M, Fagart J, Loosfelt H, Lombès M, Chabbert-Buffet N.: Anti-tumoral effects of anti-progestins in a patient-derived breast cancer xenograft model. „Horm. Cancer”, 2016, 7 (2), 137-147.
 8. Fontbonne A.: Small animal reproduction: Scientific facts versus dogmas or unverified beliefs. „Theriogenology”, 2020, 150, 464-470.
 9. Gamlem H, Nordstoga K, Glattre E.: Canine neoplasia – introductory paper. „APMIS” Suppl., 2008, 125, 5-18.
 10. Gogny A, Fiéni F.: Aglepristone: A review on its clinical use in animals. „Theriogenology”, 2016, 85, 555-566.
 11. Grüntzig K, Graf R, Hässig M, Welle M, Meier D, Lott G, Erni D, Schenker N. S., Guscetti F., Boo G., Axhausen K., Fabrikant S., Folkers G., Pospischil A.: The Swiss Canine Cancer Registry: a retrospective study on the occurrence of tumours in dogs in Switzerland from 1955 to 2008. „J. Comp. Pathol.”, 2015, 152, 161-171.
 12. Guil-Luna S, Hellmén E, Sánchez-Céspedes R, Millán Y, Martín de las Mulas J.: The antiprogestins mifepristone and onapristone reduce cell proliferation in the canine mammary carcinoma cell line CMT-U27. „Histol. Histopathol.”, 2014, 29, 949-955.
 13. Guil-Luna S, Millán Y, De Andrés J, Rollón E, Domingo V, García-Maciás J, Sánchez-Céspedes R, Martín de Las Mulas J.: Prognostic impact of neoadjuvant aglepristone treatment in clinicopathological parameters of progesterone receptor-positive canine mammary carcinomas. „Vet. Comp. Oncol.”, 2017, 15, 391-399.
 14. Guil-Luna S, Sánchez-Céspedes R, Millán Y, De Andrés F. J., Rollón E, Domingo V, Guscetti F, Martín de Las Mulas J.: Aglepristone decreases proliferation in progesterone receptor-positive canine mammary carcinomas. „J. Vet. Intern. Med.”, 2011, 25, 518-523.
 15. Guil-Luna S, Stenvang J, Brünner N, De Andrés F. J., Rollón E, Domingo V, Sánchez-Céspedes R, Millán Y, Martín de Las Mulas J.: Progesterone receptor isoform A may regulate the effects of neoadjuvant aglepristone in canine mammary carcinoma. „BMC Vet Res.” 2014, 10, DOI: 10.1186/s12917-014-0296-2.
 16. Guil-Luna S, Stenvang J, Brünner N, Sánchez-Céspedes R, Millán Y, Gómez-Laguna J, de las Mulas JM.: Progesterone receptor isoform analysis by quantitative real-time polymerase chain reaction in formalin-fixed, paraffin-embedded canine mammary dysplasias and tumors. „Vet. Pathol.”, 2014, 51, 895-902.
 17. Guirguis P, Beggs D. S.: Systematic review: Does pre-pubertal spaying Reduce the risk of canine mammary tumours? „Animals (Basel)”, 2025, 5, DOI: 10.3390/ani15030436.
 18. https://es.virbac.com/files/live/sites/virbac-es/files/Elementos%20p%C3%Alginas/amvac/Archivos/AGLEPRISTONA_USO_CLINICO.pdf
 19. <https://meavita.pl/markery-nowotworowe-w-raku-piersi/>
 20. Ke C. H., Lin C. N., Lin C. S.: Hormone, targeted, and combination therapies for breast cancers: from humans to dogs. „Int. J. Mol. Sci.”, 2024, 25, DOI: 10.3390/ijms25020732.
 21. Lanari C, Wargon V, Rojas P, Molinolo A. A.: Antiprogestins in breast cancer treatment: are we ready? „Endocr. Relat. Cancer”, 2012, 19, DOI: 10.1530/ERC-11-0378.
 22. Mainenti M, Rasotto R, Carnier P, Zappulli V.: Oestrogen and progesterone receptor expression in subtypes of canine mammary tumours in intact and ovariectomized dogs. „Vet. J.”, 2014, 202, 62-68.
 23. Nguyen F, Peña L, Ibisch C, Loussouarn D, Gama A, Rieder N, Belousov A, Campone M, Abadie J.: Canine invasive mammary carcinomas as models of human breast cancer. Part I: natural history and prognostic factors. „Breast Cancer Res. Treat.”, 2018, 167, 635-648.
 24. Pieczewska B, Glińska-Suchocka K, Nizański W, Dzięcioł M.: Decreased size of mammary tumors caused by preoperative treatment with aglepristone in female domestic dogs (Canis familiaris) do not influence the density of the benign neoplastic tissue measured using shear wave elastography technique. „Animals (Basel)”, 2021, 11, DOI: 10.3390/ani11020527.
 25. Toniti W, Buranasinsup S, Kongcharoen A, Charoonrut P, Puchadapirom P, Kasornrorkbua C.: Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in canine mammary tumors. „Asian Pac. J. Cancer Prev.”, 2009, 10, 907-911.
 26. Valdivia G, Alonso-Diez Á, Pérez-Alenza D, Peña L.: From conventional to precision therapy in canine mammary cancer: A comprehensive review. „Front. Vet. Sci.” 2021, 17, DOI: 10.3389/fvets.2021.623800.
 27. Vascellari M, Capello K, Carminato A, Zanardello C, Baioni E, Mutinelli F.: Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast cancer. „Prev. Vet. Med.”, 2016, 126, 183-189.

Andrzej Max, e-mail: landzejmax@wp.pl