



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Katten som modelldjur för lungcancer på människa

Thebi Claeson

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 12

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Katten som modelldjur för lungcancer på människa

The cat as a model for lung cancer in humans

Thebi Claeson

Handledare:

Eva Hellmén, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2012

Omslagsbild: (-)

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: xx
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: katt, adenocarcinom, bronchioloalveolärt carcinom, lungcancer, djurmodeller

Key words: cat, adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma, lung cancer; animal models

INNEHÅLLSFÖRTECKNG

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Lungcancer hos katt	4
Humant bronchioloalveolärt carcionom	5
Adenocarcinom	6
DISKUSSION	7
REFERENSER	9

SAMMANFATTNING

Lungcancer är en av de dödligaste formerna av cancer idag. Speciellt en typ av lungcancer har ökat på senare år vilket är adenocarcinom med subtypen bronchioloalveolärt carcinom (BAC). Det har föreslagits att lungcancer på katt skulle kunna vara en bra modell för forskning på BAC.

”Lung-digit syndrome” är en ofta beskriven form av lungcancer hos katt. Syndromet finns även rapporterat hos människa. Lungtumören metastaserar till de distala falangerna och är ibland det första symptomet patienten visar. Den här typen av metastas innebär oftast en mycket dålig prognos.

I en jämförelse mellan humant och felint adenocarcinom kan man se likheter mellan histologi, spridning och könsfördelning. Om man jämför felint och humant BAC så finns det likheter histologiskt men katter har inte BAC tillräckligt hög utsträckning för att det ska ge något bra forskningsunderlag. Metastaser i falangerna är vanligare på katt än människa vilket kan ge insikter i hur cancer sprids.

SUMMARY

Pulmonary cancer has one of the highest mortality rates of cancer today. Especially one form of lung cancer has increased over the last years, adenocarcinoma with the subtype bronchioloalveolar carcinoma (BAC). It has been suggested that lung cancer in cats could make a good model for research on BAC.

The “Lung-digit syndrome” is an often described type of lung cancer in cats. The syndrome has also been seen in humans. The lung tumor metastasizes to the distal phalanges and sometimes it is the first symptom the patients exhibits. This type of metastasis often means a poor prognosis for the patient.

In a comparison between human and feline adenocarcinoma you can see similarities in histology, spread and sex distribution. When you compare human and feline BAC you see similar histological types but cats have too low incidence of BAC to yield a good research material. Metastases to the phalanges are more common in cats than humans. This may give an opportunity to study how cancer spreads.

INLEDNING

Lungcancer är den vanligaste cancerformen hos män och den fjärde vanligaste hos kvinnor. Den har också väldigt hög dödlighet. På senare år har prevalensen av lungcancer ökat av okända orsaker. En stor del av ökningen beror på att incidensen av adenocarcinom och subtypen bronchioloalveolärt carcinom ökar (Barsky et al., 1994). I en studie har det föreslagits att katt skulle kunna vara en bra modell för naturlig lungcancer, då speciellt bronchioloalveolärt carcinom, BAC. Samma forskargrupp tog även fram en cellinje på felin BAC. Med hjälp av den kunde de se att denna tumör hade mutationer som liknar dem man finner i human lungcancer. Detta gjorde att de ansåg att det fanns ett samband mellan människans och kattens tumörtyper (Grossman D.A et al., 2002 a, Grossman D.A et al., 2002b).

Djurmodeller används praktiskt taget i all medicinsk forskning. Oftast använder man möss och råttor, då dessa studier tillåter att man kan detaljstudera cancerogenesen. Att använda husdjur som modell ger en mer komplett bild av sjukdomen eftersom våra djur lever i stort sett på samma sätt som vi. De får även sjukvård och lever länge. Då sjukdomen uppträder naturligt kan man få inblick i olika miljöetiologier, epidemiologi, metastasering och även nya terapier. Hundar och katter har mycket kortare livslängd än människor och därför utvecklas sjukdomen snabbare och det går även fortare att utvärdera effekten av nya terapier (Brodey R.S, 1979).

Jag har intresserat mig för det så kallade "lung-digit syndrome" som drabbar katt sedan jag första gången hörde talas om det. Jag bestämde mig för att ta reda på mer och denna litteraturstudie ska fokusera på frågan om lungtumörer hos katt kan användas som modell för forskning på human lungcancer. Jag fokuserar på adenocarcinom och BAC. För att utreda detta försöker jag se hur lika de olika tumörerna är histologiskt och hur symptomen ser ut. För att avgränsa arbetet har jag koncentrerat mig på det man vet om den felina formen. Detta eftersom det forskats mycket mer på den humana formen både på genetisk och molekylär nivå.

MATERIAL OCH METODER

För att söka litteratur använde jag vetenskapliga databaser, främst Web of knowledge men även Pubmed. Jag började söka efter artiklar om katter med sökorden "primary lung tumours in cats" och avgränsade sedan med "metastases". Jag sökte även på "pulmonary carcinoma in cats". Även där förfinade jag sökandet med att söka på "metastases". En del av artiklarna hittade jag genom att söka på referenserna i de artiklar jag hittat.

För att hitta artiklar om BAC testade jag att söka på BAC men det gav alldeles för många träffar så jag skrev ut hela "brochioloalveolar carcinoma". Det gav också väldigt många träffar så jag försökte avgränsa genom att söka på "metastasis" men det gav ingenting. Så jag sökte på "histology" i stället. Jag valde ut några artiklar jag ville läsa och sedan fortsatte jag mitt sökande genom referenser. Jag sökte även på "bronchiogenic carcinoma" samt "metastasis". För att hitta information om adenocarcinom sökte jag på det med avgränsningen "histology" och "typing".

För referenser till inledningen sökte jag på ”naturally occurring disease in animals as models for human disease”, även det i Web of knowledge.

LITTERATURÖVERSIKT

Lungcancer hos katt

Lungcancer hos djur är väldigt ovanligt förutom hos hund och katt. Katt tenderar att till att ha lite högre incidens än hund. Hos katt är den vanligaste formen av bronchiogent ursprung med adenocarcinomatös histologi. 60-70 % av kattens lungtumörer är adenocarcinom och bronchioloalveolärt carcinom står för ca 10-27 %. Katter kan ha specifika symptom med hosta och andningssvårigheter men oftast har de mer ospecifika symptom som viktnedgång, inappetens och letargi (Wilson D.W & Dungworth D.L, 2002) .

Hos katt kan denna form av cancer metastasera till klorna vilket ibland kan vara det enda kliniska symptomet. Cancer i tårna på katterna ger smärtsamma, ulcerativa sår. Tårna är oftast svullna och ibland sitter klohylsan löst eller är borta. Den distala falangen är ofta upplöst. Ofta är mer än en tå inblandad (May C & Newsholme S.J, 1989; van der Linde-Sipman J.S & van den Ingh Th.S.G.A.M, 2000).

Enligt en studie gjord på 64 katter under perioden 1993 till 1998 i Holland är lungcarcinom den vanligaste orsaken till cancer i klorna. Detta diagnostiserades genom att histologiskt undersöka amputerade klor från katterna. Vad man kunde se var att hos närmare 90 % av katterna fanns det tubulära strukturer i vävnaden från tårna (se Figur 1). Dessa strukturer innehöll många bägarceller samt flerradigt epitel. I flera fall kunde man se utbredd fibros. Cellerna tenderade till att ha blek cytoplasma, varierande kärnstorlek med stora nukleoler och basalt lokaliserade cellkärnor. Cellerna kunde även ha varierande form från cylindriskt, kubiskt eller polygonalt utseende. Detta gjorde att man ställde diagnosen primärt lungcarcinom av bronchiogent ursprung. Hos 40 av 54 katter fann man att mer än en tå var påverkad och hos några katter var alla tår påverkade. Hos 17 katter rapporterades även ytterligare tumörer i skelett, muskler och hud. 12 katter obducerades och hos 2 av dem fann man metastaser i bronchiala lymfknutor. Det gav slutsatsen att lungcancer hos katt sprids via blodet oftare än via det lymfatiska systemet (van der Linde-Sipman J.S & van den Ingh Th.S.G.A.M, 2000).

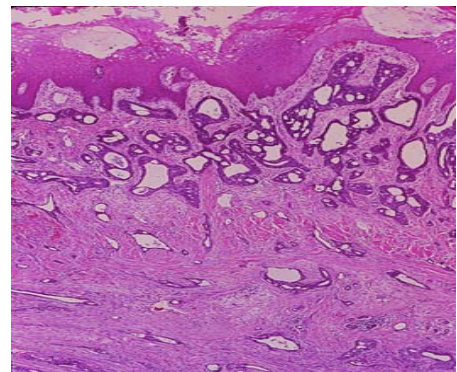


Fig .1. Metastas av lungcancer i tån hos en katt. Källa:

http://www.felipedia.org/~felipedi/wiki/index.php?title=Pulmonary_carcinoma

I en annan studie gjord på amputerade tår från 85 katter fann man att maligna tumörer var den vanligaste åkomman. Cancer var vanligare i frambenet än bakbenet. Man kunde inte bevisa att någon tå var oftare drabbad än någon annan. Här fann man att adenocarcinom var den tredje vanligaste tumörtyper med plattepitelscarcionom som nummer ett och fibrosarkom som nummer två. Medianåldern hos katterna med adenocarcinom var 11 år och större andelen var

honor. Överlevnaden var i genomsnitt lite mer än 3 månader. Fyra av 13 katter hade cancer i mer än en tå (Wobeser B.K et al., 2007).

I en liten studie i Storbritannien på fyra katter fann man liknande histologiska strukturer i tårna på katterna. Man såg även att klorna på drabbade tår var fixerade i utfällt tillstånd även om det inte fanns några andra synliga tecken på att just dessa tår var påverkade. Forskarna ansåg att katternas oförmåga att dra in klorna kan vara ett tidigt tecken på sjukdom. Att klorna inte kunde dras in kunde bero på att det sker en omfattande fibros i mjukvävnaden runt klon. De kunde även konstatera att 3 av 4 katter hade mer än en lungtumör samt att det bara var en av katterna som hade respiratoriska symptom. Samtliga katter hade metastaser på fler ställen i kroppen såsom muskler, hjärta och njurar men inga lymfknutor var påverkade. Alla katter hade även tumörer i mer än en tå (May C & Newsholme S.J, 1989).

Humant bronchioloalveolärt carcinom

Bronchioloalveolärt carcinom, BAC, är en subtyp av adenocarcinom. Den karakteriseras av att den har ett claracells och/eller pneumocyt typ 2 ursprung. Den växer längs alveoli utan att invadera lungparenkymet. Den kan antingen vara mucinös eller nonmucinös (se Figur 2 och 3). Patologiskt kan den uppträda som solitär, multifokal eller diffust spritt i lungorna. (Clayton 1986; Barsky et al., 1994; Breathnach O et al., 1999)

Andelen lungcancer som diagnosticeras som adenocarcinom ökar, och det beror till stor del på ökad frekvens av BAC. Varför BAC ökar är okänt men man vet att sjukdomen är vanligare på kvinnor. Man har inte kunnat visa något samband mellan rökning och BAC men det har en bättre prognos än andra typer av lungcancer. BAC har oftare än andra typer av

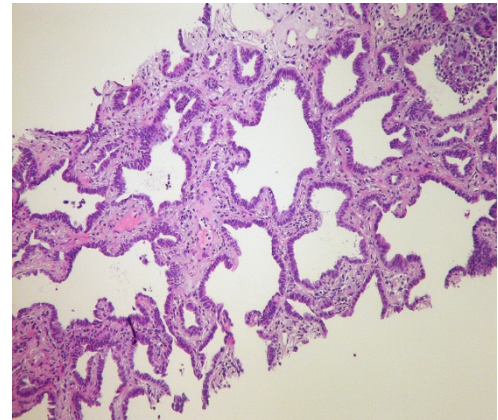


Fig.2. BAC non-mucinös. Källa: http://www.flickr.com/photos/pulmonary_pathology/3932734236/in/photostream

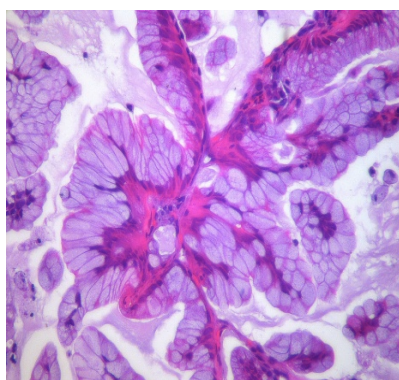


Fig.3. BAC mucinös form. Källa: http://www.flickr.com/photos/pulmonary_pathology/3932734236/in/photostream

lungcancer
bilateral utbredning, dvs. det finns tumörer i både vänster och höger lunga (Breathnach O et al., 1999). I en studie 1994 fick författarna också fram en skillnad i ålder mellan BAC och andra cancerformer. Medianåldern hos BAC-patienter var ca 60 mot 64 hos andra sorters lungcancer (Barsky et al., 1994).

Åren 1999 och 2009 har författarna till WHO klassificerat om definitionen av BAC. Den nya definitionen är att det är ett adenocarcinom med ett bronchioloalveolärt mönster utan lymfatisk, vaskulär eller pleural invasion. Den grundläggande lungstrukturen fick inte heller vara förändrad (Ebbert et al., 2010).

En utvärdering av diagnoserna för 338 patienter med BAC mellan 1997 och 2007 enligt de nya definitionerna gjorde att endast 117 patienter behöll sin diagnos. Av dessa 117 var det

bara 78 patienter som inte hade någon annan form av lungcancer, dvs. de hade "ren" BAC. Vad man fick fram i denna studie var att av de 78 var 68 % kvinnor. Över hälften hade nära släktingar som hade haft cancer. Arton procent hade mucinös typ. Patienterna med ren BAC hade mycket bättre överlevnadschans än de övriga med BAC tillsammans med annan lungcancer. Ren BAC gav 5 års överlevnad i 83 % av fallen medan den andra sorten gav 5 års överlevnad i 47 % av fallen. BAC diagnostiseras oftast av en slump när patienten undergår behandling för något annat. I studien hade 59 % av patienterna med ren BAC inga symptom när diagnosen ställdes (Ebbert et al., 2010).

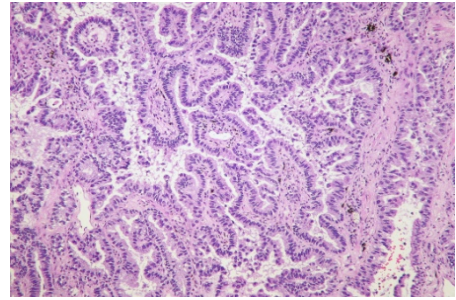


Fig.4. Papillär typ. Källa: http://www.flickr.com/photos/pulmonary_pathology/3932734236/in/photostream

Det har föreslagits att BAC är en utveckling av atypisk adenomatös hyperplasi och att BAC i sin tur utvecklas till adenocarcinom. En misstänkt BAC tumör följdes upp med CT-röntgen årligen under 10 år. Efter 10 år kunde man se att den högra subclaviära lymfknutan var förstörd. En biopsi togs vilket visade på adenocarcinom (Min J.H et al., 2010).

Adenocarcinom

Lungcancer är en av de vanligaste cancerformerna hos människa. Lungcancer har ofta en dålig prognos vilket gör den till en av de mest dödliga formerna av cancer (Embley M.A et al., 2008). Av alla lungcancerdiagnoser är adenocarcinom den vanligaste histologiska typen (Travis W.D et al., 2011).

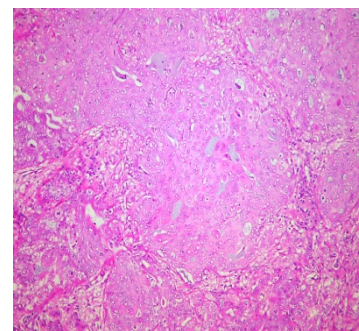


Fig.5. Solid typ. Källa: http://www.flickr.com/photos/pulmonary_pathology/3932734236/in/photostream

Adenocarcinom är en väldigt heterogen grupp med flera olika subtyper. Enligt ett nytt förslag på nomenklatur ska adenocarcinom indelas i acinär, papillär, solid och micropapillär typ. Även BAC föreslås ett nytt namn, adenocarcinom *in situ* (AIS). Även atypisk adenomatös hyperplasi (AAH) erkänns som ett förstadium till cancer och kallas preinvasiva lesioner. Subtypning har betydelse för behandling och även för jämförelse i forskning (Travis W.D et al., 2011).

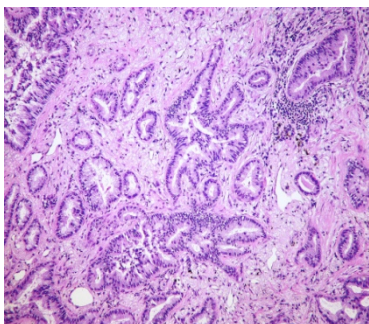


Fig.6. Acinär typ. Källa: http://www.flickr.com/photos/pulmonary_pathology/3932734236/in/photostream

Papillärt adenocarcinom visar körtelceller som växer längs fibrovaskulära utskott (se Figur 4). Mikropapillärt adenocarcinom visar papillär karaktär men saknar det fibrovaskulära stromat. De kan verka vara en del av alveolärväggarna men kan även se ut som om de ligger fritt.

Cellerna är oftast små och kubiska med lite kärnatypi. Solid typ bildar lager av polygonala celler som saknar ett identifierbart adenocarcinom-mönster (se Figur 5). Cellerna har mycket cytoplasma och kärnor med flera nukleoler. Cellerna bildar

mucin vilket är det som man identifierar på med hjälp av immunohistokemi. Acinärt adenocarcinom kännetecknas av körtlar som är runda till ovala med ett centralt lumen som

kan vara fyllt av mucin och omringas av tumörceller. Även tumörcellerna kan innehålla mucin. Acinära tumörer kan även visa runda formationer av celler med kärnpolarisation, central cytoplasma men utan lumen (se Figur 6) (Travis W.D et al., 2011).

Adenocarcinom kan vara invasiva och är det i omkring 70-90 % i fallen. Ofta diagnostiseras sjukdomen i ett sent stadium på grund av att det saknas tydliga symptom. Ibland är det metastaser som ger de initiala symptomen. Adenocarcinom har en tendens att metastasera till ben. I de flesta fall metastaserar det till haematopoetiskt aktiva ben men ibland (i ca 0,1 % av fallen) kan det även metastasera till distala ben i handen (Embley M.A et al., 2008).

Den vanligaste sekundära tumörtypen i handen är bronchiogent carcinom och adenocarcinom är den andra vanligaste typen av bronchiogent carcinom i handen. Symptomen är svullnad, rodnad och smärta. Tumören kan även gå in i huden och ge ulcerationer. Röntgen visar lytiska lesioner i benet utan några inflammatoriska reaktioner. Oftast går inte lesionen över leden och lite subchondralt ben finns kvar. Differentialdiagnoser är bland annat artrit och osteomyelit. Metastaser i handen sitter oftast i de distala falangerna men även andra ben i handen kan vara drabbade. Oftast är bara ett ben inblandat. Metastaser till falangerna innebär en dålig prognos och man kan oftast bara ge en palliativ vård i detta stadium. Genomsnittsoverlevnad efter diagnos är 3-5 månader (Galmarini C.M et al., 1998; Nagendran T et al., 1980).

Adenocarcinom ökar i prevalens. Studier har visat att det är den vanligaste formen av lungcancer hos unga människor. Det är även vanligare hos icke-rökare än andra typer av lungcancer. Adenocarcinom drabbar även kvinnor i större utsträckning än män. Det har föreslagits att det kan finnas en genetisk faktor bakom. I en studie hade ca 30 % av patienterna en nära släkting med lungcancer (Kreuzer M et al., 1999).

DISKUSSION

Det är svårt att jämföra felin BAC med human BAC annat än rent histologiskt. Den humana formen ska vara ickeinvasiv. Hos katt verkar lungcancer vara mer benägen att metastasera. De flesta artiklar jag har läst om kattens lungcancer beskriver inte heller BAC utan mer ett ospecificerat adenocarcinom. Det är även där man hittar fler likheter mellan människa och katt. Jag fick idén att jämföra BAC hos människa och katt via en artikel men även den tillstod att katten de undersökte inte hade "ren" BAC utan en blandning av flera olika sorters adenocarcinom. Det behöver inte betyda att det saknar relevans eftersom denna form av cancer även är vanlig hos människa. När det gäller BAC tror jag inte att katten är något bra modelldjur. Prevalensen är för låg för att man ska få ihop tillräckligt stort forskningsmaterial. May & Newsholme hade bara 9 stycken katter med lungcancer mellan 1978-1988. Och då var det inte specificerat vilken histologisk typ det var. Faktum är att av de studier jag läst är det bara Grossman som gett diagnosen BAC. De andra har hållit sig mer ospecificerade i sin diagnos. Och de strukturer de beskriver liknar inte heller BAC. Dessutom kan BAC vara ett tidigt stadium av adenocarcinom så även om katter har det kanske det inte syns förrän tumören blivit mer aggressiv och lägre differentierad.

Vad jag har funderat på är att likheten mellan katt och människa troligtvis var mycket större innan 1999 när WHO skrev om definitionen av BAC. Det gör att artiklar på humansidan före 2000 antagligen använder andra definitioner och alltså kan vara svåra att jämföra med. Jag har

försökt tänka på detta faktum när jag läst gamla artiklar. Jag har också funderat på mörkertalet när det gäller katter. Hur många ägare bryr sig om att betala för att få en definitiv diagnos om prognosen är dålig? Jag kan tänka mig att många ägare kanske hellre låter avliva sin katt vilket gör att diagnosen aldrig blir bekräftad. Det skulle kunna betyda att lungcancer är vanligare än man tror.

Men om man tittar på adenocarcinom istället för BAC tycker jag att det finns mer likheter. Grossman et al.(2002) fann liknande genförändringar hos katt och människa. Av det jag läst verkar det metastasera till samma predilektionsställen i kroppen. Man har även funnit att honor oftare är drabbade än hanar liksom man funnit på människa att kvinnor är överrepresenterade. Detta tillsammans kan tyda på att dessa sjukdomar är tillräckligt lika varandra för att mer forskning ska vara befogad.

Jag har ju även koncentrerat mig på det så kallade "lung-digit syndrome" som finns på katt vilket gör att jag inte studerat kattens hela lungcancerspektra. Skälet till att jag gjort det var att jag tyckte att detta syndrom var intressant att ta reda på mer om. Jag har upptäckt att detta fenomen även existerar på människa trots att det är ovanligt. Men även om det är ovanligt på människa gör mängden av sjukdomsfall att det ändå kan få betydelse. Just när det gäller metastaser till de distala falangerna verkar det som om detta är vanligare på katt än på människa. Det skulle kunna betyda att katten kan fungera som modell. Man vet inte varför tumörer sätter sig i händer och fötter så studier på patogenesen på dessa djur skulle kunna ge en del svar gällande mekanismerna bakom metastasering.

Skillnader när det gäller metastaser till falangerna är att hos katt drabbas oftast mer än en tå medan det på människa oftast bara involverar ett ben. Nagendran et al.(1980) föreslog att tummen var det finger som var oftast drabbat. Hos katt har man inte sett någon preferens gällande vilken tå som drabbas.

Kreutzer (1999) föreslog att det kan finnas genetiskt predisponerande faktorer för adenocarcinom. I de studier jag läst om katter har de inte pekat ut några speciella raser men det vore intressant att ta reda på om lungcancer är vanligare inom vissa raser. I så fall skulle det kunna underlätta sökandet efter de gener som ligger bakom eftersom raser tenderar att vara inavlade. Grossman menade att lungcancer är vanligare hos perser och himalayan-katter men jag har inte sett det sambandet i några andra studier. Faktum är att i Wobesers (2007) studie var 50 av 85 katter domestic short-haired vilket jag tolkar som korthåriga huskatter. Endast 6 stycken var perser och det fanns endast 1 himalayan.

Om det skulle vara så att heterogena huskatter drabbas i högre grad än mer homogena raskatter kan det också vara intressant. Vad har/saknar raskatterna som huskatterna har/saknar? Det skulle kunna ha med miljö att göra om t.ex. fler raskatter är innekatter än huskatter. Det kan även vara så enkelt att de flesta katter är huskatter. Ur ett populationsperspektiv kan 50 huskatter vara färre än 6 perserkatter. May & Newsholme (1989) hade bara huskatter i sin studie. Linde-Sipman & van den Ingh (2000) hade 64 katter varav 50 beskrevs som europeiska korthår. Frågan är om det är renrasiga katter eller om man använt den termen för huskatter. Europeiska korthår finns inte alls med i de andras studier så det känns konstigt att de är så vanliga i Linde-Sipman & van den Inghs studie. Om det är en

omskrivning för huskatt tycker jag att det tyder på att lungcancer oftare drabbar icke renrasiga katter.

Som slutsats tror jag att katten har för låg förekomst av BAC för att kunna fungera som en bra modell för människa. Det har beskrivits många fler fall av metastaser till tårna på katt än metastaser till fingrar på människa vilket gör att patogenesen hos dessa djur kan vara intressant. Jag tror även att när det gäller forskning på adenocarcinom kan katten visa sig värdefull för att testa nya läkemedel eftersom katt och människa har större likheter där.

REFERENSER

- Barsky, S.H., Cameron, R., Osann, K.E., Tomita, D., Carnack Holmes, E. (1994) Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic features *Cancer* 73 1163-1170
- Breathnach, O.S., Naoka, I., Williams, J., Linnoila, R.I., Caporaso, N., Johnson, B.E. (1999) Clinical features of patients with stage 3B and 4 bronchioloalveolar carcinoma of the lung *Cancer* 86 1165-1173
- Brodey, R.S. (1979) The use of naturally occurring cancer in domestic animals for research into human cancer: general considerations and a review of canine skeletal osteosarcoma *The Yale journal of biology and medicine* 52 345-361
- Clayton, F. (1986) Bronchioloalveolar carcinoma: cell types, patterns of growth and prognostic correlates *Cancer* 57 1555-1564
- Ebbert, J.O., Chhatwani, L., Aubry, M.C., Wampfler, J., Stoddard, S., Zhang, F., Qiao, G., de Andrade, M., Yang, P. (2010) Clinical features of bronchioloalveolar carcinoma with new histologic and staging definitions *J Thorac Oncol* 5(8) 1213-1220
- Embley, M.A., Goody, R.B., Mughrabi, M. (2008) Occult lung malignancy presenting with finger pain: a case report *Journal of medical case reports* 2;364 doi: 10.1186/1752-1947-2-364
- Galmarini, C.M., Kertesz, A., Oliva, R., Porta, J., Galmarini, F.C. (1998) Metastasis of bronchogenic carcinoma to the thumb *Medical Oncology* 15 282-285
- a. Grossman, D.A., Hiti, A.L., McNeil, E.A., Ye, Y., Alpaugh, M.L., Barsky, S.H. (2002) Comparative oncological studies of feline bronchioloalveolar lung carcinoma, its derived cell line and xenograft *Cancer research* 62 3826-3833
- b. Grossman, D.A., McNeil, E.A., Hackett, T.B., Barsky, S.H. (2002) Establishment of an immortalized cell line and transplantable xenograft from a bronchioloalveolar lung carcinoma of a cat *AJVR* 63 1745-1753
- Kreutzer, M., Kreienbrock, L., Müller, K.M., Gerken, M., Wichmann, E. (1999) Histologic types of lung carcinoma and age at onset *Cancer* 85;9 1958-1965
- May, C., Newsholme, S.J. (1989) Metastasis of feline pulmonary carcinoma presenting as multiple digital swelling *Journal of small animal practice* 30 302-310
- Min, J.H., Lee, H.Y., Lee, K.S., Han, J., Park, K., Ahn, M.J., Lee, S.J. (2010) Stepwise evolution from a focal pure pulmonary ground-glass opacity nodule into an invasive lung adenocarcinoma: An observation for more than 10 years *Lung Cancer* 69 123-126
- Nagendran, T., Patel, M.N., Gaillard, W.E., Imm, F., Walker, M. (1980) Metastatic bronchogenic carcinoma to the bones of the hand *Cancer* 45 824-828
- Travis, W.D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A.G., Geisinger, K.R., Yatabe, Y., Beer, D.G., Powell, C.A., Riely, G.J., Van Schil, P.E., Garg, K., Austin, J.H.M., Asamura, H., Rusch, V.W., Hirsch, F.R., Scagliotti, G., Mitsudomi, T., Huber, R.M., Ishikawa, Y., Jett, J., Sanchez-Cespedes, M., Sculier, J.P., Takahashi, T., Tsuboi, M., Vansteenkiste, J., Wistuba, I., Yang, P.C., Aberle, D., Brambilla, C., Flieder, D., Franklin, W., Gazada, A., Gould, M., Hasleton, P., Henderson, D.,

Johnson, B., Johnson, D., Kerr, K., Kuriyama, K., Lee, J.S., Miller, V.A., Petersen, I., Roggli, V., Rosell, R., Saijo, N., Thunnissen, E., Tsao, M., Yankelewitz, D. (2011) International association for the study of lung cancer/ American thoracic society/ European respiratory society international multidisciplinary classification of lung carcinoma *Journal of thoracic oncology* 6 244-284

van der Linde-Sipman, J.S., van den Ingh, Th.S.G.A.M. (2000) Primary and metastatic carcinomas in the digits of cats *Vet quart* 22 141-145

Wilson, D.W., Dungworth, D.L.(2002) D.J Meuten ed. *Tumors in domestic animals* 4th edition Iowa state university press kap 7

Wobeser, B.K., Kidney, B.A., Powers, B.E., Withrow, S.J., Mayer, M.N., Spinato, M.T., Allen, A.L. (2007) Diagnoses and clinical outcomes associated with surgically amputated feline digits submitted to multiple veterinary diagnostic laboratories *Vet pathol* 44 362-365

Bilder

http://www.felipedia.org/~felipedi/wiki/index.php?title=Pulmonary_carcinoma

http://www.flickr.com/photos/pulmonary_pathology/3932734236/in/photostream