

STUDIO SULLE NEOPLASIE CUTANEE E MAMMARIE DI CANE E GATTO PERVENUTE ALL'ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DELL'UMBRIA E DELLE MARCHE

CLAUDIA ELENI*, CARMEN MARESCA*, ELISABETTA MANUALI*,
GABRIELE BARBATO°, ALESSANDRO CIORBA°

*Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche - via G. Salvemini, 1 - 06126 Perugia

°Dipartimento di Scienze Biopatologiche Veterinarie, Università degli Studi di Perugia - via San Costanzo, 4 - 06126 Perugia

Riassunto

Lo studio epidemiologico dei tumori del cane e del gatto, contraddistinti da un ciclo di vita più breve rispetto all'uomo, ma che condividono con questi la medesima esposizione a potenziali fattori oncogeni ambientali, può consentire di valutare la presenza di fattori comuni di rischio. Prendendo esempio da quanto realizzato in medicina umana, è stato creato a livello nazionale un Registro Tumori Animali. Il presente lavoro riporta i risultati di uno studio caso controllo, basato sull'elaborazione dei dati relativi ai campioni di tessuto di cane e gatto pervenuti all'Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche nel corso di due anni (2000-2001). I tumori presi in considerazione sono stati quelli relativi all'apparato cutaneo e mammario. Per ogni fattore di rischio considerato (sesso, razza, età) è stato calcolato l'odds ratio (O.R.) con intervalli di confidenza del 95%. Solo l'età avanzata nei cani e nei gatti (oltre 6 anni) determina un aumento della possibilità che si sviluppi un tumore sia cutaneo che mammario (O.R. tumore cutaneo cane: 1,08<1,62<2,42; gatto: 1,51<1,57<19,92; O.R. tumore mammario cane: 1,7<3,6<16,5; gatto: 1,12<12<115).

Summary

The epidemiological studies of canine and feline tumours may permit to evaluate the presence of common risk factors with human specie. The pets have a shorter life, but share with the humans the exposition to enviromental oncogenic factors. In Italy a animal tumor register has been created, according to human models. In this report the preliminary results of a case control study are reported. The data regarding feline and canine samples submitted to the Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche over two years (2000-2001) have been elaborated. Cutaneous and mammary samples have been considered. The histological types of examined canine and feline cutaneous and mammary tumours were similar to those reported in the literature. Data have been elaborated by age, sex and breed and odds ratio with 95% confidence intervals has been generated. In dogs and cats the advanced age (≥ 6 years) causes an increased possibility to develop a cutaneous and mammary tumour.

INTRODUZIONE

Lo studio della patologia tumorale in animali domestici, quali il cane ed il gatto che vivono a stretto contatto con l'uomo, assume un significato particolare, sia come tale, sia per le possibili implicazioni di tipo epidemiologico in patologia comparata. Infatti è da tempo noto che gli animali, a causa del ciclo biologico più breve, possono giocare il ruolo di sentinelle nei confronti di fattori di rischio cui uomo ed animali sono contemporaneamente esposti. La valutazione di ten-

denze epidemiologiche nell'animale può aiutare ad analizzare, in tempi ridotti, l'impatto di fattori di rischio oncologico soprattutto di tipo ambientale e fornire un concreto aiuto al fine dell'adozione di misure preventive. È quindi opportuno predisporre un sistema di rilevamento standardizzato che periodicamente fornisca risultati di incidenza neoplastica, analogamente a quanto avviene in oncologia umana. A tale scopo è stato istituito il Registro Tumori Animali, coordinato dal Centro di Referenza Nazionale per l'Oncologia Veterinaria e Comparata dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, sezione di Genova, avente la finalità di raccogliere i casi di neoplasie negli animali domestici standardizzando un modello per la raccolta, la gestione, l'elaborazione e la comparazione dei dati.

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 3/6/2003 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 4/10/2003”.

In questo lavoro verranno presentati i dati raccolti, con un modello standardizzato, nei primi due anni di attività dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche (2000-2001), limitatamente all'apparato tegumentario e mammario.

MATERIALI E METODI

Raccolta dei dati

La raccolta dei dati è stata effettuata mediante l'utilizzo di un'apposita scheda di accompagnamento dei campioni inviati per l'esame istologico, nella quale sono indicate le informazioni relative al veterinario, al proprietario e all'animale, con particolare riferimento, per quest'ultimo, all'habitat ed all'alimentazione. Contiene inoltre una sezione nella quale deve essere riportata la sintomatologia clinica osservata, la diagnosi di eventuali tumori precedenti, la sede topografica del campione sottoposto ad esame istologico, le dimensioni della sospetta neoplasia e l'eventuale interessamento linfonodale. Tutte le informazioni sono state archiviate in un database dedicato.

Tale raccolta ha permesso di estrapolare, nel periodo sopra indicato, 967 campioni dei quali erano note almeno le informazioni relative a specie, età, sesso, apparato coinvolto e, ove indicata, la razza.

Software

Presso il Laboratorio di Microscopia elettronica ed Istopatologia sono in uso due tipi di software, uno per l'archiviazione e la gestione dei dati (File Maker Pro 5.5, Apple) ed uno per l'acquisizione della parte iconografica (IM 1000, Leica).

Il File Maker permette di archiviare, gestire ed analizzare le informazioni relative ai casi di neoplasia in accordo con le linee guida fornite dal Centro di Referenza Nazionale per l'Oncologia Veterinaria e Comparata di Genova, con l'obiettivo comune di implementare la banca dati già esistente a livello nazionale.

L'IM 1000 permette di acquisire le immagini e di gestirle mediante un sistema di archiviazione, presto disponibile on line, attraverso il quale è possibile estrapolare i casi relativi ad una specifica ricerca di interesse.

Analisi dei dati

È stata compiuta un'analisi descrittiva delle sospette lesioni tumorali di cane e gatto valutando l'insieme del materiale giunto in Istituto e definendo alcune variabili che possono rappresentare fattori di rischio.

I dati sono stati aggregati in modo da evidenziare la distribuzione di presenza e assenza di tumore ed è stata eseguita una ulteriore differenziazione all'interno della diagnosi di neoplasia valutando la percentuale delle lesioni maligne e benigne.

Sulla base del numero di campioni giunti in Istituto, accompagnati da schede redatte in maniera completa, è stato effettuato uno studio caso controllo. I campioni ivi consi-

derati sono stati quelli appartenenti a cane e gatto per sospetta lesione neoplastica cutanea e mammaria, valutando l'associazione statistica di sesso, razza e classi di età tramite un'analisi univariata con il calcolo dell'odds ratio con livelli di confidenza del 95%.

Per quanto riguarda il sesso sono state prese in considerazione solo le categorie generali "femmina" e "maschio", in mancanza di una rassegna completa per quanto riguarda gli eventuali animali sterilizzati.

Il fattore "razza" è stato contrapposto al fattore "meticcio" solo per i campioni appartenenti ai cani. Non è stato possibile effettuare un'ulteriore stratificazione per tipo particolare di razza.

Le classi di età scelte sono tre:

- Da 0 a 3 anni compiuti
- Da 3 anni ed un mese a 6 anni compiuti
- Oltre 6 anni

RISULTATI

Dei 967 campioni selezionati, il 75% apparteneva a cani ed il 25% a gatti. Nella Tabella 1 sono riportati i campioni, suddivisi in base alla specie animale ed all'apparato colpito. Nella Tabella 2, in rapporto alla specie animale e all'apparato coinvolto, la lesione è differenziata come benigna, maligna o non tumorale. Per la diagnosi istologica dei tumori è stata utilizzata la classificazione proposta dal World Health Organization (WHO)¹⁷.

È stata eseguita l'analisi statistica dei tumori della cute e della mammella a motivo della loro maggiore frequenza rispetto ad altre localizzazioni.

Cane - apparato tegumentario

Per quanto riguarda il cane, i campioni esaminati per sospetta lesione neoplastica della cute sono stati 466, di cui 219 diagnosticati come tumori benigni (47%), 110 maligni (24%) e 137 riguardanti lesioni non tumorali (29%).

I 466 campioni di cute appartenevano a 293 maschi (62,9%) e a 173 femmine (37,1%). L'età media degli animali era di 7,3 anni (range 4 mesi - 18 anni), la moda di 10 anni. L'appartenenza o meno ad una razza era indicata per 397 soggetti (85,2%); di questi il 26,4% era meticcio, mentre le razze più rappresentate erano pastore tedesco (11,3%), boxer (7,8%) e yorkshire (5,8%).

La distribuzione delle lesioni riscontrate all'interno delle classi "lesione non neoplastica", "tumore benigno", "tumore maligno", sono riassunte nei Grafici 1, 2, 3.

I 137 soggetti coinvolti nelle "lesioni non neoplastiche" erano 86 maschi (62,8%) e 51 femmine (37,2%). L'età media era di 6,4 anni (range 4 mesi - 14 anni) e la moda di 10 anni. Per 115 soggetti (84%) era indicata l'appartenenza o meno ad una razza; di questi il 26% era meticcio, mentre le razze più coinvolte erano pastore tedesco (13%) yorkshire (7,8%) e boxer (7%).

I 219 soggetti della classe "tumori benigni" comprendevano 142 maschi (64,8%) e 77 femmine (35,2%). L'età media era di 7,6 anni (range 4 mesi - 18 anni) e la moda di 10 anni. Per 188 soggetti (85,8%) era riportata l'appartenenza ad una razza; di questi il 22,9% era meticcio, men-

Tabella 1
Campioni appartenenti a cani e gatti suddivisi per tipologia di apparato coinvolto

Apparato coinvolto	CANE		GATTO	
	N. campioni	%	N. campioni	%
Tegumentario	466	64,0	96	40,0
Mammella	143	19,8	58	24,2
Digerente	35	4,8	49	20,4
Linfatico	24	3,3	7	2,9
Genitale maschile	20	2,7	-	-
Genitale femminile	16	2,2	6	2,5
Respiratorio	-	-	10	4,2
Urinario	9	1,2	8	3,3
Muscolo-scheletrico	8	1,1	-	-
Altri	6	0,9	6	2,5
TOTALE	727	100,0	240	100,0

Tabella 2
Caratteristiche delle lesioni nel cane e nel gatto

	CANE			GATTO		
	Benigni	Maligni	Non tumori	Benigni	Maligni	Non tumori
Tegumentario	219	110	137	28	50	18
Mammella	27	108	8	5	46	7
Digerente	8	9	18	8	12	29
Linfatico	3	13	8	-	5	2
Genitale maschile	10	8	2	-	-	-
Genitale femminile	9	1	6	2	1	3
Respiratorio	-	-	-	-	7	3
Urinario	4	1	4	1	3	4
Muscolo-scheletrico		5	3	-	2	-
Altri	2	3	1	1	1	2
TOTALE	282	258	187	45	127	68
%	38,8	35,5	25,7	18,8	52,9	28,3

tre le razze più rappresentate erano pastore tedesco (11,2%) yorkshire (5,3%) e boxer (5,3%).

Una considerazione a parte meritano i soggetti in cui è stato diagnosticato un istiocitoma; infatti l'età media è risultata di 3 anni (con range da 4 mesi a 11 anni) e la moda di 1 anno; il 66,7% dei soggetti aveva un'età compresa fra 4 mesi e 2 anni e più in particolare il 51% aveva meno di 1 anno.

I 110 soggetti coinvolti nei "tumori maligni" comprendevano 66 maschi (60%) e 44 femmine (40%). L'età media era di 7,6 anni (range 4 mesi - 14 anni), la moda di 10 anni. Per 94 soggetti (85,4%) era indicata l'appartenenza ad una razza; di questi il 35,1% era meticcio, mentre le

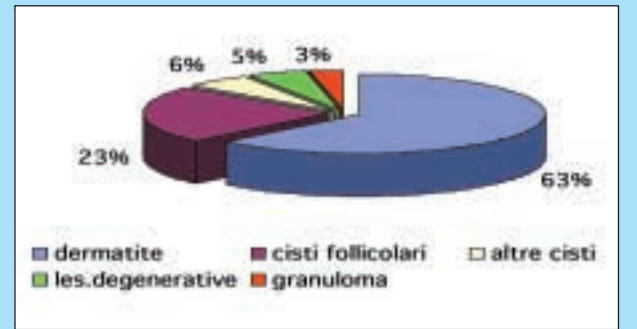


GRAFICO 1 - Distribuzione e tipologia lesioni non neoplastiche cute cane.

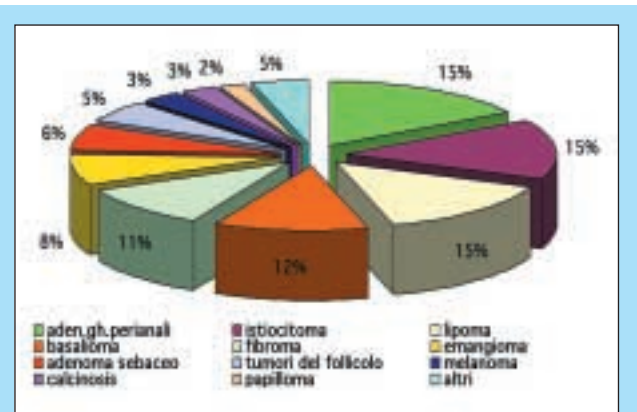


GRAFICO 2 - Distribuzione e tipologia tumori benigni cutanei cane.

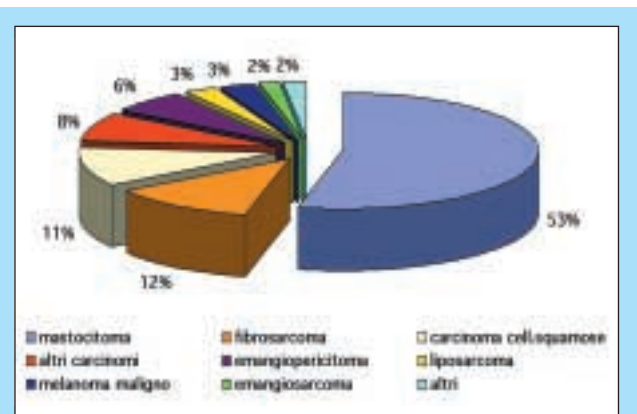


GRAFICO 3 - Distribuzione e tipologia tumori maligni cutanei cane.

razze più coinvolte erano boxer (13,8%) e pastore tedesco (9,6%).

I risultati sono riassunti nella Tabella 3.

Gatto - apparato tegumentario

I campioni esaminati per sospetta lesione neoplastica della cute sono stati 96, di cui 28 diagnosticati come tumori benigni (29,2%), 50 maligni (52,1%) e 18 riguardanti lesioni non tumorali (18,7%).

I 96 campioni appartenevano a 49 soggetti di sesso fem-

Tabella 3
Diagnosi di biopsie canine: odds ratio per presenza di tumore cutaneo

VARIABILE		Odds ratio	L.C. 95%	
			Limite inferiore	Limite superiore
Sesso	Maschio	1,02	0,67	1,54
	Femmina	0,98	0,65	1,48
Razza	Razza	0,94	0,57	1,54
	Meticcio	1,06	0,65	1,74
Classi di età	0-3 anni	0,67	0,42	1,09
	3,1-6 anni	0,73	0,45	1,18
	Oltre 6 anni	1,62	1,08	2,42

minile (51%) e a 47 di sesso maschile (49%), con età media di 9,7 anni (range 1-20) e moda di 10 anni.

I risultati riguardanti le lesioni cutanee dei felini sono evidenziate nei Grafici 4, 5, 6.

Per quanto riguarda le lesioni non neoplastiche, l'età media dei soggetti a cui si riferiscono i campioni era di 7,3 anni (range 1-13 anni), la moda di 10 anni. Maschi e femmine erano equamente distribuiti (femmine 9, maschi 9).

Per quanto concerne i tumori benigni, l'età media era di 11 anni (range 3-20 anni), la moda di 8 e la distribuzione di maschi e femmine era uguale (femmine 14, maschi 14).

L'età media dei soggetti con tumori maligni era di 9,8 anni (range 1-18 anni), la moda di 10 con una leggerissima prevalenza di soggetti femminili (26 pari al 52%) rispetto ai maschili (24 pari al 48%).

L'associazione statistica valutata con l'odds ratio (L.C. 95%) è stata effettuata per le variabili sesso (maschio, femmina) e per età, considerando le stesse classi di età prese in esame per il cane (Tabella 4).

Cane - apparato mammario

I campioni giunti in Istituto per sospetta lesione tumorale mammaria sono stati 143, di cui il 75% risultato tumore maligno (108 casi), il 19% benigno (27 casi), mentre il 6% era rappresentato da lesioni non tumorali (8 casi).

I soggetti coinvolti erano 142 di sesso femminile (99,3%) ed 1 maschile (0,7%). L'età media era di 9 anni (range 3-17 anni) e la moda di 10 anni. Per 119 soggetti (83,2%) era indicata l'appartenenza o meno ad una razza; di questi il 31,1% era meticcio, mentre le razze più rappresentate erano yorkshire (16%), setter inglese (7,6%) e pastore tedesco (6,7%).

La percentuale e le varie tipologie di tumori benigni e maligni sono riassunte nei Grafici 7 e 8.

Nel caso dei tumori maligni i soggetti coinvolti erano 107 femmine (99%) ed 1 maschio (1%). L'età media era di 9,1 anni (range 3 - 15 anni) e la moda di 10 anni. Per 94 animali (87%) era indicata l'appartenenza o meno ad una razza; di questi il 31,9% era meticcio, mentre le razze più rappresentate erano yorkshire (13,8%) e pastore tedesco (9,6%).

Per quanto riguarda i tumori benigni, i 27 soggetti coinvolti erano tutte femmine, l'età media era di 8,9 anni (ran-

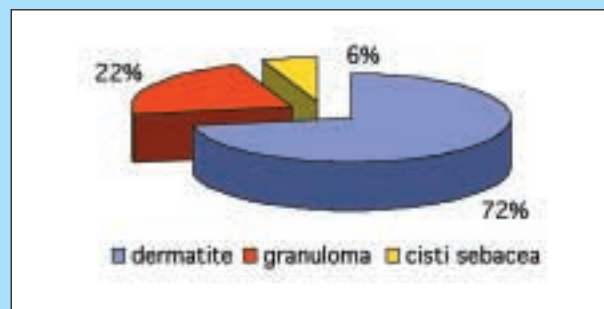


GRAFICO 4 - Distribuzione e tipologia lesioni non neoplastiche cute gatto.

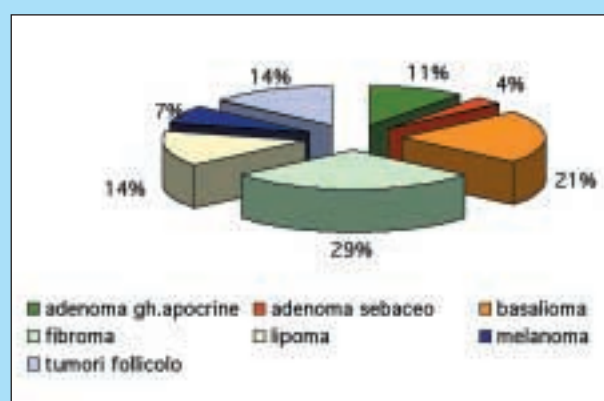


GRAFICO 5 - Distribuzione e tipologia tumori benigni cute gatto.

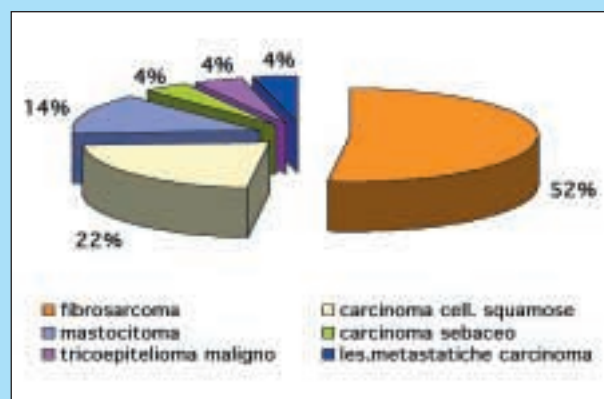


GRAFICO 6 - Distribuzione e tipologia tumori maligni cute gatto.

Tabella 4
Diagnosi di biopsie feline: odds ratio per presenza di tumore cutaneo

VARIABILE		Odds ratio	L.C. 95%	
			Limite inferiore	Limite superiore
Sesso	Maschio	1,9	0,65	5,5
	Femmina	0,52	0,18	1,53
Classi di età	0-3 anni	0,28	0,06	1,53
	3,1-6 anni	0,15	0,03	1,17
	Oltre 6 anni	1,57	1,51	19,92

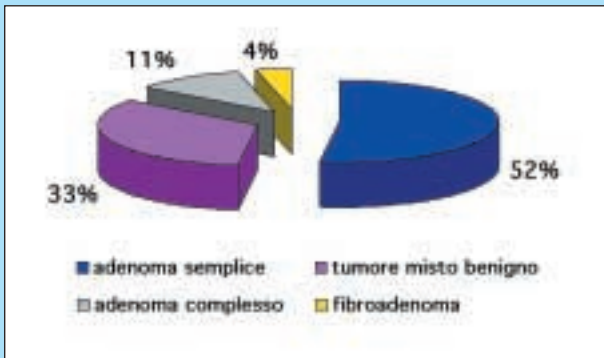


GRAFICO 7 - Distribuzione e tipologia tumori benigni mammella cane.

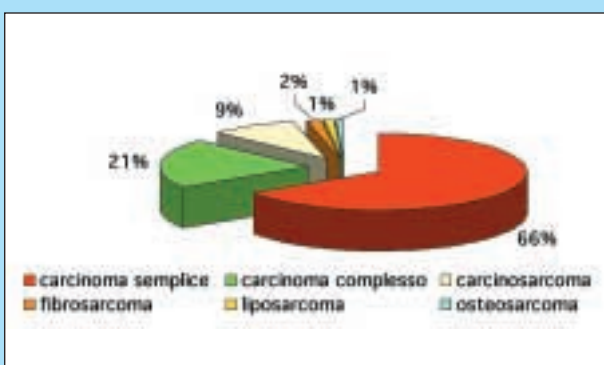


GRAFICO 8 - Distribuzione e tipologia tumori maligni mammella cane.

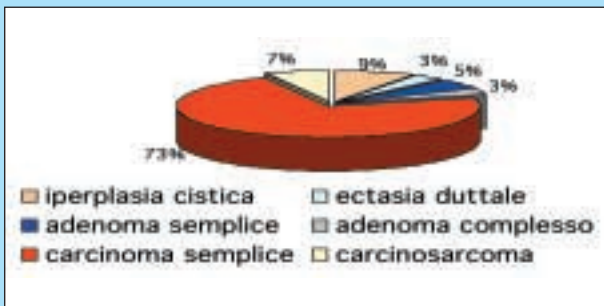


GRAFICO 9 - Distribuzione tumori mammella gatto.

Tabella 5
Diagnosi di biopsie canine: odds ratio per presenza di tumore mammario

VARIABILE		Odds ratio	L.C. 95%	
			Limite inferiore	Limite superiore
Razza	Razza	0	0	1,87
	Meticcio	-	-	-
Classi di età	0-3 anni	-	-	-
	3,1-6 anni	0,30	0,07	1,63
	Oltre 6 anni	3,6	1,7	16,5

Tabella 6
Diagnosi di biopsie feline: odds ratio per presenza di tumore mammario

VARIABILE		Odds ratio	L.C. 95%	
			Limite inferiore	Limite superiore
Classi di età	0-3 anni	0,03	0	0,48
	3,1-6 anni	-	-	-
	Oltre 6 anni	12	1,12	115

ge 3 - 17 anni) e la moda di 10 anni. Per 20 animali (74,1%) era indicata l'appartenenza o meno ad una razza; di questi il 35% era meticcio, mentre la razza più coinvolta era la yorkshire (20%).

Per le lesioni non tumorali la media dell'età era di 9 anni (range 5-14) e la moda di 5 anni.

Nella Tabella 5 è riassunta l'elaborazione statistica effettuata con il calcolo dell'odds ratio per le variabili razza ed età associate alla eventuale presenza di tumore.

Gatto - apparato mammario

Le diagnosi istologiche relative ai campioni di mammella di gatto pervenute in Istituto ricalcavano quanto osservato nel cane. Infatti il 79% riguardava tumori maligni (46 casi), il 12% benigni (5 casi), mentre solo un 9% era rappresentato da lesioni non neoplastiche (7 casi). Gli animali di sesso femminile costituivano il 94% (54 casi) mentre i maschi il 7% (4 casi).

L'età media era di 10,4 anni (range 8 mesi-17 anni) e la moda di 12 anni.

Nel Grafico 9 sono riassunti tipi di tumore e lesioni non neoplastiche riscontrate nel gatto. L'elaborazione statistica in questo caso è stata effettuata solo per le classi di età in rapporto o meno alla presenza di una lesione di tipo tumorale (Tabella 6).

DISCUSSIONE

Da una prima valutazione dei dati, si evince come il numero dei campioni pervenuti risulti molto diverso tra le due specie animali. Ciò può essere messo in relazione con il fatto che il gatto è in genere meno "seguito" rispetto al cane e portato dal veterinario solo quando manifesta chiari segni di malattia⁸, oppure, secondo quanto riportato da Brodey (1970), in quanto si ha una maggiore prevalenza di cani nei gruppi di età più avanzata, in cui è maggiore la possibilità di sviluppare una neoplasia.

Per entrambe le specie, la maggior parte dei campioni proviene dalla cute e dalla ghiandola mammaria (circa l'84% nel cane ed oltre il 64% nel gatto), come riscontrato anche da MacVean et al. (1978) e da Richards et al. (2001) e ciò sta ad indicare come elevata sia la prevalenza di neoplasie e lesioni non tumorali a carico di questi apparati.

Altra differenza fra le due specie animali è l'andamento delle lesioni in rapporto al fattore malignità/benignità (Tabella 2); infatti, mentre non si hanno differenze sostanziali

per quanto riguarda le lesioni non tumorali, si assiste ad una inversione del rapporto tumori maligni/benigni. Nel cane i tumori maligni rappresentano il 35,5% ed i benigni il 38,8%, nel gatto gli stessi corrispondono rispettivamente al 52,9% ed al 18,8%. Questo dato è stato riscontrato da altri Autori^{12,8}, anche se non sono state avanzate ipotesi interpretative.

I tipi di tumori della cute riscontrati con maggior frequenza sono sovrapponibili a quelli riportati dalla letteratura. Tra i tumori benigni, i più frequenti nel cane sono il lipoma, l'istiocitoma e l'adenoma sebaceo^{8,16,4} e nel gatto il basalioma^{8,2}; tra i maligni, il mastocitoma nel cane^{8,11,4} ed il fibrosarcoma nel gatto^{8,4}. Quest'ultimo dato relativo al gatto, evidente soprattutto nell'ultimo decennio in cui si è registrato un aumento della sua incidenza, è messo in relazione con l'associazione di questa neoplasia ad interventi vaccinali⁵ o più in generale all'inoculazione di farmaci³.

Per quanto concerne l'analisi statistica dei dati relativi ai tumori cutanei canini e felini, risulta significativa solo l'associazione tra la presenza di un tumore (benigno o maligno) e la classe di età superiore a 6 anni. In questo caso la probabilità di sviluppare un tumore in un animale di oltre 6 anni di età, rispetto ad altri più giovani, è 1 volta e mezzo maggiore (OR 1,62, con 1,08<OR<2,42 nel cane; 1,57 con 1,51<OR<19,92 nel gatto). Questo dato concorda con quanto riportato dalla letteratura^{13,15}, fatta eccezione per alcune neoplasie della cute particolarmente frequenti in cani molto giovani, spesso di età inferiore ai 6 mesi⁷. Tra queste possiamo annoverare l'istiocitoma, che si riscontra principalmente in cani di età inferiore ai 4 anni⁴. Dai dati da noi elaborati è risultato, infatti, che la moda è di 1 anno ed oltre il 66% dei soggetti ha un'età inferiore ai 2 anni. Nel gatto un tumore frequente in animali al di sotto dei 3 anni è il fibrosarcoma⁴.

Per quanto concerne i tumori della mammella, i risultati relativi al cane si discostano notevolmente dai dati riportati da altri Autori. Infatti, pur essendo difficile determinare l'esatta incidenza delle neoplasie mammarie e il rapporto benigni/maligni, anche in considerazione del fatto che molto spesso i noduli di piccole dimensioni non sono portati all'attenzione del veterinario o rimossi chirurgicamente, si stima che solo il 30% dei tumori mammari sia maligno⁹. Dai nostri dati emerge, invece, una percentuale di neoplasie maligne del 75%, da porre presumibilmente in relazione al fatto che per l'esame istologico sono generalmente inviati noduli ad uno stadio avanzato di sviluppo del tumore.

Nel gatto le neoplasie maligne sono risultate pari al 79% dei casi esaminati, così come riportato dalla letteratura; infatti il rapporto maligni/benigni è stimato 9:1 da Hayes e Mooney (1985), 4:1 da Misdorp et al. (1991). Anche la tipologia dei tumori è in linea con dati pubblicati, dal momento che il carcinoma semplice è la neoplasia più frequentemente diagnosticata⁹.

Per quanto concerne l'analisi statistica dei dati relativi ai tumori mammari, l'associazione tra la presenza di un tumore (benigno o maligno) e la classe di età di oltre 6 anni è significativa solo per quanto riguarda il gatto (12, con 1,12<OR<115).

Le altre associazioni considerate non risultano statisticamente significative per entrambe le specie e relativamente sia ai tumori cutanei che mammari.

Per quanto riguarda il sesso, è stato riportato come nelle cagne intere sia più elevato il rischio di sviluppare un tumore mammario, rispetto a quelle sterilizzate prima dei 2,5 anni di età^{8,15}.

Per quanto concerne il fattore razza, è noto come alcune razze siano predisposte a determinati tumori, come ad esempio il boxer^{12,15}, mentre i meticci sono ritenuti, in generale, a rischio minore⁸. Per alcuni, tuttavia, il parametro razza sembra essere associato ad una bassa prevalenza di neoplasie¹⁴.

È indubbio che un'analisi condotta per più anni su un maggiore numero di campioni permetterebbe una maggiore stratificazione all'interno delle variabili, come la possibilità di differenziazione tra animali sterilizzati ed interi e la diversificazione tra diverse razze e potrebbe consentire di mettere in evidenza maggiori associazioni tra la presenza di tumori e i fattori di rischio considerati.

Parole chiave

Tumori, cane, gatto, studio caso-controllo.

Key words

Tumors, dog, cat, case-control study.

Bibliografia

1. Brodey R.S.: Canine and feline neoplasia. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.* 14, 309, 1970.
2. Difers R.W., Walsh K.M.: Feline basal cell tumors: a review of 124 cases. *Vet. Pathol.* 21, 51, 1984.
3. Esplin D.G., Bigelow M., McGill L.D., Wilson S.R.: Fibrosarcoma at the site of a Lufenuron injection in a cat. *Veterinary Cancer Society Newsletters* 23 (2), 8-9, 1999.
4. Goldschmidt M.H., Hendrick M.J. Tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten D.J. *Tumors in Domestic Animals*, Iowa State Press, 4th edition, 2002.
5. Hayes A.A., Mooney S.: Feline mammary tumors. *Vet. Clin. N. Amer.* 15, 513, 1985.
6. Kass P.H., Barnes W.G. jr., Spangler W.L., Chomel B.B., Culbertson M.R.: Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 203, 396, 1993.
7. Keller E.T., Madewell B.R.: Location and types of neoplasms in immature dogs: 69 cases (1964-1989). *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 200, 1530, 1992.
8. MacVean D.W., Monlux A.W., Anderson P.S. jr., Silberg S.L., Roszel J.F.: Frequency of canine and feline tumors in a defined population. *Vet. Pathol.* 15, 700, 1978.
9. Misdorp W. Tumors of the mammary gland. In: Meuten D.J. *Tumors in Domestic Animals*, Iowa State Press, 4th edition, 2002.
10. Misdorp W., Romijn A., Hart A.A.M.: Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors. *Anticancer Res.*, 11, 1793, 1991.
11. Patnaik A.K., Ehler W.J., MacEwen E.G.: Canine cutaneous mast cell tumor: morfolologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet. Pathol.*, 21, 469, 1984.
12. Priester W.A., Mantel N.: Occurrence of tumors in domestic animals. Data from 12 United States and Canadian colleges of veterinary medicine. *J. Natl. Cancer Inst.* 47, 1333, 1971.
13. Priester W.A., McKay F.W.: The occurrence of tumors in domestic animals. *J. Natl. Cancer Inst. Monog.* 54, 210, 1980.
14. Proschowsky H.F., Rugbjerg H., Ersbøll A.K.: Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. *Prev. Vet. Med.* 58, 63, 2003.
15. Richards H.G., McNeil P.E., Thompson H., Reid S.W.: An epidemiological analysis of a canine-biopsies database compiled by a diagnostic histopathology service. *Prev. Vet. Med.* 51, 125, 2001.
16. Scott D.W., Anderson W.I.: Canine sebaceous gland tumors: a retrospective analysis of 172 cases. *Canine Pract.*, 15, 19, 1990.
17. World Health Organization: Histological classification of tumors of domestic animals, 2nd series, 1994-1999.