

***Alma Mater Studiorum* - Università di Bologna**

Facoltà di Medicina Veterinaria
Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Patologia Animale
Servizio di Anatomia Patologica

Dottorato di Ricerca in
Discipline Anatomoistopatologiche Veterinarie
VET/03 Patologia Generale ed Anatomia Patologica Veterinaria
XIX ciclo

Tesi di Dottorato

LE NEOPLASIE DEL GATTO.

RICERCHE ISTOLOGICHE E IMMUNOISTOCHEMICHE

Tesi di Dottorato di: Dott.ssa Barbara Bacci

Docente Guida:
Chiar.mo Prof.
Paolo Stefano Marcato

Coordinatore:
Chiar.mo Prof.
Paolo Stefano Marcato

Anno Accademico 2005 - 2006

1. INTRODUZIONE.....	4
2. EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI NEL GATTO.....	5
2.1 GENERALITA'.....	5
2.2 FREQUENZA DEI TUMORI NEI SINGOLI ORGANI. REVIEW DELLA LETTERATURA VETERINARIA.	8
<u>Contributo di Ricerca.....</u>	24
3. I TUMORI DEL GATTO NEL VENTENNIO 1984-2003.....	24
3.1 Introduzione.....	24
3.2 Materiali e Metodi	24
3.3 Risultati	25
3.4 Discussione.....	28
4. I TUMORI DEL GATTO NEL TRIENNIO 2004-2006.....	30
4.1 Introduzione.....	30
4.2 Materiali e Metodi	30
4.2 Risultati	30
4.3 Discussione.....	41
4.4 Dati comparativi	46
5. IL MESOTELIOMA NEL GATTO.	49
5.1 Introduzione.....	49
5.2 Materiali e Metodi	50
5.2.1 Raccolta dei campioni, istologia e istochimica	50
5.2.2 Immunoistochimica	50
5.2.3 Microscopia elettronica.....	51
5.3 Risultati	52
5.4 Discussione.....	57
6. I TUMORI POLMONARI PRIMITIVI NEL GATTO	66
6.1 Introduzione.....	66
6.2 Materiali e Metodi	68

6.3 Risultati	70
6.3.1 Istologia e Istochimica	72
6.3.2 Immunoistochimica	74
6.4 Discussione.....	75
7. RIASSUNTO.....	91
8. BIBLIOGRAFIA.....	93

1. INTRODUZIONE

Numerose pubblicazioni scientifiche testimoniano l'importanza dell'oncologia veterinaria non soltanto per l'avanzamento delle conoscenze nel campo specifico, ma anche per considerazioni interdisciplinari e comparative a fini epidemiologici.

L'interesse verso le patologie di tipo neoplastico negli animali domestici è cresciuta grazie ad una maggiore attenzione nei confronti della specie di affezione, oggi maggiormente considerate per la stretta convivenza con l'uomo, sia per una maggiore longevità che ormai questi animali raggiungono, con relativo aumento di patologie croniche quali i tumori.

Lo studio dell'incidenza dei tumori negli animali tuttavia soffre di problemi di incompletezza relativi alla determinazione della popolazione animale a rischio e del numero di tumori che si verificano in questa popolazione. Mentre i tassi di incidenza stimati dai registri tumori umani sono validi poiché la popolazione a rischio è disponibile da fonti anagrafiche attendibili, ed i nuovi casi di tumore vengono identificati attraverso sistemi attivi di ricerca, i dati relativi agli animali da compagnia sono spesso incompleti o addirittura assenti.

Pur esistendo metodi diversi per stimare la popolazione a rischio e identificare i casi di tumore, nessuno di questi garantisce livelli di completezza paragonabili a quelli riscontrabili nei registri di patologia umana.

2. EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI NEL GATTO

2.1 GENERALITA'

L'impossibilità di effettuare studi epidemiologici relativi all'incidenza delle patologie neoplastiche nel cane e nel gatto è dovuta alla scarsità dei dati numerici riguardanti la popolazione di tali specie. La mancanza di censimenti, di registri di morte e di registri tumori hanno precluso la possibilità di effettuare studi epidemiologici comparabili a quelli dell'uomo.

Lo studio più completo riguardante l'incidenza dei tumori nel cane e nel gatto è stato condotto in California da Dorn et al., (1968) mediante l'analisi di tutti i casi di tumore diagnosticati istologicamente tra il 1963 e il 1967 negli stati di Alameda e Contra Costa (California). Tale analisi è stata effettuata a seguito di indagini preliminari che comprendevano lo studio dell'area, la stima della popolazione di cani e gatti e la creazione di questionari relativi ai soggetti affetti da neoplasia. I risultati di questa indagine hanno messo in evidenza che in 5 anni, sono stati diagnosticati 691 nuovi casi di tumore; nel 72% dei casi la neoplasia aveva un comportamento maligno. Una netta differenza è stata evidenziata fra i soggetti di genere maschile e quelli di genere femminile, a causa dell'alta frequenza dei tumori mammari. Nel gatto maschio il tumore più frequente è risultato il linfoma (33,3%), seguito dalla cute (22,2%), dai tumori del connettivo (14,8%), e da quelli del cavo orale (6,2%). Nella femmina invece i tumori più rappresentati sono stati quelli della cute (23,4%), seguiti da linfoma (18,1%), tumori mammari (17,1%), e tumori del connettivo (11,7%) (Dorn et al., 1968).

Nel 1978, McVean et al, stabilirono un registro tumori (Tulsa Registry of Canine and Feline Neoplasms) basato sulla popolazione di cani e gatti presentati ogni anno agli ambulatori veterinari, in un'area geografica definita, per un periodo di 5 anni. Secondo il

censimento la popolazione felina era di 11,909 gatti. Durante il primo anno di registro, sono stati evidenziati 59 nuovi casi di tumore in 56 gatti, con un'incidenza di 470 casi ogni 100,000 soggetti, e di 495 tumori per 100,000 gatti, con una media di 1,05 tumori per soggetto. Tra questi tumori, 10 erano benigni e 49 maligni. Nel cane l'incidenza era nettamente superiore con 1,126 tumori per 100,000 cani. Sebbene il numero di tumori maligni nel gatto era 2,3 volte superiore a quello del cane, in realtà l'incidenza effettiva era simile a quella del cane (412 e 507 per 100,000 rispettivamente).

Un altro studio relativo alla frequenza dei tumori nella specie felina è stato condotto da Patnaik et al., nel 1975. In questo lavoro sono state prese in esame tutte le necroscopie eseguite in un periodo di 11 anni presso in Dipartimento "Animal Medical Center" di New York, selezionando tra queste tutti i casi di tumore di origine non emopoietica. Su un totale di 3,145 necroscopie sono state diagnosticate 289 neoplasie non emopoietiche in 264 gatti (8,4%). Le più frequenti erano di origine epiteliale e a carattere maligno. Il 5,3% dei casi presentava neoplasie di origine epiteliale (4,3% maligne, 0,9% benigne), e nel 3,1% dei casi di origine mesenchimale (2,2% maligne, 1,9 % benigne). L'età dei soggetti era compresa tra 2 e 21 anni, con un progressivo aumento delle neoplasie maligne e benigne in proporzione inversa all'età fino a 14 anni. Dopo i 14 anni tale proporzione non era più valida. Sul totale delle necroscopie i maschi erano più numerosi delle femmine ma la frequenza dei tumori maligni era significativamente più elevata nelle femmine ($P > 0,005$) anche escludendo i tumori di origine mammaria ($0,025 < P > 0,001$). La frequenza dei tumori maligni era invece simile nei maschi e nelle femmine ($P > 0,05$). Tra le razze più colpite sono risultate l'Europeo, il Persiano, l'Himalayano e da ultimo il Siamese. Le neoplasie più frequentemente diagnosticate erano a carico della cute (4%) e dell'intestino (Patnaik, et a., 1975).

In un altro studio condotto in Sud Africa (Veterinary Research Institute, Onderstepoort, Republic of South Africa) sono stati collezionati tutti i tumori nella specie felina diagnosticati in un periodo di 40 anni (1935-1974) (Bastianello, 1983). Sono stati trovati 243 tumori; di questi la maggior parte erano a carico della cute, seguiti dai tumori del tessuto linfatico, del tratto digerente e dell'apparato genitale. Questi ultimi insieme rappresentavano il 76,6% delle neoplasie. Il tumore più comune era il carcinoma squamocellulare (26,7%), seguito dai linfomi (20,5%). La maggior parte dei carcinomi

squamocellulari erano a carico della cute in particolare nelle regioni dell'orecchio e del naso, e in misura minore a carico della lingua e della palpebra. I linfomi erano prevalentemente multicentrici, e in proporzioni minori alimentari, renali e timici. Dopo il carcinoma squamocellulare i tumori più frequenti erano i tumori basocellulari, i mastocitomi e i melanomi. Il 13,5 % delle neoplasie erano a carico del tratto digerente, mentre i tumori mammari rappresentavano il 9,5% dei 243 tumori (Bastianello, 1983).

Gli studi relativi alla frequenza dei tumori nel cane sono invece più numerosi. In Inghilterra nel 2001 è stato effettuato un "case-control study" basato su 21371 biopsie di cane sottoposte ad esame istopatologico in un periodo di 12.5 anni. In tale studio la prevalenza delle neoplasie era del 58,7% (Richards, 2001). Studi più recenti hanno valutato l'incidenza dei tumori nel cane basata su una stima della popolazione calcolata a sua volta sul numero dei cani assicurati (Dobson, 2002). Da un database di 130,684 cani assicurati, 2,546 soggetti avevano sviluppato una neoplasia (0,51%). Nel 2005 un'altra indagine condotta in Svezia su 350.000 cani assicurati (1995-2000) ha messo in evidenza le patologie tumorali tra le principali cause di morte (18% dei soggetti in esame)(Bonnett et al., 2005).

Allo stesso modo un altro studio retrospettivo su 7169 cani sottoposti a necropsia è stato condotto presso l'Institute of Veterinary Pathology- Berlin alla scopo di valutare la frequenza e il rischio relativo di tumore nel cane (Walter, 1992). Nel 24,08% dei cani sottoposti a tale indagine, la causa di morte era rappresentata da patologie di tipo neoplastico.

In Italia esiste un Registro Tumori Animali (RTA) attivo dal 1985, che si occupa della raccolta sistematica e della archiviazione dei dati relativi ai tumori spontanei negli animali domestici. Il registro ha la finalità di rilevare e di elaborare i dati relativi alla patologia neoplastica negli animali che vivono a contatto con l'uomo (cani e gatti in particolare), per confrontarli con i dati disponibili per la popolazione umana residente nelle stesse zone.

2.2 FREQUENZA DEI TUMORI NEI SINGOLI ORGANI. REVIEW DELLA LETTERATURA VETERINARIA.

Neoplasie della cute e degli annessi cutanei

Le neoplasie cutanee sono state ampiamente descritte nella letteratura veterinaria. Dallo studio di Dorn et al. (1968) la cute risulta l'organo più colpito nelle femmine (22,4%), mentre nel maschio la cute (22,2%) è seconda alle neoplasie del sistema linfatico (33,3%).

Nell'indagine di Miller et al. (1991) effettuata su 3,564 campioni, esaminati come biopsie o necrosapie, in un periodo di 41 mesi, sono stati identificati 340 gatti con tumori cutanei. Questi ultimi rappresentavano il 9,6% di tutte le patologie diagnosticate, neoplastiche e non. Tra le neoplasie invece, quelle cutanee rappresentavano il 26,6% (Miller et al., 1991). Nell'indagine condotta da Diters e Walsh (1984) tra 2,958 neoplasie feline (64% di tutti i campioni), 1132 (38%) erano di origine cutanea. Tra queste 124 casi (2,7% di tutti i campioni, 4,2% delle neoplasie e 10,9% dei tumori cutanei) erano stati diagnosticati come tumori basocellulari (Diters e Walsh, 1984).

Riguardo al sesso dei gatti colpiti, in letteratura non sono riportate predilezioni di sesso, anche se dall'indagine di Goldschmidt e Shofer (1992) è emerso che più del 60% dei tumori a cellule basali, carcinomi sebacei, melanomi, sarcomi istiocitari e schwannomi sono stati riportati in gatti di sesso femminile.

Goldschmidt e Shofer (1992) hanno riportato la prevalenza delle neoplasie cutanee del gatto come segue: 47% di tipo mesenchimale, 43% di tipo epiteliale e 9% lesioni simil-tumorali e 1% melanocitarie.

Riguardo le neoplasie mesenchimali il fibrosarcoma è il tumore più frequentemente descritto nel gatto nella maggior parte dei dati in letteratura (Goldschmidt e Shofer, 1992; Bomhard, 2001; Goldschmidt e Hendrick, 2002; Gross et al., 2005), anche se la prevalenza varia nell'ambito delle neoplasie cutanee, tra il 44% (Stiglmair-Herb, 1987) e il 17% (Goldschmidt e Shofer, 1992). La frequenza del fibrosarcoma è aumentata notevolmente negli ultimi anni in associazione alle pratiche vaccinali (Goldschmidt e Hendrick, 2002), in particolare in Europa (Miller et al., 1991). I tumori delle cellule

basali sono descritti come più frequenti dopo il fibrosarcoma in alcuni studi (Miller et al., 1991), mentre in altre indagini rappresentavano la percentuale preponderante rispetto agli altri istotipi (Diters and Walsh, 1984).

Altri tumori frequenti sono i carcinomi squamosi, i mastocitomi e i lipomi (Goldschmidt e Shofer, 1992; Bomhard, 2001; Goldschmidt e Hendrick, 2002; Gross et al., 2005). In particolare i carcinomi squamosi sono molto comuni nei gatti, prevalentemente nei soggetti a mantello chiaro. Alcune fonti riportano i gatti comuni europei come razza maggiormente predisposta, mentre gli Hymalaiani, i Persiani e i Siamesi sembrano essere soggetti ad un rischio minore (Gross et al., 2005).

I mastocitomi sono particolarmente frequenti nel gatto tanto che sono stati ampiamente indagati anche mediante l'utilizzo di metodiche immunoistochimiche, in particolare con markers per CD117, che risulta consistentemente espresso in un'alta percentuale di mastocitomi (Morini et al., 2004).

Nella letteratura veterinaria Italiana esiste inoltre un ampio studio condotto da Abramo et al. (1999) nel quale vengono presi in esame i tumori cutanei di origine follicolare. Su un totale di 898 biopsie cutanee di gatto analizzate fra il 1985 e il 1997 i tumori di origine follicolare e le lesioni "tumor-like" rappresentavano l'8,1% di tutti i tumori diagnosticati. Di questi il 26% erano tricoblastomi, 4% tricoepiteliomi e 2% pilomatricomi (Abramo et al., 1999).

Anche i melanomi, sebbene rari, sono stati descritti nel gatto; in una ricerca condotta da Van der Linde-Sipman et al. (1997) tra il 1991 e il 1995, sono stati diagnosticati 57 melanomi cutanei tra 1530 neoplasie cutanee (3,7%). Tutti i casi erano stati riscontrati in gatti domestici a pelo corto, in un'età compresa fra 3 e 19 anni (media 11,5 anni). Ciascuno dei soggetti in esame inoltre presentava metastasi ai linfonodi regionali (Van der Linde-Sipman et al., 1997).

Tra le neoplasie vascolari le forme più frequenti sono rappresentate da emangiomi ed emangiosarcomi. Miller et al. (1992) hanno individuato, su un totale di 5,091 gatti esaminati tramite biopsie e necroscopie in un periodo di 5 anni (1986-1990), 7 casi di emangioma e 9 di emangiosarcoma. Tutti i soggetti erano di razza comune Europea con un'età media di 10 anni, e 12/15 erano maschi. Tutti i casi infine erano positivi per vimentina e fattore VIII (Miller et al., 1992).

Infine tra i tumori vascolari, 12 e 3 casi di linfangiosarcoma sono stati descritti nel gatto e sono stati effettuati approfondimenti di tipo immunoistochimico con markers specifici per i vasi linfatici (Hinrichs et al., 1999; Galeotti et al., 2004).

Neoplasie della mammella

I tumori nella ghiandola mammaria sono il terzo tipo di tumore per frequenza nella gatta e negli studi epidemiologici sulle neoplasie feline le percentuali di insorgenza oscillano tra il 9,5% e il 17,1% (Tabella 1). Sono stati riportati casi di gatti maschi affetti, sebbene si tratti di casi rari (Hayes et al., 1981). L'età media di insorgenza è di 10-11 anni, ed il rischio relativo aumenta con l'aumentare dell'età fino ai 14 anni. Le forme maligne sono assai frequenti (80-96%) associate ad elevata mortalità, con un rapporto tra neoplasie maligne e benigne che varia tra 9:1 e 4:1 (Hayes et al., 1981; Misdorp et al., 1991). Tutte le razze feline sembrano essere colpite, in particolare da forme carcinomatose, anche se in alcuni studi è stato sottolineato che la razza Siamese presenta un rischio due volte più elevato di sviluppare un carcinoma mammario, probabilmente a causa di predisposizioni genetiche (Hayes et al., 1981). Il ruolo degli ormoni sessuali steroidei nello sviluppo e nella progressione del cancro al seno della donna è stato ampiamente documentato; analogamente nella gatta è noto che la castrazione precoce (prima del primo calore) avrebbe un effetto protettivo per la gatta, mentre le femmine intatte presenterebbero un rischio significativamente più elevato (Dorn et al., 1968) di sviluppare un carcinoma mammario.

Studi recenti condotti sul carcinoma mammario felino hanno messo in luce molteplici somiglianze con i meccanismi molecolari coinvolti nello sviluppo del tumore mammario nella donna. Ad esempio l'oncosoppressore p53 risulta essere sovraespresso in alcuni tumori umani. Analogamente il 17,3% dei carcinomi mammari felini esprime questa proteina (Murakami et al., 2000; Nasir et al., 2000). Risultati simili sono stati ottenuti per geni codificanti le cicline (Murakami et al., 2000), le metallotioneine (Dincer et al., 2001), MIB-1 (Millanta et al., 2002a), il fattore di crescita VEGF (Millanta et al., 2002b, Sarli et al., 2007), la COX-2 (Millanta et al., 2006) e recettori per gli estrogeni (De las Mulas et al., 2000; Ordas et al., 2004).

<i>Fonte bibliografica</i>	<i>% tumori mammari</i>
<i>Dorn et al., 1968</i>	<i>17,1% *</i>
<i>Patnaik et al., 1975</i>	<i>10,3%**</i>
<i>Mc Vean et al., 1978</i>	<i>10,7%</i>
<i>Bastianello, 1983</i>	<i>9,5%</i>

Tabella 1: Frequenza dei tumori mammari felini nella letteratura

** % calcolata solo su soggetti di sesso femminile*

***% calcolata solo tra neoplasie non-emopoietiche*

Gli istotipi più frequentemente diagnosticati sono gli adenocarcinomi, tubulo-papillari e solidi; inoltre nello studio di Sarli et al. (2006) sono stati descritti tra 656 neoplasie mammarie feline diagnosticate in 20 anni (1984-2003), 21 casi di carcinoma mucoso (3,2%).

Neoplasie del sistema emopoietico

Tra le neoplasie emopoietiche del gatto il linfoma è indicato come la forma più frequente e i dati della letteratura riportano percentuali di insorgenza molto variabili tra loro. In un'indagine su 434 neoplasie riscontrate in sede autoptica, i linfomi hanno rappresentato il 18% delle neoplasie rilevate e il 25% delle forme maligne (Cotchin, 1957).

Lo studio di Dorn et al. (1968) ha riportato una prevalenza del 33,3% nei maschi e del 18,1% nelle femmine. Successivamente, McVean et al. (1978) ha segnalato il linfoma come forma tumorale più comunemente riscontrata nel gatto (1/3 di tutte le neoplasie raccolte), con un'incidenza di 168 casi per 100,000 gatti. In un'ulteriore ricerca giapponese, su 199 neoplasie feline, i linfomi costituivano il 24% dei casi (Haga et al., 1988).

Ancora, da un'analisi di 60 casi di linfoma felino (Court et al., 1997) è emerso che la forma anatomica più comune era quella alimentare, seguita dalle forme extranodale, multicentrica e mediastinica. La razza Siamese inoltre presentava un rischio maggiore per l'insorgenza di patologie di tipo linfomatoso, in particolare in giovane età, e nella forma mediastinica (Court et al., 1997).

Uno studio più ampio è stato effettuato successivamente su 109 casi di linfoma felino.

La maggior parte dei casi in esame era di tipo B (70%), la forma anatomica più comune era quella alimentare, seguita da quella multicentrica, renale e mediastinica (Gabor et al., 1999).

I linfomi di tipo Hodgkin sono rari nel gatto ma esiste un'indagine in cui vengono presi in esame 20 casi diagnosticati in 7 anni (1992-1999)(Walton e Hendrick, 2001).

Un'altra forma rara di linfoma riportata nel gatto è il linfoma LGL (Large Granular Lymphocytes), descritto in due differenti indagini in 6 e 21 casi rispettivamente (Darbes et al., 1998; Roccabianca et al., 2006), che si presentava con una forma prevalentemente intestinale.

I tumori diversi dai linfomi sono estremamente rari nel gatto. Tra le forme mieloidi è da ricordare il mieloma multiplo, anche se le informazioni su questo tumore nella specie felina sono esigue. La casistica più ampia è stata raccolta da Patel et al.(2005) nel cui studio vengono esaminati 16 casi di mieloma multiplo a sede midollare.

Seppure infrequente nel gatto, sono stati descritti casi di plasmocitoma extramidollare, con proliferazione di plasmacellule in sedi diverse dal midollo osseo. Nell'indagine di Majzoub et al. (2003), ne sono stati segnalati 9 casi, a sede prevalentemente gastroenterica, retroperitoneale, labiale e gengivale. I soggetti avevano un'età media di 8,2 anni, con una lieve predisposizione per i maschi (Majzoub et al., 2003).

Nell'ambito delle neoplasie mieloidi sono state segnalate in letteratura anche le forme istiocitarie. In particolare sono stati descritti casi sporadici di sarcoma istiocitario disseminato (istiocitosi maligna). Questa forma tumorale è nota prevalentemente nel cane (Affolter e Moore, 2002), ma in letteratura sono stati segnalati 8 casi nel gatto in 6 diverse pubblicazioni (Gafner e Bastetti, 1988; Court et al., 1993; Freeman et al., 1995; Walton et al., 1997; Fritz et al., 1999; Reed et al., 2006). Più recentemente in un'indagine di Bettini et al. (2004) sono stati descritti 3 ulteriori casi nella specie felina, caratterizzati dal coinvolgimento di simultaneo di fegato, milza, midollo osseo e linfonodi (Bettini et al., 2004)

Neoplasie dell'apparato digerente

Dallo studio di Dorn et al. (1968) le neoplasie dell'apparato digerente rappresentavano il

12% delle neoplasie diagnosticate nei maschi e il 14,6% nelle femmine.

Nello studio di Patnaik et al. (1975), tra le neoplasie non emopoietiche del gatto individuate in sede autoptica, quelle dell'apparato digerente sono risultate le più frequenti; queste sono state rilevate nel 31% dei casi di neoplasia (83 casi) e nel 3% dei soggetti sottoposti a necropsopia. Riguardo gli organi interessati, carcinomi intestinali sono risultati i più frequenti, seguiti dai carcinomi squamosi e dai fibrosarcomi del cavo orale (Tabella 2).

<i>Organo</i>	<i>Tumore</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Cavo orale</i>	<i>Carcinoma squamoso</i>	11	13,25
	<i>Fibrosarcoma</i>	6	7,22
<i>Lingua</i>	<i>Carcinoma squamoso</i>	2	2,40
<i>Esofago</i>	<i>Carcinoma</i>	1	1,20
<i>Ghiandole salivari</i>	<i>Adenocarcinoma</i>	2	2,40
<i>Stomaco</i>	<i>Adenocarcinoma</i>	2	2,40
<i>Intestino</i>	<i>Leiomioma</i>	2	2,40
	<i>Carcinoma</i>	22	26,50
<i>Pancreas</i>	<i>Adenoma</i>	9	10,84
	<i>Carcinoma</i>	6	7,22
<i>Fegato</i>	<i>Carcinoma epatocellulare</i>	8	9,63
	<i>Adenoma Biliare</i>	5	6,02
	<i>Adenocarcinoma biliare</i>	3	3,61
	<i>Carcinoma</i>	2	2,40
<i>Cistifellea</i>	<i>Carcinoma</i>	2	2,40

Tabella 2: Distribuzione delle neoplasie non emopoietiche dell'apparato digerente (n=83) (Patnaik et al., 1975)

Tra i tumori del cavo orale il carcinoma squamoso è la forma più comunemente descritta nel gatto, incidendo per circa il 70% tra le neoplasie che hanno sede nella cavità orale

(Brodey et al., 1966; Patnaik, et al., 1975). Questi dati concordano con un'altro studio retrospettivo condotto su 371 neoplasie del cavo orale (10% di tutti i tumori diagnosticati nello stesso periodo) in cui la forma più comunemente riscontrata è stata quella squamocellulare (61,2%) seguita dal fibrosarcoma (12,9%) e dalle epulidi fibromatose (7,8%) (Stebbins et al., 1989).

I dati della letteratura riportano il linfoma come neoplasia più frequente nell'apparato digerente del gatto, in particolare nei tratti gastrico e intestinale (Mahony et al., 1995; Guilford e Stombeck, 1996; Head et al., 2002). Tuttavia, uno studio retrospettivo effettuato su 46 gatti con neoplasia del colon, riporta 21 adenocarcinomi contro 19 linfomi (Slawienski et al., 1997). Sembra inoltre che gli adenocarcinomi intestinali siano più comuni nei maschi che nelle femmine. L'età media di insorgenza riportata è di 11 anni, e in due studi retrospettivi differenti, la razza Siamese è risultata più colpita rispetto alle altre (Patnaik et al., 1975; Kosovsky et al, 1988).

Tra le neoplasie epiteliali benigne sono stati segnalati casi di poliposi, in particolare a carico del duodeno (MacDonald et al., 1993).

Le neoplasie mesenchimali intestinali sono rare nel gatto e sono rappresentate prevalentemente da leiomiomi e leiomiosarcomi (Head et al., 2002). Queste forme sono tuttavia piuttosto infrequenti, infatti nello studio di Turk et al. (1981) sono stati individuati 44 casi di neoplasia mesenchimale su un totale di 2494 campioni sottoposti ad esame istopatologico (1,76%). In un'altra indagine sono state collezionate 67 neoplasie intestinali in un periodo di 30 anni, e di queste solo 2 erano di origine muscolare liscia (Head e Else, 1981).

In uno studio effettuato dal Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Patologia Animale dell'Università di Bologna su 95 tumori gastrointestinali felini in un periodo compreso fra il 1996 e il 2002, solo il 3% presentavano un'origine mesenchimale (2 leiomiosarcomi e 1 sarcoma indifferenziato), mentre il 42% delle neoplasie era di origine epiteliale e il 55% era rotondocellulare (Bettini et al., 2002)

Le neoplasie epatiche del gatto diverse dal linfoma sono piuttosto infrequenti e rappresentano il 21,66% delle neoplasie dell'apparato digerente secondo Patnaik et al. (1975). Un'indagine retrospettiva effettuata dallo stesso autore (Patnaik, 1992) su 47 casi

di neoplasia epatica nel gatto collezionati in 10 anni (1980-1989); di questi l'87% dei casi era di origine epiteliale e il 13% non epiteliale. Tra le forme epiteliali il 53% originava dai dotti biliari intraepatici, il 19% era di origine epatocellulare, l'11% originava dai dotti biliari extraepatici e il 4% coinvolgeva la cistifellea. Tra le neoplasie non epiteliali, i più comuni erano l'emangiosarcoma (11%) e il leiomiomasarcoma (2%)(Patnaik, 1992).

Ancora, lo stesso autore descriveva 17 casi di carcinoma neuroendocrino raccolti in un periodo di 10 anni. Tra questi casi, 7 erano intraepatici, 9 di origine extraepatica e 1 a carico della cistifellea (Patnaik et al., 2005).

I tumori del pancreas sono estremamente rari nel gatto e sono rappresentati prevalentemente da adenocarcinomi (Marcato, 2002). Nella casistica di Patnaik et al. (1975) rappresentavano il 18,06% delle neoplasie non emopoietiche dell'apparato digerente (15/83casi, di cui 9 adenocarcinomi e 6 adenomi). Le segnalazioni di casi di neoplasia pancreatica nel gatto sono esigue; la casistica più numerosa è stata raccolta da Seaman (2004), il quale descrive da un punto di vista clinicopatologico 8 casi di neoplasia del pancreas, tra cui 2 adenomi e 6 carcinomi. L'indagine più recente indaga invece l'espressione della COX-2 in 8 casi di adenocarcinoma pancreatico (Newman e Mrkonjich, 2006). Un'altra indagine riporta un caso di adenoma acinare caratterizzato da un punto di vista ultrastrutturale dalla presenza di granuli di zimogeno (Banner et al., 1979).

Neoplasie dell' apparato respiratorio

L'incidenza dei tumori delle prime vie respiratorie varia notevolmente a seconda della fonte bibliografica consultata. Nello studio di Dorn et al., 1968 è stata segnalata un'incidenza di 23 tumori per 100,000 gatti; in questo studio i tumori delle cavità nasali rappresentavano l'8,4% di tutti i tumori diagnosticati (Dorn et al., 1968). Questi dati potrebbero però risultare eccessivi a causa dell'alta percentuale di carcinomi squamosi del planum nasale, che sono in realtà di origine cutanea. Altre indagini riportano una frequenza del 4,2% di tutte le neoplasie, con maggior predisposizione dei gatti maschi castrati e minore rischio per le gatte ovarioisterectomizzate (Cox et al., 1991; Olgivie e

LaRue, 1992).

Nello studio di Henderson et al. (2004) sono stati collezionati tutti i casi di patologia neoplastica e non, a carico delle cavità nasali del gatto, ed è emerso che di queste, 30 erano rappresentate da patologie di tipo neoplastico. La neoplasia più frequente è stata il linfoma (21 casi) (Henderson et al., 2004). Allo stesso modo nell'indagine di Allen et al. (1999) sono stati individuati, tra 53 casi di patologie delle cavità nasali, 26 casi di linfoma (49%) e 14 polipi (28%) (Allen et al., 1999).

Al pari delle cavità nasali anche nella trachea la neoplasia più comunemente riportata è il linfoma.

I dati della letteratura indicano i tumori polmonari del gatto come rari o poco frequenti. Nell'indagine condotta da Dorn, et al., nel 1968, i tumori polmonari rappresentavano nel gatto lo 0,75% di tutti i campioni sottoposti ad indagine istopatologica. Anche dallo studio di Patnaik et al. (1975) è emerso che sono poco frequenti; su 289 tumori primitivi inclusi nello studio, solo 19 erano di origine polmonare (6,57%). Le indagini più ampie riguardanti le neoplasie primitive del polmone nel gatto sono state effettuate da Hahn et al. (1997) e da Wilson (1997), riguardanti rispettivamente 86 e 34 casi. Nel primo studio gli autori hanno classificato le neoplasie su base istologica e hanno descritto le caratteristiche cliniche dei casi. Nel secondo studio le neoplasie sono state classificate e fenotipizzate con l'ausilio di metodiche immunoistochimiche. Tutti gli altri casi di tumore primitivo polmonare riguardano singoli casi, con metastasi inusuali (Favrot et al., 2005; Petterino et al, 2005). In letteratura sono reperibili due ulteriori indagini, effettuate da Mehlhaff e Mooney (1985), e da Barr et al. (1987), ma queste prendono in considerazione solo gli aspetti clinici e radiografici dei soggetti in esame.

Neoplasie del cuore

Le neoplasie del sistema cardiovascolare nel gatto sono estremamente rare. L'incidenza riportata dei tumori cardiaci nei gatti dello 0,03% (Aupperle et al., 2007). Nello studio di Patnaik et al. (1975) non è stato riscontrato nessun caso di tumore cardiaco (Patnaik et al., 1975). Sono stati descritti singoli casi di emangiosarcoma (Merlo et al., 2002), angioliipoma (Liggett et al., 2002), mixoma ossificante (Campbell e Gelberg, 2000) e chemodectoma (Willis et al., 2001). Lo studio retrospettivo più recente, condotto in

Germania, riporta la frequenza dei tumori primitivi e metastatici del cuore. In questo lavoro vengono esaminati 30 gatti affetti da neoplasie cardiache e extracardiache in un periodo di 2 anni. Tra questi sono stati diagnosticati un caso di emangiosarcoma pericardico, e 5 casi di tumore cardiaco secondario (2 linfomi, 3 carcinomi) (Aupperle et al., 2007).

Un singolo caso di tumore dei corpi aortici è stato segnalato da Paltrinieri et al. (2004).

Neoplasie del sistema nervoso

Gli studi più ampi riguardanti le neoplasie intracraniche del gatto sono stati condotti da Tomek et al. (2003) e da Troxel et al. (2003) riguardanti rispettivamente 61 e 160 casi. In questi lavori le neoplasie sono state indagate prevalentemente da un punto di vista clinico, tuttavia è stata effettuata un'indagine istopatologica. Su 160 casi di tumore intracranico il 70,6% dei casi era primitivo. Tra questi sono stati evidenziati 93 meningiomi (58,1%), 23 linfomi (14,4%), 14 neoplasie dell'ipofisi (8,8%) e 12 gliomi (7,5%). Sedici gatti presentavano inoltre 2 differenti tipi di tumore intracranico (Troxel et al., 2003). Nello studio di Tomek et al. (2003), dei 61 casi di neoplasia intracranica la maggior parte erano rappresentati da meningiomi e linfomi (Tomek et al., 2003).

I meningiomi del gatto sono stati inoltre studiati con l'ausilio dell'immunoistochimica; in particolare sono reperibili in letteratura due studi riguardanti l'espressione di estrogeni e progesterone nei meningiomi felini (Mandara et al., 2002; Adamo et al., 2003).

Gli astrocitomi sono stati occasionalmente descritti nel gatto (Damierre et al., 2002) e in genere si limitano a singoli casi (Tabella 3).

Le neoplasie del canale vertebrale sono estremamente rare, infatti in letteratura esistono pochi studi relativi alle patologie tumorali in questa sede. Lo studio retrospettivo più ampio riguarda 23 casi di linfoma spinale; dai risultati emerge che nel gatto, tra i linfomi del SNC la forma spinale è più frequente rispetto a quella cerebrale (Lane et al., 1994). Un'indagine effettuata da Levy et al. (1997), descrive 11 ulteriori casi di neoplasia in sede spinale: tra le varie forme sono stati diagnosticati 5 meningiomi, 2 *peripheral nerve sheath tumor*, 1 sarcoma meningeo, 1 condrosarcoma, 1 lipoma e 1 osteosarcoma (Levy et al., 1997).

Davis et al., 1997	<i>Malignant cauda equina paraganglioma in a cat</i>	1 paraganglioma
Fondevila et al., 1998	<i>Primary central nervous system T-cell lymphoma in a cat</i>	1 linfoma
Dickinson et al., 2000	<i>Clinical and pathological features od oligodendrogliomas in two cats</i>	2 oligodendrogliomi
Duniho et al., 2000	<i>A subependimal giant cell astrocytoma in a cat</i>	1 astrocitoma
Snat'ana et al., 2002	<i>Pilocytic astrocytoma in a cat</i>	1 astrocitoma
Damierre et al., 2002	<i>Intracranial astrocytomas in eight cats: clinical and pathological finding</i>	8 astrocitomi
Mandara et al., 2006	<i>A cerebral granular cell tumor in a cat</i>	1 tumore a cellule granulari

Tabella 3: Tumori rari del SNC nel gatto descritti in letteratura

Neoplasie dell'apparato urinario

Le segnalazioni di tumore primitivo del rene nel gatto sono poche tanto che fino al 1999 la casistica delle neoplasie epiteliali renali era limitata a soli 4 casi (Nafe et al., 1981; Britt et al., 1985; Clark e Wilson, 1988; Steinberg e Thomson, 1994).

Nella casistica raccolta da Patnaik et al. (1975) sono stati identificati solo 2 casi di neoplasia renale e altrettanti della vescica urinaria.

Più recentemente è stato pubblicato uno studio retrospettivo su 19 casi di tumore primitivo renale non linfomatoso, raccolti negli Stati Uniti dal 1992 al 1998, tra cui sono stati identificati 13 carcinomi renali (11 tubulari e 2 tubulopapillari), 3 carcinomi transizionali, 1 nefroblastoma, 1 emangiosarcoma e 1 adenoma (Henry et al., 1999).

Un ulteriore caso di carcinoma renale in un soggetto giovane è stato riportato da Morini et al. (2003).

Anche i tumori della vescica urinaria sono rari. Lo studio più ampio presente in letteratura descrive 27 casi di tumore primitivo vescicale; tra gli istotipi diagnosticati 15 erano di tipo epiteliale (8 carcinomi transizionali, 4 carcinomi squamosi, 3 adenocarcinomi) e 12 non epiteliale (1 fibroma, 3 leiomiomi, 1 emangioma, 2 leiomiosarcomi, 2 emangiosarcomi, 1 rhabdomyosarcoma, 2 linfomi) (Schwarz et al., 1984).

Tra i tumori della vescica sono stati inoltre segnalati in due indagini differenti 13 e 3 carcinomi transizionali rispettivamente (Wimberly e Lewis, 1979; Brearley et al., 1986). Un caso di carcinoma transizionale è stato segnalato anche nell'uretra (Barrett e Nobel, 1976).

Tra tutte le neoplasie renali e tra quelle emopoietiche i casi più numerosi sono quelli di tipo linfoproliferativo. La casistica più numerosa (28 casi) è stata raccolta da Mooney et al., (1987). In letteratura esistono inoltre segnalazioni sporadiche di linfoma della vescica (Benigni et al., 2006).

Neoplasie del sistema muscolo-scheletrico

I tumori delle ossa sono rari nel gatto anche se in letteratura numerosi sia gli studi retrospettivi che le segnalazioni di singoli casi (Tabella 4).

Nell'indagine di Patnaik sono stati diagnosticati 22/289 tumori ossei, di cui 16 osteosarcomi, 4 condrosarcomi e 2 osteomi. Nello studio di Quigley e Leedale (1983) sono stati descritti 58 casi di tumori ossei in 14 anni. Di questi solo un caso aveva un comportamento benigno. Il tumore primario più frequente è stato l'osteosarcoma, mentre tra i tumori metastatici, il carcinoma squamoso è stato il più comunemente riscontrato.

Nella letteratura veterinaria sono stati effettuati numerosi studi riguardanti l'osteosarcoma felino, ma la maggior parte prendono in considerazione le caratteristiche cliniche e/o radiografiche più che istopatologiche.

Quigley e Leedale, 1983	<i>Tumors involving bone in the domestic cat: a review of fifty-eight cases.</i>	58 casi
Bitetto et al., 1987	<i>Osteosarcoma in cats: 22 cases (1974-1984)</i>	22 casi
Kessier et al., 1997	<i>Osteosarcoma in cats: epidemiological, clinical and radiological findings in 78 animals (1990-1995)</i>	78 casi
Heldmann et al., 2000	<i>Feline osteosarcoma: 145 cases (1990-1995)</i>	145 casi

Tabella 4: Alcuni studi retrospettivi sulle neoplasie ossee del gatto

Sono inoltre presenti alcune segnalazioni di metastasi scheletriche di carcinomi di origine polmonare (Pool et al., 1974; Nakanishi et al., 2003).

Anche le neoplasie muscolari sono estremamente rare, tanto che nello studio di Patnaik

et al. (1975) sono stati diagnosticati solo 2 rhabdomyosarcomi e 5 miomasarcomi (Patnaik et al., 1975).

Neoplasie del sistema endocrino

I tumori endocrini nel gatto sono poco comuni e sono gli organi maggiormente interessati sono la tiroide e le ghiandole surrenali.

Tra i tumori della tiroide in letteratura sono stati segnalati prevalentemente casi di adenoma, e meno comunemente di adenocarcinoma. L'istotipo più comunemente rilevato, sia in forma benigna che maligna, è stato il misto solido follicolare.

Le neoplasie surrenali segnalate in bibliografia riguardano prevalentemente feocromocitomi e meno comunemente adenocarcinomi. Un ampio studio retrospettivo è stato effettuato su tumori metastatici delle ghiandole surrenali. Da questo studio è emerso che 12/8 (14.8%) casi esaminati hanno presentato metastasi a livello surrenalico, e nella maggioranza dei casi si trattava di forme linfomatose. (Labelle e De Cock, 2005)

Recentemente inoltre sono stati segnalati due casi di sindrome di tipo MEN-1 (Multiple Endocrine Neoplasia) nel gatto. Queste erano caratterizzate dal coinvolgimento simultaneo di più ghiandole endocrine, in particolare surrenali e tiroide (Reimer et al., 2005; Roccabianca et al., 2006)

Neoplasie dell'apparato genitale

Negli studi di Engle e Brodey (1969) e di Dorn et al. (1968), effettuate rispettivamente su 395 e 621 neoplasie del gatto, non sono stati rilevati casi di tumore uterino. Solo 1 e 4 casi sono stati rilevati in altri due studi retrospettivi su 165 e 571 gatti (Schmidt e Langham, 1967; Whitehead, 1967). Gli studi retrospettivi effettuati limitatamente al tratto genitale, indicano il leiomioma e il leiomiomasarcoma come tumori più frequenti (Miller et al., 2003), anche se numerose sono le segnalazioni di singoli casi di adenocarcinoma (Tabella 5)

I tumori dell'ovaio sono anch'essi estremamente rari, probabilmente per l'alta percentuale di soggetti sterilizzati nella popolazione felina. Lo studio più ampio comprende 22 casi di tumore ovarico nella gatta; tra questi è stato identificato un solo

caso di origine epiteliale (cistadenoma), 6 casi di disgerminoma, 1 teratoma, 9 tumori delle cellule della granulosa e 5 casi di neoplasia interstiziale. La maggior parte dei soggetti era di razza comune europea (2 Siamesi e 1 Persiano) e l'età media era di 6,7 anni (Gelberg e McEntee, 1985).

Altre segnalazioni di tumori ovarici nel gatto riguardano 1 caso di teratoma (Basaraba et al., 1998), 1 tumore delle cellule della granulosa (Aliakbrai e Ivoghli, 1979) e 1 disgerminoma (Andrews et al., 1974).

Per quanto riguarda il maschio, sono stati descritti pochi casi di neoplasia testicolare. In particolare sono stati segnalati 1 caso di sertolioma (Benazzi et al., 2004) e 5 ulteriori casi di sertolioma extratesticolare a seguito della castrazione (Doxsee et al., 2006). Inoltre è stato segnalato un caso di teratoma testicolare in un soggetto criptorchide (Ferreira da Silva, 2002).

Meier, 1956	<i>Carcinoma in the uterus of the cat: two cases</i>	2 carcinomi
Preiser, 1964	<i>Endometrial adenocarcinoma in a cat</i>	1 adenocarcinoma
Belter et al., 1968	<i>Endometrial adenocarcinoma in a cat</i>	1 adenocarcinoma
O'Rourke e Geib, 1970	<i>Endometrial adenocarcinoma in a cat</i>	1 adenocarcinoma
Breton e Fontaine, 1990	<i>Cas d'adénocarcinoma utérin chez une chatte</i>	1 adenocarcinoma
Fukui e Matsuda., 1983	<i>Uterine emangioma in a cat</i>	1 emangioma
Papparella e Roperto, 1984	<i>Spontaneous uterine tumors in three cats</i>	
Nicotina et al., 2002	<i>Uterine malignant mixed Mullerian tumor (metaplastic carcinoma) in the cat: clinicopathologic features and proliferative indices</i>	1 carcinoma

Tabella 5: Segnalazioni di neoplasie uterine in letteratura

Neoplasie dell'occhio

Le neoplasie oculari del gatto sono fenomeni morbosi poco comuni in relazione alle

altre patologie che colpiscono l'occhio stesso; tuttavia tumori primari e secondari possono insorgere in questa sede localizzandosi più frequentemente nella porzione anteriore dell'uvea.

In un'indagine effettuata da Miduri et al. (1999), comprendente un casistica di 15 tumori oculari diagnosticati nel gatto in 5 anni, sono stati rilevati 5 carcinomi squamocellulari, 2 melanomi uveali, 2 carcinomi delle ghiandole apocrine, 2 linfomi, 1 fibroma, 2 mastocitomi e 1 adenocarcinoma (Miduri et al., 1999).

Nella letteratura internazionale sono presenti inoltre numerose casistiche riguardanti singoli tumori: 8 casi di emangioma ed emangiosarcoma congiuntivali (Pirie e Dubielzig, 2006), 37 casi di melanoma (Shaffer e Gordon, 1993), 17 casi di tumore del corpo ciliare (Dubielzig et al., 1998), 6 casi di *peripheral nerve sheath tumor* della congiuntiva (Hoffmann et al., 2005), 1 caso di plasmocitoma extramidollare (Michau et al., 2003). Grahn et al. (2006) hanno recentemente condotto un'indagine immunohistochimica su 75 neoplasie oculari feline (Grahn et al., 2006).

Contributo di Ricerca

3. I TUMORI DEL GATTO NEL VENTENNIO 1984-2003

3.1 Introduzione

Il contributo originale di questo lavoro è consistito nel rivalutare da un punto di vista diagnostico classificativo e statistico una casistica di neoplasie del gatto archiviata in 20 anni (1984-2003) presso la Sezione di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Patologia Animale della Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Alma Mater Studiorum-Università di Bologna.

3.2 Materiali e Metodi

Il materiale archiviato oggetto di studio è rappresentato da 1696 neoplasie riscontrate in 3682 gatti mediante esami autoptici e biotici.

I campioni provenivano per il 71,26% da materiale di tipo chirurgico (asportazioni, biopsie), mentre il restante 28,74% da materiale autoptico.

I campioni di tessuto erano stati fissati in formalina di Carson e poi inclusi in paraffina, e le sezioni colorate con Ematossilina-Eosina e, in caso di necessità di approfondimenti diagnostici, colorate con altri metodi istologici (tricromica di Masson, Gomori, Van Gieson), istochimici (Verde di Metile-Pironina, P.A.S., Alcian blu, Blu di Toluidina), ed immunoistochimici (AB-PAP).

Numerosi casi sono stati processati istologicamente ex-novo in quanto non ritenuti adeguati per la diagnosi a causa di insufficienze nel numero delle sezioni, nelle metodiche applicate o a causa dello smarrimento o deterioramento delle preparazioni istologiche pur in presenza di campioni di tessuto fissati e/o inclusi ancora idonei per la processazione.

Per la classificazione delle neoplasie si è adottato lo schema proposto dalla World Health Organization nella International Histological Classification of Tumors in

Domestic Animals

Per ogni caso si sono registrate, quando possibile, la razza, il sesso, l'anamnesi, la descrizione necroscopica, la diagnosi istologica e le eventuali lesioni metastatiche.

Per i vari tipi di neoplasia si è considerata la rilevanza statistica sia nella sua evoluzione nel corso del ventennio sia in linea comparativa con le statistiche analoghe reperibili in letteratura.

3.3 Risultati

Sulle varie patologie, per le quali nel ventennio sono stati esaminati 3682 gatti, spiccano nettamente per prevalenza le malattie di tipo neoplastico con 1696 casi (46,06%) (Illustrazione 1).

Per 41/1696 casi non è stato possibile formulare una diagnosi precisa per l'atipicità dei reperti o per motivi tecnici (insufficienza quali-quantitativa dei campioni).

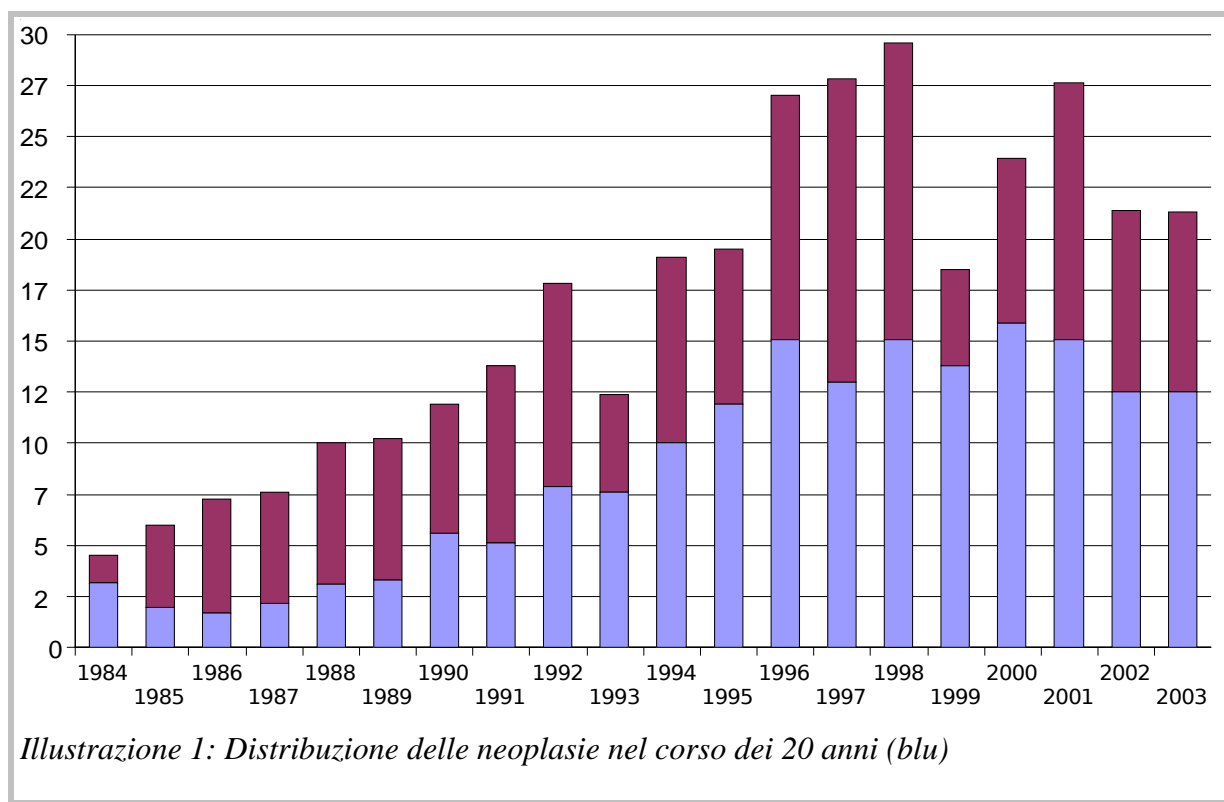
L'età dei soggetti al momento della diagnosi variava da pochi mesi a 22 anni. Malauguratamente il dato non era noto nell'11,97% dei casi. Risulta significativo il dato sull'incidenza delle neoplasie nel primo anno di vita (2,42%), che risulta superiore sia rispetto al secondo (1,30%), che al terzo (1,47%) e al quarto (1,77%) anno. L'età in cui si è manifestata l'incidenza maggiore è quella di 10 anni. Oltre i 2/3 dei casi è stato rilevato a un'età compresa fra i 9 e i 12 anni (Illustrazione 2).

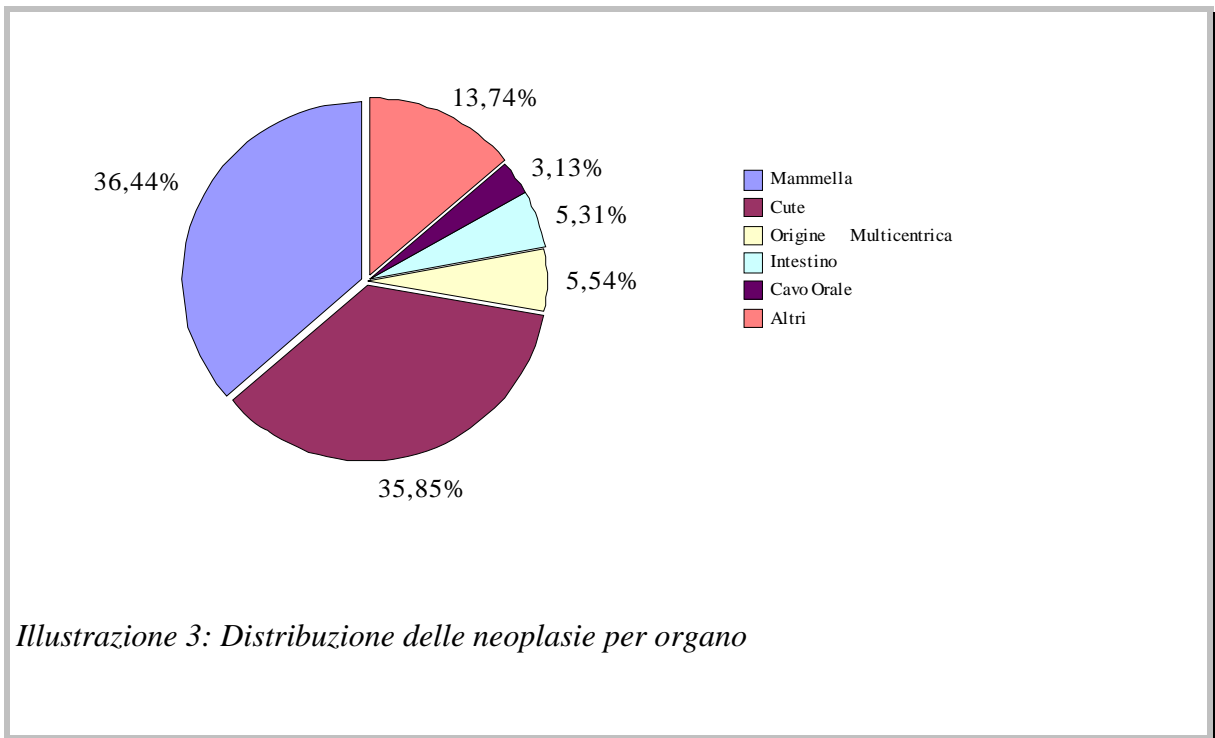
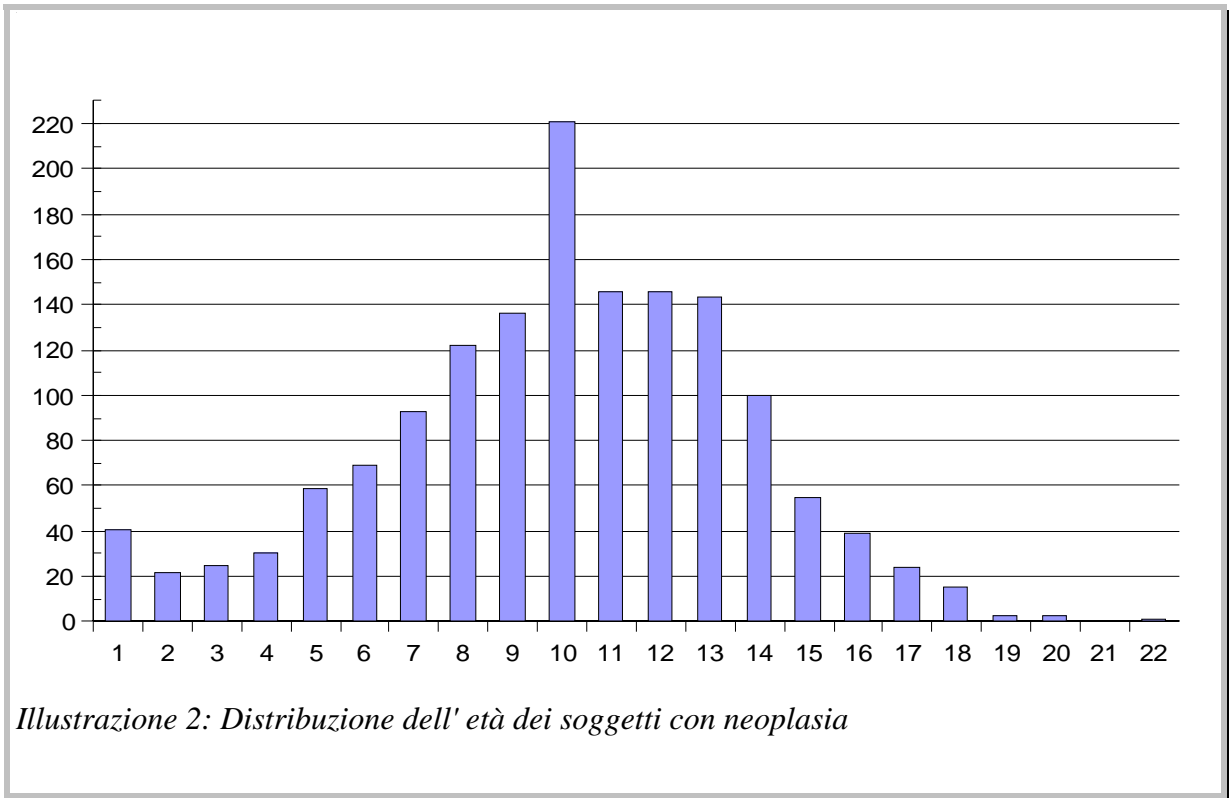
La nettissima prevalenza (62,62%) delle neoplasie nei soggetti di sesso femminile rispetto ai maschi (28,83%), si spiega con l'elevata frequenza delle neoplasie mammarie. In particolare le femmine intere (50,65%) risultavano più colpite rispetto alle femmine strilizzate (11,97%) ai maschi interi (20,93%) e ai maschi castrati (7,90%).

Si conferma che nei gatti sono nettamente più frequenti le neoplasie a comportamento maligno (81,78%). Per quanto attiene ai tipi, i carcinomi (44,87%) sono il tipo di neoplasia maligna più rappresentato e in prevalenza si diagnosticano in sede mammaria. Seguono i fibrosarcomi (14,03%) che hanno prevalentemente sede nella cute. In terza posizione si riscontrano i linfomi (7,37%) che in prevalenza sono di tipo multicentrico (46,4% dei linfomi) o alimentare (40%).

Gli organi sede di sviluppo neoplastico sono in primo luogo la mammella (36,44%), la cute (35,85%) e l'intestino (5,54%). Seguono altre sedi di insorgenza: il cavo orale

(3,12%), le ossa (1,30%), i polmoni (1,06%) e le cavità nasali (1%). Le neoplasie sistemiche (linfomi multicentrici) raggiungono il 5,54% (Illustrazione 3).





3.4 Discussione

Dalla letteratura si deducono dati statistici molto vari sull'incidenza delle neoplasie feline in riferimento a singoli organi e sistemi. Per le neoplasie mammarie si registra un'oscillazione dal 5 al 20% sul totale delle neoplasie mentre nella nostra casistica superano il 36% (Dorn et al., 1968; Patnaik et al., 1975). La netta prevalenza delle forme maligne concorda con i dati della letteratura, dove i tumori maligni sono descritti nel 75% dei casi.

Per le neoplasie della cute la letteratura riferisce un'oscillazione dal 15 al 47%. I tumori cutanei più frequentemente segnalati sono il fibrosarcoma (11,3-43,1%), da noi diagnosticato nel 38,82% dei casi, i tumori delle cellule basali (14,4-26,1%) (Miller et al., 1991), mentre nella nostra casistica rappresentano l'1,94%; i carcinomi (7,2-17,4%), in particolare di tipo squamoso, da noi diagnosticati nel 14,31% dei tumori cutanei.

Nel corso degli anni considerati i carcinomi hanno mantenuto la prima posizione e hanno subito un aumento progressivo nel tempo. Il considerevole incremento dei casi di fibrosarcoma nel ventennio (13,02% nel primo decennio e 86,98% nel secondo, su un totale di 238 casi) è sicuramente correlato alla sede vaccinale. Gli anni in cui si registra l'aumento di tali neoplasie corrispondono in effetti agli anni in cui la vaccinazione è diventata sistematica a livello ambulatoriale.

Le neoplasie del sistema emopoietico rappresentano il 18-30% delle neoplasie feline (Dorn et al., 1968), mentre nella nostra indagine costituiscono il 7,37% sul totale delle neoplasie. Le percentuali delle varie forme anatomiche sono: 40% intestinali, 46,4% multicentrici, 9,6% cutanei, 4% renali.

Per quanto riguarda il sesso dei soggetti in esame, non sembra esserci una correlazione significativa fra sesso e sviluppo di neoplasie, eccezion fatta per i tumori mammari, che sono più frequenti nelle femmine intere piuttosto che in quelle sterilizzate e nei maschi.

In conclusione il dato comparativo più rilevante emerso da questa indagine su un ventennio di diagnostica oncologica felina riguarda la frequenza del tipo di neoplasie. Mentre in diversi trattati le neoplasie mammarie sono riportate al terzo posto per frequenza dopo le neoplasie cutanee e i linfomi, nella nostra casistica le neoplasie

mammarie sono invece al primo posto (36,44%) seguite a breve distanza dalle neoplasie cutanee (35,85%) e dai linfomi (7,37%).

In particolare si segnala la relativamente bassa frequenza dei linfomi, mentre secondo la letteratura e in particolare nel trattato di Meuten (2002) i linfomi sono considerati la più frequente neoplasia dei gatti. Il dato sui linfomi è certamente molto difforme rispetto a quanto riporta la letteratura e non può essere soggetto a riserve.

Invece per quanto riguarda le neoplasie mammarie e cutanee, la loro netta prevalenza potrebbe essere stata influenzata dalla sempre maggiore affluenza che si è verificata in questi ultimi anni di biopsie di mammella e cute con richiesta di diagnosi soprattutto riguardanti tumori, mentre il conferimento di casi completi da sottoporre a esami necroscopici, e perciò con possibile reperimento di casi di neoplasia nelle più varie sedi, non è aumentato proporzionalmente.

4. I TUMORI DEL GATTO NEL TRIENNIO 2004-2006

4.1 Introduzione

Nel presente studio verranno presi in esame tutti i casi di neoplasia nella specie felina pervenuti presso il Servizio di Anatomia Patologica Veterinaria e Patologia Animale dell'Università di Bologna tra il 2004 e il 2006. Per i vari tipi di neoplasia si è considerata la rilevanza statistica sia nella sua evoluzione nel corso dei tre anni, sia in linea comparativa con statistiche analoghe presenti in letteratura.

4.2 Materiali e Metodi

Uno studio di tipo retrospettivo è stato effettuato raccogliendo il materiale d'archivio riguardante sezioni istologiche di neoplasie feline diagnosticate fra gennaio 2004 e dicembre 2006. I campioni provenivano da asportazioni chirurgiche (asportazioni totali e biopsie) o da prelievi in sede necroscopica.

Il materiale, precedentemente fissato in formalina tamponata al 10% e incluso in paraffina, è stato sezionato a 4 micron di spessore e colorato con Ematossilina-Eosina.

Ogni tumore è stato classificato sulla base della localizzazione anatomica e del tipo istologico secondo lo schema proposto dalla World Health Organization per i Tumori degli Animali Domestici (1999).

4.2 Risultati

4.2.1 Analisi dei campioni totali pervenuti presso il Servizio di Anatomia Patologica Veterinaria e Patologia Animale

Un totale di 601 gatti sono stati sottoposti ad indagine istopatologica e /o necroscopica. Di questi 206 nell'anno 2004, 209 nell'anno 2005 e 187 nell'anno 2006. Novantasei casi sono stati sottoposti ad indagine necroscopica, seguita da approfondimenti

istopatologici. I restanti casi sono pervenuti al Servizio come materiale fissato in formalina (biopsie o campioni chirurgici).

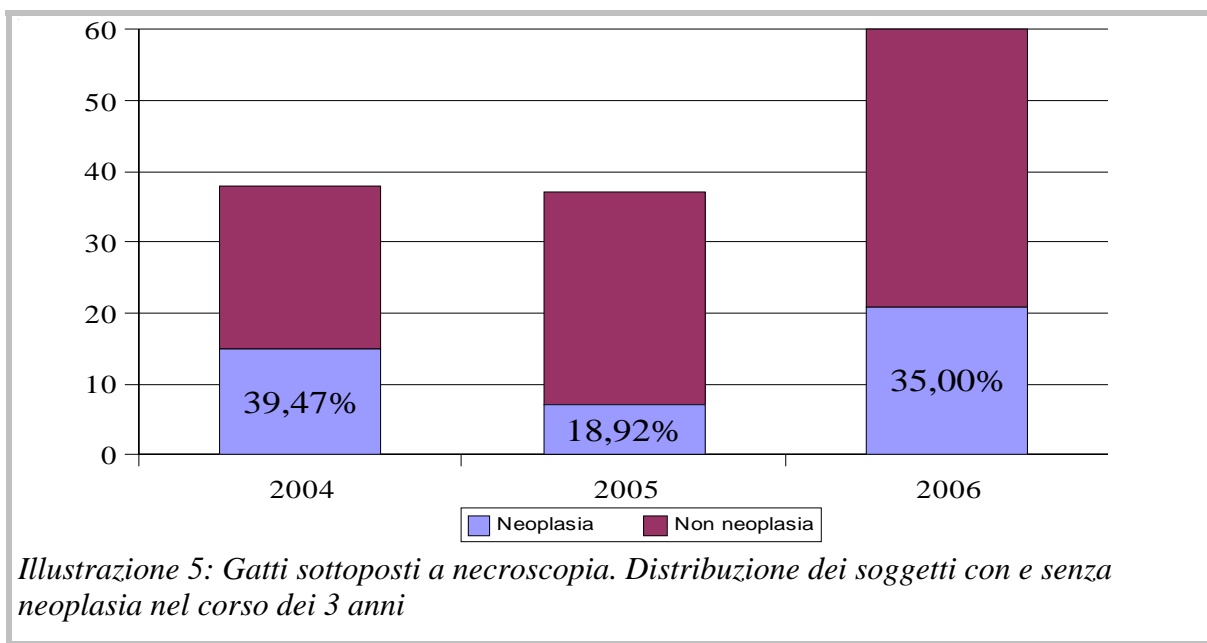
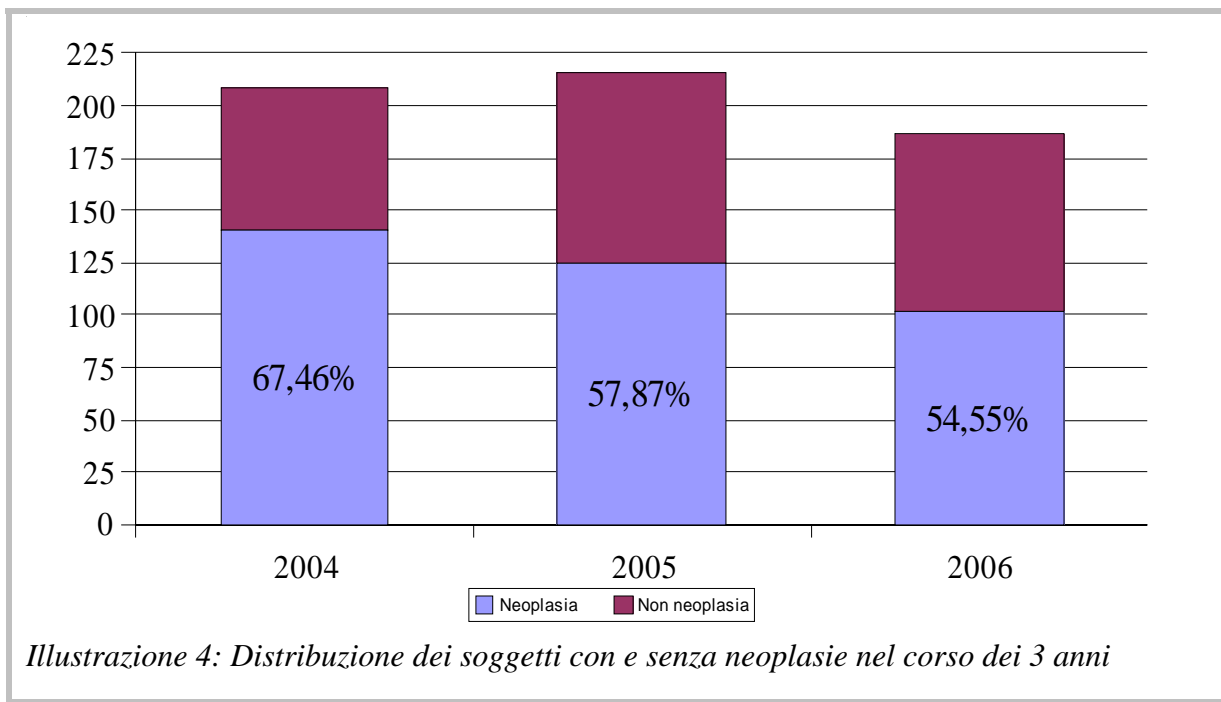
I 601 casi erano suddivisi come segue: 270 maschi (di cui 170 castrati) e 303 femmine (di cui 168 sterilizzate). In 29 casi il genere era sconosciuto. Riguardo l'età, i soggetti erano compresi fra 40 giorni e 21 anni. Le razze rappresentate erano per la maggior parte il comune Europeo (501/601), seguita dal Persiano (46/601 casi) e dal Siamese (12/601 casi).

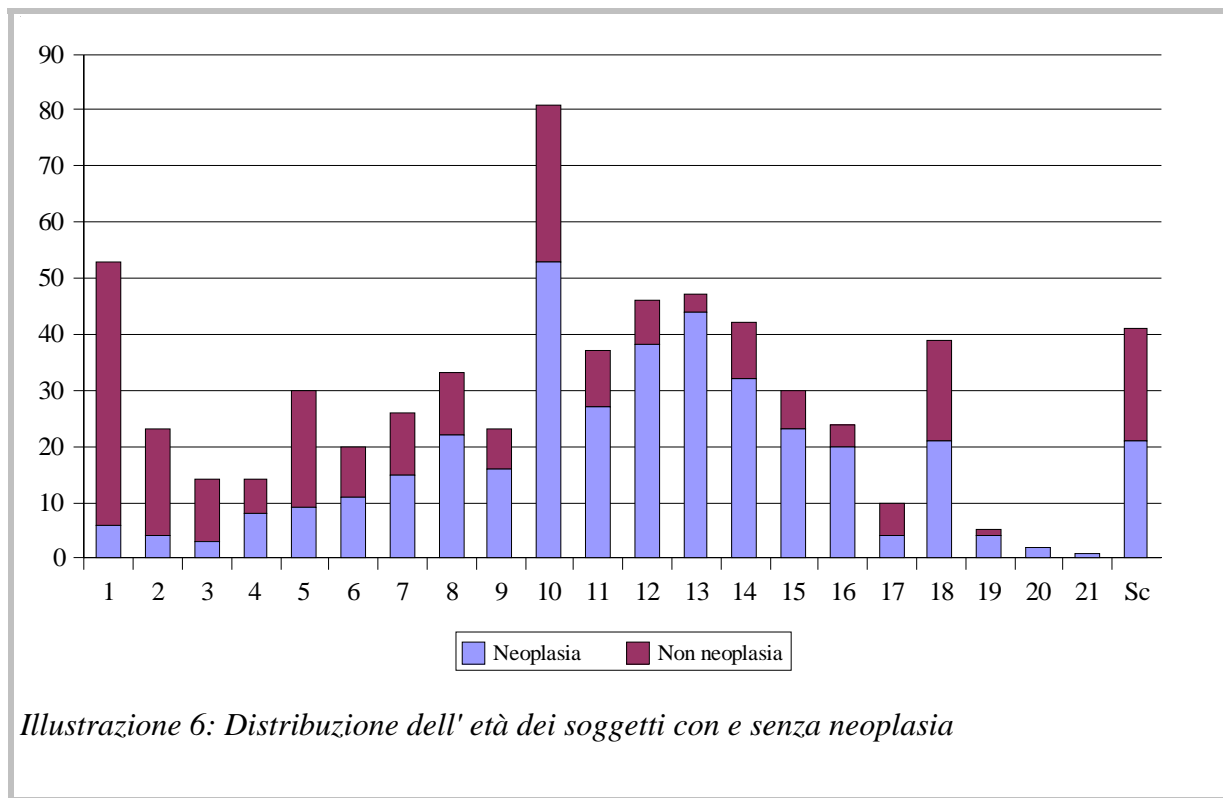
4.2.2 Descrizione dei casi

Sulle varie patologie, per la quali nel triennio considerato sono stati esaminati 601 soggetti, spiccano nettamente per frequenza le patologie di tipo neoplastico. Sono stati diagnosticati infatti 368 neoplasie (61,2%). Queste erano suddivisi nei tre anni come segue: 141/208(67,79%) nel 2004, 125/206 (57,87%) nel 2005, e 102/187 (54,55%) nel 2006 (Illustrazione 4).

Calcolando la frequenza delle neoplasie solo tra i casi sottoposti ad esame necroscopico, 43 casi su 135(38,1%) hanno evidenziato almeno una neoplasia (Illustrazione 5).

L'età dei soggetti al momento della diagnosi variava da pochi mesi-1 anno a 21 anni. La maggioranza dei soggetti era compresa fra 9 e 13 anni (43,3% dei casi). In 21 casi il dato non era noto. Nei primi anni di vita le patologie neoplastiche erano preponderanti, ma a partire dal settimo anno superavano il 60% delle patologie diagnosticate, con un picco tra 11 e 16 anni (Illustrazione 6).





Riguardo il sex dei soggetti in esame, 199 erano femmine, di cui 115 sterilizzate; 154 erano maschi, di cui 106 castrati, mentre in 15 casi il dato non era noto. La percentuale dei soggetti colpiti rispetto al totale dei campioni pervenuti è schematizzata nell'Illustrazione 7 e in Tabella 6.

Le neoplasie sono state suddivise a seconda del sesso del soggetto colpito al fine di valutare eventuali differenze tra maschi, maschi castrati, femmine e femmine sterilizzate. In base ai risultati le femmine sono state maggiormente colpite rispetto ai maschi, e in entrambi i sessi, i soggetti castrati/sterilizzati sono risultati meno interessati da patologie neoplastiche rispetto alla controparte intera.

Riguardo la razza, quella maggiormente rappresentata è stata quella europea (309/501 casi), seguita dal Persiano (16/46), e dal Siamese (6/12) (Illustrazione 8).

Distribuzione anatomica delle neoplasie

Sulla base del tessuto di origine, la sede più frequente di neoplasia è stata la cute (161/368), seguita da mammella (65/368), tratto digerente (51/368), apparato

respiratorio (20/368), e tessuto emolinfatico (16/368) (Illustrazione 9 e 10).

Di seguito verrà fornita un'analisi dettagliata della distribuzione dei 368 casi nei due sessi.

	2004	2005	2006	<i>n</i>	% tumori
M	21/31	10/27	17/42	48/100	48%
MC	38/57	39/59	29/54	106/170	62,35%
F	25/41	41/60	18/34	84/135	62,22%
FS	50/70	34/55	31/43	115/168	68,45%
sconosciuto	6/10	2/5	7/14	15/29	51,72%
tot	206	209	187	601	61,2%

Tabella 6: Distribuzione del sesso dei soggetti con neoplasia nel corso dei 3 anni

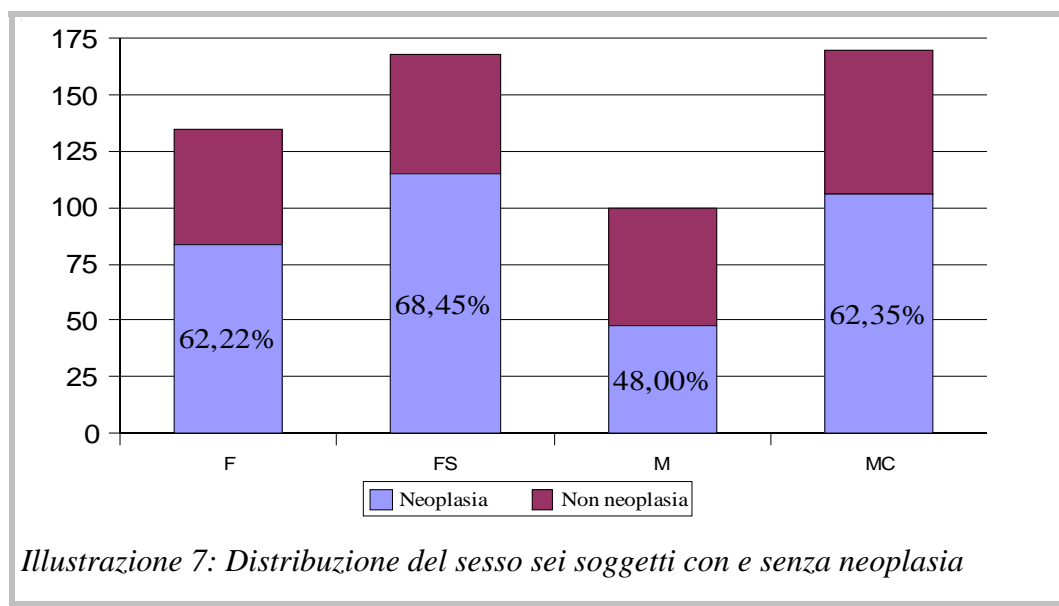
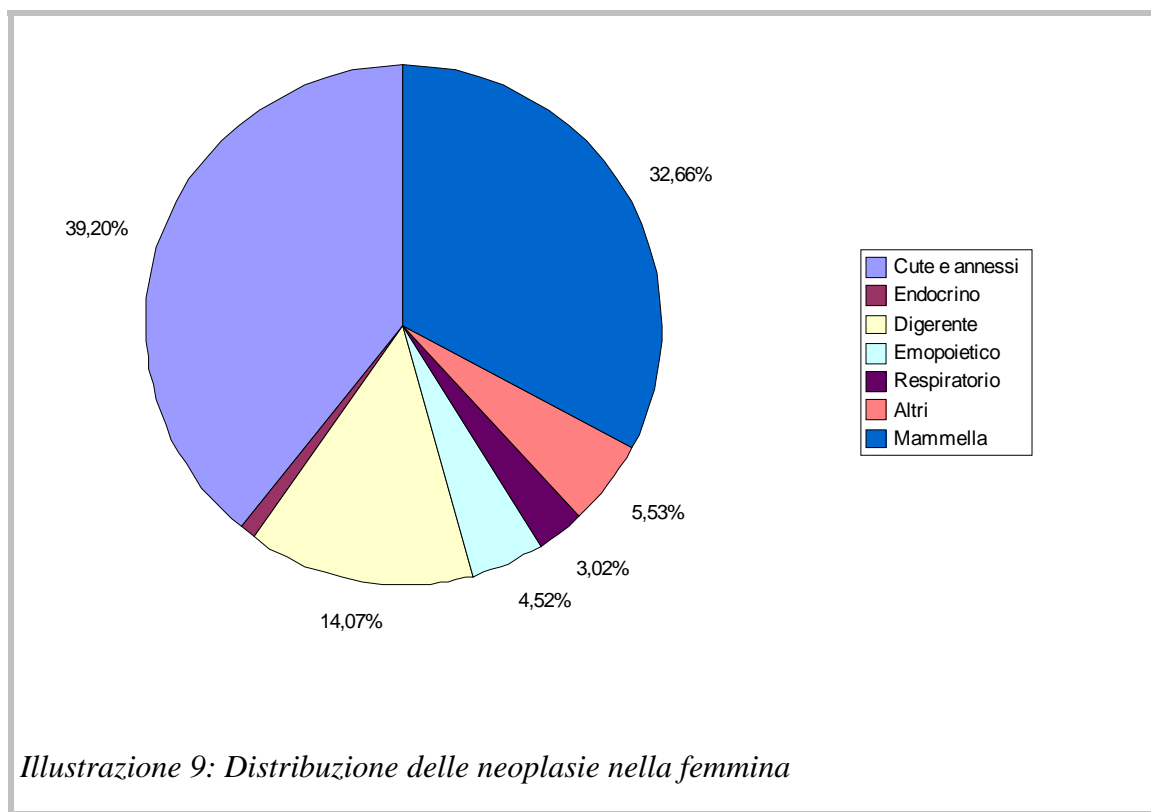
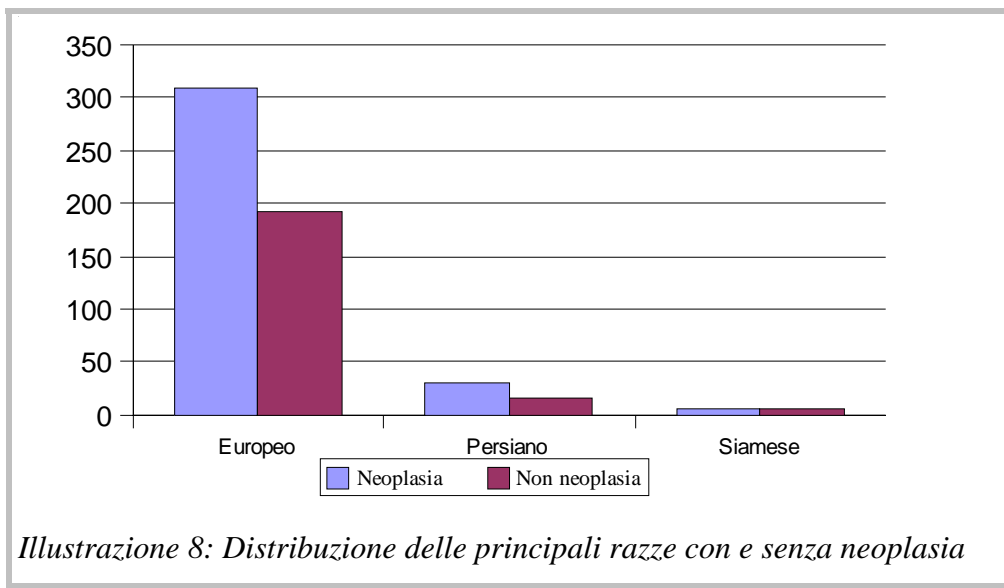
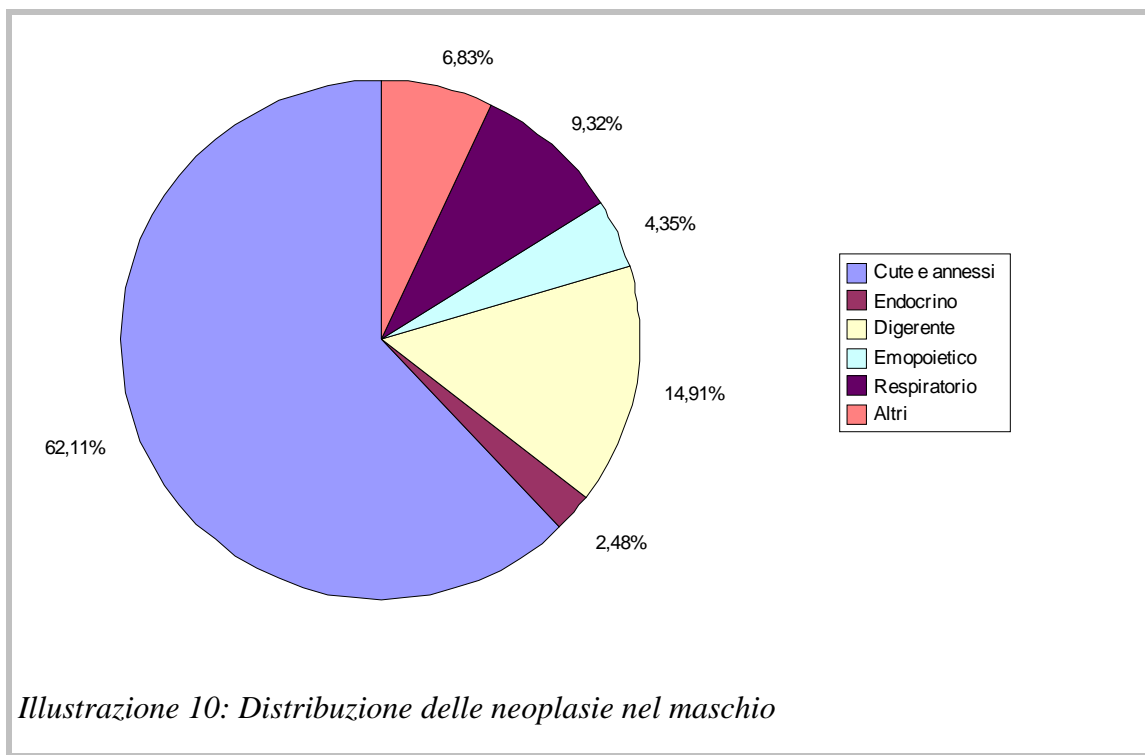


Illustrazione 7: Distribuzione del sesso sei soggetti con e senza neoplasia





- *Cute e annessi*

I tumori cutanei e degli annessi hanno rappresentato il 46,46% (179) dei casi. In particolare costituivano il 39,2% delle neoplasie nella femmina e il 62,11% delle neoplasie nel maschio. Di questi 161 erano a carico della dell'epidermide e del derma, mentre 18 presentavano differenziazione annessiale.

Tra le neoplasie cutanee 32 erano di tipo epiteliale, 106 di tipo mesenchimale e 23 a cellule rotonde (Tabella 7). L'istotipo più frequente è stato il fibrosarcoma (77/161 casi), seguito dal carcinoma squamoso (20/161 casi) e dal mastocitoma (12 casi).

Il comportamento delle neoplasie era maligno nell'87,6%, mentre tra le neoplasie benigne (12,4%) il più frequente è stato il lipoma (10 casi).

In generale sono risultati più colpiti i soggetti castrati/sterilizzati in particolare maschi hanno mostrato una maggiore frequenza rispetto ai maschi interi e alle femmine ($P < 0,05$)

Tumore	n	%
Tumori del tessuto fibroso	91	56,52
Tumori con differenziazione annessiale	18	11,18
Tumori dell'epidermide	32	9,87
Tumori vascolari	3	1,86
Tumori del tessuto adiposo	12	7,45
Tumori dei mastociti	12	7,45
Tumori melanocitari	2	1,24
Tumori dei linfociti	9	5,59

Tabella 7: Distribuzione delle neoplasie cutanee (n=161)

- *Mammella*

Sessantacinque casi di tumore mammario sono stati diagnosticati nel corso dei 3 anni (17,6%), esclusivamente in soggetti di sesso femminile. Di questi 27 casi nel 2004, 27 nel 2005 e 11 nel 2006. Tutti i casi erano di tipo epiteliale, ad eccezione di 1 caso di carcinosarcoma, ed erano rappresentati prevalentemente da adenocarcinomi tubulo-papillari (39/65) e carcinomi solidi (15/65) (Tabella 8). Solo 8 casi avevano un comportamento benigno (12,3%), ed erano costituiti prevalentemente da fibroadenomi. Delle gatte colpite 37/65 erano intere (56,9%).

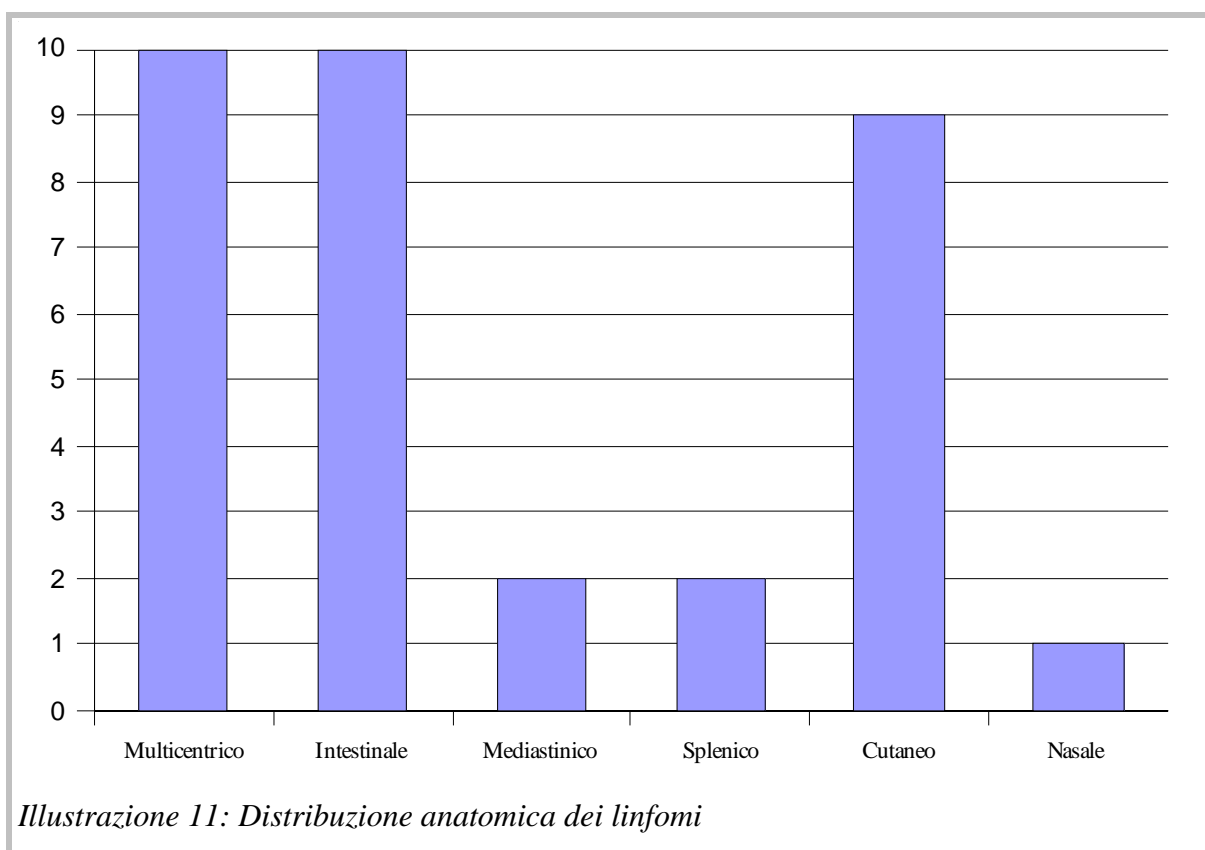
Tumore	n	%
Papillomatosi duttale	1	1,53
Cistadenoma tubulo-papillare	2	3,07
Fibroadenoma	5	7,69
Adenocarcinoma tubulo-papillare	39	60
Carcinoma solido	15	23,07
Carcinoma mucoso	1	1,53
Carcinoma epidermoide	1	1,53
Carcinosarcoma	1	1,53

Tabella 8: Distribuzione delle neoplasie mammarie (n=65)

- *Tessuto emopoietico*

Le neoplasie emopoietiche sono state diagnosticate in 23/368 casi (6,25%). Tra queste, 5 erano a carico della milza, 5 del midollo osseo e 13 avevano una distribuzione multicentrica. Tra i tumori della milza, sono stati diagnosticati 2 linfomi splenici, 1 mielolipoma, un angiomiolipoma e 1 emangioma. Il mieloma multiplo/plasmocitoma è stato rilevato in tutti i cinque casi di neoplasia a livello midollare. Tra le forme sistemiche sono stati evidenziati 10 linfomi multicentrici, 2 istiocitosi sistemiche e 1 mastocitoma sistemico. Non è stata evidenziata alcuna differenza fra il sesso dei soggetti colpiti. I Linfomi hanno rappresentato in totale il 6,25% delle neoplasie. Di questi 10 erano di tipo multicentrico, 10 intestinali, 9 cutanei, 2 mediastinici, 2 splenici, e 1 nasale (Illustrazione 11).

I linfomi alimentari, quelli cutanei e quelli nasali sono stati inclusi nelle neoplasie dei rispettivi organi.



- *Apparato digerente*

Le neoplasie dell'apparato digerente, partendo dal cavo orale fino all'intestino, hanno rappresentato il 13,8% delle neoplasie (51/368). In particolare il cavo orale e l'intestino hanno contato il maggior numero di casi (19 e 17 rispettivamente) (Tabella 9).

Riguardo le cellule di origine, 33 casi erano di tipo epiteliale (64,7%), 10 a cellule rotonde (19,6%) e i rimanenti 8 erano di tipo mesenchimale (15,6%).

Tra i tumori del cavo orale il più rappresentato, è stato il carcinoma squamoso, mentre nell'intestino il linfoma ha prevalso sugli altri istotipi con 10 casi. Di questi 10 casi uno solo è stato rilevato nell'ultimo anno (2006). Tra gli altri organi sono stati rilevati 6 casi a carico della lingua, 3 casi nel pancreas e nel fegato, 1 nell'esofago, 1 nel faringe e 1 nella cistifellea.

Di tutte le neoplasie intestinali solo 5 casi avevano un comportamento benigno (9,8%).

I soggetti castrati/sterilizzati sono risultati maggiormente colpiti.

Localizzazione anatomica	n	%
Cavo orale/gengiva	19	37,25
Lingua	6	11,7
Faringe	1	1,9
Esofago	1	1,9
Intestino	17	33,3
Fegato/cistifellea	4	7,8
Pancreas	3	5,8

Tabella 9: Distribuzione delle neoplasie dell'apparato digerente (n=51)

- *Apparato respiratorio*

Le neoplasie del tratto respiratorio hanno costituito il 5,71% delle neoplasie (21/368 casi). La sede più interessata è risultata il polmone (10 casi), seguita dalle cavità nasali (9 casi), trachea e laringe (1 caso ciascuno) (Tabella 10). Tutte le neoplasie erano di origine epiteliale fatta eccezione per un carcinoma neuroendocrino delle cavità nasali. I tumori polmonari sono stati classificati come segue: 5 carcinomi squamosi, 4 carcinomi bronchiolo-alveolari e 1 carcinoma adenosquamoso. Tra le neoplasie nasali sono stati

rilevati 5 carcinomi, 1 carcinoma neuroendocrino, 1 linfoma e 1 polipo. Anche in questo caso solo 2 tumori avevano un andamento benigno (9,5%). I soggetti interessati erano 6 femmine e 13 maschi.

Le neoplasie polmonari e della pleura verranno trattate più approfonditamente nei Capitoli 5 e 6.

Localizzazione anatomica	n	%
Cavità nasali	9	42,85
Laringe	1	4,76
Trachea	1	4,76
Polmoni	10	47,6

Tabella 10: Distribuzione delle neoplasie dell'apparato respiratorio (n=21)

- *Sistema muscolo-scheletrico*

Sono stati rilevati 8 casi di tumore osseo/cartilagineo, ma nessun caso di neoplasia muscolare.

Tra gli 8 casi sono stati rilevati 7 tumori maligni e 1 benigno suddivisi come segue: 3 osteocondrosarcomi, 2 osteosarcomi, 1 osteocondroma, 1 condrosarcoma e 1 fibrosarcoma. Tra i soggetti colpiti, 7 erano maschi e 1 femmina.

- *Sistema endocrino*

Due soli organi sono risultati interessati da patologie neoplastiche, la tiroide e le ghiandole surrenali. Riguardo la tiroide sono state diagnosticate 6 neoplasie, tra le quali 1 adenoma follicolare e 5 casi di carcinoma solido follicolare. I due casi a carico delle surrenali erano entrambi feocromocitomi.

- *Apparato genitale*

I tumori dell'apparato genitale sono risultati estremamente rari. Nessun caso è stato

diagnosticato nel maschio e solo 3 casi sono stati rilevati nella femmina. Due casi erano a carico della vagina (1 leiomiomasarcoma e 1 fibropapilloma) e 1 a carico dell'utero (fibroadenoma).

- *Apparato urinario*

Solo 2 neoplasie sono state identificate in tutto l'apparato urinario, delle quali 1 a carico del rene (carcinoma) e 1 della vescica (papilloma).

- *Sistema nervoso*

Sono state identificate 2 neoplasie cerebrali, e in entrambi i casi si trattava di meningiomi.

- *Occhio*

E' stato identificato un solo caso di melanoma uveale anteriore.

4.3 Discussione

Lo svantaggio di utilizzare il database del Servizio come indice di frequenza dei tumori nel gatto, risiede nel fatto che non è possibile estrapolare informazioni sull'incidenza reale delle neoplasie nella specie felina, poiché la popolazione di partenza non è nota. L'alternativa migliore è rappresentata dal calcolo dei casi di neoplasia sui soggetti sottoposti ad indagine necroscopica, in quanto questi ultimi possono rappresentare un campione della popolazione felina presentata agli ambulatori veterinari. Se la frequenza delle neoplasie sul totale dei campioni pervenuti presso il Servizio era del 61,2%, la percentuale di neoplasie riscontrate in sede di autopsie era nettamente inferiore (38,1%). Il totale dei soggetti inclusi in questo studio possono invece fornire valide indicazioni sulla prevalenza dei singoli istotipi tumorali tra le neoplasie diagnosticate, ovvero gli

organi più colpiti, i tipi cellulari maggiormente soggetti a trasformazione neoplastica e il comportamento delle varie neoplasie, nonché sono a disposizione dati completi sulle caratteristiche di soggetti colpiti (età, sesso, razza).

I dati estrapolati relativi all'età dei soggetti colpiti sono coerenti con quelli riportati dalla letteratura. Nello studio presente, a partire da 4 anni di età, le neoplasie rappresentavano più del 50% delle patologie, con un picco a 13 anni in cui il 93,62% dei fenomeni morbosi erano di origine neoplastica. Allo stesso modo, negli studi di Schmidt e Langham (1967), Engle e Brodey (1969) e Patnaik et al. (1975), le diagnosi di tumore da 4 fino a 14 anni aumentavano progressivamente con l'aumentare dell'età.

Le femmine sono risultate più colpite in generale rispetto ai maschi (65,67% e 57,03% rispettivamente), e in entrambi i sessi i soggetti castrati/sterilizzati sono risultati meno interessati da patologie neoplastiche rispetto alla controparte intera. Anche nello studio di Patnaik et al. (1975) le femmine sono risultate maggiormente colpite rispetto ai maschi, anche se il maggior numero di neoplasie diagnosticate nei gatti di sesso femminile potrebbe trovare spiegazione nel fatto che i tumori della mammella costituiscono un larga parte delle neoplasie diagnosticate. In effetti escludendo i tumori mammari le femmine sarebbero colpite in percentuale minore rispetto ai maschi (42,22%).

In generale poche sono le differenze riscontrate nello sviluppo di tumori fra due sessi, fatta eccezione per le neoplasie dell'apparato genitale e della mammella; tuttavia maschi hanno presentato un numero significativamente maggiore di neoplasie cutanee rispetto alle femmine ($P < 0,05$).

Riguardo la razza dei soggetti in esame non possono essere fatte considerazioni significative, poiché la maggior parte dei soggetti inclusi nello studio era di razza comune europea, mentre le altre razze erano sottorappresentate. In ogni caso nessuna delle razze presenti risultava predisposta per un determinato tipo di tumore, anche se alcuni studi presenti in letteratura indicano la razza Siamese come più soggetta a tumori mammari e gastrointestinali (Patnaik et al., 1975; Dorn et al., 1968).

Riguardo la malignità delle neoplasie diagnosticate i nostri dati sono comparabili con quelli della letteratura, in cui i tumori maligni superano di gran lunga quelli benigni. Nella nostra casistica i tumori maligni rappresentavano l'86,5% delle neoplasie.

Tra i diversi organi, i tumori cutanei sono risultati i più frequenti (46,46%), in accordo con i dati bibliografici. I dati in letteratura riportano tuttavia percentuali inferiori: 38% (Diters e Walsh, 1984), 26,6% (Miller et al., 1991) e 22,3% (Dorn et al., 1968).

Il coinvolgimento preponderante della cute rispetto agli altri organi è dovuto in parte alle sollecitazioni che questa subisce come organo di contatto con l'ambiente esterno, in parte per la maggior facilità di reperimento di lesioni da parte del proprietario dell'animale, e quindi al maggior numero di campioni sottoposti ad indagine istopatologica.

Come già accennato, i maschi hanno presentato un maggiore predisposizione all'insorgenza di tumori cutanei. Le femmine sterilizzate sono invece risultate le meno colpite (32,14%).

I tumori cutanei più comunemente diagnosticati sono stati, in ordine di frequenza, il fibrosarcoma (n=77), seguito da carcinoma squamoso (n=20) e mastocitoma (n=12). Questi dati concordano con la maggior parte dei dati bibliografici, fatta eccezione per lo studio di Diters e Walsh (1984), in cui tumori e carcinomi basocellulari rappresentavano la porzione maggiore.

I risultati di questa prima analisi trovano conferma nella maggioranza dei dati della letteratura e riflettono come il fibrosarcoma sia ancora oggi la neoplasia più comunemente si diagnostica nel gatto.

Riguardo i carcinomi squamosi, i dati di Whitehead (1967) e di Patnaik et al. (1975) concordano solo parzialmente con quelli rilevati da questo studio; negli studi citati infatti i carcinomi di tipo squamoso rappresentavano rispettivamente 12/165 e 2/289 neoplasie.

I tumori di origine follicolare hanno presentato un bassa percentuale di casi (4/161 casi, 2,48%), in disaccordo con i dati presentati da Abramo et al. (1999), nel cui studio i tumori follicolari rappresentavano l'8% delle neoplasie cutanee.

I tumori mammari sono risultati secondi in ordine di frequenza, dopo i tumori cutanei, con 65 casi e rappresentando il 32,66% dei tumori nei soggetti di sesso femminile. Nessun caso di neoplasia mammaria è stato individuato nel maschio. In linea comparativa però, la maggioranza degli studi retrospettivi sulle neoplasie feline riportano percentuali nettamente inferiori: nello studio di Dorn et al. (1968) le neoplasie

mammarie rappresentano 17,1% dei tumori nella femmina, e nello studio di McVean et al (1967) il 10,7% dei tumori in generale. Sebbene molto frequenti, nel corso dei 3 anni tuttavia si è assistito ad una drastica riduzione del numero di casi di tumore mammario, infatti, se nel 2004 e nel 2005 si sono rilevati 27 casi, nel 2006 ne sono stati diagnosticati soltanto 11. Sono risultate più colpite le femmine intere rispetto a quelle sterilizzate (38 e 16 casi rispettivamente), anche se il dato non è significativo ($P > 0,05$). L'età dei soggetti era variabile, ma la maggioranza delle gatte affette era compresa fra 9 e 13 anni. I dati sul comportamento delle neoplasie mammarie sono in accordo con i dati in letteratura, con una percentuale di tumori maligni dell' 87,7%. Tali valori sono simili a quelli forniti da Patnaik et al. (1975) e da Dorn et al. (1968) che registrano percentuali di malignità a livello mammario del 100% e 72% rispettivamente. Non sono state evidenziate differenze di razza per l'insorgenza di tumori mammari, sebbene alcuni autori abbiano segnalato la razza Siamese come maggiormente predisposta rispetto alle altre (Hayes et al. 1981).

Secondo quanto reperibile in letteratura le gatte, come anche le cagne sterilizzate presenterebbero un rischio inferiore rispetto ai soggetti interi, a causa dell'influsso ormonale come fattore predisponente (Misdorp et al., 1981), ma questi dati non hanno trovato riscontro nei casi qui presentati.

Gli istotipi più frequenti sono stati gli adenocarcinomi di tipo tubulo-papillare e solido, come anche nelle casistiche di altre indagini (Patnaik et al., 1975).

Le neoplasie del sistema emopoietico rappresentano nella maggior parte dei testi e degli articoli in letteratura veterinaria, le neoplasie più frequenti del gatto. McVean et al. (1967) affermavano che i linfomi costituivano un terzo delle neoplasie del gatto; allo stesso modo, nell'indagine di Dorn et al. (1968), i linfomi rappresentavano il 25,7% delle neoplasie nella specie felina (33,3% nel gatto maschio e il 18,1% nelle femmine). Una percentuale simile veniva riportata anche in uno studio giapponese, da Haga (1988) con il 24% dei casi in esame. Nella casistica di questo studio tuttavia la frequenza del linfoma era certamente inferiore rispetto a quanto riportato in letteratura, rappresentando il 6,25% dei casi in esame. Nei suddetti casi in particolare si riscontravano 10 casi di linfoma alimentare, 10 casi di linfoma multicentrico e 2 casi di linfoma mediastinico.

Le neoplasie dell'apparato digerente sono risultate terze in ordine di frequenza (13,8%)

sebbene, analogamente ai tumori mammari e a quelli del sistema emopoietico, abbiano visto una consistente riduzione, più in particolare dei casi di tumore dell'intestino; infatti i tumori intestinali sono stati 11 nel 2004, 5 nel 2005 e solo 1 nel 2006. Conformemente ai dati della letteratura si può affermare che la neoplasia più frequentemente riscontrata nell'intestino è stata il linfoma, seguita da adenocarcinomi di tipo mucoso. Nella presente casistica tuttavia si sono diagnosticati lo stesso numero di linfomi intestinali e multicentrici, dunque non si può dedurre quale delle due forme sia più comune nel gatto; la maggioranza delle fonti bibliografiche tuttavia suggerisce che la forma di linfoma più comunemente riscontrata nel gatto sia quella alimentare (Head, 2002; Marcato, 2002).

I tumori del cavo orale sono risultati piuttosto frequenti fra i tumori in generale (5,16%) e fra quelli dell'apparato digerente, rappresentati da un gruppo piuttosto eterogeneo di istotipi; analogamente alla cute, le neoplasie più comuni sono state i carcinomi squamosi e i fibrosarcomi. Sia le percentuali di insorgenza che gli istotipi individuati coincidono con quelli presentati da Dorn et al. (1968), Patnaik et al. (1975). I dati presentati inoltre coincidono pienamente con quelli di Stebbins et al. (1989) il quale ha registrato carcinomi squamosi in primo luogo (61,2%) e fibrosarcomi in percentuali minori (12,9%).

Le neoplasie dell'apparato respiratorio sono state diagnosticate solo occasionalmente, sia nel presente studio che nelle indagini in letteratura. In questo studio hanno costituito solo il 5,71% delle neoplasie; di queste circa la metà erano polmonari e i rimanenti a carico delle vie nasali. Se non si può dire altrettanto delle neoplasie mammarie, quelle delle vie respiratorie non trovano corrispondenza con quanto accade nell'uomo. Questi dati sono dunque anomali se si considera che gli animali condividono intimamente l'ambiente con l'uomo, quindi costituiscono una specie di sentinella per le malattie umane. Sebbene la mortalità per cancro ai polmoni sia aumentata in maniera drastica negli ultimi anni, inaspettatamente non si può dire lo stesso per il gatto.

Limitatamente ai tumori polmonari tuttavia, si può affermare che pur essendo estremamente rari nel gatto, negli ultimi 3 anni hanno subito un significativo aumento (10 casi); nei 20 anni precedenti infatti ne sono stati diagnosticati solo 14 casi. Riguardo ai soggetti colpiti, dei 10 casi di neoplasia polmonare diagnosticati in 3 anni 6 soggetti erano di razza Persiana. Si può dunque avanzare l'ipotesi che questa razza sia

predisposta per l'insorgenza di neoplasia polmonari ($P=0,005$).

Le neoplasie polmonari sono state esclusivamente epiteliali, e rappresentate prevalentemente da carcinomi squamosi e adenocarcinomi di tipo papillare e bronchiolo-alveolare.

Concludendo, per quanto riguarda le neoplasie cutanee e mammarie dunque, essendo localizzate in siti esterni, quindi più facilmente reperibili, sono nettamente prevalenti rispetto alle neoplasie di altri organi. Le neoplasie di organi interni infatti sono state nettamente inferiori rispetto a quelle cutanee e mammarie sopracitate, tuttavia la causa di questa differenza non è nota. Una possibile interpretazione può risiedere nella diagnosi tardiva di neoplasie negli organi interni, a cui segue una morte più rapida, la cui causa non viene successivamente approfondita con esami autoptici e istopatologici.

L'unico dato non conforme a quelli riportati nella letteratura riguarda le forme linfomatose, che sono nella presente casistica nettamente inferiori ai dati forniti da altri autori. La causa di questa discrepanza non è nota e potrebbe essere ascrivibile a cause ambientali, o più semplicemente ad una scarsa tendenza ad effettuare esami istopatologici nei casi in cui la chirurgia non è la terapia di elezione.

Inoltre, se negli ultimi anni si è assistito ad una maggiore tendenza alla cura dell'animale d'affezione, migliorandone la qualità della vita, questo non ha inciso con l'insorgenza di patologie neoplastiche, che negli anni sono aumentate proporzionalmente al numero di casi.

4.4 Dati comparativi

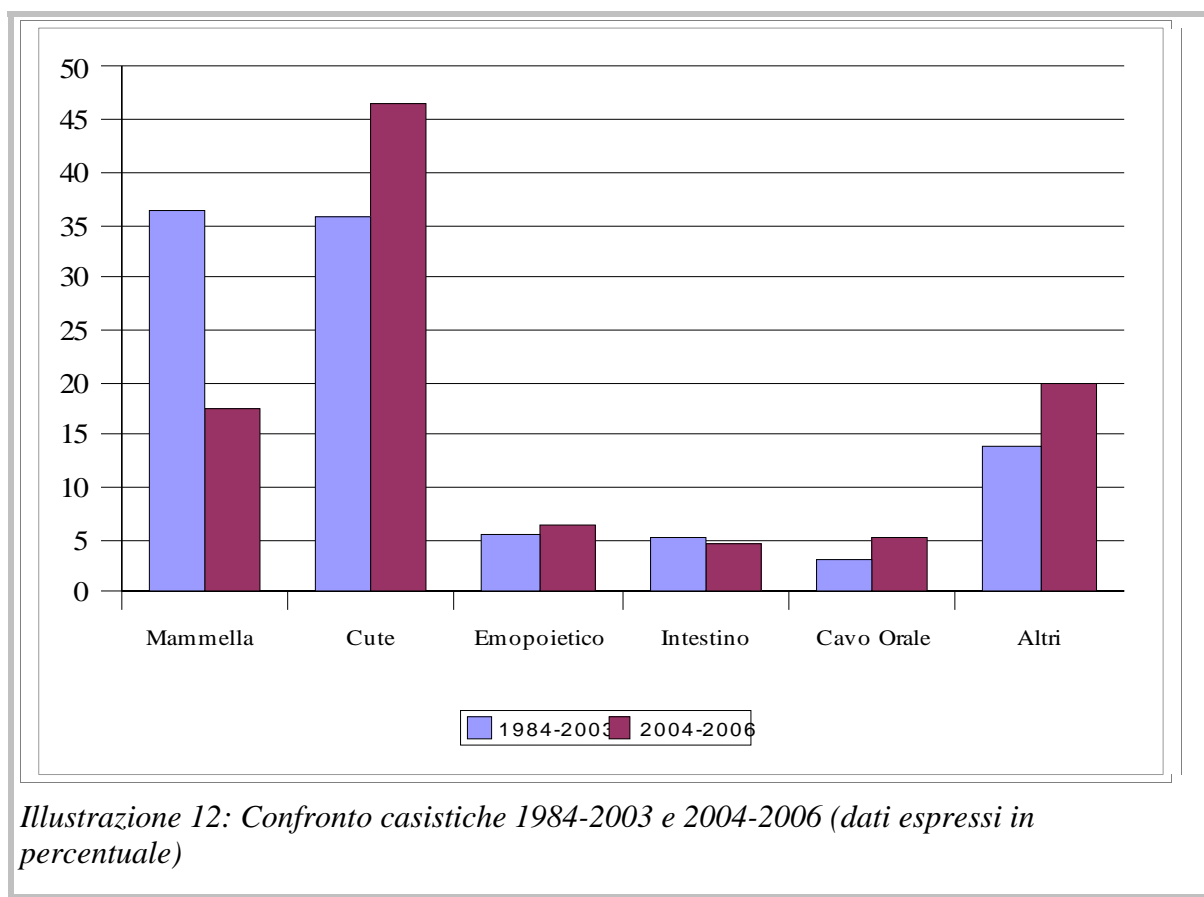
Nella casistica precedentemente archiviata di neoplasie del gatto raccolta fra il 1984 e il 2003 (Marcato e Bacci, 2004), descritta nel Capitolo 3, sono state raccolte 1696 neoplasie su un totale di 3682 gatti presentati per esami istologici e/o autoptici. I tumori rappresentavano il 46,06% delle patologie diagnosticate. Questo dato era inferiore rispetto a quello presentato per il triennio successivo (61,2%). Le neoplasie avevano per l'81,8% un comportamento maligno, e questo dato risulta coerente con il dato più recente sulla malignità (85,6%) e con quello fornito da altri autori (Patnaik et al., 1975). L'età dei soggetti affetti era simile nei due studi, compresa fra pochi mesi e 22 anni, con

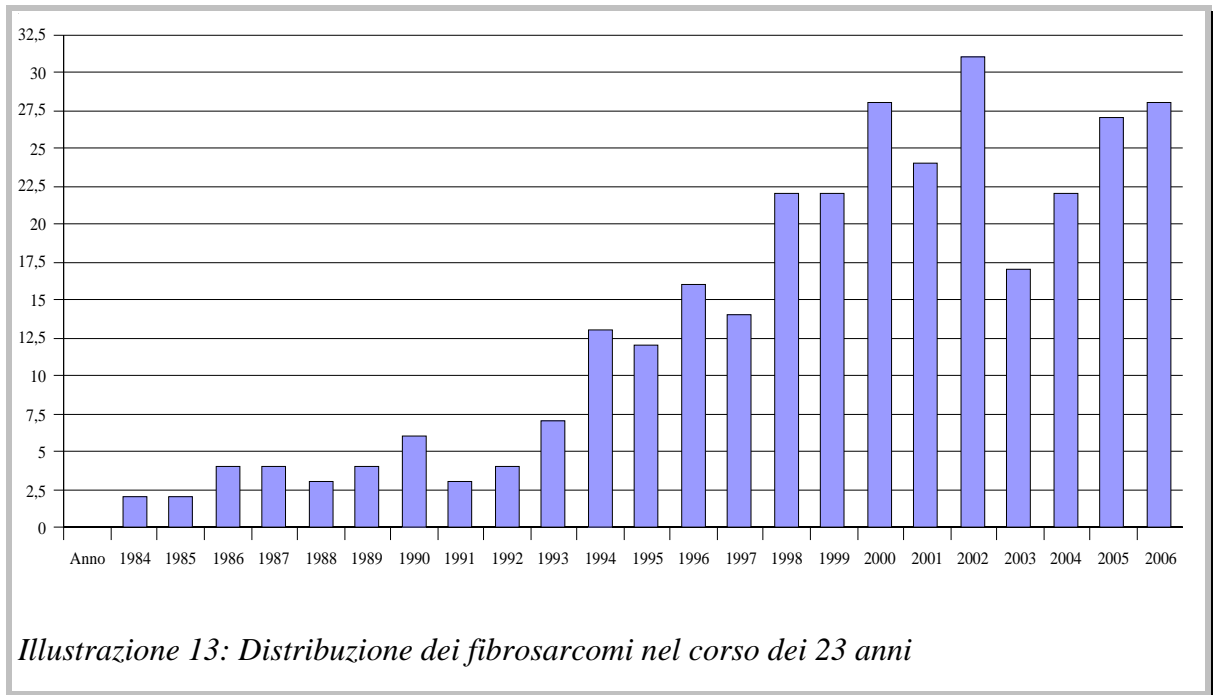
il maggior numero di casi fra 9 e 13 anni.

Le due casistiche presentano inoltre dati simili riguardo gli organi coinvolti (Illustrazione 12), anche se i tumori della mammella sono notevolmente diminuiti negli ultimi anni, con un aumento corrispondente di neoplasie cutanee. I fibrosarcomi, che hanno subito un drastico aumento tra il 1993 e il 1994 si sono mantenuti costanti in tutti gli anni successivi (Illustrazione 13), dato ancora oggi quasi certamente correlabile alle pratiche vaccinali.

I linfomi sono risultati piuttosto infrequenti in entrambe le casistiche, comparate con i dati della letteratura in cui vengono riportate percentuali nettamente maggiori.

I tumori del cavo orale e dell'intestino hanno mantenuto circa le stesse percentuali di insorgenza nel corso degli anni.





5. IL MESOTELIOMA NEL GATTO.

Dieci casi di mesotelioma felino: indagine immunoistochimica ed ultrastrutturale (Bacci et al., 2006)

5.1 Introduzione

I mesoteliomi sono tumori maligni che originano dalle cellule mesoteliali della pleura, del peritoneo, del pericardio e occasionalmente dalla tunica vaginale del testicolo. Questi tumori sono rari in tutte le specie ma sono stati descritti più frequentemente, in particolare in associazione con l'inalazione di fibre di asbesto (McCaughey et al., 1983). Negli animali domestici, casi spontanei di mesotelioma sono stati descritti più frequentemente nel cane, nel bovino, e meno comunemente nel cavallo (Julian, 1993; Head et al., 2002). Nel bovino questi tumori sono più spesso congeniti, mentre nel cane si sviluppano in età adulta (Head et al., 2002). Il mesotelioma raramente colpisce il gatto, infatti in letteratura sono stati segnalati solo 10 casi (Andrews, 1973; Tilley et al., 1975; Raflo e Nuernberger, 1978; Akiyama e Suzuki, 1982; Schaer and Mayer, 1988; Umphlet e Bertoy, 1988; Kobayashi et al., 1994; Bertazzolo et al., 2000; Granger et al., 2003; Rinke e Rosenbruch, 2003)

Negli animali domestici esistono tre tipi di mesotelioma: epiteliale, fibrosarcomatoso (o fibroso) e misto (o bifasico)(Head et al., 2002).

Julian (1993) e Head et al. (2002) hanno fornito indicazioni sugli aspetti macroscopici e istologici del mesotelioma felino, ma è stato scarsamente indagato da un punto di vista immunoistochimico e ultrastrutturale.

In questo lavoro si descrivono le caratteristiche anatomoistopatologiche, immunoistochimiche ed ultrastrutturali di 10 casi di mesotelioma felino.

5.2 Materiali e Metodi

5.2.1 Raccolta dei campioni, istologia e istochimica

Dieci campioni (n. 1-10) inizialmente diagnosticati come mesoteliomi sono stati selezionati dall'archivio della Sezione di Anatomia Patologica. Questi campioni fanno parte del materiale di archivio raccolto in un periodo di 20 anni (1985-2004). Le sezioni colorate con Ematossilina-Eosina sono state riviste per confermare la diagnosi. I campioni sono stati poi sottoposti ad indagini istochimiche con le seguenti colorazioni: tricromica di Masson, per evidenziare la componente connettivale dei tumori, e colorazione di Perls (blu di Prussia) per svelare l'eventuale presenza di corpi ferruginosi riferibili ad asbesto.

5.2.2 Immunoistochimica

Le sezioni sono state sottoposte ad indagini immunoistochimiche con i seguenti anticorpi: vimentina, citocheratina (CK) AE1/AE3, CK 5/6, HBME-1, Caderina-E, CEA (Carcinoembryonic Antigen), Desmina (Des), Calretinina (Cal) (Tabelle 11 e 12).

La metodica immunoistochimica è stata condotta secondo il metodo standard con kit di colorazione streptoavidin-biotin peroxidase (Dako, Glostrup, Denmark). Le sezioni sono state sparaffinate e idratate. Le perossidasi endogene sono state bloccate con 0,3% perossido di idrogeno per 30 minuti. Lo smascheramento antigenico è stato effettuato con tampone citrato pH 6,00 (Merck, Darmstadt, Germany) o con tampone EDTA, pH 8,00 (Merck). Le sezioni sono poi state incubate per una notte a 4°C in camera umida con l'anticorpo primario diluito, secondo le appropriate diluizioni indicate in Tabella 12, con PBS. Le sezioni, successivamente lavate in PBS, sono state incubate prima con l'anticorpo secondario (anti-rabbit IgG coniugato con biotina) per 30 minuti a temperatura ambiente, poi incubate con il complesso streptavidina-biotina-perossidasi per 25 minuti a temperatura ambiente. Dopo un passaggio di 10 minuti in soluzione cromogena DAB (diaminobenzidina 0,02% e H₂O₂ 0,001% in PBS), le sezioni sono state immediatamente risciacquate in PBS, poi in acqua corrente, colorati con

colorazione di contrasto (Ematossilina), deidratate e montate con il DPX (Fluka) (Tabella 12)

I risultati sono stati graduati come segue: - reazione negativa, + focolai di positività (<30% delle cellule positive) , ++ 30-60% di cellule positive, +++ positività diffusa (>60%).

5.2.3 Microscopia elettronica

Questa metodica è stata condotta 4 casi (n. 2, 3, 4, 9) sul materiale fissato in formalina. I campioni sono stati immersi in 0,1% tampone cacodilato (pH 7,4), fissati in 1% tetrossido di Osmio e inclusi in Araldite. Sezioni ultrafini sono poi state colorate con acetato di uranile e citrato di Piombo, e successivamente osservate al microscopio elettronico (Philips 410).

Anticorpo	Tessuto di controllo	Cross-reattività
CK 5/6 (Zymed)	Cute	+ (cellule basali)
	Mammella	+ (cellule mioepitelialis)
	Pleura	+ (cellule mesoteliali)
HBME-1 (Dako)	Pleura	+ (cellule mesoteliali)
	Cartilagine	+
Calretinin (Dako)	Cervello	+ (cellule di Purkinje)
	Testicolo	-
	Pleura	-
Calretinin (Novocastra)	Cervello	-
	Testicolo	-
	Pleura	-
Thrombomodulin (Dako)	Pleura	-
CD15 (Dako)	Mammella	-
	Cute (carcinoma delle ghiandole apocrine)	-

Tabella 11: Cross-reattività di alcuni anticorpi sui tessuti felini

Anticorpo	Produttore	Diluizione	Pre-trattamento	Controllo +
Vimentina	Dako	100	Citrato	Rene
CK AE1/AE3	Dako	100	Citrato	Cute
CK5/6	Zymed	100	EDTA	Cute
CEA	Dako	200	Tripsina	Carcinoma intestinale
HBME-1	Dako	100	-	Pleura
Caderina E	BD Transduction Labs	100	Citrato	Mammella
Desmina	Dako	50	Citrato	Duodeno
Calretinina	Dako	100	Citrato	Cervello

Tabella 12: Dettagli sugli anticorpi utilizzati

5.3 Risultati

I soggetti in esame erano cinque femmine e cinque maschi di età compresa fra 1 e 17 anni ($9,6 \pm 4,81$) come indicato in Tabella 13. Di questi, nove casi erano di razza comune Europea mentre in un solo caso si trattava di un Siamese. In sette casi (1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10) il tumore era localizzato alla pleura (Illustrazione 14), mentre solo in due casi (4, 8) interessava la sierosa peritoneale. In sei casi, la neoplasia aveva già dato metastasi al polmone (5/10), diaframma (4/10), fegato (1/10), milza (1/10), parete addominale (1/10) o costole (1/10).

I tumori variavano da un pattern epiteliale (5 casi su 10), fibrosarcomatoso (3 su 10), mentre 2 su 10 mostravano caratteristiche miste fra i due. Fra i mesoteliomi epiteliali (i casi 2, 4, 7, 8, 9), due casi (7, 8) mostravano un pattern solido con isole e cordoni di cellule mesoteliali neoplastiche, immerse in un abbondante tessuto connettivo maturo fortemente positivo alla colorazione istochimica tricromica di Masson (Illustrazione 16). Un pattern tubulo-papillare è stato invece riscontrato negli altri tre casi (2, 4, 9), nei quali uno stroma fibrovascolare (mixoide in 2 casi), caratterizzato da complesse ramificazioni, era ricoperto da uno o più strati di cellule neoplastiche (Illustrazione 15). In tutti i casi con pattern epiteliale, le cellule mostravano forma cubica con un abbondante citoplasma granulare ed eosinofilo e nuclei voluminosi che contenevano nucleoli prominenti. I mesoteliomi con caratteristiche fibrosarcomatose (casi 3, 6, 10)

erano caratterizzati da cellule di forma allungata ed organizzate in strati accompagnati da stroma connettivale, con occasionali cellule simil-epiteliali. I casi 1 e 5 sono stati descritti come mesoteliomi bifasici caratterizzati da una associazione di due tipi di cellule: una componente mesenchimale costituita da cellule allungate e con caratteristiche maligne, ed una componente epiteliale costituita da cellule globose organizzate in gruppi, immerse nel tessuto mesenchimale (Illustrazione 17). Il caso 1 era caratterizzato da un ispessimento della sierosa ed un imponente reazione scirrosa. Le figure mitotiche erano rare in tutti i casi e in nessun caso, la colorazione di Perls metteva in evidenza strutture contenenti ferro ricercate per le possibili interazioni di questo metallo con fibre o cristalli di asbesto.

L'immunoistochimica ha evidenziato una positività citoplasmatica alla vimentina in tutti i casi ma, nell'ambito dei mesoteliomi con pattern epiteliale, tre casi mostravano una positività moderata e due casi molto debole. Nei mesoteliomi a pattern fibrosarcomatoso, le cellule risultavano da moderatamente a fortemente positive alla vimentina, in una percentuale che poteva variare da moderata ad alta. Nei due mesoteliomi bifasici, la vimentina colorava intensamente sia la componente epiteliale che quella sarcomatosa ed anche in questo caso le cellule positive risultavano di percentuale da media ad alta (Illustrazione 18). Allo stesso modo anche le citocheratine AE1/AE3 (Illustrazione 19) marcavano tutti i nostri campioni e, in particolare, fra i mesoteliomi a pattern epiteliale, quattro casi mostravano una positività immunoistochimica diffusa da moderata a forte (>75%) con localizzazione citoplasmatica e solo un caso presentava una debole positività in meno del 25% delle cellule.

Le neoplasie a pattern fibrosarcomatoso mostravano invece una positività moderata con una percentuale di cellule positive che variava da rara a scarsa. Nei due mesoteliomi bifasici, in un caso, le CK AE1/AE3 marcavano con una forte intensità un'alta percentuale di cellule globose (>75%), mentre solo rare cellule fusate (<25%) risultavano moderatamente positive. Nell'altro caso, invece, entrambi i tipi di cellule erano debolmente colorate ed in bassa percentuale. Le CK5/6 avevano dato moderata positività solamente in due casi, ma in entrambi (uno a pattern epiteliale ed uno bifasico) ad essere positive erano le sole cellule epiteliali con reazione citoplasmatica, L'HBME-

1 era positivo in sei dei dieci casi (tre a pattern epiteliale, uno fibrosarcomatoso e i due bifasici), interessando meno del 25% delle cellule e in entrambi i mesoteliomi bifasici, l'HBME-1 marcava solo la componente epiteliale, con una positività membranosa e con maggiore specificità per il polo luminale delle cellule (Illustrazione 20).

N	Sesso	Età	Razza	Localizzazione	Rilievi necroscopici
1	M	1	Eur	Pleura	Noduli multipli (1-5 mm), rossastri, sodi, sulla superficie pleurica (Ill. 11).
2	M	3	Eur	Pleura	Versamento toracico (250 cc). Noduli (0.5-1 cm) multipli a cavolfiore sulla superficie pleurica e nel mediastino.
3	F	17	Eur	Pleura	Versamento toracico (150 cc) e tessuto vellutato, grigiastro aderente alla superficie pleurica. Un nodulo(3 cm) infiltrante, sodo nel diaframma; 6-7 noduli disseminati nel parenchima polmonare.
4	F	13	Eur	Peritoneo	-
5	F	11	Eur	Pleura	Voluminosa massa ulcerata (5 cm, bianco-grigiastra, soda e fibrosa in superficie di sezione) a carico della cute, adiacente ai muscoli addominali. Proliferazioni elastiche, multiple sulla superficie pleurica. Pleurite. Noduli (2-5 mm) disseminati nel parenchima polmonare.
6	M	8	Eur	Pleura	Versamento toracico(150 cc). Polmonite. Pleure ispessite e infiammate.
7	F	9	Eur	Pleura	Masse voluminose singole o confluenti, aderenti alle pleure e alle coste. Pochi noduli (0.5-1 cm) disseminati nel polmone (Fig. 1). Versamento toracico (100 cc).
8	F	10	Eur	Peritoneo	Noduli biancastri (1-5 mm) aderenti alle sierose del tratto intestinale, epatiche, della vescica e della parete addominale. Pochi noduli (0.5 cm) nel parenchima polmonare ed epatico.
9*	M	10	Sia	Pleura	-
10	M	14	Eur	Pleura	-

Tabella 13: Dettaglio dei 10 casi

*Il soggetto si è presentato alla visita clinica con versamento toracico e dispnea

-L'esame necroscopico non è stato eseguito

La caderina-E era positiva in quattro casi (due a pattern epiteliale, uno fibrosarcomatoso ed uno bifasico), marcando con distribuzione intracitoplasmatica, da debole a moderata, meno del 25% delle cellule. Il carcinoembryonic antigen (CEA) era debolmente positivo in soli tre casi (uno a pattern epiteliale, uno fibrosarcomatoso ed uno bifasico) in una percentuale bassa di cellule. Infine, la desmina e la calretinina era immunonegativa in tutti i casi mentre la trombomodulina ed il CD15 non hanno cross-reagito con i tessuti del gatto e perciò sono state escluse dal pannello anticorpale.

	Anticorpo							
	Vim	CK AE1/3	CK 5/6	HBME-1	CEA	E-Cad	Des	Cal
Epiteliali								
n. 2	++	++	-	+++	-	+	-	-
n. 4	++	+++	++	-	-	+/-	-	-
n. 7	+	+++	-	+	-	-	-	-
n. 8	++	+	-	+/-	+	-	-	-
n. 9	+/-	+++	-	-	-	-	-	-
Sarcomatosi								
n. 3	++	++	-	-	+	++	-	-
n. 6	++	++	-	+	-	-	-	-
n. 10	+++	+	-	-	-	-	-	-
Bifasici								
n. 1 Cellule poligonali	+++	++	-	+	-	-	-	-
Cellule fusate	++	++	-	-	-	-	-	-
n. 5 Cellule poligonali	+++	+++	++	+++	+-	++	-	-
Cellule fusate	+++	+	-	-	-	-	-	-

Tabella 14: Risultati immunoistochimici. Intensità della reazione

	Anticorpo							
	Vim	CK AE1/3	CK 5/6	HBME-1	CEA	E-Cad	Des	Cal
Epiteliali								
n. 2	+	+++	-	+	-	+	-	-
n. 4	+	+++	+	-	-	+	-	-
n. 7	++	+++	-	+	-	-	-	-
n. 8	+	+	-	+	+	-	-	-
n. 9	+	+++	-	-	-	-	-	-
Sarcomatosi								
n. 3	+	++	-	-	+	+	-	-
n. 6	+++	+	-	+	-	-	-	-
n. 10	+++	+	-	-	-	-	-	-
Bifasici								
n. 1	Cellule poligonali	+++	+	-	+	-	-	-
	Cellule fusate	+++	+	-	-	-	-	-
n. 5	Cellule poligonali	++	+++	++	+	+	-	-
	Cellule fusate	+++	+	-	-	-	-	-

Tabella 15: risultati immunohistochemici. Percentuale di cellule positive

+++ intensa, ++ moderata, + debole, +/- focale, -negativo

La microscopia elettronica, svolta solamente su quattro casi, ha confermato che tutti i mesoteliomi con pattern epiteliale erano accompagnati da un abbondante tessuto connettivo ed uno stroma fibrovascolare organizzato in strutture papillari su cui giacevano strati di cellule neoplastiche che in tutti i casi mostravano numerosi microvilli. In un solo caso (2) era ben chiara una polarizzazione delle cellule che poggiavano su una membrana basale continua. Tali cellule avevano microvilli lunghi e sottili protrudenti dal polo luminale (Illustrazione 22). In altri casi (3, 4, 9) non era chiara una polarizzazione cellulare e i microvilli sembravano rilevarsi dall'intera membrana citoplasmatica. Tutti i casi mostravano desmosomi ben definiti e il citoplasma delle cellule neoplastiche conteneva numerosi mitocondri, reticolo

endoplasmatico rugoso e abbondanti filamenti intermedi prevalentemente localizzati in posizione paranucleare che in alcuni casi tendevano a raggrupparsi in spessi fasci elettrondensi (Illustrazione 21). I nuclei erano rotondeggianti od ovalari, con nucleoli ben evidenti ed occasionalmente mostravano profonde invaginazioni dell'involucro nucleare. Un caso (9) presentava alcune cellule con lumi intracitoplasmatici dalle cui pareti si sollevavano microvilli protrudenti nel lume. La membrana basale, chiaramente osservata solo in due casi (2, 9), appariva continua e sembrava separare le cellule neoplastiche dal circostante stroma.

5.4 Discussione

Le osservazioni di questa indagine sono concordi con quanto riportato in studi precedenti nei quali il mesotelioma tumore non presenta alcuna predilezione di sesso. In quanto all'età, i nostri soggetti erano in media più anziani di quelli descritti in letteratura (Andrews, 1973; Tilley et al., 1975; Raflo and Nuernberger, 1978; Schaer and Mayer, 1988; Umphet and Bertoy, 1988; Kobayashi et al., 1994; Bertazzolo et al., 2000; Granger et al., 2003; Rinke and Rosenbruch, 2003).

Sebbene alcuni Autori sostengano che i mesoteliomi metastatizzino raramente (Jiulian, 1993; Head et al., 2002), nella presente ricerca sei casi su dieci hanno presentato metastasi multiple.

Mentre nell'uomo è ben documentata una stretta relazione fra mesotelioma ed esposizione all'asbesto (McCaughey et al., 1983), la stessa ipotesi non è confermata negli animali sebbene strutture contenenti ferro, che suggeriscono un'esposizione all'asbesto, siano state descritte nel polmone di alcuni cani di città con mesotelioma (Glikman et al., 1983; Harbison and Goldleski, 1983; Jiulian, 1993). Ciò nonostante la colorazione di Perls non ha mai rivelato la presenza di tali corpi nei campioni di polmone dei soggetti in esame.

E' noto come sia difficoltosa la diagnosi di mesotelioma anche per patologi esperti, sia per la rara evenienza di questo tipo di neoplasia, sia per le caratteristiche microscopiche che possono, come si è visto anche nel presente studio, mostrare un puro pattern

epiteliale oppure mesenchimale o ancora esibire una architettura con patterns più complessi che vedono vari tipi di combinazioni. Inoltre, l'espressione contemporanea di entrambi i markers, epiteliale e mesenchimale, rilevabili con l'immunoistochimica, è una caratteristica costante dei mesoteliomi, verosimilmente attribuibile all'origine embrionale dal mesoderma, che può differenziarsi sia in cellule epiteliali che mesenchimali (Mutsaers, 2004). In questo studio, la coespressione di questi due markers antigenici è stata dimostrata in tutti i casi, confermando che la positività alla vimentina (nei mesoteliomi epiteliali) può essere usata nella diagnosi differenziale con gli adenocarcinomi polmonari, normalmente vimentina-negativi, sebbene sia noto che i carcinomi molto indifferenziati possono esprimere la vimentina (Cury et al., 2000). Allo stesso modo, la positività dei mesoteliomi fibrosarcomatosi alle citocheratine ad ampio spettro è ragionevolmente utilizzabile nella distinzione di questo tipo di neoplasia dai sarcomi, normalmente citocheratina-negativi (Attanoos et al., 2000).

In patologia umana, le citocheratine 5/6 hanno mostrato di avere un'alta sensibilità e specificità nei confronti dei mesoteliomi epiteliali e sono per questo considerate il marker d'elezione per differenziare questo tipo di neoplasia dagli adenocarcinomi polmonari (Attanoos et al., 2002; Ordonez, 2002). Tuttavia in questa indagine non si è riscontrata la stessa specificità per la diagnosi di mesotelioma nel gatto, dal momento che le citocheratine sopra menzionate avevano marcato solo le cellule epitelioidi in soli due casi (uno a pattern epiteliale e la componente epiteliale di un mesotelioma bifasico). La mancata positività potrebbe essere attribuita alla minore sensibilità dei citati anticorpi monoclonali per i tessuti di gatto rispetto a quelli dell'uomo e, d'altra parte, non esistono studi sull'espressione delle citocheratine 5/6 su tessuti felini.

L'HBME-1 è un anticorpo monoclonale di recente utilizzo che reagisce con un antigene sconosciuto presente sui microvilli delle cellule mesoteliali, tanto che sia le cellule mesoteliali normali che quelle dei mesoteliomi epiteliali vengono marcate, a livello di membrana, dallo stesso caratteristico pattern (Gumurdulu et al., 2002; Dahlstrom et al., 2001). Questo marker ha mostrato una buona positività a livello di membrana, marcando sei casi su dieci e confermando così la sua specificità come marker mesoteliale, anche nel gatto. Inoltre, L'HBME-1 ha marcato un caso di mesotelioma fibrosarcomatoso, contrariamente a quanto descritto in patologia umana (Ordonez, 2002; Attanoos et al.,

2001).

La calretinina è una proteina legante il calcio espressa nel tessuto nervoso centrale e periferico e in altri tessuti quali le cellule mesoteliali normali e neoplastiche (Doglioni et al., 1996; Cury et al., 2000; Lugli et al., 2003). Poiché la calretinina ha cross-reagito con le cellule di Purkinje del cervello di gatto è stata successivamente utilizzata come marker nella casistica in esame, ma in nessun caso asi è evidenziata reazione positiva.

L'anticorpo anti-CEA è un marker epiteliale che normalmente non caratterizza i mesoteliomi (McCaughey et al., 1983). D'altra parte, nel presente studio, solo due neoplasie esprimevano questo antigene.

La caderina-E è importante per il mantenimento dell'integrità del tessuto e nei tumori, compresi anche i mesoteliomi, riduce le possibilità di metastasi (Ordonez, 2003; Orecchia et al., 2004). Nell'uomo il mesotelioma è normalmente positivo per questo antigene, mentre nel nostro studio 4 casi hanno mostrato la presenza di questo marker con localizzazione citoplasmatica. Ancora, la trombomodulina (CD141) è una glicoproteina transmembrana espressa da un numero limitato di tessuti normali e, fra questi, anche i mesoteli (Cury et al., 2000) ed il CD15 è un marker epiteliale fortemente espresso nei tumori epiteliali e nelle neoplasie emolinfatiche (McCaughey et al., 1983). A tal riguardo, sebbene gli studi nei mesoteliomi umani abbiano dimostrato l'utilità di tali markers immunostochimici (Ordonez, 2002), nel presente studio né la trombomodulina né il CD15 hanno cross-reagito con i tessuti felini.

D'altra parte, la diagnosi di mesotelioma è stata ampiamente dimostrata anche dall'osservazione dei preparati al microscopio elettronico, confermando ancora una volta come le caratteristiche ultrastrutturali, che si ripetono abbastanza costantemente in questo tipo di tumore, possano dare ragione dell'utilizzo di questa metodica da affiancare a quelle sopra descritte per la diagnosi. Infatti, in tutti i 4 casi esaminati, è stato possibile evidenziare microvilli "mesotelial-type" ed, in particolare, in un caso (4), tali strutture erano localizzate al polo luminale delle cellule. Sulla base di questo, quindi, non ha sorpreso osservare che i casi che al microscopio elettronico hanno mostrato numerosi microvilli fossero stati anche quelli che immunostochimicamente hanno registrato una più intensa positività all'HBME-1, mostrando ancora una volta una più intensa e specifica positività del polo luminale delle cellule. Altra importante

osservazione è stata quella dei casi 3 e 4 in cui è stata evidenziata la presenza di abbondanti filamenti citoplasmatici che molto probabilmente rappresentano delle citocheratine. Molti Autori sostengono, infatti, che questi filamenti siano costantemente osservati nei mesoteliomi (Warhol et al., 1982; Hinrichs et al., 1997) ed in realtà le cellule tumorali, anche in questa ricerca, erano intensamente positive alle CK AE1/AE3. In conclusione, nel caso in cui la diagnosi istologica di mesotelioma sia incerta, si raccomanda un pannello immunohistochimico con doppi markers (citocheratina e vimentina) e, secondariamente, l'utilizzo più specifico, ma meno sensibile, dell'HBME-1. Come abbiamo visto, la microscopia elettronica può dare un contributo importante alla diagnosi di mesotelioma.



Illustrazione 14: : caso n.7. Mesotelioma pleurico

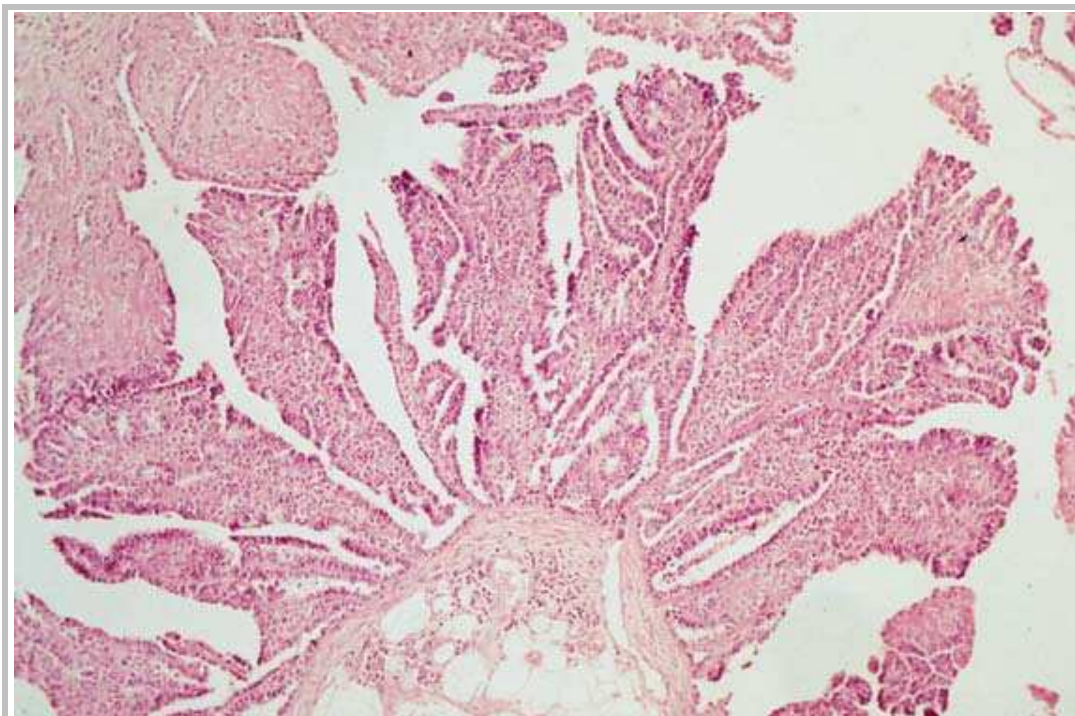


Illustrazione 15: : caso n.9. Mesotelioma epiteliale della pleura con pattern papillare. EE. Ob.25X

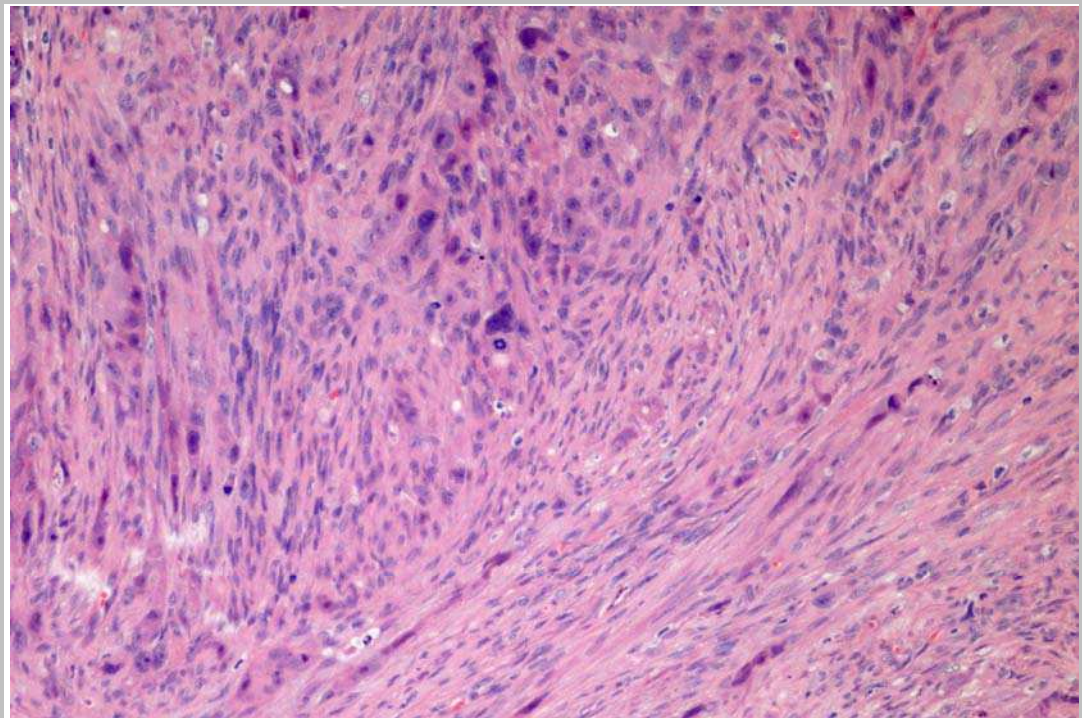


Illustrazione 16: caso n.5. Mesotelioma bifasico della pleura. Sono presenti sia la componente epiteliale che quella mesenchimale. EE. Ob. 40X

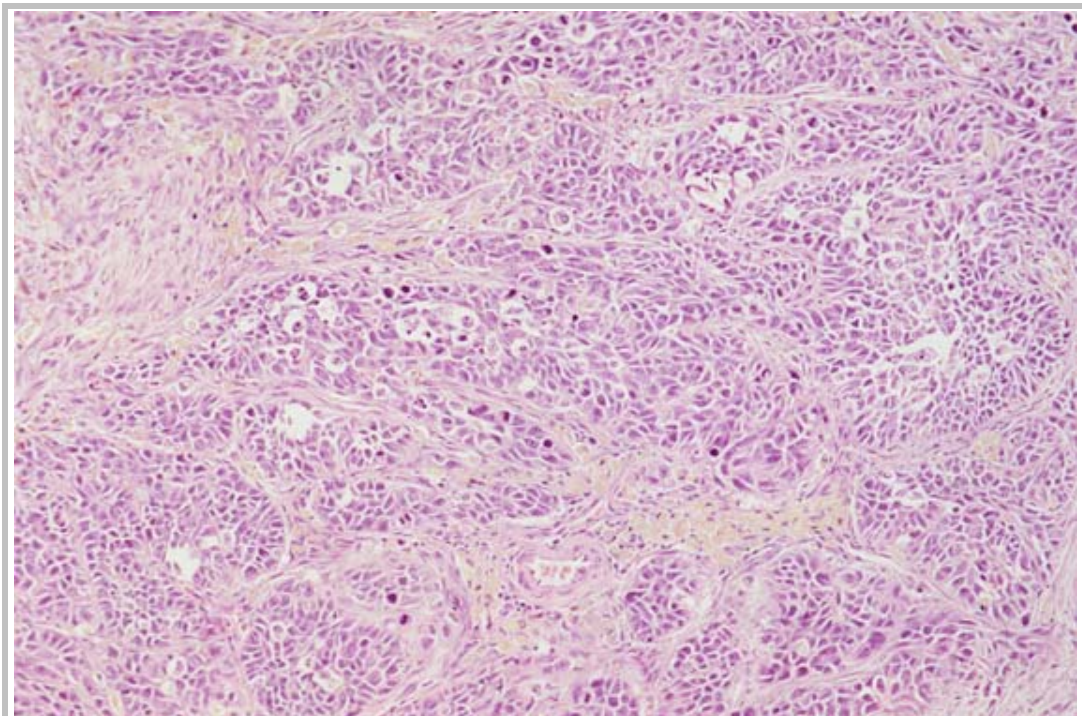


Illustrazione 17: : caso n.8. Mesotelioma epiteliale del peritoneo con pattern solido. Sono evidenti isole di cellule mesoteliali neoplastiche delimitate da uno stroma fibroconnettivale. EE. Ob.40X

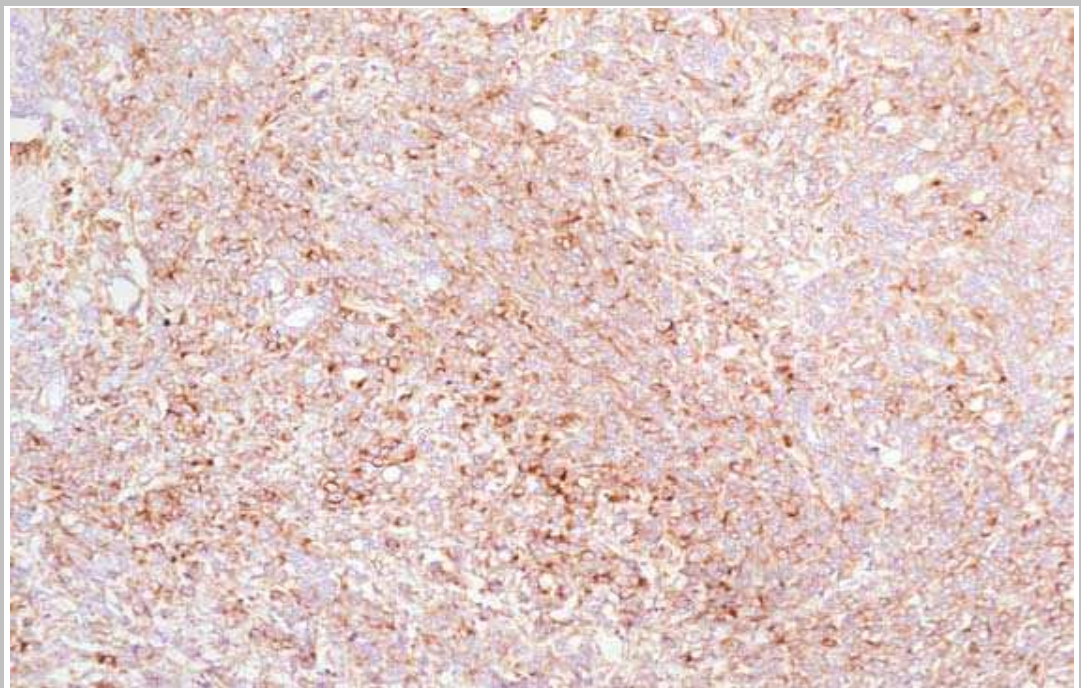


Illustrazione 18: caso n.1. Mesotelioma bifasico. Reazione immunoistochimica per vimentina. Diffusa positività citoplasmatica. Colorazione di contrasto con Ematossilina di Papanicolau. Ob. 40X

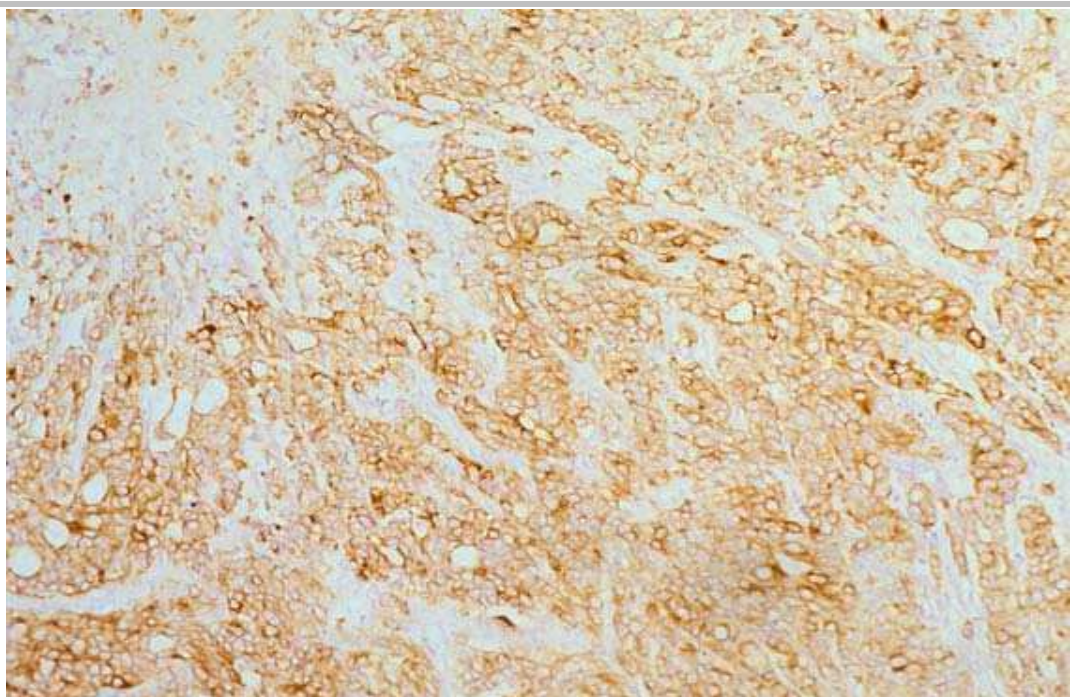


Illustrazione 19: caso n.7. Mesotelioma epiteliale. Reazione immunoistochimica per CK AE1/AE3. Diffusa positività citoplasmatica. Colorazione di contrasto con Ematossilina di Papanicolau. Ob. 40X.

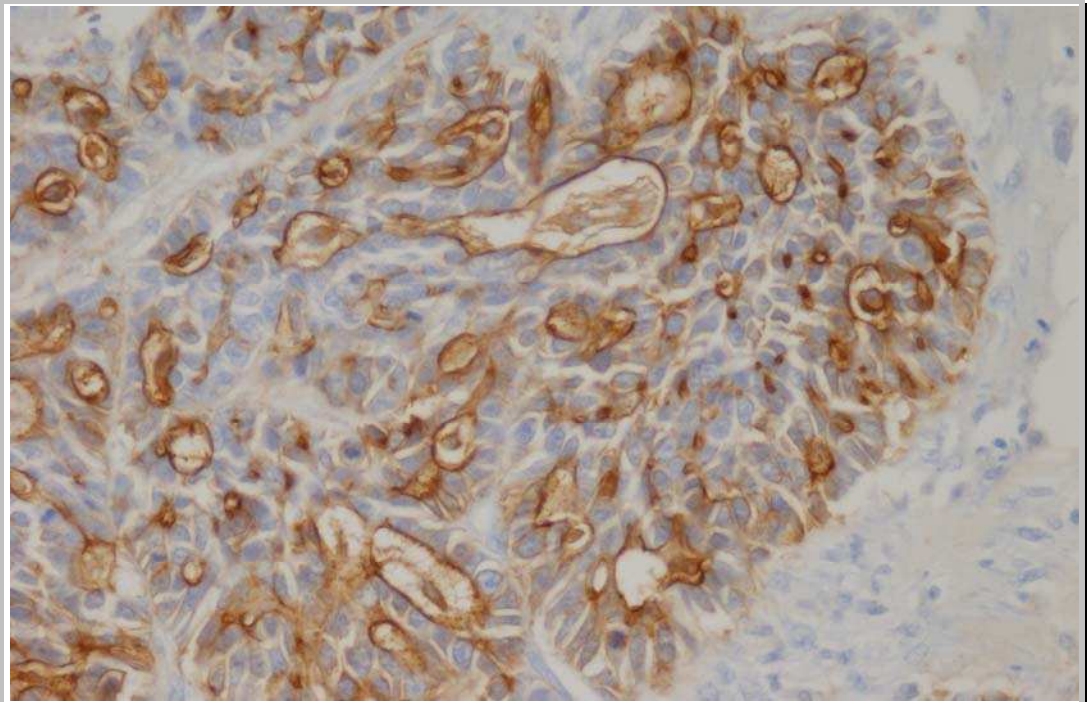


Illustrazione 20: caso n.1. Mesotelioma bifasico. Reazione immunohistochimica per HBEM.1. Positività di membrana. Colorazione di contrasto con Ematossilina di Papanacolau. Ob. 40X.

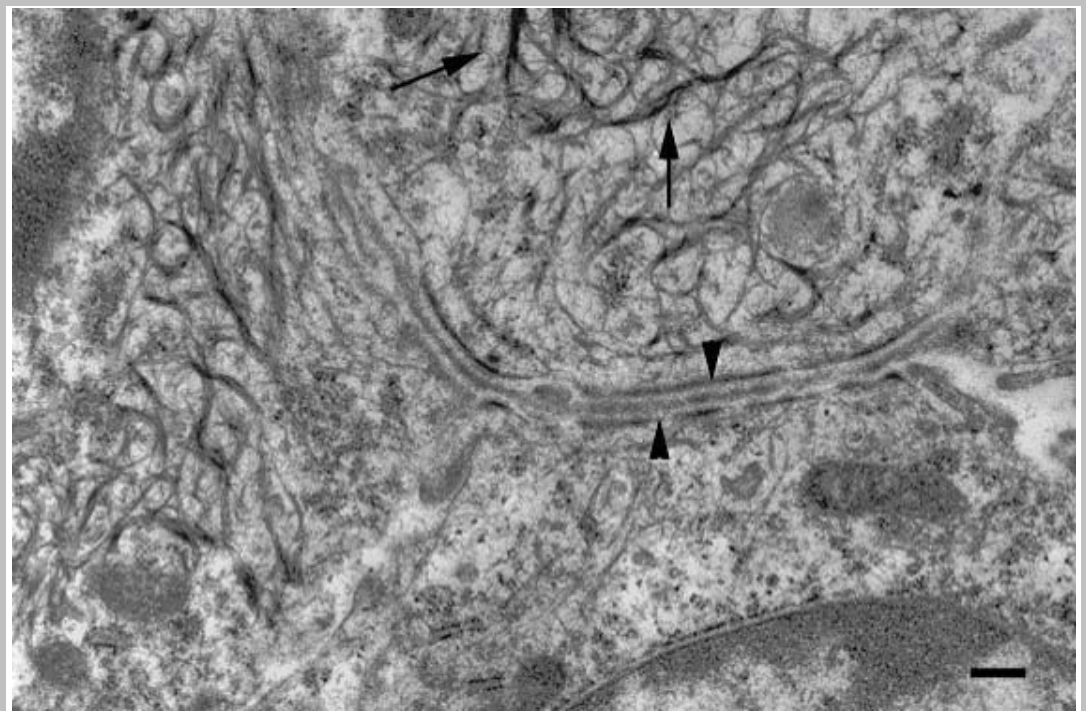


Illustrazione 21: caso n.4. Mesotelioma epiteliale. sono presenti abbondanti tonofilamenti citoplasmatici (freccie) e la membrana basale (testa freccie). Microscopia elettronica. Bar 1 um.

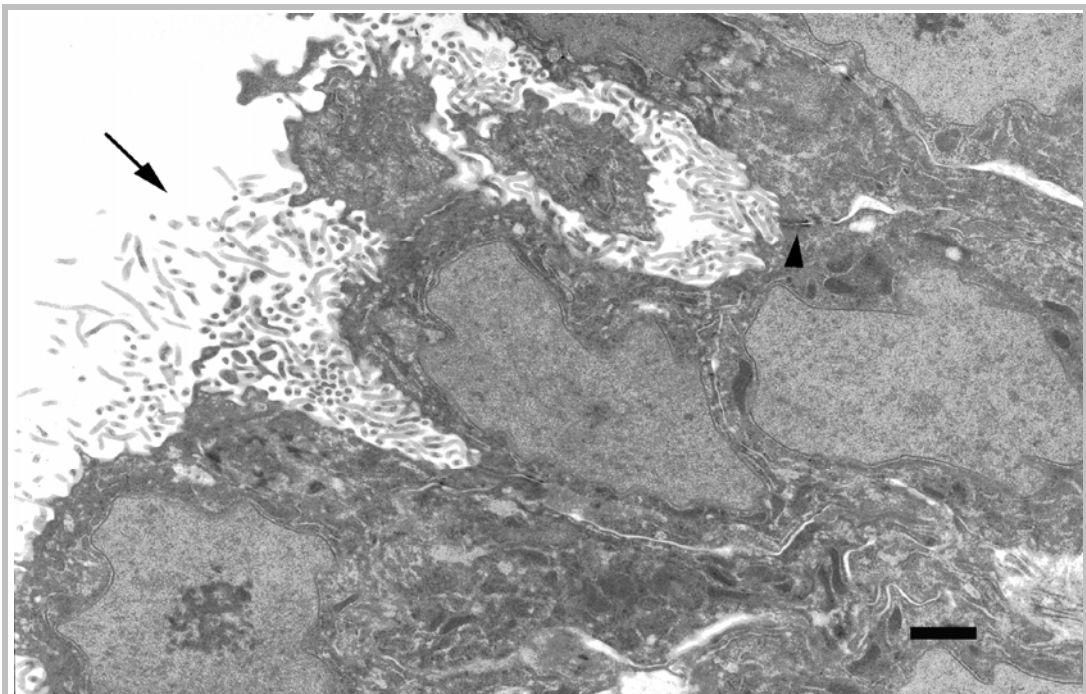


Illustrazione 22: : caso n.2. Mesotelioma epiteliale. Sono visibili i microvilli (freccia) e le strutture giunzionali (testa freccia). Microscopia elettronica. Bar. 1um

6. I TUMORI POLMONARI PRIMITIVI NEL GATTO

6.1 Introduzione

I dati della letteratura indicano i tumori polmonari del gatto come rari o poco frequenti. Nell'indagine condotta da Dorn, et al. nel 1968, i tumori polmonari rappresentavano nel gatto lo 0,75% di tutti i campioni sottoposti ad indagine istopatologica. Anche dallo studio di Patnaik et al. (1975) emerge che sono poco frequenti; su 289 tumori primitivi inclusi nello studio, solo 19 erano di origine polmonare (6,57%). Le indagini più ampie riguardanti le neoplasie primitive del polmone nel gatto sono state effettuate da Hahn et al. (1997) e da Wilson (1997), riguardanti rispettivamente 86 e 34 casi. Nel primo studio gli autori hanno classificato le neoplasie su base istologica e hanno descritto le caratteristiche cliniche dei casi. Nel secondo studio le neoplasie sono state classificate e fenotipizzate con l'ausilio dell'immunoistochimica. Tutti le altre segnalazioni di tumore primitivo polmonare riguardano singoli casi, con metastasi inusuali (Favrot et al., 2005; Petterino et al, 2005). In letteratura sono reperibili due ulteriori indagini, effettuate da Mehlhaff e Mooney (1985), e da Barr et al. (1987), ma in questi casi vengono presi in considerazione solo gli aspetti clinici e radiografici dei soggetti in esame.

Nel cane gli studi sono più completi. Dallo studio di Marcato et al. (1990) è emerso che su 5.084 necrosapie effettuate in 27 anni (1961-1988), sono state individuati 540 casi di neoplasia (10,53%); di questi 23 erano primitive del polmone, mentre 126 rappresentavano metastasi polmonari (Marcato et al., 1990).

La classificazione delle neoplasie polmonari è basata esclusivamente sulle caratteristiche istologiche poiché il tessuto di origine viene frequentemente oscurato dalla crescita aggressiva del tumore. Esso infatti può originare dal sistema di conduzione (carcinoma broncogeno), dal sistema di transizione (carcinoma bronchiolare), dal sistema di scambio (carcinoma alveolare) oppure dalle ghiandole bronchiali (carcinoma delle ghiandole bronchiali). I dati della letteratura suggeriscono che in generale i

carcinomi polmonari del gatto prendano origine dalle cellule di Clara (o dai pneumociti di II ordine) delle regioni bronchioloalveolari, a differenza di quelli umani che sono prevalentemente broncogeni. I tumori localizzati in prossimità dell'ilo polmonare sembra abbiano origine dai bronchi e dalle diramazioni di quest'ultimo. Al contrario i carcinomi bronchioloalveolari sono spesso a localizzazione periferica e/o multicentrica accompagnati da numerose metastasi intraorganiche (McGavin and Zachary, 2006).

1. Tumori epiteliali

1.1 Benigni

1.1.1 Papilloma

1.1.2 Adenoma

1.1.2.1 Adenoma papillare

1.1.2.2 Adenoma bronchiolo-alveolare

1.2 Maligni

1.2.1 Carcinoma delle ghiandole bronchiali

1.2.2 Carcinoma squamoso

1.2.3 Adenocarcinoma Cellule fusate

1.2.3.1 Adenocarcinoma, papillare, acinare, solido, o misto

1.2.3.2 Carcinoma bronchiolo-alveolare

1.2.4 Carcinoma adenosquamoso

1.2.5 Carcinoma a piccole cellule

1.2.6 Carcinoma a grandi cellule

1.2.7 Tumore neuroendocrino

1.2.8 Blastoma

1.2.9 Carcinoma combinato

2. Tumori mesenchimali

3. Tumori epiteliali e mesenchimali misti

3.1 Carcinosarcoma

4. Altri tumori

4.1 Tumori a cellule granulari

4.2 Granulomatosi linfomatoide

4.3 Istiocitosi maligna

4.4 Altri

Tabella 16: Classificazione WHO dei tumori del polmone (Dungworth et al., 1999)

La classificazione è inoltre resa difficile dal fatto che spesso i tumori che originano dal polmone tendono a transdifferenziarsi da un fenotipo ad un altro durante la crescita (Wilson and Dungworth, 2002). Il polmone è inoltre sede frequente di metastasi, e risulta spesso impossibile distinguere una forma primaria da una metastatica. La frequenza dei vari tipi istologici varia a seconda della specie. Nel gatto l'istotipo più frequentemente descritto in letteratura è rappresentato dall'adenocarcinoma (Dungworth, 1999).

Carcinomi a piccole e a grandi cellule non sono mai stati descritti nel gatto, mentre recentemente è stato descritto un caso di carcinosarcoma (Ghisleni et al., 2005). Ancora, in letteratura sono stati riportati frequentemente casi di adenocarcinoma polmonare con metastasi ai cuscinetti plantari (Jacobs, et al., 1997; Gottfried, et al., 2000), alla cute (Petterino, et al., 2005) alle ossa (Pool, et al., 1974) e ai muscoli scheletrici (Langlais, et al., 2006).

Il riconoscimento dei diversi istotipi di carcinoma polmonare in generale non è complessa, anche se possono presentarsi alcune difficoltà nella diagnosi differenziale tra gli adenocarcinomi e i mesoteliomi di tipo epiteliale della pleura (Ordonez, 2002). In questi casi l'utilizzo di metodiche immunohistochimiche è potenzialmente utile, anche se non esistono markers specifici per il gatto che possano escludere l'una o l'altra neoplasia. Al fine di valutare la rilevanza delle neoplasie polmonari nel gatto, è stato effettuato uno studio retrospettivo su materiale di archivio.

6.2 Materiali e Metodi

Ventiquattro tumori primitivi polmonari sono stati selezionati dall'Archivio della Sezione di Anatomia Patologica- Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Patologia Animale, Università di Bologna, in un periodo di 22 anni (1985-2006). Di questi, 12 campioni sono stati prelevati a seguito di indagine necroscopica, mentre i restanti 12 sono pervenuti alla Sezione come materiale fissato in formalina per indagine istopatologica. Tutti i casi in esame sono stati riesaminati e la diagnosi di neoplasia

polmonare primitiva è stata confermata. Tutti i casi sono stati classificati secondo i criteri stabiliti dalla WHO (Dungworth et al., 1999). Poiché la maggior parte dei casi presentava all'interno della stessa neoformazione più pattern istologici, le neoplasie sono state classificate sulla base del pattern prevalente (> 50%).

Tutti i campioni erano disponibili come materiale fissato in formalina, incluso in paraffina e colorato con Ematossilina-Eosina. Sezioni rappresentative sono state selezionate per colorazioni istochimiche speciali (Tricromica di Masson, Perls, Alcian blu e PAS). Le stesse sezioni sono state sottoposte ad indagini immunohistochimiche per vimentina, citocheratina (CK) AE1/AE3, CK 5/6, CK14, CK19, HBME-1, Caderina-E e Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1).

La metodica immunohistochimica è stata condotta secondo il metodo standard con kit di colorazione streptoavidin-biotin peroxidase (Dako, Glostrup, Denmark). Le sezioni sono state sparaffinate e idratate. Le perossidasi endogene sono state bloccate con 0,3% perossido di idrogeno per 30 minuti. Lo smascheramento antigenico è stato effettuato con tampone citrato pH 6,00 (Merck, Darmstadt, Germany) o con tampone EDTA, pH 8,00 (Merck). Le sezioni sono poi state incubate per una notte a 4°C in camera umida con l'anticorpo primario diluito, secondo le appropriate diluizioni indicate in Tabella 17., con PBS. Le sezioni, successivamente lavate in PBS, sono state incubate prima con l'anticorpo secondario (anti-rabbit IgG coniugato con biotina) per 30 minuti a temperatura ambiente, poi incubate con il complesso streptavidina-biotina-perossidasi per 25 minuti a temperatura ambiente. Dopo un passaggio di 10 minuti in soluzione cromogena DAB (diaminobenzidina 0,02% e H₂O₂ 0,001% in PBS), le sezioni sono state immediatamente risciacquate in PBS, poi in acqua corrente, colorati con colorazione di contrasto (Ematossilina), deidratate e montate con il DPX (Fluka) (Tabella 17).

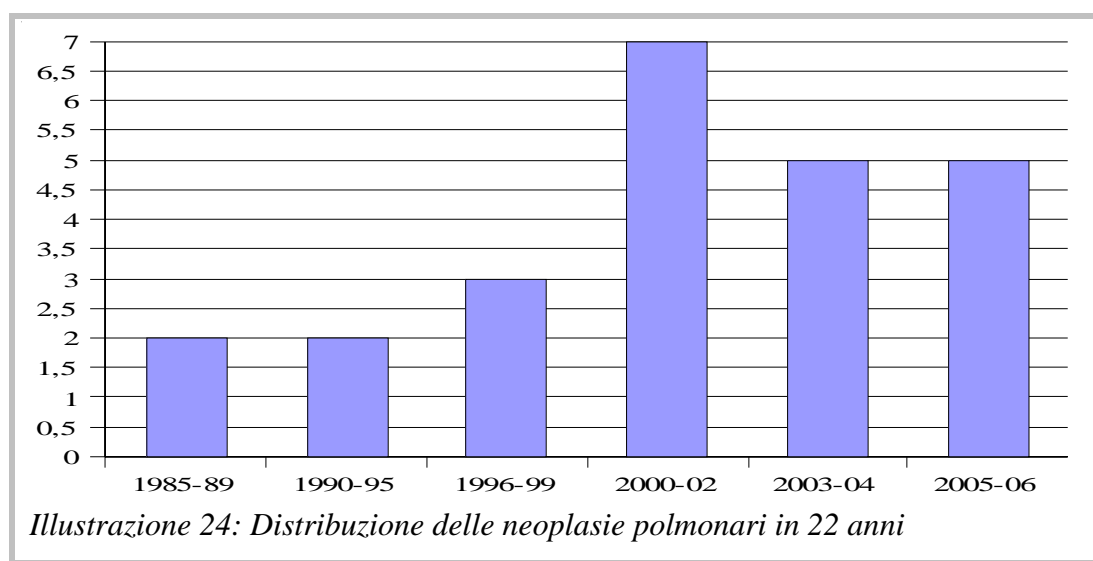
I risultati sono stati graduati come segue: - reazione negativa, + focolai di positività (<30% delle cellule positive) , ++ 30-60% di cellule positive, +++ positività diffusa (>60%).

Anticorpo	Fornitore	Diluizione	Smascheramento antigenico	Controllo positivo
CK AE1/AE3	Dako	100	Citrato	Cute
Vimentina	Dako	100	Citrato	Rene
CK 5/6	Zymed	100	EDTA	Cute
CK 19	Dako	200	Citrato	Mammella
CK 14	Dako		Citrato	Cute
HBME-1	Dako	100	-	Pleura
Caderina E	BD Transduction Labs	100	Citrato	Mammella

Tabella 17: Dettagli sugli anticorpi utilizzati

6.3 Risultati

Ventiquattro tumori primitivi del polmone sono stati diagnosticati in un periodo di 22 anni (1985-2006). Di questi, 14 sono stati rilevati negli ultimi 5 anni (2002-2006) (Illustrazione 9). I soggetti colpiti erano 16 maschi (8 castrati) e 7 femmine (4 sterilizzate). L'età dei gatti era compresa fra 3 e 16 anni. Le razze rappresentate erano l'Europeo (14), il Persiano (8) e il Siamese (1). In un caso il segnalamento non era disponibile.



Macroscopicamente, dei 12 casi in cui è stata eseguita la necropsia, 6 casi mostravano una massa principale a carico dei lobi caudali, di grandi dimensioni (da 5 a 8 cm), di colore bianco grigiastro e di consistenza aumentata, associata a lesioni multifocali sparse, di dimensioni variabili (da pochi millimetri a 2-3 cm), di aspetto nodulare spesso con ombelicatura centrale (Ill. 21 e 22). Le metastasi, note solo nei casi su cui è stata effettuato l'esame autoptico, erano intrapolmonari (9 casi), linfonodali (5) (Illustrazione 25), renali (3) (Illustrazione 27), miocardiche (3) (Ill. 23 e 24), pleuriche (2), muscolari intercostali (2) (Illustrazione 26), diaframmatiche (2), intestinali (2), cutanee (1) e digitali (1).

N caso	Razza	Sesso	Età	Diagnosi
1	Sia	FS	10	AC ac
2	Per	F	13	AC pap
3	Eur	MC	10	AC pap
4	Eur	M	13	AC pap
5	Eur	M	14	AC pap
6	Per	M	14	AC-BA
7	Eur	FS	15	AC-BA
8	Eur	M	8	AC-BA
9	Eur	MC	11	AC-BA
10	Eur	MC	3	ASC
11	Eur	-	-	BCG
12	Eur	MC	15	LCC
13	Eur	F	15	SCC
14	Per	FS	4	SCC
15	Eur	F	13	SCC
16	Per	MC	14	SCC
17	Per	-	16	SCC
18	Per	M	12	SCC
19	Eur	M	12	SCC
20	Eur	M	7	SCC
21	Eur	MC	14	SCC
22	Eur	MC	10	SCC
23	Per	MC	13	SCC
24	Per	FS	13	SCC

Tabella 18: Segnalamento e istotipo dei 24 casi. AC ac: adenocarcinoma acinoso; AC pap: adenocarcinoma tubulo-papillare; AC-BA: adenocarcinoma bronchiolo-alveolare; ASC: carcinoma adenosquamoso; BGC: carcinoma delle ghiandole bronchiali; LCC: carcinoma a grandi cellule; SCC carcinoma squamoso

6.3.1 Istologia e Istochimica

I casi sono stati classificati come segue: 12 carcinomi squamosi, 5 adenocarcinomi (di cui 4 papillari e 1 acinare), 4 carcinomi bronchiolo-alveolari, 1 carcinoma adenosquamoso, 1 carcinoma delle ghiandole bronchiali e 1 carcinoma a grandi cellule.

Carcinoma squamoso (SCC)

Tutti i carcinomi squamosi erano composti da grandi cellule poligonali, con citoplasma eosinofilo, granulare, talvolta ialinizzato, con nucleo grande, vescicoloso, da centrale ad eccentrico e nucleolo grande e prominente, con rapporto nucleo-citoplasma a favore del nucleo. I tipici ponti intercellulari erano sempre ben evidenti. Il grado di cheratinizzazione era alto in 6 casi con formazione di perle cornee, mentre nei restanti casi (6) erano da scarsamente a moderatamente differenziati. Le cellule neoplastiche erano immerse in uno stroma fibroso che in alcuni casi assumeva un aspetto scirroso. Le figure mitotiche erano frequenti (3-4 per hpf).

In uno di questi casi sono stati evidenziati due ulteriori aree con pattern istologico diverso dallo squamoso: uno con aspetto adenocarcinomatoso e uno con aspetto a cellule chiare. Il caso è stato comunque classificato come carcinoma squamoso poiché questo costituiva il pattern prevalente.

Adenocarcinoma (AC)

Dei 5 AC diagnosticati, 4 presentavano un modello di crescita papillare con proliferazioni di cellule neoplastiche disposte a rivestire assi vascolo-stromali, che aggettavano negli spazi respiratori (Ill. 28 e 29). Le cellule neoplastiche erano cubiche, con citoplasma eosinofilo, occasionalmente contenenti vacuoli chiari; i nuclei erano basali, da rotondi ad ovali, di elevate dimensioni. In 2 casi è stata rilevata la presenza di muco con le metodiche Alcian blu e PAS (vacuoli secretori nel contesto di cellule atipiche). Alcuni casi presentavano aree focali di differenziazione squamosa, e altri casi presentavano piccole aree focali caratterizzate da un pattern bronchiolo-alveolare. Il pattern acinoso si presentava caratterizzato da cellule neoplastiche disposte a formare degli acini con uno spazio centrale occasionalmente contenente muco.

Le figure mitotiche erano frequenti (2-3 per hpf).

Carcinoma bronchiolo-alveolare (AC-BA)

Nei 4 casi di carcinoma bronchiolo-alveolare esaminati, le cellule neoplastiche apparivano regolarmente stratificate, in una o più file, sulla superficie interna degli alveoli, sostituendo il normale epitelio respiratorio. Spesso i lumi degli alveoli risultavano completamente zaffati dalle cellule tumorali e l'epitelio neoplastico focalmente si sollevava in proiezioni papillari sporgenti nel lume. Le cellule erano di forma tendenzialmente cubica o poligonale, con citoplasma eosinofilo, omogeneo, margini cellulari distinti, nucleo da rotondo ad ovale, con nucleolo spesso non evidente. Le mitosi erano rare (1 per hpf).

Carcinoma adenosquamoso (ASC)

L'unico caso di carcinoma adenosquamoso era caratterizzato dalla presenza di un pattern adenocarcinomatoso e squamoso misti, in proporzioni sovrapponibili (Illustrazione 30). L'indice mitotico era elevato (2-3 mitosi per hpf).

Carcinoma delle ghiandole bronchiali (BGC)

Il caso in esame presentava una chiara evidenza di crescita intorno alle vie respiratorie. Il pattern era di tipo acinare pluristratificato. Le cellule erano da cubiche a poligonali, con citoplasma eosinofilo e un nucleo da centrale ad eccentrico, talvolta vescicoloso, con uno o più nucleoli e rapporto nucleo-citoplasma a favore del nucleo. Occasionalmente si evidenziavano piccoli vacuoli di muco PAS positivi all'interno del citoplasma. Lo stroma era abbondante e risultava positivo alla colorazione Tricromica di Masson. Le mitosi erano rare (1 per hpf).

Carcinoma a grandi cellule (LCC)

L'unico caso di carcinoma a grandi cellule era caratterizzato da cellule poligonali, di elevate dimensioni, anaplastiche, con citoplasma abbondante, margini cellulari distinti, e nuclei grandi, da rotondi ad ovali, vescicolosi con nucleoli prominenti (Illustrazione 31). L'indice mitotico era elevato (3 mitosi per hpf). Nel tumore non erano presenti foci di

differenziazione né squamosa né ghiandolare.

6.3.2 Immunoistochimica

L'anticorpo TTF-1 è risultato negativo in tutti i casi esaminati.

Carcinoma squamoso

Tutti i casi presentavano positività citoplasmatica da moderata ad intensa per CK AE1/AE3 (Illustrazione 33). 11/12 casi erano positivi anche per CK19. La vimentina risultava espressa in 4 casi con intensità da debole a moderata (Illustrazione 34). CK 14 era positiva in 5 casi (3 casi intensità debole, 1 moderata, 1 forte). CK 5/6 e HBME-1 erano positivi in 7/12 casi con intensità da debole a moderata.

Adenocarcinoma

Tutti i casi di adenocarcinoma erano positivi per CK AE1/AE3 e CK 19 con intensità da moderata ad intensa a livello citoplasmatico. Un solo caso era positivo per vimentina, CK 5/6 e CK14. L'espressione di HBME-1 è stata rilevata in 2 casi con intensità da debole a moderata con un pattern prevalentemente di membrana (Illustrazione 36).

Carcinoma bronchiolo-alveolare

Dei 4 casi esaminati, tutti erano intensamente positivi per CK AE1/AE3; 2 casi erano positivi per CK19 (1 con intensità moderata, 1 con intensità debole). Un solo caso era positivo per vimentina e HBME-1, CK5/6 (Ill. 35) e CK14 rispettivamente.

Carcinoma adenosquamoso

Il caso in esame era intensamente positivo per CK AE1/AE3 e CK 19, sia nella componente squamosa che in quella adenocarcinomatosa. Era inoltre debolmente positiva per HBME-1, mentre era negativa per tutti gli altri markers utilizzati.

Carcinoma delle ghiandole bronchiali

Il caso era positivo con intensità moderata per CK AE1/AE3 (Illustrazione 32) e per CK 19, mentre era negativo per gli altri anticorpi.

Carcinoma a grandi cellule

Il caso in esame era intensamente positivo per CKAE1/AE3 e per vimentina, in entrambi i casi con reattività citoplasmatica (Illustrazioni 37 e 38). Tutti gli altri markers risultavano negativi.

Caso	Diagnosi	Vim	CKAE1/AE3	CK5/6	CK14	CK19	HBME-1
1	AC ac	-	+++	-	-	+++	-
2	AC pap	-	++	-	-	+++	++
3	AC pap	+	+++	+	++	+++	-
4	AC pap	-	+++	-	-	+++	+/-
5	AC pap	-	+++	-	-	+	-
6	AC ba	-	+++	-	-	-	-
7	AC ba	-	+++	-	-	-	-
8	AC ba	+	+++	++	+++	+++	+
9	AC ba	-	+++	-	-	+	-
10	ASC	-	+++	-	-	+++	+
11	BGC	-	++	-	-	++	-
12	LCC	+++	+++	-	-	-	-
13	SCC	-	++	+	+	+++	+
14	SCC	-	+++	+/-	-	+++	+
15	SCC	-	+++	-	+	+++	++
16	SCC	-	+++	-	+	+++	-
17	SCC	-	+++	+/-	-	+++	+
18	SCC	+	++	-	-	++	-
19	SCC	-	+++	-	-	-	-
20	SCC	-	+++	-	+	+++	-
21	SCC	+/-	+++	+/-	-	+++	+
22	SCC	-	+++	-	-	+++	+
23	SCC	++	++	+	++	++	-
24	SCC	+	+++	+	+++	+++	-

Tabella 19: Positività immunoistochimica dei 24 casi

6.4 Discussione

Dai risultati di questa indagine emerge che analogamente ai tumori polmonari dell'uomo, anche nella specie felina negli ultimi anni c'è stato un incremento del numero di casi. Dei nostri 24 casi rilevati in 22 anni infatti, 14 sono stati diagnosticati negli ultimi 5 anni. E' difficile verificare se vi sia stato un effettivo aumento del numero di

casi o se l'incremento rifletta la tendenza a sottoporre questi casi ad indagini istopatologiche.

Riguardo ai soggetti colpiti, il numero di gatti maschi era doppio rispetto a quello delle femmine, dunque analogamente alle neoplasie polmonari umane sembra esserci una correlazione significativa fra l'insorgenza del tumore e il sesso maschile dell'animale ($P=0,01$). L'età dei soggetti era compresa fra 3 e 16 anni, con il maggior numero di casi (17) fra i 10 e i 15 anni di età. Tali dati concordano con quelli presenti in letteratura (Melhaff et al., 1985; Barr et al., 1987; Hahn et al., 1997). Riguardo alle razze più frequenti, il gatto comune Europeo rappresentava il 58,3% dei casi e il gatto Persiano il 33,3%. Questo dato non sorprende poiché la grande maggioranza della popolazione felina in esame era rappresentata da gatti di razza europea. Ma considerando che tra i campioni pervenuti presso il Servizio negli ultimi 3 anni, i gatti di razza persiana rappresentavano il 7,74% dei casi, risulta evidente che per i gatti Persiani una significativa predisposizione per l'insorgenza di tumori polmonari ($P<0,05$).

Nei casi in cui è stato effettuato un esame autoptico ($n=12$) la neoplasia si presentava macroscopicamente come una massa principale di dimensioni elevate, nella maggioranza dei casi a carico dei lobi caudali, con un'ampia area di necrosi centrale, occasionalmente cavitata. L'interessamento preponderante del lobo caudale concorda con i dati della letteratura. Infatti nell'indagine di Hahn et al.(1997) 49/86 casi presentavano una massa principale a carico dei lobi caudali (Tabella 20).

In linea generale, la localizzazione del tumore in prossimità della zona dell'ilo depone per un'origine dalle strutture bronchiali, mentre la localizzazione periferica è più frequentemente associata a istotipi bronchiolo-alveolari.

Localizzazione		Istotipo		
		Origine bronchiale	Origine bronchiolo alveolare	Altri tumori
Polmone destro	Lobo craniale	6	0	0
	Lobo caudale	10	0	4
	Lobo medio	2	0	0
	Tutti	0	0	1
Polmone sinistro	Lobo craniale	2	1	0
	Lobo caudale	18	1	1
	Tutti	2	0	1
Polmoni destro e sinistro	Tutti i lobi	21	7	5

*Tabella 20:
Localizzazione e istotipo di 86 casi di tumore polmonare primitivo (Hahn et al., 1997)*

Nella maggioranza dei nostri casi erano inoltre presenti noduli multipli in tutti i lobi, che l'esame istologico ha confermato come metastasi intrapolmonari della massa principale. La disseminazione intrapolmonare del tumore primario è stata ampiamente documentata nell'uomo ed è stata inclusa nei parametri di staging dei tumori polmonari umani dall'American Joint Committee on Cancer (Fujisawa et al., 1995). Secondo Fukuse et al. (1997) le metastasi intraorganiche si diffondono attraverso le vie linfatiche nell'immediata periferia della massa principale o nei lobi polmonari ipsilaterali. Nell'uomo l'adenocarcinoma è il tumore che ha la maggiore tendenza a dare metastasi intrapolmonari (Fukuse et al., 1997). In questa indagine non si sono registrate differenze significative tra i diversi istotipi nel dare metastasi nè intraorganiche nè a distanza.

Nella presente casistica altre sedi frequenti di metastasi sono risultate la pleura, i muscoli intercostali e il diaframma, probabilmente per contiguità con la massa principale, mentre le metastasi a distanza si sono rilevate a carico di rene, intestino, miocardio e linfonodi regionali. Tre casi hanno dato metastasi cardiache, che l'istopatologia ha confermato come metastasi miocardiche. Allo stesso modo, recentemente è stato segnalato un caso di metastasi miocardica di un adenocarcinoma solido polmonare (Aupperle, et al., 2007). Metastasi intracardiache di neoplasie polmonari sono state inoltre segnalate anche nell'uomo (Rolla et al., 2004).

Un solo caso ha presentato metastasi ai cuscinetti plantari della mano e del piede ipsilaterali. Le metastasi ai cuscinetti plantari di carcinomi bronchiali sono state

frequentemente descritte nel gatto sia come singoli casi (May et al., 1989; Jacobs et al., 1997) che come serie di casi (Gottfried et al., 2000). Le metastasi digitali di carcinoma polmonare rappresentano il più comune tumore digitale nel gatto. Alcuni autori (Petterino et al, 2005) hanno ipotizzato che la vascolarizzazione delle estremità richiesta per facilitare la dispersione di calore sia un fattore significativo nel verificarsi di metastasi a carico delle dita più sollecitate.

In letteratura sono stati inoltre segnalati casi di neoplasia polmonare con metastasi oculari, cutanee, ossee, e muscolari. In particolare nello studio effettuato da Hahn et al. (1997), 10/86 casi hanno mostrato metastasi muscolo-scheletriche.

Dalla riclassificazione della casistica è emerso che tutte le neoplasie primitive riscontrate erano di origine epiteliale e avevano un comportamento maligno. Questi dati concordano con quelli di Hahn et al. (1997) e di Wilson (1997) in cui sono stati diagnosticati rispettivamente 98,8% e 83% di casi con comportamento maligno.

Analogamente alla casistica di questo studio, anche in letteratura i casi di neoplasie mesenchimali polmonari sono estremamente rari. Hahn et al. (1997) hanno individuato solo 2/86 casi, di cui 1 istiocitoma fibroso maligno e 1 sarcoma scarsamente differenziato e un caso di carcinosarcoma è stato recentemente descritto da Ghisleni et al., (2005).

Le difficoltà nella subclassificazione degli adenocarcinomi di origine polmonare risiedono nel fatto che questi sono estremamente eterogenei da un punto di vista istologico e a causa della crescita altamente distruttiva non è possibile verificare la struttura anatomica di origine. E' comunemente accettato che gli adenocarcinomi papillari e acinari, come anche i carcinomi squamosi, siano di origine bronchiale, mentre il sottotipo bronchiolo-alveolare sembra originare dall'epitelio respiratorio, in particolare dalle cellule di Clara (o pneumociti di tipo II). Riguardo ai carcinomi delle ghiandole bronchiali, l'identificazione può essere resa difficoltosa per il fatto che molti casi, classificati come adenocarcinomi, siano in realtà originati dalle ghiandole bronchiali; in questi casi il sovvertimento dell'architettura polmonare a seguito dell'infiltrazione neoplastica può aver mascherato l'origine dell'adenocarcinoma dalle ghiandole bronchiali (Wilson and Dungworth, 2002).

L'istotipo più frequentemente diagnosticato in questo studio è stato il carcinoma

squamoso (12/24 casi), diversamente dai dati delle letteratura che indicano l'adenocarcinoma come l'istotipo più frequente con percentuali che superano il 60% (Hahn, 1997; Wilson, 1997). Nello studio di Hahn et al. (1997) inoltre non sono stati diagnosticati casi di carcinoma squamoso, ma solo 7 casi di carcinoma adenosquamoso (Tabella 21).

		Hahn et al., 1997	Wilson, 1997	Bologna, 2007
Bronchi	Adenoma	1	-	-
	Adenocarcinoma	57	4	5
	Carcinoma adenosquamoso	7	14	1
	Carcinoma squamoso	-	3	12
Bronchioli- alveoli	Adenoma	-	5	-
	Carcinoma	9	3	4
Ghiandole bronchiali	Adenoma	-	-	-
	Carcinoma	-	-	1
N.D.	Carcinoma anaplastico/a grandi cellule	10	-	1
Altri		2	-	-
TOT		86	35	24

Tabella 21: Confronto con la casistica della letteratura

Da un punto di vista immunohistochimico, il TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1) è l'anticorpo di elezione in patologia umana nella diagnosi differenziale fra tumori primari e metastatici polmonari (Fabbro et al., 1996), e recentemente ne è stata dimostrata l'utilità anche nella diagnosi differenziale fra neoplasie polmonari primitive e metastatiche del cane (Ramos-Vara et al., 2005). L'anticorpo (mouse anti-human) non cross-reagisce con tessuti normali e neoplastici di gatto, di conseguenza in questa casistica, la diagnosi di neoplasia primitiva polmonare si è basata esclusivamente sull'assenza di masse principali in altri organi e sulle caratteristiche istopatologiche.

Il pannello anticorpale utilizzato in questa serie di casi è stato effettuato al fine di

caratterizzare ciascuno degli istotipi diagnosticati.

Tutti i tumori inclusi nello studio erano di origine epiteliale e, come atteso, presentavano una positività marcata per il più comune marker epiteliale, la CK AE1/AE3. La vimentina è risultata positiva in una bassa percentuale di casi; l'intensità maggiore si è registrata nel carcinoma a grandi cellule, probabilmente come indice di scarsa differenziazione.

La CK19, marker per gli epiteli ghiandolari, è risultata positiva in 20/24 casi, senza differenze sostanziali fra i diversi istotipi.

In patologia umana la CK5/6 viene utilizzata nella diagnosi di mesotelioma, ma la sua espressione viene comunemente rilevata anche nei carcinomi squamosi di diversa origine (polmonare, cutanea) (Ordonez, 2002). Nella presente indagine, la CK5/6 ha marcato 7/12 carcinomi squamosi, di cui 4 con positività solo focale. Allo stesso modo anche la CK14 è stata utilizzata allo scopo di evidenziare l'istotipo squamoso; CK14 marca normalmente le cellule basali degli epiteli squamosi stratificati cheratinizzati. In patologia umana, la CK14 viene ampiamente utilizzata per individuare i carcinomi squamosi polmonari scarsamente differenziati (Chu, et al., 2001). In questo studio 5 casi hanno dato reazione positiva, di conseguenza il solo utilizzo di CK14 non risulta discriminante nell'individuare l'istotipo squamoso. Tuttavia, complessivamente l'utilizzo di CK5/6 e CK14 ha consentito di individuare 9/12 carcinomi squamosi. Anche l'HBME-1 è un marker tipicamente mesoteliale, anche se nella maggioranza degli studi umani, ha marcato in percentuali variabili anche gli adenocarcinomi polmonari (Ordonez, 2002). Nei nostri casi questo marker è stato rilevato in 10/24 casi (2 adenocarcinomi, 1 carcinoma bronchiolo-alveolare, 1 carcinoma adenosquamoso e 6 carcinomi squamosi). In tutti i casi la positività era focale e prevalentemente di membrana. Questo marker è infatti specifico per i microvilli, che sono comunemente presenti nelle cellule epiteliali normali e neoplastiche del polmone.

Nello studio di Wilson (1997), 34 casi di carcinoma polmonare sono stati classificati sulla base del pattern istologico e del profilo citocheratinico. I risultati immunoistochimici di questa indagine sono coerenti con quelli rilevati da Wilson (1997) in cui i tumori con pattern squamoso presentavano un profilo cheratinico simile a quello delle cellule basali, mentre i casi con un pattern predominantemente adenomatoso,

presentavano un profilo citocheratinico di tipo secretorio (Wilson et al., 1997).

I risultati di questo studio dunque, confermano la rarità dei tumori polmonari primitivi del gatto, a differenza di quanto si osserva nell'uomo, in particolare negli ultimi anni. Macroscopicamente in genere si assiste al coinvolgimento iniziale di un solo lobo polmonare, soprattutto caudale, seguito da una massiva metastatizzazione intrapolmonare multipla. A conferma di quanto riportato in letteratura le metastasi extrapolmonari più frequenti si riscontrano a livello miocardico e dei cuscinetti plantari. Tra i soggetti colpiti sembra che la razza Persiana e i gatti di sesso maschile manifestino una predisposizione per l'insorgenza di neoplasie polmonari, anche se gli studi condotti da altri autori non lo confermano. Il pattern istologico più frequente nello studio è stato il carcinoma squamoso, e in seconda istanza l'adenocarcinoma, mentre in studi precedenti il pattern adenocarcinoso ha prevalso sugli altri istotipi. Infine l'immunoistochimica, se nel gatto non può essere d'aiuto nel differenziare una neoplasia primitiva da una forma metastatica (mancata cross-reattività per TTF-1), può essere invece utile nei casi neoplasia scarsamente differenziata, in particolare con l'utilizzo di markers citocheratinici, che sono in grado di discriminare il pattern di tipo squamoso (CK 5/6 e CK14).



Illustrazione 25: caso n.10. La neoformazione interessa diffusamente il lobo caudale sinistro.

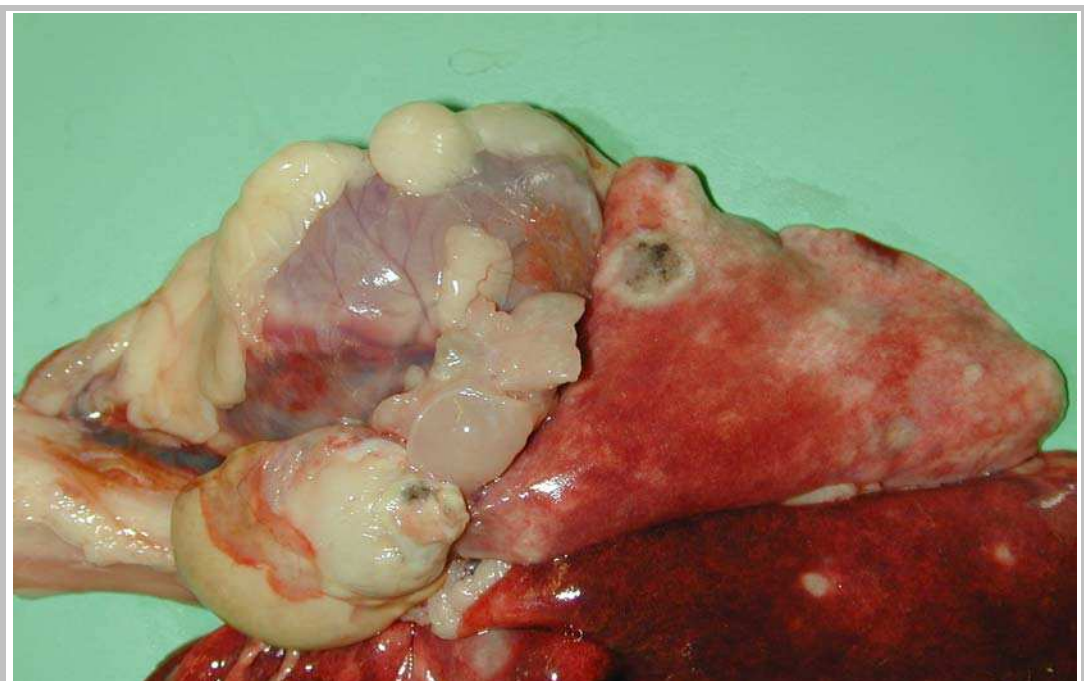


Illustrazione 26: caso n.16. Neoformazione polmonare. Lesione nodulare con necrosi centrale e linfonodo tracheobronchiale

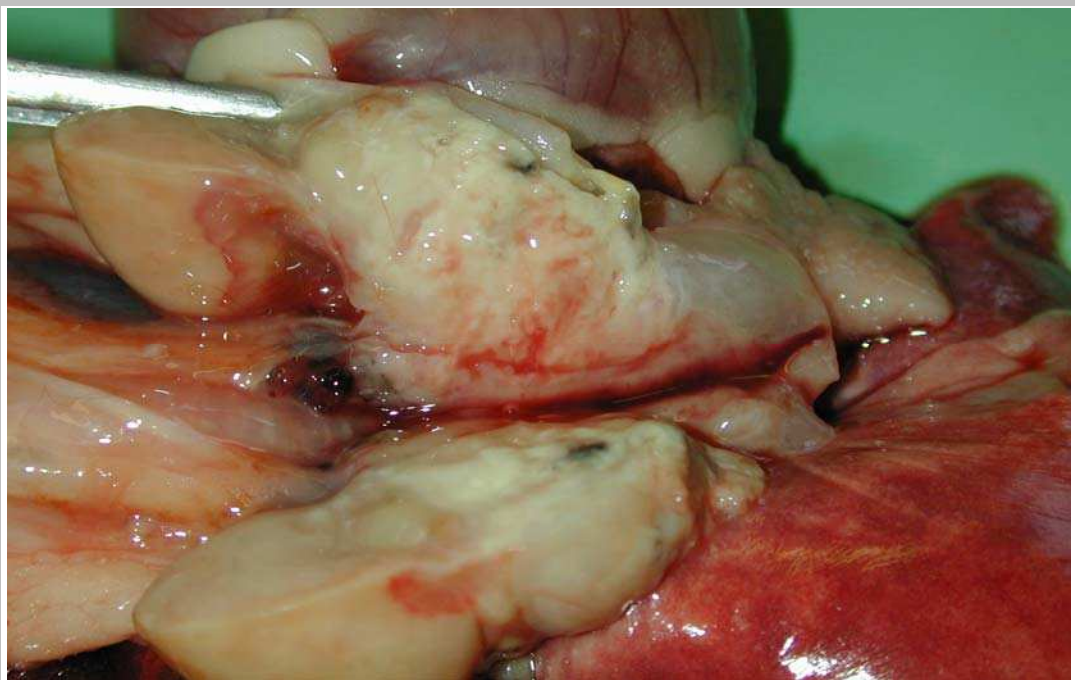


Illustrazione 27: caso n.16. Metastasi di neoplasia polmonare al linfonodo tracheo-bronchiale

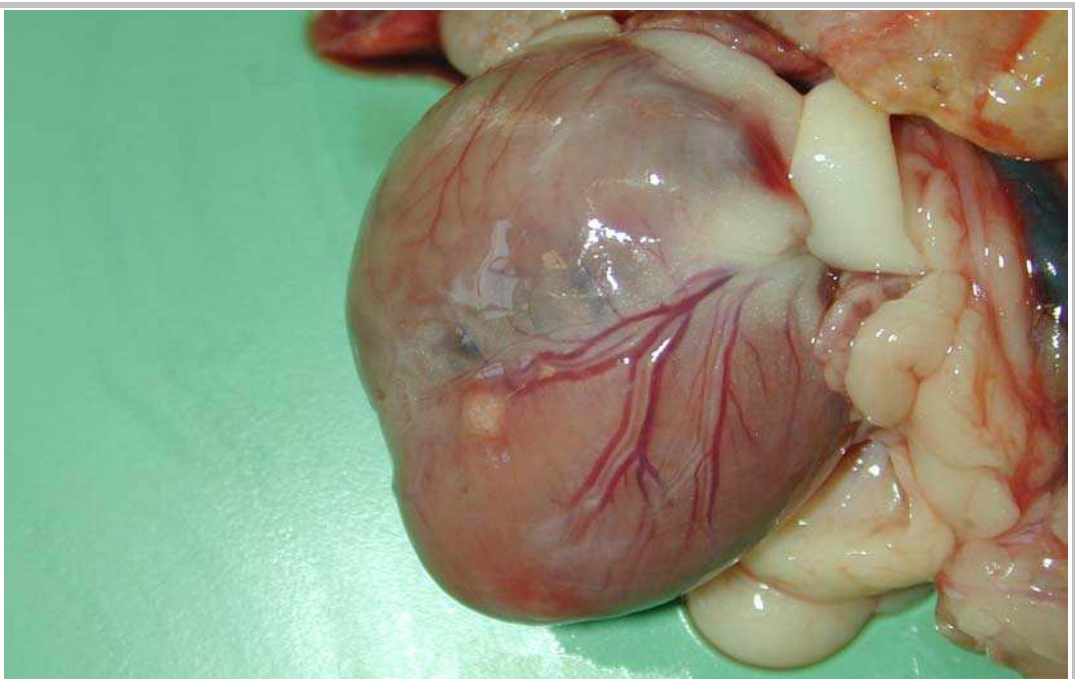


Illustrazione 28: caso n.16. Metastasi cardiache



Illustrazione 29: caso n.16. Metastasi cardiache. Particolare.



Illustrazione 30: caso n.17. Metastasi renali



Illustrazione 31: caso n.16. Metastasi alla parete toracica.

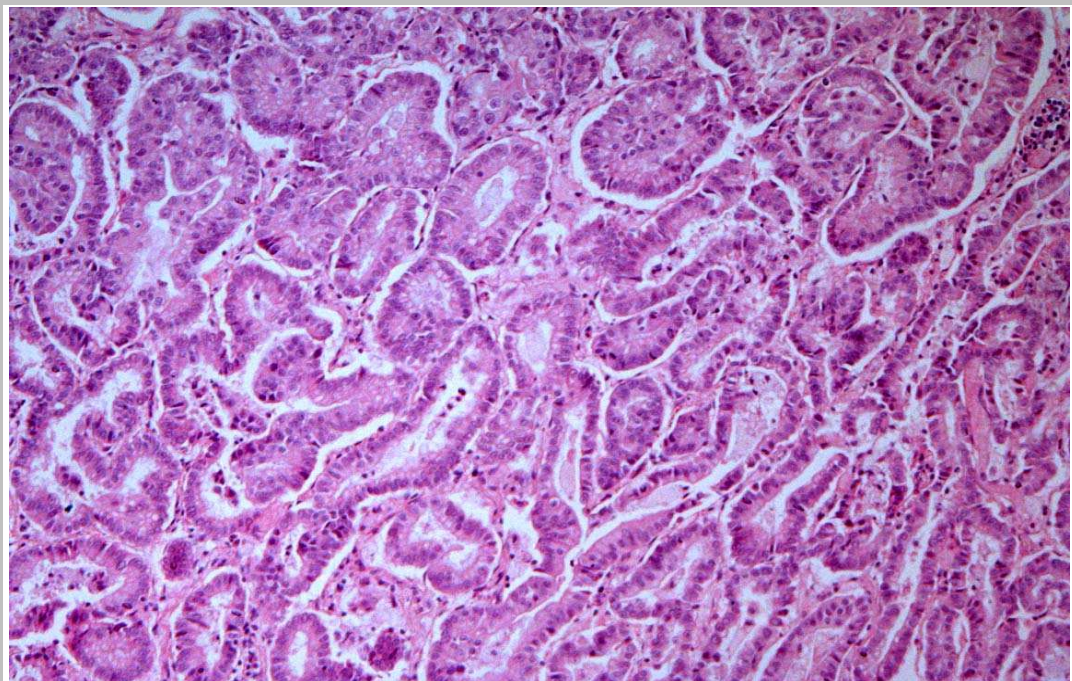


Illustrazione 32: caso n.3. Adenocarcinoma papillare. EE. Ob. 25X

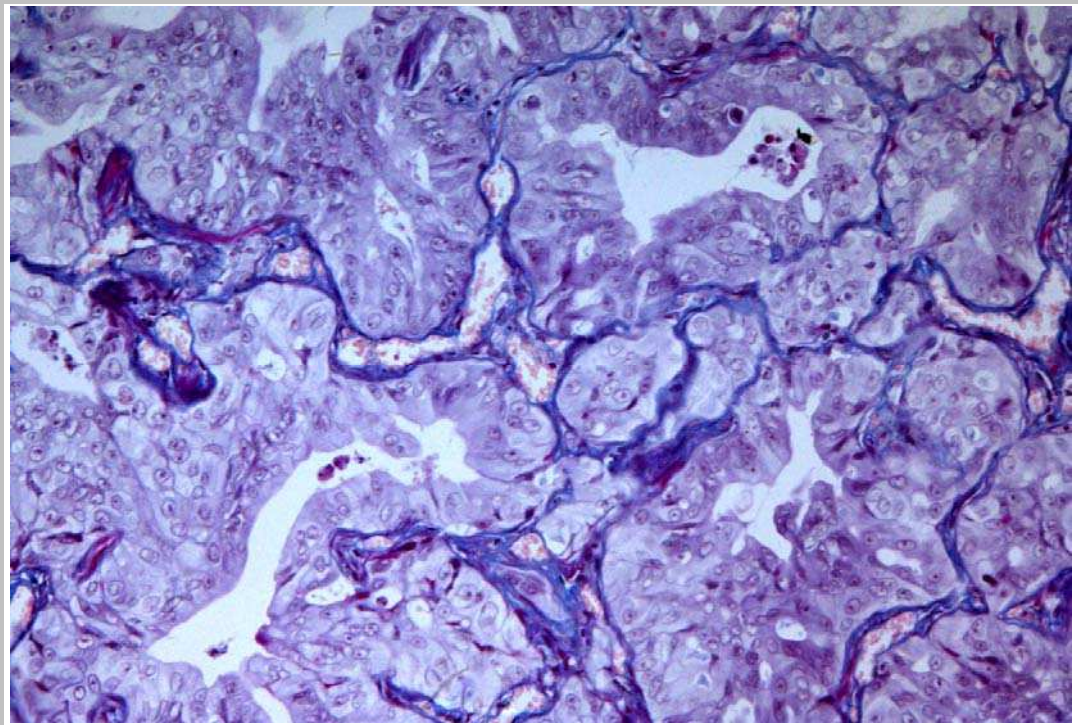


Illustrazione 33: caso n.3. Adenocarcinoma papillare. Tricromica di Masson. Ob.25X

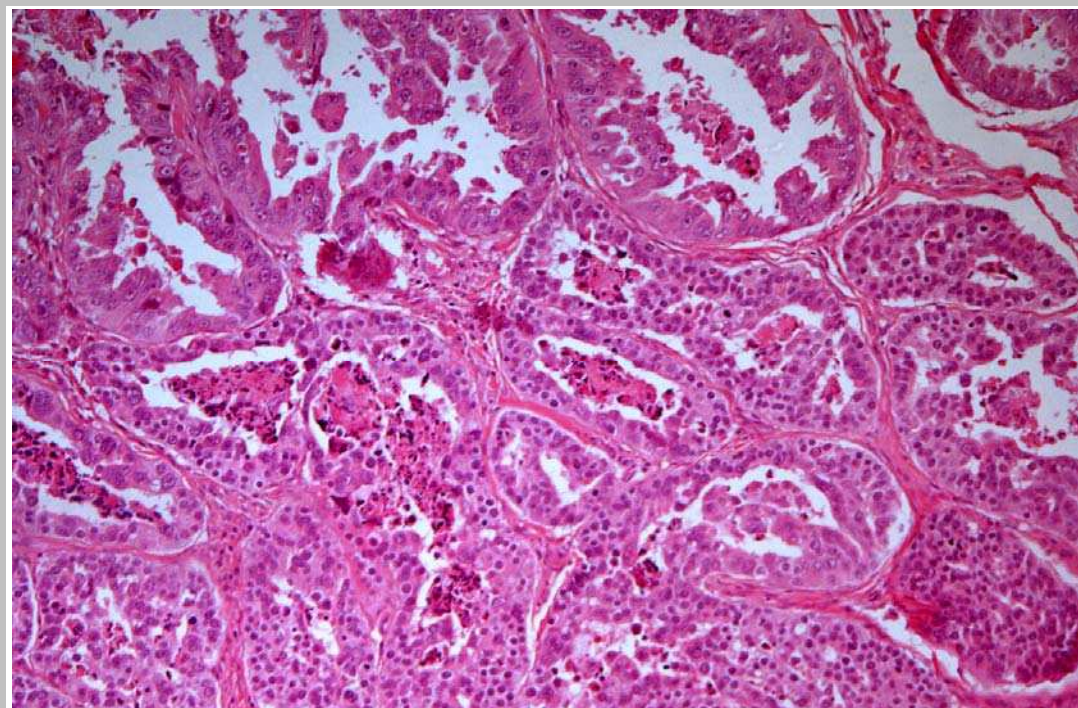


Illustrazione 34: caso n. 10. Carcinoma adenosquamoso. EE. Ob 15X

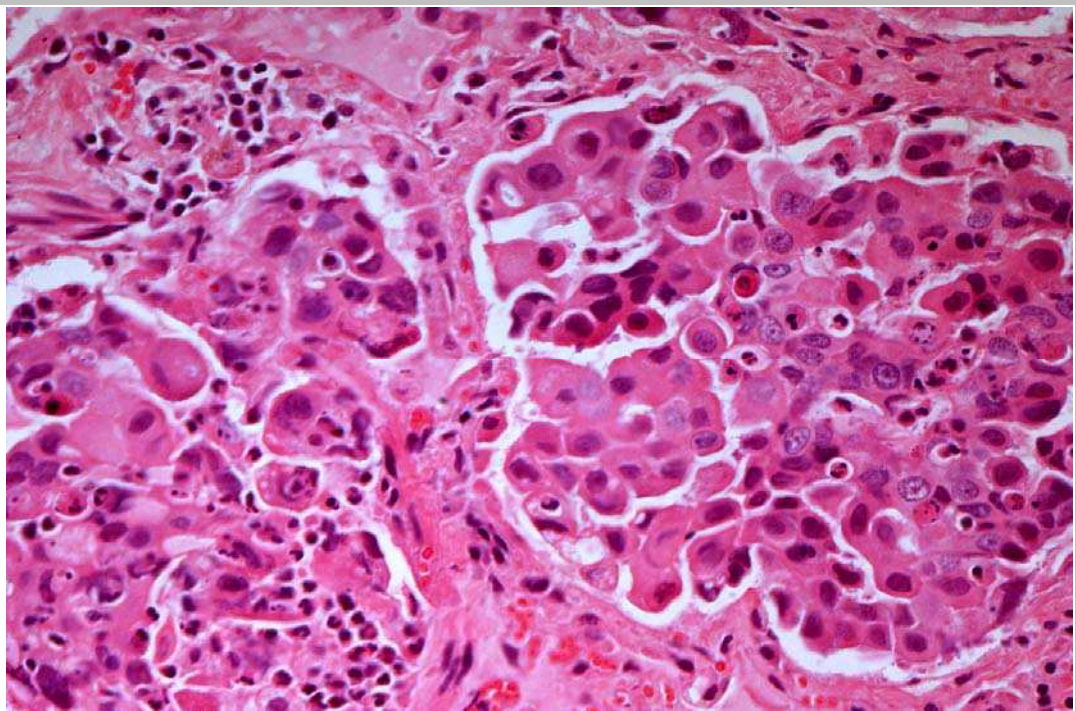


Illustrazione 35: caso n. 12. Carcinoma a grandi cellule. EE Ob 40X

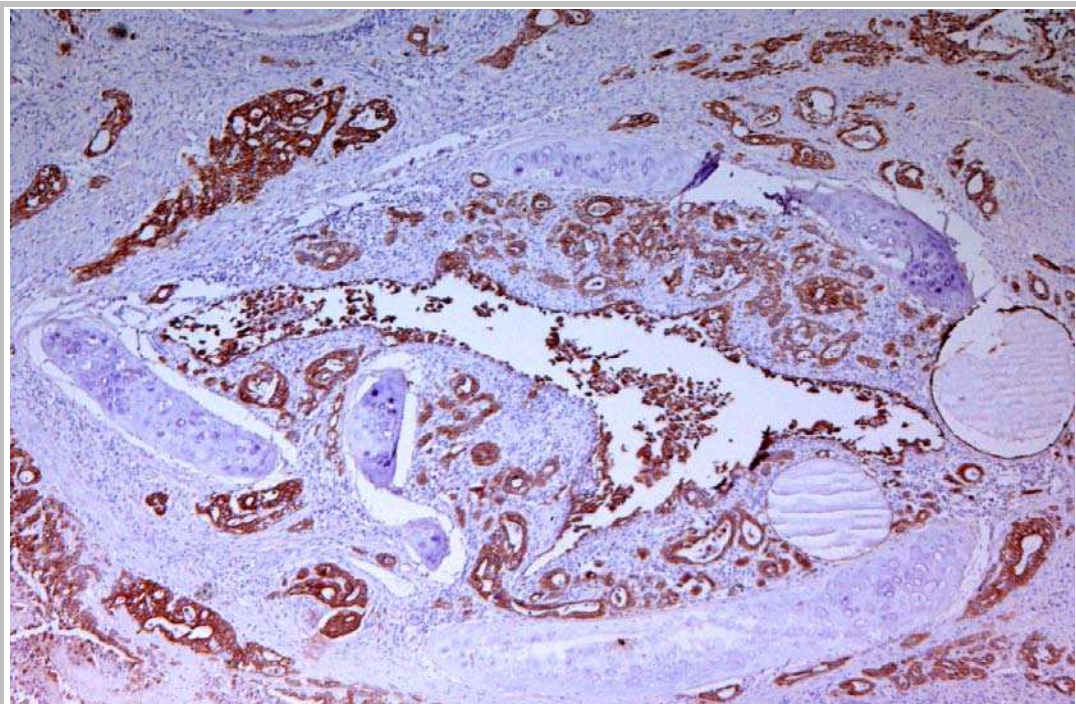


Illustrazione 36: caso n. 11. Carcinoma delle ghiandole bronchiali. CKAE1/AE3. Ob. 10X

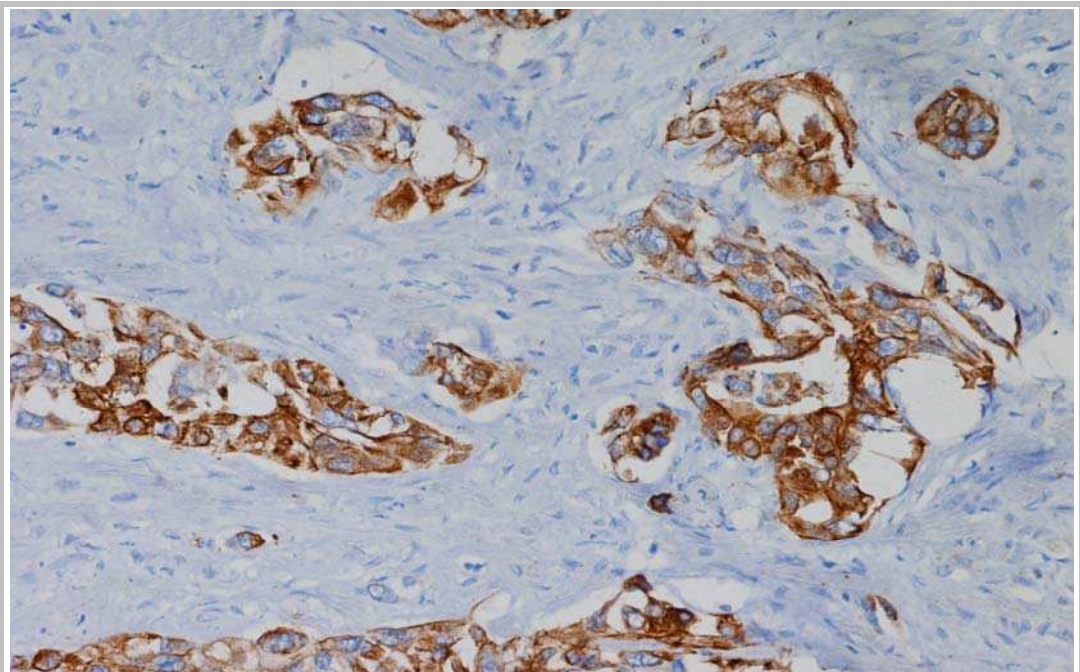


Illustrazione 37: caso n. 18. Carcinoma squamoso. CKAE1/AE3. Ob 25X

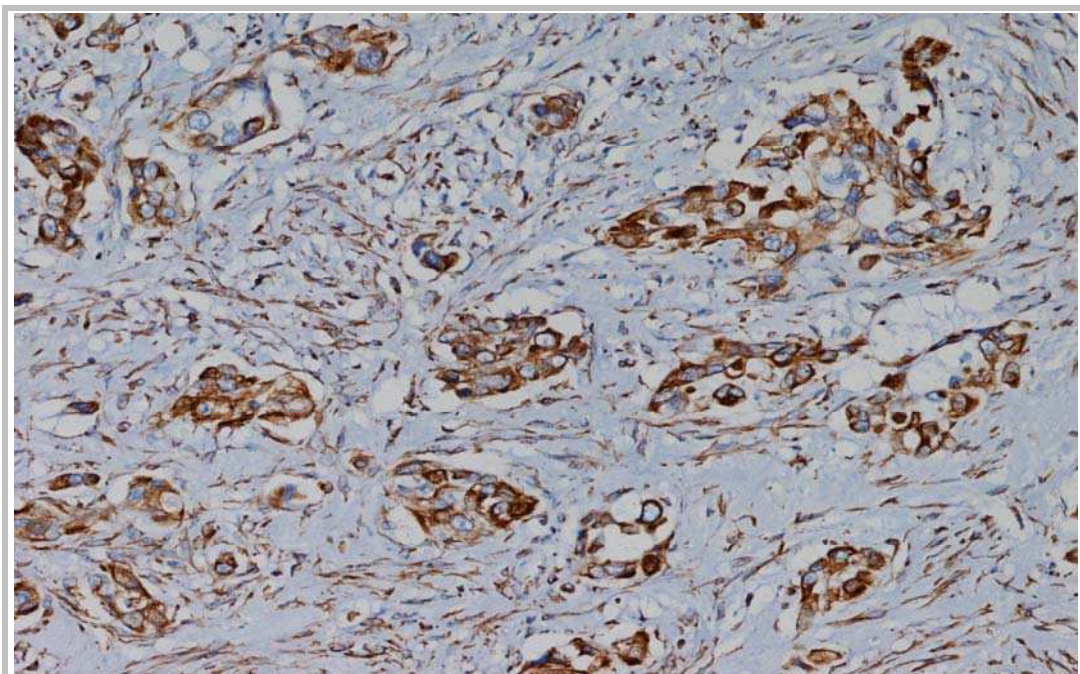


Illustrazione 38: caso n.18. Carcinoma squamoso. Vimentina. Ob. 20X

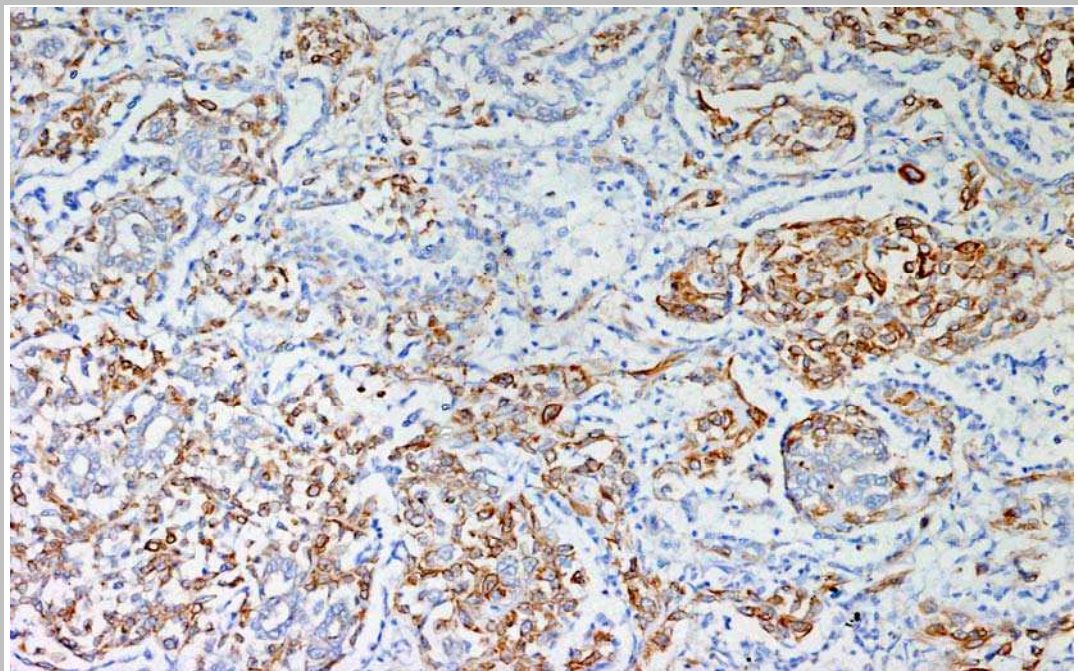


Illustrazione 39: caso n. 8. Carcinoma bronchioloalveolare. CK5/6. Ob. 16X

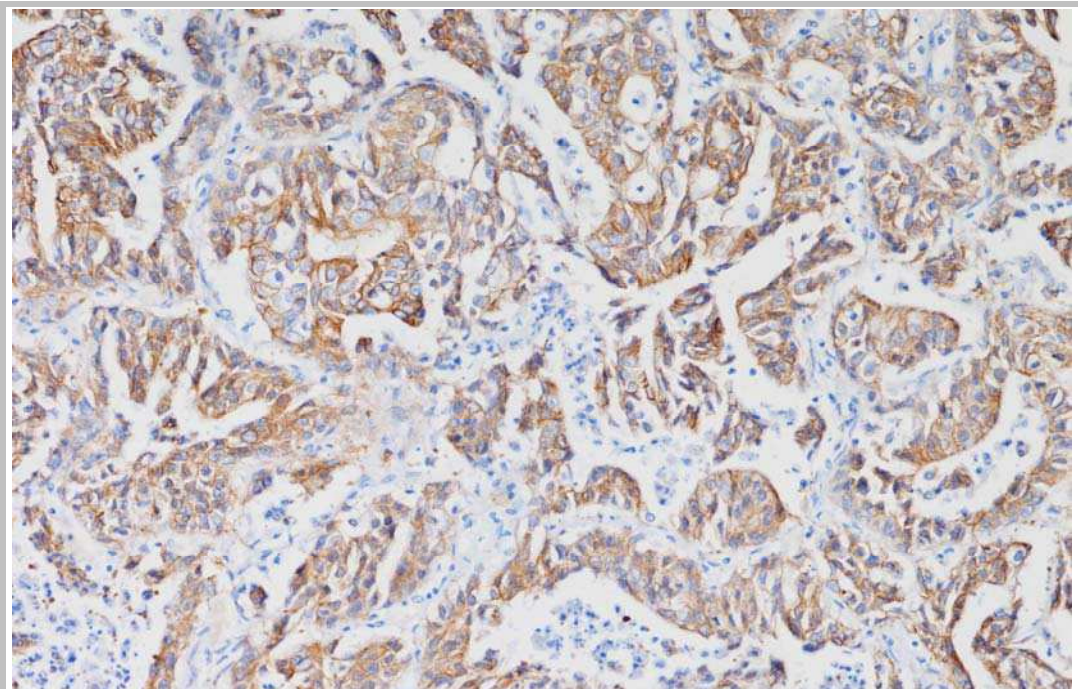


Illustrazione 40: caso n. 2. Adenocarcinoma papillare. HBME-1. Ob.20X.

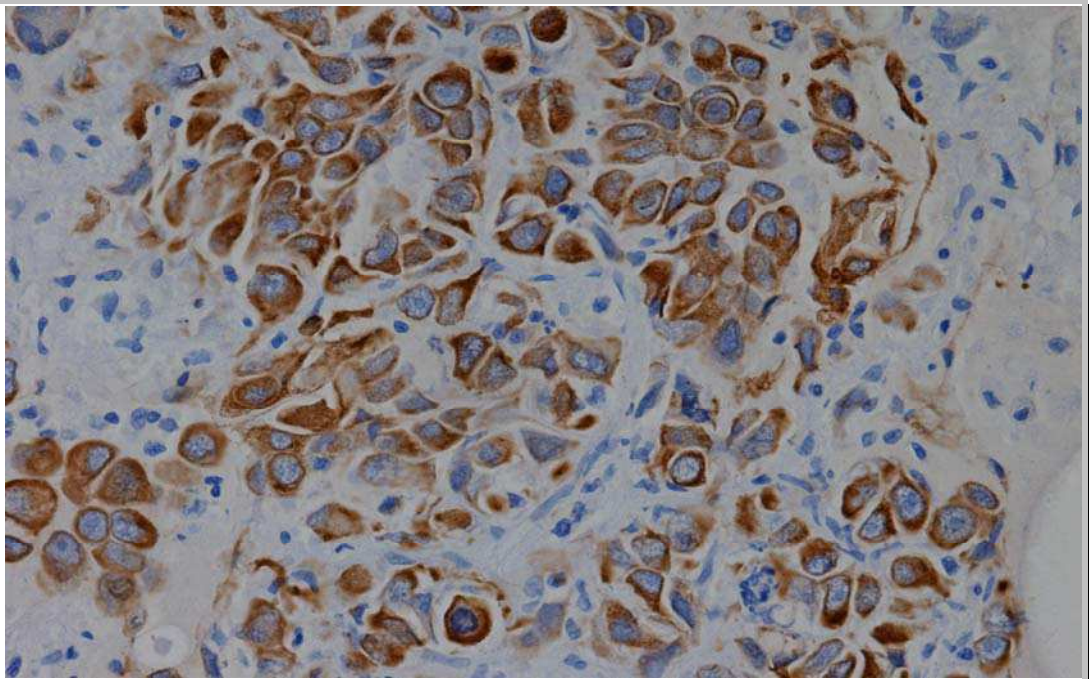


Illustrazione 41: caso n.12. Carcinoma a grandi cellule. Reazione immunoistochimica per CK AE1/AE3. Ob. 40X

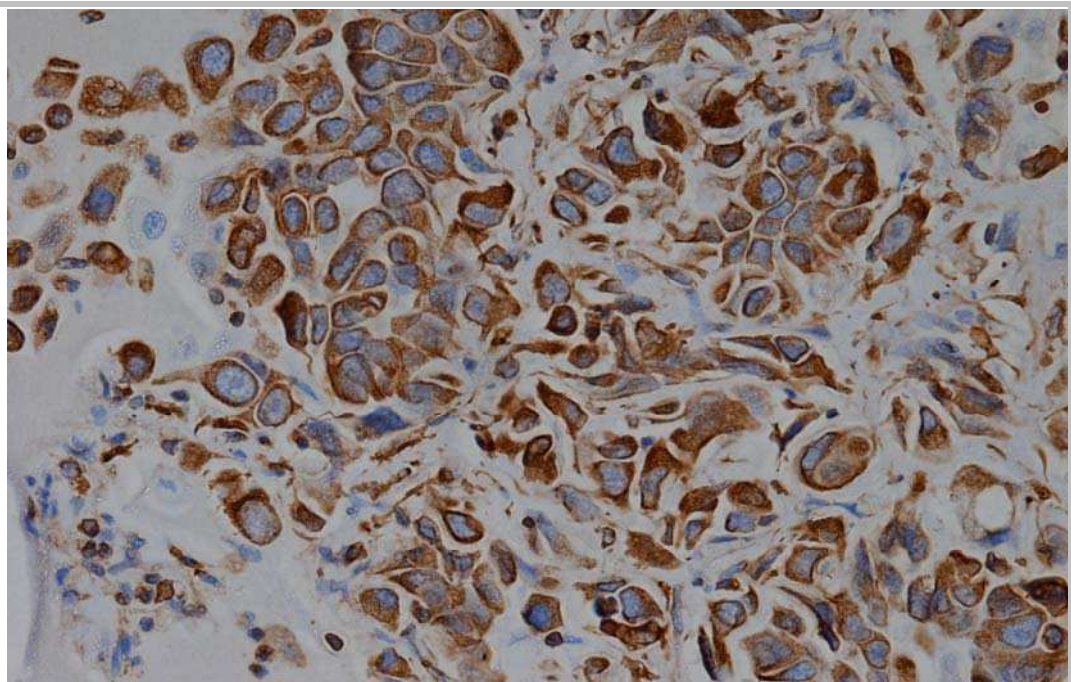


Illustrazione 42: caso n.12. Carcinoma a grandi cellule. Reazione immunoistochimica per vimentina. Ob. 40X

7. RIASSUNTO

Il contributo di ricerca di questo lavoro è consistito nel rivalutare da un punto di vista diagnostico, classificativo e statistico, una casistica di neoplasie del gatto archiviate in 23 anni (1984-2006). Nei primi 20 anni sono state diagnosticate 1696 neoplasie su un totale di 3682 campioni prevenuti nello stesso periodo, con una prevalenza delle patologie di tipo neoplastico del 46,06%. Nei tre anni successivi sono state individuate 382 neoplasie su un totale di 601 campioni archiviati, con una prevalenza del 61,02%.

Le neoplasie avevano per l'81,8% un comportamento maligno, e questo dato risulta coerente con il dato più recente sulla malignità (85,6%) e con quello fornito da altri autori. L'età dei soggetti affetti era simile nei due studi, compresa fra pochi mesi e 22 anni, con il maggior numero di casi fra 9 e 13 anni.

Le due casistiche presentano inoltre dati simili riguardo gli organi coinvolti anche se i tumori della mammella sono notevolmente diminuiti negli ultimi anni, con un aumento corrispondente di neoplasie cutanee. I fibrosarcomi, che hanno subito un drastico aumento tra il 1993 e il 1994 si sono mantenuti costanti in tutti gli anni successivi, dato ancora oggi quasi certamente correlabile alle pratiche vaccinali.

I linfomi sono risultati piuttosto infrequenti in entrambe le casistiche, comparate con i dati della letteratura in cui vengono riportate percentuali nettamente maggiori.

I tumori del cavo orale e dell'intestino hanno mantenuto circa le stesse percentuali di insorgenza nel corso degli anni.

Tra i tumori presenti in questo studio, sono stati approfonditi i tumori a carico delle sierose (mesoteliomi) e del polmone attraverso metodiche immunoistochimiche e ultrastrutturali.

Nei 23 anni sono stati diagnosticati 10 casi di mesotelioma, di cui 8 coinvolgenti la pleura e due il peritoneo. Su questi casi è stata applicata una metodica immunoistochimica con un pannello anticorpale utilizzato di routine in patologia umana per la diagnosi di mesotelioma e per la diagnosi differenziale con i carcinomi polmonari. Tutti i casi presentavano una doppia positività per vimentina e citocheratine ad ampio

spettro; anticorpi specifici come CK5/6 e HBME-1 hanno presentato una buona specificità. Anche la microscopia elettronica si è rivelata di ausilio, mettendo in evidenza la presenza di tonofilamenti citoplasmatici e di microvilli, tipici delle cellule mesoteliali.

Le neoplasie polmonari, analogamente a quelle umane hanno, sono notevolmente aumentate negli ultimi anni. Dei 24 casi raccolti tra il materiale di archivio, 14 sono stati diagnosticati negli ultimi 5 anni. Si è rilevata una significativa predisposizione nei gatti di razza Persiana, e le metastasi più frequenti sono state a carico dei linfonodi, del miocardio e dei cuscinetti plantari, analogamente a quanto segnalato in letteratura. L'istotipo più rappresentato è stato il carcinoma squamoso, seguito da adenocarcinomi papillari e bronchioloalveolari. Il pannello immunoistochimico applicato, finalizzato a individuare l'origine broncogena o ghiandolare della neoplasia, è risultato utile per la diagnosi delle forme squamose poco differenziate (CK 5/6 e CK 14). Infine è stato testato l'anticorpo di elezione nella diagnosi differenziale fra le neoplasie primitive e secondarie del polmone, il TTF-1, che però non ha cross-reagito con tessuti di gatto; la diagnosi di neoplasia primitiva polmonare si è dunque basata sull'assenza, anche nei dati anamnestici, di masse in altri distretti corporei.

8. BIBLIOGRAFIA

Abramo F, Pratesi F, Cantile C, Sozzi S, Poli A. "Survey of canine and feline follicular tumours and tumour-like lesions in central Italy. *J Small Anim Pract* 1999 40:479-81

Adamo PF, Cantile C, Steinberg H "Evaluation of progesterone and estrogen receptor expression in 15 meningiomas of dogs and cats" *Am J Vet Res* 2003 64:1310-8

Affolter VK, Moore PF "Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs" *Vet Pathol* 2002 39:74-83

Akiyama K, Suzuki Y "A case of feline mesothelioma with psammoma bodies. *Jap J Vet Sci* 1982 44:159-63.

Aliakbrai S, Ivoghli B "Granulosa cell tumor in a cat" *J Am Vet Med Assoc* 1979 174:1306-8

Allen HS, Broussard J, Noone K "Nasopharyngeal diseases in cats: a retrospective study of 53 cases (1991-1998)" *J Am Anim Hosp Assoc* 1999 35:457-61

Andrews EJ "Pleural mesothelioma in a cat" *J Comp Path* 1973 83: 259-63

Andrews EJ, Stookey JL, Helland DR, Slaughter LJ "A histopathological study of canine and feline ovarian dysgerminomas" *Can J Comp Med* 1974 38:85-9

Attanoos RL, Dojcinov SD, Webb R, Gibbs AR "Anti-mesothelial markers in sarcomatoid mesothelioma and other spindle cell neoplasms" *Histopathology*, 2000 37, 224-31

Attanoos RL, Webb R, Dojcinov SD, Gibbs AR "Malignant epithelioid mesothelioma: anti-mesothelial marker expression correlates with histological pattern" *Histopathology* 2001 39: 584-88

Attanoos RL, Webb R, Gibbs AR “Value of mesothelial and epithelial antibodies in distinguishing diffuse peritoneal mesothelioma in females from serous papillary carcinoma of the ovary and peritoneum” *Histopathology* 2002 40 237-44

Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR “The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2” *Histopathology* 2003 43: 231-8

Aupperle H, Marz I, Ellenberger C, Buschatz S, Reischauer A, Schoon HA “Primary and secondary heart tumours in dogs and cats” *J Comp Pathol.* 2007 136:18-26.

Bacci B, Morandi F, De Meo M, Marcato PS “Ten cases of feline mesothelioma: an immunohistochemical and ultrastructural study” *J Comp Pathol* 2006 134:347-54

Barr F, Gruffydd-Jones TJ, Brown PJ, Gibbs C “Primary lung tumors in the cat” *J Small Anim Pract* 1987 28:1115-25

Banner BF, Alroy J, Kipnis RM “Acinar cell carcinoma of the pancreas in a cat” *Vet Pathol* 1979 16:543-7

Barrett RE, Nobel TA “Transitional cell carcinoma of the urethra in a cat” *Cornell Vet* 1976 66:14-26

Basaraba RJ, Kraft SL, Andrews GA, Leipold HW, Small D “An ovarian teratoma in a cat” *Vet Pathol* 1998 35:141-4

Bastianello SS. “A survey of neoplasia in domestic species over a 40-year period from 1935 to 1974 in the Republic of South Africa. V. Tumours occurring in the cat” *Onderstepoort J Vet Res* 1983 50:105-10

Belter LF, Crawford EM, Bates HR “Endometrial adenocarcinoma in a cat” *Vet Pathol* 1968 5(5): 429-31

Benazzi C, Sarli G, Brunetti B “Sertoli cell tumour in a cat” *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2004 51:124-6

Benigni L, Lamb CR, Corzo-Menendez N, Holloway A, Eastwood JM “Lymphoma affecting the urinary bladder in three dogs and a cat” *Vet Radiol Ultrasound* 2006 47:592-6

Bertazzolo W, Pogliani E, Frati M, Caniatti M “Mesotelioma maligno pleurico in un gatto. *Veterinaria* 2000 1: 69-72

Bettini G, Morini M, Vezzali E, Bacci B, Morandi F, Fant P: “Malignant histiocytosis in three cats” *Proceedings of the 22nd Meeting ESPV, Olsztyn, Poland, 15-18 sept 2004*

Bettini G, Morini M, Marcato PS “ Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Histological and immunohistochemical study in the dog and the cat” *20th Meeting ESVP. Grugliasco (TO) Italy 18-21 Sept 2002*

Bitetto WV, Patnaik AK, Schrader SC, Mooney SC “Osteosarcoma in cats: 22 cases (1974-1984)” *J Am Vet Med Assoc* 1987 190:91-3

Bomhard D v. Epidemiologie. In Nolte I, Nolte M (eds.). *Praxis der Onkologie bei Hund und Katze*. Enke Verlag, Stuttgart, 2001

Bonnett BN, Egenvall A, Hedhammar A, Olson P “Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995-2000: I. Breed-, gender-, age- and cause-specific rates” *Acta Vet Scand.* 2005 46:105-20

Brearley MJ, Thatcher C, Cooper JE “Three cases of transitional cell carcinoma in the cat and a review of the literature” *Vet Rec* 1986 118:91-4

Breton C e Fontaine JJ “Cas d'adénocarcinoma utérin chez une chatte” *Point Vet* 1990 22:767-73

Britt JO, Ryan CP, Howard EB "Sarcomatoid renal adenocarcinoma in a cat" *Vet Pathol* 1985 22:514-5

Brodey RS "Alimentary tract neoplasms in the cat: a clinicopathologic survey of 46 cases" *Zahnartzl Prax* 1966 17:74-80

Campbell MD, Gelberg HB "Endocardial ossifying myxoma of the right atrium in a cat" *Vet Pathol* 2000 37:460-2

Chu PG, Lyda MH, Weiss LM "Cytokeratin 14 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases with emphasis on its value in differentiating squamous cell carcinomas from other epithelial tumors" *Histopathology* 2001 39:9-16

Clark WR, Wilson RB "Renal adenoma in a cat" *J Am Vet Med Assoc* 1988 193:1557-9

Cotchin E "Spontaneous mammary neoplasms of the domestic animals" *Proc R Soc Med* 1957 50:557-60

Court EA, Earnest-Koons KA, Barr SC, Gould WJ "Malignant histiocytosis in a cat" *J Am Vet Med Assoc* 1993 203:1300-2

Court EA, Watson AD, Peaston AE "Retrospective study of 60 cases of feline lymphosarcoma" *Aust Vet J* 1997 75:424-7

Cox NR, Brawner WR, Powers RD, Wright JC "Tumors of the nose and paranasal sinuses in cats: 32 cases with comparison to a national database (1977-1987)" *J Am Anim Hosp Assoc* 1991 27:339-47

Cox NR, Powers RD "Olfactory neuroblastomas in two cats" *Vet Pathol* 1989 26:341-3

Cury PM, Butcher DN, Fisher C "Value of the mesothelium-associated antibodies, thrombomodulin, cytokeratin 5/6, calretinin and CD44H in distinguishing epithelioid pleural mesothelioma from adenocarcinoma metastatic to the pleura" *Mod Pathol* 2000 13:107-12

Dahlstrom JE, Maxwell LE, Brodie N, Zardawi IM, Jain S “Distinctive microvillous brush border staining with HBME-1 distinguishes pleural mesotheliomas from pulmonary adenocarcinomas” *Pathology* 2001 33: 287-91.

Darbes J, Majzoub M, Breuer W, Hermanns W “ Large Granular lymphocyte leukemia/lymphoma in six cats” *Vet Pathol* 1998 35:370-79

Davis WP, Watson GL, Koehler LK, Brown CA “Malignant cauda equina paraganglioma in a cat” *Vet Pathol* 1997 34:243-6

De las Mulas JM, van Niel M, Millan Y, Blankenstein MA, van Mil F, Misdorp W “Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in feline mammary gland benign and malignant lesions: comparison with biochemical assay” *Domest Anim Endocrinol* 2000 18:111-25

Demierre S, Bley T, Botteron C, Fatzer R, Jaggy A “Intracranial astrocytomas in eight cats: clinical and pathological findings” *Schweiz Arch Tierheilkd* 2002 Feb;144:66-73

Dincer Z, Jasani B, Haywood S, Mullins JE, Fuentealba IC “Metallothionein expression in canine and feline mammary and melanotic tumours” *J Comp Pathol.* 2001 125:130-6

Dickinson PJ, Keel MK, Higgins RJ, Koblik PD, LeCouteur RA, Naydan DK, Bollen AW, Vernau W “Clinical and pathologic features of oligodendrogliomas in two cats” *Vet Pathol* 2000 37:160-7

Diters RW, Walsh KM “Feline basal cell tumors: a review of 124 cases” *Vet Pathol* 1984 21:51-6

Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JL” Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs” *J. Small Anim Pract* 2002 43:240-6

Dogliani C, Dei Tos AP, Laurino L “Calretinin: a novel immunocytochemical marker for

mesothelioma. Am J Surg Path 1996 20:1037-46

Dorn CR, Taylor DO, Frye FL, Hibbard HH “Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. I. Methodology and description of cases” J Natl Cancer Inst 1968 40:295-305

Doxsee AL, Yager JA, Best SJ, Foster RA “Extratesticular interstitial and Sertoli cell tumors in previously neutered dogs and cats: a report of 17 cases” Can Vet J 2006 47:763-6

Dungworth DL, Haenichen T, Hahn FF, Hauser B, Harkema JR, Wilson DW “Histological classification of respiratory tract tumors in domestic animals” In Schulman FY Ed. *WHO International Histological Classification of Tumors in Domestic Animals*. 1999 2nd Series, vol.IV. Armed Force Institute of Pathology, Washington DC

Duniho S, Schulman FY, Morrison A, Mena H, Koestner A “A subependymal giant cell astrocytoma in a cat” Vet Pathol 2000 37:275-8

Engle GC, Brodey RS “A retrospective study of 395 feline neoplasms” J Am Anim Hosp Assoc 1969 5:21-31

Fabbro D, Di Loreto C, Stamerra O, Beltrami CA, Lonigro R, Damante G “TTF-1 gene expression in human lung tumours” Eur J Cancer 1996 32:512-17

Favrot C, Degorce-Rubiales F “Cutaneous metastases of a bronchial adenocarcinoma in a cat” Vet Dermatol. 2005 16:183-6

Ferreira da Silva J “Teratoma in a feline unilateral cryptorchid testis” Vet Pathol 2002 39:516

Fondevila D, Vilafranca M, Pumarola M “Primary central nervous system T-cell lymphoma in a cat” Vet Pathol 1998 35:550-3

Freeman L, Stevens J, Luoghman C, Tompkins M “Malignant histiocytosis in a cat” J Vet Int Med 1995 9:171-3

Fritz D, Georges C, Hopfner CL “Malignant histiocytosis in a cat” *Fel Pract* 1999 27:6-8

Fujisawa T, Yamaguchi Y, Saitoh Y, Hiroshima k, Ohwada H “Blood and lymphatic vessel invasion as prognostic factors for patients with primary resected nonsmall cell carcinoma of the lung with intrapulmonary metastases. *Cancer* 1995 76:2464-70.

Fukui K e Matsuda H “Uterine emangioma in a cat” *Vet Rec* 1983 113:375

Fukuse T, Hirata T, Tanaka F, Yanagihara K, Hitomi S, Wada H “Prognosis of ipsilateral intrapulmonary metastases in resected nonsmall cell lung cancer” *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 12:372-9

Gabor LJ, Canfield PJ, Malik R “Immunophenotypic and histological characterisation of 109 cases of feline lymphosarcoma” *Aust Vet J* 1999 77:436-41

Gafner F, Bestetti GE “Feline maligne histiozytose und Lysozymnachweis” *Schweiz Arch Tierheilkd* 1988 130:349-56

Galeotti F, Barzagli F, Vercelli A, Millanta F, Poli A, Jackson DG, Abramo F “Feline lymphangiosarcoma--definitive identification using a lymphatic vascular marker” *Vet Dermatol* 2004 15:13-8

Gelberg HB, McEntee K “Feline ovarian neoplasms” *Vet Pathol* 1985 22:572-6

Ghisleni G, Grieco V, Mazzotti M, Caniatti M, Roccabianca P, Scanziani E “Pulmonary carcinosarcoma in a cat” *J Vet Diagn Invest* 2003 15:170-3

Glickman LT, Domanski LM, Maguire TG, Dubielzig RR, Curg A “Mesothelioma in pet dogs associated with exposure of their owners to asbestos” *Env Res* 1983 32 305-13

Goldschmidt MH, Shofer FS “Skin tumors of the dog and cat” Pergamo Press Ltd., 1992 Oxford, New York,

Goldschmidt MH, Hendrick MJ. Tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten DJ (ed.) *Tumors in domestic animals*. Fourth edition. Iowa State Press, Ames, Iowa, pp. 45-118, 2002

Gottfried SD, Popovitch CA, Goldschmidt MH, Schelling C “Metastatic digital carcinoma in the cat: a retrospective study of 36 cats (1992-1998)” *J Am Anim Hosp Assoc* 2000 36:501-9

Grahn BH, Peiffer RL, Cullen CL, Haines DM “Classification of feline intraocular neoplasms based on morphology, histochemical staining, and immunohistochemical labeling” *Vet Ophthalmol* 2006 9:395-403

Granger N, Duchaussoy M, Reineau O, Le Bobinnec G ”Mésothéliome pleural chez un chat” *Prat Méd Chir Anim Comp* 2003 38:141-2

Gross TL, Ihrke PJ, Wader EJ, Affolter VK *Skin diseases of the dog and cat* 2nd Ed. 2005 Blackwell Science Ltd, Oxford

Guilford WG, Strombeck DR “Neoplasms of the gastrointestinal tract, APUD tumors, endocrinopathies of the gastrointestinal tract” In: Guilford WG, Strombeck DR, Williams DA, Meyer DJ, Editors, *Strombeck's Small Animal Gastroenterology* 1996 3rd Ed. WB Saunders, Philadelphia, 519-31

Gumurdulu D, Zeren EH, Cagle PT, Kayaselckuk F, Alparslan N, Kocabas A, Tuncer I ”Specificity of MOC-31 and HBME-1 immunohistochemistry in the differential diagnosis of adenocarcinoma and malignant mesothelioma: a study on environmental malignant mesothelioma cases from Turkish villages” *Path Oncol Res* 2002 8:188-93

Haga T, Yokomori K, Nakayama H, Hayashi T, Goto N, Takahashi R, Fujiwara K “Canine and feline lymphoid and myeloid tumors encountered in Tokyo” *Nippon Juigaku Zasshi* 1988 50:809-13

Hahn KA, McEntee MF “Primary lung tumors in cats: 86 cases (1979-1994)”

J Am Vet Med Assoc. 1997 211:1257-60

Hanna F "Multiple myelomas in cats" J Feline Med Surg 2005 7:275-87

Harbison ML, Godleski JJ "Malignant mesothelioma in urban dogs" Vet Pathol 1983 20:531-540

Hayes HM, Milne KL, Mandell CP "Epidemiological features of feline mammary carcinoma" Vet Rec 1981 108:476-9

Head KW, Else RW, Dubielzig RR "Tumors of the alimentary tract" In: *Tumors of domestic animals*, 2002. 4th Edit., D.J. Meuten Ed., Iowa State Press, Ames, 401-481

Head KW, Else RW, Dubielzig RR "Tumours of serosal surfaces" In: *Tumors of domestic animals*, 2002. 4th Edit., D.J. Meuten Ed., Iowa State Press, Ames, 365-99

Heldmann E, Anderson MA, Wagner-Mann C "Feline osteosarcoma: 145 cases (1990-1995)" J Am Anim Hosp Assoc 2000 36:518-21

Henderson SM, Bradley K, Day MJ, Tasker S, Caney SM, Hotston Moore A, Gruffydd-Jones TJ "Investigation of nasal disease in the cat--a retrospective study of 77 cases" J Feline Med Surg 2004 6:245-57

Henry CJ, Turnquist SE, Smith A, Graham JC, Thamm DH, O'Brien M, Clifford CA "Primary renal tumours in cats: 19 cases (1992-1998)" J Feline Med Surg 1999 1:165-70

Hinrichs U, Brugmann M, Harps O, Wohlsein P "Malignant biphasic peritoneal mesothelioma in a horse" Eur J Vet Pathol 1997 3: 95-7

Hinrichs U, Puhl S, Rutteman GR, van der Linde-Sipman JS, van den Ingh TS "Lymphangiosarcomas in cats: a retrospective study of 12 cases" Vet Pathol 1999 36:164-7

Hoffman A, Blocker T, Dubielzig R, Ehrhart EJ "Feline periocular peripheral nerve sheath

tumor: a case series” *Vet Ophthalmol* 2005 8:153-8

Jacobs TM “The lung-digit syndrome in a cat” *Fel Pract* 1997 25:31-6

Julian RJ “The peritoneum, retroperitoneum, and mesentery” In: *Pathology of Domestic Animals* 1993 Vol. 2, 4th Edit. K.V.F., Jubb, P.C. Kennedy and N. Palmer, Eds, Academic Press, London, 330-41

Kessler M, Tassani-Prell M, von Bomhard D, Matis U “Osteosarcoma in cats: epidemiological, clinical and radiological findings in 78 animals (1990-1995)” *Tierarztl Prax* 1997 25:275-83

Kobayashi Y, Usuda H, Ochiai K, Itakura C “Malignant mesothelioma with metastases and mast cell leukaemia in a cat” *J Comp Path* 1994 11:453-8

Kosovsky JE, Matthiesen DT, Patnaik AK “Small intestinal adenocarcinoma in cats: 32 cases (1978-1985)” *J Am Vet Med Assoc* 1988 192:233-5

Labelle P, De Cock HE “Metastatic tumors to the adrenal glands in domestic animals” *Vet Pathol.* 2005 42:52-8

Lane SB, Kornegay JN, Duncan JR, Oliver JE Jr “Feline spinal lymphosarcoma: a retrospective evaluation of 23 cats” *J Vet Intern Med* 1994 8:99-104

Langlais LM, Gibson J, Taylor JA, Caswell JL “Pulmonary adenocarcinoma with metastasis to skeletal muscle in a cat” *Can Vet J.* 2006 47:1122-3

Levy MS, Mauldin G, Kapatkin AS, Patnaik AK “Nonlymphoid vertebral canal tumors in cats: 11 cases (1987-1995)” *J Am Vet Med Assoc* 1997 210:663-4

Liggett AD, Frazier KS, Styer EL “Angiolipomatous tumours in dogs and cats” *Vet Pathol* 2002 39:286-9

Lugli A, Forster Y, Haas P, Nocito A, Bucher C, Bissig H, Mirlacher M, Stors M, Mihatsch MJ, Sauter G "Calretinin expression in human normal and neoplastic tissue: a tissue microarray analysis on 5233 tissue samples" *Hum Pathol* 2003 34:994-1000

MacDonald JM, Mullen HS, Moroff SD "Adenomatous polyps of the duodenum in cats: 18 cases (1985-1990)" *J Am Vet Med Assoc* 1993 202:647-51

MacVean DW, Monlux AW, Anderson PS Jr, Silberg SL, Roszel JF "Frequency of canine and feline tumors in a defined population" *Vet Pathol* 1978 15:700-15

Mahony OM, Moore AS, Cotter SM, Engler SJ, Brown D, Penninck DG "Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993)" *J Am Vet Med Assoc* 1995 207:1593-8

Majzoub M, Breuer W, Platz SJ, Linke RP, Linke W, Hermanns W "Histopathologic and immunophenotypic characterization of extramedullary plasmacytomas in nine cats" *Vet Pathol* 2003 40:249-53

Mandara MT, Ricci G, Rinaldi L, Sarli G, Vitellozzi G "Immunohistochemical identification and image analysis quantification of oestrogen and progesterone receptors in canine and feline meningioma" *J Comp Pathol* 2002 127:214-8

Mandara MT, Ricci G, Sforna M "A cerebral granular cell tumor in a cat" *Vet Pathol* 2006 43:797-800

Marcato PS "*Patologia Sistematica Veterinaria*" Ed Edagricole Bologna 2002

Marcato PS, Bacci B "I tumori dei gatti nel ventennio 1984-2003: 1696 casi" *Atti I Congresso Nazionale AIPVet, Gargnano (BS) 30 Apr-1 Mag 2004*

Marcato PS, Benazzi C, Della Salda L, Simoni P "I tumori primitivi del polmone nel cane. Inadgnini istologiche e ultrastrutturali" *Archivio Veterinario Italiano* 1990 41:177-92

May C, Newsholme SJ "Metastasis of feline pulmonary carcinoma presenting as multiple

digital swelling” J Small Anim Pract 1989 30:302-10

McCaughey WTE, Kannerstein M, Churg J ”Tumors and pseudotumors of the serous membranes” In: *Atlas of Tumor Pathology*, 1983 2nd series, Fascicle 20, Armed Force Institute of Pathology, Washington, 1-124

McGavin MD Zachary JF *The Pathology Basis of Veterinary Diseases*, 4th Ed 2006 Mosby

Meier H “Carcinoma of the uterus in the cat: 2 cases” Cornell Vet 1956 46:188-200

Melhaff CJ, Mooney S “Primary pulmonary neoplasia in the dog and cat” Vet Clin N Amer Small Anim Pract 1985 15: 1061-7

Merlo M, Bo S, Ratto A “Primary right atrium haemangiosarcoma in a cat” J Fel Med Surg 2002 4:61-4

Michau TM, Proulx DR, Rushton SD, Olivry T, Dunston SM, Gilger BC, Davidson MG “Intraocular extramedullary plasmacytoma in a cat” Vet Ophthalmol 2003 6:177-81

Millanta F, Lazzeri G, Mazzei M, Vannozzi I, Poli A “MIB-1 labeling index in feline dysplastic and neoplastic mammary lesions and its relationship with postsurgical prognosis” Vet Pathol 2002 39:120-6

Millanta F, Lazzeri G, Vannozzi I, Viacava P, Poli A “Correlation of vascular endothelial growth factor expression to overall survival in feline invasive mammary carcinomas” Vet Pathol 2002 39:690-6

Millanta F, Calandrella M, Citi S, Della Santa D, Poli A “Overexpression of HER-2 in feline invasive mammary carcinomas: an immunohistochemical survey and evaluation of its prognostic potential” Vet Pathol 2005 42:30-4

Millanta F, Citi S, Della Santa D, Porciani M, Poli A “COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic

molecular markers” *Breast Cancer Res Treat* 2006 98:115-20

Miller MA, Nelson SL, Turk JR, Pace LW, Brown TP, Shaw DP, Fischer JR, Gosser HS “Cutaneous neoplasia in 340 cats” *Vet Pathol* 1991 28:389-95

Miller MA, Ramos JA, Kreeger JM “Cutaneous vascular neoplasia in 15 cats: clinical, morphologic, and immunohistochemical studies” *Vet Pathol*. 1992 29:329-36

Miller MA, Ramos-Vara JA, Dickerson MF, Johnson GC, Pace LW, Kreeger JM, Turnquist SE, Turk JR “Uterine neoplasia in 13 cats” *J Vet Diagn Invest* 2003 15:515-22

Misdorp W, Romijn A, Hart AA “Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors” *Anticancer Res*. 1991 11:1793-7

Mooney SC, Hayes AA, Matus RE, MacEwen EG “Renal lymphoma in cats: 28 cases (1977-1984)” *J Am Vet Med Assoc* 1987 191:1473-7

Morini M, Bettini G, Preziosi R, Mandrioli L “C-kit gene product (CD117) immunoreactivity in canine and feline paraffin sections” *J Histochem Cytochem* 2004 52:705-8

Morini M, Ingrà L, Malmerenda A, Colombo F, Bettini G “Carcinoma renale in un giovane gatto” *Medicina Felina* 2003 3:7-14

Murakami Y, Tateyama S, Rungsipipat A, Uchida K, Yamaguchi R “Amplification of the cyclin A gene in canine and feline mammary tumors” *J Vet Med Sci* 2000 62:783-7

Mutsaers SE “The mesothelial cell” *Int J Biochem Cell Biol* 2004 36:9-16

Nafe AL, Herron AJ, Burk RL “ Hypertrophic osteopathy in a cat associated with renal papillary adenoma” *J Am Anim Hosp Assoc* 17: 659-62

Nakanishi M, Kuwamura M, Ueno M, Yasuda K, Yamate J, Shimada T “Pulmonary adenocarcinoma with osteoblastic bone metastases in a cat” *J Small Anim Pract* 2003 44:464-6

Nasir L, Krasner H, Argyle DJ, Williams A “Immunocytochemical analysis of the tumour suppressor protein (p53) in feline neoplasia” *Cancer Lett* 2000 155:1-7

Newman SJ, Mrkonjich L “Cyclooxygenase-2 expression in feline pancreatic adenocarcinomas” *J Vet Diagn Invest* 2006 18:590-3

Nicotina PA, Zanghi A, Catone G “Uterine malignant mixed Mullerian tumor (Metaplastic carcinoma) in the cat: clinicopathologic features and proliferation indices” *Vet Pathol* 2002 39:158-60

O'Rourke MD, Geib LW “Endometrial adenocarcinoma in a cat” *Cornell Vet* 1970 60:598-604

Ogilvie GK, LaRue SM “Canine and feline nasal and paranasal sinus tumors” *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992 Sep;22(5):1133-44

Ordas J, Millan Y, de los Monteros AE, Reymundo C, de las Mulas JM “Immunohistochemical expression of progesterone receptors, growth hormone and insulin growth factor-I in feline fibroadenomatous change” *Res Vet Sci* 2004 76:227-33

Ordonez NG “Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: a critical review of old markers, new markers” *Hum Pathol* 2002 33:953-67

Ordonez NG “Value of E-Cadherin and N-Cadherin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma” *Hum Pathol* 2003 34:749-55

Orecchia S, Schillaci F, Salvio M, Libener R, Betta PG “Aberrant E-Cadherin and beta- catenin expression in malignant mesothelioma and its diagnostic and biological relevance” *Lung Cancer* 2004 45:537-43

Paltrinieri S, Riccaboni P, Rondena M, Giudice C “Pathologic and immunohistochemical findings in a feline aortic body tumor” *Vet Pathol* 2004 41:195-8

Papparella S, Roperto F "Spontaneous uterine tumors in three cats" *Vet Pathol* 1984 21:257-8

Patel RT, Caceres A, French AF, McManus PM "Multiple myeloma in 16 cats: a retrospective study" *Vet Clin Pathol* 2005 34:341-52

Patnaik AK, Liu SK, Hurvitz AI, McClland AJ "Nonhematopoietic neoplasms in cats" *J Natl Cancer Inst* 1975 54:855-860

Patnaik AK "A morphological and immunocytochemical study of hepatic neoplasms in cats" *Vet Pathol* 1992 29:405-15

Patnaik AK, Lieberman PH, Erlandson RA, Antonescu C "Hepatobiliary neuroendocrine carcinoma in cats: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of 17 cases" *Vet Pathol* 2005 42:331-7

Petterino C, Guazzi P, Ferro S, Castagnaro M "Bronchogenic adenocarcinoma in a cat: an unusual case of metastasis to the skin" *Vet Clin Pathol*. 2005 34:401-4

Pirie CG, Dubielzig RR "Feline conjunctival hemangioma and hemangiosarcoma: a retrospective evaluation of eight cases (1993-2004)" *Vet Ophthalmol* 2006 9:227-31

Pool RR, Bodle JE, Mantos JJ, Ticer JW "Primary lung carcinoma with skeletal metastasis in a cat" *Fel Pract* 1974 4:36-41

Presier H "Endometrial adenocarcinoma in a cat" *Vet Pathol* 1964 1:485-90

Quigley PJ, Leedale AH "Tumors involving bone in the domestic cat: a review of fifty-eight cases" *Vet Pathol* 1983 20:670-86

Raflo CP, Nuernberger SP "Abdominal mesothelioma in a cat" *Vet Pathol* 1978 15:781-783

Ramos-Vara JA, Miller MA, Johnson GC "Usefulness of thyroid transcription factor-1 immunohistochemical staining in the differential diagnosis of primary pulmonary tumors of

dogs” Vet Pathol 2005 42:315-20

Richards HG, McNeil PE, Thompson H, Reid SW “An epidemiological analysis of a canine-biopsies database compiled by a diagnostic histopathology service” Prev Vet Med 2001 51:125-36

Reed N, Begara-McGorum IM, Else RW, Gunn-Moore DA “Unusual histiocytic disease in a Somali cat” J Feline Med Surg 2006 8:129-34

Reimer SB, Pelosi A, Frank JD, Steficek BA, Kiupel M, Hauptman JG “Multiple endocrine neoplasia type I in a cat” J Am Vet Med Assoc 2005 227:101-4

Rinke M, Rosenbruch M “Pleural mesothelioma in a young cat” Dtsch Tierarztl Wochenschr 2003 110:177-8

Roccabianca P, Vernau W, Caniatti M, Moore PF “Feline large granular lymphocyte (LGL) lymphoma with secondary leukemia: primary intestinal origin with predominance of a CD3/CD8(alpha)(alpha) phenotype” Vet Pathol 2006 43:15-28

Roccabianca P, Rondena M, Paltrinieri S, Pocacqua V, Scarpa P, Faverzani S, Scanziani E, Caniatti M “Multiple endocrine neoplasia type-I-like syndrome in two cats” Vet Pathol 2006 43:345-52

Rolla G, Calligaris-Cappio F, Burke AP “Metastatic tumors to the heart” In: *Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart* 2004

Sant'Ana FJ, Serakides R, Graca DL “Pilocytic astrocytoma in a cat” Vet Pathol 2002 39:759-61

Sarfaty D, Carrillo JM, Patnaik AK “Cerebral astrocytoma in four cats: clinical and pathologic findings” J Am Vet Med Assoc 1987 191:976-8

Sarli G, Sassi F, Brunetti B, Rizzo A, Diracca L, Benazzi C “Lymphatic vessels assessment in

feline mammary tumours” BMC Cancer 2007 Jan 12;7:7

Sarli G, Brunetti B, Benazzi C “Mammary mucinous carcinoma in the cat” Vet Pathol 2006 43:667-73

Schaer M, Mayer D “Benign peritoneal mesothelioma, hyperthyroidism, nonsuppurative hepatitis, and chronic disseminated intravascular coagulation in a cat: a case report “ J Am Anim Hosp Assoc 1988 24:195-202

Schaffer EH, Gordon S “Feline ocular melanoma. Clinical and pathologico-anatomic findings in 37 cases” Tierarztl Prax 1993 21:255-64

Schmidt RE, Langham RF “A survey of feline neoplasms” J Am Vet Med Assoc 1967 151:1325-8

Schwarz PD, Greene RW, Patnaik AK “Urinary bladder tumors in the cat: a review of 27 cases” J Am Anim Hosp Assoc 1984 21:237-45

Seaman RL “Exocrine pancreatic neoplasia in the cat: a case series” J Am Anim Hosp Assoc 2004 40:238-45

Slawienski MJ, Mauldin GE, Mauldin GN, Patnaik AK “Malignant colonic neoplasia in cats: 46 cases (1990-1996)” J Am Vet Med Assoc 1997 211:878-81

Stebbins KE, Morse CC, Goldschmidt MH “Feline oral neoplasia: a ten-year survey” Vet Pathol 1989 26:121-8

Steinberg H, Thomson J “Bilateral renal carcinoma in a cat” Vet Pathol 1994 31:704-5

Tilley LP, Owens JM, Wilkins RJ, Patnaik AD “Pericardial mesothelioma with effusion in a cat” J Am Anim Hosp Assoc 1975 11:60-65

Tomek A, Cizinauskas S, Doherr M, Gandini G, Jaggy A “Intracranial neoplasia in 61 cats:

localisation, tumour types and seizure patterns” J Feline Med Surg 2006 8:243-53

Troxel MT, Vite CH, Van Winkle TJ, Newton AL, Tiches D, Dayrell-Hart B, Kapatkin AS, Shofer FS, Steinberg SA “Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985-2001)” J Vet Intern Med 2003 17:850-9

Turk MA, Gallina AM, Russell TS “Nonhematopoietic gastrointestinal neoplasia in cats: a retrospective study of 44 cases” Vet Pathol 1981 18:614-20

Umphlet RC, Bertoy RW “Abdominal mesothelioma in a cat” ModVet Pract 1988 69:71-3

van der Linde-Sipman JS, de Wit MM, van Garderen E, Molenbeek RF, van der Velde-Zimmermann D, de Weger RA “Cutaneous malignant melanomas in 57 cats: identification of (amelanotic) signet-ring and balloon cell types and verification of their origin by immunohistochemistry, electron microscopy, and in situ hybridization” Vet Pathol 1997 34:31-8

Walter JH, Schwegler K “The frequency of neoplasms in dogs dissected in Berlin” Zentralbl Veterinarmed A 1992 39:328-41

Walton RM, Brown DE, Burkhard MJ, Donnelly KB, Frank AA, Obert LA, Withrow SJ, Thrall MA “Malignant histiocytosis in a domestic cat: cytomorphologic and immunohistochemical features” Vet Clin Path 1997 26:56-62

Walton RM e Hendrick MJ “Feline Hodgkin's-like lymphoma: 20 cases (1992-1999)” Vet Pathol 2001 38:504-11

Warhol MJ, Hickey WF, Corson JM “Malignant mesothelioma; ultrastructural distinction from adenocarcinoma” Am J Vet Pathol 1982 6:307-14

Whitehead J “Neoplasia in the cat” Vet Med Small Anim Clin 1967 62:357-9

Willis R, Williams AE, Schwarz T, Paterson C, Wotton PR “Aortic body chemodectoma

causing pulmonary edema in a cat” J Small Anim Pract 2001 42:20-3

Wilson DW “Pulmonary neoplasia in cats” Vet Pathol 1997 34: 485

Wilson DW, Dungworth DL “Tumors of the respiratory tract” In: *Tumors of domestic animals*, 2002. 4th Edit., D.J. Meuten Ed., Iowa State Press, Ames, 365-99

Wimberly HC, Lewis RM “Transitional cell carcinoma in the domestic cat” Vet Pathol 1979 16:223-8