

## INDICE

RIASSUNTO .....	1
ABSTRACT .....	2
INTRODUZIONE.....	3
Che cos'è un registro tumori .....	3
Registri ospedalieri.....	3
Registri di popolazione .....	6
Registri tumori in ambito veterinario .....	14
MATERIALE E METODI.....	25
Determinazione dei denominatori .....	26
Rilevazione dei casi tumorali incidenti (numeratore) nell'area prescelta.....	31
Determinazione dell'incidenza dei tumori: registro tumori di popolazione .....	33
RISULTATI.....	34
Determinazione dei denominatori .....	34
Numeratori e incidenza .....	36
DISCUSSIONE.....	46
BIBLIOGRAFIA.....	54
Allegato 1 .....	59
Allegato 2.....	60

---

## RIASSUNTO

Le neoplasie sono una delle prime cause di morte negli animali da compagnia, e la prevalenza è in continuo aumento. Inoltre, gli animali da compagnia, condividendo lo stesso ambiente di vita dell'uomo, si sono rivelati ottimi modelli per lo studio del ruolo di diversi contaminanti ambientali nell'induzione della patologia neoplastica. Il cane, in particolare, presenta quadri neoplastici simili a quelli dell'uomo così come una simile risposta biologica ai carcinogeni. La necessità di approfondire da un lato gli aspetti epidemiologici e dall'altro la biologia delle neoplasie spontanee degli animali domestici ha portato all'attivazione nel corso del 2005 di un Registro Tumori Animali nella Regione Veneto, che ha coinvolto le province di Venezia e di Vicenza. Lo studio ha previsto la stima della consistenza della popolazione canina e felina residente nel territorio di indagine e la raccolta della casistica grazie alla collaborazione dei veterinari liberi professionisti. La consistenza delle popolazioni canina e felina è risultata di 296.318 soggetti e 214.683 rispettivamente, per una popolazione umana di 659.442 famiglie. Nel corso del primo triennio di attività sono state diagnosticate 2509 neoplasie canine e 494 feline. Nella popolazione canina presente nel territorio delle due province considerate, è stata stimata un'incidenza di 282,2 per 100.000 cani-anno (IR). L'IR dei tumori maligni è stata 142,8 contro 139,5 delle forme benigne. Nella popolazione felina, il tasso di incidenza (IR) è risultato 76,7 in tutta l'area considerata; i tassi di incidenza delle neoplasie maligne sono risultati 4 volte superiori rispetto alle forme benigne. Sia nel cane che nel gatto i soggetti di razza pura dimostravano un tasso di incidenza di sviluppo di una forma neoplastica 2 volte maggiore rispetto ai soggetti meticci.

**Parole chiave:** cane, gatto, incidenza, neoplasia, popolazione

---

## ABSTRACT

Cancer is a major cause of death in companion animals, and the prevalence of cancer in pets continue to rise. Furthermore, many forms of pet neoplasm resemble their human counterparts in biologic behaviour, pathologic expression, and recognised risk factors. In April 2005, a pilot project aiming at establishing a tumour registry of dog and cat, living in Venice and Vicenza provinces (Veneto Region) was activated, with the aim of estimating incidence of spontaneous tumours. The canine and feline populations of the provinces of Venice and Vicenza were estimated in order to establish cancer incidence in dogs and cats. All the veterinarians of the Veneto region were informed about the registry project and invited to submit any suspected neoplasm from dog and cat living in Vicenza and Venice provinces. The registry provides estimates of cancer incidence from the reported cases in dogs and cats according to age, sex and breed. Risk factors and geographic trends have been also considered. During the first three years overall, 2,509 canine and 494 feline cases of neoplasia were diagnosed. The estimate of canine and feline population turned out to be of 296,318 and 214,683 subjects, respectively, for a human population of 659,442 families. In dogs, the estimated incidence rate per 100,000 dog-years (IR) was 282.2 in all the catchment area. Dogs had a greater risk ratio than cats to be affected by neoplasia (IRs 282.2 in dogs and 76.7 in cats), and malignant and benign tumours were equally distributed in male and female dogs. Cats had a 4,61-fold higher incidence of malignant tumours than benign. In both dogs and cats, pure breeds had almost 2-fold higher incidence of malignant tumours than mixed breeds. Tumour incidence increased with age in both dog and cat populations.

**Key words:** cat, dog, incidence rate, population, tumour

## INTRODUZIONE

Il lavoro presentato in questa tesi si inserisce nell'attività svolta nell'ambito di un progetto finanziato dal Ministero della Salute a partire dal 2005 per l'attivazione di un Registro dei Tumori Animali nelle province di Venezia e Vicenza (RC IZSVE 14/04).

Nella tesi si intende offrire un quadro dei principali risultati ottenuti nel corso del progetto ed illustrare le metodologie adottate nella ricerca per garantire l'attendibilità della stima dell'incidenza della patologia neoplastica nella popolazione canina e felina presa in esame.

Dapprima saranno introdotti alcuni concetti generali riguardo ai registri tumori attivati in campo umano, dato il notevole grado di accuratezza e affidabilità raggiunto nella raccolta ed elaborazione dei dati. In un secondo tempo verrà proposta la loro applicazione nell'ambito della medicina veterinaria, mettendone in evidenza le principali criticità.

### **Che cos'è un registro tumori**

Il registro tumori può essere definito come “un'organizzazione per la raccolta, archiviazione, analisi e interpretazione dei dati relativi ai soggetti affetti da neoplasia” (Muir *et al.*, 1985).

Si possono distinguere due tipi di registri: quelli *ospedalieri* e quelli *di popolazione*. Essi si differenziano per finalità e metodiche di registrazione.

### **Registri ospedalieri**

L'obiettivo di un registro ospedaliero è concorrere alla cura dei pazienti, essere di supporto al programma ospedaliero sul cancro ed essere utile alle necessità amministrative dell'ospedale. Un registro per la singola struttura sanitaria rappresenta anche un utile strumento al servizio di ogni singolo paziente. Esso permette di seguire il paziente nel tempo e garantisce un contatto periodico con il paziente per gli esami di controllo ed eventuali

cambiamenti nelle terapie. Infatti, nella maggior parte dei registri è responsabilità di chi lo gestisce stabilire gli appuntamenti successivi per il follow-up.

Per il loro diverso orientamento, le informazioni raccolte da un registro ospedaliero saranno differenti da quelle di un registro di popolazione; in alcuni casi l'ospedale raccoglie dati aggiuntivi da fornire al registro centrale di popolazione.

Tutto questo materiale viene periodicamente raccolto ed il registro compila un rapporto sull'attività svolta per la cura del cancro confrontandone i dati (quando è possibile) con quelli disponibili a livello nazionale.

Il registro ospedaliero definisce dei criteri secondo i quali i casi devono essere inclusi od esclusi nella registrazione; un esempio è il dover considerare o meno nella registrazione i pazienti che sono stati diagnosticati o trattati in un altro ospedale e così via.

Per rendere confrontabili le informazioni raccolte, nella maggior parte dei registri statunitensi, sono state create delle "*classi di casi*" di tumore che distinguono i casi in:

- diagnosticati solo con autopsia
- diagnosticati e trattati nello stesso ospedale
- trattati dall'ospedale, ma diagnosticati da un'altra struttura
- diagnosticati dall'ospedale, ma trattati in un'altra struttura
- seguiti solo per terapie di supporto, ma diagnosticati e trattati primariamente in un'altra struttura

Le classi non sono però esaustive, infatti alcuni pazienti con tumore non sono comunque inclusi nel registro. Ad esempio non compaiono i pazienti visti solo per un consulto o quelli visitati solo occasionalmente per un temporaneo spostamento del paziente o del medico curante.

In un ospedale sono diversi i dipartimenti in cui può essere effettuata una diagnosi di neoplasia, per ogni caso verrà effettuata una registrazione

medica ospedaliera che sarà accompagnata dalla descrizione testuale del tumore e da un codice. È importante mantenere entrambe le scritture (descrizione e codice) per la verifica della qualità dei dati e per il mantenimento di informazioni dettagliate per eventuali studi a posteriori; inoltre bisogna considerare che in molti casi questa rimarrà l'unica documentazione del tumore poiché le cartelle cliniche, dopo periodi stabiliti, vengono eliminate.

Tra i dati da considerare sono fondamentali i dettagli sullo stato fisico del paziente, la sua storia medica, i test diagnostici, le procedure di laboratorio e le terapie effettuate.

I dati vengono informatizzati rendendoli prontamente disponibili per le analisi statistiche. Le registrazioni non devono essere effettuate troppo in prossimità della diagnosi per evitare l'omissione di notizie importanti.

Le informazioni raccolte da un registro ospedaliero tendono quindi a essere molto più complete ed estese se paragonate, come si vedrà più avanti, a quelle registrabili da un registro di popolazione, grazie anche al facile e veloce accesso alle cartelle cliniche. D'altro canto, ci sono anche dei limiti nell'utilizzo dei dati messi a disposizione dal registro ospedaliero:

- essi sono basati solo sui casi che si rivolgono a un determinato istituto e non riferibili ad una popolazione definita, in questo modo non può venir calcolato il tasso di incidenza. Ad esempio i pazienti ricoverati per la stessa patologia in più di un ospedale saranno inseriti nei singoli registri ospedalieri, comparando così più di una volta in un eventuale conteggio dei casi di tumore di quell'area;
- le informazioni non possono essere condivise tra ospedali che si occupano dello stesso paziente in momenti differenti. Cambiamenti nel tempo, nel numero e nel tipo di tumori possono riflettere solo uno spostamento del paziente (o del medico curante) da un istituto ad un altro;

- i casi di cancro in ogni ospedale possono non essere rappresentativi di tutti i casi di cancro presenti nell'area. Alcune strutture infatti possono essere centri di riferimento per specifici tipi di tumore o per casi particolarmente complessi ed estesi;
- l'accertamento del decesso dei pazienti alcune volte sembra essere incompleto, probabilmente per l'utilizzo limitato di altre fonti come i certificati di morte;
- al contrario dei registri di popolazione, i registri ospedalieri non hanno metodi standardizzati di raccolta dei dati e ciò non permette il confronto diretto con i dati prodotti da altre strutture.

### **Registri di popolazione**

Ciò che è possibile ottenere invece dai registri di popolazione è una "stima dell'incidenza della patologia basata sulla raccolta di tutti i nuovi casi di cancro che si presentano in una popolazione di dimensioni ben definite." (dos Santos Silva, 1999).

In medicina umana questi vengono utilizzati per descrivere l'impatto della patologia tumorale nella comunità e la sua possibile variazione nel corso degli anni. Sono inoltre indispensabili per la valutazione di programmi di prevenzione e fonte di prezioso materiale per indagini eziologiche.

I primi registri di popolazione avviati in Europa sono stati quelli di alcuni paesi nordici come Danimarca, Inghilterra, Islanda, Norvegia, Svezia, Finlandia e Germania. Essi hanno iniziato la loro attività tra gli anni '40 e '60 operando su territori di piccole dimensioni come città o regioni e successivamente, grazie all'estensione dei programmi sanitari, sono arrivati a coprire l'intero territorio nazionale (Terracini e Zanetti, 2003).

In Italia la prima esperienza di registrazione, a livello regionale, è stata fatta in Piemonte tra il 1965 e il 1972 (Buiatti *et al.*, 1997) ma la registrazione continuativa è iniziata a Varese nel 1976, seguita poi dalla nascita del

registro di Parma. Tra il 1981 e il 1987 sono stati avviati i registri di Ragusa, Latina, Firenze e Prato, Modena, Torino, Forlì e Ravenna, Genova e della regione Veneto. È da sottolineare il fatto che i registri italiani sono nati in seno ad iniziative circoscritte promosse da alcuni clinici, epidemiologi e patologi e non hanno potuto usufruire, se non in parte, di una vera programmazione a livello nazionale; questo spiega come mai essi, al contrario dei paesi nordici, non coprono la registrazione dei tumori dell'intera popolazione italiana. Ciò nonostante i registri tumori italiani sono riusciti a costituire un'associazione (AIRTUM- Associazione Italiana Registri Tumori) rivolta alla promozione e al coordinamento di attività e progetti di ricerca proprio su scala nazionale (Guzzinati e Spitale, 2004).

Oggi sono 25 i registri attivi sul territorio nazionale, con una copertura del 36,8% al nord, del 25,5% al centro e del 16,5% al sud e nelle isole. (sito dell'Associazione italiana dei registri tumori AIRTUM, [www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it) ultimo accesso 10/12/2008)

### Metodologie dei registri di popolazione

Per avviare un registro è necessario identificare chiaramente l'area geografica a cui fare riferimento per la raccolta dei casi. Una volta identificata l'area, si dovrà distinguere tra i casi riferiti a pazienti residenti nell'area e quelli che non ne fanno parte, escludendo questi ultimi dalla registrazione.

Si dovrà inoltre provvedere a:

- individuare i casi che si sono rivolti a strutture esterne all'area per raccoglierne i dati e poterli inserire nel registro;
- disporre di un corretto censimento della popolazione che fornisce il denominatore per il calcolo dell'incidenza;
- avere accesso alle fonti dei dati (cartelle cliniche ospedaliere, certificati di morte, archivi dei servizi di anatomia patologica);
- fare in modo o verificare che chi è affetto dalla patologia possa



facilmente venire in contatto con servizi sanitari in grado di diagnosticarla.

Il personale addetto alla realizzazione del registro può ricercare *attivamente* i dati necessari consultando gli archivi di ospedali, dipartimenti di anatomia patologica e case di cura; oppure può riceverli *passivamente* dalle strutture sanitarie nazionali. In quest'ultimo caso sarà compito dei dipendenti di tali strutture spedire copie delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) o completare i questionari redatti e distribuiti dal registro. Generalmente per ottimizzare l'efficacia di registrazione viene adottato un approccio di raccolta casi misto (raccolta passiva insieme alla raccolta attiva).

Solitamente i registri effettuano sistematicamente la consultazione di più fonti di informazione; questo garantisce che anche i casi segnalati da una sola fonte vengano rintracciati e che, per i casi segnalati da più fonti documentali, la consultazione di tutte riduca il rischio di errore casuale e arricchisca la documentazione clinica del caso. In Italia si fa riferimento principalmente a:

- cartelle cliniche di ricovero;
- archivi dei referti istologici e citologici dei laboratori operanti sull'area in esame;
- schede di dimissione ospedaliera;
- certificati di morte.

La consultazione delle cartelle cliniche di ricovero è alla base del lavoro del registro. Essa è fondamentale per definire il momento della diagnosi dei casi incidenti. Spesso purtroppo le cartelle cliniche sono sprovviste della documentazione di esami essenziali per l'identificazione della patologia tumorale per cui si ricorre agli archivi dei referti istologici e citologici. Gli esami morfologici infatti sono essenziali, non solo per il completamento della documentazione delle cartelle cliniche, ma anche per quei casi il cui trattamento è solo ambulatoriale (oggi in continuo aumento) e genera una

documentazione limitata o difficilmente accessibile.

Le schede di dimissione ospedaliera sono suddivise in tre parti che identificano rispettivamente: i dati identificativi del paziente, i dati relativi al ricovero e i dati relativi alla patologia e alle terapie effettuate. Tutti questi dati vengono registrati su supporto magnetico a livello di ospedale che costituisce una fonte importante di segnalazione dei casi e permette di rintracciare ricoveri dei soggetti appartenenti alla popolazione osservata dal registro avvenuti in ospedali diversi da quelli del luogo di residenza.

Infine, come evidenziano Gafà *et al.* (1997) i dati ricavati dai certificati di morte sono complementari a quelli di incidenza e consentono:

- di misurare il tempo di sopravvivenza (l'intervallo di tempo tra l'ingresso nello studio e il verificarsi dell'evento critico), che è un importante indicatore dell'efficacia delle terapie e dei programmi di screening;
- di correggere le statistiche di mortalità, ovvero la stima dei soggetti che muoiono durante il periodo preso in considerazione, con l'integrazione dei dati di incidenza;
- di effettuare misure e stime di prevalenza (numero di casi che esistono in uno specifico momento temporale);
- di recuperare una parte dei casi persi alla rilevazione dell'incidenza.

Le informazioni che vengono raccolte devono identificare inequivocabilmente sia il paziente sia il tumore. Saranno quindi fondamentali il nome, l'indirizzo, il sesso, la data di nascita, la diagnosi, l'età del soggetto alla diagnosi e la codifica del tumore (vedi oltre). Ulteriori variabili di interesse eziologico o clinico vengono prese in considerazione solo se ottenute a mezzo di interviste standardizzate dei pazienti, in modo da garantire l'affidabilità e la confrontabilità dei dati ottenuti (Zanetti *et al.*, 1992).

Il problema che si riscontra più frequentemente è la divergenza nella

modalità di registrazione dei tumori multipli che si presentano negli organi pari: alcuni registri calcolano due volte i tumori bilaterali, altri una sola volta. Gli effetti di una simile differenza sul calcolo dell'incidenza non sono da sottovalutare: secondo Muir, in alcuni casi, si può arrivare fino a uno scarto del 15% (Muir *et al.*, 1987).

Perchè un registro tumori possa adempiere adeguatamente ai suoi compiti è di fondamentale importanza l'*esaustività* delle informazioni raccolte. Per *esaustività* non si intende solo possedere dati completi (in termini di numeratori e denominatori), ma anche assicurarsi della loro *qualità*. A tale scopo sono normalmente utilizzati degli indicatori che consentono di verificare l'affidabilità dell'incidenza della malattia e la confrontabilità dei risultati: ad esempio, la proporzione di casi corredati di verifica istologica o citologica, la percentuale di casi noti in base al solo certificato di morte, il rapporto tra il numero di casi deceduti per ogni sede tumorale e il numero di casi incidenti registrati per quella stessa sede.

Effettuare una diagnosi istologica implica l'asportazione di una porzione della neoplasia sospetta per effettuare un esame microscopico. Più è alta la proporzione di diagnosi istologiche di tumori in organi difficilmente esplorabili, maggiore è la certezza che esistesse davvero una neoplasia in una determinata sede.

D'altra parte per alcuni organi, come l'esofago, l'evidenza radiologica della presenza della neoplasia può essere altrettanto valida quanto quella istologica.

Una caduta nella proporzione di casi con verifica istologica da un periodo a un altro può essere dovuto all'utilizzo di nuovi strumenti diagnostici.

Per questo motivo la proporzione di casi con verifica istologica deve essere valutata sede per sede, tenendo in considerazione la possibilità che nel tempo siano stati messi a punto metodi alternativi di diagnosi altrettanto efficaci.

La presenza di un'alta proporzione di casi con verifica istologica garantisce

che non ci sia stata una sovrastima della reale incidenza, ma non significa necessariamente che il registro in questione offra una stima più affidabile dell'incidenza stessa. Al contrario, in alcuni casi può indicare che la raccolta dei casi è incompleta e limitata alle notifiche ricevute dagli istituti di anatomia patologica.

L'utilizzo dei certificati di morte assicura un controllo della completezza delle registrazioni, essi forniscono infatti informazioni sulle persone decedute a causa di un tumore e che non sono state registrate durante la vita. Se la proporzione di casi registrati solo tramite il certificato di morte è alta questo implica che i tassi di incidenza registrati possono essere sottostimati. Non tutti i cancri infatti sono letali e se un alto numero di tumori letali sono rintracciati solo attraverso i certificati di morte allora è possibile che altrettanti casi non letali siano stati trascurati.

Infine, il rapporto mortalità/incidenza indica una incompletezza nella registrazione quando il numero di decessi per tumore supera il numero di casi registrati.

La valutazione congiunta del tasso di sopravvivenza medio per un tumore e del rapporto mortalità /incidenza può fornire ulteriori informazioni sulla completezza della registrazione. Per alcune sedi infatti come il polmone, l'osso, l'encefalo e il fegato, la sopravvivenza è bassa e l'incidenza rispecchia la mortalità. Per altri come il seno e il colon, la sopravvivenza è buona e questo può tradursi con una diminuzione del rapporto tra mortalità e incidenza (Parkin e Muir, 1992).

Un'altra caratteristica indispensabile per un registro è che fornisca dati confrontabili con quelli degli altri registri.

Per garantire la confrontabilità dei dati è indispensabile che i registri adoperino criteri di classificazione delle neoplasie comunemente riconosciuti.

Attualmente i registri di medicina umana fanno riferimento alla International Classification of Diseases (ICD), oggi alla decima revisione

(ICD-10).

Tranne che per poche eccezioni (le neoplasie del sistema linfatico ed emopoietico e i melanomi maligni della pelle), il capitolo sui tumori dell' ICD-10 è organizzato su base topografica. Esso identifica ogni tipo di tumore conosciuto con un codice numerico che individua l'organo colpito o la parte di esso nel quale è originariamente insorta la neoplasia.

In particolare per la classificazione dei tumori l'ICD-9 era stato modificato ed esteso nel sistema ICD-O (International Classification of Diseases - Oncology) basato su una doppia classificazione, quella topografica del sistema ICD-9 e quella morfologica (derivata da una revisione del codice MOTNAC) della neoplasia. Ogni tumore è così classificato secondo un codice a 10 cifre che, oltre alle due caratteristiche suddette, ne identifica anche il comportamento (da benigno a maligno) e il grado di differenziazione (da ben differenziato ad anaplastico). Ad esempio un carcinoma cheratinizzante dell'epiglottide è codificato 161.0 8071/3 1 dove 161.0 identifica laringe, epiglottide; 8071 carcinoma squamoso cheratinizzante; /3 tumore maligno primitivo; 1 ben differenziato (Zanetti *et al.*, 1992).

### A cosa serve un registro tumori di popolazione

Il registro svolge un ruolo di primo piano in ambito sanitario: esso si affianca alle indagini di laboratorio e ai centri che si occupano del trattamento clinico dei tumori contribuendo a determinare un approccio completo e razionale alla prevenzione e al controllo del cancro. Le attività di controllo del cancro includono:

- il continuo monitoraggio del livello di cancro nella popolazione;
- la valutazione degli effetti di una diagnosi precoce e del trattamento;
- l'identificazione, per mezzo di indagini epidemiologiche e di laboratorio, degli agenti che promuovono e causano il cancro;
- la valutazione della rimozione dall'ambiente dei fattori iniziatori e

promotori del cancro;

- la programmazione del personale, delle strutture ospedaliere e dei servizi necessari per la diagnosi e il trattamento del paziente;

Il registro offre inoltre la possibilità di valutare i tassi di sopravvivenza di tutte le persone con un tumore, incluse quelle che per qualche ragione non sono state trattate. Questo può servire per comprendere in quale misura un trattamento ha portato un reale aumento della sopravvivenza. Informazioni dettagliate sui trattamenti ricevuti dal paziente e sulla loro durata possono inoltre far nascere ipotesi sulle conseguenze di lunghe chemioterapie o radioterapie in termini di neoplasie secondarie (Muir *et al.*, 1985).

Tramite il registro si può anche valutare l'efficacia dei programmi di screening: infatti solo se nella popolazione in cui è stato messo in atto il programma c'è una diminuzione dei tassi di mortalità rispetto ai tassi precedenti, è possibile affermarne l'efficacia.

In base all'area coperta dal registro, si possono mettere in evidenza differenze locali o regionali dei tassi di incidenza: ad esempio mettere a confronto l'incidenza di un particolare tumore in aree con caratteristiche geografiche ed ambientali differenti.

Dove i registri sono attivi da molto tempo è possibile, inoltre, valutare l'andamento temporale della malattia: di alcuni tumori si verifica un aumento costante nel tempo, di altri invece si riscontrano oscillazioni puramente generazionali. Occorre però tenere presente che, talvolta, ad un aumento dell'incidenza rilevata dal registro, corrisponde più che altro un miglioramento nelle tecniche diagnostiche o l'applicazione di eventuali programmi di screening.

Occasionalmente i registri possono mettere in evidenza o confermare un aumento "epidemico" dell'incidenza di un particolare tumore come è accaduto per l'inaspettato aumento del cancro del corpo dell'utero in California a seguito della diffusione dell'utilizzo di estrogeni per la menopausa (Handerson *et al.*, 1983).

L'osservazione di concentrazioni di incidenza insolitamente elevate, come in questo caso, può suggerire la presenza di particolari fattori di rischio ed essere uno spunto per l'avvio di studi caso-controllo o di coorte (Ru, 1994).

### **Registri tumori in ambito veterinario**

Sono pochi gli esempi di registri tumori in ambito veterinario. Il primo esempio è stato quello promosso dal dipartimento di epidemiologia della School of Veterinary Medicine di Davis, California.

L'obiettivo del progetto era stimare il tasso di incidenza annuo dei tumori per una popolazione di cani e di gatti delle contee di Alameda e Contra Costa in California e di valutare possibili associazioni tra caratteristiche di razza o sesso e tumori in particolari sedi (Dorn *et al.*, 1968).

Grazie alla collaborazione dei veterinari della zona furono raccolti i dati di tutti i casi di tumore riscontrati durante un periodo di tre anni (Luglio 1963 - Giugno 1966); per ogni caso veniva effettuato gratuitamente un esame istologico che assicurava la corretta identificazione del tipo di tumore fornendo un servizio apprezzato dagli stessi veterinari. Per ciascun caso venivano registrati età, sesso, razza, eventuale castrazione o sterilizzazione e la classificazione del tumore secondo l'ICD (allora alla 7<sup>a</sup> revisione).

Per stimare la popolazione a rischio sono stati utilizzati i dati di un'indagine condotta dallo Human Population Laboratory nel 1965. L'inchiesta era stata effettuata su un campione casuale della popolazione residente di cui erano stati conteggiati tutti gli animali posseduti e la percentuale della popolazione che si serviva regolarmente di un veterinario: gli animali i cui proprietari non contattavano da almeno 5 anni il veterinario non sono stati considerati parte della popolazione a rischio. Il numero di proprietari che utilizzavano tale servizio e non sfuggivano quindi all'osservazione del registro è risultato pari all'87% dei cani e al 75% dei gatti.

In base ai dati ottenuti per il campione, è stata poi effettuata la stima della

reale popolazione canina e felina, moltiplicando il numero di cani e gatti del campione per il fattore di campionamento. Il numero di cani è stato stimato pari a 80.006 moltiplicando i 1.031 cani conteggiati nell'indagine per il fattore di campionamento 77,6; la popolazione felina pari a 54.786 (706 moltiplicato per 77,6). Il tasso medio di incidenza annuo è stato ottenuto dividendo il numero di casi per una data categoria (sesso, età, razza) identificati nei 3 anni di registrazione per 3 volte la popolazione stimata per quella categoria. Gli animali di cui non si conosceva la categoria venivano distribuiti proporzionalmente nelle categorie conosciute.

Dorn *et al.* (1968) calcolarono un tasso di incidenza annuale per i tumori maligni di tutte le sedi di 381.2 casi/100.000 per i cani e di 155,8/100.000 per i gatti. Vennero valutate associazioni statisticamente significative tra sesso/caratteristiche di razza e tumori in siti specifici. Alcuni dei più importanti risultati ottenuti sono i seguenti:

- il rischio relativo (RR = rapporto tra il rischio in soggetti esposti ad un fattore, rispetto a soggetti non esposti) per un cane maschio di sviluppare una neoplasia orale e faringea è stato valutato 2,4 volte più grande di quello di un cane femmina.
- il rischio relativo per un cane di razza pura di contrarre un melanoma è di 3,4 volte più grande di quello di un meticcio.
- i gatti maschi hanno molta più probabilità di contrarre un linfosarcoma dei gatti femmine (RR = 2,3).
- gatti e cani femmine sterilizzate hanno un rischio sette volte minore di sviluppare un tumore mammario rispetto a quelli non sterilizzati.

È da notare come i risultati ottenuti dal registro hanno spinto ad ulteriori approfondimenti: gli stessi autori sottolineano che le caratteristiche del linfosarcoma felino suggeriscono l'opportunità di utilizzare il gatto come modello di studio per la leucemia e il linfoma umano. Esso infatti si



sviluppa come nell'uomo nei soggetti giovani e prevalentemente in quelli di sesso maschile.

A dieci anni di distanza MacVean *et al.* (1978) hanno pubblicato i risultati del registro delle neoplasie canine e feline della contea di Tulsa in Oklahoma. Facendo riferimento ai censimenti della popolazione della regione, si era evidenziata una certa stabilità dei residenti dovuta anche alla presenza di confini geograficamente ben delimitati e all'assenza di contiguità tra i centri abitati della regione e quelli della regioni confinanti.

Era stato effettuato il conteggio dei cani e dei gatti che erano stati visitati dai servizi veterinari durante l'anno di registrazione. La somma di tutti questi animali era stata quindi considerata il denominatore per il calcolo dell'incidenza.

Anche in questo caso era stata richiesta la collaborazione dei 43 veterinari che offrivano il loro servizio nell'area presa in esame. Di tutte le neoplasie raccolte era stato effettuato un esame istologico da parte del servizio di anatomia patologica del registro.

La registrazione dei casi era stata effettuata dal 1 Aprile 1972 al 31 Marzo 1973. Gli autori hanno calcolato due tassi di incidenza considerando i tumori multipli comparsi nello stesso individuo come un unico caso oppure ciascuno come un singolo caso. Il tasso di incidenza, calcolato per tutti i tumori (benigni e maligni) del cane, era risultato pari a 1.126 casi su 100.000 cani anno (1426/100.000 cani anno considerando anche i tumori multipli) di cui 507/100.000 maligni, un tasso molto più alto di quello calcolato dal registro californiano.

Una simile differenza è dovuta al diverso modo di stimare l'incidenza. Prima di tutto il registro dell'Oklahoma aveva utilizzato come popolazione di riferimento solo i cani portati con una certa regolarità dal veterinario. In più, non essendo state richieste le generalità del proprietario, i cani visitati da più di un veterinario non potevano essere rintracciati e venivano calcolati più volte.

È possibile inoltre che i proprietari di questi cani fossero più premurosi di altri nel prendersi cura del loro cane e che potessero con il loro comportamento determinare un fattore di confondimento ovvero condurre a risultati che non rispecchiavano quelli reali.

Nel 2001 i curatori del Registro Norvegese delle Neoplasie Canine hanno pubblicato i risultati del progetto “Cancer in the dog”. Gli autori si erano occupati della registrazione di tutti i casi di tumore del cane delle contee di Akershus, Oslo, Troms and Finmark dal 1990 al 1998 (Arnesen *et al.*, 2000).

Anche in questo caso veniva offerto un servizio di diagnosi istopatologica gratuito ai veterinari aderenti al progetto. Oltre ai dati essenziali (nome, sesso, età, razza, indirizzo del proprietario) erano state raccolte informazioni sullo stato di salute generale dell'animale, stato nutrizionale, tipo di alimentazione, numero di gravidanze, gonadectomia e trattamenti ormonali.

Le neoplasie della cute erano quelle più frequenti, seguite dalle neoplasie della ghiandola mammaria, orali e testicolari (Arnesen *et al.*, 1990). Alla fine del 1998 il registro aveva collezionato 14.401 diagnosi di tumore con conferma istologica di cui 13.017 in cani di razze conosciute e 1.384 di meticci o razze sconosciute.

Dal momento che il registro non ha effettuato una stima di tutta la popolazione canina a rischio, i tassi di incidenza sono stati calcolati solo per i cani di razza. Gli autori infatti hanno utilizzato i dati del registro delle razze del Norwegian Kennel Club (NKC) per conoscere il numero medio di nuove registrazioni nel periodo 1982-1997.

Il rischio relativo per ogni razza (per tutti i tumori) è stato calcolato con la formula:

$$RR = \left( \frac{n_s}{N_s} / \frac{n_t}{N_t} \right) \times 100$$

$n_s$  = numero di tumori nella razza, 1990-1998

Ns = numero di cani registrati per quella razza dal NKC, 1982-1997

nt = numero di tumori per tutte le razze, 1990-1998

Nt = NKC numero di cani registrati per tutte le razze, 1982-1998

La popolazione a rischio presa in considerazione (il denominatore) non comprende i meticci e le razze sconosciute; essa inoltre è molto approssimativa poiché anche per i cani di razza non si conosce il reale numero dei soggetti vivi al momento della registrazione. Questo può condurre ad una sottostima dell'incidenza essendo il denominatore più grande.

In campo veterinario la corretta stima della popolazione a rischio è il problema più arduo da risolvere per gli epidemiologi.

Nel lavoro presentato da Dobson *et al.* (2002) è stata considerata come popolazione a rischio quella di un gruppo di cani assicurati (130.684). Sono stati raccolti tutti i casi di tumore dal 1 Giugno 1997 al 31 Maggio 1998 documentati nell'archivio della compagnia di assicurazione.

Non tutti i casi erano corredati di esame istologico per cui è stata effettuata un'indagine a posteriori per le diagnosi incerte contattando il veterinario curante. Come sottolineano gli stessi autori, in questo modo può essere stato commesso un errore nella classificazione di alcuni tumori.

I risultati ottenuti si discostano molto da quelli del registro californiano, infatti il tasso di incidenza grezzo per tutti i tumori (benigni e maligni) è risultato di 1.948 casi per 100.000 cani per anno, mentre non sono stati calcolati i tassi specifici per le neoplasie benigne e maligne.

Inoltre l'utilizzo del database di una compagnia di assicurazioni è possibile che non garantisca la completezza e la rappresentatività del denominatore introducendo così un errore sistematico. È probabile infatti che i cani per cui è stata stipulata una polizza assicurativa non rappresentino la reale composizione della popolazione di una determinata area geografica, ma un sottoinsieme selezionato poiché:

- non tutti i cani di una determinata zona sono coperti da un'assicurazione;
- i cani di razza sono più facilmente assicurati rispetto ai meticci;
- è probabile che i proprietari di cani assicurati appartengano a un ceto sociale medio-alto e che ciò possa avere delle dirette conseguenze sullo stesso stile di vita del cane (nutrizione, cure mediche, igiene) determinando così un fattore di confondimento;
- la popolazione studiata presentava quindi una struttura (per età, sesso, razza ecc.) non necessariamente sovrapponibile a quella della popolazione generale. Per tener conto almeno in parte di tali differenze, i confronti fatti con i tassi ottenuti da altri studi sono stati condotti dopo standardizzazione per età (metodo per correggere l'effetto di confondimento determinato dalle differenze d'età nelle popolazioni).

Presso la Facoltà di medicina veterinaria di Purdue ha sede il Veterinary Medical Data Program, che raccoglie dal 1964 tutti i casi clinici seguiti dalle 24 cliniche universitarie statunitensi e canadesi. Il Purdue Comparative Oncology Program (PCOP) iniziò nel 1979, allo scopo di migliorare i metodi di trattamento delle neoplasie degli animali domestici; più di 100 veterinari sottopongono il materiale per la valutazione istopatologica (Reif *et al.*, 1998; van der Schalie *et al.*, 1999). Oggi l'istituto conta più di sette milioni di casi tra tumori ed altre malattie. Le cliniche universitarie forniscono i dati dei singoli pazienti raccolti in schede standardizzate e registrate su supporto magnetico. L'esclusiva partecipazione delle cliniche universitarie alla rilevazione dei casi determina un importante fattore di confondimento: da un lato, infatti, è troppo elevato il numero di patologie insolite che vi si presentano; dall'altro vengono rappresentati solo i casi di animali i cui proprietari sono in grado di sostenere gli alti costi di suddette cliniche.

Nel 2005, un nuovo registro tumori veterinario è stato istituito presso la Royal Veterinary and Agricultural University in Danimarca. L'invio dei casi da parte dei veterinari è volontario e l'inclusione della casistica si basa su informazioni cliniche, diagnostica per immagini, indagini citologiche ed istopatologiche. E' un registro di incidenza, la cui struttura si basa su quella del registro tumori umano danese, uno dei più vecchi registri tumori attivi. Fino ad ora sono state raccolte più di 1.000 segnalazioni e i dati epidemiologici vengono regolarmente pubblicati (Broenden, 2006). Dati preliminari evidenziano un aumento del rischio relativo per alcune razze, quali il Bull terrier, l'American Bulldog e il Boxer, mentre le neoplasie più frequentemente riscontrate sono a carico della ghiandola mammaria.

Recentemente, sono stati pubblicati i dati derivanti dall'attività del registro tumori del cane di Genova tra il 1985 e il 2002 (Merlo *et al.*, 2008). Anche in questo caso è stata attuata la stima della popolazione a rischio, mediante l'applicazione del metodo di cattura-ricattura. La casistica registrata proveniva da campionamenti bioptici, inviati dai veterinari liberi professionisti, e la diagnosi attuata mediante esame istopatologico e classificazione ICD-O2. In questo registro i dati di incidenza variano a seconda del periodo considerato, con una crescita costante nel tempo. I tumori più frequenti sono a carico della ghiandola mammaria, della cute e dei tessuti molli sottocutanei e del sistema linfemopoietico.

Nella tabella 1 vengono messi a confronto i risultati ottenuti dai diversi registri.

<b>Registri animali</b>	<b>Data inizio</b>	<b>Fonte dei casi</b>	<b>codifica</b>	<b>Numero casi</b>	<b>Tasso grezzo di incidenza</b>
Alameda (California)	1963	Veterinari contee Alameda e Contra Costa	ICD	300.000	381,2 / 100.000 (solo maligni)
Tulsa (Oklaoma)	1972	Veterinari dell'area di Tulsa	SNVDO	899	1126 / 100.000
Norwegian Cancer register	1990	Veterinari delle contee di Akershus Troms e Oslo	?	14.401	?
Gran Bretagna	2001	Archivio delle compagnie assicurative	?	2546	1948 / 100.000
Registro tumori del cane di Genova (Italia)	1985	Veterinari della città di Genova	ICD	6743	99,3 maschi 272,1 femmine (solo maligni)

Tabella 1.

Paragonando i registri tumori animali si può notare come essi forniscano informazioni analoghe a quelle fornite da un registro tumori umano. Come sottolinea Buck (1979), il cane è affetto da patologie neoplastiche con caratteristiche cliniche e istologiche estremamente simili a quelle osservate nell'uomo, con il quale condivide molto spesso gli stessi ambienti di vita.

Studi sull'epidemiologia delle neoplasie canine potrebbero contribuire a chiarire l'eziologia di alcune patologie neoplastiche nell'uomo. Data la durata di vita più breve con relativa riduzione dei tempi di latenza e il

susseguirsi rapido delle generazioni, i cani potrebbero servire da un lato come indicatori precoci di contaminazione ambientale, dall'altro potrebbero facilitare studi di genetica tumorale. Inoltre il cane ha abitudini alimentari e di vita più monotone e meglio caratterizzabili di quelle dell'uomo, in assenza dei principali fattori confondenti quali fumo attivo ed esposizioni occupazionali.

Anche Monsein (1991) sostiene che le statistiche ottenute dall'analisi dell'incidenza, del rischio, dei protocolli terapeutici o degli studi caso controllo dei dati veterinari, possono essere paragonate alle stesse informazioni in campo umano. La storia dell'animale come, ad esempio, la sua collocazione geografica, la dieta, l'esposizione a sostanze tossiche o pregresse malattie virali e batteriche, può essere molto utile nel sostituire progetti di sperimentazione animale volti all'individuazione di fattori di rischio in campo umano. A questo scopo risulta particolarmente utile una stima preliminare dell'incidenza tumorale.

Purtroppo ci sono ancora delle limitazioni nell'utilizzo dei registri tumori animali: prima di tutto la raccolta dei dati dipende dalla collaborazione dei veterinari che partecipano ai progetti. Essi non sempre sono attenti alla raccolta accurata delle informazioni riportate dal proprietario. In alcuni registri, dove non vengono conservati i dati riguardanti il proprietario, si può incorrere in una multipla registrazione dello stesso caso visitato da più di un veterinario.

Un'altra difficoltà è la regolarità con cui un animale da compagnia viene portato dal veterinario. Essa può variare in base al valore dell'animale per il proprietario, alla distanza del proprietario dal veterinario o ancora al luogo di residenza. Queste differenze influenzano il tipo di informazioni raccolte. Inoltre bisogna porre particolare attenzione al modo in cui viene stimata l'incidenza.

Come abbiamo sottolineato più volte è fondamentale avere una popolazione di riferimento; i registri animali purtroppo non hanno ancora una modalità

comune per determinarne la dimensione. I registri tumori in campo umano fanno affidamento ad accurati censimenti di popolazione che non sono disponibili per la popolazione animale. In particolare per quanto riguarda il cane, in Italia il sistema di anagrafe canina non viene regolarmente ed attivamente aggiornato per cui non è raro che al suo interno siano compresi soggetti già deceduti da tempo.

Le uniche stime a disposizione attribuiscono al nostro Paese una popolazione canina che si attesterebbe intorno ai 6.9 milioni secondo un rapporto Eurispes del 2002 (Giordani C, *Stima degli animali domestici presenti in Italia nel 2002*, febbraio 2003. <http://www.ministerosalute.it/dettaglio/pdPrimoPiano>; ultima consultazione 24/05/04).

Sono rari gli esempi relativi alla stima delle popolazioni canine che si possono reperire nella letteratura scientifica (Childs *et al.*, 1998; Lengerich *et al.*, 1992; Ruiz de Matos *et al.*, 2002). A volte si ottengono stime grazie al lavoro degli istituti nazionali di statistica. Negli Stati Uniti, la cui popolazione canina era stimata nel 1998 pari a 53.6 milioni, sono stati calcolati coefficienti che applicati al numero di abitanti o di famiglie presenti in un certo territorio consentono la stima della popolazione canina (2002 *U.S. Pet Ownership & Demographics Sourcebook*. <http://www.avma.org/membshp/marketstats/formulas.asp>; ultima consultazione: 10/10/2004). Ad esempio, partendo da una popolazione umana di 86.874 abitanti si calcola il numero corrispondente di famiglie (dividendo il numero di abitanti per 2,67) e quindi si applica un coefficiente di 0,578, ottenendo una stima di 18.806 cani presenti ( $86.874/2,67 \times 0,578$ ). Nulla di simile è disponibile per il nostro Paese.

Un altro problema che limita la confrontabilità dei risultati dei registri è la mancanza di un sistema di classificazione delle malattie universalmente riconosciuto dai veterinari per la codifica delle diverse patologie. Alcuni autori infatti hanno utilizzato l'SNVDO (Standard Nomenclature of



Veterinary Diseases and Operations), altri hanno preferito utilizzare la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-O) per rendere i dati confrontabili con quelli dei registri tumori umani.

Almeno alcuni dei problemi indicati potrebbero essere risolti con l'utilizzo, nelle singole strutture veterinarie, di un sistema computerizzato per la raccolta dati dei pazienti. Esso infatti potrebbe facilitare l'identificazione e la raccolta dei casi di tumore e rendere disponibili, per successive analisi epidemiologiche, informazioni sul singolo paziente.

Sarebbe inoltre auspicabile provvedere all'informatizzazione delle anagrafi canine per facilitare la raccolta dei dati relativi alla popolazione da studiare e consentirne un periodico aggiornamento.

L'istituzione di nuovi registri tumori in ambito veterinario deve comunque essere valutata alla luce dei costi, in termini di risorse umane e di impegno di spesa richiesto, che essi comportano. Ci sono motivi per credere, tuttavia, che i benefici apportati da una registrazione sistematica e completa dei casi non possa che migliorare la fattibilità di eventuali studi futuri.

## **MATERIALE E METODI**

Il progetto di attivazione di un Registro Tumori Animali nelle province di Venezia e Vicenza della Regione Veneto, finanziato dal Ministero della Salute, è stato avviato grazie alla collaborazione tra l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, quello di Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta che ha maturato alcuni anni di esperienza con il Registro dei tumori del cane di Ivrea, ed i Servizi veterinari delle ASL competenti per territorio. L'obiettivo principale del progetto è stato quello di valutare l'incidenza della patologia neoplastica nella popolazione canina e felina di due aree prestabilite, mediante raccolta e archiviazione della casistica riscontrata (numeratore) e stima della popolazione presente (denominatore). I dati raccolti potranno essere confrontati con i dati di incidenza del registro canino piemontese e quello del Veneto attivo in campo umano, e saranno elaborati per ottenere informazioni relative ai tempi di sopravvivenza, anche in relazione ai diversi approcci terapeutici attuati.

Lo studio si è articolato nelle seguenti fasi:

- Determinazione degli opportuni denominatori;
- Rilevazione di tutti i casi tumorali incidenti (numeratore) nei cani e nei gatti residenti nell'area prescelta;
- Determinazione dell'incidenza dei tumori: registro tumori di popolazione.

### **Determinazione dei denominatori**

È stata selezionata un'area di studio seguendo alcuni criteri tesi a garantire la fattibilità di questo lavoro e la confrontabilità dei risultati. L'area è stata individuata nel territorio delle province di Venezia e Vicenza. L'area è stata scelta in modo da comprendere ambienti sia di tipo urbano che rurale, al fine di effettuare confronti interni della base dati e assicurare un'omogeneità dei risultati. Inoltre questo territorio risulta di particolare interesse perché in esso sono rappresentati sia ambienti rurali, collinari ed alpini, nonché zone dedicate alle colture intensive e zone prettamente industriali e urbane (per esempio l'area di Marghera - Mestre).

Al fine di individuare correttamente il denominatore è stato necessario verificare le caratteristiche ed operatività dell'anagrafe canina regionale.

Poiché per calcolare l'incidenza di una patologia è necessario determinare la dimensione e la struttura (per età, sesso, razza) della popolazione di riferimento, sono state avviate alcune attività indispensabili per ottenere un dato il più realistico possibile.

Nel realizzare lo studio abbiamo utilizzato 3 diversi metodi di stima della popolazione.

#### **1. Modello di regressione**

Con il primo metodo è stato messo a punto un modello di regressione basato su un censimento realizzato dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta (IZSPLV) sulla popolazione canina di un'area del Piemonte. Nel 2001, nell'area di Ivrea (Piemonte), è stato attivato il "Registro Tumori del Cane": nell'ambito di questo progetto si è provveduto a stimare la popolazione canina dei 46 comuni coinvolti. Allo scopo è stato applicato il metodo di cattura e ricattura (Lincoln-Petersen), oggi comunemente usato in campo umano per la stima di popolazioni elusive e che trova origine nell'ambito degli studi ecologici delle

popolazioni animali (Pollock, 1991; Hook e Regal, 1995). In una prima fase, il metodo prevede la cattura di un campione d'individui, che vengono marcati e poi rilasciati in seno alla popolazione. In seguito si raccoglie un secondo campione casuale di individui di cui una parte risulta marcata. Nell'ipotesi che gli individui marcati si mescolino perfettamente con gli animali non marcati, la proporzione dei marcati all'interno della popolazione totale (di dimensione  $N$  ignota) e all'interno del campione rimane costante. In questo caso la prima cattura consisteva nei dati contenuti nelle anagrafi canine comunali. Essi andavano però corretti con l'esclusione dei cani ancora presenti in anagrafe benché deceduti. Allo scopo è stata realizzata un'indagine campionaria telefonica, intervistando un campione di proprietari dei cani presenti nelle liste anagrafiche. La dimensione di tale campione è stata calcolata in modo da ottenere una stima della proporzione di cani deceduti, ma ancora presenti in anagrafe con un errore massimo del 3% (proporzione attesa 15%, livello di confidenza 95%). La seconda indagine su un campione della popolazione generale dell'area (ricattura) ha permesso di stimare la quota di cani non iscritti all'anagrafe. Per convalidare i risultati durante il 2005 è stato realizzato un censimento della popolazione canina tramite l'invio a tutte le famiglie residenti di un questionario postale. Successivamente sono stati suddivisi i comuni in classi in base all'altitudine, al numero di famiglie per comune e alla densità di abitanti per  $\text{km}^2$ . Due le variabili considerate come maggiormente influenti per la stima del numero di cani per comune: la densità di abitanti per  $\text{km}^2$  e il numero di famiglie per comune. Per ogni classe è stata calcolata la media del numero di cani per famiglia. Per valutare questa relazione è stato creato un dataset che univa i dati demografici forniti dell'istituto nazionale di statistica (<http://dawinci.istat.it/daWinci/jsp/MD/dawinciMD.jsp>) con i dati del censimento dei cani effettuato negli stessi comuni. È stato utilizzato il software STATA per valutare se vi fosse una relazione di regressione che legasse le variabili prese in considerazione. È stato utilizzato un modello

che prevedeva la trasformazione logaritmica della variabile dipendente (cani per comune) e della variabile indipendente principale (famiglie) (figura 1). In questo modo si garantiva il miglior adattamento ai dati empirici, risolvendo il problema di eteroschedasticità evidente nei dati non trasformati. Il modello definitivo infine comprendeva anche la densità. Tali coefficienti sono stati applicati (per le stesse classi) ai comuni delle province di Vicenza e Venezia (Baioni *et al.*, 2006). La possibilità di esportare il modello ad altri contesti parte dall'assunto che il numero di cani presenti sul territorio considerato dipenda dalle variabili individuate come significative per i comuni sui quali è stato costruito il modello (in questo caso numero di famiglie e densità di abitanti) e offre il vantaggio di poter essere applicato a diverse aree del territorio italiano con caratteristiche ambientali simili alla zona su cui è stato costruito il modello.

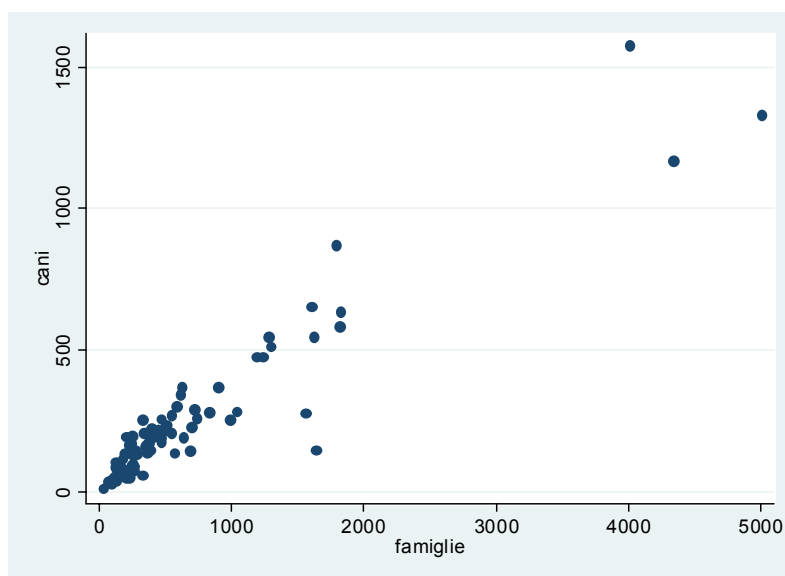


Figura 1. Relazione tra il numero di famiglie presenti in un comune ed il numero di cani conteggiati tramite censimento in un'area del torinese

## 2. Indagine telefonica

Il secondo metodo, basato su un'indagine telefonica a campione, ha permesso di stimare per la prima volta anche la dimensione della

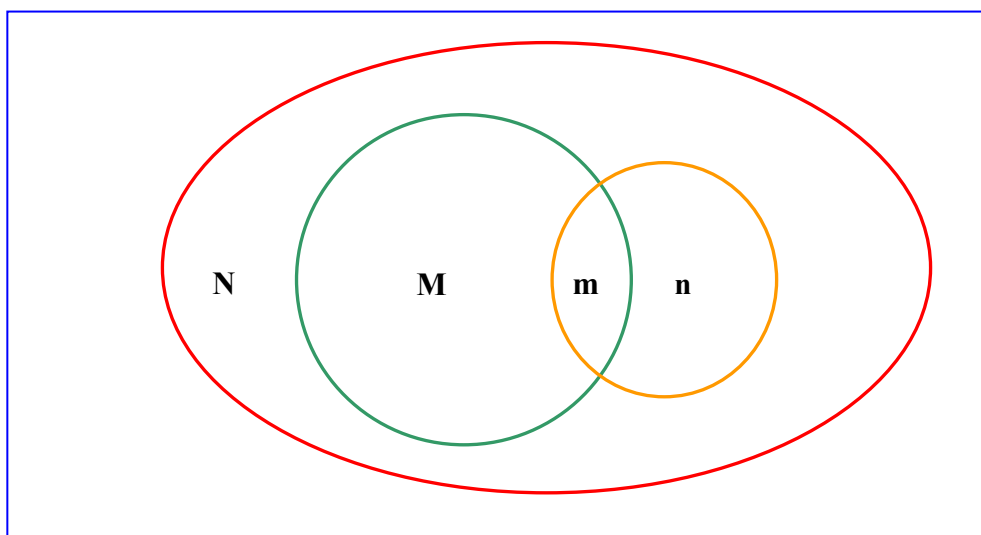
popolazione felina. Per raggiungere l'obiettivo ci si è avvalsi di un'indagine a campione sulla popolazione umana dell'area. Il Dipartimento di Studi Politici e Sociali della Facoltà di Scienze Politiche dell'Università degli Studi di Milano ha fornito un campione casuale di 515 utenze telefoniche, stratificato sulla base della dimensione dei comuni della zona. Al campione di famiglie sono state poste domande in merito all'eventuale possesso di animali domestici, al loro numero e caratteristiche (razza, età e sesso), all'iscrizione o meno all'anagrafe canina e all'utilizzo dei servizi veterinari. Le utenze occupate o che non davano risposta sono state richiamate per un minimo di 4 volte. Con il programma Epi Info è stato creato un apposito database per caricare i dati raccolti (figura 2). I dati dell'indagine sono stati successivamente analizzati con il software STATA e sono stati riportati all'intera popolazione dell'area. Inoltre è stato possibile determinare la struttura per sesso, razza ed età della popolazione animale presente sul territorio.

The screenshot shows the Epi Info software interface for data entry. The window title is "Make/Edit View: M1". The interface includes a menu bar (File, Edit, View, Insert, Format, Tools, Help), a toolbar, and a main data entry area. At the top, there is a "dati intervista" section with fields for "N°INT", "DATA", "COMUNE", and "N°TELEFONO". Below this is the "INFORMAZIONI SUI CANI" section, which includes a "CANI" dropdown, "NUMERO CANI", and "DOVE VIVE CN". The "informazioni anagrafiche" section contains a table for five dogs (CANE1 to CANE5), each with fields for "ETACN", "RAZZACN", "SEXCN", "MC-TATCN", and "COMCN". At the bottom, there are fields for "ALTRI CN" and "VISITE VETERINARIO". The footer of the window displays "Analyze Data", "Version 3.3.2", "February 9, 2005", and "Epi Info Website". The logo of the Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSVe) is also visible.

Figura 2.

### 3. metodo di cattura e ricattura

Il terzo metodo è stato utilizzato dal gruppo di ricerca per convalidare le stime ottenute con le prime due metodiche si è basato su un modello di cattura e ricattura. Nel progetto è stata utilizzata la variante di Chapman del metodo usando come dati di cattura quelli dell'anagrafe canina territoriale e come dati di ricattura un campione casuale estratto dall'archivio del Laboratorio di Istopatologia dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie. La dimensione del campione (350 esiti di neoplasie canine) è stata calcolata sulla base di una prevalenza attesa di cani non iscritti in anagrafe pari al 50% e fissando un errore tollerato pari al 5% (IC 95%). Di seguito viene illustrato lo schema riassuntivo del metodo cattura e ricattura:



N= popolazione canina dell'area di Vicenza e Venezia

M= dati dell'anagrafe informatizzata regionale (cattura)

n = dati del laboratorio di istopatologia (ricattura)

m = dati compresi in entrambe le fonti

Variante di Chapman per la determinazione della dimensione della popolazione canina complessiva delle province di Vicenza e Venezia:

$$N = (M + 1)(n + 1)/(m + 1) - 1$$

**Rilevazione dei casi tumorali incidenti (numeratore) nell'area prescelta**

E' stato attuato in via preliminare un censimento di tutte le strutture cliniche veterinarie presenti nel territorio delle province di Venezia e Vicenza. In collaborazione con gli Ordini professionali ed i Servizi veterinari delle ASL di competenza, sono stati organizzati incontri per presentare il progetto nel dettaglio ai veterinari liberi professionisti operanti nel territorio prescelto, i quali sono stati sensibilizzati alla segnalazione dei casi e all'esecuzione dei necessari prelievi bioptici. Sono stati inoltre sensibilizzati i liberi professionisti operanti nelle aree limitrofe a quella prescelta a segnalare i casi provenienti (per residenza) dall'area considerata. Per incentivare la partecipazione al progetto si è provveduto a fornire un servizio di diagnostica tumorale gratuita di cui gli ambulatori veterinari hanno potuto usufruire; inoltre, è stato anche distribuito il materiale necessario alla fissazione ed al trasporto dei campioni. E' stata allestita una scheda di accompagnamento dei campioni, per la raccolta dei dati di interesse relativi al segnalamento e comune di residenza dell'animale (allegato 1). E' stata inoltre predisposta una scheda da compilare ogni qualvolta il veterinario si fosse avvalso del servizio di un altro laboratorio d'analisi (allegato 2).

La raccolta dei casi è iniziata il 1 aprile 2005 ed è attualmente in corso. Nella presente studio sono stati considerati tutti i casi prelevati entro il 31/03/2008 (36 mesi di osservazione).

I campioni bioptici, fissati in formalina tamponata al 10%, una volta recapitati al laboratorio di Istopatologia dell'Istituto Zooprofilattico delle Venezie, sono stati routinariamente processati per l'allestimento del preparato istologico. La diagnosi istopatologica comprendeva una sezione descrittiva della neoplasia, attuata secondo i parametri dello European College of Veterinary Pathologists (ECVP), e la classificazione della neoplasia, secondo la più recente classificazione internazionale dei tumori degli animali domestici dell'OMS. Le neoplasie diagnosticate presso il



laboratorio stesso o riferite da altri laboratori di analisi sono state archiviate nel database. La medesima codifica ICD-O9 (Fritz *et al.*, 2000) utilizzata dai registri umani è stata adattata alle neoplasie degli animali domestici classificate secondo l'OMS, in modo da rendere confrontabili i dati non solo tra le diverse strutture diagnostiche veterinarie, ma anche con i registri tumori umani.

Presso il laboratorio di Istopatologia dell'IZSVe sono stati inoltre eseguiti esami citologici per la diagnosi delle neoplasie in fase pre-operatoria, oppure nel caso di neoplasie non sottoposte a prelievo chirurgico (leucemie, linfomi).

Gli animali deceduti o soppressi a causa di una malattia neoplastica sono stati sottoposti ad esame autoptico a cura del medico veterinario curante oppure presso una delle sezioni diagnostiche dell'IZSVe presenti nel territorio.

Sono state effettuate verifiche telefoniche periodiche (annuali) per valutare il grado di adesione al progetto da parte dei medici veterinari ed il loro grado di gradimento del servizio offerto.

**Determinazione dell'incidenza dei tumori: registro tumori di popolazione**

Presso l'IZSPLV (sede di Torino) è stato realizzato un database per l'archiviazione dei casi di tumore utilizzando il software EpiInfo: per ciascuno dei casi sottoposti ad esame (masse con sospetto diagnostico di tipo tumorale) sono state archiviate le seguenti informazioni: numero di protocollo assegnato dal laboratorio, numero progressivo entro il protocollo nel caso di più masse derivanti dal medesimo cane, età del cane, sesso, razza, comune di residenza, veterinario inviante, sede primaria del tumore e, sulla base del giudizio del patologo, tipo istologico e comportamento (benigno, maligno).

Infine sono stati calcolati i tassi di incidenza. Per il complesso dei tumori rispettivamente maligni e benigni sono stati calcolati: tasso grezzo, tasso specifico per sesso, età (in classi), razza (meticci vs. soggetti di razza pura). A questo scopo è stato utilizzato un foglio di calcolo (Excel) adottando come denominatori i dati aggregati relativi alla popolazione stimata nell'area considerata con l'aggiustamento descritto relativo alla proporzione della popolazione canina che effettivamente usufruisce dell'assistenza veterinaria. La registrazione è stata protratta per un periodo minimo di 36 mesi alla fine del quale sono stati determinati i tassi di incidenza. L'incidenza è stata espressa in termini di densità di incidenza (per 100.000 anni-cane a rischio).

## RISULTATI

### **Determinazione dei denominatori**

La regione Veneto dispone di un'anagrafe canina informatizzata che ha consentito un controllo dei dati presenti negli archivi cartacei e la conseguente eliminazione dei soggetti deceduti, ma ancora iscritti, mentre finora non è stato possibile disporre di elementi che permettessero una verifica della completezza della registrazione. La popolazione canina iscritta all'anagrafe risulta essere di 67.491 nella provincia di Venezia e di 94.636 in quella di Vicenza. Non erano invece disponibili dati ufficiali di consistenza della popolazione felina.

Nel progetto sono stati messi a confronto tre differenti metodi di stima della popolazione.

Con il primo metodo è stato messo a punto un modello di regressione basato su un censimento realizzato dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta sulla popolazione canina di un'area del Piemonte.

A partire da questo modello è stato determinato il numero di cani per comune nell'area delle province di Venezia e Vicenza, pari a 112.248 e 84.210 rispettivamente.

Con il secondo metodo, basato su un'indagine telefonica, sono state concluse 363 interviste complete (138 nella provincia di Venezia e 215 in quella di Vicenza). 148 utenze telefoniche non sono state utilizzate perché utenze commerciali o perché non hanno dato risposta. 10 delle utenze contattate hanno rifiutato di partecipare all'intervista. I dati acquisiti hanno permesso una stima della popolazione felina e canina con un errore del 5% (IC 95%). La tabella 2 riporta i risultati ottenuti con tale metodo. I dati dell'indagine, riportati all'intera popolazione dell'area, hanno inoltre consentito di determinare la struttura per sesso, razza (tabella 3) ed età

## RISULTATI

(figura 3) della popolazione animale presente sul territorio, dati essenziali per la successiva standardizzazione dei tassi d'incidenza e per poter effettuare confronti con altre aree.

Tabella 2	VENEZIA	VICENZA	TOTALE	I.C.
CANI	153703	142615	296318	+/-28250
GATTI	97589	117094	214683	+/-21755

Tabella 3	VENEZIA		VICENZA	
	CANI	GATTI	CANI	GATTI
MASCHI	57 %	46 %	37 %	45 %
FEMMINE	43 %	54 %	63 %	55 %
RAZZA PURA	39 %	5 %	45 %	8 %
INCROCI	61 %	95 %	55 %	92 %

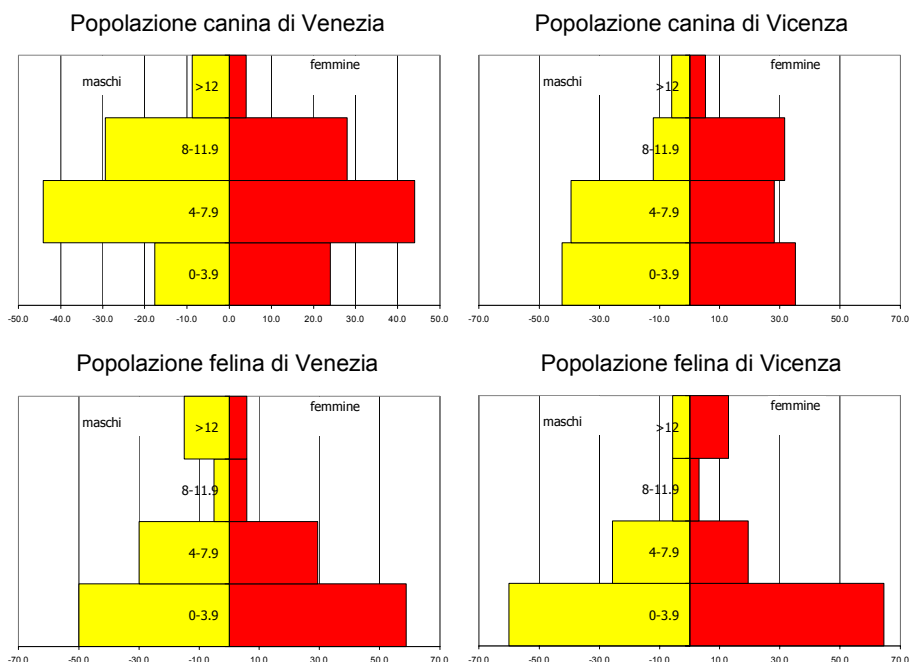


Figura 3. Struttura per sesso, razza ed età della popolazione a rischio.

Il terzo metodo è stato utilizzato dal gruppo di ricerca per convalidare le stime ottenute con le prime due metodiche. Nel progetto è stata utilizzata la variante di Chapman del metodo usando come dati di cattura quelli dell'anagrafe canina territoriale e come dati di ricattura quelli dell'archivio del Laboratorio Istopatologia dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie. La popolazione canina stimata nel territorio delle 2 province considerate è stata 383.626 (I.C. +/- 67490).

### **Numeratori e incidenza**

Nel periodo considerato sono state registrate 2509 neoplasie nella specie canina e 494 nella specie felina, confermate tutte con diagnosi istologica. In figura 4 è riportato l'andamento temporale dei conferimenti dei campioni biotipici al laboratorio di analisi, suddivisi per data di prelievo nei 36 mesi di osservazione.

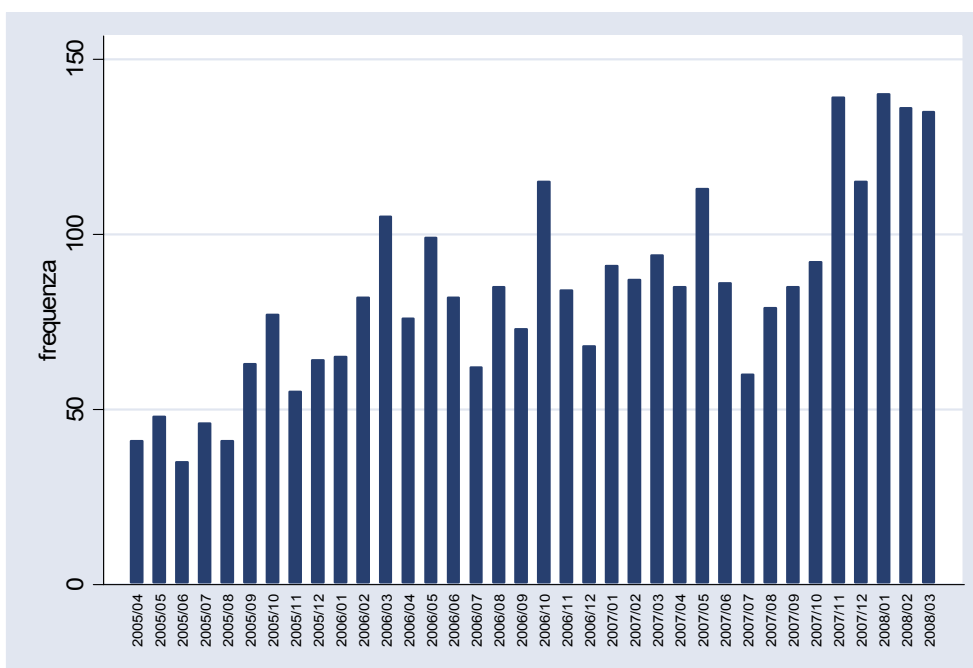


Figura 4. Andamento temporale del conferimento dei campioni al laboratorio di istopatologia

## RISULTATI

Le strutture veterinarie che hanno inviato i campioni diagnostici al laboratorio sono state 79 per la provincia di Venezia e 85 per quella di Vicenza. Le indagini telefoniche hanno evidenziato un buon grado di partecipazione e gradimento da parte dei veterinari coinvolti nel progetto. Le strutture veterinarie che non hanno inviato i campioni biotici al laboratorio comprendevano strutture piccole, che non attuano chirurgia ma la riferiscono ad altri colleghi, e strutture che hanno scelto di appoggiarsi ad altri laboratori diagnostici, ma che hanno acconsentito ad inviare report periodici delle neoplasie diagnosticate utilizzando l'apposita scheda fornita dal laboratorio.

La tabella 4 riporta il numero di neoplasie suddivise per provincia di residenza dei soggetti.

<b>Tabella 4</b>	<b>CANE</b>		<b>GATTO</b>	
	<b>VENEZIA</b>	<b>VICENZA</b>	<b>VENEZIA</b>	<b>VICENZA</b>
<b>TUMORI BENIGNI</b>	583	657	52	36
<b>TUMORI MALIGNI</b>	548	721	235	171
<b>TOTALE</b>	1131	1378	287	207

Nella specie canina le neoplasie più frequentemente riscontrate nei soggetti di sesso femminile sono state a carico della ghiandola mammaria (56,55%), della cute e dei tessuti molli sottocutanei (32,44%) e del tratto genitale (3,16%). Nei maschi i tumori più frequenti interessavano la cute ed i tessuti molli sottocutanei (64,28%), il tratto genitale (11,98%), la cavità orale (3,58) e il sistema linfatico (3,17).

Nella specie felina, la cute ed i tessuti molli sottocutanei erano le sedi più frequentemente interessate, sia nel maschio (68,45%) sia nella femmina (50,65), seguite dalla mammella nelle femmine (25,49%), la cavità orale ed il sistema linfatico. I dati più dettagliati riguardanti la frequenza della

## RISULTATI

neoplasie in funzione del distretto anatomico interessato sono riportati in tabella 5.

**Tabella 5. frequenza della neoplasie in funzione della sede anatomica (%)**

SEDE ANATOMICA	CANE		GATTO	
	FEMMINE	MASCHI	FEMMINE	MASCHI
CUTE E SOTTOCUTE	32,44	64,28	50,65	68,45
MAMMELLA	56,55	1,84	25,49	1,07
APP. GENITALE	3,16	11,98	0,65	0,53
APP. LINFATICO	1,61	3,17	3,27	3,21
CAVITÀ ORALE	1,41	3,58	3,59	3,21
APP. GASTRO-ENTERICO	0,94	4,09	2,61	3,21
FEGATO	0,13	0,51	1,31	4,28
POLMONE	0,13	0,20	2,61	2,14
APP. URINARIO	0,34	0,13	0,98	0,53

La frequenza delle neoplasie mammarie nella specie canina e felina rispettivamente, suddivise per tipologia istologica sono riportate nelle figure 5 e 6.

## RISULTATI

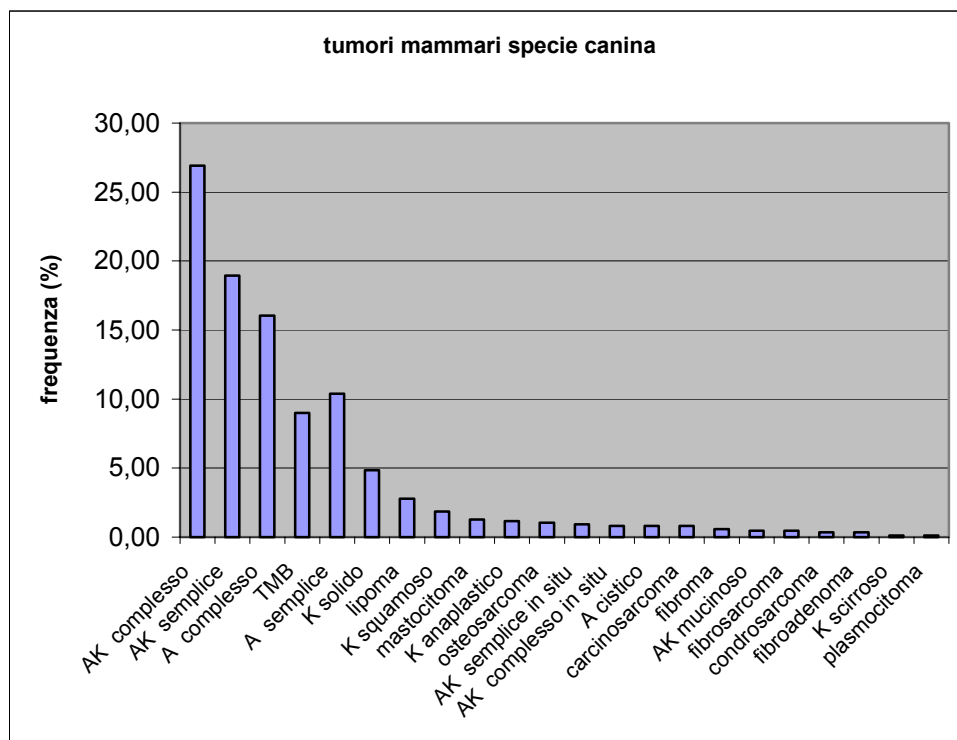


Figura 5

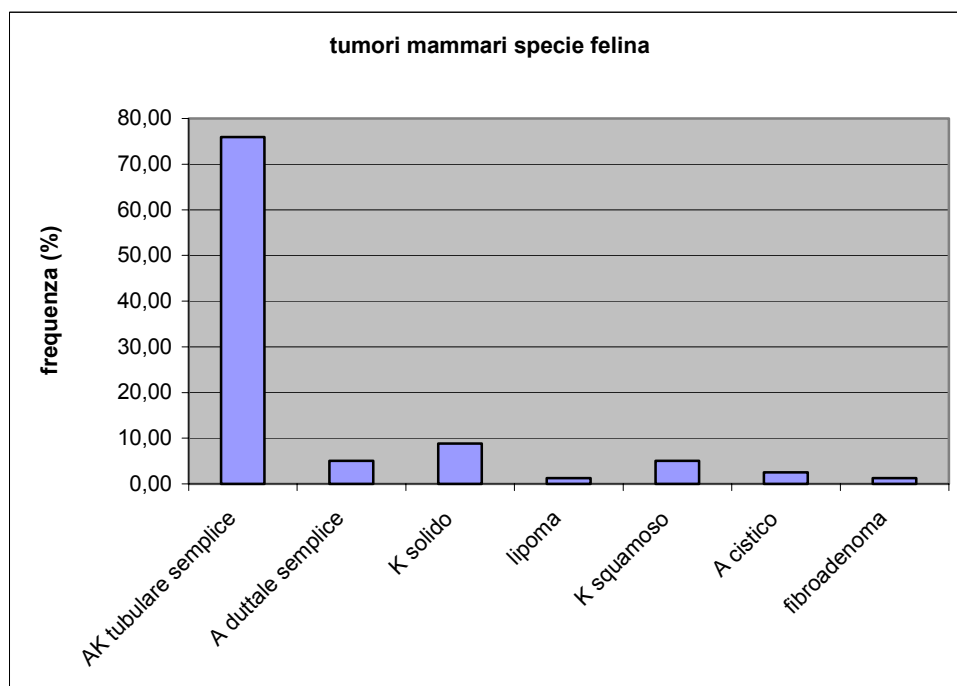


Figura 6



Per quanto riguarda la stima dell'incidenza della patologia neoplastica nell'area di studio considerata si è fatto riferimento ai dati ottenuti dall'indagine telefonica.

Nella popolazione canina presente nel territorio delle due province considerate, è stata stimata un'incidenza di 282,2 per 100.000 cani-anno (IR). L'IR dei tumori maligni è stata 142,8 contro 139,5 delle forme benigne. Nei soggetti di sesso femminile è stato calcolato un tasso di incidenza di 166,0 per le neoplasie maligne e di 153,3 per le forme benigne, mentre i soggetti di sesso maschile avevano un IR di 110,7 e 119,2 rispettivamente per le neoplasie maligne e benigne. I soggetti di razza pura dimostravano un tasso di incidenza di sviluppo di una forma neoplastica 2 volte maggiore rispetto ai soggetti meticci (357,3 contro 178,4, rispettivamente). Nella popolazione felina, il tasso di incidenza (IR) è risultato 76,7 in tutta l'area considerata. I tassi di incidenza delle neoplasie maligne e benigne sono risultati 63,0 e 13,7 rispettivamente. Nei soggetti di sesso femminile l'IR dei tumori maligni era 70,1 contro 16,9 delle forme benigne. Nei maschi, l'IR dei tumori maligni era 51,6 contro 9,8 delle forme benigne. L'IR delle neoplasie maligne era 168,3 nei soggetti di razza pura e 70,3 negli incroci, mentre non si sono osservate differenze significative nei tassi di incidenza dei tumori benigni tra soggetti di razza pura e incroci.

In tabella 6 vengono riportati i tassi di incidenza stratificati per età di insorgenza nella popolazione canina e felina.

I dati relativi all'incidenza delle neoplasie in funzione della provincia di residenza sono riportati in tabella 7.

## RISULTATI

<b>Tabella 6. tassi di incidenza per 100,000 cani-anno (IR) stratificati per fasce di età</b>						
<b>CANE</b>	<b>ETA' (ANNI)</b>	<b>TOTALE</b>	<b>FEMMINE</b>	<b>I.C.</b>	<b>MASCHI</b>	<b>I.C.</b>
	<4	19,9	15,1	14,72 - 15,55	23,1	22,59 - 23,71
	4-5.9	33,9	42,6	40,80 - 44,66	26,5	25,61 - 27,37
	6-7.9	121	147,4	141,63 - 153,60	91,6	87,61 - 95,88
	8-9.9	232,4	299,9	287,85 - 312,97	155,6	150,34 - 161,25
	>10	366,6	394,7	382,35 - 407,77	325,2	317,49 - 333,38
<b>GATTO</b>						
	<4	4,8	4,6	4,51 - 4,79	4,9	4,79 - 5,08
	4-5.9	19	30,9	29,50- 32,45	8,8	8,50 - 9,09
	6-7.9	26	17,8	17,34 - 18,27	41,1	40,05 - 42,20
	8-9.9	383,6	355,2	337,33 - 375,14	427,1	408,76 - 447,19
	>10	333,64	364,57	362,49 - 366,67	279,45	278,10 -280,81

<b>Tabella 7. tassi di incidenza (IR) suddivisi nelle province di Venezia e Vicenza</b>					
<b>VENEZIA</b>	<b>TUMORI</b>	<b>CANE</b>	<b>I.C.</b>	<b>GATTO</b>	<b>I.C.</b>
	MALIGNI	118,8	100,48 - 145,41	80,3	63,60 - 108,78
	BENIGNI	126,4	106,90 - 154,70	17,8	14,07 - 24,07
	TOTALE	245,3		98	
<b>VICENZA</b>	MALIGNI	168,5	141,83 - 207,59	48,7	62,56 - 39,84
	BENIGNI	153,6	129,24 - 189,16	10,2	8,39 - 13,17
	TOTALE	322,1		58,9	

Si può osservare che l'incidenza delle neoplasie maligne nella specie canina aumenta costantemente con l'aumentare dell'età in entrambi i sessi, con un andamento paragonabile nelle due province considerate (figure 7, 8). Sono stati inoltre calcolati i tassi di incidenza di alcune forme neoplastiche più frequenti, in funzione dell'età e del sesso (Figure 9-13).

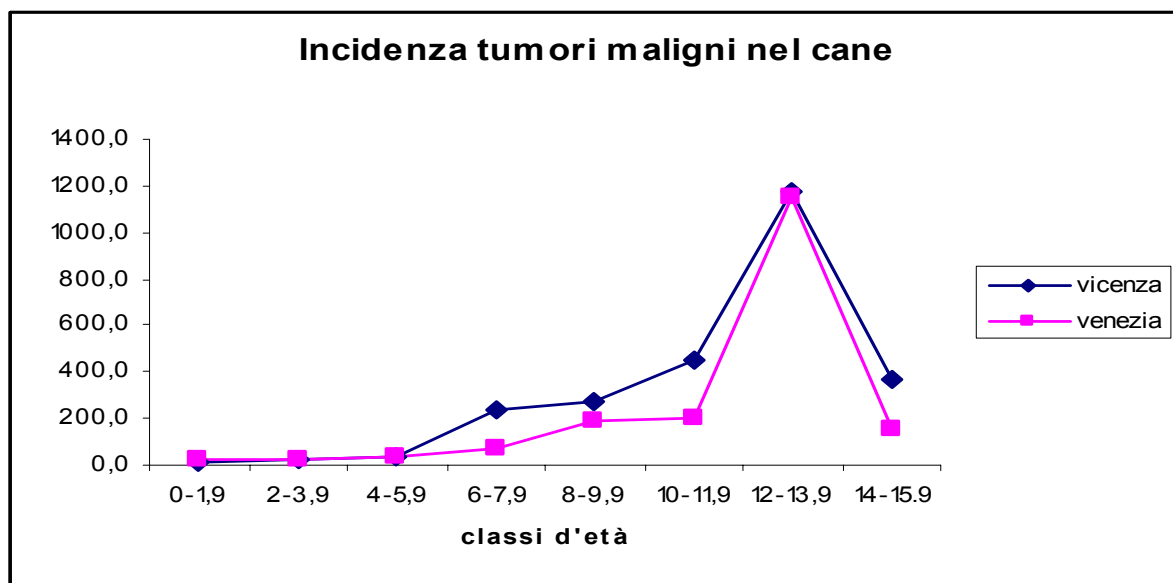


Figura 7

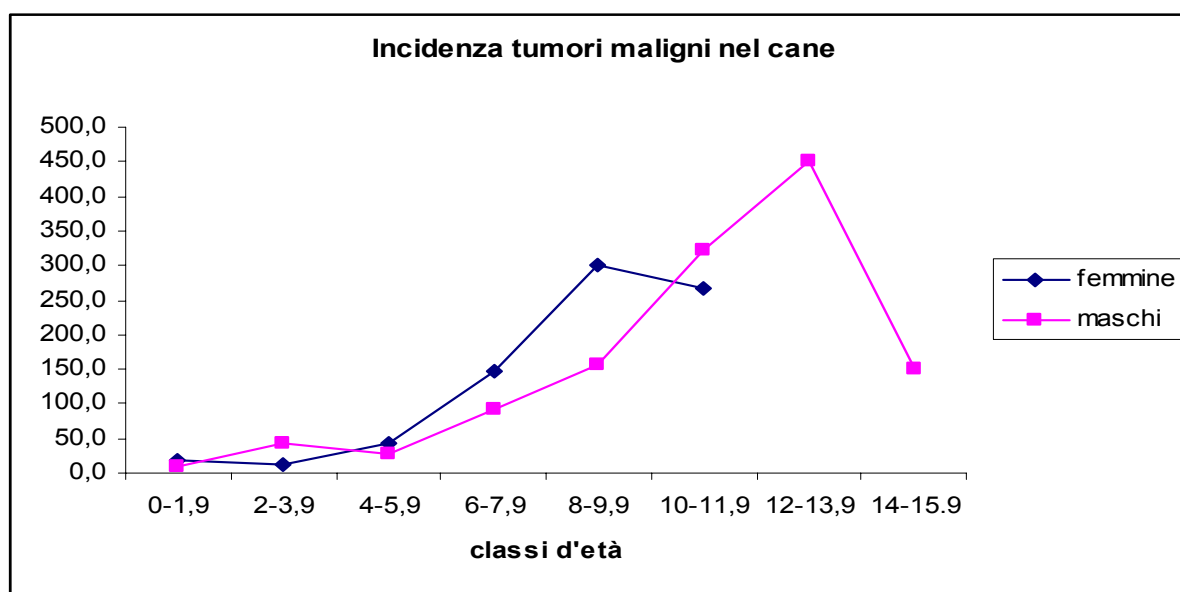


Figura 8

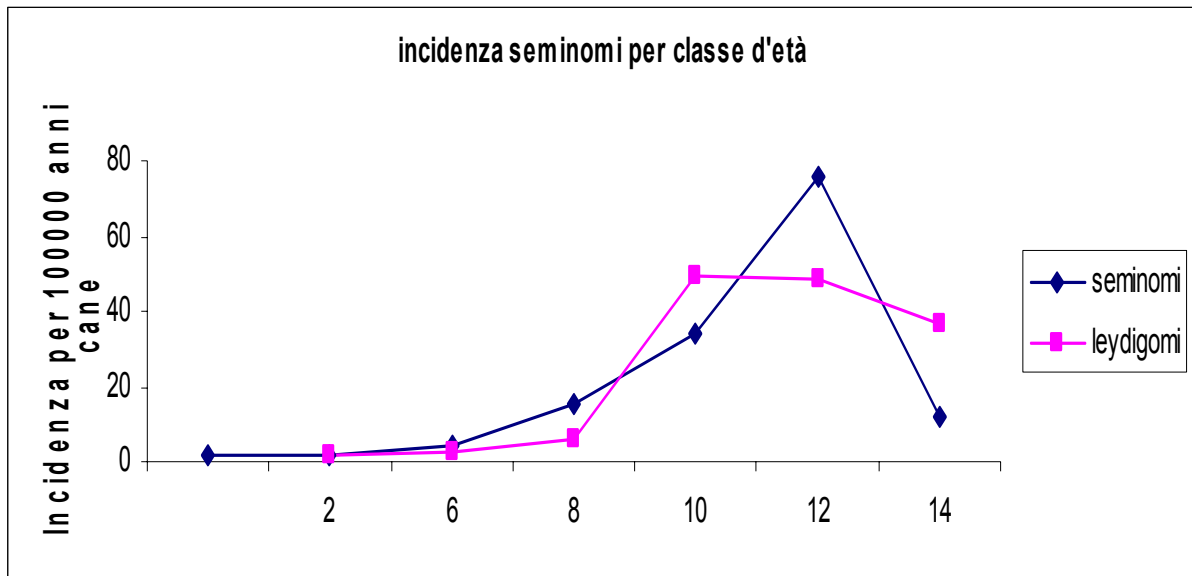


Figura 9

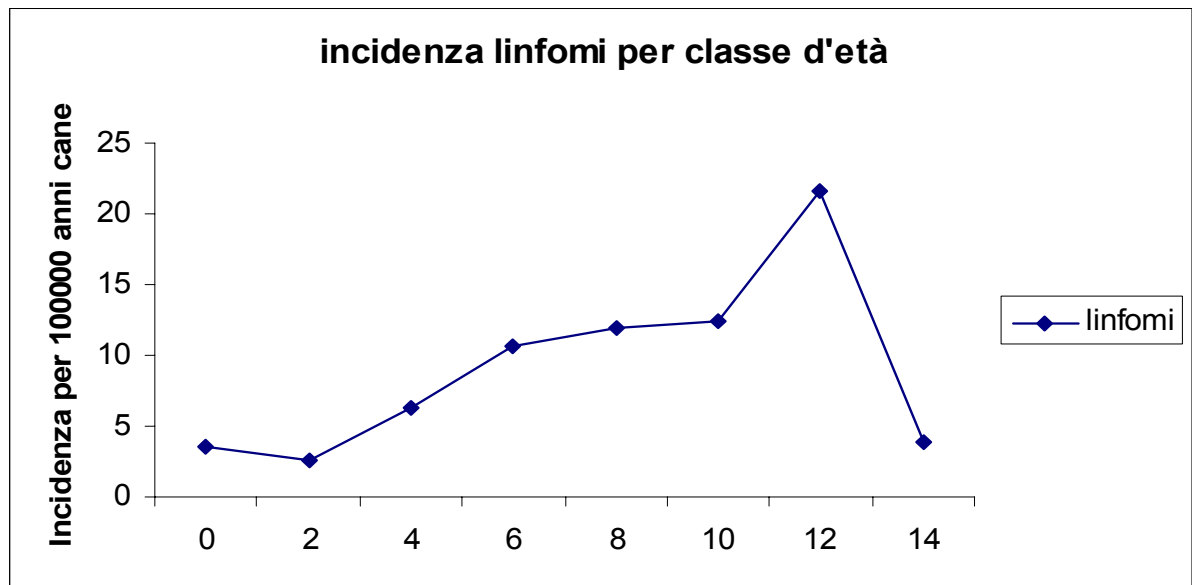


Figura 10

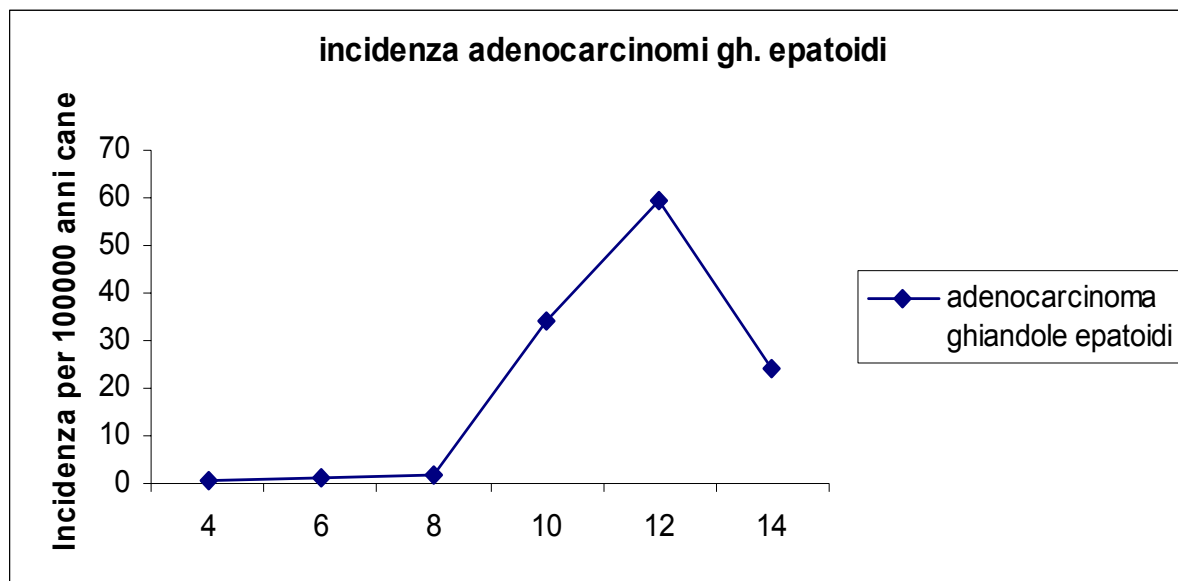


Figura 11

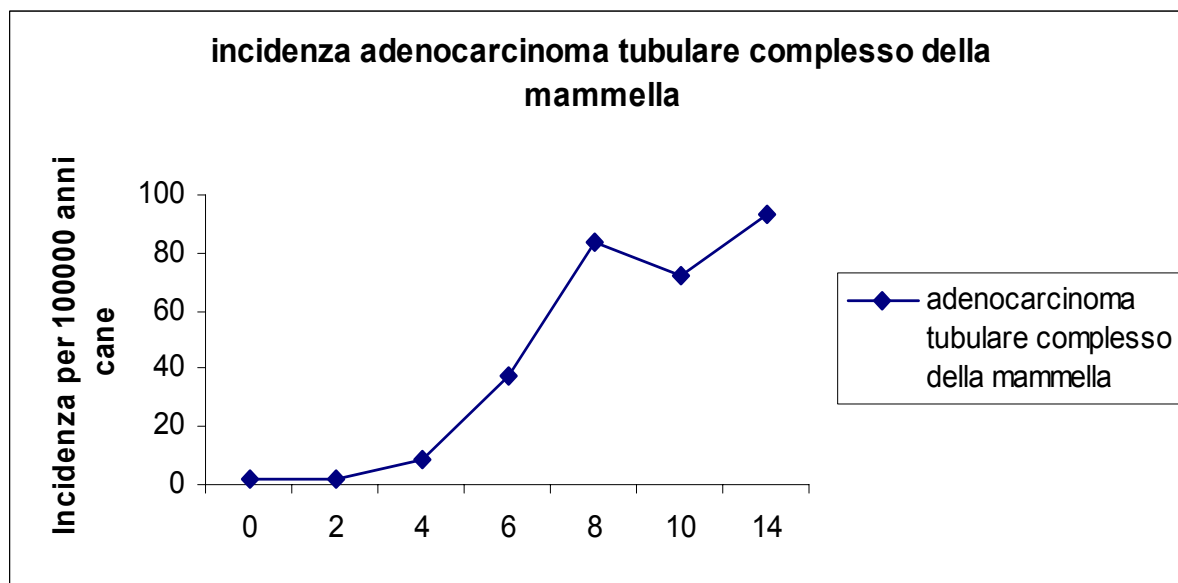


Figura 12

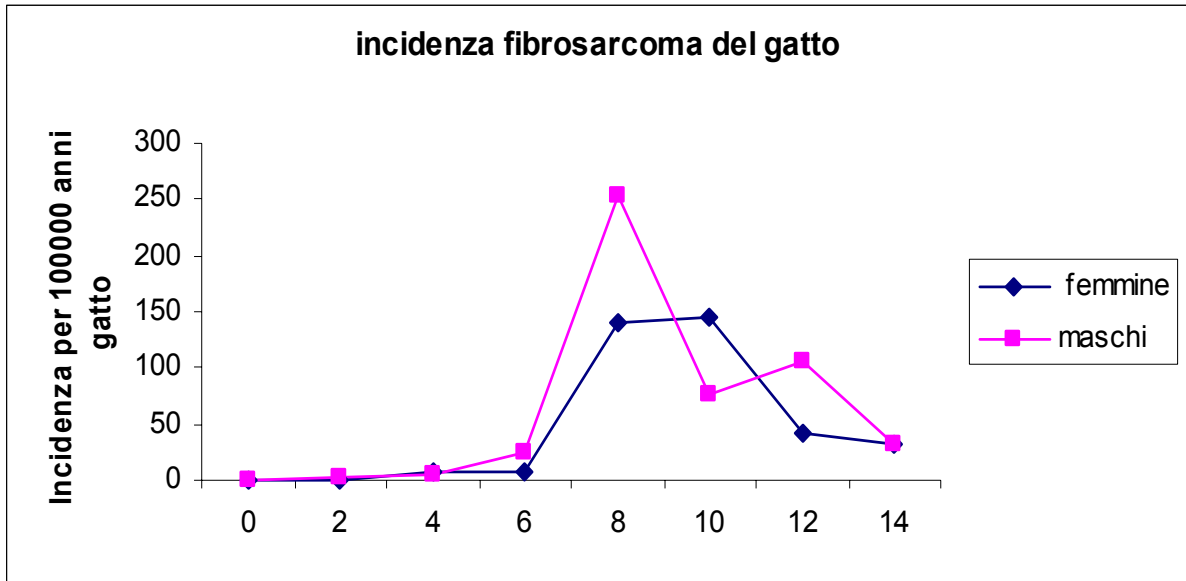


Figura 13

## DISCUSSIONE

L'oncologia veterinaria è una disciplina in rapida evoluzione sia per l'attenzione scientifica ad essa rivolta sia per la crescente richiesta di metodologie diagnostiche accurate e capaci di evidenziare la malattia in fase precoce. Inoltre, sempre più spesso alla terapia chirurgica sono affiancate terapie farmacologiche o radianti, in grado di allungare e migliorare l'aspettativa di vita dei pazienti oncologici.

Inoltre, gli animali da compagnia, condividendo lo stesso ambiente di vita dell'uomo, si sono rivelati ottimi modelli per lo studio del ruolo di diversi contaminanti ambientali nell'induzione della patologia neoplastica. Il cane, in particolare, presenta quadri neoplastici simili a quelli dell'uomo (ad esempio, mammella, vescica, tessuto linfatico), così come una simile risposta biologica ai carcinogeni. Anche i meccanismi coinvolti nell'induzione della neoplasia sembrano essere gli stessi. L'utilizzo di modelli di studio animale, consente di valutare l'insorgenza spontanea e il decorso neoplastico in tempi ridotti rispetto all'uomo, così come la risposta ad eventuali trattamenti terapeutici.

Numerosi studi sono diretti a indagare l'epidemiologia della patologia neoplastica negli animali domestici, al fine di valutarne l'incidenza, i tempi di sopravvivenza e l'efficacia o meno delle terapie attuate (Ru, 1994). Tuttavia, molti di questi studi non prevedono un approccio orientato allo studio di popolazione, per cui i risultati ottenuti sono difficilmente estrapolabili in un ambito più ampio di popolazione a rischio (Bronden *et al.*, 2007). Gli esempi di registri tumori veterinari sono pochi e spesso sono caratterizzati da brevi periodi di attività (Bronden *et al.*, 2007).

Il presente studio si basa sull'attuazione di un progetto pilota che aveva come obiettivo l'attivazione di un Registro Tumori Animali nelle province di Venezia e Vicenza, allo scopo di approfondire da un lato gli aspetti

epidemiologici e dall'altro la biologia delle neoplasie spontanee negli animali domestici.

Lo studio ha previsto come fasi principali la scelta dell'area di indagine, la raccolta della casistica e la stima della popolazione canina e felina presente nel territorio di indagine.

Entrambe le aree prescelte rientrano nel territorio di competenza dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, sono caratterizzate da un'elevata densità abitativa e presentano aree a differente tipologia ambientale, con aree a destinazione primariamente agricola ed altre ad elevata densità industriale. Uno degli scopi dello studio era infatti quello di rilevare eventuali differenze significative nei dati di incidenza e prevalenza della patologia neoplastica, in funzione del territorio (comune e provincia) di residenza dei soggetti affetti. Numerosi studi sono stati condotti in questo settore, valutando l'influenza di determinati agenti inquinanti sul rischio di sviluppo della patologia neoplastica. Lo sviluppo di linfoma nel cane, che presenta notevoli analogie con il linfoma non-Hodgkin's dell'uomo, è stato messo in relazione all'utilizzo di erbicidi e all'esposizione a campi elettromagnetici (Hayes *et al.*, 1991; Reif *et al.*, 1995). Gavazza *et al.* (2001) hanno valutato la relazione tra lo sviluppo di linfoma nel cane e l'utilizzo da parte dei proprietari di solventi e vernici, oppure la residenza in aree a forte concentrazione industriale. In entrambi i casi l'associazione era positiva e statisticamente significativa. Nel cane è stata inoltre evidenziata un'associazione significativa tra l'esposizione ad inquinanti ambientali nelle aree urbane e lo sviluppo di carcinomi tonsillari (Withers 1939; Reif e Cohen, 1971) così come i carcinomi dell'epitelio di transizione della vescica sono stati associati all'esposizione ad erbicidi ed insetticidi (Glickman *et al.*, 2004). Nel nostro studio, l'analisi dell'incidenza e della frequenza delle diverse forme neoplastiche registrate nell'arco di 36 mesi in funzione del comune di residenza dei soggetti colpiti, non ha evidenziato differenze significative tra le diverse aree geografiche e di conseguenza non è stato



possibile evidenziare fattori di rischio particolari all'insorgenza neoplastica nella popolazione canina e felina. Va tuttavia considerato che il periodo di studio è relativamente breve così come la casistica ancora limitata. Infatti le variazioni nel tempo dell'andamento delle malattie croniche, quali sono i tumori, sono lente a verificarsi e si possono osservare solo nell'arco di diversi anni. In prospettiva, un contributo prezioso fornito da un registro tumori animale potrebbe essere quello di evidenziare cambiamenti nella frequenza di alcune entità neoplastiche nell'arco di un tempo più lungo di osservazione e in diverse aree geografiche, fornendo indicazioni epidemiologiche sui fattori di rischio delle stesse.

La conoscenza dell'entità della popolazione degli animali domestici presenti sul territorio riveste un ruolo fondamentale nello studio di patologie di cui si vuol stimare l'incidenza e nell'utilizzo dell'animale come sentinella per la rilevazione di fattori di rischio comuni a uomo e animale (Porrello *et al.*, 2004). In campo veterinario la corretta stima della popolazione a rischio è una delle problematiche più importanti da risolvere per gli epidemiologi. Mentre i registri in campo umano possono fare riferimento a dati accurati derivanti dai censimenti di popolazione, quelli animali non possono contare su dati altrettanto affidabili. In Italia infatti il sistema di anagrafe canina non sempre viene regolarmente ed attivamente aggiornato, per cui non è raro che rimangano registrati cani già deceduti. Inoltre, è ancora presente una quota della popolazione canina non iscritta all'anagrafe. Per quanto riguarda la popolazione felina i dati sono ancora più incerti, poiché oltre ad avere poche informazioni sulle colonie, non si hanno a disposizione stime della popolazione domestica.

Nel presente studio sono stati valutati e confrontati 3 diversi sistemi statistici di stima. Con il primo metodo è stato messo a punto un modello di regressione basato su un censimento realizzato dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta sulla popolazione canina dell'area di Ivrea (Piemonte) (Baioni *et al.*, 2006). La possibilità di

esportare il modello ad altri contesti parte dall'assunto che il numero di cani presenti sul territorio considerato dipenda dalle variabili individuate come significative per i comuni sui quali è stato costruito il modello (in questo caso numero di famiglie e densità di abitanti) e offre il vantaggio di poter essere applicato a diverse aree del territorio italiano con caratteristiche ambientali simili alla zona su cui è stato costruito il modello.

Ha costituito invece uno svantaggio la mancanza di dati su comuni di ampia dimensione. La mediana dei comuni inseriti nel modello è infatti di 270 famiglie mentre quella dell'area veneta è di 2066 famiglie. Il modello inoltre, basandosi sul censimento effettuato in un'area di piccole dimensioni, può non tener conto di un'ampia gamma di caratteristiche territoriali diverse (es. presenza di grandi città, altopiani, zone di montagna). Entrambi questi aspetti possono condurre a una distorsione della stima della dimensione della popolazione (probabile sottostima).

Il secondo metodo, basato su un'indagine telefonica a campione, ha permesso di stimare la popolazione canina e, per la prima volta, quella felina, valutando anche la struttura e stratificazione delle popolazioni considerate (Baioni *et al.*, 2007). L'indagine telefonica è un metodo largamente utilizzato per la stima della popolazione, di cui è stata comprovata l'attendibilità (Walksberg, 1978; Lengerich *et al.*, 1992). Il terzo metodo è stato utilizzato dal gruppo di ricerca per convalidare le stime ottenute con le prime due metodiche. Nel progetto è stata utilizzata la variante di Chapman del metodo usando come dati di cattura quelli dell'anagrafe canina territoriale e come dati di ricattura quelli dell'archivio del Laboratorio Istopatologia dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie. Tuttavia l'esigua dimensione del campione utilizzato per la ricattura ha comportato un ampio intervallo di confidenza. Un limite all'applicazione di questo metodo è sicuramente la necessità di individuare una fonte di dati per la ricattura che rispetti le condizioni di indipendenza, stessa probabilità di cattura per ogni fonte ed appartenenza dei soggetti ad

una popolazione chiusa (Hook e Regal, 1995), presupposti in genere non condivisi dai dati raccolti da diverse fonti in ambito veterinario. Gli archivi dei laboratori di istopatologia ad esempio hanno spesso un bacino di utenza limitato e non omogeneo e non sempre dispongono dei dati necessari per la corretta identificazione dell'animale.

Un dato che emerge chiaramente è che qualunque metodo di stima venga adottato, la dimensione della popolazione canina fornita dal sistema anagrafico informatizzato risulta sottostimata. Alla luce di questi risultati e nella prospettiva di ottenere una verifica della completezza dei dati anagrafici regionali, il gruppo di ricerca procederà al perfezionamento dei metodi di stima utilizzati.

L'utilità e attendibilità dei dati di incidenza e prevalenza forniti da un registro tumori sono strettamente dipendenti dalla proporzione di casi che il registro è in grado di rilevare. Nel presente studio la raccolta della casistica è stata organizzata grazie alla collaborazione dei veterinari liberi professionisti presenti nel territorio, che hanno dimostrato interesse e buona partecipazione nei confronti del progetto. Per limitare la sottostima della casistica, in particolare delle neoplasie a carico degli organi interni, sono stati inclusi nella registrazione anche referti derivanti da indagini diagnostiche diverse dall'esame istopatologico e citologico, quali esami ecografici, risonanza magnetica e TAC. E' stata inoltre predisposta e distribuita ai veterinari una scheda per la comunicazione delle neoplasie diagnosticate presso altri laboratori diagnostici. Inoltre, grazie alla sensibilizzazione dei veterinari e considerato che il territorio di competenza dell'IZSVE include le regioni Veneto e Friuli Venezia Giulia e le province autonome di Trento e Bolzano, è stato possibile inserire nel database anche alcuni casi di neoplasia insorti in soggetti residenti nelle province di indagine ma diagnosticati presso ambulatori al di fuori delle province di Venezia e Vicenza. Infatti, una delle cause di sottostima della casistica è la possibilità che i proprietari si rivolgano a medici veterinari lontano dalla

propria area di residenza. Infine, la gratuità del servizio diagnostico fornito, sia istopatologico sia autoptico, ha permesso di registrare anche quei casi per cui i proprietari non volevano procedere alle indagini diagnostiche, per motivi di ordine economico o personale. Tuttavia, numerose sono state le segnalazioni da parte dei veterinari liberi professionisti, di mancato consenso all'attuazione di esami autoptici, anche in corso di sospetta patologia neoplastica.

L'analisi della frequenza delle diverse forme neoplastiche sia nel cane che nel gatto, ha evidenziato una netta prevalenza delle neoplasie mammarie e dei tessuti cutanei e sottocutanei. Questo è un dato che concorda con quello di altri registri tumori animali sia nazionali sia esteri (Merlo *et al.*, 2008; Arnesen *et al.*, 2000). L'elevato numero di tumori mammari e cutanei può essere in parte dovuto alla loro maggior visibilità e facilità di diagnosi, che non richiede l'impiego di indagini di approfondimento e strumentazioni specialistiche. L'elevata frequenza di neoplasie mammarie può in parte spiegare anche la maggior incidenza di patologia neoplastica riscontrata nei soggetti di sesso femminile.

I dati di incidenza derivanti dai 3 anni di registrazione vanno considerati con cautela, sia per il tempo relativamente breve di osservazione, sia per la necessità di confermare le stime di popolazione. Tuttavia emergono alcuni dati interessanti: il cane dimostra un tasso di incidenza di patologia neoplastica nettamente superiore rispetto alla specie felina; tuttavia nel cane le forme benigne sono rappresentate quanto quelle maligne, mentre nel gatto si osserva un rischio 4,6 volte superiore di sviluppo di una neoplasia maligna rispetto ad una forma benigna. Un altro dato notevole deriva dal confronto dei tassi di incidenza tra i soggetti di razza pura ed i meticci, con un rischio 2 volte superiore dei primi rispetto ai secondi, sia nel cane sia nel gatto.

Valutando l'incidenza delle neoplasie in funzione delle classi di età, si osserva una crescita costante dei tassi, con un picco nella classe dei soggetti

> 10 anni di età nel cane, e nel gruppo tra gli 8 ei 9,9 anni nel gatto. Questi dati sono in accordo con quelli del Registro Tumori del cane della città di Genova, recentemente pubblicati (Merlo *et al.*, 2008).

Per quanto riguarda l'incidenza di linfomi nella specie canina si osserva un progressivo aumento in funzione dell'età, con raggiungimento del picco nella classe di età dei 12 anni, senza significative differenze tra i due sessi. I cani di razza pura dimostrano un rischio 2 volte maggiore rispetto ai meticci di sviluppare una neoplasia maligna degli organi linfatici (I.C.: 1,39-3,96). Questi dati sono in accordo con quelli del registro dell'Alameda (1968) e le incidenze specifiche per classi di età riportate da Edwards *et al.*, (2003) nel registro inglese di una popolazione di cani assicurati. Nel Registro Tumori del cane della città di Genova, i linfomi non-Hodgkin's erano uno dei tumori più frequentemente diagnosticati, in particolare nei maschi (20%), con un picco di incidenza nella classe di età > 7-9 anni, diminuendo nei cani più vecchi (Merlo *et al.*, 2008).

Va comunque sottolineato che il confronto tra i dati di incidenza derivanti dai diversi registri deve tenere in considerazione la durata della registrazione e le metodologie attuate nelle diverse realtà per la stima dei numeratori e denominatori, entrambi fattori importanti che possono incidere sul calcolo delle incidenze. Per esempio, si può osservare che i dati di incidenza del registro tumori del cane di Genova cambiano notevolmente nel corso dello studio, passando da un IR di 76,6 nei maschi e 167,0 nelle femmine nei primi 4 anni di studio (1985-1989) ad un IR di 169,2 nei maschi e 312,0 nelle femmine nel periodo 2000-2002 (Merlo *et al.*, 2008).

In conclusione, il presente lavoro è stato condotto basandosi su un serio approccio epidemiologico allo studio dell'incidenza della patologia neoplastica spontanea nella popolazione canina e felina residente in un'area geografica della regione Veneto. Lo studio delle popolazioni ha evidenziato un'evidente carenza dei dati anagrafici ufficiali per quanto riguarda la specie canina e suggerisce la necessità di individuare azioni correttive al fine di

giungere ad un'esaustiva registrazione dei cani presenti sul territorio. Per quanto riguarda invece la specie felina, i dati prodotti sono gli unici disponibili sulla consistenza della popolazione dei soggetti di proprietà. I dati di incidenza dovranno essere raffinati e confermati mediante il proseguimento della raccolta della casistica e verifica della validità dei diversi metodi di stima della popolazione canina e felina presente sul territorio. E' in corso la raccolta dei dati di follow-up per alcune entità neoplastiche (linfoma, mastocitoma, emangiopericitoma) per l'attuazione di studi di sopravvivenza e di espressione genica, al fine di valutare la validità di alcuni biomarcatori prognostici.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Arnesen K. Registrering av nydannelser hos hund. *Norsk Veterinaertidskrift* 1990; **102**: 40-41.
2. Arnesen K, Gramlem H, Glattre E, Grandalen J, Moe L, Nordstoga K. Hundekreftregisteret i Norge 1990-1998. *Norsk Veterinaertidskrift* 2000; **112**; 137-147.
3. Baioni E, Leschiera M, Vicenti MC, et al: How to estimate a canine population? *Meeting of the Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine*, Exeter (UK), 2006.
4. Baioni E, Ru G, Vascellari M, Mutinelli F. L'incidenza delle neoplasie nei cani e nei gatti: una corretta stima delle popolazioni. *Workshop Nazionale di Epidemiologia Veterinaria 2007 "Epidemiologia veterinaria: nuovi strumenti per lo studio delle malattie"*. Istisan Congressi **07/C5**: p. 18.
5. Broenden LB. Dansk Veterinaert Cancer register (2006) <http://www.vetcancer.dk> (accessed 10 Novembre 2008)
6. Broenden LB, Flagstad A, Kristensen AT. Veterinary cancer registries in companion animal cancer: a review. *Vet Comp Oncol* 2007; **5**: 133-144.
7. Buck W. Animals as monitors of environmental quality. *Vet Hum Toxicol* 1979; **21**: 277-284.
8. Buiatti E, Cocconi E, Conti E, Falcini F, Zanetti R. Fonti dei dati, tecniche di registrazione, indicatori e popolazioni. In: Zanetti R., Crosignani P., Rosso S. (Eds.). *Il cancro in Italia, i dati di incidenza dei registri tumori. Volume secondo 1988-1992. Il pensiero scientifico editore, Roma, 1997: 11-28.*
9. Childs JE, Robinson LE, Sadek R, Madden A, Miranda ME, Miranda NL. Density estimates of rural dog populations and an assessment of

- marking methods during a rabies vaccination campaign in the Philippines. *Prev Vet Med* 1998; **33**: 207-218.
10. Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JLN. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J Small Anim Pract* 2002; **43**: 240-246.
  11. Dorn CR, Taylor DO, Schneider R, Hibbard HH, Klauber MR. Survey of animal neoplasm in Alameda and Contra Costa countries, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda country. *J Natl Cancer Inst* 1968; **40**: 307-318.
  12. dos Santos Silva I, (Ed.). Cancer epidemiology: principles and methods. International Agency for research on cancer, Lyon, 1999.
  13. Edwards DS, Henly WE, Harding EF, Dobson JM, Wood JLN. Breed incidence of lymphoma in a UK population of insured dogs. *Vet Comp Oncol* 2003; **1**: 200-206.
  14. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S (Eds.). International Classification of Diseases for Oncology, 3<sup>rd</sup> ed. Geneva, World Health Organization, 2000.
  15. Gafà L, Barchiarelli A, Ferretti S, Pannelli F, Simonato L, Viganò C. Fonti dei dati, tecniche di registrazione, indicatori e popolazioni. In: Zanetti R, Crosignani P, Rosso S. (Eds.). Il cancro in Italia, i dati di incidenza dei registri tumori. Volume secondo 1988-1992. Il pensiero scientifico editore, Roma, 1997: 11-28.
  16. Gavazza A, Presciuttini S, Barale R, Lubas G, Gugliucci B. Association between canine malignant lymphoma, living in industrial areas, and use of chemicals by dog owners. *J Vet Int Med* 2001; **15**: 190-195.
  17. Glickman LT, Raghavan M, Knapp DW, Bonney PL, Dawson MH. Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc* 2004; **224**: 1290-1297.



18. Guzzinati S, Spitale A. La rete dei registri tumori italiana (AIRT). *Epidemiol prev* 2004; **28**: 7-11.
19. Hayes HM, Tarone RE, Cantor KP, Jessen CR, McCurnin DM, Richardson RC. Case-control study of canine malignant lymphoma: positive association with dog owner's use of 2,4-dichlorophenoxyace acid herbicides. *J Natl Cancer Inst* 1991; **83**: 1226-1231.
20. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Exogenous hormones and the risk of cancer. In: Recent advances in cancer control. *Proceedings of the 6<sup>th</sup> Asia Pacific Cancer Conference*, Sendai, Japan, Amsterdam, Excerpta Medica, 1983; 73-85.
21. Hook EB, Regal RR. Capture-Recapture Methods in Epidemiology: Methods and Limitations. *Epidemiol Rev* 1995; **17**: 243-264.
22. Lengerich EJ, Teclaw RF, Mendlein JM, Mariolis P, Garbe PL. Pet populations in the catchment area of the Purdue Comparative Oncology Program. *J Am Vet Med Assoc* 1992; **200**: 51-56.
23. MacVean DW, Monlux AW, Anderson PS, Silberg SL, Roszel FJ. Frequency of canine and feline tumors in a defined population. *Vet Pathol* 1978; **15**: 700-715.
24. Merlo DF, Rossi L, Pellegrino C, Ceppi M, Cardellino U, Capurro C, Ratto A, Sambucco Pl, Sestito V, Tanara g, Bocchini V. Cancer Incidence in pet dogs: findings of the animal tumour registry of Genoa, Italy. *J Vet Int Med* 2008; **22**: 976-984.
25. Monsein DL. An overview of animal cancer registries in the United States and suggestions for improved applications. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian* 1991; **13**, 1139-1146.
26. Muir CS, Demaret E, Boyle P. The cancer registry in cancer control: an overview. *IARC Sci Publ* 1985; **66**:13-26.
27. Muir CS, Waterhouse J, Powell J, Whelan S (Eds.). Cancer Incidence in Five Continents, volume V. IARC Scientific Publications, Lyon, 1987.

28. Parkin DM, Muir CS. Comparability and quality of data. In: Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao GT, Ferlay J, Powell J (Eds.). Cancer incidence in five continents. IARC Scientific publications. Lyon, 45-73, 1992.
29. Pollock KH. Modelling capture, recapture, and removal statistics for estimation of demographic parameters for fish and wildlife populations: past, present, and future. *J Am Stat Ass* 1991; **86**: 225-238.
30. Porrello A, Cardelli P, Spugnini EP. Pet models in cancer research: general principles. *J Exp Clin Cancer Res* 2004; **23**: 181-193.
31. Reif JS, Lower KS, Ogilvie GK. Residential exposure to magnetic fields and risk of canine lymphoma. *Am J Epidemiol* 1995; **141**: 352-359.
32. Reif JS, Cohen D. The environmental distribution of canine respiratory tract neoplasms. *Arch Environ Health* 1971; **22**: 136-140.
33. Reif JS, Bruns C, Lower KS. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. *Am J Epidemiol* 1998; **147**: 488-492.
34. Ru G: Funzionamento e ruolo dei Registri Tumori. *Il Progresso Veterinario* 1994; **14**: 454-458.
35. Ruiz de Matos M, Goi Porto Alves MC, Reichmann MA, Dominguez MHS. Técnica Pasteur São Paulo para dimensionamento de população canina. *Cad. Saúde Pública* 2002; **18**: 1423-1428.
36. Terracini B, Zanetti R. A short history of pathology registries, with emphasis on cancer registries. *Soz. Praventivmed* 2003; **48**: 3-10.
37. van der Schalie WH, Gardner HS Jr, Bantle JA, De Rosa CT, Finch RA, Reif JS, Reuter RH, Backer LC, Burger J, Folmar LC, Stokes WS. Animals as sentinels of human health hazards of environmental chemicals. *Environ Health Perspect* 1999; **107**: 309-315.
38. Walksberg J. Sampling methods for random digit dialing. *J Am Stat Assoc* 1978; **74**: 40-46.

39. Withers FW. Squamous cell carcinoma of the tonsil in dog. *J Pathol Bact* 1939; **49**: 1429-1432.
40. World Health Organization histological classification of tumors of domestic animals. Second series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC.
41. Zanetti R, Crosignani P, Berrino F. Tecniche di registrazione. In: Zanetti R, Crosignani P. (Eds.), *Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei registri tumori 1983-1987*. Torino, 33-59, 1992.

## Allegato 1

### RICHIESTA ESAME ISTOLOGICO

VETERINARIO Dr.....  
 AMBULATORIO/CLINICA.....  
 Tel..... Fax.....

PROPRIETARIO .....VIA.....n°.....  
 COMUNE.....CAP.....Tel.....  
 RESIDENZA ANIMALE (se diversa).....

SPECIE.....RAZZA.....TAGLIA.....ETA'.....  
 DATA DI NASCITA.....NOME.....CHIP/TATUAGGIO.....  
 FEMMINA: intera  sterilizzata  MASCHIO intero  castrato

ORGANO	SEDE	DATA FISSAZIONE	DIMENSIONI (cm)	STADIO	RECIDIVA
A.....	.....	.....	.....	T <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B.....	.....	.....	.....	T <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C.....	.....	.....	.....	T <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D.....	.....	.....	.....	T <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

T: tumore primario; N: coinvolgimento linfonodale; M: metastasi

**TIPO PRELIEVO:** bioptico  chirurgico  autoptico  altro

**PRELIEVO CHIRURGICO:** totale  parziale  LINFONODI ASPORTATI sì  no

**VALUTAZIONE MARGINI:** no  sì  INDICATI CON: china  filo sutura

**MASTECTOMIA:** nodulectomia  m. regionale monolaterale  m. regionale bilaterale

OSSERVAZIONI.....  
 .....  
 .....

**ALTRI TUMORI:** no ; sì ; non so

DIAGNOSI.....DATA.....

DATA INVIO.....IL RICHIEDENTE.....

## Allegato 2

### REGISTRO TUMORI ANIMALI DELLE PROVINCE DI VENEZIA E VICENZA Scheda per la segnalazione di patologie neoplastiche sospette o già diagnosticate

<b>Veterinario</b> Nome e cognome ..... Tel. ....	
<b>Proprietario</b> Nome e cognome ..... Indirizzo .....	
Comune ..... Tel. ....	
<b>Animale</b> Nome .....	
N° tatuaggio .....	
Sesso	M <input type="checkbox"/> MC <input type="checkbox"/> Comune .....
	F <input type="checkbox"/> FS <input type="checkbox"/>
Data di nascita .....(almeno l'anno)	
Razza ..... Taglia: TOY <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> GRA <input type="checkbox"/> GIG <input type="checkbox"/>	

#### Esami utilizzati per la diagnosi o il sospetto di neoplasia

<input type="checkbox"/> <b>ISTOLOGICO</b> diagnosi..... laboratorio..... data diagnosi .....
<input type="checkbox"/> <b>CITOLOGICO</b> sospetto diagnostico ..... data .....
laboratorio.....
<input type="checkbox"/> <b>RADIOGRAFICO</b> sospetto diagnostico ..... data .....
<input type="checkbox"/> <b>ECOGRAFICO</b> sospetto diagnostico ..... data .....
<input type="checkbox"/> <b>EMATOCHIMICO</b> sospetto diagnostico ..... data .....
laboratorio.....
<input type="checkbox"/> <b>ENDOSCOPICO</b> sospetto diagnostico ..... data .....
<input type="checkbox"/> <b>ALTRO</b> ..... sospetto diagnostico ..... data .....

DIAGNOSI DEFINITIVA.....  
Data ..... Data diagnosi .....

.....  
Data ..... Firma del veterinario .....