

مطالعه‌ی مهم‌ترین تومورهای پوست در حیوانات اهلی

سمیه منزه هرسینی¹

(تاریخ دریافت 1394/8/2 تاریخ پذیرش 1394/10/15)

چکیده

پوست یکی از مهم‌ترین ارگان‌های بدن می‌باشد و هم‌چون سایر ارگان‌های بدن تحت تاثیر عوامل مختلف ممکن است دچار ضایعات توموری گردد. مهم‌ترین علامت‌های توموری شدن شامل: وجود برآمدگی‌های روی پوست، خونریزی از پوست و بهبود نیافتن زخم‌ها و نهایتاً آلوپسی یا بی‌مو شدن قسمتی از پوست است. بیشتر تومورها در جاتی از خوشخیمی تا بدخیمی را نشان می‌دهند. مشخص شد بدخیمی در اکثر تومور با درجه تمایز سلول‌ها ارتباط دارد به این ترتیب که هرچه سلول‌های توموری تمایز بیشتری داشته باشند، تومور درجه بدخیمی کمتری خواهد داشت و بالعکس هرچه سلول‌های توموری تمایز کمتری داشته باشند، درجه بدخیمی بیشتری خواهد داشت. در این مطالعه با استفاده از جستجوی الکترونیک مقالات از Pubmed و Google scholar استخراج شدند و مورد مطالعه قرار گرفتند. نهایتاً فهرستی از مهم‌ترین تومورهای پوست، مهم‌ترین گونه‌های حیوانی درگیر در حیوانات، چهره‌های بالینی و هیستوپاتولوژیک و درمان آنها ارائه شده است.

کلمات کلیدی: تومور پوستی، بدخیمی، پوست

مقدمه

برآمدگی‌های روی پوست: یکی از نشانه‌های تومور پوست در حیوانات به وجود آمدن برآمدگی‌ها یا ندول‌های بزرگ بر روی پوست حیوان است. آلوپسی یا بی‌مو شدن قسمتی از پوست: پس از مدتی قسمتی که توسط حیوان چنگ زده و گاز گرفته شده بی‌مو خواهد شد. خونریزی از پوست و بهبود نیافتن زخم‌ها: اگر متوجه شدید پوست حیوانی بسیار حساس است و با جزئی‌ترین آسیب‌ها خونریزی می‌کند و نیز دیر بهبود یافتن زخم‌ها نشانه دیگری از تومور پوست است. تغییر رنگ پوست: رنگ پوست حیواناتی که به تومور پوست دچارند تغییر می‌کند. مهم‌ترین تومورهای پوست در این مقاله به طور مختصر شرح داده شده‌اند (Mungall, 2001)

پوست یکی از مهم‌ترین ارگان‌های بدن می‌باشد. پوست اولین سد دفاعی را در مقابل عوامل بیماری‌زا و محیطی تشکیل می‌دهد. بنابراین همراه با ضمایم خود به سیستم محافظ نیز مرسوم گردیده است. پوست از دو لایه اصلی روپوست یا اپیدرم و میان پوست یا درم تشکیل شده است. بافت همبند شلی که در زیر درم قرار دارد زیرجلد نامیده می‌شود که حاوی فولیکول مو و غدد عرقی و سباسه می‌باشد (Bailey, 2004). پوست نیز هم چون سایر ارگان‌های بدن تحت تاثیر عوامل مختلف ممکن است دچار ضایعات توموری گردد. موها و پوست حیواناتی که به تومور پوست دچار هستند تغییراتی خواهد یافت که این تغییرات نشانه‌های تومور پوست هستند:

کارسینومای سلول‌های بازال

(Lorimier et al 2013). در بعضی از موارد چند توده مجزا وجود دارد. در این تومور زخم‌های اپیدرمی ایجاد می‌شود که در پوست و بافت زیرجلد نفوذ کرده‌اند. دو نوع کارسینومای سلول‌های بازال وجود دارد: (1) infiltrative و (2) clear cell. نوع اینفیلتراتیو رایج‌تر است و به صورت طناب‌ها و صفحه‌های کوچک دیده می‌شود که دارای سلول‌های بازوفیلی با هسته‌های هایپرکروماتیک و سیتوپلاسم کوچک هستند (Gross, 2005). هسته پلی‌مورفیسم کمی را نشان

کارسینومای سلول‌های بازال یک تومور اپیتلیالی با بدخیمی کم است. سلول‌های توموری از نظر مورفولوژیکی شبیه به سلول‌های طبیعی لایه‌ی بازال اپیدرم هستند. این تومور در گربه معمول، در سگ غیرمعمول و در سایر گونه‌ها نادر یا تعریف نشده است. سگ‌ها و گربه‌های بین 3 تا 14 سال به این تومور دچار می‌شوند. تفاوتی در درگیری جنس نر و ماده وجود ندارد؛ اما شیوع بیشتری در جنس مونث دارد. اغلب در سر و گردن بروز پیدا می‌کند (De

سیتوپلاسم گرانولار کم هستند. هسته تخم‌مرغی شکل با هستک نامشخص، و میزان میتوز متغییر دارند. موارد کمی از متاستاز در این تومور گزارش شده است و برداشت جراحی درمان انتخابی است (2013 Schaffer).

در اطراف بینی و لب‌ها، در بزها در پستان، در گوسفند در سر و گوش‌ها، و در سگ‌ها در سر و مناطق متعددی از بدن دیده می‌شوند. دوره‌ی رشد پاپیلوما به سه فاز تقسیم می‌شود: فاز رشد، فاز گسترش و فاز بهبود. فاز رشد با هیپرپلازی سلول‌های بازال، آکانتوز، هیپرکراتوز و پاراکراتوز، و ایجاد اینکلوزن بادی‌های خارج سلولی همراه است (2013 Gorino). فاز گسترش با آکانتوز، تورم سلولی و هیپرکراتوز و پاراکراتوز شناخته می‌شود. بسیاری از اینکلوزن بادی‌ها در سلول‌های متورم و تخریب شده در لایه سلولی گرانولار و لایه شاخی قرار می‌گیرند. فاز بهبود با هیپرپلازی ناچیز اپیدرمی، گسترش فیبروبلاست‌ها و رسوب کلاژن همراه با نفوذ لنفوسیت‌های T در محل اتصال اپیدرم-درم همراه است. پاپیلوما در اسب با هیپوپیگمنتیشن همراه است که به دلیل کاهش تعداد ملانوسیت‌ها در لایه بازال اتفاق می‌افتد (Knight, 2011). پاپیلوما دارای یک هسته از جنس استرومای پوستی است که اپی‌تلیوم در حال تکثیر را پشتیبانی

می‌دهد، اما میتوزها اغلب به شدت زیاد است. نکروز در مرکز طناب‌های مهاجم و جزایر توموری دیده می‌شود. در پاسخ به سلول‌های توموری اینفیلتراتیو یک افزایش فیبروبلاست پوستی وجود دارد. نوع clear cell کارسینومای سلول‌های بازال مهاجم است. سلول‌های مربوط به این تومور بزرگ‌تر و دارای یک

پاپیلوما

تومور پاپیلوما از آلودگی با یک نوع پاپیلوما ویروس ناشی می‌شود. تعداد زیادی از پاپیلوما ویروس‌ها شناسایی شده‌اند. هر گونه حیوانی می‌تواند به وسیله چندین پاپیلوما ویروس آلوده شود، هر سابتایپ ویروس اغلب به یک بافت ویژه تمایل دارد. پاپیلومای پوستی در اسب و در گاو معمول، در سگ، گربه، گوسفند و بز غیرمعمول، و در خوک نادر است. در بسیاری از گونه‌ها، به استثناء بز، حیوانات جوان بیشتر تحت تاثیر قرار می‌گیرند (2013 Bergvall)؛ در بزها، حیوانات ماده بالغ اغلب تحت تاثیر قرار می‌گیرند. مواردی از پاپیلومای مادرزادی در کره اسب‌ها، گوساله‌ها و بچه خوک‌ها گزارش شده است. تفاوتی در جنس نر و ماده در هیچ گونه‌ای وجود ندارد. پاپیلومای گاو به طور معمول در قسمت‌های خراشیده شده‌ی پوست که در آنجا ویروس‌ها می‌تواند وارد اپیدرم شود اتفاق می‌افتد (Medeiros and Gilda Costa, 2014). پاپیلوما در گاو اغلب چندکانونی است و در سر و گردن مشاهده می‌شود. در اسب‌ها تومور پاپیلوما

دارند کویلووسیت گفته می‌شوند. در لایه گرانولار سلول‌ها دارای دانه‌های کراتوهیالین بزرگتر از اندازه طبیعی به شکل گرد و یا اشکال زاویه دار هستند. تعداد اینکلوژن‌بادی‌های داخل سلولی از گونه‌ای به گونه‌ای دیگر متفاوت است، و در بعضی موارد هیچ موردی یافت نمی‌شود. درمان خود به خود عفونت پاپیلوما ویروس در گاو به وسیله‌ی پاسخ ایمنی با واسطه سلولی و جلوگیری از عفونت بعدی توسط آنتی‌بادی‌ها اتفاق می‌افتد (Munday, 2014).

فرورفتگی دارد که در مرکز آن کراتین تجمع می‌یابد. مرز تومور به خوبی مشخص است. ویژگی‌های هیستوپاتولوژیکی‌اش همانند پاپیلوما است، استرومای بافت همبند پوشیده شده با اپیدرم هیپرپلاستیک با گرانول‌های کراتوهیالین و کویلووسیت‌های بزرگ است. توده‌ها به کندی رشد می‌کنند و امکان برداشت با عمل جراحی هست (Rector and VanRanst, 2013).

می‌کند. مویرگ‌های درم اغلب متسع و متراکم شده‌اند. زمانی که عفونت باکتریایی ثانویه وجود دارد، مهاجرت نوتروفیل و اگزوسیتوز در درم و اپیدرم قابل مشاهده است. بسیاری از سلول‌هایی که در داخل لایه‌ی اسپینوزوم قرار دارند، دارای سیتوپلاسم بازوفیلیک هستند، که مربوط به کاهش تونوفیلان-های داخل سیتوپلاسمی است و یک اثر ویروسی سیتوپاتیک است (Lange and Favrot, 2011). همچنین دیده شده است که سلول‌های لایه شاخی هسته‌های پیکنوتیک غیر عادی و هاله دور هسته

پاپیلومای وارونه

پاپیلومای وارونه یک تومور خوشخیم اپیدرم است که ناشی از عفونت با پاپیلوما ویروس است. این تومور تنها در سگ گزارش شده است و بسیار نادر است. ضایعاتی با قطر 1-2 سانتی متر در داخل درم ایجاد می‌شود و با گسترش به بافت زیرجلدی اندازه ضایعات افزایش می‌یابد. این تومور یکسری منافذ کوچکی دارد که بر روی سطح پوست باز می‌شوند. در برش یک توده‌ی فلاسک مانند دیده می‌شود که به سمت داخل

اسکواموس سل کارسینوما

شواهدی از تهاجم از طریق غشای پایه را نشان نمی‌دهد. تومور با قرار گرفتن در معرض طولانی مدت

اسکواموس سل کارسینوما تومور بدخیم سلول‌های اپیدرمی است که در زمان ارزیابی هیستوپاتولوژیک،

هر چند حیوانات اخته به نظر می‌رسد بیشتر در معرض خطر باشند. مناطق مودار با پوست پیگمانته، از جمله تنه، دست و پا، سر و گردن، از محل‌های اصلی وقوع تومور است. ضایعات نامنظم و کمی متورم هستند. و اندازه‌ی تومور از 0/5 تا 3/0 سانتیمتر فرق می‌کند (Guaguere et al 1999).

اشعه ماوراء بنفش ایجاد می‌شود، اما در گربه ارتباط آن با پاپیلوما ذکر شده است. این تومور اغلب در گربه دیده می‌شود و یک مورد در سگ گزارش شده است. در گربه‌ها این بیماری احتمالاً به علت یک نوع آلودگی با ویروس پاپیلوما روی می‌دهد (Ravens, 2013). گربه‌ها در سنین میان سالی تا پیری بیشتر به آن مبتلا می‌شوند. هیچ تفاوت جنسیتی دیده نشده است،

هامار تومای عروقی اسکروتوم

همراه با تکثیر عروق در درم است. انشعابات عروقی از شریان‌های هیپرپلاستیک بزرگ با دیواره‌های عضلانی جدا شده‌اند و جوانه‌های مویرگی فراوان دیده می‌شود. هسته‌های سلول‌های اندوتلیالی گرد هستند. میتوزها نادر هستند. مناطق مویرگ‌های پرولیفراتیو می‌تواند شبیه همانژیوما یا همانژیوسارکوما باشد. تشخیص با مشاهده‌ی عروق با تنوع اندازه، سازمان‌یابی بد، با خصوصیات وریدها، شریانچه‌ها و مویرگ‌ها امکانپذیر است و آن را از همانژیوما یا همانژیوسارکوما متمایز می‌کند. برداشتن آن با جراحی اثر بخش است (Fadok, 1995).

بیشتر یک هامار تومای عروقی پرولیفراتیو است تا نئوپلاسم حقیقی و گاهی به غلط به دلیل رفتار و طبیعت این ضایعه توسط افراد ناآگاه همانژیوسارکوما تشخیص داده می‌شود. این ضایعه‌ی نادر در سگ با پوست اسکروتوم پیگمانته دیده شده است. بیشتر در میانسال‌ها ظاهر می‌شود و با گذشت زمان بزرگ می‌شود و پیشرفت می‌کند. در ابتدا ضایعه به صورت یک منطقه‌ای از تغییر رنگ پوست به قهوه‌ای و سیاه در اسکروتوم دیده می‌شود که به یک پلاک سفت تبدیل می‌شود (Scott and Miller, 2011). از نظر هیستولوژیکی محدوده‌ی کوچکی را اشغال می‌کند و

تومور ماست سل‌ها

ادم، نکروز و التهاب ثانویه اغلب در تومور ماستسلها دیده می‌شوند که وقتی شدید باشند می‌توانند سلول‌های نئوپلاستیک را ماسکه کنند. بیشتر گزارشات همبستگی بین درجه تمایز سلولی و رفتار بیولوژیکی را قائلند (Ginn, 2000).

اولسری شدن معده‌ای-دوازده ای گاهی همراه با تومور ماستسلها در سگ دیده می‌شود. تولید بیش از حد هیستامین توسط تومور باعث افزایش ترشح HCL در سلول‌های پرییتال می‌شود. تومورهای با تمایز بالا (درجه یک) شواهد کمی از عود مجدد بعد از برداشت جراحی دارد. تومورهای با تمایز پایین (درجه سه) بالاترین میزان متاستاز را دارند. عود بعد از برداشتن توسط جراحی در تومورهای درجه دو و سه نسبتاً معمول است زیرا احتمالاً این تومورها عمیق‌تر هستند و محدود شدگی کمتر، نکروز، ادم، خونریزی بیشتر، حاشیه‌های تومور را مبهم می‌کند. متاستاز در تمام موارد اول به عقده‌های لنفاوی ناحیه و سپس به ندرت به طحال و کبد است. درمان مطلوب تومور ماستسلها برداشتن توسط جراحی و پرتودرمانی با آجوانت است خصوصاً " برای تومورهایی که برداشت کامل آن غیرممکن است (Goldschmidt and Shofer, 1992).

تومور ماستسلها در گربه: تومور ماستسلها در گربه‌ها کمتر از سگ‌ها است. اکثراً در گربه‌های بالای

تومور ماستسلها در حیوانات اهلی بسیار رایج است. نئوپلاسم‌ها می‌توانند فوکال یا مولتی سنتریک باشند و گاهی احشاء داخلی مثل طحال، کبد و روده را درگیر می‌کنند. تومور ماستسلها در سگ: به صورت منفرد یا چندکانونی دیده می‌شوند. بیشتر در سگ‌های میانسال دیده می‌شود. مکان و رفتار بیولوژیکی آن در حیوانات مختلف متفاوت است اما شباهت‌ها بیشتر از تفاوت‌ها هستند (Romansk, 2007). در سگ پوست رایج‌ترین محل درگیری است اما تومور ماستسلها می‌توانند به روده، کبد، طحال و ... گسترش پیدا کنند. تومور ماستسلها تظاهرات بسیار مختلفی دارد. اما خیلی از آن‌ها قرمز، بدون مو، به صورت توده‌های ادماتوز یا پلاک‌ها هستند. اولسری شدن در تومورهای بزرگتر رایج است (Thompson, 2011).

بیشتر سلول‌های نئوپلاستیک در سگ شبیه ماستسلها هستند که تشخیص را راحت می‌کند. سلول‌ها گرد تا چندشکلی هستند؛ با هسته‌های گرد مرکزی یا تاحدودی خارج از مرکز و سیتوپلاسم صورتی روشن حاوی گرانول‌ها به رنگ خاکستری-آبی در رنگامیزی H&E که با رنگامیزی متاکروماتیک رنگ ارغوانی را به خود می‌گیرند. ائوزینوفیل‌ها اغلب در این تومور یافت می‌شوند و گاهی سلول‌های غالب هستند. بیشتر آن‌ها تجمعات محیطی وسیعی از ائوزینوفیل‌ها دارند که وقتی حاشیه‌های تومور ارزیابی می‌شود نباید به عنوان بخشی از تومور قلمداد شود. کلاژنولیز، اسکروز،

اینفیلتراسیون ائوزینوفیلها نادر است اما خوشه‌های پراکنده لنفوسیت‌های کوچک معمولاً در اطراف تومور دیده می‌شود. تومور ماست‌سل‌ها با تمایز کم نیز گاهی دیده می‌شوند که سلول‌های نئوپلاستیک به طور محدودی پلی‌مورفیسم دارند و هسته‌های سلولی بزرگ خارج از مرکز و میتوز فراوان دارند. این تومورها به نفوذ در عمق درم و زیرجلد تمایل دارند. جراحی فرم همراه با تمایز خوب معمولاً اثر بخش است. رفتار بیولوژیکی دو نوع دیگر نامشخص است. یک دسته از محققان عود شدید را گزارش کرده‌اند و به متاستاز احشایی در گربه ظنین شده‌اند اما مطالعات دیگر همبستگی بین تمایز و تهاجم را پیدا نکردند (McManus, 1999).

4 سال دیده می‌شود. تومورهای چندکانونی در گربه‌ها بیشتر است. تومور ماست‌سل‌ها معمولاً سخت، قهوه‌ای است و شامل پاپول‌ها، پلاک‌ها و ندول‌ها در پوست است. پوشش اپیدرمی آن صورتی و بدون مو است. وقتی تومور چندتایی داریم ممکن است خوشه‌ای باشند یا در تمام بدن منتشر باشد. اولسری شدن ممکن است در ضایعات بزرگتر دیده شود (Jaffe, 2000).

تومور ماست‌سل‌ها در گربه خوشخیم، سطحی، با محدوده کاملاً مشخص است و ضایعات از ورقه‌های سلولی یک فرم شبیه ماست‌سل‌های طبیعی تشکیل شده است. سلول‌های نئوپلاستیک پلی‌مورفیسم کم دارند یا اصلاً ندارند و میتوز وجود ندارد.

هیستوسیتومای پوستی

بسیار متنوع است و به سن ضایعه و درجه نکروز و عفونت ثانویه بستگی دارد. اینفیلتراسیون درمی سلول‌های چندشکلی و گرد منظم شده در طناب‌ها و ورقه‌ها وجود دارد. استروما کم است یا اصلاً وجود ندارند و ضمام پوستی محو شده‌اند. سلول‌ها از محل اتصال درم به اپیدرم به عمق درم و پانیکولوس توسعه پیدا می‌کنند. قسمت‌های عمیق‌تر نئوپلاسم باریک‌تر می‌شود و به تومور در بزرگنمایی کم شکل گوه مانند می‌دهد (Helie, 2013). سلول‌های نئوپلاستیک

هیستوسیتومای پوستی یک فرم لوکالیزه و خود محدود شونده است. این تومور خوشخیم است و در سگ‌ها بسیار رایج است. اکثراً در سگ‌های جوان‌تر از چهار ساله اتفاق می‌افتد. یک توده برجسته صاف صورتی پوشیده شده با پوست بدون مو است. اولسری آن شدن رایج است و به تشکیل ناف مرکزی منجر می‌شود. درصد کمی از سگ‌ها دچار هیستوسیتومای پوستی چندتایی به صورت همزمان می‌شوند (Affolter, 2006). ظاهر هیستولوژیکی این تومور

کنند. تومورهای قدیمی تر اغلب اولسردار هستند و مناطقی از نکرور در برخی از تومورهای مهاجم و در حاشیه‌های جانبی و عمقی آن‌ها وجود دارد. مطالعات اخیر نشان داده است که سلول‌های توموری در هیستوسیتوما یک ایمنوفنوتیپ سلول‌های لانگرهانس را دارند. تقریباً 35 درصد از این تومورها شدیداً لیزوزیم مثبت هستند. هیستوسیتوما را باید قبل تهاجم سریع برداشت کرد. اگر تماماً خارج شود درمان می‌شود. تومور گاهی عود می‌کنند (Moore, 2014).

شبه هیستوسیتوماها با هسته‌های لوبیایی شکل تا بیضوی و سیتوپلاسم ائوزینوفیلیک روشن هستند. اشکال میتوزی متعدّدند اما آتیپای هستک و فرم‌های چند هسته‌ای ندارند. در برخی از تومور خوشه‌های سلول‌های نئوپلاستیک داخل اپیدرم نفوذ می‌کنند. تجمعات متراکم لنفوسیت‌های بالغ و پلاسماسل‌ها معمولاً در پایه‌ی تومور دیده می‌شوند و یک قسمت از پاسخ‌های ایمنی میزبان هستند و به طور نسبی مسئول تهاجم به تومور هستند (Lester, 1993). در برخی از موارد این سلول‌های التهابی سلول‌های تومور هیستوسیتیک باقی مانده را محو می‌کنند.

ملانوما

بسیار بدخیم است. اما اگر در پلک و چشم به وجود آید معمولاً به شکل خوش خیم نمود می‌یابد. عمدتاً این تومور به شکل برجستگی‌هایی که سیاه‌رنگ است و در پوست یا مخاطات خود را نشان می‌دهد بروز می‌کند. در صورت مشاهده‌ی هرگونه تغییر رنگ پوستی و یا ایجاد برجستگی‌های پوستی تیره‌رنگ بر روی پوست بدن و یا مخاطات حیوان خود حتماً به دامپزشک مراجعه کنید (Feldman and Ettinger, 2000).

ملانوما رشد سلول‌های رنگدانه‌ای به نام ملانوسیت است. این سلول می‌تواند در پوست، چشم و دهان یافت شود. ملانوسیت‌ها رنگ دانه‌هایی قهوه‌ای به عنوان ملانین تولید می‌کنند. بنابراین تومورهای ملانوما اغلب به رنگ تیره است. ملانوما ممکن است خوش خیم و یا بدخیم باشد. اگر چه این عارضه بیشتر به عنوان تومور پوستی مطرح است اما در نقاط دیگر بدن مثل دهان و چشم هم ممکن است دیده شود. این تومور اگر در دهان یا لب سگ‌ها ایجاد شود اغلب

نتیجه گیری

اکثر تومورهای پوست در گونه‌ی سگ و در مرتبه بعدی در گربه یافت می‌شوند. بدخیمی در اکثر تومور با درجه تمایز سلول‌ها ارتباط دارد به این ترتیب که هرچه سلول‌های توموری تمایز بیشتری داشته باشند، درجه بدخیمی کمتری خواهد داشت و بالعکس هرچه سلول‌های توموری تمایز کمتری داشته باشند، درجه بدخیمی بیشتری خواهد داشت.

منابع

1. Affolter, V.K., Moore, P.F. (2006) Feline progressive histiocytosis. *Veterinary Pathology*;43:646-655.
2. Bailey, S.R. (2004) Current research and theories on the pathogenesis of acute laminitis in the horse. *Veterinary Journal*;167:129-142.
3. Bergvall, K.E. (2013) Sarcoids. *Veterinary Clinical North American Equine Pract*;29:657- 671 .
4. De Lorimier, L., Garrett, L.D. (2013) Neoplastic and non-neoplastic tumors. In: Miller WH, et al., editors. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th ed. St Louis: Elsevier, pp: 774-843.
5. Ettinger, S.J., and Feldman, E.C. (2000) *Textbook of veterinary internal medicine*. Vol 2, 5 th ed. W B saunders company, Philadelphia, USA, pp:1114-1118.
6. Fadok V.A. (1995) Overview of equine papular and nodular dermatoses. *Veterinary Clinical North American Equine Pract*,11:69-70.
7. Gilda Costa R.M., Medeiros, R. (2014) Bovine papillomavirus: opening new trends for comparative pathology. *Arch Virology*,159:191-198 .

8. Ginn, P.E. (2000) Immunohistochemical detection of p53 tumor-suppressor protein is a poor indicator of prognosis for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 37:33-39.
9. Goldschmidt, M.H., Shofer, F.S. (1992) Mast cell tumors. In: Goldschmidt MH, editor. *Skin Tumors of the Dog and Cat*. New York: Pergamon Press, pp: 231-251.
10. Gorino, A.C. (2013) Use of PCR to estimate the prevalence of *Equus caballus* papillomavirus in aural plaques in horses. *Veterinary Journal*, 197:903-904 .
11. Gross, T.L. (2005) Epithelial tumors. In: Gross TL, et al., editors. *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathological Diagnosis*. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell, pp: 562-603 .
12. Helie, P. (2013) Congenital cutaneous histiocytosis in a piglet. *Veterinary Pathology*, 51:812-815 .
13. Jaffe, M.H. (2000) Immunohistochemical and clinical evaluation of p53 in canine mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 37:40-46.
14. Knight, C.G. (2011) Equine penile squamous cell carcinomas are associated with the presence of equine papillomavirus type 2 DNA sequences. *Veterinary Pathology*, 48:1190-1194 .
15. Lange, C.E., Favrot, C. (2011) Canine papillomaviruses. *Veterinary Clinical Small Animals*, 41:1183-1195 .
16. Lester, G.D. (1993) Malignant histiocytosis in an Arabian filly. *Equine Veterinary Journal*, 25:471-473 .
17. McManus, P.M. (1999) Frequency and severity of mastocytosis in dogs with and without mast cell tumors: 120 cases (1995-1997). *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 215:355-357 .
18. Moore, P.F. (2014) A review of histiocytic disease of dogs and cats. *Veterinary Pathology*, 51:167-184.

19. Mungall, B.A. (2001) In vitro evidence for a bacterial pathogenesis of equine laminitis. *Veterinary Microbiology*, 79:209-223.
20. Ravens, P.A. (2013) Papillomavirus-associated multicentric squamous cell carcinoma in situ in a cat: an unusually extensive and progressive case with subsequent metastasis. *Veterinary Dermatology*, 24:642-645.
21. Rector, A., VanRanst, M. (2013) Animal papillomaviruses. *Virology*;445:213-223 .
22. Romansik, E.M. (2007) Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 44:335-341 .
23. Schaffer, P.A. (2013) Cutaneous neoplastic lesions of equids in the central United States and Canada: 3,351 biopsy specimens from 3,272 equids (2000-2010). *Jurnal of American Veterinary Medicine Associated*, 242:99-104 .
24. Scott, D.W., Miller, W.H. (2011) Neoplasms, cysts, hamartomas, and keratoses. In: Scott DW, Miller WH, editors. *Equine Dermatology*. 2nd ed. St Louis: Elsevier Saunders, pp:468-516.
25. Thompson, J.J. (2011) Canine subcutaneous mast cell tumor: characterization and prognostic indices. *Veterinary Pathology*;48:156-168.