

TUMORI DEL CAVO ORALE DEL CANE E DEL GATTO

Rappresentano rispettivamente il 6% e il 3% di tutte le neoplasie canine e feline.^{1,2} La tipologia neoplastica è molto ampia e ogni settore della bocca ne può risultrarne colpita. Nel cane dai tessuti molli derivano, in ordine di frequenza: melanoma maligno (MM), carcinoma squamoso (CS) e fibrosarcoma (FSA); si segnalano inoltre epulidi e papillomatosi orale. I tumori derivanti dai tessuti duri possono essere suddivisi in: derivanti dall'osso (osteosarcoma e, più raramente, altri sarcomi) e dai tessuti dentali (tumori c.d. odontogenici quali ameloblastoma, fibro-odontoma ameloblastico, odontoma, fibroameloblastoma e cisti dentigere). Si segnalano infine i tumori di più raro rilievo clinico. I maschi, specie in caso di CS tonsillare, MM e FSA, sono più colpiti delle femmine.¹ I tumori benigni in grado di infiltrare l'osso sono l'epulide acantomatosa e l'ameloblastoma; le forme maligne infiltrano tutte l'osso più o meno precocemente.

Nel gatto le neoplasie maligne includono CS e sarcomi e tutte infiltrano l'osso. I tumori benigni, comprese le epulidi, sono rari.

EPULIDI

Originano dal legamento periodontale, sono benigne e classificate come: 1) fibromatosa (Fig. 1), 2) ossificante (Fig. 2), 3) acantomatosa (EA) (Figg. 3A e B) e 4) a cellule giganti.¹ Per quanto benigne, tutte le epulidi possono recidivare se non opportunamente trattate; comunque, solo l'EA è occasionalmente le epulidi ossificanti a larga base di impianto richiedono l'asportazione anche dell'osso sottostante (escissione "en bloc") (Figg. 4A-D). Nell'EA, che predilige la parte rostrale della due arcate dentarie (Fig. 3A e 5), l'osso appare radiograficamente coinvolto. In alternativa alla chirurgia può essere proposta la radioterapia (tasso di controllo in almeno il 90% dei casi) ma, fino al 10% delle AE e soprattutto se si è fatto uso di apparecchi ad ortovoltaggio (oggi solo raramente ancora utilizzati), oltre alla necrosi ossea radioindotta, è possibile in un tempo variabile lo sviluppo nella parte irradiata di sarcomi o, più raramente, di carcinomi.^{5,6} Si segnala infine la possibilità di trattamento mediante iniezione locale di bleomicina.^{5,2}

I boxer, ma anche altri brachicefali e, occasionalmente, anche soggetti di altre razze, possono sviluppare epulidi multiple interpretabili anche come iperplasia gengivale diffusa (Fig. 6). In tali casi è ipotizzabile una predisposizione famigliare. Le lesioni sono citoridotte chirurgicamente solo nel caso in cui queste interferiscano con l'assunzione del cibo e la masticazione. Nel gatto, nel quale non è riportata l'EA, le epulidi sono estremamente rare e spesso sono multiple (Fig. 7) e, nel 50% dei casi, si rilevano in soggetti di meno di 3 anni.¹

MELANOMA MALIGNO (MM)

Rappresenta il 30-40% dei tumori maligni del cavo orale del cane.^{1,2} Ne sono soprattutto predisposti soggetti di piccola taglia ma anche Chow chow e altri cani di taglia grande (ma in misura minore) a intensa pigmentazione mucosa e di oltre 10-11 anni di età.^{1,7,8} Sembra prevalere nei maschi. Può originare in ogni punto della cavità orale, comprese le tonsille (Fig. 8); quello gengivale è più frequente a livello dei premolari inferiori (Figg. 9A-C) o dei molari superiori (Fig. 10). E' spesso ulcerato, facilmente sanguinante e necrotico (alitosi); alcuni si presentano in forma peduncolata o con base di impianto limitata, specie a livello di guancia o giunzione mucocutanea (Fig. 11A,B). Il grado di pigmentazione (melanotico, parzialmente melanotico o amelanotico - Figg. 11 e 12) non rappresenta un parametro prognostico (). Le forme amelanotiche, comunque,

Dip.di Patologia animale 7/9/10 19.38

Commenta [1]: RIQUADRO A PARTE

Una classificazione alternativa include nel termine "fibroma odontogenico periferico" l'epulide fibromatosa e quella ossificante, quest'ultima a diverso grado di mineralizzazione; l'EA è invece ascritta al carcinoma a cellule basali, localmente aggressivo (tale termine include anche l'adamantinoma della vecchia nomenclatura).^{3,4}

sono più difficili da riconoscere istologicamente ed è spesso emessa diagnosi di tumore indifferenziato o anaplastico o, addirittura, di tumore epiteliale.¹ L'immunohistochimica (Melan A) può essere di aiuto ma nelle forme indifferenziate il problema permane.⁸ Il tasso di crescita della neoplasia è elevato, con precoce invasione ossea locale (aumento di mobilità e perdita di denti); alto è anche il tasso metastatico (linfonodi regionali omolaterali fino al 70-80% dei casi, già in presentazione, anche bilateralmente in caso di localizzazione aborale; infine, a polmoni e altri organi) (Figg. 13-15).¹ La metastatizzazione appare soprattutto condizionata da sede, dimensioni e stadio clinico.^{1,9,10} I fattori prognostici da considerare sono: dimensioni (oltre 2 cm o 8cm³), localizzazione (prognosi lievemente più favorevole per i MM rostrali dell'arcata inferiore o aborali di quella superiore) e indice mitotico (< o > 3 mitosi a forte ingrandimento). I MM peduncolati, al pari di quelli a sviluppo linguale (terzo aborale – Fig. 16) o sul labbro (Fig. 11), sembrano caratterizzati da indice metastatico più ridotto.¹ L'unica opzione realmente curativa consiste, quando possibile, nell'escissione "en bloc", da eseguirsi in casi selezionati (dimensioni ridotte e linfonodi regionali negativi o metastatici solo alla prima stazione). L'associazione con i trattamenti adiuvanti classici (radioterapia, chemioterapia – per lo più cisplatino o carboplatino), anche se migliora il controllo locale della neoplasia fino ad un 75% dei casi, consente una sopravvivenza ad 1 anno in non oltre il 30% dei casi.^{1,11-23} Risultati promettenti sono stati recentemente raggiunti con l'immunoterapia. Nel gatto il MM orale è rarissimo ma il suo comportamento biologico-clinico è simile a quello rilevato nel cane.

CARCINOMA QUAMOSO (CS)

CANE. E' il secondo tumore maligno più frequente. Si sviluppa più spesso in soggetti di taglia medio-grande, in media di 8-10 anni, ma è possibile rilevarlo anche in soggetti più giovani, senza predisposizione di sesso o razza. Può originare in ogni parte della cavità orale, comprese le tonsille. Per quello gengivale non pare sussista alcuna correlazione fra patologie parodontali e sviluppo tumorale; quello tonsillare è invece più frequente nei soggetti che vivono in aree urbane.¹ E' friabile e di aspetto nodulare, a cavolfiore o a placca e presenta frequentemente aree necrotiche e ulcerate (Figg. 17). Infiltrazione ossea è rilevabile in circa il 75% dei casi; ne consegue un aumento di mobilità sino alla caduta di uno o più denti (Figg. 18). Se lo sviluppo è a livello della parte rostrale del cavo orale (Fig. 18A) è caratterizzato da comportamento meno aggressivo (metastasi ai linfonodi regionali nel 5-10% dei casi, 3% ai polmoni): questo implica che la resezione "en bloc" può esitare in un alto tasso di sopravvivenza a 1 anno (fino al 90% secondo alcuni studi).¹ Al contrario, le localizzazioni più aborali sono contraddistinte da prognosi meno favorevole con possibilità di metastatizzazione più precoce (fino all'90% dei casi in prima presentazione per le localizzazioni linguali (Figg. 19 e 64) e tonsillari (Figg. 20).^{1,8} Le altre localizzazioni sono caratterizzate da prognosi "intermedia" dipendente da localizzazione, dimensioni, grado di invasione e metastatizzazione regionale. La radioterapia, essendo il CS particolarmente radiosensibile, può essere proposta nei casi inoperabili a scopo palliativo. Il successo della chemioterapia è controverso visto che il tasso metastatico è in genere non elevato; alcuni studi indicano comunque la sua possibile utilità in CS non tonsillari, anche in associazione a farmaci anti-Cox2 come il proxicam.^{22,28} Questa associazione è comunque molto nefrotossica.

GATTO. Il CS è il tumore orale più comune in questa specie (70%) dove sembra sussistere un rischio correlato all'uso di collari antipulci, fumo di sigaretta ed alimentazione a base di scatolette (in particolare a base di pesce).²⁹ I gatti colpiti sono in genere di oltre 10 anni di età. Può originare in qualsiasi punto del cavo orale ma la localizzazione tonsillare è rara. Il suo comportamento è simile al CS canino ma l'invasione locale, spesso in forma di ampie e profonde ulcerazioni, è molto più intensa (tumore e infezione secondaria) (Figg. 21), come rilevato radiograficamente nella maggior parte dei casi già in prima valutazione, specie a livello mandibolare dove si assiste spesso

Dip. di Patologia animale 29/8/10 07.44

Commenta [2]: RIAQUADRO A PARTE

Un vaccino (genetico a DNA) di recente ideazione, in particolare, è sembrato in grado di prolungare la sopravvivenza dei soggetti colpiti, specie se il trattamento è associato ad altre procedure quali chirurgia o radioterapia finalizzate a ridurre la malattia a livello microscopico.²⁴⁻²⁷

Dip. di Patologia animale 7/9/10 19.45

Commenta [3]: Riquadro a parte:

La localizzazione linguale è in genere a livello della parte dorsale dell'organo, bilateralmente o sul piano sagittale mediano, nei due terzi rostrali (Figg. 19) (nel cane il MM linguale predilige invece il terzo aborale dell'organo – Fig. 8). Solo in taluni casi è possibile prospettare una resezione a livello della lingua tale da consentire un prolungamento ragionevole della sopravvivenza e una funzionalità accettabile (Figg. 64).

Dip. di Patologia animale 7/9/10 19.46

Commenta [4]: Riquadro a parte:

In caso di localizzazione tonsillare il primo segno può essere spesso la linfadenopatia a livello del collo (Fig. 20B) e, fino ad un 20% dei casi, sono presenti anche metastasi polmonari. All'ispezione del cavo orale solo una tonsilla può apparire macroscopicamente colpita; la controlaterale lo può comunque essere anche se solo a livello microscopico. Il tasso di sopravvivenza a 1 anno dopo tonsillectomia bilaterale, radioterapia e chemioterapia è meno del 10%.¹

ad un'intensa reazione periostale (fino a simulare un sarcoma osseo – Figg. 22). La vasta distruzione tissutale pregiudica quasi sempre la possibilità di escissione chirurgica. L'ulcerazione può essere assente nel CS "intralveolare", molto raro e che origina forse dalla lamina dentale. In letteratura è segnalata la possibilità di ipercalcemia paraneoplastica.³⁰ Se la chirurgia non è un'opzione realistica (e ciò accade spesso), può essere preso in considerazione il controllo locale del tumore mediante radioterapia. Questo non è però possibile in caso di localizzazione del CS a livello della base della lingua (Fig. 23), e oggi purtroppo, in questo caso, non è proponibile alcun trattamento realmente efficace; in casi eccezionali (localizzazione favorevole) è comunque possibile la resezione chirurgica.

FIBROSARCOMA

Rappresenta il 10-20% di tutte le neoplasie orali maligne del cane (dopo MM e SCC) ed è secondo in frequenza nel gatto.¹ L'età media dei cani colpiti è di 7 anni ma un 25% circa dei soggetti ha meno di 5 anni. Prevale nei cani maschi dolicocefali di taglia grande. Può svilupparsi a livello di gengive, palato duro, lingua e mucosa labiale. La forma gengivale è più spesso localizzata a livello dell'arcata superiore, fra canino e quarto premolare (Figg. 24); in quella inferiore è generalmente più rostrale (Figg. 25). Appare come lesione lardacea solida rosata, a crescita lenta e compatta e solo occasionalmente ulcerata. Talvolta, in stadio iniziale, può apparire in forma pedunculata. Il tasso di infiltrazione locale è elevato ma a livello osseo questa è apprezzabile solo in fase avanzata (Fig. 26); istologicamente, può apparire a bassa o ad alta malignità (c.d. "low" o "high" grade FSA); quelli a bassa malignità istologica (talvolta diagnosticati come "fibroma") sono comunque considerati ad alta malignità dal punto di vista biologico (Fig. 27).³¹ Il tasso metastatico, anche ai linfonodi regionali, è basso (massimo 25-30% dei casi).^{11,13,32,33} Questo implica che la chirurgia deve essere operata mediante escissioni spesso di tipo "compartimentale", assicurando in tal modo un più ampio margine di tessuto sano tutto intorno alla neoplasia. La recidiva è frequente (fino al 60% dei casi) con sopravvivenza ad 1 anno, nel cane, del 40-50%.¹ Il controllo locale della neoplasia richiede spesso l'irradiazione "adiuvante", con sopravvivenza mediana di 18-26 mesi e tasso di sopravvivenza a 1 anno del 76%.¹ Nel gatto la biologia clinica e le localizzazioni del fibrosarcoma sono simili al cane (Figg. 28); anche in questo caso solo in taluni casi è possibile considerare la chirurgia come un'opzione realistica.

OSTEOSARCOMA. Cranio e mandibola ne sono colpiti nel 10-15% dei casi, in forma sia erosiva sia produttiva (Figg. 29). Si sviluppa di preferenza in cani di media-grossa taglia di età media o avanzata, a livello alveolare, sia nell'arcata superiore sia inferiore (Fig. 30), con lieve prevalenza (forse) delle femmine. Nel confronto con il fenotipo appendicolare, l'OSA orale, se rimovibile "en bloc", è caratterizzato da miglior prognosi, con minor tendenza alla disseminazione metastatica (sopravvivenza ad 1 anno nel 35-70% circa dei casi).^{1,11,13,34} Per tale ragione, la chemioterapia adiuvante non è adottata. L'elemento critico è dunque la sua escissione aggressiva a margini puliti (emimandibolectomia completa se a livello dell'arcata inferiore); la radioterapia e/o la chemioterapia adiuvanti non migliorano la prognosi.

Nel gatto è raro e se rimovibile "en bloc" a margini puliti (ma purtroppo questo non è frequente) è caratterizzato da prognosi favorevole considerato il suo limitato tasso metastatico, analogamente al fenotipo appendicolare.

PAPILLOMATOSI VIRALE DEL CANE. Escrescenza a cavolfiore singola o multipla esito di infezione da un DNA Papovavirus specie-specifico trasmesso orizzontalmente. Occasionalmente può evolvere a CS. I cani colpiti sono in genere di meno di 1 anno di età ma, occasionalmente, ne possono risultare affetti anche soggetti più anziani (eventualmente immunodepressi per ragioni diverse –

Fig. 31). Le lesioni sono tipicamente localizzate a cavo orale (**Figg. 32**), labbra o palpebre. In genere regrediscono spontaneamente in 1-3 mesi in esito alla risposta immunitaria evocata.¹ In passato si è ricorsi ad autovaccini ma è segnalata la possibilità di sviluppo di tumori cutanei maligni nella sede di loro inoculazione.⁴ In letteratura è infine riportata la possibilità di sviluppo di placche pigmentate (nel miniature schnauzer, Pomerania e American Staffordshire terrier) che possono evolvere in taluni casi a CS.³⁵

TUMORI ODONTOGENI. Di derivazione dall'epitelio della lamina dentale, sono tutti benigni e possono contenere differenti componenti dentali. Il più importante del gruppo è l'ameloblastoma (in passato confuso con l'AE).³⁶ Tipicamente si sviluppa in cani di media età, con lieve prevalenza dei maschi di taglia medio-grande; è localmente invasivo (con esito in aumento di mobilità e perdita localizzata di denti), non metastatizza e può apparire uni- o multi-cistico all'esame radiografico e tomografico (**Figg. 33, 34**). Clinicamente si presenta come massa irregolare solida ricoperta da epitelio o come forma più invasiva e ulcerata, con aree di necrosi (**Fig. 35**). L'opzione terapeutica di scelta è l'escissione "en bloc", comprendendo nella rimozione anche l'osso sottostante. La prognosi è favorevole dopo escissione a margini puliti. Tra i trattamenti eseguibili si segnala anche la possibilità di iniezione locale di bleomicina e interleuchina 12 con elettroporazione.^{53,54} Più rari sono: odontoma, fibro-odontoma ameloblastico, fibroameloblastoma induttivo, tumore odontogenico epiteliale calcificante del gatto e cisti dentigere (**Figg. 36**); queste lesioni sono tutte caratterizzate da andamento clinico benigno, senza tendenza alla metastatizzazione, per cui l'asportazione chirurgica, con eventuale "grafting" con osso spongioso autologo, risulta di solito curativa.¹ La radioterapia trova indicazione, in tutti i casi, per le lesioni più voluminose.

TUMORI DI PIÙ RARO RILIEVO. Si segnalano: mioblastoma a cellule granulari, tumori giovanili (sarcomi - **Fig. 37** - o neoplasie indifferenziate, CS papillare, etc)¹, osteocondrosarcoma multilobulare (**Figg. 38**),^{38,39} altri tumori mesenchimali, tumori a cellule rotonde (mastocitoma, linfoma, etc) (**Figg. 39**), tumori delle ghiandole salivari minori (eccezionali), etc.

SEGNI CLINICI

I soggetti colpiti sono spesso condotti a visita quando la neoplasia è già ad un avanzato stadio di sviluppo in quanto, in fase iniziale, sono spesso asintomatici e non visibili, specie se aborali. L'alitosi (da necrosi ed ulcerazione ed infezione locali) è intensa specie nel MM, meno nel CS; il sanguinamento, franco o misto a saliva (scialorrea), è rilevabile sia in caso di MM sia di CS e di altri tumori ulcerati; in taluni tumori mascellari, si osserva anche epifora per coinvolgimento del condotto naso lacrimale. Talvolta il rilievo clinico della lesione è casuale, in occasione ad esempio di una procedura di pulizia dentale; in altri casi per caduta spontanea di uno o più denti. *Quest'ultima evenienza deve essere considerata con sospetto (specie in caso di assenza di evidente paradontopatia in altre sedi) ed obbligare al prelievo biotipico sin da subito.* In fase più avanzata la gravità dei segni clinici in presentazione dipende dalla localizzazione: ad esempio, difficoltà di apertura della bocca, dolore e gradi diversi di esoftalmo e/o di deviazione del bulbo oculare sono caratteristici di invasione dello spazio retro-bulbare. Possono inoltre risultare evidenti deformazioni facciali di grado diverso. Disfagia o rinorragia e/o rumori respiratori (faringei o nasali) sono talvolta segnalati in caso di localizzazione aborale della neoplasia o per invasione endonasale (parametro prognostico negativo ai fini del solo trattamento chirurgico - **Figg. 18, 20, 26**); a volte invece i proprietari segnalano difficoltà nella prensione degli alimenti (tumori linguali o lesioni di grande dimensioni). Può infine rendersi evidente una linfadenopatia regionale omolaterale o, in caso di lesioni aborali, anche bilaterale. I linfonodi possono risultare lisci e mobili (compatibilmente con un quadro di reattività) oppure già con i caratteri evidenti di colonizzazione

Dip.di Patologia animale 29/8/10 07.57

Commenta [5]: Riquadro a parte:

E' tipico del gatto giovane con predilezione per la regione dei canini superiori

Dip.di Patologia animale 29/8/10 07.58

Commenta [6]: Riquadro a parte:

Sono lesioni circoscritte che originano da isole di epitelio odontogenico.¹ Contengono uno o più denti non erotti e possono rappresentare una fase precancerosa.

Dip.di Patologia animale 29/8/10 08.00

Commenta [7]: Riquadro a parte:

Tipico del cane a livello della parte dorsale della lingua, curabile nell'80% dei casi, anche a seguito di escissione marginale³⁷

Dip.di Patologia animale 29/8/10 07.58

Commenta [8]: Riquadro a parte:

Si tratta di una neoplasia che insorge a livello cranico, compresa la mandibola; istologicamente si presenta a lobuli multipli (al centro cartilagine od osso e alla periferia cellule fusate).¹

Radiograficamente il tumore ha il caratteristico aspetto "a pallina di popcorn". La sopravvivenza dipende dalla possibilità di rimuoverlo a margini puliti (e questo dipende quindi dalla localizzazione); dipende inoltre dal grado istologico. Le metastasi tendono più a formarsi a seguito di escissione incompleta (75% dei casi) piuttosto che dopo escissione completa (25%).³³ Metastasi si sviluppano comunque nel 58% dei cani.^{32,33} La chemioterapia non è utile.

tumorale (superficie irregolare, dura e fissità di vario grado). *La linfadenopatia cervicale può rappresentare il primo segno clinico evidente di CS tonsillare.*

DIAGNOSI

La valutazione del paziente prevede:

- 1) anamnesi (soprattutto relativa all'eventuale perdita spontanea o a seguito di estrazione troppo "agevole" di singoli denti)
- 2) esame clinico accurato. L'ispezione del cavo orale (da eseguirsi in anestesia) rivela in genere la lesione. Un'importante raccomandazione è di non emettere alcuna diagnosi (tutt'al più solo un sospetto) sulla base del solo esame ispettivo in quanto sono molte, sia nel cane sia nel gatto, le lesioni che possono simulare una neoplasia orale maligna: granuloma eosinofilo (gatto – Figg. 40 - e, più raramente cane Fig. 41⁴⁰⁻⁴²), gengivite/stomatite/glossite a diversa eziologia (infettiva specifica o aspecifica), stomatite linfoplasmacellulare (gatto, Fig. 42), malattie parodontali e dentali, osteomieliti da cause diverse (Fig. 43), leishmaniosi mucosale (cane), *calcinosis circumscripta* orale (in genere a livello della lingua, a diversa localizzazione – Fig. 44), malattie autoimmuni, malattie diverse delle ghiandole salivari, malattie retro bulbari (Fig. 45), malattie dell'osso (osteopatia craniomandibolare del cane – Fig. 46, osteodistrofie, etc), polipi infiammatori rinofaringei del gatto, ascessi (Figg. 47) etc. *Si segnala infine che neoplasie molto diverse tra loro (ad es. osteosarcoma, epulide ossificante ed ameloblastoma) possono in taluni casi presentarsi clinicamente in modo simile*
- 3) esami ematologici, ematochimici e dell'urina. Nel gatto è sempre opportuno valutare anche lo stato FIV e FeLV
- 4) biopsia *incisionale* della lesione orale. Si può eseguire in semplice sedazione se il soggetto è collaborativo e in caso di lesioni esofitiche già ulcerate, oppure (preferibile) in narcosi. Il prelievo può essere eseguito al centro od anche ai limiti della lesione (senza però modificare la pianificazione del successivo trattamento); deve inoltre essere sufficientemente profondo (la parte superficiale è infatti spesso infetta, necrotica ed ulcerata). Il campione così prelevato può essere immediatamente sottoposto ad esame citologico (per impronta o scarificazione) e poi avviato alla valutazione istologica. La biopsia ad ago sottile delle lesioni orali non è di norma eseguita a motivo dell'imponente contaminazione ematica e della infiammazione/infezione/necrosi che complicano spesso l'interpretazione citologica del campione; va inoltre sottolineato che alcuni tumori esfoliano solo minimamente (FSA, sarcomi in genere, epulidi, etc). Per alcune lesioni (ad esempio epulidi fibromatose, papillomi, etc) la biopsia *escissionale* può già corrispondere al trattamento definitivo
- 5) biopsia ad ago sottile dei linfonodi regionali/satelliti (mandibolari, parotidei, retrofaringei mediali)¹, specie se ingranditi. Non necessariamente, comunque, all'ingrandimento linfonodale corrisponde un coinvolgimento metastatico; allo stesso modo, la negatività citologica non esclude il loro coinvolgimento metastatico e, ai fini soprattutto della stadiazione tumorale, il/i linfonodo/i va/vanno rimossi contestualmente all'escissione del tumore primario
- 6) esame radiografico del torace (in proiezione latero-laterale destra e sinistra e DV, in inspirazione): eseguito per escludere la possibile disseminazione metastatica polmonare (più probabile in caso di MM)
- 7) esame radiografico dell'area sede della lesione primaria nelle opportune proiezioni (DV, laterale, obliqua, a "bocca aperta", intraorale, etc) al fine di valutare l'eventuale interessamento osseo in forma litica od osteoproduttiva. Il coinvolgimento osseo è

Dip.di Patologia animale 7/9/10 20.06

Commento [9]: Riquadro a parte:

Il granuloma eosinofilo colpisce in genere cani giovani di razza Siberian husky o Cavalier King Charles spaniel. Forse è su base ereditaria. La malattia è simile a quella più nota del gatto. La lesione, spesso ulcerata, compare in genere sulla parte laterale e ventrale della lingua (Fig. 41). Il trattamento con corticosteroidi o l'escissione chirurgica è solitamente curativa.^{1,34-36}

evidente radiograficamente quando l'erosione interessa almeno il 40% della corticale.¹ Questo implica che, se la diagnosi istologica è di tumore maligno, l'escissione chirurgica deve comunque comprendere anche l'osso sottostante, anche in assenza di erosione già evidente

- 8) nella maggior parte dei casi, al fine di pianificare in modo più corretto l'intervento chirurgico, è opportuno ricorrere a TAC o RMN. Queste ultime sono molto più sensibili nel definire l'eventuale invasione retrobulbare, endonasale, etc rispetto all'esame radiografico. La valutazione è a quel punto estesa al collo (linfadenopatie - Fig. 48) e al torace (metastasi polmonari), specie in caso di tumori biologicamente aggressivi
- 9) esame ecografico dell'addome. Solo in casi selezionati e per neoplasie particolarmente maligne
- 10) esame cardiologico fino alla ecocardiografia (soggetti anziani, specie se di grossa taglia).

TRATTAMENTO

I principali fattori prognostici pretrattamento da considerare sono:

- **tipo istologico**: a questo corrisponde uno specifico comportamento biologico-clinico che va tenuto presente nella pianificazione del trattamento complessivo. Relativamente alla chirurgia, questo parametro condiziona l'entità della resezione necessaria
- **localizzazione tumorale**: condiziona il grado di accessibilità chirurgica. In generale i tumori rostrali sono più aggredibili rispetto a quelli aborali; allo stesso modo sono di più difficile approccio le lesioni che si estendono oltre il piano sagittale mediano (per problemi di ricostruzione)
- **stadio clinico TNM** (OMS)⁹. Tale classificazione considera: 1) **dimensioni** (parametro T, che influenza sia l'aggredibilità chirurgica - che dipende, tra l'altro, anche dalla taglia dell'animale - sia la tendenza a disseminare - ad es. in caso di MM); 2) **stato dei linfonodi regionali** (parametro N, anche se negativi citologicamente, in caso di neoplasia maligna quelli relativi alla prima stazione vanno escissi contestualmente alla lesione primaria e valutati istologicamente; se la lesione tumorale è aborale è preferibile rimuovere i linfonodi regionali di entrambi i lati; in generale, in caso di positività della prima stazione linfatica, questi soggetti sono ancora considerati pazienti "chirurgici"); 3) **presenza di metastasi lontane** (parametro M, metastasi a seconde e successive stazioni linfatiche o ad organi lontani; se presenti, il trattamento può essere solo di tipo palliativo)
- **condizioni fisiche generali del paziente**. Questo è un parametro ovvio visto che solo pazienti clinicamente "sani", indipendentemente dall'età, dovrebbero essere considerati come candidati al trattamento.

Le procedure terapeutiche più spesso utilizzate sono la chirurgia e la radioterapia. La criochirurgia è storicamente indicata per i CS di meno di 1-2 cm ma oggi è molto raramente adottata.

La chirurgia "en bloc" è consigliabile per tutte le neoplasie maligne che risultino asportabili; rappresenta inoltre una valida opzione, tra l'altro meno costosa dell'irradiazione, per le lesioni benigne di grandi dimensioni. In caso di neoplasia maligna, indipendentemente dall'evidenza o meno di coinvolgimento osseo, quest'ultimo piano è da comprendere sempre nell'escissione "en bloc". Se la chirurgia rischia di determinare un'inaccettabile perdita di funzionalità, le alternative possono essere radioterapia (più spesso) e/o chemioterapia (più raramente), in forma palliativa (Figg. 49) o adiuvante.

La radioterapia adiuvante è in tale strategia utilizzata dopo escissione meno aggressiva, dove maggiore è la probabilità di margini "non puliti" (Figg. 50); la chemioterapia adiuvante è invece indicata per limitare la disseminazione metastatica. La radioterapia è impiegabile con successo per

Dip.di Patologia animale 30/7/10 19.32

Commenta [10]: Tabella TNM

Dip.di Patologia animale 7/9/10 20.24

Commenta [11]: Riquadro a parte: ALTRI

TRATTAMENTI

Si segnala la possibilità di trattare in forma alternativa tumori quali EA, ameloblastoma e CS selezionati mediante iniezione locale di bleomicina, anche mediante elettroporazione e contemporanea iniezione di bleomicina/interleuchina 12 che aumenta l'efficacia della procedura. Analoghi trattamenti su neoplasie con tendenza alla metastatizzazione (ad es. MM) non ne modificano il comportamento biologico-clinico limitandosi quindi solo a controllarli localmente.³²⁻⁴

tumori radiosensibili come EA, CS e, anche se in misura minore, ameloblastoma; inoltre come adiuvante in caso di FSA e CS e come palliazione in caso di CS, FSA e MM inoperabili. L'irradiazione può anche essere coadiuvata dall'uso di radiosensibilizzanti (cisplatino, carboplatino, gemcitabina, etc); in caso di MM l'impiego di elevate dosi x frazione erogate in poche sedute può migliorare il controllo locale della neoplasia.

La chemioterapia classica, così come anche l'uso di anti-Cox2 (da soli o in associazione a sali di platino, sia per CS e MM) non ha fino ad ora trovato un ruolo preciso.^{15,18,22,23,28} In caso di MM è inoltre possibile la vaccinazione.²⁴⁻²⁷

CHIRURGIA

Gli interventi eseguibili sono la mandibolectomia e la maxillectomia; inoltre chirurgie diverse a carico dei soli tessuti molli (tonsille, lingua, labbra, guancia, etc). Lo strumentario chirurgico essenziale prevede, oltre al normale corredo per tessuti molli, martello e scalpelli, pinze ossivore e sega oscillante. In caso di tumore maligno, i margini di escissione dovrebbero essere di almeno 2 cm; *questo è difficilmente proponibile nel gatto (lesione troppo avanzata)*. Qualora si abbia il dubbio o si possa anticipare un problema di prensione dell'alimento e/o di complicanze di vario genere nell'immediato post-operatorio è bene concludere l'intervento con l'applicazione di un *sondino esofageo* (Figg. 51) al fine di gestirle più agevolmente e consentire all'animale di imparare ad alimentarsi per os. adattandosi alla nuova situazione.

Nei riguardi dei tumori dell'arcata inferiore gli intergenti eseguibili sono: ^{1,11,30,33,43-47}

- 1) **Mandibolectomia rostrale uni- o bi-laterale** (Figg. 52 e 53). I dotti delle ghiandole salivari sottolinguale e mandibolare sboccano ai lati del frenulo e vengono generalmente risparmiati (in caso contrario il complesso ghiandolare sottomandibolare/sottolinguale monostomatico può essere rimosso, anche bilateralmente, se necessario. Si rammenta comunque che in genere le ghiandole vanno incontro ad atrofia non causando quindi alcuna complicanza post-operatoria di rilievo). A seguito della sezione del corpo della mandibola l'emorragia dalla cavità midollare mandibolare deriva dall'arteria e dalla vena mentoniera e viene controllata mediante cauterizzazione o legatura (preferibile). La ricostruzione avviene su 1 o 2 piani, applicando punti staccati in materiale monofilamento riassorbibile. La mucosa orale è suturata alla mucosa della faccia interna delle labbra o alla cute, a seconda dei casi. La ricostruzione deve essere eseguita, per quanto possibile, in modo da determinare un contenimento della saliva. Nella chirurgia bilaterale risulta inutile, ai fini della funzione della bocca, la stabilizzazione dei due rami orizzontali (Fig. 54). E' infine opportuno accertarsi di aver estratto tutte le radici dei denti, in particolare quelle dei canini.
- 2) **Mandibolectomia orizzontale segmentale o completa** (Figg. 55 e 56). Per *completa* si intende la rimozione "en bloc" del ramo mandibolare con tutti i denti dell'emiarcata, per *segmentale* è rimosso un tratto variabile di mandibola orizzontale. L'isolamento del tratto da rimuovere è operato mediante incisione della mucosa vestibolare (o, se necessario, della cute) e di quella del pavimento della bocca; in taluni casi, per aumentare l'esposizione, può essere necessaria un'incisione a pieno spessore a partire dalla commessura labiale in direzione caudale. La ricostruzione è a 1 o 2 piani, a seconda della quantità di tessuti molli rimasti. L'intervento si conclude di norma con l'avanzamento della commessura labiale al fine di contenere la lingua e la saliva. In rari casi è opportuno eseguire plastiche cutanee per la ricostruzione di labbra e/o guancia.
- 3) **Mandibolectomia verticale** (vedi Figg. 57). Si esegue un'incisione curvilinea su cute, sottocute, muscolo zigomatico e muscolo sfintere profondo del collo, ventralmente all'arco zigomatico. Dopo aver ribaltato i muscoli massetere e temporale (attenzione all'arteria, al nervo e alla vena infraorbitari che decorrono medialmente all'arco zigomatico), si rimuove l'arco

Dip.di Patologia animale 29/8/10 08.23
Commenta [12]: Riquadro a parte

Dip.di Patologia animale 29/8/10 08.28
Commenta [13]: Riquadro a parte

zigomatico. Il ramo mandibolare verticale è poi scheletrizzato e si procede infine alla disarticolazione temporo-mandibolare e alla ricostruzione definitiva.

- 4) **Emimandiblectomia** (Figg. 57). È indicata per tumori molto estesi e/o quando vi sia invasione del canale midollare (in particolare *osteosarcoma*). Si pratica un'incisione a pieno spessore dalla commessura labiale fino all'angolo della mandibola, evitando il muscolo massetere e portandosi ventralmente al dotto parotideo che, se possibile, è risparmiato (in caso di resezione, anche in questo caso, non si registrano in genere complicanze). Si allacciano i rami dell'arteria e della vena facciale. I muscoli genioglosso, genioioideo e miloioideo vengono incisi nel loro punto d'inserzione sulla parte mediale della mandibola. Si procede quindi alla separazione a livello della sinfisi e alla disarticolazione temporo-mandibolare.

Nei riguardi dei tumori dell'arcata inferiore gli interventi eseguibili prevedono la rimozione di parti variabili di osso mascellare, incisivo e/o palatino, nasale, lacrimale ed arco zigomatico. La parte ossea rimanente deve essere sufficiente a garantire stabilità della parte e pervietà delle vie respiratorie, senza necessità di innesti protesici. In caso di resezioni mascellari molto estese, può essere indicato *nel cane* ricorrere, per limitare il sanguinamento intraoperatorio (specie nei oggetti di grossa taglia), alla legatura temporanea delle due arterie carotidi comuni (a livello del collo, approccio sagittale ventrale) (Figg. 58).^{48,49} Si possono in particolare eseguire:^{1,13,45-47,50,51}

- 1) **Premaxillectomia uni- o bi-laterale** (Figg. 50 e 59). Indicate nel caso in cui la neoplasia sia rostrale al secondo premolare. La prima si utilizza quando la massa non supera il piano mediano. E' necessario obliterare la comunicazione tra cavo orale e nasale e allo scopo si utilizzano 1 o 2 lembi mucosi provenienti dall'interno delle labbra.
- 2) **Maxillectomia centrale** (Figg. 60). Prevede la rimozione centrale dell'osso palatino e di tratti variabili di osso mascellare. La chiusura della comunicazione fra bocca e naso prevede l'utilizzo di lembi mucosi provenienti dalle guance o di lembi mucocutanei diversi. Se la lesione non è molto estesa è possibile risparmiare il canale infraorbitale con l'arteria, la vena e il nervo corrispondenti.
- 3) **Maxillectomia caudale** (Figg. 61). Oltre a porzioni di osso palatino, si rimuovono anche tratti variabili di osso zigomatico e lacrimale. In caso di ptosi dell'occhio (a seguito della rimozione del pavimento dell'orbita), si possono apporre 1-2 suture di sostegno ventralmente al globo oculare in materiale non riassorbibile. Durante l'escissione si devono isolare e allacciare i vasi infraorbitali, sfenopalatini e palatini maggiori.
- 4) **Maxillectomia nasale** (Figg. 62). La resezione coinvolge, oltre al mascellare, tratti variabili di osso nasale
- 5) **Emimaxillectomia** (Figg. 63). L'incisione della mucosa labiale viene eseguita a livello dei primi incisivi e si continua lateralmente e caudalmente lungo la giunzione gengiva/mucosa labiale (vestibolo). Medialmente si incide lungo la linea mediana del palato duro fino a congiungersi alla prima incisione, caudalmente all'ultimo dente molare. Dopo aver scheletrizzato l'osso, si pratica l'ostectomia lungo la faccia laterale della mascella, al di sopra delle radici dei denti. A volte si rende necessario asportare porzioni variabili di osso nasale e/o comprendere l'osso palatino oltre il piano sagittale mediano.

ALTRE CHIRURGIE

- 1) **Resezioni linguali**. Sono possibili (Fig. 64). La prognosi dipende dall'istotipo, dalle dimensioni del tumore, dalla sua localizzazione e dalle eventuali metastasi già presenti (specie linfonodi regionali).
- 2) **Resezioni coinvolgenti guance e labbra**. Dopo escissione "en bloc", è spesso richiesto il ricorso a procedure ricostruttive speciali per colmare il difetto (lembi di avanzamento o di trasposizione, lembi tubulati, lembi assiali, etc).

Dip.di Patologia animale 29/8/10 08.28

Commenta [14]: Riquadro a parte

Dip.di Patologia animale 29/8/10 08.29

Commenta [15]: Riquadro a parte

Dip.di Patologia animale 29/8/10 08.30

Commenta [16]: Riquadro a parte

Dip.di Patologia animale 29/8/10 08.34

Commenta [17]: Riquadro a parte

Dip.di Patologia animale 29/8/10 08.30

Commenta [18]: Riquadro a parte

Dip.di Patologia animale 29/8/10 08.30

Commenta [19]: Riquadro a parte

Dip.di Patologia animale 29/8/10 08.31

Commenta [20]: Riquadro a parte

Dip. di Patologia animale 29/8/10 08.36

Commenta [21]: Riquadro a parte

Il cane tollera resezioni del 50-60% dell'organo, in senso sia rostro-aborale che trasversale. Il gatto si differenzia dal cane e in genere, in questa specie, le resezioni linguali non sono quasi mai eseguite, anche perché il CS è più spesso ventrale. Dopo resezioni linguali di una certa entità è opportuno l'uso di sondini esofagei. Potenziali problemi sono l'assunzione del cibo e dell'acqua, la perdita di saliva, la termoregolazione (cane) e il c.d. "grooming" (gatto).

- 3) *Chirurgie particolari*. In casi selezionati e in caso di benignità della lesione è possibile utilizzare per l'osteotomia lo strumentario per TPLO. Tale espediente consente di essere molto meno demolitivi (Figg. 65).

Dopo la chirurgia, oltre a sottomettere il/i linfonodo/i regionale/i ad esame istologico (per stadiazione e prognosi), è indispensabile *identificare i margini di escissione* relativi al tumore primario (ad esempio con inchiostro di china – Fig. 66 - e suture) al fine di valutare istologicamente di aver eseguito una escissione completa.

Gestione post-operatoria: cibo soffice per os. può essere offerto dopo 24-48 ore dall'intervento nella maggior parte dei casi. E' sempre opportuno applicare un collare elisabettiano per almeno 1 settimana. La profilassi antibiotica, ad ampio spettro, si protrae in genere per 5-7 giorni. Si sottolinea la opportunità, in caso di resezioni molto estese e/o si preveda qualche complicanza, di applicare al termine dell'intervento un *sondino esofageo*. In tal caso, nei giorni successivi, la somministrazione di cibo soffice può avvenire sia attraverso il sondino sia per os., fino alla risoluzione del problema (indipendenza del soggetto ad assumere il cibo solo per os.). La somministrazione di cibo soffice si protrae in genere per i primi 2-3 mesi post-intervento.

COMPLICANZE DELLA CHIRURGIA

Le complicanze più frequenti, alcune inevitabili, sono rappresentate da:

- 1) emorragia intraoperatoria (specie in caso di maxillectomia). Si può prevenire e controllare con legatura delle aa. Carotidi comuni e/o trasfusione di sangue
- 2) epistassi post-operatoria (in caso di resezioni mascellari): in genere autolimitante, si risolve in 3-5 giorni
- 3) deiscenza della sutura e sviluppo di fistole oro-nasali. Si verifica nel 33% delle maxillectomie (specie se caudali - Fig. 67) e nel 10% delle mandibolsectomie (soprattutto emimandibolsectomia totale). Può insorgere a seguito di autotraumatismi, alimento troppo duro o, soprattutto, eccessiva tensione a livello della sutura. È importante, per quanto possibile, limitare tale tensione e arrotondare i margini ossei. In caso di deiscenza si raccomanda di posticipare la chiusura della fistola di 7-10 giorni per permettere una demarcazione tra tessuto necrotico e sano; la riparazione è operata in genere con lembi mucosali. In alternativa, ma non in caso di fistole oro-nasali, si può attendere una guarigione per seconda intenzione che, per via dell'elevata capacità rigenerativa a livello orale, si può realizzare in 1-3 settimane. Quando opportuno è utile il ricorso al sondino esofageo
- 4) infezione: pur trattandosi di una chirurgia per definizione "contaminata", questo evento è raro
- 5) deviazione mandibolare e alterazioni di occlusione. La deviazione del ramo mandibolare (Fig. 68) verso il piano sagittale mediano, a seguito mandibolsectomia coinvolgente un ramo orizzontale, può determinare autotraumatismo della mucosa dell'arcata opposta a causa dell'azione lesiva del dente canino inferiore. Per risolvere questo problema è sufficiente smussarlo con una lima od estrarre il dente
- 6) perdita eccessiva di saliva e prolasso della lingua (Fig. 69). Non è risolvibile in caso di mandibolsectomia rostrale bilaterale (anche se il soggetto, relativamente alla lingua, impara presto a gestire tale modificazione anatomica riportando l'organo in bocca più frequentemente) mentre, in caso di mandibolsectomia orizzontale o emimandibolsectomia, al fine di limitare il problema, è indicato operare l'avanzamento della commessura labiale (Figg. 70)
- 7) epifora per recisione, eliminazione o legatura del dotto nasolacrimale

Dip.di Patologia animale 29/8/10 09.02

Commenta [22]: Riquadro a parte

Dip.di Patologia animale 29/8/10 09.02

Commenta [23]: Riquadro a parte

Dip. di Patologia animale 7/9/10 20.37

Commenta [24]: Riquadro a parte

- 8) edema o “falsa ranula” a livello della parte laterale della lingua a seguito di mandibolectomia segmentale, orizzontale, o emimandibolectomia totale (specie nel gatto e, nel cane, per incisioni prossime alla parte ventrale della lingua). E’ autolimitante e, generalmente, si risolve entro 7 giorni, anche con l’aiuto di anti-infiammatori non steroidei. Non è in genere necessario asportare la ghiandola salivare corrispondente poiché, a seguito del trauma chirurgico, essa va in genere incontro ad atrofia
- 9) ranula (a seguito di resezioni mandibolari orizzontali o rostrali bilaterali dopo il terzo premolare): in genere il problema si risolve in pochi giorni. Utile l’uso di antinfiammatori non steroidei
- 10) funzione. Generalmente, dopo aver sottoposto il paziente a tali interventi, l’attività masticatoria è da buona ad eccellente, anche in caso di resezioni estese e nonostante non si sia utilizzato alcun mezzo di sintesi. In caso di ostectomia mandibolare rostrale bilaterale caudalmente al secondo premolare si possono verificare disturbi nella funzione prensile, oltre alla ptosi linguale. Nella maggior parte dei pazienti la funzionalità viene recuperata con il tempo. Tumori voluminosi e ad ampia base di impianto richiedono interventi spesso non compatibili con la normale funzione di prensione degli alimenti e masticazione (ad esempio, oltre il terzo premolare o il primo molare inferiore, bilateralmente, ma non è una regola standardizzabile perchè esistono differenze soggettive, anche nei tempi di ricupero; il ricorso al sondino esofageo (specie nel gatto) è essenziale. Il gatto, comunque, è molto meno tollerante rispetto al cane ad interventi di ampia resezione mandibolare
- 11) aspetto estetico. In genere accettabile nella maggior parte dei casi e non rappresenta in genere un problema per il proprietario. E’ opportuno comunque fornire preoperatoriamente al proprietario le adeguate informazioni relative a cosmesi, funzione, possibili complicanze e prognosi.

Nel cane, la resezione “en bloc” a margini puliti può essere curativa in quasi la totalità delle EA e degli ameloblastomi e nella maggior parte dei CS rostrali. In caso di CS aborali (soprattutto tonsillari), la prognosi è negativa e la chirurgia è da considerarsi solo come misura palliativa. La sopravvivenza a 1 anno è del 40-50% in caso di FSA, fino al 70% per l’OSA e fino al 30% dei cani in caso di MM selezionati.

Nel gatto il numero di interventi chirurgici eseguibili è molto più esiguo a motivo sia della notevole aggressività (tumore + infezione) della maggior parte dei CS sia della loro frequente localizzazione a livello della lingua. Comunque, in casi selezionati dove la chirurgia a margini puliti rappresenta un’opzione realistica, la sopravvivenza può essere prolungata. Per gli altri fenotipi neoplastici, i risultati sono simili al cane ma, sfortunatamente, la maggior parte dei gatti è, già in presentazione, spesso non operabile.

Dip.di Patologia animale 29/8/10 09.02
Commenta [25]: Riquadro a parte

Dip.di Patologia animale 29/8/10 09.03
Commenta [26]: Riquadro a parte

Dip.di Patologia animale 29/8/10 09.03
Commenta [27]: Riquadro a parte

BIBLIOGRAFIA

1. Liptak J.M. and Withrow S.J. Oral tumors. In *Withrow & MacEwewen's Small Animal Oncology*, Withrow S.J. and Vail D.M. eds., 4th edition, pp 455-475. Philadelphia: Saunders, 2007.
2. Brønden LB, Eriksen T, Kristensen AT. Oral malignant melanomas and other head and neck neoplasms in Danish dogs--data from the Danish Veterinary Cancer Registry. *Acta Vet Scand* 51:54, 2009
3. Dubielzig, R.R., Goldschmidt, M.H. & Brodey, R.S. (1979). The nomenclature of periodontal epulides in dogs. *Veterinary Pathology* 16, 209-214.
4. Dubielzig R.R. Proliferative dental and gingival disease of dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 18:577, 1982
5. Thrall D.E. Othovoltage radiotherapy of acanthomatous epulides in 39 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 184:826, 1984.
6. Thrall, D.E., Goldschmidt, M.H., Biery, D.N. Malignant tumor formation at the site of previously irradiated acanthomatous epulides in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medicine Association* 178, 127-132, 1981
7. Ramos-Vara JA, Beissenherz ME, Miller MA, Johnson GC, Pace LW, Fard A, Kottler SJ. Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. *Veterinary Pathology* 37:597-608, 2000.
8. Dennis MM, Ehrhart N, Duncan CG, Barnes AB, Ehrhart EJ. Frequency of and risk factors associated with lingual lesions in dogs: 1,196 cases (1995-2004). *J Am Vet Med Assoc* 228(10):1533-7, 2006
9. Owen LN. TNM classification of tumors in domestic animals. Geneva. World Health Organization, 1980.
10. Hahn K.A., De Nicola DB, Richardson RC, Hahn EA. Canine oral malignant melanoma: prognostic utility of an alternative staging system. *J. Small An. Pract.* 35: 251-256, 1994
11. Kosovsky JK, Matthiesen DT, Marretta SM et al. Results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 142 dogs. *Vet Surg* 20: 397-401, 1991
12. Page RL, Thrall DE, Dewhirst MW et al. Phase I study of melphalan alone and melphalan plus whole body hyperthermia in dogs with malignant melanoma. *Int J Hyperthermia* 7:559, 1991
13. Wallace J, Matthiesen DT, Patnaik AK. Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. *Vet Surg* 21:337, 1992
14. Bateman KE, Catton PA, Pennock PW et al. Radiation therapy for the treatment of canine oral melanoma. *J Vet Intern Med* 8:267, 1994
15. Kitchell BE, Brown DM, Luck EE et al. Intralesional implant for treatment of primary oral malignant melanoma in dogs. *JAVMA* 204:229, 1994
16. Blackwood L, Dobson JM. Radiotherapy of oral malignant melanomas in dogs. *JAVMA* 209:98, 1996
17. Théon AP, Rodriguez C, Madewell BR. Analysis of prognostic factors and pattern of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation. *JAVMA* 210:778, 1997
18. Rassnick KM, Ruslander DM, Cotter SM et al. Use of carboplatin for treatment of dogs with malignant melanoma: 27 cases (1989-2000). *JAVMA* 218:1444, 2001
19. Freeman KP, Hahn KA, Harris FD et al. Treatment of dogs with oral melanoma by hypofractionated radiation therapy and platinum-based chemotherapy (1987-1997). *J Vet Intern Med* 17:96, 2003
20. Kudnig ST, Ehrhart N, Withrow SJ et al. Survival analysis of oral melanoma in dogs. *Veterinary Cancer Society Proc* 23:39, 2003
21. Proulx DR, Ruslander DM, Dodge RK et al. A retrospective analysis of 140 dogs with oral melanoma treated with external beam radiation. *Vet Radiol Ultrasound* 44:352, 2003

22. Boria PA, Murry DJ, Bennet PF et al. Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs. *JAVMA* 224:388, 2004
23. Murphy S, Hayes AM, Blackwood L, Maglennon G, Pattinson H, Sparkes AH (2005) Oral malignant melanoma - the effect of coarse fractionation radiotherapy alone or with adjuvant carboplatin therapy. *Vet Comp Oncol* 3, 222-229
24. Bergman PJ, McKnight J, Novosad A, Charney S, Farrelly J, Craft D, Wulderk M, Jeffers Y, Sadelain M, Hohenhaus AE, Segal N, Gregor P, Engelhorn M, Riviere I, Houghton AN, Wolchok JD. Long term survival of dogs with advanced malignant melanoma after DNA vaccination with xenogeneic human tyrosinase: a phase II trial. *Clin Cancer Res* 9:1284, 2003
25. Bergman PJ, Camps-Palau MA, McKnight JA et al. Development of a xenogeneic DNA vaccine program for canine malignant melanoma for prolongation of survival in dogs with locoregionally controller stage II-III disease. *Vet Cancer Soc Proc* 23:40, 2003a
26. Bergman PJ, Wolchok JD. Of Mice and Men (and Dogs): development of a xenogeneic DNA vaccine for canine oral malignant melanoma. *Cancer Therapy* 6: 817-826, 2008
27. Liao JC, Gregor P, Wolchok JD, Orlandi F, Craft D, Leung C, Houghton AN, Bergman PJ. Vaccination with human tyrosinase DNA induces antibody responses in dogs with advanced melanoma. *Cancer Immun* 6:8, 2006
28. de Vos JP, Burm AG, Focker AP, Boschloo H, Karsijns M, van der Waal I. Piroxicam and carboplatin as a combination treatment of canine oral non-tonsillar squamous cell carcinoma: a pilot study and a literature review of a canine model of human head and neck squamous cell carcinoma. *Vet Comp Oncol* 3(1):16-24, 2005.
29. Bertone ER, Synder LA, Moore AS, et al. Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats. *J Vet Intern Med* 17:557, 2003
30. Hutson CA, Willaeur CC, Walder EJ et al. Treatment of mandibular squamous cell carcinoma in cats by use of mandibulectomy and radiotherapy: seven cases (1987-1989). *J Am Vet Med Assoc* 201:777, 1992
31. Ciekot PA, Powers BE, Withrow SJ et al. Histologically low grade yet biologically high grade fibrosarcomas of the mandible and maxilla of 25 dogs 1982-1991). *J Am Vet Med Assoc* 204:610, 1994
32. Todoroff RJ, Brodey RS. Oral and pharyngeal neoplasia in the dog: a retrospective survey of 361 cases. *JAVMA* 175: 567-571, 1979.
33. Schwartz, P.D., Withrow, S.J., Curtis, C.R., Powers, B.E. & Straw, R.S. Mandibular resection as a treatment for oral cancer in 81 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 27, 601-610, 1991.
34. Straw, R.C., Powers, B.E., Klausner, K., Henderson, R.A., Morrison, W.B., McCaw, D.L., Harvey, H.J., Jacobs, R.M., & Berg, R.J. Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980-1992). *Journal of the American Animal Hospital Association* 32, 257-262, 1996.
35. Stokking LB, Ehrhart EJ, Lichtensteiger CA, Campbell KL. Pigmented epidermal plaques in three dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 40(5):411-7, 2004.
36. Dubielzig, R.R. & Thrall, D.E. Ameloblastoma and keratinizing ameloblastoma in dogs. *Veterinary Pathology* 19, 596-607, 1982.
37. Turk MAM, Johnson GC, Gallina AM. Canine granular cell tumour (myoblastoma): a report of four cases and review of the literature. *J Sm Anim Pract* 24:637, 1983
38. Straw RC, LeCouteur RA, Powers BE, et al. Multilobular osteochondrosarcoma of the canine skull: 16 cases (1978-1988). *J Am Vet Med Assoc* 195:1764, 1989
39. Dernell WS, Straw RC, Cooper MF, et al. Multilobular osteochondrosarcoma in 39 dogs: 1979-1993. *J Am Anim Hosp Assoc* 34:11, 1998

40. Potter KA, Tucker RD, Carpenter JL. Oral eosinophilic granuloma of Siberian huskies. *J An Anim Hosp Assoc* 16:595, 1980
41. Madewell BR, Stannard AA, Pulley LT, et al. Oral eosinophilic granuloma in Siberian husky dogs. *J Am Vet Med Assoc* 177:701, 1980
42. Bredal WP, Gunnes G, Vollset I, et al. Oral eosinophilic granuloma in three Cavalier King Charles spaniels. *J Sm Anim Pract* 37:499, 1996
43. Withrow, S.J., & Holmberg, D.L. Mandibulectomy in the treatment of oral cancer. *Journal of the American Animal Hospital Association* 19, 273-286, 1983
44. Salisbury, S.K., Richardson, D.C. & Lantz, G.C. Partial maxillectomy and premaxillectomy in the treatment of oral neoplasia in the dog and cat. *Veterinary Surgery* 15, 16-26, 1986
45. Birchard, S. & Carothers, M. Aggressive surgery in the management of oral neoplasia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 20, 1117-1140, 1990
46. White, R.A.S. Mandibulectomy and maxillectomy in the dog: long term survival in 100 cases. *Journal of Small Animal Practice* 32, 69-74, 1991
47. Verstraete FJM. Mandibulectomy and maxillectomy. *Vet Clin Small Anim*, 35:1009-1039, 2005
48. Clendenin, M.A. & Conrad, M.C. Collateral vessel development after chronic bilateral common carotid artery occlusion in the dog. *American Journal of Veterinary Research* 40, 1244-1248, 1979
49. Hedlund, C.S., Tangner, C.H., Elkins, A.D. Temporary bilateral carotid artery occlusion during surgical exploration of the nasal cavity of the dog. *Veterinary Surgery* 12, 83-85, 1983
50. Withrow, S.J., Nelson, A.W., Manley, P.A. & Biggs, D.R. Premaxillectomy in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 21, 49-55, 1985
51. Salisbury, S.K. & Lantz, G.C. Long-term results of partial mandibulectomy for treatment of oral tumors in 30 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 24, 285-294, 1988.
52. Yoshida K, Watarai Y, Sakai Y, Yanai T, Masegi T, Iwasaki T. The effect of intralesional bleomycin on canine acanthomatous epulis. *J Am Anim Hosp Assoc*.34:457-61, 1998
53. Kelly JM, Belding BA, Schaefer AK. Acanthomatous ameloblastoma in dogs treated with intralesional bleomycin. *Vet Comp Oncol* 8:81-6, 2010
54. Reed SD, Fulmer A, Buckholz J, Zhang B, Cutrera J, Shiomitsu K, Li S. Bleomycin/interleukin-12 electrochemogenetherapy for treating naturally occurring spontaneous neoplasms in dogs. *Cancer Gene Ther*.17:571-8, 2010

Tabella n. 1

STAGING CLINICO (TNM) DEI TUMORI DELLA CAVITA' ORALE DEL CANE e DEL GATTO (Owen, 1980)
(Mucosa boccale, arcate dentali inferiore e superiore, palato duro, 2/3 anteriori della lingua, pavimento boccale)

T*: Tumore primario

- Tis: carcinoma preinvasivo (in situ)
T0: nessuna evidenza di tumore
T1: tumore di meno di 2 cm di diametro
a: senza invasione ossea
b: con invasione ossea
T2: tumore di diametro compreso fra 2 e 4 cm
a: senza invasione ossea
b: con invasione ossea
T3: tumore di oltre 4 cm di diametro
a: senza invasione ossea
b: con invasione ossea

Aggiungere alla appropriata categoria T il simbolo (m) per indicare tumori multipli

N*: Linfonodi regionali (mandibolari e retrofaringei; più raramente parotidei e cervicali)

- N0: nessun segno di coinvolgimento
N1: linfonodi omolaterali mobili
a: non considerati metastatici
b: considerati metastatici
N2: linfonodi controlaterali o bilateralmente mobili
a: non considerati metastatici
b: considerati metastatici
N3: linfonodi fissi

M*: Metastasi lontane

- M0: nessuna evidenza di metastasi lontane
M1: metastasi distanti (compresi linfonodi lontani). *Specificare la sede*

RAGGRUPPAMENTI:

		T	N	M
Stadio	I	T1	N0, N1a o N2a	M0
"	II	T2	N0, N1a o N2a	M0
"	III **	T3 Qualsiasi T	N0, N1a o N2a N1b	M0
"	IV	Qualsiasi T Qualsiasi T	Qualsiasi N2b o N3 Qualsiasi T	M0 M1

* TX, NX, MX se non valutati

** Qualsiasi coinvolgimento osseo

Tabella n. 2

STAGING CLINICO (TNM) DEI TUMORI DELL'OROFARINGE DEL CANE e DEL GATTO
(Owen, 1980) (soprattutto carcinoma tonsillare)
(Area glossoepiglottidea, parete laterale e tonsille, pareti posteriore e superiore)

T*: Tumore primario

- Tis: carcinoma preinvasivo (in situ)
T0: nessuna evidenza di tumore

- T1: tumore superficiale o rilevato
a: senza segni sistemici
b: con segni sistemici
- T2: tumore con invasione solo delle tonsille
a: senza segni sistemici
b: con segni sistemici
- T3: tumore invadente i tessuti circostanti
a: senza segni sistemici
b: con segni sistemici

Aggiungere alla appropriata categoria T il simbolo (m) per indicare tumori multipli

N*: Linfonodi regionali (*mandibolari e retrofaringei; più raramente cervicali*)**

- N0: nessun segno di coinvolgimento
- N1: linfonodi omolaterali mobili
a: non considerati metastatici
b: considerati metastatici
- N2: linfonodi controlaterali o bilateralmente mobili
a: non considerati metastatici
b: considerati metastatici
- N3: linfonodi fissi

M*: Metastasi lontane

- M0: nessuna evidenza di metastasi lontane
- M1: metastasi distanti (compresi linfonodi lontani). *Specificare la sede*

RAGGRUPPAMENTI: nessun particolare "stage grouping" è attualmente raccomandato

* TX, NX, MX se non valutati
