

IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA SQUAMOCELLULARE NEL GATTO: RISULTATI SU 25 CASI

MARIA LUCIA MANUNTA, MARIA MANCONI*, ALESSANDRA MOLLIKA°,
ERALDO SANNA PASSINO, GIOVANNI MARIO CAREDDU, PAOLO MUZZETTO

*Clinica Chirurgica Veterinaria - Istituto di Patologia Generale, Anatomia Patologica e Clinica Ostetrico-Chirurgica Veterinaria
Università degli Studi di Sassari*

**Dottore di Ricerca in Oncologia Animale*

°Borsista Regione Autonoma della Sardegna

Lavoro eseguito con il contributo dell'Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale - Regione Autonoma della Sardegna

Riassunto

Vengono esposti i risultati ottenuti nell'ambito di un progetto di ricerca sui "Tumori cutanei in Sardegna: studio comparato negli animali domestici e nell'uomo". Lo studio ha considerato quattro tra i principali metodi terapeutici impiegati nel trattamento del carcinoma squamocellulare del gatto. Nella scelta del protocollo terapeutico particolare attenzione viene prestata alla stadiazione clinica delle lesioni. L'efficacia della terapia è stata valutata considerando la risposta clinica e il tempo libero da malattia. L'analisi dei risultati evidenzia come, in presenza di lesioni di piccole dimensioni (Tis/T2), la chirurgia e la crioterapia consentano di ottenere nella maggioranza dei casi la remissione completa (RC) e un ottimo controllo a lungo termine. Quando la neoplasia si presenta in uno stadio più avanzato (T3/T4) la prognosi è riservata ma la chirurgia aggressiva rappresenta una valida opzione. La chemioterapia sistemica con Bleomicina ha fornito risultati non costanti. La chemioterapia intralesionale con Cisplatino non ha fornito risultati incoraggianti.

Summary

The study was undertaken to investigate the treatments of squamous cell carcinoma in the cat. Methods of treatment were surgery, systemic chemotherapy with bleomycin, intratumoral administration of Cisplatin in sesame oil emulsion and cryosurgery. The therapeutic protocol was decided according to the clinical stage of the neoplasia. The clinical remission and the disease free interval were evaluated. The analysis of the results pointed out as, in presence of small lesions (stages Tis/T2), surgery and cryosurgery allow to obtain an excellent long term control, while in presence of more severe lesions (stages T3/T4) the prognosis is uncertain but the aggressive surgery represents a valid option. The systemic chemotherapy with Bleomycin can be taken into consideration as primary chemotherapy and adjuvant therapy. The intratumoral administration of Cisplatin in sesame oil emulsion did not provide encouraging results.

INTRODUZIONE

Tra i tumori della cute, nel gatto secondi per frequenza solo ai disordini linfoproliferativi^{1,2,3}, il carcinoma squamocellulare (SCC) rappresenta una delle forme neoplastiche più diagnosticate insieme al mastocitoma e al basalioma^{1,4}. Si tratta di un tumore maligno delle cellule epiteliali squamose che colpisce con maggiore frequenza i soggetti con mantello bianco, specialmente in aree con scarsa protezione da parte del pelo^{5,6}. La neoplasia, infatti, si localizza nel 80-90% dei casi sulla testa con una particolare predilezio-

ne per il *planum* nasale, i padiglioni auricolari e le palpebre^{7,8}. In queste aree il SCC sembra avere una origine fotoindotta e può derivare da lesioni eritematoso-crostose, quali la dermatite attinica, che vengono considerate la fase preneoplastica del tumore^{9,10,11,12}. Il comportamento biologico del SCC è caratterizzato da una tendenza ad invadere i tessuti circostanti mentre le metastasi, che si manifestano in genere a carico dei linfonodi regionali e dei polmoni, costituiscono un evento raro e tardivo^{8,9,10}. La dimensione della neoplasia e il grado di invasione nei tessuti¹³ rappresentano, insieme alla determinazione della frazione di proliferazione del tumore¹⁴, importanti fattori prognostici.

La terapia del SCC si avvale di diversi protocolli terapeutici, quali la chirurgia^{15,16,17}, la radioterapia^{14,18,19}, la chemioterapia^{17,20}, l'ipertermia²¹, la crioterapia²² e la terapia fotodina-

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 22/2/2004 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 19/7/2004”.

mica^{23,24}. La scelta del protocollo terapeutico si può rivelare complessa in quanto è necessario considerare, non solo la stadiazione della lesione e le condizioni generali del paziente, ma anche l'effettivo vantaggio e la possibilità di applicazione offerta da ciascuna tecnica. Infatti alcune, come la radioterapia e la terapia fotodinamica, pur essendo efficaci nel trattamento delle forme superficiali di SCC^{23,25} oltre a richiedere la frequente anestesia del paziente, sono delle metodiche costose, di esclusivo appannaggio di strutture specialistiche. Per altre, invece, come la chemioterapia sistemica e intralezionale, la letteratura è carente di studi standardizzati e oggettivi^{26,27,28,29,30}, tanto che difficilmente vengono presi in considerazione dal veterinario libero professionista.

Lo scopo di questo lavoro è quello di esporre i risultati ottenuti nell'ambito di un progetto di ricerca sui "Tumori cutanei in Sardegna: studio comparato negli animali domestici e nell'uomo". Sono stati considerati, in particolare quattro, tra i principali e più accessibili metodi terapeutici impiegati nel trattamento del carcinoma squamocellulare del gatto.

MATERIALI E METODI

Sono stati presi in considerazione i gatti con SCC, diagnosticato tramite esame citologico e/o istologico, visitati

nel corso del 2000/2002 presso la Clinica Chirurgica della Facoltà di Veterinaria di Sassari o inviati da colleghi liberi professionisti. Il campione esaminato era composto da n° 25 gatti, tutti di razza comune europea, n° 11 maschi e 14 femmine, con età compresa tra 2,5 e 12 anni. Gli animali sono stati sottoposti ad esame clinico completo, screening ematochimico, test FIV/FeLV (tecnica Elisa Ditta Idexx) e stadiazione clinica secondo il metodo TNM (Tab. 1).

La maggior parte dei gatti presentava lesioni compatibili con SCC da diverso tempo (*range* 3 mesi - 4 anni). In tutti gli animali visitati il SCC era localizzato sulla testa con la seguente distribuzione: n° 14 sul *planum* nasale, n° 10 sui padiglioni auricolari (tutte bilaterali), n° 2 sulle palpebre, n° 1 sulla regione zigomatica e n° 1 in quella occipitale. N° 10 gatti presentavano lesioni multiple. La visita clinica ha messo in luce, in alcuni pazienti (8/25) con lesioni in stadio T3/T4, precarie condizioni generali caratterizzate da dimagrimento, modico ottundimento del sensorio, anemia, disidratazione di vario grado, grave infezione della parte, patologie renali, che hanno richiesto l'avvio di una terapia sintomatica. Un solo animale (paziente n° 25) è risultato FIV positivo.

Dietro consenso del proprietario, gli animali sono stati sottoposti ad uno dei seguenti protocolli terapeutici: terapia chirurgica, chemioterapia sistemica con Bleomicina, chemioterapia intralezionale con Cisplatino o crioterapia (Tab. 2).

Tabella 1
Stadiazione clinica dei tumori di origine epiteliale del gatto - World Health Organization (Owen, 1980)

Sede	Stadiazione	Definizione
Tumore primario	T _{is}	Carcinoma preinvasivo (Carcinoma in situ) La neoplasia non oltrepassa la membrana basale dell'epitelio
	T ₀	Nessun segno di neoplasia
	T ₁	Neoplasia con diametro massimo < a 2 cm, superficiale o esofitico
	T ₂	Neoplasia con diametro massimo compreso fra 2 e 5 cm, o con minima invasione indipendentemente dalla dimensione
	T ₃	Neoplasia con diametro massimo > 5 cm o con coinvolgimento del sottocute indipendentemente dalla dimensione
	T ₄	Neoplasia che invade le altre regioni sottostanti quali fascia, muscoli, osso o cartilagine
Linfonodi regionali	N ₀	Nessun segno di coinvolgimento dei linfonodi regionali
	N ₁	Linfonodi ipsilaterali mobili
		N _{1a} - reattivi
		N _{2a} - metastatici
	N ₂	Linfonodi bilaterali o controlaterali mobili
		N _{1a} - reattivi
		N _{2a} - metastatici
	N ₃	Linfonodi fissi
Metastasi a distanza	M ₀	Nessun segno di metastasi a distanza
	M ₁	Presenza di metastasi a distanza

Tabella 2
Distribuzione delle lesioni, stadiazione clinica,
protocollo terapeutico applicato

Id	Sede lesione	Stadio della neoplasia	Protocollo terapeutico
1	Padiglione auricolare bil.	T1	Chirurgia
2	Padiglione auricolare bil.	T1	Chirurgia
3	Padiglione auricolare bil.	T2	Chirurgia
4	Padiglione auricolare bil.	T2	Chirurgia
	Palpebra inferiore sx	T2	Chirurgia
	Palpebra inferiore dx	T1	Chirurgia
	Planum nasale	T2	Chirurgia
5	Padiglione auricolare bil.	T3	Chirurgia
6	Padiglione auricolare bil.	T3	Chirurgia
7	Padiglione auricolare bil.	T3	Chirurgia
8	Padiglioni auricolare sx	T3	Chirurgia
	Padiglioni auricolare dx	T1	Chirurgia
	Planum nasale	T1	Chirurgia
9	Padiglione auricolare bil.	T4	Chirurgia
10	Padiglione auricolare bil.	T4	Chirurgia
11	Planum nasale	T1	Chemioterapia sistemica
12	Planum nasale	T1	Chemioterapia sistemica
13	Canto nasale dx	T2	Chemioterapia sistemica
14	Planum nasale	T2	Chemioterapia sistemica
15	Occipitale sx	T2	Chemioterapia sistemica
16	Planum nasale	T3	Chemioterapia sistemica
17	Planum nasale	T1	Chemioterapia intralesionale
18	Planum nasale	T1	Chemioterapia intralesionale
19	Planum nasale	T3	Chemioterapia intralesionale
20	Planum nasale	T3	Chemioterapia intralesionale
21	Planum nasale	T3	Chemioterapia intralesionale
22	Planum nasale	T3	Chemioterapia intralesionale
23	Planum nasale narice dx	T1	Crioterapia
24	Planum nasale narice sx	T2	Crioterapia
25	Palpebra inferiore sx	T1	Crioterapia

Terapia chirurgica (gruppo A)

N° 10 pazienti sono stati sottoposti, in regime di anestesia generale, all'asportazione della massa neoplastica rispettando un margine di cute "clinicamente sana" di 0,5 cm per lesioni T1s-T2 e 2 cm per lesioni di grado compreso tra T3 e T4. L'approccio chirurgico ha previsto, per tutte

le neoplasie localizzate a carico dei padiglioni auricolari, a prescindere dallo stadio della lesione, la loro asportazione completa. L'exeresi è stata più ampia nei casi in cui il tumore si estendeva anche al condotto uditivo ed ai tessuti circostanti; in un caso non è stato possibile rispettare il margine chirurgico previsto. In alcuni casi la ricostruzione chirurgica ha richiesto l'impiego di un lembo di scorrimento per avvicinare i due margini della ferita.

In un gatto con SCC palpebrale è stato necessario l'impiego di un lembo di scorrimento a peduncolo singolo (Fig. 1) per consentire il rispetto del margine minimo di escissione e ottenere una migliore ricostruzione della palpebra con la minima retrazione cicatriziale.

Per le lesioni della regione nasale abbiamo eseguito n° 1 nosectomia totale, che ha previsto l'asportazione di una porzione di turbinati, e n° 1 asportazione parziale della porzione dorso-laterale del *planum* nasale.

Chemioterapia (gruppi B/C)

Abbiamo impiegato la chemioterapia sistemica ed intralesionale nei casi in cui le lesioni, estese ed invasive, rendevano complessa la ricostruzione chirurgica e/o quando il proprietario si opponeva alla chirurgia radicale (evento frequente in presenza di lesioni del *planum* nasale). Gli animali sono stati assegnati *random* al gruppo chemioterapia sistemica o intralesionale.

Trattamento Bleomicina (gruppo B)

N° 6 pazienti sono stati sottoposti al seguente protocollo: somministrazione di 10 U.I./m² di Bleomicina per via

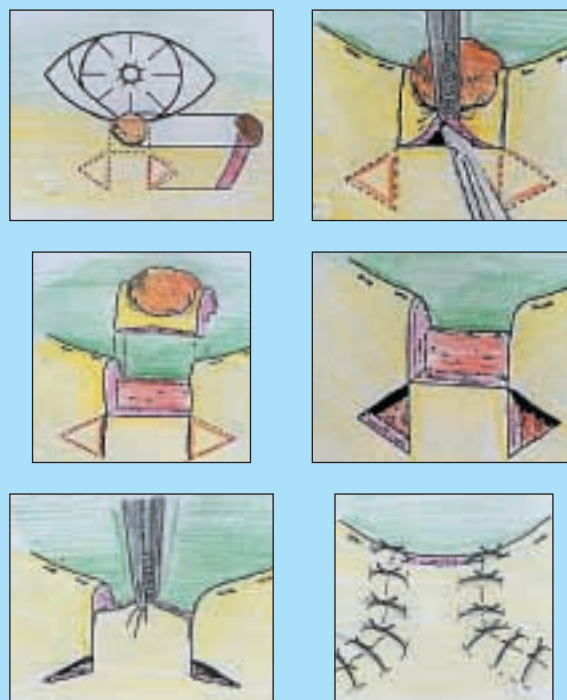


FIGURA 1 - Single-pedicle advancement skin flap. Modificato da Slatter D.: *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*, 3rd ed. W.B. Saunders, Philadelphia.

E.V. o S.C. per quattro giorni consecutivi. Dopo una sospensione di 21 giorni, si è proceduto a somministrazioni settimanali per via sottocutanea per 12 volte senza superare la dose massima di 200 U.I./m²⁻³¹.

Trattamento con Cisplatino intralesionale (gruppo C)

Gli animali appartenenti a questo gruppo (n° 6) hanno ricevuto, previa anestesia generale, Cisplatino alla dose di 0,97 mg/cm³, addizionato ed emulsionato con una uguale quantità di olio di sesamo sterile. Le inoculazioni sono state ripetute ogni 15 gg per sei volte. Per questo protocollo è stato scelto il dosaggio di Cisplatino e la metodica di infiltrazione proposti da Théon³² e, a seconda della forma delle lesioni, si è optato per infissioni a blocco di campo o per linee parallele (Fig. 2).

Crioterapia (gruppo D)

La crioterapia con azoto liquido è stata impiegata in tre soggetti con SCC di piccole dimensioni e superficiali (Ø 0,7 - 2 cm). A tale scopo è stato utilizzato un apparecchio Cryogun (Brymill Cryogenic Systems) con sonda. Gli animali sono stati sedati e sottoposti ad un unico trattamento composto da tre cicli di congelamento-scongelo dell'area comprendente la lesione neoplastica e circa 0,5 cm di cute apparentemente sana.

Per tutti gli animali è stata instaurata una terapia antibiotica con Amoxicillina + Acido Clavulanico alla dose di 10 mg/kg/bid per 7-10 gg al fine di contrastare il processo



A: a blocco di campo



B: in parallelo

FIGURA 2 - Illustrazione delle tecniche utilizzate per l'infiltrazione intralesionale di Cisplatino.

infettivo che, al momento della diagnosi ha costantemente accompagnato la neoplasia.

Il follow up ha previsto, negli animali del gruppo A e D, controlli mensili per 12 mesi. I gatti dei gruppi B e C sono stati sottoposti ad esame clinico e strumentale in occasione di ciascuna seduta chemioterapica al fine di valutare eventuali segni di tossicità sistemica o locale e, dopo la fine del trattamento, mensilmente per 12 mesi.

L'efficacia di ciascun protocollo utilizzato è stata valutata mediante la stima della risposta clinica e del tempo libero da malattia. Abbiamo giudicato la risposta clinica sulla base dei seguenti parametri³³:

- **Remissione completa (RC)**: scomparsa di ogni segno riferibile alla neoplasia per un periodo di tempo pari a 60 gg;

Tabella 3
Risultati terapia chirurgica

Id	Sede lesione	Stadio Scc	Risposta clinica	Tempo libero da malattia (mesi)
1	Padiglione auricolare bil.	T1	RC	12
2	Padiglione auricolare bil.	T1	RC	12
3	Padiglione auricolare bil.	T2	RC	12
4	Padiglione auricolare bil.	T2	RC	12
	Palpebra inferiore sx	T2	RC	12
	Palpebra inferiore dx	T1	RC	12
	Planum nasale	T2	RC	12
5	Padiglione auricolare bil.	T3	RC	12
6	Padiglione auricolare bil.	T3	RC	Deceduto dopo 3 gg
7	Padiglione auricolare bil.	T3	RC	44
8	Padiglioni auricolare sx	T3	RC	12
	Padiglioni auricolare dx	T1	RC	12
	Planum nasale	T1	RC	12
9	Padiglione auricolare bil.	T4	RC	12
10	Padiglione auricolare bil.	T4	RC	Deceduto dopo 7 gg

- Remissione parziale (RP): diminuzione del 50% o più di tutte le forme neoplastiche presenti;
- Malattia stabile (MS): diminuzione inferiore al 50%;
- Malattia progressiva (MP): aumento della neoplasia del 25% o più.

È stato considerato come tempo libero da malattia l'intervallo compreso tra il termine del trattamento e la comparsa di una recrudescenza della neoplasia primaria o di una recidiva³⁴.

I risultati sono stati valutati e confrontati mediante il calcolo della curva di Kaplan-Meier.

RISULTATI

La terapia chirurgica (Tab. 3; Foto 1 a, b, c; Foto 2 a, b, c, d) ha consentito di ottenere la RC per 12 mesi in tutti i pazienti con lesioni T1 e T2. Dei 6 pazienti con lesioni in stadio T3 e T4, n° 3 hanno avuto la RC per 12 mesi, n° 1 ha mostrato una recidiva dopo 4 mesi dall'intervento e n° 2 pazienti, con lesioni particolarmente gravi e in pessime condizioni generali, sono deceduti nei primi giorni dopo l'intervento.

Nel gruppo B (chemioterapia sistemica con Bleomicina) il farmaco è stato somministrato per via endovenosa per i primi 4 giorni, in seguito per via sottocutanea, perché considerata di più pratica e rapida esecuzione. Durante la chemioterapia nessuno dei gatti ha mostrato segni riferibili ad effetti indesiderati del farmaco (anafilassi), né sono state evidenziate alterazioni della crasi ematica.

La Bleomicina (Tab. 4; Foto 3 a, b) si è dimostrata in grado di determinare la RC nel 50% dei soggetti trattati. In questi animali la neoplasia è clinicamente scomparsa tra il 4° e il 7° trattamento, dando origine ad un'area con cute molto sottile e poco pigmentata. Il tempo libero da malattia era compreso tra i 7 e i 12 mesi, ed è stato superiore nei pazienti con lesioni di stadio T1. Abbiamo ottenuto, inoltre, la RP per un massimo di 10 mesi in due soggetti e un caso di MS per circa 4 mesi. In questo periodo i pazienti hanno presentato un miglioramento clinico generale, mentre la neoplasia residua si presentava come una escara più o meno rilevata dai tessuti circostanti, non pruriginosa, asciutta, con margini netti, non tendente al sanguinamento e non infiammata. I gatti n° 14, 15 e 16 (Tab. 4) sono deceduti per complicanze ricollegabili alla presenza della neoplasia, dopo un periodo libero da malattia compreso tra i 4 e i 7 mesi.

Nel gruppo C, la somministrazione per via intralesionale dell'emulsione Cisplatino-olio di sesamo ha richiesto sempre la sedazione profonda dei soggetti. La fase di preparazione e di inoculazione dell'emulsione ha presentato qualche difficoltà legata alla tendenza delle due sostanze a separarsi rapidamente una volta addizionate in siringa. Inoltre, l'inoculazione dell'area attorno al *planum* nasale, povera di tessuto sottocutaneo, ha provocato la perdita di farmaco dal punto di inoculazione. Nei 3-5 giorni successivi il trattamento, l'area di inoculo si è presentata infiammata, edematosa e pruriginosa.

L'impiego del Cisplatino ha determinato n° 0 RC, n° 4 RP, evidenziate in occasione del 3°/4° trattamento e rimaste tali per un periodo massimo di 6 mesi, n° 2 MS per un periodo massimo di 4 mesi, n° 0 MP. Negli animali di questo gruppo la neoplasia ha dato origine a un'escara, lieve-



Foto 1a - SCC delle pinne pre-operatorio.



Foto 1b - SCC delle pinne pre-operatorio.



Foto 1c - SCC delle pinne post-operatorio.

mente pruriginosa, tendente al sanguinamento, fortemente adesa ai tessuti sottostanti che si presentavano modificatamente infiammati. I gatti n° 19, 21 e 22 (Tab. 5) sono deceduti a causa del tumore dopo un tempo libero da malattia di 4 mesi.

Per quanto riguarda il gruppo D (crioterapia), l'applicazione della sonda ha richiesto la sedazione di tutti i pazienti. Nei giorni successivi il trattamento, la lesione ha dato origine alla formazione di un'escara che, dopo 20 giorni circa è stata sostituita da un tessuto cicatriziale alopecico ricoperto da un epitelio sottile. In tutti i casi trattati abbiamo ottenuto la RC e, in 2 su 3 gatti il tempo libero da malattia è stato di 12 mesi (Tab. 6; Foto 5 a, b, c).



Foto 2a - SCC della palpebra.



Foto 2b - Ricostruzione della palpebra mediante la tecnica "Single-pedicle advancement skin flap".



Foto 2c - Ricostruzione della palpebra.



Foto 2d - Controllo dopo 10 mesi dall'intervento.

La Tabella 7 riporta i dati relativi al tempo libero da malattia nei quattro gruppi di animali.

Il 70% degli animali appartenenti ai gruppi A e D sono risultati liberi da malattia per 12 mesi; nel gruppo B il 33,3% dei soggetti si è presentato libero da malattia nello stesso periodo di tempo, mentre nel Gruppo C la recidiva è comparsa nella totalità dei soggetti entro 6 mesi dalla fine della terapia.

DISCUSSIONE

L'impiego dei quattro protocolli terapeutici, seppur necessari di una maggiore casistica, ci consente di trarre alcune considerazioni.

L'impiego della terapia chirurgica ha richiesto un'attenta valutazione pre-operatoria della lesione in modo da comprendere, attorno alla neoplasia, un margine di tessuto

Tabella 4
Risultati chemioterapica sistemica

<i>Id</i>	<i>Sede della lesione</i>	<i>Stadio Scc</i>	<i>Risposta clinica</i>	<i>Tempo libero da malattia (mesi)</i>
11	Planum nasale	T1	RC	12
12	Planum nasale	T1	RP	10
13	Canto nasale dx	T2	RC	12
14	Planum nasale	T2	RP	6
15	Occipitale sx	T2	MS	4
16	Planum nasale	T3	RC	7



Foto 3a - SCC canto nasale. Chemioterapia sistemica - 1ª visita.

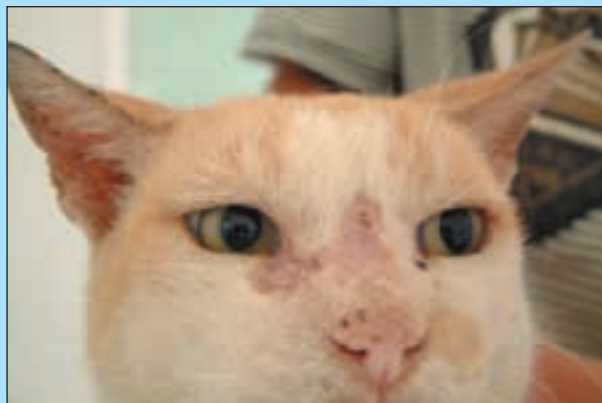


Foto 3b - Chemioterapia sistemica. Controllo dopo 8 mesi dalla fine del trattamento.



Foto 4a - SCC planum nasale. Chemioterapia intralesionale - 1ª visita.

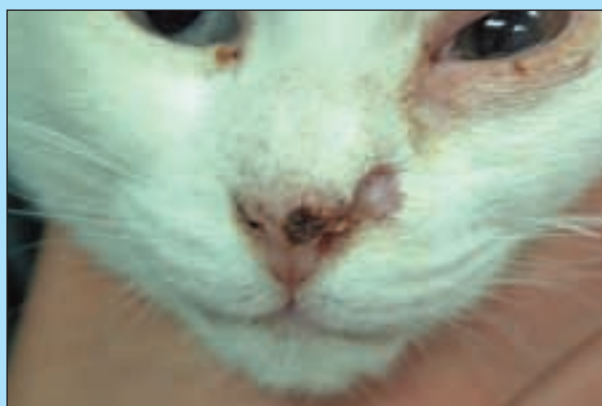


Foto 4b - Chemioterapia intralesionale. Controllo dopo 1 mese dalla fine del trattamento.

Tabella 5
Risultati terapia intralesionale

Id	Sede della lesione	Stadio Scc	Risposta clinica	Tempo libero da malattia (mesi)
17	Planum nasale	T1	RP	6
18	Planum nasale	T1	RP	4
19	Planum nasale	T3	RP	4
20	Planum nasale	T3	MS	4
21	Planum nasale	T3	MS	4
22	Planum nasale	T3	RP	4

Tabella 6
Risultati crioterapia

Id	Regione colpita	Stadio Scc	Risposta clinica	Tempo libero da malattia (mesi)
23	Planum nasale narice dx	T1	RC	12
24	Planum nasale narice sx	T2	RC	12
25	Palpebra inferiore sx	T1	RC	10



Foto 5a - SCC planum nasale. Crioterapia - 1ª visita.

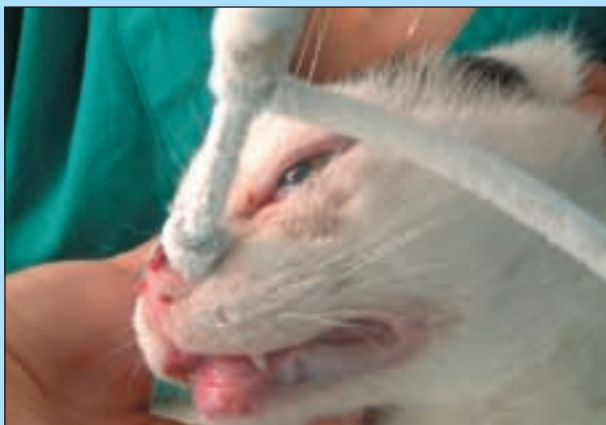


Foto 5b - Crioterapia.



Foto 5c - Crioterapia - Controllo dopo 6 mesi dal trattamento.

“sano” di almeno 0,5 cm e in profondità, il piano di tessuto sottocutaneo. Il rispetto di queste indicazioni è stato di più semplice applicazione in presenza di lesioni localizzate sui padiglioni auricolari ma molto più complesso per quelle situate in altre regioni della testa. La cute della regione maxillo-facciale, infatti, si presenta particolarmente adesiva ai piani sottostanti e immobile rispetto ad altre regioni quali quella occipitale o del tronco. In questi casi, quindi, non è stato sempre possibile rispettare i margini oncologici ed è stato indispensabile sfruttare alcune tecniche di chirurgia plastica per consentire il riavvicinamento dei margini, riducendo la tensione sulla linea di sutura. L'approccio chirurgico ha permesso di ottenere un buon con-

trollo del SCC anche in presenza di lesioni T3/T4. La mortalità registrata nell'immediato post-operatorio è legata, a nostro avviso, alle pessime condizioni generali dei pazienti. Ci sembra opportuno sottolineare, infatti, come i pazienti colpiti da SCC in stadio avanzato, spesso si presentino in scadenti condizioni a causa sia dell'azione diretta svolta dalla neoplasia (la presenza cronica di lesioni ulcerate, pruriginose e con tendenza al sanguinamento che determinano riduzione dell'appetito e grave anemia) ma anche per altre patologie concomitanti che possono essere presenti in animali di età avanzata e che possono compromettere la sopravvivenza a lungo termine. Un solo gatto ha presentato la recidiva dopo 4 mesi; il breve lasso di tempo intercorso tra l'intervento e la comparsa delle lesioni, ci impedisce di pensare che si possa trattare di un altro tumore primario ma, probabilmente, suggerisce che la chirurgia non sia stata sufficientemente aggressiva. Alla luce dei risultati ottenuti e valutata l'importanza dei margini oncologici, riteniamo che il loro esame dovrebbe essere sempre previsto al fine di valutare la completezza dell'escissione chirurgica e di indirizzare la prognosi.

L'impiego della Bleomicina ha permesso di ottenere un controllo clinico completo della neoplasia nei casi in cui la neoplasia si presentava con lesioni T1/T2, peraltro, con un tempo libero da malattia non costante. In presenza di SCC in fase avanzata (T3/T4) il farmaco ha consentito la riduzione delle dimensioni del tumore e un miglioramento, seppur temporaneo, delle condizioni generali del paziente. La somministrazione del farmaco si è rivelata semplice, non ha richiesto la sedazione del paziente, né è stato registrato alcun effetto collaterale riferibile all'azione del chemioterapico. Buhles ritiene che la somministrazione sistemica di Bleomicina determini risposte parziali e transitorie¹⁹ al pari di altri chemioterapici, quali la Doxorubicina²⁹ e il Mitoxantrone²³. È nostra opinione che l'impiego di questo protocollo non sia vantaggioso per il trattamento di lesioni di piccole dimensioni che possono trovare migliore risoluzione con altre metodiche. La chemioterapia sistemica può essere presa in considerazione soprattutto a scopo palliativo, quando ci si trovi di fronte a pazienti con gravi lesioni non operabili oppure in presenza di metastasi. Una ulteriore ed interessante applicazione prevede, in presenza di lesioni invasive, l'impiego del chemioterapico prima e dopo la chirurgia. È in corso, presso il nostro Istituto, uno studio che prevede, in presenza di gravi lesioni da SCC, la combinazione della chirurgia con altri protocolli terapeutici tra cui la chemioterapia sistemica.

La chemioterapia neoadiuvante permetterebbe, infatti, di ridurre sia le dimensioni che l'apporto vascolare alla neoplasia prima dell'intervento chirurgico; in questo modo, durante le manipolazioni chirurgiche, diminuisce il rischio di disseminazione locale e/o sistemica delle cellule tumorali responsabili di recidive e/o metastasi. Dopo l'intervento, si sfrutterebbe l'azione del chemioterapico nei confronti di eventuali residui neoplastici, con un possibile incremento del tempo libero da malattia³⁵.

La chemioterapia intralesionale con Cisplatino possiede l'indubbio vantaggio di ridurre gli effetti sistemici legati all'impiego di un chemioterapico per via generale aumentando, nel contempo, le concentrazioni del farmaco in prossimità del tessuto tumorale. In realtà i lavori eseguiti

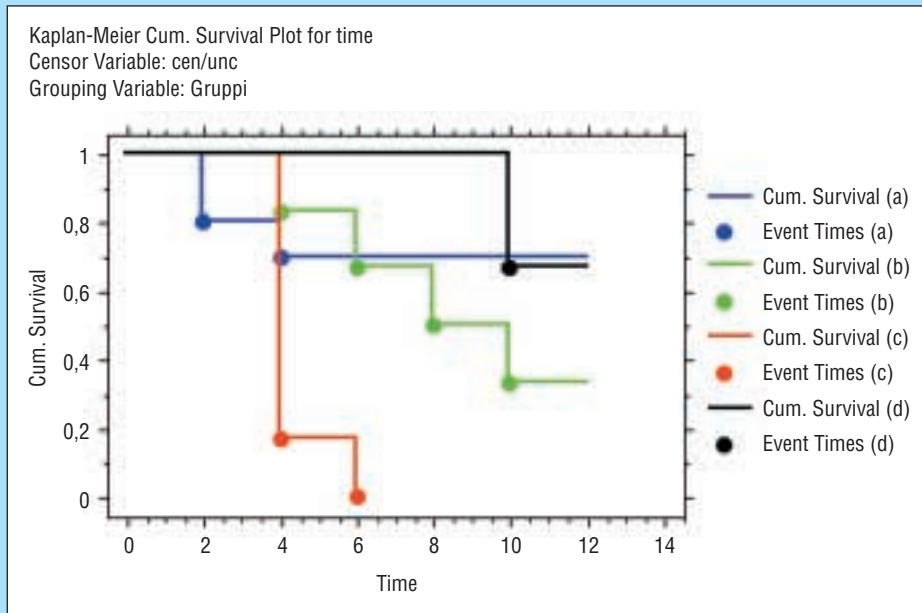
Tabella 7
Analisi di Kaplan-Meier

● Gruppo A - Chirurgia

● Gruppo B - Bleomicina

● Gruppo C - Cisplatino

● Gruppo D - Crioterapia



P-value= 0,0186

sul gatto non sono numerosi, alcuni non specificano lo stadio iniziale delle lesioni e il tempo libero da malattia, non consentendo una valutazione oggettiva dei risultati. Orenberg, ad esempio, riferisce di aver ottenuto, in un gruppo di animali con lesioni invasive, la RC nel 64% e la RP nel 19% dei casi trattati utilizzando, insieme al Cisplatino, collagene bovino ed adrenalina ma non riporta il tempo libero da malattia³⁶.

Nella nostra esperienza l'utilizzo del Cisplatino/olio di sesamo ha determinato risultati non soddisfacenti. Infatti le difficoltà legate alla preparazione dell'emulsione, il rischio di contaminazione durante l'inoculazione e la necessità di sedare i pazienti in occasione di ogni seduta rappresentano i principali limiti tecnici per questa metodica. Inoltre, il giudizio sulla risposta clinica, caratterizzata dalla sola remissione parziale per un breve periodo di tempo anche per lesioni di piccole dimensioni e ben localizzate, non può essere considerato sufficiente per giustificare ulteriori impieghi.

L'impiego di antineoplastici per via intraliesionale rappresenta senza dubbio un campo di studio interessante poiché consente di incrementare l'azione del farmaco sul tumore riducendo al tempo stesso l'esposizione sistemica al chemioterapico. L'uso di una formulazione analoga a lento rilascio, contenente Carboplatino potrebbe, ad esempio, determinare migliori risultati in quanto il farmaco possiede una tossicità inferiore del Cisplatino³².

La crioterapia si è dimostrata di semplice impiego, rapida, sicura e ha determinato buoni risultati estetici. Requisiti essenziali sono la localizzazione superficiale della neoplasia e la sua dimensione (≤ 1 cm). Soltanto in questi casi, infatti, la sonda riesce a determinare la morte cellulare e il collasso vascolare nei tessuti neoplastici svolgendo

così una efficace azione antineoplastica³⁷. Il controllo a lungo termine del SCC migliora, inoltre, se vengono inclusi nel trattamento anche i tessuti circostanti la neoplasia (circa 5 mm). Questo metodo costituisce, quindi, una valida alternativa alla chirurgia per il trattamento di SCC in stadio T1/T2 e con sede in regioni dove la retrazione cicatriziale deve essere minima (ad esempio le palpebre). Il principale limite è dato dall'impossibilità di controllare istologicamente i margini della lesione trattata.

CONCLUSIONI

L'approccio terapeutico di fronte ad un paziente colpito da SCC comporta sempre l'adozione di misure tempestive poiché il trattamento precoce è alla base di un migliore controllo a lungo termine. Nella scelta del piano terapeutico sono fondamentali la valutazione del paziente e la stadiazione delle lesioni. L'analisi dei risultati evidenzia come, in presenza di lesioni di piccole dimensioni (Tis, T1, T2), la chirurgia e la crioterapia consentano di ottenere un ottimo controllo a lungo termine. In questi casi la terapia fotodinamica, la radioterapia (ortovoltaggio e megavoltaggio) possono essere ugualmente utilizzate con una buona prognosi. In presenza di lesioni invasive la prognosi è riservata e il piano terapeutico appare più complesso. In questi casi la chirurgia aggressiva rappresenta, al momento, una valida opzione, ma è necessario il controllo dei margini chirurgici e, se l'asportazione della neoplasia risulta incompleta, sarebbe necessario associare un ulteriore protocollo terapeutico. La combinazione della chirurgia con la radioterapia o la chemioterapia sistemica o diretta costituiscono, al momento, validi campi di ricerca.

Ringraziamenti

Gli Autori desiderano ringraziare i colleghi liberi professionisti che hanno dato la loro disponibilità per lo svolgimento della ricerca.

Parole chiave

Carcinoma squamocellulare, gatto, chirurgia, chemioterapia sistemica, chemioterapia intralesionale, crioterapia, Bleomicina, Cisplatino.

Key words

Squamous cell carcinoma, cat, surgery, systemic chemotherapy, cryotherapy, intratumoral chemotherapy, bleomycin, Cisplatin.

Bibliografia

1. Brodey RS: Canine and Feline Neoplasia. Adv. Vet. Sci. Comp. Med. 14: 39, 1970.
2. Thielen GH, Madewell BR: Veterinary Cancer Medicine. 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, p.16.
3. Moulton JE: Tumours in Domestic Animals. 2nd Ed. University of California Press, Berkeley, C.A., 1989, pp 23-85.
4. Bostock DE: Neoplasia of skin and mammary glands in dogs and cats. In: Current Veterinary Therapy VI Small Animal Practice. Ed Kirk RW, W.B. Saunders & Co., Philadelphia, 1977, p 493.
5. Madewell BR, Conroy JD, Hodgkins EM: Sunlight skin cancer association in the dog: A report of 3 cases. J. Cutan. Pathol. 8: 434-443, 1981.
6. Dorn CR, Taylor DO, Schneider R: Sunlight exposure and risk of developing cutaneous and oral squamous cell carcinomas in white cats. J. Natl Cancer Inst 46: 1073-1078, 1971.
7. Miller MA, Nelson SL, Turk JR, et al: Cutaneous neoplasia in 340 cats. Vet Pathol. 28: 389-395, 1991.
8. Burrows AK, Lee EA, Shaw SE, Robertson ID, Clark WT: Skin Neoplasms of Cats in Perth. Aust. Vet. Practit. 24 (1): 11-15, 1994.
9. Khan SG, Bickers DR, Mukhtar H, et al: Ras p21 farnesylation in ultraviolet B radiation -induced tumors in the skin of SKH-1 hairless mice. J Invest Dermatol 102: 754-758, 1994.
10. Lowe NJ, Weingarten D, Wortzman M: Sunscreens and phototesting. Clin Derm 6: 40-49, 1988.
11. Cleaver JE, Mitchell D: Ultraviolet radiation carcinogenesis. In: Cancer Medicine 3rd ed. Ed by Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, pp 68-82.
12. Withrow S.J.: Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: Small Animal Clinical Oncology 3rd ed. WB Saunders Co, Withrow S.J., Mac Ewen E.G., 2001, pp 233-260.
13. Owen LN: TNM classification of tumors in domestic animals. World Health Organization, Geneva, 1980, pp 46-47.
14. Théon AP, Madewell BR, Shearn V., Moulton JE: Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. J Am Vet Assoc 206: 991-996, 1995.
15. Withrow SJ, Straw RC: Resection of the nasal planum in 9 cats and 5 dogs. JAAHA 26: 219-222, 1990.
16. Bostock DE: The prognosis in cats bearing squamous cell carcinoma. JSAP 13: 119-125, 1972.
17. Lana SE, Ogilvie GK, Withrow SJ, Straw RC, Rogers KS: Feline cutaneous squamous cell carcinoma of the nasal planum and the pinnae: 61 cases. JAAHA 33: 329-332, 1997.
18. Théon AP, Madewell BR, Shearn V, Moulton JE: Irradiation of squamous cell carcinoma of the nasal planum in 90 cats. Proc. 13th Ann Conf Vet Cancer Soc: 147-148, 1993.
19. Van Vechten MK, Theon AP: Strontium 90 plesiotherapy for treatment of early squamous cell carcinomas of the nasal planum in 25 cats. Proc Annu Conf Vet Cancer Soc: 13; 107-108, 1993.
20. Buhles WC, Theilen GH: Preliminary evaluation of bleomycin in feline and canine squamous cell carcinoma. Am J Vet Res 34: 289-291, 1973.
21. Grier RL, Brewer WJ jr, Theilen GH: Hyperthermia treatment of superficial tumors in cats and dog. JAVMA 177: 227-233, 1980.
22. Atwater SW, Powers BE, Straw RC, Withrow SJ: Squamous cell carcinoma of the pinna and the nasal planum. 54 cats 1980-1991. Proc Annu Conf Vet Cancer Soc 11: 35-36, 1991.
23. Ogilvie CK, Moore AS, Obradovich JE et al.: Toxicoses and efficacy associated with administration of mitoxantrone to cats with malignant tumors. JAVMA 202: 1261-1265, 1993.
24. Stell AJ, Dobson JM, Langmack K.: Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. J Small Anim Pract 42(4):164-9, 2001.
25. Carlisle EH, Gould S.: Response of squamous cell carcinoma of the nose of the cat to the treatment with X rays. Veterinary Radiology 23: 186-192, 1982.
26. Thompson JP: Antineoplastic agents in cancer therapy. In Kirk's Current Veterinary Therapy XII ed. Philadelphia, WB Saunders Co, Bonagura JD, 1995, pp 1447-1451.
27. Wood CA, Moore AS, Frinberger AE, et al.: Phase I evaluation of Carboplatin in tumor bearing cats. Proc 16th Annu Meet Vet Cancer Soc: 390, 1996.
28. Kisserberth WC, Vail DM, Jeglum KA, et al.: Evaluation of carboplatin in tumor bearing cats: a phase I study from the veterinary cooperative oncology group. Proc 16th Annu Meet Vet Cancer Soc: 21, 1996.
29. Klausner JS, Bell FW, Hayden DW, et al.: Hypercalcemia in two cats with squamous cell carcinomas. JAVMA 196: 103-105, 1990.
30. Mauldin GN, Matus RE, Patnaik AK, et al.: Efficacy and toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide used in the treatment of selected malignant tumors in 23 cats. J Vet Intern Med 2: 60-65, 1988.
31. Thompson JP: Antineoplastic agents in cancer therapy. In: Kirk's Current Veterinary Therapy. Ed by Bonagura JD. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 1447-1451.
32. Théon AP, Van Vechten MK, Madewell BR.: Intratumoral administration of carboplatin for the treatment of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. AJVR 57(2): 205-210, 1996.
33. Chun R, Garret L, Mac Ewen G.: Cancer Chemotherapy. In: Small Animal Clinical Oncology Ed by SJ Withrow, Mac Ewen EG. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 2001, p 94.
34. Hutson CA, Degen LA, Rackear DG: Preliminary results of Carboplatin toxicity and efficacy in 12 canines and 4 felines. In: Proceedings. 10th Annu Conf Vet Cancer Soc 1990, pp 87-88.
35. Tannock IF, Goldenberg GJ: Drug resistance and experimental chemotherapy. In: The Basic Science of Oncology 3^o ed. Mc Graw Hill. 1995 pp. 392-419.
36. Orenberg EK, Luck EE, Brown DM, Kitchell BE: Implant delivery system: Intralesional delivery of chemotherapeutic agents for treatment of spontaneous skin tumors in veterinary patients. Clin Dermatol 9: 561-568, 1991.
37. Withrow SJ: Alternative treatments for solid tumors. In: Small Animal Clinical Oncology 3rd ed, WB Saunders Co, Withrow SJ, Mac Ewen EG, 2001 p 77-78.