

Lesioni cutanee indotte dal sole nel gatto: dalla cheratosi attinica al carcinoma squamoso

RIASSUNTO

Le radiazioni solari sono responsabili di numerosi effetti biologici sulla cute dei mammiferi e dell'insorgenza di neoplasie a partenza dalle cellule epidermiche che si differenziano in cellule squamose: cheratosi e carcinoma squamoso attinico. In questo articolo saranno descritti gli aspetti eziopatogenetici, clinicopatologici e terapeutici di queste due entità nel gatto; si affronterà inoltre il carcinoma *in situ* Bowenoido (BISC) in quanto, nonostante la diversa patogenesi, presenta aspetti clinicopatologici in parte sovrapponibili alle forme attiniche sopra citate.

INTRODUZIONE

Le neoplasie dell'epidermide sono classificate *in base a sede di origine* in tumori a cellule basali e tumori dello strato spinoso. A quest'ultimo gruppo appartengono il papilloma, il carcinoma squamoso, la cheratosi attinica e il carcinoma *in situ* Bowenoido.

Nella presente revisione saranno descritti gli aspetti eziopatogenetici, clinicopatologici e terapeutici delle neoplasie dello strato spinoso indotte dall'esposizione cronica ai raggi solari, ovvero cheratosi e carcinoma squamoso attinico. Si affronterà inoltre anche il carcinoma *in situ* Bowenoido (BISC) in quanto, nonostante la diversa patogenesi, presenta aspetti clinicopatologici in parte sovrapponibili alle forme attiniche sopra citate.

CHERATOSI E CARCINOMA SQUAMOSO ATTINICO

Cheratosi attinica e carcinoma squamoso sono gli estremi di uno stesso spettro; esiste, infatti, un *continuum* che si estende dalla conversione dei cheratinociti in cellule atipiche neoplastiche indotta dagli UV al momento in cui queste cellule, penetrando nel derma, danno origine al carcinoma squamoso invasivo. La distinzione tra cheratosi attinica e carcinoma squamoso è stata oggetto di numerose controversie in medicina umana e la tendenza attuale è quella di classificare la cheratosi attinica non più come lesione "preneoplastica" o "carcinoma *in situ*" con probabilità elevata di evolvere in carcinoma squamoso, ma già come una variante di carcinoma squamoso definibile come "carcinoma squamoso superficiale"¹. Tale definizione deriva dall'osservazione di Ackerman, secondo cui la crescita peculiare dei cheratinociti atipici verso il derma, sotto forma di digitazione piuttosto che nidi, non consente di individuare con precisione il momento in cui le cellule oltrepassano la membrana basale; tale rilievo è invece possibile per il melanoma o per la malattia di Paget.

EZIOPATOGENESI DELLA CHERATOSI E CARCINOMA SQUAMOSO ATTINICO

La luce solare

La luce è costituita da oscillazioni di campi elettrici e magnetici (radiazioni elettromagnetiche) con proprietà di particelle e onde². Le radiazioni prodotte dal sole hanno lunghezze d'onda comprese tra il nanometro e le migliaia di metri, a formare uno spettro continuo che viene arbitrariamente suddiviso in regioni: luce ultravioletta, visibile e infrarossa (Fig. 1).

Laura Marconato

Animal Oncology and Imaging Center, Hünenberg, Svizzera

Francesca Abramo

Dipartimento di Patologia Animale,

Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Pisa

¹Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 28/01/2010 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 20/05/2010.

Queste radiazioni sono definite fotoni e la loro quantità di energia è inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda, per cui quanto più breve è la lunghezza d'onda di una radiazione, tanto maggiore è l'energia che essa possiede. Quando i fotoni vengono assorbiti da altra materia cedono la loro energia interagendo con gli elettroni degli atomi; dal momento che l'energia di legame degli elettroni negli atomi del materiale biologico è di circa 10 eV, gli effetti che ne derivano sono:

- **Ionizzazione:** espulsione di un elettrone dalla sua orbita causata da fotoni con energia superiore a 10 eV: raggi x e raggi γ (radiazioni ionizzanti).
- **Eccitazione:** assorbimento di energia da parte dell'elettrone non sufficiente o rimuoverlo dalla sua orbita, ma tale da rendere l'atomo più

instabile e reattivo: radiazioni UV (energia 2-10 eV) e spettro della luce visibile (energia <2 eV) (radiazioni eccitanti).

Le radiazioni a minore lunghezza d'onda, quindi, sono le più pericolose poiché caratterizzate da maggiore energia dei fotoni e maggiore probabilità di causare una reazione fotochimica e, conseguentemente, una risposta fotobiologica: le radiazioni ionizzanti e UV, infatti, sono entrambe cancerogene³.

Fortunatamente, soltanto una piccola frazione di queste pericolose radiazioni raggiunge la superficie terrestre: lo strato di ozono (O₃) presente nella stratosfera è, infatti, in grado di assorbire e rimuovere la maggior parte delle radiazioni solari che penetra nell'atmosfera terrestre, ed in particolare modo quelle a minore lunghezza d'onda. Sono quindi assorbiti raggi x, raggi γ , ed una parte di raggi UV. Di questi, divisi in tre gruppi in base alla lunghezza d'onda, UVC, UVB ed UVA, passa completamente soltanto la frazione meno dannosa, cioè UVA, mentre delle altre due regioni pericolose soltanto una piccolissima quota di UVC ed una piccola parte di UVB raggiunge la superficie terrestre⁴. Gli UV sono quindi le radiazioni di maggiore interesse per la disciplina medica dermatologica, poiché responsabili del danno fotoindotto e di un aumento conseguente delle neoplasie attiniche^{5,6,7,8}.

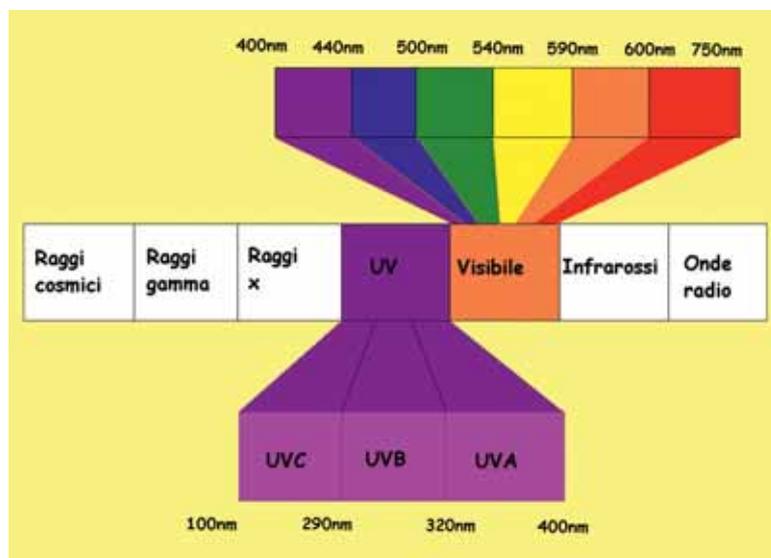


FIGURA 1 - Spettro solare (UV=ultravioletti; nm=nanometri).

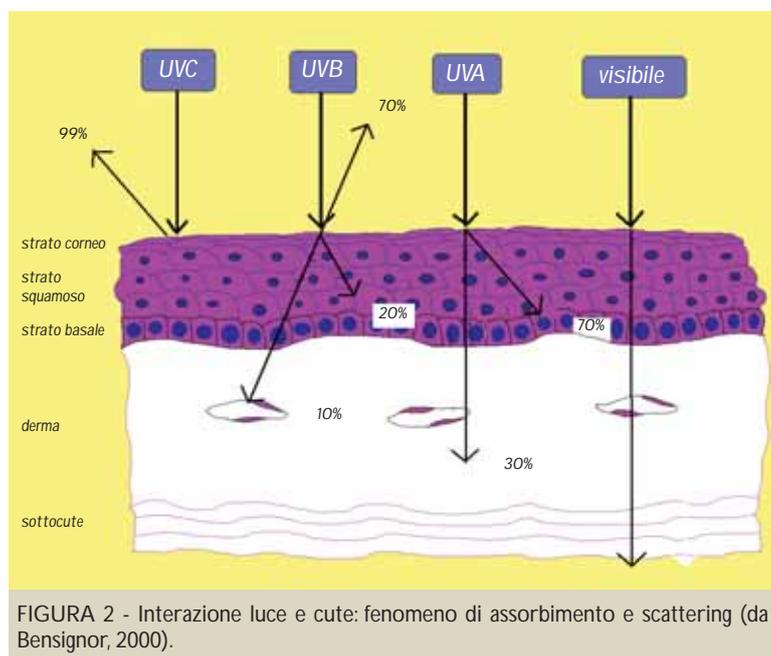


FIGURA 2 - Interazione luce e cute: fenomeno di assorbimento e scattering (da Bensingor, 2000).

Interazione tra luce e cute

La luce che entra in contatto con la superficie epidermica penetrando ogni strato cutaneo può essere in parte riflessa, in parte trasmessa. La quota trasmessa a sua volta può subire fenomeni di "scattering" (serie di urti dei fotoni con gli elettroni delle molecole che incontrano) con progressivo dissipamento della propria energia sotto forma di calore, oppure essere assorbita. La maggior parte di UVB ed UVA non è riflessa, ma, una volta trasmessa, subisce sia lo scattering sia l'assorbimento diretto (Fig. 2). Numerose sono le molecole nell'epidermide che selettivamente legano UVB. La percentuale di UVB che raggiunge il derma non oltrepassa la porzione papillare superficiale e non arriva al plesso vascolare, gli UVA giungono agli strati profondi del derma, e la luce visibile fino al pannicolo adiposo. Ne consegue che gli strati profondi dell'organismo sono protetti proprio dalle radiazioni più pericolose, quelle a lunghezza d'onda minore, mentre gli strati più superficiali (epidermide e derma superficiale) sono maggiormente coinvolti nelle risposte cutanee fotobiologiche.

Pur mancando una letteratura dettagliata in proposito, si ipotizza che negli animali la maggior sottigliezza dell'epidermide possa permettere la penetrazione in profondità di una maggior quota di UVB, spiegando la maggiore incidenza di angiosarcomi attinici rispetto a quanto avviene nell'uomo⁷.

Effetti biologici della luce sulla cute

Possedendo energia sufficiente ad indurre reazioni fotochimiche nelle molecole, le radiazioni UV sono responsabili di numerosi effetti biologici.

A livello cutaneo l'assorbimento dell'energia elettromagnetica dei fotoni da parte dei tessuti determina una conversione da energia solare ad energia chimica: questo fondamentale fenomeno si attua attraverso specifiche molecole organiche tissutali dette cromofori, dotate di una specifica struttura chimica in cui sono presenti doppi e tripli legami che possono essere alterati in seguito all'interazione con i fotoni. I più importanti cromofori presenti nella cute sono acidi nucleici, proteine, melanina ed emoglobina.

Tra queste molecole, solo la melanina è presente a livello cutaneo con la specifica funzione biologica di protezione delle altre strutture attraverso l'assorbimento delle radiazioni luminose; le altre, tra cui gli acidi nucleici, sono invece patologicamente coinvolte e danneggiate.

Quando il fotone dotato di una certa lunghezza d'onda incontra la molecola appropriata, trasferisce la propria energia ad essa essendo assorbito a livello dei punti d'insaturazione: i legami sono modificati e la molecola passa ad uno "stato eccitato". Una molecola di questo tipo è estremamente instabile e può subire diverse alterazioni: a) cambiare la propria conformazione e composizione chimica diventando una nuova molecola (foto-prodotto); b) cambiare la struttura di un'altra molecola interagendo con essa; c) cedere l'energia in forma di luce o calore; d) diventare un radicale libero.

Sicuramente uno degli esiti più dannosi dell'assorbimento di energia solare da parte dei cromofori è la formazione di radicali liberi, molecole caratterizzate dalla presenza di uno o più elettroni spaiati, disposti ognuno in un proprio orbitale. Poiché la configurazione elettronica è molto instabile, le molecole tendono a reagire molto rapidamente con altre molecole, dando origine a nuovi radicali liberi ed instaurando una reazione autocatalitica a catena^{9,10}.

Danni molecolari indotti dalla luce solare: il DNA

L'azione più patogena dei radicali liberi è esplicitata sul DNA: la comparsa di mutazioni nella normale sequenza della catena nucleotidica può essere considerata la fase di iniziazione della cancerogenesi attinica, e tale meccanismo può condizionare la trasformazione di cheratinociti normali in cheratinociti atipici, e quindi, eventualmente, nello sviluppo di un clone cellulare atipico e di un tumore. Il DNA può essere danneggiato fondamentalmente attraverso due meccanismi: a) **diretto** (reazione fotochimica diretta), cioè per azione dei raggi UV stessi sui nucleotidi; b) **indiretto** (reazione

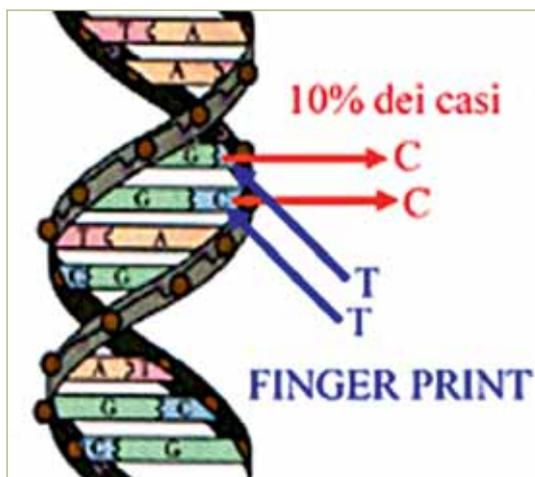


FIGURA 3 - Danno fotoindotto al DNA. Nel 10% dei casi la sostituzione C→T avviene in due citosine adiacenti.

fotochimica indiretta), cioè per azione dei radicali liberi UV-indotti.

Il danno è rappresentato da mutazioni nella sequenza dei nucleotidi lungo la catena del DNA; l'insulto è così caratteristico e costante da essere quasi sempre riconoscibile: quando presente può essere considerato una vera e propria "chiave di riconoscimento", una "impronta digitale" che permette di distinguere il danno attinico dai danni provocati da altri fattori mutageni (chimici od altro).

In tutti gli organismi in cui è stato studiato approfonditamente il danno fotoindotto su DNA, le risultanti mutazioni si sono sempre verificate in siti dipirimidinici, in cui una citosina od una timina si trova vicina ad un'altra citosina o timina, e la mutazione è sempre di tipo C→T, conversione di una citosina in una timina. In 2/3 dei casi si tratta di una sostituzione C→T, nel 10% dei casi mutano due citosine adiacenti, CC→TT. Le mutazioni coinvolgono le pirimidine poiché queste assorbono meglio la luce UV. Inoltre tali mutazioni sono distintive, poiché le sostituzioni CC→TT sono provocate da due soli altri agenti cancerogeni, aflatoxina B1 e O₂, i quali però non inducono anche C→T, per cui l'osservazione contemporanea di mutazioni dei due tipi può essere solo associata all'azione dei raggi UV (Fig. 3). Il meccanismo di sviluppo di queste mutazioni è dovuto alla formazione di **foto-prodotti** che si sviluppano per assorbimento dei fotoni UV a livello del doppio legame in posizione 5-6 delle pirimidine, che conseguentemente si distaccano^{11,12,13,14,15}.

DNA e cancerogenesi

Le mutazioni geniche indotte da un cancerogeno, come le radiazioni UV, si possono verificare a carico di un qualunque tratto del DNA, ma l'aspetto fondamentale della cancerogenesi è il coinvolgimento di geni precisi, la cui modificazione fun-

zionale progressivamente causa un tumore (oncogeni e oncosoppressori).

Tali geni sono normalmente presenti nella cellula, dove intervengono nella regolazione del ciclo cellulare. Gli oncogeni, ad azione dominante, codificano per proteine che trasmettono segnali stimolatori della crescita. I geni oncosoppressori, recessivi, al contrario codificano per proteine che trasmettono segnali inibitori della proliferazione cellulare. Negli oncogeni, le mutazioni di DNA portano ad una loro sovraespressione, mentre nel caso degli oncosoppressori ad una inattivazione funzionale: con due meccanismi opposti si ottiene comunque una stimolazione del ciclo cellulare tale da portare una cellula a diventare insensibile ai normali meccanismi tissutali di controllo della crescita.

Le mutazioni più significative nella patogenesi del cancro sono quindi quelle a carico di queste due categorie di geni, proprio perché già fisiologicamente coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare.

p53 e cancerogenesi

Nel caso di tumori fotoindotti, il gene principalmente coinvolto nella cancerogenesi è un oncosoppressore, p53, che presiede fisiologicamente a due specifiche funzioni:

- 1) il suo prodotto di espressione, la proteina p53, determina l'arresto del ciclo cellulare in fase G1. Il punto critico del ciclo cellulare è rappresentato dal passaggio G1-S (sintesi del DNA); p53 si inserisce a questo livello producendo una proteina in grado di prevenire l'attivazione della chinasi responsabile di questo passaggio. Ne consegue che il ciclo cellulare è arrestato per un certo periodo di tempo, fenomeno fondamentale in caso di cellule con DNA danneggiato dagli UV, in quanto permette ai meccanismi di riparazione di agire prima che avvenga la replicazione, e quindi la trasmissione a cellule figlie di DNA alterato. Il danno al DNA UV-indotto determina stabilizzazione di p53 con un meccanismo post-trascrizionale, che causa specifiche modificazioni della proteina sia nell'uomo sia negli animali^{16,17,18}. Le cellule con p53 mutata non possono arrestarsi in G1, sono quindi meno stabili e più soggette ad accumulare danni genetici, subendo in ultimo una rapida selezione che favorirà lo sviluppo e la propagazione di cloni maligni^{11,19,20,21,22}.
- 2) induzione di apoptosi (morte cellulare programmata) a carico di cellule danneggiate. Nel caso di cute esposta all'azione solare, il meccanismo apoptotico porta alla formazione del caratteristico rilievo microscopico nei tessuti foto danneggiati, le "sunburn cells". Queste sono cheratinociti morti e rappresentano il tentativo da parte dell'organismo, sotto il controllo di p53, di liberarsi di cellule danneggiate dall'esposizione ai raggi solari, e quindi di ritardare, o addirittura prevenire, gli effetti tumorigeni di UV

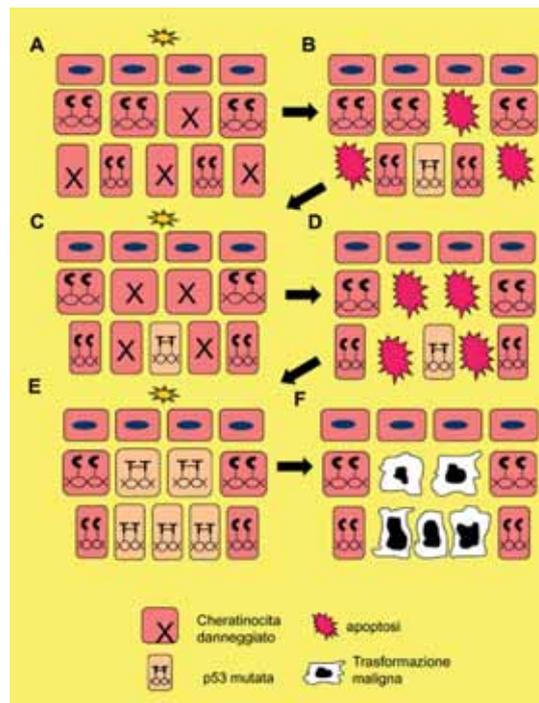


FIGURA 4 - Ruolo della p53 e del meccanismo di apoptosi nella trasformazione neoplastica UV-indotta (da Lefel e Brash, 1996 – modificata). A) dopo iniziale e prolungata esposizione al sole un determinato numero di cheratinociti subisce danni da UV; B) alcuni cheratinociti vanno incontro ad apoptosi, alcuni subiscono mutazioni della p53 (T-T); C) per ulteriore esposizione solare altri cheratinociti subiscono danno da UV e vanno incontro ad apoptosi; D-E) la perdita delle cellule in apoptosi crea un ambiente dove le cellule con p53 mutata, che hanno perso il controllo del ciclo, possono proliferare originando un'area di espansione clonale; F) per ulteriore esposizione solare le cellule clonali vanno incontro a trasformazione maligna (carcinoma squamoso).

(Fig. 4). L'apoptosi che caratterizza le sunburn cells è di due tipi: immediata e ritardata⁷. L'apoptosi immediata interviene <4 ore dopo l'esposizione al sole, è indotta soltanto da UVA, ed è associata al danno di membrane cellulari che rapidamente scatena la cascata di effetti che guida alla morte cellulare. L'apoptosi ritardata, invece, si verifica >20 ore dopo l'esposizione, può essere stimolata da tutti e tre i tipi di raggi UV, anche se soprattutto da UVB, ed è associata al danno di DNA²³. L'effettiva p53-dipendenza del processo di apoptosi a livello cutaneo è stata confermata sperimentalmente²¹ e sono state inoltre identificate le zone specifiche del gene dove si verificano le mutazioni caratteristiche dei tumori cutanei.

Luce e sistema immunitario

È ormai dimostrato in modelli sperimentali murini e nell'uomo che gli UVB sono responsabili di uno stato di immunosoppressione per riduzione della risposta cellulosa-mediata nei confronti delle cellule cancerogene^{15,24,25}; si ipotizza che lo stesso

meccanismo venga messo in atto in altre specie animali. Uno degli eventi iniziali del danno fotoindotto è la formazione di dimeri pirimidinici nelle cellule di Langerhans epidermiche con riduzione della loro densità epidermica e capacità di presentare antigeni^{22,26}; le cellule di Langerhans danneggiate presentano inoltre gli antigeni preferenzialmente ai linfociti T helper di tipo 2 (Th2), che rilasciano citochine immunosoppressive. I linfociti T helper di tipo 1 (Th1), responsabili della risposta immunitaria nei confronti degli antigeni tumorali, non vengono invece stimolati^{27,28,29,30}. L'influenza di UV sul milieu cutaneo delle citochine è molto complessa e ancora ad oggi poco conosciuta; uno degli eventi scatenanti sembra essere la produzione, da parte dei cheratinociti sollecitati e sottoposti a stress ossidativo, del fattore attivante le piastrine (PAF) e di prostaglandina E2, che a sua volta induce il rilascio di IL-4 e IL-10 (conosciuta per la sua attività immunosoppressiva) con conseguente immunosoppressione^{31,32,33}.

Altre molecole prodotte durante il processo di corneificazione possono indurre immunosoppressione se sottoposte all'azione dei raggi solari: l'acido urocanico ne costituisce un esempio. Questo fotorecettore deriva dall'istidina ed è il prodotto di degradazione della filaggrina nello strato granulare e corneo; la sua isomerizzazione da trans-UCA a cis-UCA, indotta da UV, è responsabile di un effetto immunosoppressivo³⁴.

Altri fattori possono influenzare l'efficienza del sistema immunitario e indirettamente l'insorgenza di lesioni attiniche: farmaci come azatioprina sensibilizzano il DNA all'azione di basse dosi di UVA con conseguente produzione di forme reattive dell'ossigeno; questi radicali sono responsabili di stress ossidativo e lesioni al DNA^{35,36}.

Meccanismi di difesa della cute al danno solare

Considerando l'ampia gamma di danni cui la cute è sottoposta durante l'esposizione al sole, lo sviluppo di un sistema di difesa da parte delle sue cellule si è reso necessario per la sopravvivenza: si tratta di un insieme eterogeneo di meccanismi volti a prevenire, modificare o riparare gli effetti dannosi dei raggi UV. Tali barriere includono:

a) pelliccia, che funge da vero e proprio scudo solare: la luce assorbita o riflessa dai peli non entrerà in contatto con le cellule viventi, e questo verosimilmente spiega la minore incidenza di patologie fotoindotte negli animali domestici rispetto all'uomo.

b) strato corneo, che determina elevata diffrazione di luce, rappresentando quindi dopo il mantello una seconda difesa: maggiore è il suo spessore, migliore risulterà la protezione.

c) melanine, che assorbono direttamente gli UV, agendo come schermo protettivo, inoltre sono in grado di eliminare i radicali liberi⁷.

d) proteine dello stress ("stress proteins"), molecole capaci di legare altre proteine influenzandone il destino. Per la loro funzione di protezione e guida di altre proteine, sono state anche definite "chaperonine". Recenti studi hanno dimostrato come l'espressione e sintesi delle proteine dello stress aumenti in corso di esposizione a UV, anche se questo meccanismo di difesa non è ancora del tutto chiarito³⁷.

e) inattivazione di radicali liberi ad opera di: antiossidanti, quali vit. E e vit. A, in grado di bloccare l'iniziale formazione così come le cascate da essi prodotte; particolari enzimi, quali la superossidodismutasi, da soli od in associazione, disattivano i radicali liberi. La superossidodismutasi converte l'ossigeno reattivo in perossido d'idrogeno che è poi scomposto in acqua da una seconda molecola, la catalasi.

f) attivazione di sistemi enzimatici in grado di riparare i danni provocati dalle radiazioni a proteine e acidi nucleici: la riparazione dei danni fotoindotti su DNA può essere considerata uno dei sistemi di prevenzione più efficaci nei confronti delle mutazioni del genoma che, col tempo, porterebbero allo sviluppo neoplastico. È stato infatti dimostrato come i danni su DNA UV-indotti siano molto frequenti, ma piuttosto rara risulta la loro permanenza, grazie a questi specifici sistemi di riparazione. Tali sistemi di riparazione possono verificarsi sia su un intero filamento sia su una singola base danneggiata. Nel caso di rottura di un filamento, a seguito di effetti indiretti delle radiazioni ionizzanti, si ha inizialmente una rimozione enzimatica di nucleotidi ad opera di specifiche nucleasi, in seguito una sintesi ex novo del tratto danneggiato ad opera di una DNA polimerasi che utilizza come stampo il filamento intatto, infine i due tratti vengono nuovamente saldati insieme da una DNA ligasi. Questo meccanismo è utilizzato in caso di lesioni grossolane che interessano tratti lunghi, ed è completato in 24 ore.

Nel caso invece di danno ad una singola base, come avviene frequentemente per azione di radiazioni sia UV sia ionizzanti, la base danneggiata può essere rimossa insieme ad un intero segmento comprendente 10-15 nucleotidi. I segmenti alterati vengono individuati da endonucleasi specifiche, un'esonucleasi rimuove il tratto danneggiato, una polimerasi resintetizza il DNA, ed una ligasi ripristina la continuità del filamento inserendo il tratto mancante. Si tratta di un meccanismo attuato su piccole lesioni che interessano brevi tratti, ed è completato in circa 1 ora. Infine, la base danneggiata può anche essere eliminata singolarmente ad opera di una specifica glicosilasi.

Questi sistemi devono comunque operare prima che si abbia la successiva sintesi di DNA e quindi trasmissione di DNA anomalo alla cellula figlia, affinché si abbia il mantenimento dell'integrità del codice genetico⁷.

Epidemiologia delle lesioni cutanee attiniche

La luce del sole è stata correlata allo sviluppo di cheratosi attinica e carcinoma squamoso nell'uomo da studi epidemiologici che hanno mostrato una precisa relazione tra la loro incidenza e vari fattori predisponenti (bassa latitudine, lavori all'aperto, zone del corpo esposte al sole, colore chiaro della pelle, e tendenza all'eritema solare piuttosto che all'abbronzatura)^{6,38,39}.

Rispetto all'uomo, nel gatto le malattie fotoindotte sono meno comuni e questo è principalmente dovuto al fatto che la cute degli animali è ricoperta da peli che fungono da barriera fotoprotettiva nei confronti dei raggi UV, con una variabilità in funzione di colore, lunghezza e densità. Un'incidenza maggiore si ha, infatti, nei soggetti a pelo bianco, con cute non pigmentata ed in aree del corpo glabre, quindi più a rischio^{40,41}. Una maggiore prevalenza delle lesioni si osserva nei soggetti *outdoor* che vivono in paesi a clima caldo; il confinamento non esclude comunque il ruolo degli UV nell'insorgenza delle lesioni attiniche nei gatti *indoor*, perché le radiazioni sono in grado di passare attraverso i vetri^{42,43,44}.

CHERATOSI ATTINICA

Definizione

La cheratosi attinica rappresenta una lesione cutanea indotta dall'esposizione cronica ai raggi UV e si caratterizza per una crescita di cellule epiteliali atipiche dello strato squamoso; come già accennato, non è possibile stabilire con certezza se la crescita è confinata entro la membrana basale dell'epidermide e della parete follicolare, pertanto la tendenza attuale in medicina umana è di considerarla un carcinoma squamoso superficiale piuttosto che un carcinoma in situ^{1,45}. Poiché le lesioni sono sostenute dall'azione dei raggi solari



FIGURA 5 - Cheratosi attinica in un gatto. Alopecia, eritema e scaglie biancastre sulla superficie esterna del padiglione auricolare (foto dr. Albanese).

(in particolare UV) il termine "cheratosi solare" sarebbe più appropriato rispetto al termine "cheratosi attinica" usato invece più comunemente, ma che implica un danno sostenuto da qualsiasi tipo di radiazione⁴⁶.

Distribuzione delle lesioni

Nei gatti a mantello bianco la cheratosi attinica si osserva comunemente sulle aree fotoesposte, tra cui padiglioni auricolari, planum nasale, dorso del naso, narici, labbra e palpebre^{42,43,44,47}. È possibile osservare lesioni da cheratosi attinica sulle aree glabre della cute di tutti i gatti con epidermide non pigmentata e pertanto non protetta dai raggi UV. Sono a maggior rischio di insorgenza i gatti adulti (esposizione cronica) (Fig. 5).

Tipologia delle lesioni

Le prime lesioni compaiono di solito sui padiglioni auricolari e sono rappresentate da eritema. Spesso queste alterazioni iniziali persistono per mesi e anni prima di evolvere, molto lentamente, in lesioni ispessite, alopeciche, ricoperte da piccole scaglie biancastre; la cute può assumere un tipico aspetto liscio e lucente che ricorda una cicatrice (alterazioni dermiche riferibili a fibrosi ed elastosi), con il tempo le lesioni assumono una consistenza dura, appaiono come placche ipercheratosiche con croste scure spesso molto aderenti, ulcerate e facilmente sanguinanti. In questo stadio gli animali manifestano prurito o fastidio scuotendo le orecchie o la testa. Nelle lesioni di vecchia data, il margine auricolare appare modificato. Se interessato, il planum nasale si presenta eroso con ulcerazioni e necrosi. Le palpebre e le labbra seguono lo stesso destino dei padiglioni. Anche la regione delle tempie può essere interessata, con eritema iniziale e presenza di macchie di colore brunastro, papule ed eventualmente croste ed ulcere. Tutte le lesioni sono spesso complicate da infezioni batteriche secondarie. L'esposizione prolungata ai raggi UV può esitare in formazione di corni cutanei^{47,48,49,50,51,52}.

Istopatologia

L'indagine istopatologica si rende necessaria per definire precocemente diagnosi e prognosi, in quanto clinicamente spesso non è possibile discriminare tra dermatite attinica (lesione non neoplastica), cheratosi attinica ed eventuali iniziali forme di invasione della membrana basale (lesione neoplastica). Entità del coinvolgimento epidermico e silhouette della lesione (simmetria o asimmetria della proliferazione) sono fondamentali per una corretta classificazione istopatologica^{49,50,51}.

L'epidermide mostra iperplasia focale associata o meno ad una placca paracheratosica, la displasia dei cheratinociti può presentarsi con una prematura cheratinizzazione (squamatizzazione dello strato basale) o con perdita della normale polari-

tà dei cheratinociti e con loro atipie caratterizzate da pleomorfismo, nuclei voluminosi e nucleoli prominenti. Possono osservarsi mitosi multipolari anche nei cheratinociti dello strato spinoso e occasionali cheratinociti in apoptosi (indice di attivazione dei meccanismi di sorveglianza) (Fig. 6).

Due tipologie di lesione dermica sono indicative di danno solare: fibrosi ed elastosi. La fibrosi può essere di tipo laminare subepidermica, simile alla fibrosi delle forme cicatriziali, o presentarsi con fasci di collagene ipocellulari separati da materiale pallido e amorfo che si colora con Alcian-PAS. L'elastosi indica invece rimodellamento e compattamento delle fibre elastiche nel derma superficiale; a seguito di tali alterazioni, le fibre elastiche non evidenziabili in condizioni normali con la colorazione E-E, si rendono visibili come spesse fibre basofile ad andamento ondulato e di diversa lunghezza e vengono definite "materiale elastotico". L'elastosi solare è meno evidente nel gatto rispetto all'uomo per la minor quantità di fibre elastiche presenti normalmente nella specie felina^{42,48,53,54}. I comedoni attinici si osservano più frequentemente nel cane. Sono descritte due varianti di cheratosi attinica, la prima prende il nome di "cheratosi attinica Bowenoida" per la particolare disposizione inclinata dei nuclei delle cellule dello strato basale che ricorda la morfologia delle cellule del carcinoma squamoso in situ Bowenoida (BISC), la seconda di "cheratosi attinica acantolitica" per il distacco di alcuni cheratinociti nello strato spinoso^{14,55}.

CARCINOMA SQUAMOSO

Definizione

Il carcinoma squamoso è una neoplasia maligna epiteliale che origina dallo strato spinoso dell'epidermide. Può essere indotto dall'esposizione prolungata ai raggi solari o ad altri carcinogeni, infiltra il derma ed ha potenziale metastatico^{49,50,51}.

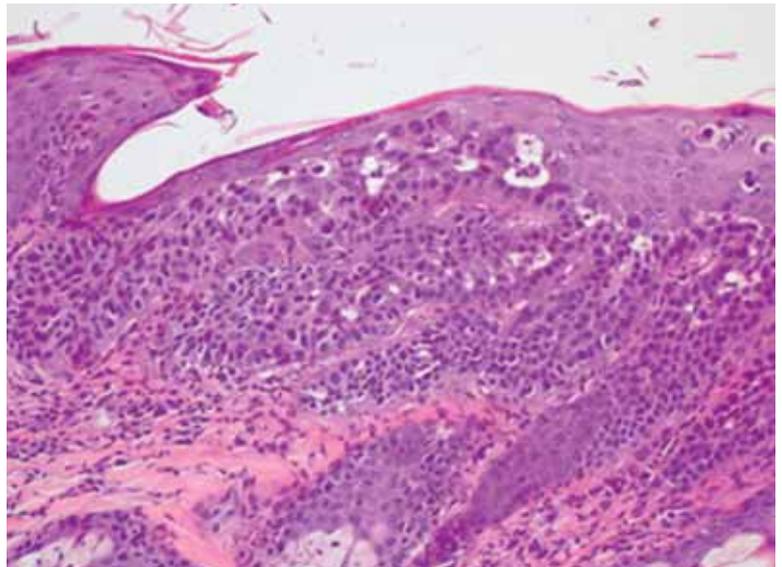


FIGURA 6 - Immagine istopatologica della cheratosi attinica. Cheratinociti atipici colonizzano lo strato basale e parte degli strati soprabasali (cute, E-E, forte ingrandimento).

Distribuzione delle lesioni

Le localizzazioni più frequenti in caso di carcinoma fotoindotto coincidono con quelle già descritte per la cheratosi attinica.

Tipologia delle lesioni

La neoplasia può presentarsi principalmente in due forme: ulcerativa e proliferativa. Nel primo caso, la lesione consiste in un'ulcera ricoperta da esudato fibrino-purulento più o meno essiccato e con margine rilevato e indurito. L'infiltrazione dei tessuti sottostanti induce una risposta di tipo fibroso con produzione di una consistente massa intradermica e sottocutanea. L'erosione può poi estendersi alla sottostante base ossea assumendo aspetto crateriforme. La forma proliferativa è caratterizzata da iperplasia cutanea cui, comunque, si accompagna ulcerazione (Fig. 7)^{49,50,51}.



FIGURA 7 - Carcinoma squamoso: a) forma proliferativa: nodulo esofitico ulcerato e coperto da crosta ematica sul padiglione auricolare di un gatto b) forma ulcerativa: ampia ulcera con perdita di tessuto sul padiglione auricolare di un gatto (foto dr. Albanese)

Stadiazione

La stadiazione clinica del carcinoma squamoso segue lo schema TNM. La classificazione TNM sottolinea la rilevanza prognostica di: dimensione ed invasività locale del tumore primitivo (T), stato dei linfonodi regionali (N) e presenza di metastasi distanti (M). Per il carcinoma squamoso, lo schema TNM è riportato in Tabella 1⁵⁶.

Una volta emessa diagnosi di carcinoma squamoso, è necessario stadiare il tumore per stabilire prognosi e terapia. In particolare, è importante esaminare citologicamente (e, nei casi dubbi, istologicamente) i linfonodi regionali. La radiografia del torace in 2 decubiti almeno consente di escludere metastasi polmonari. Raramente il carcinoma squamoso in sede non orale metastatizza al cavo addominale, tuttavia un'ecografia addominale consente di escludere patologie concomitanti che potrebbero limitare le opzioni terapeutiche. Lo studio tomografico è richiesto in alcuni casi per la programmazione chirurgica o radiante (ad esempio, negli squamosi che coinvolgono anche la base auricolare)⁵⁶.

Istopatologia

L'esame istopatologico rileva aspetti strutturali variabili della neoplasia che consentono di differenziare il carcinoma squamoso in 3 tipi principali: a) convenzionale, b) a cellule fusate e c) acantolitico^{49,50,51}.

a) Tipo convenzionale.

Nel tipo convenzionale, la neoplasia è caratterizzata da cordoni e trabecole di cellule squamose

che perdono il contatto con la membrana basale per invadere il derma (carcinoma invasivo) e che tendono ad organizzarsi in vortici con centri cheratinizzati fortemente eosinofili (perle cornee); le cellule squamose atipiche hanno nuclei grandi pleomorfi e ponti intercellulari, il citoplasma mostra gradi variabili di cheratinizzazione. Per il tipo convenzionale, Broders^{57,58} ha delineato alcuni parametri istopatologici che prevedono la stadiazione in 4 gradi. La gradazione istologica del carcinoma squamoso è stata in seguito ulteriormente semplificata in 3 tipi: a) grado I o ben differenziato (più del 75% delle cellule sono cheratinizzate), b) grado II-III parzialmente differenziato (dal 25 al 75% delle cellule sono cheratinizzate) e in grado IV o scarsamente differenziato (meno del 25% del-

TABELLA 1 TNM dei tumori di origine epidemica-dermica felini e canini (esclusi mastocitomi e linfomi)	
T: tumore primitivo	
Tis: carcinoma in situ	
T0: nessun tumore evidente	
T1: diametro massimo del tumore < 2 cm, superficiale	
T2: diametro massimo 2-5cm, o con invasione minima, indipendentemente dalle dimensioni	
T3: diametro > 5cm, o con invasione del sottocute, indipendentemente dalle dimensioni	
T4: tumore che invade altre strutture, quali la fascia muscolare, l'osso, la cartilagine	
N: linfonodi regionali	
N0: LNF regionali non coinvolti	
N1: LNF ipsilaterale mobile	
N1a: non aumentato di volume	
N1b: aumentato di volume	
N2: LNF controlaterale o bilaterali mobili	
N2a: non aumentato di volume	
N2b: aumentato di volume	
N3: LNF fissi	
M: metastasi distanti	
M0: nessuna evidenza di metastasi a distanza	
M1: metastasi presenti (specificare sede)	
Nel caso di tumori multipli, la classificazione è definita dal grado T del tumore più grande. La molteplicità dei tumori è indicata tra parentesi (es. T2 ²).	

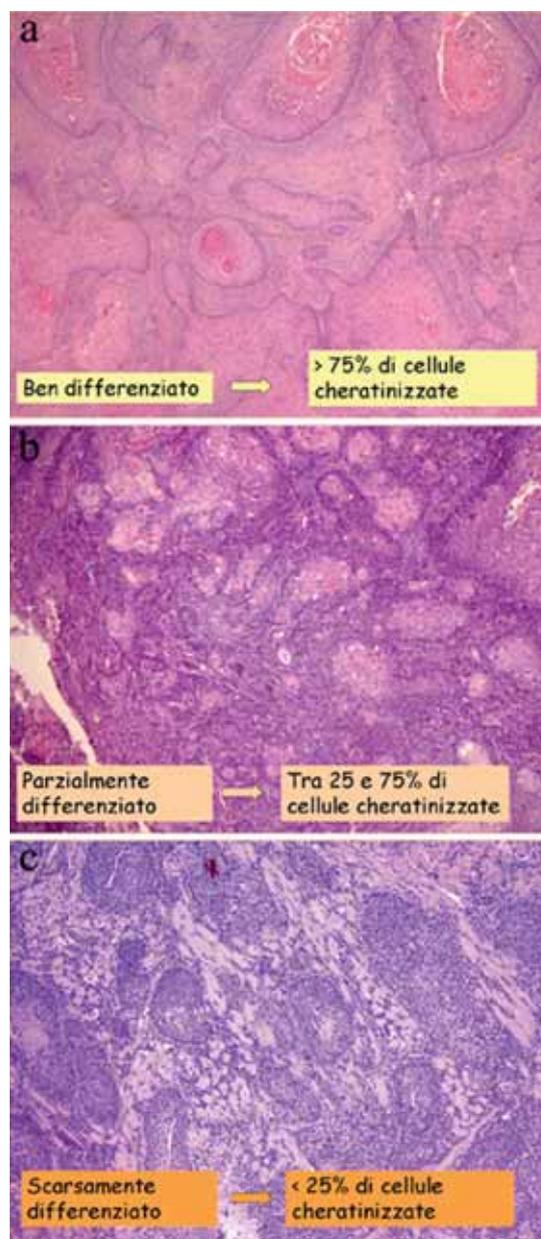


FIGURA 8 - Immagine istopatologica del carcinoma squamoso: forma ben differenziata (a), parzialmente differenziata (b) e scarsamente differenziata (c).

le cellule sono cheratinizzate) (Fig. 8). Sebbene i tumori scarsamente differenziati abbiano un comportamento aggressivo, i carcinomi squamosi di qualsiasi grado possono dare metastasi: per questo è ancora in discussione la validità di questa gradazione ai fini prognostici.⁶ Per le neoplasie anaplastiche è richiesto l'ausilio di marker tumorali quali le citocheratine.

b) Tipo a cellule fusate

Si tratta di una forma di carcinoma squamoso indifferenziato, spesso anaplastico, la cui diagnosi è resa difficile dalla tipologia fusata delle cellule che impone l'impiego di una indagine immunohistochemica con marker tumorali specifici (citocheratine) per svelarne il fenotipo epiteliale.

c) Tipo acantolitico e pseudoghiandolare

In questa forma, i cheratinociti nella porzione centrale di nidi ed isole neoplastiche perdono il contatto reciproco e si accumulano nel lume centrale come cellule acantolitiche. In alcuni casi, gli spazi cistici che si creano simulano una struttura ghiandolare, da cui il termine carcinoma pseudoghiandolare^{49,51}.

Comportamento biologico del carcinoma squamoso

Nonostante l'elevata invasività locale, la tendenza a metastatizzare è molto ridotta e sembra piuttosto correlata al basso grado di differenziazione cellulare: le metastasi, per via linfatica, interessano i linfonodi regionali e successivamente i polmoni^{48,51}.

CARCINOMA SQUAMOSO MULTICENTRICO IN SITU O CARCINOMA BOWENOIDE IN SITU (BISC)

Definizione

Nell'uomo il Morbo di Bowen è un carcinoma squamoso in situ che si manifesta solitamente come lesione singola in qualsiasi area del corpo, a prescindere dall'esposizione solare, e solo raramente in forma multifocale⁵⁹. Nel gatto BISC interessa aree pigmentate o comunque sottoposte a minima esposizione solare e si differenzia dall'analogha forma umana in quanto le lesioni si presentano più comunemente in forma multicentrica (circa il 75% dei casi)^{60,61,62}.

Distribuzione delle lesioni

Le lesioni, singole o più frequentemente multiple, si localizzano su testa o tronco indipendentemente dal colore di mantello e cute e in aree esposte o non esposte alla luce solare.

Tipologia delle lesioni

Il carcinoma Bowenoide ha spesso aspetto verrucoso e crostoso e, nelle aree pigmentate, può assumere una intensa melanizzazione (Fig. 9).



FIGURA 9 - Carcinoma bowenoide in situ in un gatto. Placche multiple ricoperte di materiale cheratinico giallobrunastro sulla faccia di un gatto comune europeo (foto dr. Albanese).

Eziopatogenesi

Il ruolo di Papillomavirus nell'insorgenza di BISC non è a tutt'oggi dimostrato, ma una sua associazione è fortemente sospettata; nel gatto la presenza di DNA virale nelle lesioni è stata dimostrata negli ultimi anni da diversi autori con percentuali variabili dall'11 al 72% mediante immunohistochemica e PCR^{63,64,65,66,67}. Il Papillomavirus è implicato nell'insorgenza di placche virali feline⁶⁸, che possono evolvere a BISC⁶⁴. Tale dato è suggerito dal fatto che in alcuni casi nello stesso soggetto è possibile riscontrare entrambe le lesioni; la minor positività al Papillomavirus nel BISC rispetto alle placche virali fa ipotizzare che durante la cancerogenesi possa verificarsi una perdita della replicazione virale.⁶⁴ Tra le cause predisponenti sono da considerare gli stati di immunosoppressione^{60,61,69}.

Istopatologia

Istologicamente il BISC nell'uomo è caratterizzato da presenza di cellule mostruose, cheratinociti con nucleo grande (anche il triplo del normale) e fortemente ipercromico e frequenti mitosi, significative quando situate al di sopra dello strato basale. Nel gatto si osservano cheratinociti displasici e atipici nello strato basale e spinoso, raramente negli strati più superficiali, le lesioni sono presenti anche nella parete follicolare, sono rilevabili gruppi di cellule con perdita della polarità nucleare, gruppi di cheratinociti basali con nuclei allungati in senso dorsoventrale e inclinati in una direzione (aspetto a "wind-blown"), cheratinociti singoli con nucleo picnotico e alone chiaro *perinucleare* riferibili a collociti (effetto citopatico virale) e, in alcuni casi, intensa melanizzazione. Il numero di mitosi è solitamente basso, ma mitosi atipiche possono essere presenti anche negli strati soprabasali (Fig. 10). Le lesioni istopatologiche sono caratteristiche, ma se osservate in aree esposte alla luce solare la differenziazione con cheratosi attinica (variante Bowenoide) può essere difficile⁴⁶.

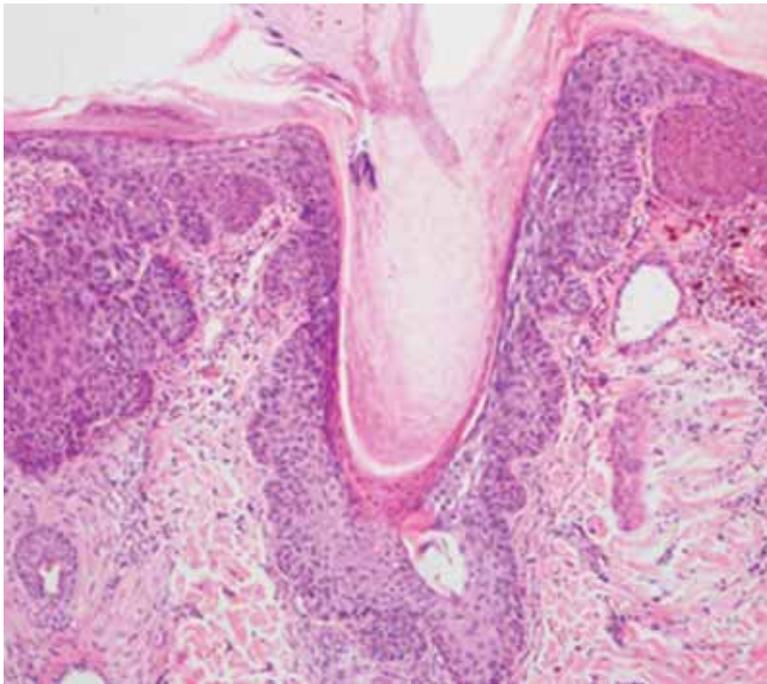


FIGURA 10 - Immagine istopatologica di carcinoma Bowenoid in situ in un gatto. Proliferazione di cheratinociti atipici nello strato epidermico e nella parete follicolare (cute, E-E, medio ingrandimento).

TERAPIA

La terapia è influenzata dallo stadio clinico e dalla estensione della lesione. Diagnosi precoce e classificazione istopatologica sono condizioni indispensabili per l'impostazione di una terapia corretta. Da un punto di vista strettamente terapeutico, è necessario distinguere le lesioni superficiali (profondità di invasione <1 cm) da quelle più profonde, come descritto in seguito.

Carcinoma squamoso: forma clinica superficiale

La terapia d'elezione per le lesioni superficiali (profondità <0,5 cm), cheratosi attinica e carcinoma squamoso nella sua forma iniziale, è la terapia fotodinamica^{70,71,72}, tecnica che affianca risultato estetico ad attività antitumorale. L'azione citotossica fotodinamica è da ricondurre all'attivazione di un agente fotosensibilizzante (quale ematoporfirina o suoi derivati) da parte di una luce a particolare lunghezza d'onda, erogata in modalità controllata e precisa.

Dopo somministrazione endovenosa, l'agente fotosensibilizzante diffonde in tutto l'organismo, lo-

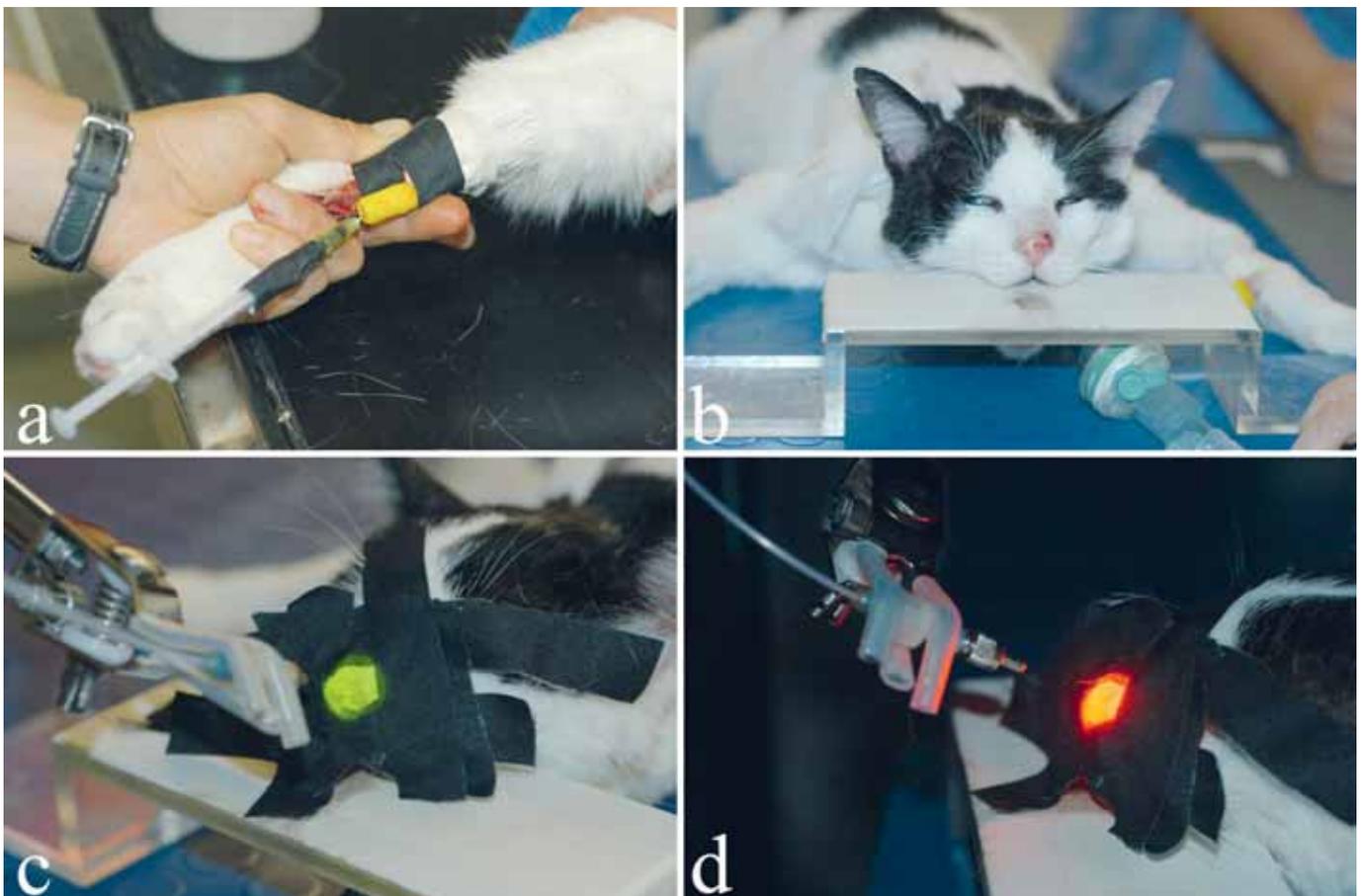


FIGURA 11 - Fasi di terapia fotodinamica in un gatto. a) L'agente fotosensibilizzante è somministrato per via endovenosa. b) Posizionamento del paziente prima di terapia fotodinamica. c) e d) L'esposizione a luce laser di lunghezza d'onda > 630 nm e di opportuna potenza comporta l'attivazione di un agente fotosensibilizzante e necrosi della lesione.



FIGURA 12 - Carcinoma squamoso su planum nasale in un gatto. A. Prima di terapia fotodinamica. B. Dopo terapia fotodinamica.

calzandosi selettivamente nei tessuti in rapida crescita, quindi anche nei tessuti neoplastici, che mantengono concentrazioni più elevate rispetto ai tessuti sani circostanti. La reazione fotochimica che deriva dall'attivazione di tali agenti dopo esposizione alla luce (lunghezza d'onda >630 nm) determina produzione di ossigeno "singoletto" altamente reattivo, responsabile di danni cellulari che in ultimo esitano in apoptosi selettiva di cellule atipiche e, in ultimo, in necrosi tissutale (Figg. 11,12). In alternativa ad agente fotosensibilizzante da somministrare per via endovenosa, è descritta l'applicazione topica di acido 5-aminolevulinico⁷³.

Vantaggi di terapia fotodinamica sono: non invasività, discreta selettività, semplicità di applicazione (1-2 trattamenti sono in genere sufficienti), assenza di tossicità sistemica, possibilità di ripetere il trattamento in caso di recidiva, possibilità di combinare il trattamento con altre strategie terapeutiche, risultati cosmetici eccellenti. Il tasso di risposta completa oscilla tra 75% e 100%^{72,74,75}.

Gli effetti collaterali di terapia fotodinamica sono secondari all'esposizione del gatto alla luce (sia solare sia artificiale) dopo somministrazione di un agente fotosensibilizzante; è quindi necessario confinare l'animale in una stanza buia per almeno 10-14 giorni dopo il trattamento.

In alternativa a terapia fotodinamica, è possibile applicare localmente una crema a base di imiquimod, un immunomodulatore con proprietà antivirali e antitumorali, utilizzato con successo per il trattamento di carcinomi in situ multicentrici che, come precedentemente descritto, hanno eziologia virale⁷⁶. Imiquimod deve essere applicato 2-3 volte a settimana per 8-12 settimane. Chirurgia e criochirurgia danno risultati eccellenti in termini di controllo locale del tumore (>18 mesi), soprattutto se questo è localizzato in corrispondenza di padiglione auricolare⁴⁷. I carcinomi squamosi del planum nasale sono per sede più difficili da trattare, con tasso di risposta inferiore rispetto ai precedenti.

Carcinoma squamoso: forma clinica profonda

La chirurgia è la tecnica d'elezione se la neoplasia è asportabile. L'amputazione dei padiglioni auricolari si accompagna ad intervallo libero da malattia di due anni nella maggior parte dei casi (Fig. 13). Per carcinomi invasivi che interessano l'intero planum nasale, la nosectomia garantisce il maggior tasso di risposta antitumorale⁷⁷ (Fig. 14).

La radioterapia è particolarmente efficace in termini di controllo locale della neoplasia e sopravvivenza, se il volume tumorale è ridotto^{47,78} (Fig. 15).

Per casi più avanzati, la radioterapia neoadiuvante può ridurre le dimensioni neoplastiche ("downstaging"), consentendo la rimozione chirurgica in un secondo momento. Attualmente, il proto-



FIGURA 13 - Aspetto di un gatto sottoposto a conchectomia bilaterale.

collo più promettente è accelerato, basandosi su due frazioni al giorno per 5 giorni consecutivi⁽⁷⁹⁾. Pur prevedendo due anestesi generali ogni giorno, tale protocollo è ben tollerato dalla maggior parte dei gatti.

In alternativa a radioterapia, i carcinomi squamosi avanzati possono essere trattati con carboplatino intralesionale, diluito con olio di sesamo o siero del paziente, per garantire lento rilascio nei tessuti neoplastici^{80,81}. Vantaggio di chemioterapia intralesionale è l'ottenimento locale di elevate concentrazioni di farmaco in assenza di tossicità sistemica. Importante sottolineare che la

chemioterapia quale unica modalità terapeutica ha scarsa efficacia; migliori risultati si ottengono inserendola in strategie multimodali (con chirurgia e/o radioterapia).

La chemioterapia sistemica è indicata nei rari casi in cui sono presenti metastasi regionali o a distanza.

Dal momento che solo una piccola percentuale di carcinomi squamosi esprime COX-2, l'utilizzo di inibitori COX-2 (tra cui piroxicam) non sembra essere particolarmente vantaggioso⁸².

Recentemente è stato descritto l'utilizzo di elettrochemioterapia⁸³ su lesioni T2-T4 non metastatiche. In pratica, grazie ad elettroporazione di membrane cellulari mediante impulsi elettrici, si favorisce penetrazione di chemioterapico (bleomicina) all'interno di cellule neoplastiche, minimizzando tossicità sistemica.

■ Solar induced skin lesions in cats: from actinic keratosis to squamous cell carcinoma

Summary

Solar radiation is responsible for several biological effects on the skin of the mammals and for the onset of neoplasia arising from cell which give rise to the squamous layer of the epidermis, including actinic keratosis and squamous cell carcinoma. The goal of this review is to present the etiopathogenetic, clinicopathologic and therapeutic findings of these two conditions; although its different pathogenesis, the *in situ* Bowenoid carcinoma will also be discussed for its clinicopathologic similarity with the above cited actinic lesions.



FIGURA 14 - Aspetto di un gatto sottoposto a nosectomia.

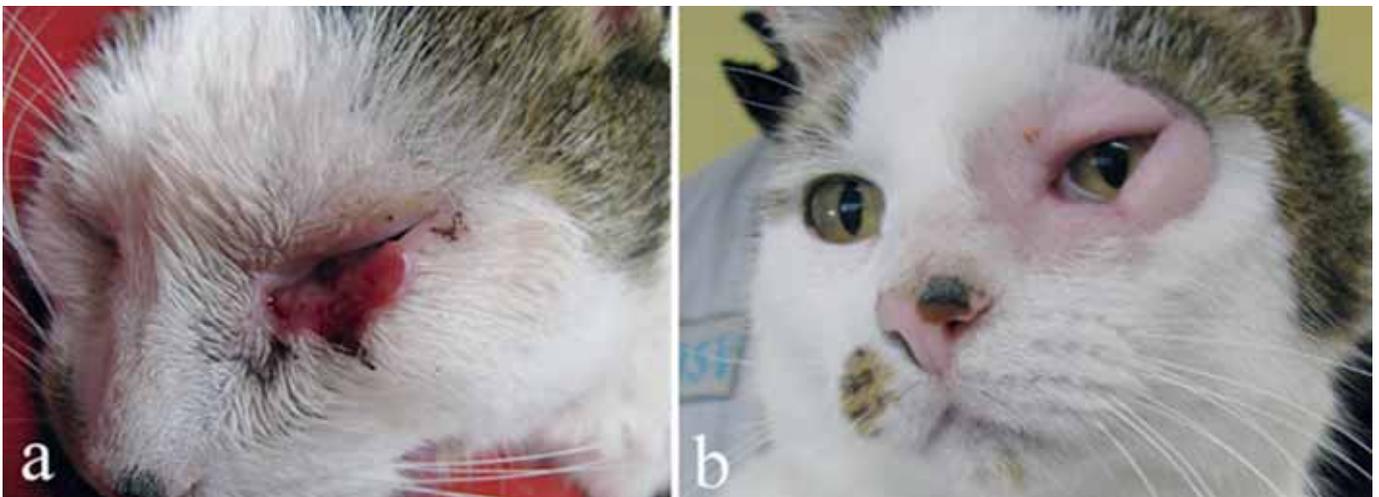


FIGURA 15 - Carcinoma squamoso della palpebra, pre (a) e post (b) radioterapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ackerman AB e Mones JM: Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *British J Dermatol* 155: 9-22, 2006.
2. Gwinn RP, Norton PB, Mc Henry R: *Light*. Encyclopedia Britannica, 15th ed. Vol 28 Chicago pp 1-28, 1992.
3. Reeve VE, Domanski D, Slater M: Radiation sources providing increased UVA/UVB ratios induce photoprotection dependent on the UVA dose in hairless mice. *Photochem Photobiol* 82:406-411, 2006.
4. Coldiron BM: Thinning of the ozone layer: fact and consequences. *J Am Acad Dermatol* 27: 653-662, 1992.
5. Matsui MS, DeLeo VA: Longwave Ultraviolet Radiation and Promotion of skin cancer. *Cancer cells* 3: 8-12, 1991.
6. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR et al: Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol* 26: 467-484, 1992.
7. Dunstan RW, Credille KM, Walder EJ: The light and the skin. In: *Advances in Veterinary Dermatology*. Knockka KW et coll. Eds., Butterworth Heinemann, Oxford, 1998; vol 3: pp 3-35.
8. Bensignor E: Il sole e la cute nei carnivori domestici. 1. Effetti delle radiazioni solari sulle strutture cutanee. *Summa* 4: 45-48, 2000.
9. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE: Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? *J Lab Cl Med* 119: 598-620, 1992.
10. Shindo Y, Witt E, Packer L: Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and dermis and their responses to ultraviolet light. *J Inv Dermatol* 100: 260-265, 1993.
11. Leffel DJ, Brash DE: Sunlight and skin cancer. *Sci Am*. 275: 56-9, 1996.
12. Leffel DJ: The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 42:18-22, 2000.
13. You YH, Lee DH, Yoon JH, et al: Cyclobutane pyrimidine dimers are responsible for the vast majority of mutations induced by UVB irradiation in mammalian cells. *J Biol Chem* 276: 44688-44694, 2001.
14. Pfeifer GP, You YH, Besaratinia A: Mutations induced by ultraviolet light. *Mutat Res* 571: 19-31, 2005.
15. Norval M: The mechanisms and consequences of ultraviolet-induced immunosuppression. *Prog Biophys Mol Biol* 92: 108-118, 2006.
16. Nagano T, Ueda M, Ichihashi M: Expression of p53 Protein Is an Early Event in Ultraviolet Light-Induced Cutaneous Squamous Cell Carcinogenesis. *Arch Dermatol*. 129:1157-1161, 1993.
17. Teifke JP, Löhr CV: Immunohistochemical detection of P53 overexpression in paraffin wax-embedded squamous cell carcinomas of cattle, horses, cats and dogs. *J Comp Pathol* 114: 205-210, 1996.
18. Albaric O, Bret L, Amardeihl M, et al: Immunohistochemical expression of p53 in animal tumors: a methodological study using four anti-human p53 antibodies. *Histol Histopathol* 16:113-121, 2001.
19. Lane D.: p53, guardian of genome. *Nature* 358: 15-16, 1992.
20. Kastan M: p53: evolutionally conserved and constantly evolving. *J NIH Res* 5: 53-57, 1993.
21. Ziegler A, Jonason AS, Leffel DJ, et al: Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 372: 773- 776, 1994.
22. Vink AA, Strickland FM, Bucana C, et al: Localization of DNA damage and its role in altered antigen-presenting cell function in ultraviolet-irradiated mice. *J Exp Med* 183: 1491- 1500, 1996..
23. Godar DE, Lucas AD: Spectral dependence of UV-induced immediate and delayed apoptosis: the role of membrane and DNA damage. *Photochem Photobiol* 62: 108-113, 1995.
24. Beissert S, Schwarz T: Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *J Inv Dermatol Symp Proc* 4: 61-64, 1999.
25. Poon TS, Barnetson RS, Halliday GM: Sunlight-induced immunosuppression in humans is initially because of UVB, then UVA, followed by interactive effects. *J Inv Dermatol* 125: 840-846, 2005.
26. Vink AA, Moodycliffe AM, Shreedhar V, et al: The inhibition of antigen-presenting activity of dendritic cells resulting from UV irradiation of murine skin is restored by in vitro photorepair of cyclobutane pyrimidine dimers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 5255-5260, 1997.
27. Simon JC, Cruz PD Jr, Bergstresser PR, et al: Low dose ultraviolet B-irradiated Langerhans cells preferentially activate CD4+ cells of the T helper 2 subset. *J Immunol* 145: 2087-2091, 1990.
28. Simon JC, Tigelaar RE, Bergstresser PR, et al: Ultraviolet B radiation converts Langerhans cells from immunogenic to tolerogenic antigen-presenting cells. Induction of specific clonal anergy in CD4+ T helper 1 cells. *J Immunol* 146: 485-491, 1991.
29. Aberer W, Romani N, Elbe A, et al: Effects of physicochemical agents on murine epidermal Langerhans cells and Thy-1 positive epidermal cells. *J Immunol* 136: 1210-16, 1992.
30. Alcalay J, Craig J, Krippl ML: Alterations in Langerhans cells and Th1+ dendritic cells in murine epidermis during the evolution of UV radiation induced skin cancer. *Cancer Res* 49:4591-96, 1991.
31. Barber LA, Spandau DF, Rathman SC, et al: Expression of the platelet-activating factor receptor results in enhanced ultraviolet B radiation-induced apoptosis in a human epidermal cell line. *J Biol Chem* 273(30):18891-18897, 1998.
32. Shreedhar V, Giese T, Sung VW, et al: A cytokine cascade including prostaglandin E2, IL-4, and IL-10 is responsible for UV-induced systemic immune suppression. *J Immunol* 160: 3783-3789, 1998.
33. Ullrich SE: Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat Res* 571: 185-205, 2005.
34. Noonan FP, Defabo EC: Immunosuppression by UVB radiation: initiation by urocanic acid. *Immunol Today* 13: 250-254, 1992.
35. Parrish JA: Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation. *N Eng J Med* 353: 2712-2713, 2005.
36. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, et al: Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 309: 1871-1874, 2005.
37. Cotran RS, Kumar V, Robbins RL. Robbins' Pathologic basis of disease, 5th Ed, WB Saunders, Philadelphia, 1994.
38. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, et al: A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:10124-10128, 1991.
39. Frost CA, Green AC, Williams GM: The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol* 139:1033-1039, 1998.
40. Dorn CR, Taylor ON, Schneider R: Sunlight exposure and risk of developing cutaneous and oral squamous cell carcinoma in white cats. *J Nat Cancer Inst* 46: 1073-8, 1971.
41. Ruslander D, Kaser-Holtz B, Sardinas JC: Cutaneous squamous cell carcinoma in cats. *Comp Cont Ed Pract Vet* 19: 1119-29, 1997.
42. Hargis AM: A review of solar-induced lesions in domestic animals. *Comp Cont Ed* 3: 287-300, 1981.
43. Macy DW, Reynolds HA: Incidence, Characteristics and clinical management of skin tumors in cats. *JAAHA* 17: 1026-1034, 1981.
44. Rogers KS: Feline cutaneous Squamous cell carcinoma. *Feline Pract* 22: 7-9, 1994.
45. Ackerman AB, Mones J: Squamous-cell carcinoma in situ is a fiction! *J Cutan Pathol*, 36:74-5; author reply 76, 2009.
46. Hargis AM: Actinic Keratosis and Squamous Cell Carcinoma. *J Small An Dermatol for Practitioners* 2: 12-24, 2009.
47. Lana SE, Ogilvie GK, Withrow SJ, et al: Feline cutaneous squamous cell carcinoma of the nasal planum and the pinnae: 61 cases. *JAAHA* 33: 329-332, 1997.
48. Goldschmidt MH, Shofer SF: Squamous cell carcinoma. In: *Skin tumors of the dog and cat*. New York: Pergamon Press; 1992. p. 37-49.
49. Goldschmidt MH, Dunstan RW, Stannard AA, et al: WHO Histological Classification of Epithelial and Melanocytic Tumors of the skin of domestic animals. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1998.
50. Scott DW, Miller WH, Griffin CE: *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 6th Edn, p. 1256. WB Saunders, Philadelphia 2001.
51. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, et al: Epidermal tumors. In: *Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis*, 2nd edition. Ames: Blackwell Science; 2005. p. 562-603.
52. Abramo F, Albanese F, Masserdotti C. *Malattie Dermatologiche*. Guida alla Diagnosi Clinica, citopatologia e istopatologia. Ed. UTET 2009, pp 320-323.
53. Bernstein EF, Chen YQ, Tamai K, et al: Enhanced elastin and fibrillin gene expression in chronically photodamaged skin. *J Inv Dermatol* 103: 182-186, 1994.
54. Talwar HS, Griffiths CEM, Fisher GJ, et al: Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin. *J Inv Dermatol* 105: 285-290, 1995.
55. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, et al: The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol* 22(3):189-196, 2004.

56. Albanese F, Marconato L. Tumori di cute e sottocute. In: Oncologia medica dei piccoli animali Marconato L. e Del Piero F., Poletto Ed pp182-186, 2005.
57. Broders AC: Practical points on the microscope grading of carcinoma. NY J Med 32: 667-71, 1932.
58. Calmon JP: Dermatoses solaires: tumeurs induites par les ultraviolets. Prat Med Chir Anim Comp; 4:271-9, 2002
59. Bowen JT: Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. J Cut Dis 22: 341-55, 1912.
60. Miller WH, Affolter V, Scott DW, et al: Multicentric squamous cell carcinoma in situ resembling Bowen's disease in five cats. Vet Dermatol 3: 177-82, 1992.
61. Baer KE, Helton K: Multicentric squamous cell carcinoma in situ resembling Bowen's Disease in cats. Vet. Pathol. 30: 535-543, 1993.
62. Rees CA, Goldschmidt MH: Cutaneous horn and squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in a cat. JAAHA 34: 485-6, 1998.
63. LeClerc SMC, Haines EG: Papillomavirus infection in association with feline cutaneous squamous cell carcinoma in situ. Proceedings of the AAVD/ACVD Meeting 1997: 125-6.
64. Wilhelm S, Degorce-Rubiales F, Godson D, et al: Clinical, histological and immunohistochemical study of feline viral plaques and bowenoid in situ carcinomas. Vet Dermatol 17: 424-31, 2006.
65. Nespeca G, Grest P, Rosenkrantz WS, et al: Detection of novel papillomavirus-like sequences in paraffinembedded specimens of invasive and in situ squamous cell carcinomas from cats. AJVR 67: 2036-41, 2006.
66. Munday JS, Kiupel M, French AF, et al: Detection of papillomaviral sequences in feline bowenoid in situ carcinoma using consensus primers. Vet Dermatol 18: 241-5, 2007.
67. Lange, C E; Tobler, K; Markau, et al: Sequence and classification of FdPV2, a papillomavirus isolated from feline Bowenoid in situ carcinomas. Vet Microbiol 137: 60-65, 2009.
68. Munday JS, Willis KA, Kiupel M, et al: Amplification of three different papillomaviral DNA sequences from a cat with viral plaques. Vet Dermatol. 6:400-4, 2008. Epub 2008 Nov 14.
69. Guaguere E, Olivry T, Delverdier-Poujade A, et al: Demodex cati infestation in association with feline cutaneous squamous cell carcinoma in situ: a report of five cases. Vet Dermatol 8: 509-15, 1999.
70. Bexfield NH, Stell AJ, Gear RN, et al: Photodynamic therapy of superficial nasal planum squamous cell carcinomas in cats: 55 cases. J Vet Intern Med. 22:1385-9, 2008.
71. Ferreira I, Rahal SC, Rocha NS, et al: Hematoporphyrin-based photodynamic therapy for cutaneous squamous cell carcinoma in cats. Vet Dermatol. 20:174-8, 2009.
72. Buchholz J, Wergin M, Walt H, et al: Photodynamic therapy of feline cutaneous squamous cell carcinoma using a newly developed liposomal photosensitizer: preliminary results concerning drug safety and efficacy. J Vet Intern Med. 21:770-5, 2007.
73. Stell AJ, Dobson JM, Langmack K: Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. J Small Anim Pract. 42:164-9, 2001.
74. Magne ML, Rodriguez CO, Autry SA, et al: Photodynamic therapy of facial squamous cell carcinoma in cats using a new photosensitizer. Lasers Surg Med. 20:202-9, 1997.
75. Roberts WG, Klein MK, Loomis M, et al: Photodynamic therapy of spontaneous cancers in felines, canines, and snakes with chloro-aluminum sulfonated phthalocyanine. J Natl Cancer Inst. 83:18-23, 1991.
76. Gill VL, Bergman PJ, Baer KE, et al: Use of imiquimod 5% cream (Aldara) in cats with multicentric squamous cell carcinoma in situ: 12 cases (2002-2005). Vet Comp Oncol. 6:55-64, 2008.
77. Withrow SJ: Tumors of the respiratory system. A. Cancer of the nasal planum. In: Withrow SJ, Vail DM (a cura di), Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. Saunders, Filadelfia, 2007
78. Theon AP, Madewell BR, Shearn VI, et al: Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. JAVMA 206: 991-996, 1995.
79. Fidel JL, Adam WC, Kitchell BE, et al: A phase I trial of 12 day accelerated fractionated radiation therapy protocol for feline malignancies (abstract). Proc 12th Annu Conf Vet Cancer Soc 45-50, 1992.
80. Theon AP, VanVechten MK, Madewell BR: Intratumoral administration of carboplatin for the treatment of squamous cell carcinomas of the nasal plane in cats. JAVMA 57: 205-210, 1996.
81. de Vos JP, Burm AG, Focker BP: Results from the treatment of advanced stage squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats, using a combination of intralesional carboplatin and superficial radiotherapy: a pilot study. Vet Comp Oncol. 2: 75-78, 2004.
82. Beam SL, Rassnick KM, Moore AS et al: An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. Vet Pathol. 40: 496-500, 2003.
83. Spugnini EP, Vincenzi B, Citro G, et al: Electrochemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma in cats: a preliminary report. Vet J. 179: 117-120, 2009.

EVENTI INTERNAZIONALI

Il Consiglio Direttivo SIDEV coglie l'occasione per invitare tutti i soci e i colleghi interessati alla dermatologia al Congresso Europeo ESVD-ECVD del 2010, che si terrà in Italia, a Firenze.

23-25 SETTEMBRE 2010 - FIRENZE, ITALIA
24° ESVD-ECVD ANNUAL CONGRESS

<http://www.esvd.org/>

13-16 APRILE 2011 - GALVESTON, TEXAS (USA)
NORTH AMERICAN VETERINARY DERMATOLOGY FORUM

<http://www.aavd.org/>

12-14 MAGGIO 2011 - AGRIA, VOLOS, GREECE
**ESVD WORKSHOP ON: CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL CORRELATIONS
 OR CONTROVERSIES IN COMPANION ANIMAL DERMATOLOGY**

<http://www.esvd.org/>