

# I MELANOMI OCULARI NEL GATTO

## FELINE OCULAR MELANOMAS

**CLAUDIO PERUCCIO** DVM, DECVO, **ELENA BARBASSO** DVM, **DANIELA TERLIZZI** DVM  
*Dipartimento di Patologia Animale, Università di Torino, Italia*

**ALESSANDRA RATTO** DVM, **SONIA LASTRAIOLI** PhD, **CINZIA AIELLO** Lab. Tec.  
*IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Oncologia Comparata, Genova, Italia*

### CENNI STORICI

Nel 1958 Saunders e Barron <sup>1</sup> hanno studiato i tumori dell'occhio facendo riferimento a 15 casi nel cane e ad altri descritti in letteratura nel cavallo, gatto, coniglio e nei pesci.

Nel 1967 Whitehead <sup>2</sup> ha incluso 4 casi di melanoma maligno tra i tumori osservati in 165 gatti nell'arco di 5 anni.

Nel 1969 Engle <sup>3</sup>, in uno studio retrospettivo su 395 tumori in 372 gatti, confermati con diagnosi istologica presso l'ospedale veterinario dell'Università della Pennsylvania, ha evidenziato 3 melanomi maligni primari intraoculari.

Bellhorn e Henkind <sup>4</sup> nel 1970 ne hanno descritto 8 casi nei gatti domestici facendo un'analisi comparativa con analoghe situazioni nel cane e nell'uomo. In particolare hanno cercato di interpretare il significato della loro origine nel tratto uveale anteriore e le correlazioni con la circolazione ematica.

Nel 1975 Patnaik <sup>5</sup>, su 289 neoplasie non di origine ematopoietica in 264 gatti, ha diagnosticato un melanoma oculare primario con metastasi diffuse ai visceri.

Cardy <sup>6</sup> nel 1977 ha pubblicato un caso clinico di melanoma maligno intraoculare primario in un gatto siamese. Nello stesso anno Peiffer ed altri autori <sup>7</sup> hanno segnalato un caso analogo localizzato nell'iride e nel corpo ciliare in un altro siamese.

Souri (1978) <sup>8</sup> ha osservato un caso di melanoma intraoculare nel gatto con origine nel corpo ciliare e nella sclera che apparivano infiltrati; anche l'iride ne era invasa.

Acland ed altri (1980) <sup>9</sup> hanno descritto 4 casi di melanoma diffuso dell'iride nel gatto caratterizzati da eterocromia diffusa, segni clinici di infiammazione e glaucoma.

Nel 1981 sono stati pubblicati 3 articoli su questo argomento: Chadieu e Fonk <sup>10</sup> hanno esaminato un caso di melanoma maligno diffuso con localizzazioni all'iride, corpo ciliare, sclera e corioide; Albert e altri <sup>11</sup> hanno descritto il primo modello animale di un melanoma dell'uvea indotto da virus; Shaddock <sup>12</sup> ed altri hanno discusso questo modello animale per l'uomo.

Nel 1982 Niederkorn ed altri <sup>13</sup> hanno affrontato la problematica delle relazioni tra enucleazione e comparsa di

### HISTORICAL PERSPECTIVES

Intraocular tumors in animals were studied by Saunders and Barron in 1958<sup>1</sup>. They collected 15 cases in the dog and described some cases reported by other authors in the horse, cat, rabbit and fish.

In 1967, Whitehead<sup>2</sup> listed 4 cases of malignant melanoma among the tumors seen in 165 cats in a five-year period.

In 1969, Engle<sup>3</sup>, in a retrospective study of 395 neoplasms from 372 cats histologically diagnosed at the University of Pennsylvania Veterinary Hospital, found 3 primary intraocular malignant melanomas.

In 1970, Bellhorn and Henkind<sup>4</sup> described 8 cases of intraocular malignant melanoma in domestic cats and compared these tumors to those of the dog and the human. They also discussed the significance of the origin of all 8 cases within the anterior uvea and its relationship to vascular factors.

In 1975, in a series of 289 nonhematopoietic neoplasms from 264 cats, Patnaik<sup>5</sup> found a primary ocular tumor, a melanoma with diffuse visceral metastasis.

In 1977, Cardy<sup>6</sup> published a case report on a primary intraocular malignant melanoma in a Siamese cat.

The same year (1977) Peiffer et al.<sup>7</sup> described another case of malignant melanoma of the iris and the ciliary body in a Siamese cat.

In 1978, Souri<sup>8</sup> observed a case of intraocular melanoma in a domestic cat, that originated and infiltrated the ciliary body and sclera; in addition, the iris was diffusely involved.

In 1980, Acland et al.<sup>9</sup> examined 4 cases of diffuse iris melanoma in cats. These tumors were unusual because they were associated with diffused heterochromia, inflammatory signs, and glaucoma.

In 1981, three articles concerning feline uveal melanomas appeared in literature:

Chadieu and Fonk<sup>10</sup> published a case of diffuse malignant melanoma involving the iris, the ciliary body,

altri tumori primari nei gatti affetti da neoplasie intraoculari indotte da virus, soprattutto melanomi.

Nel 1985 Schaffer e Funke<sup>14</sup> hanno classificato dal punto di vista istologico 5 melanomi maligni intraoculari primari nel gatto. Contemporaneamente Peiffer<sup>15</sup> descriveva 17 casi di melanoma primario dell'uvea e 3 melanomi del limbo.

L'anno successivo (1986) Dubielzig ed altri<sup>16</sup> hanno raccolto dati su 39 casi di melanoma oculare primario e Harling ed altri<sup>17</sup> hanno descritto in 4 gatti l'aspetto clinico ed il comportamento biologico del melanoma limbare che prende origine da melanociti dendritici localizzati nella giunzione tra cornea e sclera.

Nel 1988 sono stati pubblicati altri 3 articoli sui melanomi dell'uvea del gatto: Bertoy e collaboratori<sup>18</sup> hanno preso in esame un caso di melanoma intraoculare con metastasi multiple, Schwink e Betts<sup>19</sup> hanno diagnosticato un melanoma maligno dell'iride, Patnaik e Mooney<sup>20</sup> hanno identificato 16 casi di melanoma dell'uvea.

Nel 1990 Wilcock ed altri<sup>21</sup>, su 131 occhi enucleati in gatti con glaucoma, hanno descritto 38 casi di melanoma diffuso dell'iride.

Nel 1991 Duncan e Peiffer<sup>22</sup> hanno preso in esame le caratteristiche strutturali ed il comportamento biologico di 38 melanomi primari dell'uvea anteriore del gatto.

Nel 1997 Bjerkaas ed altri<sup>23</sup> hanno descritto una variante amelanotica del melanoma diffuso dell'iride in un gatto e Dubielzig ha presentato al congresso annuale dell'American College of Veterinary Ophthalmologists uno studio su 35 gatti con melanoma diffuso dell'iride confermato istologicamente, con riferimento alla prognosi ed ai tempi di sopravvivenza dopo enucleazione; tali dati sono stati pubblicati in esteso nell'anno successivo (1998).<sup>24</sup>

Altri dati sui melanomi oculari del gatto sono stati riportati in rassegne, libri di testo ed altre pubblicazioni.<sup>25-41</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

In una clinica veterinaria ci si può aspettare che circa l'1,5% dei gatti portati in visita abbia un tumore e che di questi il 2% abbia una localizzazione oculare<sup>27,40</sup>. Il tumore intraoculare primario più frequente è il melanoma maligno dell'uvea anteriore, di solito monolaterale, con localizzazione all'iride ed al corpo ciliare piuttosto che alla coroide<sup>27</sup>.

In un recente studio su 38 gatti con questo tipo di neoplasia, non è stata osservata una diversa incidenza tra maschi (19) e femmine (14) o tra occhio sinistro (17) e destro (15). Non è stata dimostrata alcuna predisposizione di razza su 23 soggetti europei comuni a pelo corto o lungo o siamesi. L'età variava dai 4 ai 20 anni con un'età media di 10,5 anni<sup>22</sup>.

In 8 lavori clinici citati in letteratura relativi a 11 gatti, 3 erano siamesi, 5 europei comuni e 3 persiani; 9 erano maschi e 2 femmine; l'età variava dai 3,5 ai 14 anni, con una media di 9,8 anni.

## ASPETTI CLINICI

### Segni clinici

I melanomi maligni di solito hanno origine nell'iride e nel corpo ciliare ma, in qualche caso, si può verificare il coinvolgimento della coroide.

the sclera and infiltrating the choroid; Albert et al.<sup>11</sup> described the first animal model of a virally induced uveal melanoma; Shadduck et al.<sup>12</sup> discussed this potential model of the human counterpart.

In 1982, Niederkorn et al.<sup>13</sup> studied the relationship between enucleation and the appearance of second primary tumors in cats which had virally induced intraocular tumors, primarily melanomas.

In 1985, Schaffer and Funke<sup>14</sup> histologically classified 5 primary intraocular malignant melanomas in the cat.

In the same year, Peiffer<sup>15</sup> presented a report on 17 feline globes with primary uveal melanomas and 3 feline limbal melanomas.

In 1986, Dubielzig et al.<sup>16</sup> summarized information gathered in the study of 39 cases of primary ocular melanoma.

The same year (1986), Harling et al.<sup>17</sup> described the clinical features and biological behavior of limbal melanoma arising from the dendritic melanocytic cells of the corneoscleral junction in 4 cats.

In 1988, another three articles concerning feline uveal melanomas were published: Bertoy et al.<sup>18</sup> considered a case of intraocular melanoma with multiple metastasis in a cat; Schwink and Betts<sup>19</sup> diagnosed a malignant melanoma of the iris in a cat; Patnaik and Mooney<sup>20</sup> reported 16 feline intraocular uveal melanomas.

In 1990, Wilcock et al.<sup>21</sup> described 38 diffuse iris melanomas in a series of 131 enucleated glaucomatous feline eyes.

In 1991, Duncan and Peiffer<sup>22</sup> considered the structural features and behavior of 38 feline primary anterior uveal melanomas.

In 1997, Bjerkaas et al.<sup>23</sup> described an amelanotic variant of diffuse iris melanoma in a cat. During the same year (1997), at the American College of Veterinary Ophthalmologists meeting, Dubielzig presented a study on prognosis and survival time after enucleation of 35 cats with histologically confirmed diffuse iris melanoma; the data were extensively published in 1998.<sup>24</sup>

Feline ocular melanomas have also been considered in several review papers, in textbooks and in publications.<sup>25-41</sup>

## EPIDEMIOLOGY

Approximately 1,5% of all feline patients in a clinical practice may be expected to have tumors and less than 2% of all these feline neoplasms affect the eye.<sup>27,40</sup>

The most common primary intraocular neoplasm in the cat is malignant melanoma of the anterior uvea. It is usually unilateral and affects the iris and ciliary body more often than the choroid.<sup>27</sup>

In a recent study that considered 38 cats with uveal melanomas, males and females were represented approximately equally (19 to 14), as were left and right globes (17 to 15). Breed information on 23 cats, including domestic shorthair (DSH), domestic longhair, and Siamese cats, indicated no breed predisposition. Affected cats were 4 to 20 years old with a mean age of 10,5 years.<sup>22</sup>

Among 8 case reports found in literature concerning





FIGURA 1 - Presenza di due aree focali pigmentate sulla superficie dell'iride dell'occhio sinistro in un gatto europeo comune maschio di 4 anni.

FIGURE 1 - Two pigmented foci of the iris in the left eye of a D.S.H. male cat, 4 years old.



FIGURA 2 - Aree pigmentate nell'iride dell'occhio sinistro in un gatto europeo comune femmina di 3 anni.

FIGURE 2 - Pigmented foci of the iris in the left eye of a D.S.H. female cat, 3 years old.



FIGURA 3 - Aree focali pigmentate multiple parzialmente confluenti tra di loro a carico dell'iride dell'occhio sinistro di un gatto europeo comune maschio di 6 anni.

FIGURE 3 - Multiple, partly fused pigmented foci of the iris in the left eye of a D.S.H. male cat, 6 years old.



FIGURA 4 - Pigmentazione diffusa dell'iride dell'occhio sinistro in un caso di melanoma maligno in un gatto europeo comune maschio di 15 anni.

FIGURE 4 - Diffuse pigmentation of the iris in a case of malignant melanoma in a D.S.H. male cat, 15 yrs old.

L'iride è caratterizzata dalla presenza di una o più aree focali iperpigmentate che lentamente confluiscono tra di loro formando ampie macchie in progressiva espansione; nelle fasi avanzate tutta l'iride appare iperpigmentata, inspessita e poco mobile (Figg. 1-2-3-4)<sup>26</sup>.

L'inspessimento e la deformazione conseguenti all'invasione delle cellule neoplastiche può ostruire l'angolo di filtrazione e determinare la comparsa di un glaucoma secondario (Fig. 5).

Il motivo che induce il proprietario dell'animale a richiedere la visita è di solito la modificazione del colore dell'iride. In molti casi l'esame con lampada a fessura consente di individuare la presenza di ammassi di cellule pigmentate in sospensione nell'acqueo.

Le complicazioni più frequenti sono la deformazione del foro pupillare, l'uveite, l'ifema ed il glaucoma.

Anche nel gatto sono stati descritti casi di melanomi limbari (epibulbari) (Fig. 6)<sup>15,17,26,31</sup>. Si tratta di proliferazioni neoplastiche pigmentate benigne che originano da cellule localizzate in prossimità del limbo. È indi-

11 cats, 3 were Siamese, 5 DSH, 3 Persian, 9 males and 2 females; affected cats were 3.5 to 14 years old with an average age of 9,8 years.

## CLINICAL FEATURES

### Clinical signs

Malignant melanomas usually originate in the iris and ciliary body, but may extend to the peripheral choroid.

The iris involvement is characterized by the presence of one or more pigmented foci that slowly coalesce to form larger pigmented areas and eventually involve most of the iris which becomes diffusely hyperpigmented (Figg. 1, 2, 3, 4), thicker and less mobile.<sup>26</sup>

Thickening and distortion of the iris due to the infiltrative neoplastic melanocytes may become so pronounced as to cause obstruction of the filtration angle

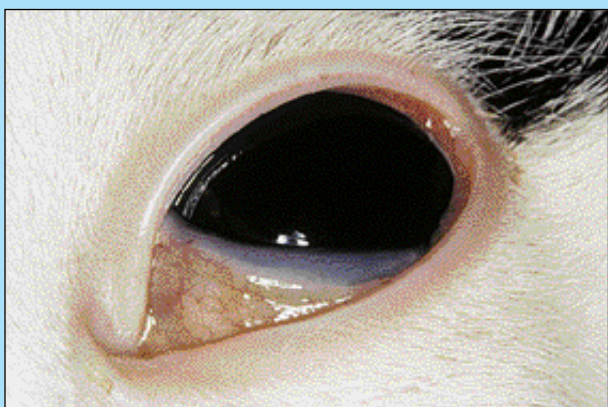


FIGURA 5 - Melanoma maligno diffuso del tratto uveale anteriore e glaucoma secondario in un gatto europeo comune maschio di 5 anni (occhio sinistro).

FIGURE 5 - Diffused malignant melanoma involving the anterior uveal tract and secondary glaucoma in a D.S.H. male cat, 5 yrs old (left eye).

spensabile fare una diagnosi differenziale tra tumori limbari ed estensione di masse pigmentate con origine nell'uvea<sup>26,31</sup>.

## Tecniche diagnostiche

Un'accurata visita oculistica consente di definire la localizzazione e l'estensione del tumore.

Con la lampada a fessura si valutano la presenza di ammassi cellulari pigmentati in camera anteriore e le alterazioni dell'iride; se necessario si effettua una gonioscopia per definire l'eventuale coinvolgimento delle strutture dell'angolo irido-corneale.

Se si osserva l'occhio dilatato in direzione obliqua, si può visualizzare qualche settore del corpo ciliare che, nel gatto in anestesia, è visibile mediante indentazione sclerale ed osservazione con oftalmoscopia indiretta.

La transilluminazione può consentire una migliore differenziazione tra melanomi e cisti uveali; un'intensa luce focalizzata può rendere semitrasparente la sclera evidenziando una luminosità rossastra, che è meno intensa nei settori invasi da un tumore pigmentato.

Se la cornea e/o la camera anteriore non sono trasparenti a causa di uveite, ifema, o glaucoma, può essere difficile valutare la presenza di una neoplasia ed è opportuno effettuare un'ecografia.

Alcuni ritengono opportuno eseguire una biopsia dell'iride per differenziare il melanoma da modificazioni benigne della pigmentazione<sup>41</sup>.

La paracentesi per prelevare un po' di umore acqueo ed il successivo esame citologico sono meno pericolosi.

La maggior parte degli autori però considera troppo invasive e quindi non raccomandabili queste indagini diagnostiche, anche perché nell'uomo sono state messe in relazione ad un aumento dell'incidenza di metastasi e possono creare gravi complicazioni come emorragie e disseminazione di cellule neoplastiche<sup>19,27</sup>.

Per valutare la presenza di una metastasi si eseguono un accurato esame clinico, radiografie del torace e dell'addome, indagini di funzionalità dei vari organi<sup>43</sup>.

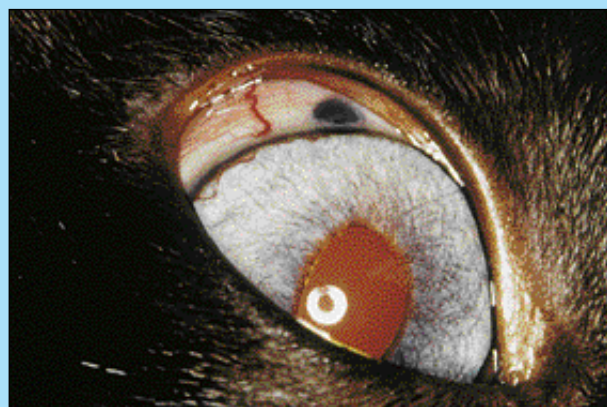


FIGURA 6 - Melanoma benigno del limbo in un gatto siamese maschio di 5 anni (occhio destro).

FIGURE 6 - Benign limbal melanoma in a Siamese male cat, 5 years old (right eye).

and secondary glaucoma (Fig. 5).

The presenting complaint is more often the change in iris color. In many cases slit lamp examination allows the identification of clumps of pigmented cells in the aqueous humor.

The most frequent complications are a change in pupil's shape, uveitis, hyphema, and glaucoma.

Limbal (epibulbar) melanomas (Fig. 6) have been reported in the cat.<sup>15,17,26,31</sup>

These are melanocytic pigmented neoplastic benign proliferations arising from cells at the limbus. It is necessary to differentiate between limbal tumors and extraocular extension of pigmented uveal masses.<sup>26,31</sup>

## Diagnostic techniques

An accurate clinical examination localizes and determines the extent of the tumor.

Biomicroscopy is the most useful method to identify clusters of cells in the anterior chamber and to note the iridal changes; gonioscopy is necessary to identify involvement of the drainage angle.

Oblique observation of the dilated eye of the anesthetized cat may allow the examination of the ciliary body, by indirect ophthalmoscopy and associated scleral depression.

Transillumination can help differentiate uveal melanomas from uveal cysts; intense focal light transmitted through the sclera can diffuse a red luminescence that is diminished in the areas where a pigmented tumor is localized.

If the cornea and anterior chamber are not transparent due to uveitis, hyphema or glaucoma, it may be difficult to identify the presence of the neoplasia.

In these cases, ultrasonography is most useful in evaluating intraocular pathologic conditions.

Iridal biopsy has been considered useful for differentiating melanoma from benign pigmentary changes.<sup>41</sup> Paracentesis and cytological examination of the aqueous



La fluorangiografia consente di visualizzare il supporto vascolare intrinseco della massa tumorale e la fuoriuscita di colorante dal distretto vasale. Un melanoma a livello di coroide o di corpo ciliare può essere messo in evidenza dalla captazione di fosforo radioattivo che, nella massa neoplastica, è superiore del 60% - 100% rispetto alle aree circostanti<sup>43</sup>.

## Diagnosi differenziale

I melanomi uveali devono essere differenziati dalle formazioni non neoplastiche come cisti, lentiggini, nevi, aree di diversa colorazione conseguenti ad uveiti e da altri tumori intraoculari (adenomi o adenocarcinomi del corpo ciliare, medulloepitelioma, linfosarcoma e metastasi).

Un melanoma maligno è caratterizzato dal progressivo aumento di dimensione (non sempre così evidente), dalla presenza di lesioni satelliti, dall'estensione nell'angolo iridocorneale (evidenziata con gonioscopia) e dalla comparsa di complicazioni quali glaucoma, uveite, ifema. Raramente i melanomi del gatto non sono pigmentati<sup>23,27</sup>.

Dal punto di vista clinico i tumori dell'epitelio pigmentato del corpo ciliare non sono facilmente differenziabili dai melanomi dell'uvea anteriore e la diagnosi è di tipo istopatologico in seguito ad enucleazione.

È estremamente importante fare una distinzione tra melanomi maligni intraoculari con estensione extraoculare<sup>5</sup> e melanomi benigni del limbo<sup>26,31</sup>. Questi ultimi difficilmente coinvolgono la rete trabecolare e la fessura ciliare e non si rilevano dati fisici ed ecografici riferibili all'eventuale invasione del tessuto uveale (Fig. 6).

## Metastasi

I dati di cui disponiamo a tutt'oggi indicano che i melanomi dell'uvea del gatto sono neoformazioni aggressive che tendono a metastatizzare e possono avere lunghi periodi di latenza<sup>22</sup>. Spesso si estendono attraverso la sclera fino all'orbita o alla cavità cranica e possono diffondersi o meno a distanza ad altri organi<sup>6,9,26,27</sup>.

Le metastasi si diffondono innanzi tutto ai linfonodi regionali per poi raggiungere i visceri e lo scheletro. Sono state documentate metastasi ai polmoni, pleura, cuore, pericardio, mediastino, linfonodi ilari, diaframma, omento, fegato, milza, ossa e cervello<sup>4,18,19</sup>.

La loro comparsa può verificarsi molto tempo dopo l'enucleazione, anche a distanza di anni.

In uno studio l'indice metastatico era del 63% e in 10 casi su 16 la metastasi si era verificata prima dell'enucleazione<sup>20</sup>. Non era però indicata l'incidenza delle metastasi a distanza né vi erano dati sull'evoluzione dopo la conferma della diagnosi.

Vi sono pochi dati sull'indice di sopravvivenza dopo l'enucleazione.

Secondo una recente indagine i gatti con melanoma diffuso dell'iride in fase avanzata corrono gravi rischi di morte per metastasi sistemiche, mentre quelli in fase iniziale non corrono alcun rischio<sup>24</sup>.

Per questo motivo sembrano essenziali una diagnosi precoce e l'enucleazione.

humor is considered a safer technique and is recommended.

Most authors consider both chamber paracentesis and surgical biopsy as non advisable, invasive procedures. They have been correlated with an increased incidence of metastasis in humans and have the potential for serious complications especially hemorrhages and seeding.<sup>19,27</sup>

Radiographic studies of the thorax and abdomen, thorough clinical examination and screening organ function tests are indicated to determine the presence or absence of metastatic disease.<sup>43</sup>

Fluorescein angiography is indicated to better visualize intrinsic vascular supply and dye leakage into tumor masses. Radioactive phosphorus uptake assays help confirm the presence of a melanoma in the choroid or ciliary body: it is 60%-100% greater in the neoplastic mass than in the background.<sup>43</sup>

## Differential diagnosis

Clinical differentiation of uveal melanoma from non-neoplastic growths such as pigmented cysts, freckles or nevi, discoloration consequent to anterior uveitis and other intraocular tumors (ciliary body adenoma or adenocarcinoma, medulloepithelioma, lymphosarcoma and metastatic tumors) must be done.

Common distinguishing features of malignant melanoma include an increase in size with repeated examinations; a prominent vascular supply, which is not always so evident; the presence of satellite lesions; extension into the iridocorneal angle, as detected by gonioscopy; and the presence of complicating factors including glaucoma, inflammation and hyphema.

Infrequently, feline uveal melanomas appear non-pigmented.<sup>23,27</sup>

Tumors of the pigmented ciliary body epithelium may also provide a difficult clinical distinction from anterior uveal melanomas. This differentiation may be made only by histopathologic examination following enucleation.

Of key importance is the differential diagnosis between intraocular malignant melanoma<sup>5</sup> with extrascleral extension, and benign limbal melanomas.<sup>26,31</sup>

Benign limbal melanoma rarely involves the trabecular meshwork and ciliary cleft, and there is no physical or ultrasonographic evidence of a space occupying lesion involving the uvea.

## Metastasis

Current information suggests that feline uveal melanomas are aggressive metastatic neoplasms, which can have long latency periods.<sup>22</sup>

They often extend through the sclera into the orbit or cranial cavity, and may or may not spread to distant organs.<sup>6,9,26,27</sup>

Feline uveal melanomas tend to metastasize first to regional lymph nodes and later to all visceral organs and

Negli animali sono stati descritti melanomi maligni metastatizzati agli occhi, ma si tratta di rari casi.

Se non vi sono prove contrarie, le localizzazioni oculari di melanoma devono essere considerate primarie<sup>6</sup>.

Dal punto di vista della patologia comparata si deve tenere presente che in uno studio su 3.432 casi di melanoma dell'uvea nell'uomo non sono state osservate metastasi ai linfonodi. Se ne è dedotto che nei pazienti umani questi tumori, al contrario di quanto avviene se si trovano in altre sedi anatomiche, non metastatizzano ai linfonodi regionali per mancanza di vasi linfatici nel tratto uveale<sup>44-46</sup>.

È possibile che nel gatto le cellule neoplastiche seguano un'altra via per raggiungere i vasi linfatici, attraverso la sclera o i vasi sanguigni perioculari<sup>20</sup>.

Non vi sono descrizioni di metastasi di melanomi limbari; questi possono essere localmente invasivi e, se crescono troppo senza controllo, possono comportare l'enucleazione<sup>31</sup>.

## Eziologia

I melanomi dell'uvea sono stati provocati sperimentalmente nel gatto mediante inoculazione del ceppo Gardner del Virus del Sarcoma Felino (GF<sub>FeSV</sub>)<sup>11-13,44</sup>.

Non si è prestata molta attenzione al rapporto con il virus della leucemia felina (FeLV)<sup>19</sup>.

Non sono quindi chiari i rapporti tra questo virus (retrovirus) ed il melanoma intraoculare maligno<sup>19</sup>. In un recente studio 14 gatti testati per FeLV su 16 con melanoma oculare erano tutti negativi<sup>20</sup>.

Nel gatto è stato ipotizzato un rapporto fra trauma e melanoma dell'uvea, ma non è mai stato possibile provarlo<sup>29</sup>.

## Terapia

L'enucleazione, indicata in ogni caso di melanoma uveale nel gatto, deve essere effettuata dopo aver eseguito un'accurata visita clinica e radiografie per evidenziare la presenza di metastasi.

Uno studio comparativo ha messo in evidenza che nel gatto i melanomi intraoculari sono più maligni di quelli localizzati al derma, con maggiori percentuali di metastasi e morte; in 10 casi su 16 si erano verificate metastasi prima dell'enucleazione<sup>20</sup>.

In linea di massima bisogna considerare potenzialmente maligne e pericolose per la vita queste neoformazioni, che devono comportare l'enucleazione se sono localizzate esclusivamente a livello oculare, l'eviscerazione in caso di estensione all'orbita. Prima dell'intervento l'indagine clinica deve comprendere radiografie del torace per escludere metastasi con questa localizzazione o la presenza di un melanoma con diversa localizzazione nell'organismo che sia poi metastatizzato nel globo oculare<sup>26</sup>.

Secondo alcuni autori il melanoma diffuso dell'iride ha alcune particolari caratteristiche biologiche in quanto è localmente infiltrativo, invade gli spazi trabecolari, blocca il sistema di drenaggio, causa glaucoma, ma non tende a provocare metastasi a distanza<sup>9,48</sup>.

I gatti con melanoma diffuso in stadio avanzato presi in considerazione in un recente studio avevano una prognosi

to the skeletal system. Metastasis to the lungs, pleura, heart, pericardium, mediastinum, hilar lymph nodes, diaphragm, omentum, liver, spleen, bone and brain have been documented.<sup>4,18,19</sup>

Metastasis may occur up to several years after the enucleation.

The metastatic rate in one study was 63%; in the same work 10 of 16 uveal melanomas had metastasis prior to enucleation.<sup>20</sup>

The incidence of distant metastasis and information about observation after confirmed diagnosis was not found.

Few data exist concerning survival rates following enucleation.

A recent study concludes that cats with advanced diffuse iris melanoma are at high risk of life-threatening systemic metastasis and cats with early disease appear to have no risk of metastatic disease.<sup>24</sup>

This suggests that there is an advantage of early diagnosis and enucleation.

Malignant melanomas metastatic to the eyes have been reported in animals, but metastasis to this organ is rare. Melanomas in the eye should be interpreted as primary until proven otherwise.<sup>6</sup>

In regards of the comparative aspects, in a study of 3,432 cases of uveal melanoma in human patients, no metastasis to the regional lymph nodes was observed.

In contrast to the melanomas of other sites, it has been stated that uveal melanomas in humans do not metastasize to the regional lymph nodes, in contrast to the melanomas of other sites, because of the absence of lymphatic vessels in the uveal tract.<sup>44-46</sup>

It is possible that cancer cells in the cat take a different path to enter the lymphatic vessels from the sclera or periocular blood vessels.<sup>20</sup>

Limbal melanomas have not been reported to metastasize; these tumors can be locally invasive and, if allowed to grow unchecked, may necessitate enucleation.<sup>31</sup>

## Etiology

Uveal melanomas have been experimentally produced in the cat by injection of the Gardner strain of Feline Sarcoma Virus (GF<sub>FeSV</sub>).<sup>11-13,44</sup>

The Feline Leukemia Virus (FeLV) status of clinical cases has received little attention.<sup>19</sup> The relationship between the Feline Leukemia Virus (Feline retrovirus) and intraocular malignant melanoma is unclear.<sup>19</sup>

In a recent study 14 cats among 16 with ocular melanoma were tested for FeLV and all were negative.<sup>20</sup>

The relationship between trauma and uveal melanomas in the cat has been suspected but never proved.<sup>29</sup>

## Treatment

Enucleation is indicated for an affected globe. It is necessary to perform a complete clinical examination of



FIGURA 7 - Melanoma maligno dell'uvea anteriore in un gatto persiano maschio di 11 anni. L'iride è diffusamente infiltrata da melanociti neoplastici con quantità variabile di pigmento. Si osserva la degenerazione cistica dell'epitelio dell'iride. E.E. 22,5 X.

FIGURE 7 - Anterior uveal malignant melanoma in a 11 yrs old male Persian cat. The iris is diffusely infiltrated by neoplastic melanocytes with variable amount of pigment. Note the cystic degeneration of the iris epithelium. H.E. 22.5 X.

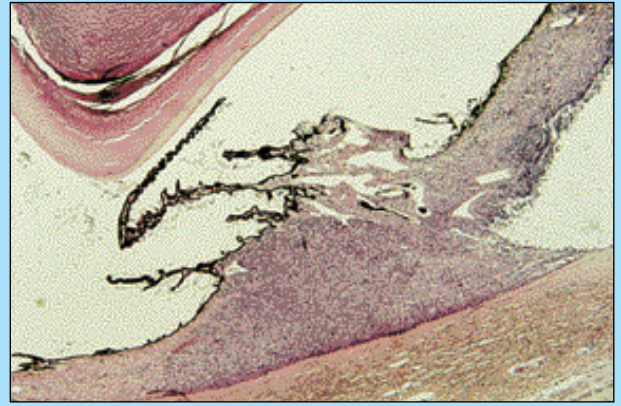


FIGURA 8 - Melanoma non pigmentato dell'uvea anteriore in un gatto europeo comune maschio di 6 anni; occhio sinistro. Il tumore ha infiltrato l'iride ed il corpo ciliare con una progressione antero-posteriore. E.E. 23,3 X

FIGURE 8 - Nonpigmented anterior uveal melanoma in a 6 yrs old male D.S.H. cat; left eye. The tumor infiltrated the iris and the ciliary body with an anterior - posterior progression. H.E. 23.3 X.

estremamente infausta a prescindere dall'aspetto più o meno aggressivo dell'infiltrazione. In base a questi dati l'enucleazione dovrebbe essere effettuata appena possibile, prima che il tumore si diffonda in profondità nel corpo ciliare e nella sclera<sup>24</sup>.

L'enucleazione si impone ogni qual volta si osservano deformazioni del contorno del foro pupillare, presenza di noduli pigmentati nell'angolo iridocorneale o aumento della pressione intraoculare<sup>24</sup>.

Alcuni autori hanno impiantato una protesi intraoculare di silicone nell'occhio di un gatto dopo eviscerazione per la presenza di un melanoma diffuso dell'iride. Quel gatto fu soppresso mediante eutanasia 4 anni dopo per presunte metastasi<sup>32</sup>.

## ASPETTI ISTOPATOLOGICI

Di solito i melanomi oculari del gatto sono costituiti da masse molto pigmentate, anche se ne sono stati descritti alcuni poco o per nulla pigmentati. Prendono origine da cellule ampiamente modificate della superficie anteriore dell'iride (melanoma diffuso dell'iride), che tendono ad infiltrare lo stroma in direzione antero-posteriore (Figg. 7-8)<sup>4,6,9,22,30</sup>, oppure originano nel corpo ciliare, che invadono estendendosi poi nella sclera (Fig. 9)<sup>7,8,20</sup>. La massa neoplastica può essere a contatto con la lente, obliterare l'angolo di filtrazione, spostare l'iride, i processi ciliari, la stessa lente (Fig. 10) ed infiltrare la camera anteriore fino al punto di occuparla parzialmente. La cornea può essere invasa dal tessuto neoplastico e può rompersi<sup>6,8,18,21</sup>.

In rari casi tutto il globo oculare è invaso dal tumore<sup>21</sup>.

Nel gatto non è stato ancora descritto un caso tipico di melanoma primario della corneide<sup>4</sup>.

Questo dato contrasta con quanto riferito all'uomo, nel quale l'incidenza dei melanomi dell'uvea anteriore è circa del 20%<sup>4,34</sup>. Bellhorn ed Henkind<sup>4</sup> hanno messo in rapporto la diversa espressione clinica del melanoma uveale

the cat, including radiographs, to detect the presence of metastasis.

In a comparative study, intraocular melanomas in cats had a greater tendency to metastasise, were more malignant, and had higher rates of mortality and metastasis compared to dermal melanomas; 10 of 16 uveal melanomas had metastasis prior to enucleation.<sup>20</sup>

The philosophy is to consider these neoplasms as potentially malignant, life-threatening tumors that are best managed by enucleation if confined to the globe or, by exenteration if orbital extension has occurred. Surgery should be preceded by a thorough physical examination, including chest radiographs, to rule out preexisting metastatic diseases, or the possibility of a primary site of a melanoma elsewhere in the body with metastasis in the globe.<sup>26</sup>

According to some authors, diffuse melanoma of the iris represents a biologically peculiar type of melanoma which is locally infiltrative, invades the intertrabecular spaces, plugs the drainage mechanism, causes glaucoma, but does not tend to produce distant metastasis.<sup>9, 48</sup>

In a recent study, cats with diffuse advanced iris melanoma, with or without aggressive infiltration, had an extremely poor prognosis. According to these data it seems that enucleation should be performed as soon as possible, before the tumor spreads deeply into the ciliary body and sclera.<sup>24</sup>

Features favoring enucleation are changes in the contour of the iris, the presence of pigmented nodules in the iridocorneal angle, or elevation in intraocular pressure.<sup>24</sup>

After evisceration, an intraocular silicone prosthesis was implanted in the eye of one cat with intraocular melanoma.

The cat was euthanized 4 years after surgery because of presumed metastatic disease.<sup>32</sup>



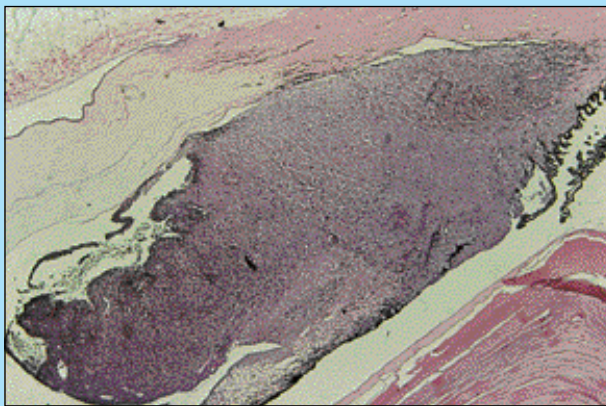


FIGURA 9 - Melanoma intraoculare nel gatto con origine nel corpo ciliare che appare infiltrato con estensione in camera anteriore. E.E. 22,5 X.

FIGURE 9 - Feline intraocular melanoma originated in the ciliary body and infiltrating the same with extension in the anterior chamber. H.E. 22.5 X.

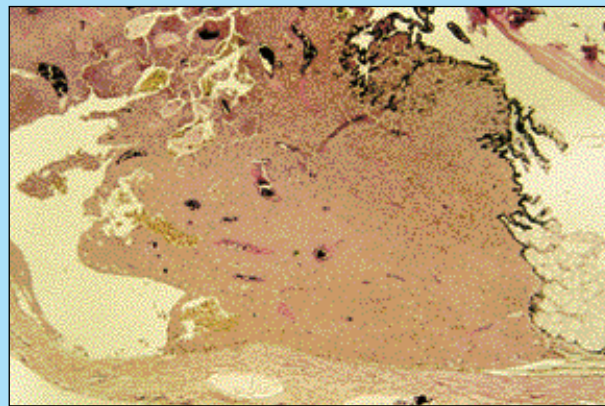


FIGURA 10 - Melanoma maligno dell'uvea anteriore in un gatto maschio di 11 anni. Le cellule neoplastiche hanno invaso la fessura ciliare e la rete trabecolare obliterando l'angolo di filtrazione. E.E. 22,5 X.

FIGURE 10 - Anterior uveal malignant melanoma in a 11 yrs old male cat. Tumor cells invade the ciliary cleft and trabecular meshwork and obliterate the drainage angle H.E. 22.5 X.

con particolari caratteristiche della vascolarizzazione uveale. L'anatomia macroscopica della vascolarizzazione dell'iride e del corpo ciliare del gatto è diversa da quella dell'uomo. Il gatto ha un grande circolo arterioso sia nell'iride che nel corpo ciliare e nella maggior parte dei casi i melanociti dell'iride sono in stretta correlazione con la parete vasale. Nell'uomo i vasi dell'iride hanno una struttura a doppia parete ed i melanociti non sono in stretto rapporto con la parete interna. Per questo motivo nel gatto l'estensione di un melanoma è favorita dalla stretta prossimità tra melanociti e parete vasale, mentre nell'uomo la situazione è esattamente l'opposto<sup>4</sup>. Per trarre conclusioni definitive comunque occorrono ulteriori studi.

## Terminologia

Per quanto riguarda l'uomo si usano classificazioni che hanno strette correlazioni con il comportamento clinico<sup>49</sup>. Si riferiscono alle caratteristiche delle cellule, che possono variare da piccole fusiformi a grandi poligonali, ed alla concentrazione di reticolina. I settori nei quali si concentrano più cellule fusiformi con un maggior contenuto in reticolina hanno un minor grado di malignità, quelli con cellule poliedriche e poca reticolina sono altamente maligni. Secondo la classificazione di Callender i melanomi oculari dell'uomo sono schematicamente suddivisi per tipo cellulare. Sono previsti diversi tipi istologici di tumori in ordine crescente di gravità: a cellule fusate A, B, fascicolari, necrotici, misti ed epitelioidi.

Negli animali si osservano analoghe caratteristiche istologiche con diversi tipi cellulari, a volte misti, ma la correlazione con l'evoluzione del quadro clinico non è sicura<sup>7,33</sup>. Diversi autori hanno tentato di identificare in quei tumori caratteristiche cellulari riferibili alla classificazione di Callender, che però sembra del tutto inadeguata per il gatto<sup>4,6,8,9,20</sup>. Di fatto l'uso di un'identica terminologia implica similitudini che possono anche non esistere e crea confusione dal punto di vista della patologia comparata<sup>22</sup>.

## HISTOPATHOLOGICAL FEATURES

Feline ocular melanomas are commonly reported as heavily pigmented masses, although they may rarely be poorly or non-pigmented growths.

Most commonly they arise from diffusely transformed cells on the anterior iris surface (diffuse iris melanoma) and infiltrate the stroma in an anterior-posterior direction (Fig. 7-8).<sup>4, 6, 9, 22, 30</sup> They may also originate in the ciliary body and infiltrate it and the sclera (Fig. 9).<sup>7, 8, 20</sup> The tumor mass can be contiguous to the lens, it may obliterate the drainage angle, and it may displace the iris, ciliary processes and the lens (Fig. 10), infiltrating the anterior chamber and sometimes, filling much of the same. The cornea may be invaded by neoplastic tissue and its rupture is possible.<sup>6, 8, 18, 21</sup> Infrequently the neoplasm can replace the whole globe.<sup>20</sup>

A clearcut case of primary choroidal melanoma in the cat has not been reported.<sup>4</sup> The findings contrast sharply with the human, where the incidence of anterior uveal tract melanoma is as high as 20%.<sup>4, 34</sup>

This interesting situation has been explained by Bellhorn and Henkind,<sup>4</sup> who made some speculative thoughts about the possible relationship between uveal vascular factors and malignant melanoma. The gross anatomy of the iris and ciliary body vasculature is dissimilar in the cat and human. In the cat there is a major arterial circle in both the iris and ciliary body and in most instances the iris melanocytes are in close association with the vessel wall. In the human, there is a unique double walled structure of the iris vessels and therefore the iris melanocytes are not in close proximity to the inner vessel wall. These factors suggest that melanoma formation in the iris of the cat may be enhanced by the close proximity of the melanocyte to the vessel wall, and the reverse situation may be present for the human.<sup>4</sup>

Further studies are required before a definitive statement can be made.



La terminologia di riferimento più seguita si basa sulla classificazione e sulla denominazione di Kircher, inclusa nella Classificazione Istologica Internazionale dei Tumori degli Animali Domestici<sup>33</sup>. Si basa sullo studio di circa 300 casi di tumori oculari negli animali domestici classificati dall'Istituto di Patologia delle Forze Armate (AFIP) a Washington, D.C.

I tumori melanogeni primari sono stati suddivisi in:

- A. neoplasie di palpebre e congiuntiva
  1. melanoma benigno
  2. melanoma maligno
  
- B. neoplasie del tratto uveale
  1. melanoma benigno
  2. melanoma maligno
    - (a) a cellule fusate
    - (b) a cellule epitelioidi
    - (c) a cellule miste

In base a questa classificazione i melanomi benigni e maligni di palpebre e congiuntiva non si differenziano dal punto di vista morfologico da quelli cutanei.

Nella serie di tumori presi in considerazione, i melanomi congiuntivali sono osservati solo nel cane e nel cavallo ed i melanomi maligni rappresentano i tumori intraoculari più ricorrenti nel cane e nel gatto. Non sono stati identificati casi di melanomi benigni del tratto uveale.

Tra i tumori melanocitici maligni del tratto uveale si notava un'imponente variabilità sia nella composizione citologica che nel grado di pigmentazione. Le cellule variavano da fusate di tipo A e B ad epitelioidi. I tumori costituiti da cellule fusate ed epitelioidi erano classificati come a cellule miste. Questa situazione risultò essere la più frequente negli animali.

La classificazione di Kircher non identificò correlazioni tra tipo cellulare e prognosi dei melanomi maligni intraoculari negli animali<sup>33</sup>.

Peiffer ed altri autori<sup>7</sup> nel descrivere le diverse caratteristiche cellulari del melanoma maligno dell'iride e del corpo ciliare del gatto, hanno distinto due principali popolazioni di cellule: fusate ed epitelioidi. Questi autori hanno utilizzato la suddivisione proposta da Bellhorn ed Henkind<sup>4</sup> che si basava sui 4 principali tipi cellulari riscontrati nei melanomi oculari del gatto: cellule epitelioidi, cellule fusate, cellule con bordi indistinti e nucleo pleomorfo e cellule ovoidi.

Questa suddivisione schematica è stata modificata negli anni<sup>22,24</sup>.

In tempi recenti per i melanomi oculari del gatto è stata proposta una terminologia semplificata. Nella maggior parte dei casi predomina una sola forma cellulare che consente la suddivisione del tumore in tre soli gruppi: a cellule fusate, a cellule ovoidi e fusate, a cellule pleomorfe<sup>22</sup>.

## Morfologia

### Neoplasie a cellule fusate

Sono di solito caratterizzate da distese di cellule allungate ondegianti, a volte disposte a spirale o in fasci intrecciati<sup>32</sup>.

## Terminology

In man some classifications are used which correlate well with clinical behavior.<sup>49</sup> They are based on cell type, from narrow spindle cells to large polygonal cells, and on the amount of reticulin. Spindle cell groups with abundant reticulin are least malignant, polyhedral cell groups with no reticulin, most malignant. In Callender's Classification, human ocular melanomas are schematically divided by cell type. This terminology includes different histological types of tumors: spindle A, spindle B, fascicular, necrotic, mixed and epithelioid, in order of increasing malignancy.

Similar histological characteristics and cell types, alone or mixed, occur in animals, but correlation with clinical behavior is uncertain.<sup>7,33</sup> Many authors tried to identify cellular characteristics in those tumors that fit the Callender's Classification, but that system seems to be inappropriate for cats.<sup>4,6,8,9,20</sup>

In fact, the use of identical terminology implies similarities that may or may not exist, and only serve to confuse the issue from a comparative perspective.<sup>22</sup>

One of the more useful terminologies is Kircher's Classification and Nomenclature, included in the International Histological Classification of Tumors in Domestic Animals.<sup>33</sup> It is based on the study of approximately 300 cases of ocular tumors in domestic animals, on file at the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), Washington, D.C.

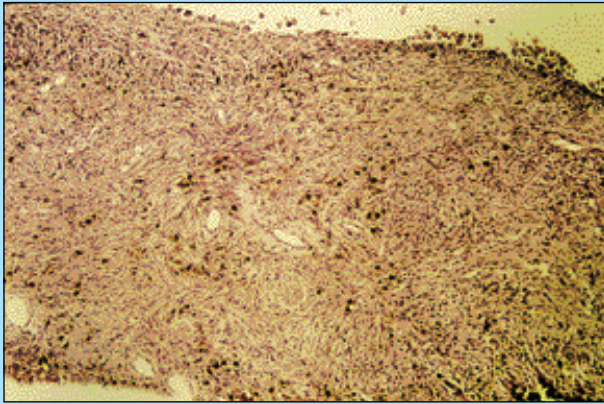
The primitive melanogenic ocular tumors are classified in several groups:

- A. neoplasms of the eyelid and conjunctiva
  1. benign melanoma
  2. malignant melanoma
  
- B. neoplasms of the uveal tract
  1. benign melanoma
  2. malignant melanoma
    - (a) spindle cell type
    - (b) epithelioid cell type
    - (c) mixed cell type

This classification suggests that benign and malignant melanomas of the eyelids and conjunctiva do not differ morphologically from those of the skin.

In this collection, melanomas of the conjunctiva are found only in the dog and horse, and malignant melanomas are the most common intraocular neoplasms in the dog and cat. Benign melanomas of the uveal tract have not been found in animals. A marked variation in both cytological composition and degrees of pigmentation are found in the group of malignant melanocytic tumors of the uvea.

It is described as a spectrum of cell types ranging from spindle A and B to the epithelioid type. Tumors containing both prominent spindle cells and epithelioid cells are classified as mixed-cells type. This type is determined to be the most frequent in animals. Kircher's classification established no correlation between cell type and prognosis for intraocular malignant melanomas in animals.<sup>33</sup>



**FIGURA 11** - Melanoma diffuso dell'iride in un gatto caratterizzato dalla presenza di cellule fusate. Nel tessuto si osservano distese di melanociti allungati con nuclei ovoidali. Cellule mononucleate densamente pigmentate si osservano tra le cellule fusiformi. E.E. 125 X.

**FIGURE 11** - Diffuse iris melanoma in a cat, spindle cell type. The tissue was characterized by sheets of elongated melanocytes with ovoid nuclei. Mononuclear densely pigmented cells were visible among spindle cells. H.E. 125 X.

Le linee di demarcazione cellulare sono indistinte ma, a volte, si osservano piccole evidenti fessure tra più cellule (Figg. 11-12). Il citoplasma può essere disomogeneo e debolmente colorato con eosina oppure, all'opposto, compatto ed eosinofilo. Gruppi di cellule possono avere abbondante citoplasma con fini granuli di pigmento. Disseminati in numero variabile tra le cellule fusate si possono osservare elementi mononucleati densamente pigmentati, provvisti di voluminosi e grossolani granuli di melanina.

Le cellule fusate hanno nuclei ovoidali appiattiti, di 7,5 micron di lunghezza e 1,5 di ampiezza, con cromatina di aspetto vescicolare o finemente punteggiata. Spesso si identificano piccoli nucleoli prominenti, ma è raro che siano multipli<sup>22</sup>. In precedenza questi tumori venivano classificati come "melanomi a cellule fusate di tipo B"<sup>20,33</sup>.

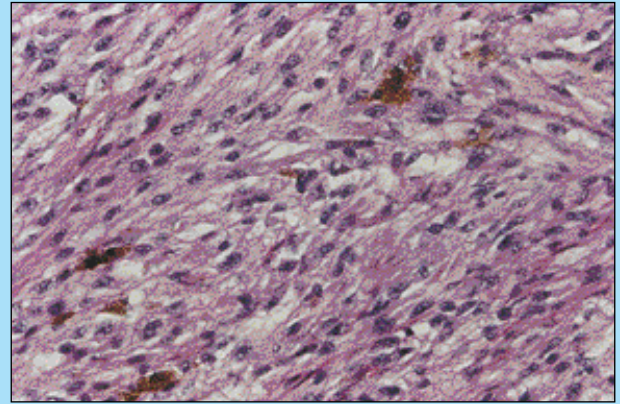
Su un gruppo di 38 melanomi maligni del gatto rappresentavano solo l'8%<sup>22</sup>.

### **Neoplasie a cellule ovoidi e fusate**

È il più frequente tipo di tumore intraoculare pigmentato nel gatto<sup>22</sup>. Si tratta di neoplasie costituite da cellule di forma variabile, da allungate a poligonali, con nuclei vescicolosi da ovali a tondeggianti. La lunghezza del nucleo nelle cellule allungate è simile a quella delle cellule fusiformi, ma l'ampiezza è maggiore, in media raggiunge i 5 micron. I nuclei tondeggianti hanno un diametro di 5-7 micron<sup>22</sup>. Le linee di demarcazione cellulare sono spesso indistinte, fatta eccezione per le aree composte da cellule poligonali. Queste ultime possono aderire o meno tra di loro (Fig. 13), essere molto pigmentate ed avere nuclei rotondi con singoli nucleoli di piccole dimensioni. Possono trovarsi anche cellule palloniformi, con citoplasma disomogeneo<sup>23</sup>.

Il numero delle mitosi varia da 1 a 15 per campo con osservazione al maggiore ingrandimento a secco<sup>6,8,18</sup>.

In precedenza questi tumori venivano classificati come "melanomi a cellule miste"<sup>4,8,20,33</sup>.



**FIGURA 12** - Melanoma a cellule fusate localizzato all'uvea anteriore in un gatto: il citoplasma è disomogeneo ed i nuclei sono ovoidali con piccoli nucleoli. Si osservano evidenti fessure tra cellula e cellula. E.E. 425 X.

**FIGURE 12** - Spindle cells anterior uveal melanoma in a cat: cytoplasm was lacy and nuclei were ovoid with small nucleoli. Many clear clefts between cells were present. H.E. 425 X.

Peiffer et al.<sup>7</sup> described the variable cellular characteristics of a malignant melanoma of the iris and ciliary body in a cat, and characterized two main populations: spindle and epithelioid cell types. In that occasion the authors used the subdivision proposed by Bellhorn and Henkind<sup>4</sup> based on the 4 major cell-types known on feline ocular melanomas: epithelioid cells, spindle cells, cells with indistinct borders and pleomorphic nuclei, and plump cells.

This scheme has been modified over the years.<sup>22,24</sup>

Recently, a simplified terminology was proposed for feline ocular melanomas.

In most cases one cellular form predominates and it is the basis for the categorization of the neoplasms in one of three groups: spindle, plump spindle and pleomorphic cell.<sup>22</sup>

### **Morphology**

#### **Spindle cell neoplasms**

These tumors are characterized more commonly by sheets of streaming elongated cells, but sometimes they may take whorled or interwoven patterns.<sup>32</sup> Cell boundaries are indistinct but it may be possible to see small, clear clefts between many cells (Figg. 11-12). Cytoplasm is lacy and faintly stained with eosin or, on the other hand, compact and eosinophilic. Groups of cells can have abundant cytoplasm with only a fine dusting of pigment granules. Between spindle cells, scattered mononuclear, densely pigmented cells can be seen in variable numbers, with large, coarse, melanine granules. Spindle cell nuclei are flattened, ovoid, 7.5 microns long and 1.5 wide, and have vesicular or finely stippled chromatin patterns. Small prominent nucleoli are often present but multiple nucleoli are rarely seen.<sup>22</sup> These



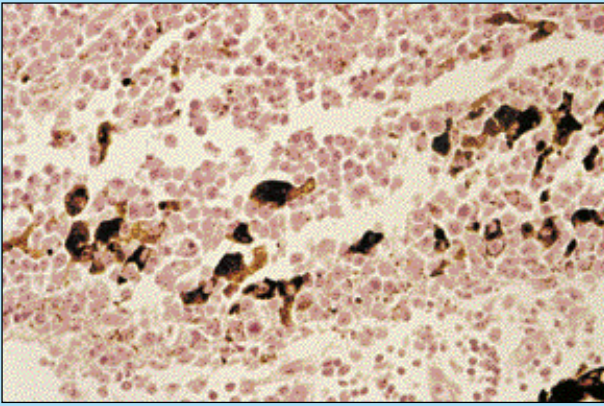


FIGURA 13 - Melanoma poco pigmentato dell'uvea del gatto, con cellule ovoidi-fusate. In questo settore si osservano melanociti poligonali con nucleo tondo, non coesi tra di loro. E.E. 425 X.

FIGURE 13 - Low-pigmented feline uveal melanoma plump-spindle type. In this area there was a predominance of non-cohesive polygonal melanocytes with round nuclei. H.E. 425 X.

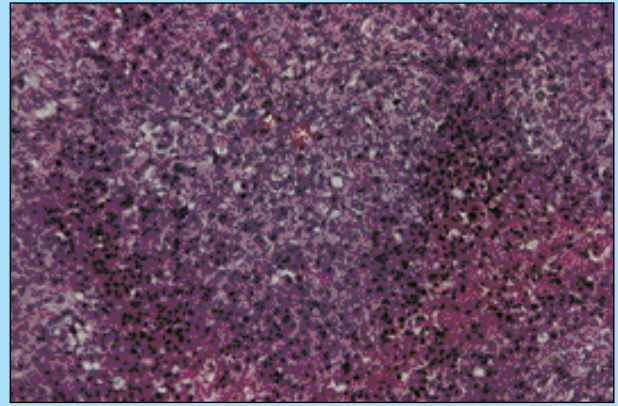


FIGURA 14 - Melanociti rotondeggianti molto stipati tra di loro con nuclei vescicolari in un caso di melanoma maligno non pigmentato a cellule pleomorfe. E.E. 225 X.

FIGURE 14 - Round densely packed melanocytes with vesicular nuclei in a nonpigmented feline pleomorphic uveal malignant melanoma. H.E. 225 X.

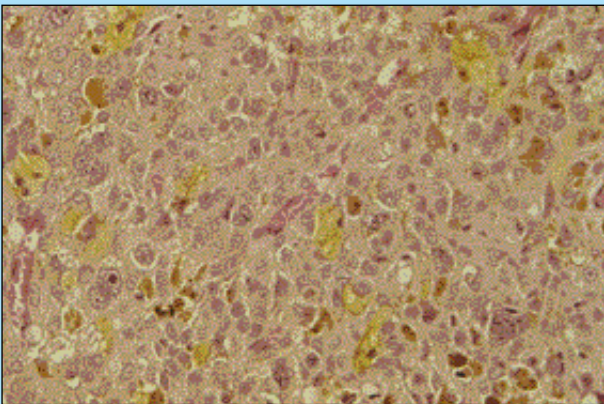


FIGURA 15 - Melanoma uveale maligno a cellule pleomorfe nel gatto. Si osserva la presenza di melanociti neoplastici di forma poligonale con nuclei vescicolosi e nucleoli prominenti. E.E. 425 X.

FIGURE 15 - Feline uveal malignant melanoma pleomorphic cell type. Polygonal neoplastic melanocytes with vesicular nuclei and prominent nucleoli were seen. H.E. 425 X.

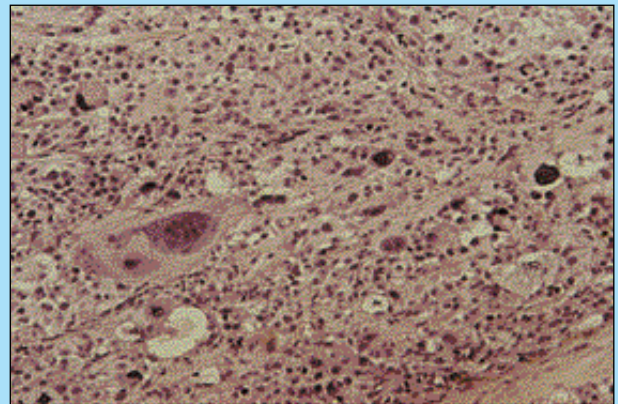


FIGURA 16 - Cellule maligne con nuclei bizzarri e di grosse dimensioni e nucleoli multipli in un caso di melanoma uveale non pigmentato a cellule pleomorfe nel gatto. E.E. 233 X.

FIGURE 16 - Malignant cells with large and bizarre nuclei and multiple nucleoli in a pleomorphic nonpigmented feline uveal melanoma. H.E. 233 X.

### Neoplasie a cellule pleomorfe

Sono caratterizzate soprattutto da melanociti poligonali o rotondi con contenuto di melanina variabile, disposti in distese compatte e infiltrati tra le fibre stromali (Fig. 14) <sup>9</sup>. I melanociti di forma poligonale hanno nuclei iperbasofili, talvolta vescicolosi e nucleoli prominenti, di ampiezza pari a circa un terzo della dimensione del nucleo. Il citoplasma può essere schiumoso o abbondante, omogeneo ed eosinofilo (Fig. 15).

Nelle cellule poligonali con ampi nuclei basofili, i nucleoli possono non essere facilmente distinguibili <sup>22</sup>.

A volte le cellule iperbasofile contengono inclusioni intranucleari eosinofili interpretabili come invaginazioni citoplasmatiche <sup>9,22</sup>. I nuclei possono essere multipli e/o ampi e bizzarri (multilobati) con nucleoli grossi e prominenti (Fig. 16).

tumors were previously classified as "Type B spindle cell melanomas" <sup>20,33</sup>.

In a group of 38 intraocular feline malignant melanomas spindle cell neoplasms represented only 8%.<sup>22</sup>

### Plump spindle cell neoplasms

This is the largest group of pigmented intraocular tumors in cats.<sup>22</sup> These neoplasms are composed of elongated to polygonal cells with oval to round vesicular nuclei. Nuclear length in elongated cells is similar to spindle cells, but the width is greater, with an average of 5 microns. Round nuclei are 5 to 7 microns in diameter.<sup>22</sup> Cell boundaries are frequently indistinct, except in areas with polygonal cells. These cells can be cohesive

Le cellule palloniformi sono anche presenti nei melanomi pleomorfi<sup>9,22,38</sup>. Si tratta di melanociti di grosse dimensioni, provvisti nuclei centrali rotondi, con cromatina finemente dispersa ed abbondante citoplasma vacuolizzato contenente alcuni granuli di pigmento.

In queste cellule le linee di demarcazione sono particolarmente prominenti<sup>9,22</sup>.

Nel tessuto neoplastico si possono trovare anche macrofagi che hanno inglobato granuli di melanina (Fig. 17)<sup>9</sup>.

In precedenza queste neoformazioni erano classificate come "tumori a cellule epitelioidi"<sup>4,7,20,33</sup> od ovoidi-epitelioidi"<sup>6</sup>.

In un recente studio sono stati individuati 7 casi di melanomi uveali felini pleomorfi su un totale di 38 casi<sup>22</sup>.

Nei melanomi felini intraoculari la presenza di pigmento, emorragie e necrosi varia da caso a caso e nell'ambito della stessa neoformazione<sup>20,36</sup>. Spesso si tratta di tumori molto vascolarizzati ed alcuni vasi possono non avere un evidente rivestimento endoteliale. Pur non essendo così frequente, la necrosi è sia causa che conseguenza dell'emorragia. La lisi proteica indotta dalle cellule tumorali necrotiche dà origine a prodotti che provocano l'infiltrazione intraoculare di linfociti e plasmacellule, neovascolarizzazione dell'iride (rubeosis iridis) e cataratta secondaria.

La disseminazione di solito segue il distretto vasale<sup>27</sup>.

Quando il tumore causa rottura della cornea si può verificare un accumulo di leucociti polimorfonucleati<sup>6</sup>.

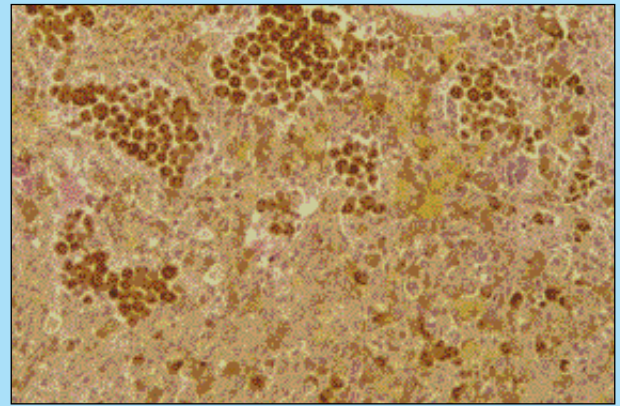
Nel segmento posteriore può verificarsi distacco di retina<sup>7</sup>. Si possono inoltre osservare perdita di cellule gangliari, di assoni, gliosi nello strato delle fibre e modificazioni del disco ottico tipiche del glaucoma cronico (messe in evidenza dalla colorazione argentea di Bodian)<sup>9</sup>.

## Preparazione del campione per l'esame istologico

Gli occhi enucleati devono essere fissati in formalina tamponata al 10% o in soluzione di Zenker o in Bouin, disidratati in alcool etilico a 70° e sezionati in modo da asportare una calotta centrale parallela ad un piano condotto dalla pupilla al nervo ottico, per poi essere inclusi in paraffina<sup>21</sup>. Le sezioni possono essere colorate con Ematossilina Eosina (E.E.), PAS, colorazione di Wilder ecc. oppure sottoposte a colorazioni immunoistochimiche ed in seguito esaminate al microscopio ottico.

Talvolta può essere necessario differenziare un melanoma ipopigmentato/amelanotico da un tumore solido poco differenziato del corpo ciliare, oppure un fibrosarcoma intraoculare da un melanoma maligno a cellule fusate. Anche i tumori con origine dall'epitelio pigmentato del corpo ciliare possono non essere facilmente differenziabili dai melanomi a cellule ovoidi-fusate. In questi casi potrebbe essere utile ricorrere all'immunoistochimica. Testando il tessuto con l'anticorpo anti proteina S-100, ci si aspetta una mancanza di antigene nei casi di adenoma/adenocarcinoma del corpo ciliare e nel sarcoma post-traumatico, ed un riscontro positivo in caso di melanoma<sup>29,30</sup>. Colorando il tessuto con anticorpi anti-citocheratine il riscontro dovrebbe essere negativo nel melanoma e nel sarcoma, e positivo nei tumori epiteliali del corpo ciliare.

A volte è necessario decolorare i tessuti con permanganato di potassio prima di effettuare la colorazione con E.E o con altri metodi.



**FIGURA 17** - In questo caso le cellule erano soprattutto di tipo epitelioide con moderato o marcato pleomorfismo nucleare. Sono presenti cellule palloniformi e macrofagi con abbondante melanina nel citoplasma. E.E. 225 X.

**FIGURE 17** - In this case cells were predominantly "epithelioid" with moderate to marked nuclear pleomorphism. Balloon cells and macrophages with abundant intracytoplasmic melanin were present. H.E. 225 X.

or non-cohesive (Fig. 13), are darkly pigmented, and have round nuclei with a single small nucleolus. Balloon cells with lacy cytoplasm may be present.<sup>23</sup>

The number of mitoses is variable, from 1 to 15 per higher power dry field.<sup>6, 8, 18</sup> These tumors were previously qualified as "Mixed-cell type melanomas".<sup>4, 8, 20, 33</sup>

## Pleomorphic cell neoplasms

These tumors are characterized by a predominance of polygonal or round melanocytes with variable melanin content, arranged in dense sheets and infiltrated between stromal fibers (Fig. 14).<sup>9</sup>

Polygonal melanocytes have rounded, hyperbasophilic, and sometimes vesicular nuclei and prominent nucleoli, which are about one-third of the size of the nucleus. The cytoplasm can be foamy or abundant, homogeneous and eosinophilic (Fig. 15).

In polygonal cells with large basophilic nuclei, nucleoli can be difficult to distinguish.<sup>22</sup>

Hyperbasophilic cells occasionally contain eosinophilic intranuclear inclusions that are interpreted as cytoplasmic invaginations.<sup>9, 22</sup>

Their nuclei can also be multiple and/or large and bizarre (multilobed) with large and prominent nucleoli (Fig. 16).

Balloon cells also are seen in pleomorphic melanomas.<sup>9, 22, 38</sup> They are large melanocytes with central, round nuclei, with finely stippled chromatin and abundant vacuolated cytoplasm containing a fine dusting of pigment granules. Cell boundaries are particularly prominent in these cells.<sup>9, 22</sup>

Macrophages containing melanin can be seen throughout the neoplastic tissue (Fig. 17).<sup>9</sup>

These neoplasms were previously qualified as "epithelioid"<sup>4, 7, 20, 33</sup> or "plump-epithelioid cell tumors".<sup>6</sup>



## Microscopia elettronica

Sono stati effettuati pochi studi sull'ultrastruttura dei melanomi intraoculari del gatto.

In una ricerca condotta su 38 melanomi primitivi dell'uvea anteriore sono state studiate le caratteristiche ultrastrutturali di due casi mediante microscopia elettronica a scansione ed a trasmissione.

Le cellule tumorali avevano melanosomi intracitoplasmatici di forma rotondeggiante e lineare ed apparivano come singole bolle o gemme sulla superficie anteriore dell'iride<sup>22</sup>.

Shadduk ed altri<sup>12</sup> esaminarono con microscopia elettronica frammenti di melanomi indotti da inoculazione intraoculare di GFeSV, in fase evolutiva iniziale ed avanzata e parti di colture cellulari derivate da questi tumori. Confermarono la presenza di una popolazione cellulare mista e le altre caratteristiche istologiche. I melanosomi in vari stadi di sviluppo furono identificati come cellule tumorali "fusiformi" ed "epitelioidi".

Nello stesso anno (1981), Albert ed altri<sup>11</sup> descrissero il quadro ultrastrutturale dei melanomi indotti nel gatto. I melanociti modificati erano fondamentalmente simili alle cellule dei melanomi descritti nell'uomo.

## PROGNOSI

Dal punto di vista clinico la prognosi deve sempre essere riservata.

Kalishman ed altri hanno recentemente preso in considerazione la prognosi per i gatti con melanoma diffuso dell'iride in diverse fasi evolutive a prescindere dal reperto istologico<sup>24</sup>.

Hanno raccolto i dati sulla sopravvivenza di 35 gatti dopo l'enucleazione conseguente alla conferma istologica del tumore. I casi sono stati suddivisi in tre gruppi in base alla gravità al momento dell'enucleazione: casi iniziali, moderatamente avanzati ed avanzati. I tempi di sopravvivenza vennero confrontati con quelli di 83 gatti che avevano subito l'enucleazione per cause diverse da un tumore. Nei casi iniziali e moderatamente avanzati non si evidenziarono differenze e per tutti questi soggetti la prognosi fu favorevole. I casi avanzati invece avevano una prognosi estremamente infausta ed i tempi di sopravvivenza furono molto brevi<sup>24</sup>.

Dal punto di vista istologico, dopo l'enucleazione di un occhio umano, la classificazione delle cellule tumorali di Callender consente di emettere una prognosi ragionevole<sup>7,9,27</sup>.

In molti articoli sui melanomi intraoculari negli animali domestici è stato adottato questo sistema di valutazione, anche se non si conosce e non è confermata la validità di una tale trasposizione<sup>9</sup>.

Il contenuto reticolare nel melanoma maligno dell'occhio umano assume un significato prognostico dato che i tumori in cui è maggiore hanno minore tendenza a metastatizzare<sup>30,46</sup>. Anche per il cane può esistere un'identica situazione<sup>4</sup>.

Bellhorn ed Henkind<sup>14</sup> hanno descritto 8 casi di melanoma maligno intraoculare nel gatto e li hanno confrontati con quelli dell'uomo e del cane. Hanno esaminato il contenuto reticolare in 5 soggetti riscontrando una forte varia-

In a recent study, 7 cases of pleomorphic feline uveal melanoma were described among 38 collected cases.<sup>22</sup>

In the intraocular feline melanomas, the amount of pigmentation, hemorrhage and necrosis varies from tumor to tumor, and within the same tumor.<sup>20, 36</sup> They are commonly highly vascular neoplasms and some of their blood channels are without apparent endothelial lining. Necrosis, although not common, is both a cause and result of hemorrhage. Proteolytic products of necrotic tumor cells can induce intraocular lymphocytic and plasmacytic infiltrates, neovascularization of the iris (rubeosis iridis) and secondary cataract. Extension commonly follows vascular channels.<sup>27</sup>

Polymorphonuclear leukocyte response is possible when the tumor causes corneal rupture.<sup>6</sup> Retinal detachment can occur posterior to the tumor.<sup>7</sup> Changes indicative of chronic glaucoma, such as loss of ganglion cells, axonal loss, and gliosis in the nerve fiber layer and optic nerve head (revealed by Bodian silver staining), can also be seen.<sup>9</sup>

## Processing of the sample for histological examination

For histological examination, enucleated eyes must be fixed in 10% buffered formalin, in Zenker's solution or in Bouin's fluid, then hardened in 70° ethyl alcohol, and sliced to remove a central calotte, in the pupillary-optic nerve way, for routine paraffine embedding.<sup>21</sup> Sections can be stained with Hematoxylin and Eosin (H.E), periodic acid-Schiff (PAS), Wilder's reticulum stain, etc. or may be submitted to immunohistochemical staining, then examined by light microscopy. It may be necessary to do a differential diagnosis between hypopigmented/amelanotic melanoma and poorly differentiated solid type ciliary body tumor, or between intraocular fibrosarcoma and spindle-cell malignant melanoma. Tumors of the pigmented ciliary body epithelium may also be difficult to distinguish from plump-spindle type ciliary body melanoma. In these cases it could be useful to examine the specimen by immunohistochemistry. By staining the tissue for S-100 protein, we expect a lack of detectable antigen in ciliary body adenoma/adenocarcinoma and in post-traumatic sarcoma, and a positive result in melanoma.<sup>29,30</sup> By staining the tissue with anti-citokeratin antibody, the result should be negative in melanoma and sarcoma, and positive in ciliary body epithelial tumors. Sometimes it is necessary to bleach the tissues with potassium permanganate prior to staining with H.E. or other methods.

## Electron microscopy

There are few studies exploring ultrastructural examination of intraocular feline melanomas.

In a review of 38 primary anterior uveal melanomas, structural features of two of them were characterized by selective scanning and transmission electron microscopy. Ultrastructurally, tumor cells demonstrated intracytoplasmic melanosomes with round or linear shape, and appeared as individualized blebs or buds off the anterior surface of the iris.<sup>22</sup>

bilità anche nello stesso tumore, ma la mancanza di dati sul decorso dopo l'enucleazione non ha consentito di fare correlazioni tra caratteristiche delle cellule, contenuto reticolare e prognosi. Molti ricercatori sostengono che l'informazione sul decorso a tempi lunghi è indispensabile per stabilire una prognosi per gli animali e per conoscere il comportamento biologico dei melanomi intraoculari del gatto<sup>7,9,18,26,27,30</sup>.

Kircher<sup>33</sup> sostiene che negli animali non esistono melanomi intraoculari benigni, ma solo minore o maggiore grado di malignità ed indica nella forma delle cellule e nel contenuto in fibre reticolari i criteri per determinare il grado di malignità.

Colorazioni speciali per il reticolo (Wilder & Snooks), ne hanno messo in evidenza una minore quantità nei casi in cui predominavano le cellule epitelioidi<sup>8</sup>.

Un altro parametro era la presenza di necrosi, indicativa di una più rapida crescita del tessuto rispetto al supporto vascolare<sup>8</sup>. In una serie di casi, la presenza di molte fibre reticolari e di necrosi furono messe in relazione ad un'elevata percentuale di mortalità<sup>14</sup>.

Uno studio su 16 casi indicava che la prognosi può variare in rapporto all'estensione del tumore<sup>20</sup>.

In base ad un'altra indagine il melanoma diffuso dell'iride del gatto era analogo a quello umano e gli aspetti istologici particolarmente aggressivi non concordavano con il comportamento clinico: la crescita era lenta e non induceva metastasi a distanza<sup>9</sup>. In seguito Dubielzig<sup>30</sup> ha sostenuto l'esatto opposto. Souris<sup>8</sup> ha dedotto che la prognosi basata sugli stessi criteri non era applicabile negli animali come nell'uomo.

Duncan e Peiffer<sup>22</sup> hanno proposto alcuni parametri con significato prognostico in caso di melanoma uveale anteriore nel gatto, sulla base di uno studio delle caratteristiche morfologiche e biologiche di 38 casi esaminati dopo enucleazione. Questi autori hanno definito una scala di valori riferita al grado di pigmentazione e variabilità nucleare.

Sono anche state valutate la localizzazione e l'estensione del tumore (Fig. 18).

Furono messi a confronto l'indice mitotico, il rapporto nucleo/citoplasma (N/C) ed il numero di nucleoli nei gruppi di tumori fatali e non fatali. Le mitosi erano significativamente più numerose nei tumori che portavano a morte, mentre non c'erano differenze significative nel rapporto N/C, nel numero di nucleoli o nel grado di pigmentazione.

In alcuni casi si possono riscontrare nidi di cellule neoplastiche nel vitreo, in sospensione nell'acquoso, a contatto dell'endotelio corneale (Fig. 19) e nell'angolo di drenaggio<sup>8,9,22</sup>.

Il reperto di ammassi cellulari nei vasi sclerali non è frequente e costituisce un fattore prognostico sfavorevole<sup>4,18,22</sup>. Non è ancora del tutto sicuro che il flusso di umore acquoso possa rappresentare un sistema di diffusione delle cellule neoplastiche<sup>8</sup>.

In conclusione, per definire la prognosi dopo enucleazione sono stati presi in considerazione molti parametri morfologici, come la dimensione e l'estensione del tumore (Fig. 18), la morfologia cellulare (cellule fusate, ovoidifusate e pleomorfe), il grado di pigmentazione, l'anisocariosi, il numero di nucleoli, il rapporto tra nucleo e citoplasma e l'indice mitotico.

Using electron microscopy Shadduk et al.<sup>12</sup> examined fragments of early and advanced melanomas induced by intraocular injection of G-strain feline fibrosarcoma virus, and portions of cell cultures derived from these tumors. The presence of mixed populations of cells and the major histologic features were confirmed. Melanosomes in various stages of development were identified in "spindle-shaped" and "epithelioid tumor cells". In the same year (1981), Albert et al.<sup>11</sup> described the ultrastructural appearance of the induced feline melanomas. Transformed melanocyte were basically similar to melanoma cells described in human eyes.

## PROGNOSIS

From the clinical point of view the prognosis should always be guarded. In cats with diffuse iris melanomas, the prognosis at varying stages of the disease has recently been studied by Kalishman et al., independent of the histological aspect of the tumors.<sup>24</sup>

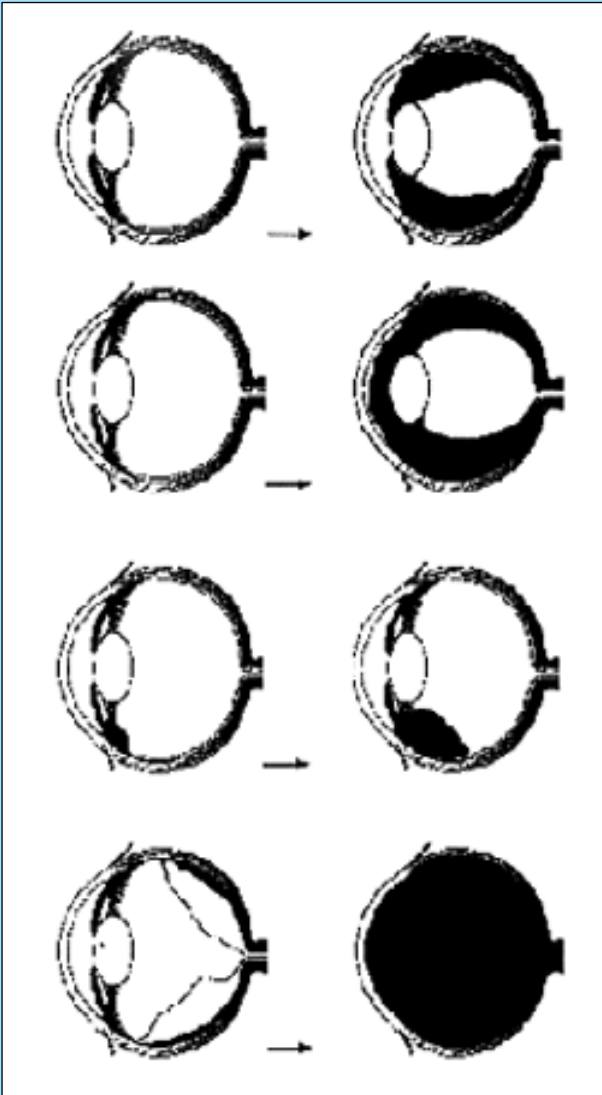
They recorded survival times of 35 cats after enucleation due to histologically confirmed diffuse iris melanoma. According to the severity of tumors at the time of enucleation, the cases were subdivided in three groups: early, moderate and advanced cases. Survival times for affected cats were compared to survival times of 83 cats enucleated for non-neoplastic ocular diseases. Survival times in early and moderate cases were not significantly different than the control cats; all these animals appeared to have a good prognosis. Cats with advanced disease had an extremely poor prognosis with dramatically shortened survival times.<sup>24</sup>

From the histological point of view, the Callender's Classification of the tumor cell types in humans has been found to provide a reasonable basis for prognosis following enucleation.<sup>7,9,27</sup> Numerous reports of intraocular melanomas in domestic animals have adopted this system, although the validity of this transposition is unknown or not confirmed.<sup>9</sup> The reticulum content within ocular malignant melanoma in the human was considered to be of prognostic significance since those tumors with a higher content had less tendency to metastasize.<sup>30,46</sup> A similar situation may exist for the dog as well.<sup>4</sup>

Bellhorn and Henkind<sup>4</sup> described 8 cases of intraocular malignant melanomas in domestic cats and compared them to the same neoplasms in the dog and the human. They studied the reticulum content in 5 of them and reported a variability from light to heavy, even within the same tumor, but the lack of follow-up information precluded any correlation of cell type, reticulum content and prognosis. Many investigators affirmed that long-term follow-up information would be necessary to establish criteria for prognosis in animals and to know the biologic behavior of feline intraocular melanomas.<sup>7,9,18,26,27,30</sup>

Kircher<sup>33</sup> affirmed that there were no intraocular benign melanomas in animals, but only greater or lesser degrees of malignancy, and suggested that criteria for determining degree of malignancy were cell shape and reticulum fiber content. Special stains for reticulum (Wilder & Snooks), indicated fewer reticulum fibers where the epithelioid cells were greatest.<sup>8</sup>





Melanoma maligno diffuso dell'iride.  
Progressione antero-posteriore.  
Molto raramente può estendersi alla corioide.

Melanoma maligno del corpo ciliare.  
Progressione antero-posteriore.  
Può invadere la corioide.

Tumori del corpo ciliare:  
Adenoma/adenocarcinoma.  
Di solito sono localizzati.

Sarcoma conseguente a trauma.  
Invade la corioide e si estende  
alla retina ed al nervo ottico.  
Può invadere tutto il globo oculare.

Diffuse iris malignant melanoma.  
Anterior-posterior progression.  
Infrequently, the tumor involves the choroids.

Ciliary body malignant melanoma.  
Anterior posterior progression.  
The tumor can involve the choroid.

Ciliary body tumors:  
Adenoma/adenocarcinoma  
Usually they are localized.

Post-traumatic sarcoma.  
It infiltrates the choroid and extends  
into the retina and optic nerve.  
Possible extension to the entire globe.

FIGURA 18 - Rappresentazione schematica degli occhi di gatti con diverse neoplasie intraoculari in diverso stadio di evoluzione.

FIGURE 18 - Schematic drawings of feline globes with different intraocular neoplasms at different stages of development.

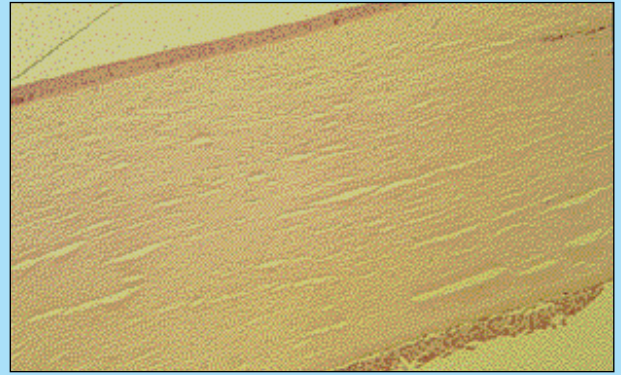


FIGURA 19 - Gatto siamese maschio. Melanociti maligni sulla superficie interna della cornea. In quest'occhio è stata diagnosticata la presenza di un melanoma diffuso dell'iride scarsamente pigmentato caratterizzato da cellule ovoidi-fusate. E.E. 125 X.

FIGURE 19 - Siamese male cat. Malignant melanocytes on the posterior corneal surface. This eye was affected by a poorly pigmented diffuse iris melanoma, plump-spindle type. H.E. 125 X.

Another parameter was the presence of necrosis that suggested faster tissue growth than the blood supply.<sup>8</sup> In one series of cases, high reticulum fiber content and necrosis were associated with high mortality rate.<sup>14</sup>

A study on 16 cases suggested that prognosis also may differ according to the extent of involvement.<sup>20</sup> Another investigation indicated that diffuse iris melanoma in cats was analogous to that of the human, and its aggressive histological features were not supported by clinical behaviors of slow growth and tendency to not produce distant metastasis.<sup>9</sup> Later, Dubielzig<sup>30</sup> affirmed the contrary. Souri<sup>8</sup> concluded that prognosis based on the same criteria would not be as strictly applicable in domestic animals as it was in humans.

Duncan and Peiffer<sup>22</sup> proposed some prognostic indicators of anterior uveal melanomas in cats, based on the study of morphologic and biologic characteristics of 38 cases examined after enucleation. They used a grading scheme to note the degree of pigmentation and nuclear variability. Tumor location and extent also were catalogued (Fig. 18).

Mitotic index, nuclear/cytoplasmic ratio (N/C) and number of nucleoli were compared between fatal and non-fatal groups of tumors. The number of mitotic figures resulted significantly greater in the neoplasms of the fatal group; no significant differences were found between two groups in N/C ratio, in number of nucleoli, or in the degree of pigmentation. Nests of neoplastic cells may be seen in the vitreous and on the corneal endothelium (Fig. 19), or they may appear floating into the anterior chamber and invading the drainage pathway.<sup>8, 9, 22</sup>

Clumps of cells within scleral vessels are not a common feature, but this represents a negative prognostic factor.<sup>4, 18, 22</sup> The question of whether the aqueous flow serves as a means for cell disbursement can't be answered with certainty.<sup>8</sup> Numerous morphologic parameters, including tumor size and geography (Fig. 18), cellular morphology (spindle, plump-spindle, and pleomorphic), degree of pigmentation, anisokariosis, number of nucleoli, nuclear/cytoplasmic ratio and mitotic index, have been studied from the perspective of providing prognostic information following enucleation.

**Bibliografia/References**

1. Saunders, L. Z., Barron, C. N., Primary pigmented intraocular tumors in animals, *Cancer Res.*, 18, 234, 1958.
2. Whitehead J. E., Neoplasia in the cat, *Vet. Med./ Sm Ani Cli*, 62, 357, 1967.
3. Engle, G. C., Brodey, R. S., A retrospective study of 395 feline neoplasms, *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 5, 21, 1969.
4. Bellhorn, R. W., Henkind, P., Intraocular malignant melanoma in domestic cats, *J. Small Anim. Pract.*, 10, 631, 1970.
5. Patnaik, A. K., Liu, S. K., McClelland, A. J., Nonhematopoietic neoplasms in cats, *J. Natl. Cancer Inst.*, 54, 855, 1975.
6. Cardy, R. H., Primary intraocular malignant melanoma in a siamese cat, *Vet. Pathol.*, 14, 648, 1977.
7. Peiffer, R. L. Jr., Seymour, W. G., Williams, L. W., Malignant melanoma of the iris and ciliary body in a cat, *Mod. Vet. Pract.*, 58, 853, 1977.
8. Sourì, E., Intraocular melanoma in a cat, *Feline Practice*, 8, 43, 1978.
9. Acland, G. M., McLean, I. W., Aguirre, G. D., Trucksa, R., Diffuse iris melanoma in cats, *J. Am Vet Med Assoc*, 176, 52, 1980.
10. Chaudieu, G., Fonk, Y., Cas clinique: melanome malin primaire uveale epitheloide unilaterale chez un chat, *Le Point Vet.*, 13, 37, 1981.
11. Albert, D.M., Shaddock, J.A., Craft, J.L., Niederkorn, J.Y., Feline uveal melanoma model induced with feline sarcoma virus, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 20, 606, 1981.
12. Shaddock, J.A., Albert, D.M., Niederkorn, J.Y., Feline uveal melanomas induced with feline sarcoma virus: potential model of the human counterpart, *JNCI*, 67, 619, 1981.
13. Niederkorn, J.Y., Shaddock, J.A., Albert, D.M., Enucleation and the appearance of secondary primary tumors in cats bearing virally induced intraocular tumors, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 23, 719, 1982.
14. Schaffer, E.H., Funke, K., Das primar-intraokulare maligne Melanom bei Hund und Katze, *Tierarztl. Praxis*, 13, 343, 1985.
15. Peiffer, R.L. Jr., Spontaneous ocular melanomas in the dog and cat: a comparative morphologic study, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (suppl.)*, 26, 21, 1985.
16. Dubielzig, R.R., Everitt, J., Shaddock, J.A., Albert, D.M., Feline ocular melanoma and post traumatic sarcoma, in *Proc. Am. Coll. Vet. Ophth.*, 17, 436, 1986.
17. Harling, D.E., Peiffer, R.L. Jr., Cook, C.S., Belkin, P.V., Feline limbal melanoma: four cases, *J. Am. Anim. Hosp. Ass.*, 22, 795, 1986.
18. Bertoy, R.W., Brightman, A.H., Regan, K., Intraocular melanoma with multiple metastasis in a cat, *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 192, 87, 1988.
19. Schwink, K., Betts, D.M., Malignant melanoma of the iris in a cat, *Vet. Med.* 2, 35, 1988.
20. Patnaik, A.K., Mooney, S., Feline melanoma: a comparative study of ocular, oral, and dermal neoplasms, *Vet. Pathol.*, 25, 105, 1988.
21. Wilcock, B.P., Peiffer, R.L. Jr., Davidson, M.G., The causes of glaucoma in cats, *Vet. Pathol.*, 27, 35, 1990.
22. Duncan, D.E., Peiffer, R.L., Morphology and prognostic indicators of anterior uveal melanomas in cats, *Progress Vet. Comp. Ophthalmol.*, 1, 25, 1991.
23. Bjerkas, E., Arnensen, K., Peiffer, R.L.Jr., Diffuse amelanotic iris melanoma in a cat, *Vet. Comp. Ophthalmol.*, 7, 190, 1997.
24. Kalishman, J.B., Chappell, R., Flood, L.A., Dubielzig R.R., A matched observational study of survival in cats with enucleation due to diffuse iris melanoma, *Vet. Ophthalmol.*, 1, 25, 1998.
25. Albert, D.M., Shaddock, J.A., Liu H.S., Sunderman, F.W., Wagoner, M.D., Dohlman, H.G., Papale, J.J., Animal models for the study of uveal melanoma, *Int. Ophthalmol. Clinics*, 20, 143, 1980.
26. Peiffer, R.L. Jr., The differential diagnosis of pigmented ocular lesions in the dog and cat, *Calif. Vet.*, 5, 14, 1981.
27. Williams, L.W., Gelatt, K.N., Gwin, R.M., Ophthalmic neoplasms in the cat, *J. Am. Anim. Hosp. Ass.*, 17, 999, 1981.
28. Martin, C.L., Feline ophthalmologic diseases: the globe and ocular neoplasia, *Mod. Vet. Pract.*, 63, 449, 1982.
29. Buracco, P., Peruccio, C., Cornaglia, E., Capurro, C., Ratto, A., Bocchini, V., Morrison, W.B., Neoplasie oculari melanocitiche del cane e del gatto ed aspetti comparativi, *Veterinaria*, 3, 49, 1989.
30. Dubielzig, R.R., Ocular neoplasia in small animals, *Vet. Clinics North Amer. Small. Anim. Pract.*, 20, 837, 1990.
31. Sullivan, T.C., Nasisse, M.P., Davidson, M.G., Glover, T.L., Photocoagulation of limbal melanoma in dogs and cats: 15 cases (1989-1993) *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 208, 891, 1996.
32. McLaughlin, S.A., Ramsey, D.T., Lindley, D.M., Gilger, B.C., Gerding, P.A., Whitley, R.D., Intraocular silicone prosthesis implantation in eyes of dogs and a cat with intraocular neoplasia: nine cases (1983-1994), *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 207, 1441, 1995.
33. Kircher, C.H., Garner, F.M., Robinson, F.R., X: tumours of the eye and adnexa, *Bull. Wld Hlth Org.*, 50, 135, 1974.
34. Saunders, L.Z., Rubin, L.F., *Ophthalmic pathology of animals*, S. Karger, Basel, London, New York, 1975, 218.
35. Peiffer, R.L. Jr., Il tratto uveale, in *Atlante di Oftalmologia Veterinaria*, Peruccio, C., Monti, F., Solarino, A., Eds, Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 1985, 227.
36. Gordy, D.R., Tumors of the nervous system and eye, in *Tumors in domestic animals*, 3rd ed., Moulton J.E., Eds., University of the California Press, Berkeley, Los Angeles, London, 1990, Ch.14.
37. Jones, T.C., Hunt, R.D., *Patologia Veterinaria*, Vol. 2, Eds. Piccin, Padova, 1987, Ch. 28.
38. Wilcock, B.P., The eye and ear, in *Pathology of domestic animals*, 3rd ed., Vol.1, Jubb, K.V., Kennedy, P.C., Palmer, N., Eds., Academic Press, Inc., Boston, 1985, 339.
39. Walde, I., Schaffer, E.H., Kostlin, R.G., *Atlas of Ophthalmology in dogs and cats*, Eds. B.C. Decker Inc, Philadelphia, 1990, Ch.18.
40. Slatter, D., *Fundamentals of veterinary ophthalmology*, 2nd ed., Eds., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990, 322.
41. Nasisse M.P., *Feline Ophthalmology*, in *Veterinary ophthalmology*, 2nd ed., Gelatt, K.N., Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1991, Ch.14,552.
42. Priester, W.A., McKay, F.W., The occurrence of tumors in domestic animals, *Natl. Cancer Inst. Monog.*, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 54, 42, 1980.
43. Thrall, D.E., Radiographic diagnosis of metastatic pulmonary neoplasia, *Comp. Cont. Educ.*, 1, 131, 1979.
44. McCullough, B., Schaller, J., Shaddock, J.A., Yohn, D.S., Induction of malignant melanomas associated with fibrosarcoma in gnotobiotic cats inoculated with Gardner-feline fibrosarcoma virus, *J. Natl Cancer Inst.*, 48, 1893, 1972.
45. Pack, G.T., Gerber, D.M., Scharnagel, I.M., End results in the treatment of malignant melanoma: a report of 1, 190 cases, *Ann. Surg.*, 136, 905, 1952.
46. Rapini, R.P., Goltz, L.E., Greer, R.O. Jr., Krekorian, E.A., Poulson, T., Primary malignant melanoma of the oral cavity: a review of 117 cases, *Cancer*, 55, 1543, 1985.
47. Lubin, J.R., Albert, D.M., Essex, M., de Noronha, F., Riis, R., Experimental anterior uveitis after subcutaneous injection of feline sarcoma virus, *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 24, 1055, 1983.
48. Rones, B., Zimmerman, L.E., The production of heterochromia and glaucoma by diffuse malignant melanoma of the iris, *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 61, 447, 1957.
49. Callender, G.R., Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases, *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 36, 131, 1931.