

LA RADIOTERAPIA E LA CHEMIOTERAPIA DEI TUMORI ORALI NEI PICCOLI ANIMALI

BARBARA KASER-HOTZ

*Prof. Dr. med. vet. Diplomate ACVR (Radiology and Radiation Oncology), Diplomate ECVDI
Head Radiology and Radiation Oncology, Veterinary Faculty, University of Zürich, Switzerland*

INTRODUZIONE

La chirurgia è la modalità di trattamento primaria per i tumori orali. Tuttavia, esistono situazioni in cui può risultare inattuabile o, da sola, non è sufficiente. In questi casi, la radioterapia svolge un ruolo importante nel trattamento delle neoplasie della bocca. La chemioterapia è raramente indicata e, al momento attuale, non ha alcun ruolo consolidato nell'approccio terapeutico ai tumori orali. Tecniche di trattamento più recenti, come ad esempio la terapia fotodinamica, dovranno prima essere valutate per stabilirne l'efficacia e l'impiego clinico.

RADIOTERAPIA

Indicazioni

Bisogna sempre ricordare che la radioterapia è efficace soltanto per il trattamento delle affezioni locali e regionali. In generale, si può ritenere che la validità di questo tipo di trattamento risulti tanto più elevata quanto più è piccola la lesione o – in altre parole – quanto minore è il numero delle cellule tumorali clonogene. Nei tumori orali, la radioterapia viene utilizzata in genere dopo un intervento chirurgico, per “ripulire” i residui microscopici del processo patologico. Meno frequentemente, viene impiegata nel periodo preoperatorio per determinare la contrazione della massa tumorale. Lo scopo è quello di ottenere una situazione trattabile chirurgicamente. Nella maggior parte dei casi, il campo irradiato nel periodo preoperatorio è più piccolo di quello interessato dai trattamenti che si effettuano dopo l'intervento, dove si rende necessario irradiare l'intero campo operatorio. La radiazione viene utilizzata da

sola per i tumori che notoriamente rispondono in modo favorevole a questo trattamento. Ciò vale per l'epulide acantomatosa e per il carcinoma squamocellulare localizzati nella regione rostrale delle fauci. La radiazione può essere impiegata con intenti risolutivi o palliativi. In questo senso, lo scopo della terapia deve essere discusso e stabilito prima di iniziare il trattamento.

La terapia palliativa è finalizzata a stabilizzare il sito tumorale, ridurre il sanguinamento a livello della neoplasia ed alleviare il dolore. Benché con questo tipo di approccio si possa anche ottenere un prolungamento della vita del paziente, lo scopo primario non è quello di incrementare la sopravvivenza. La radioterapia palliativa viene utilizzata negli animali più anziani, che non possono essere sottoposti facilmente ad un ciclo completo di radioterapia terapeutica, o in quelli colpiti da tumori che danno rapidamente origine a metastasi, come ad esempio i melanomi orali. Localmente, i melanomi possono essere controllati con un basso dosaggio di radiazioni.

Nella radioterapia terapeutica, lo scopo dell'intervento è chiaramente quello di liberare l'animale dal tumore. Mentre nel caso degli interventi palliativi gli effetti collaterali devono essere di minima entità o del tutto assenti, quando si opta per protocolli radioterapici risolutivi è necessario tollerare manifestazioni indesiderate più pronunciate (Fig. 3).

La terapia risolutiva si utilizza tipicamente negli animali giovani; quelli anziani, ammesso che vengano trattati, possono invece essere sottoposti ad interventi risolutivi o palliativi. L'età di per sé non è una controindicazione ai trattamenti terapeutici risolutivi, tuttavia è necessario confrontare la gravità e la durata degli effetti collaterali con la speranza di vita che si prevede di ottenere (Figg. 1A e 1B).



Figura 1A



Figura 1B

FIGURA 1 - (A) Fibrosarcoma orale in un cane di 4 mesi trattato con radioterapia risolutiva (prima, due settimane dopo, un anno e 4 anni dopo la terapia). (B) Il cane con fibrosarcoma mascellare un anno dopo la radioterapia. Il pelo è ricresciuto di colore bianco.

Principi di radiobiologia

Il bersaglio primario è il DNA. La radiazione ionizzante provoca a questo livello varie modificazioni, che in ultima analisi portano alla morte cellulare. Negli ultimi anni è stato raccolto un numero sempre maggiore di prove che indicano la possibilità che esista un'altra importante modalità di distruzione del tumore, per effetto indiretto, attraverso il danneggiamento della vascolarizzazione delle strutture neoplastiche.

Le radiazioni ionizzanti danneggiano il DNA a livello di doppio filamento, monofilamento, cross-link e basi. Mentre molti danni da radiazioni possono essere riparati rapidamente, quelli che interessano il doppio filamento sono nella maggior parte dei casi letali e, quindi, caratterizzati dalla massima efficacia. La radiazione ionizzante interagisce con l'acqua, portando poi alla formazione di radicali altamente reattivi che, a loro volta, interagiscono con il DNA. Per essere efficace, è necessario che all'interno del tessuto sia presente l'ossigeno. Negli ultimi anni, sono state rilevate molte vie molecolari che sono influenzate direttamente o indirettamente dalla radiazione ionizzante. All'interno di una data cellula, non tutte le fasi del ciclo cellulare mostrano la stessa sensibilità alla radiazione. Le cellule che si trovano nella fase M o G_2 sono quelle più sensibili,

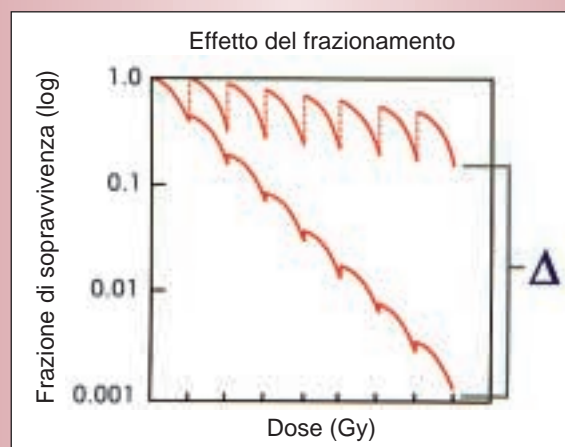


FIGURA 2 - È possibile ottenere un incremento terapeutico somministrando un numero di piccole dosi (frazioni). Il tumore non è in grado di ripararsi negli intervalli fra una frazione e quella successiva, mentre i tessuti normali si ripristinano molto di più durante la terapia.

mentre quelle in G_1 o in S sembrano essere più protette. Per quanto riguarda i vari tessuti, esistono differenze notevoli nella risposta alle radiazioni. In linea di principio, i tessuti con un rapido turnover cellulare mostrano effetti collaterali verso la fine della radioterapia o 1-2 settimane dopo.

Ovviamente, lo scopo della radioterapia è quello di distruggere la capacità riproduttiva di un tumore senza danneggiare eccessivamente il tessuto normale. Ciò si ottiene dividendo la dose totale (in Gy) in un numero di dosi più piccole, cosiddette frazioni, nell'arco di un dato periodo di tempo.

La base radiobiologica che sorregge questo approccio si fonda sulle classiche quattro R della radiobiologia: **Ridistribuzione, Riparazione, Riossigenazione e Ripopolamento**. Col termine **ridistribuzione** si indica il fatto che all'interno del ciclo cellulare vengono distrutte in modo predominante le cellule nella fase G_2 ed M, dopodiché quelle della fase G_1 ed S passano nelle fasi più radiosensibili e poi vengono distrutte.

La **riparazione** è molto importante per preservare i tessuti normali. Semplificando, i tumori sembrano aver perso la propria capacità riparativa e sono quindi colpiti in modo più significativo da una data dose di radiazioni. Il vantaggio terapeutico risulta migliore se al tumore è possibile applicare una quantità più elevata di piccole frazioni e, quindi, una dose totale maggiore (Fig. 2).

La **riossigenazione** è un fenomeno ben noto da diversi decenni. Per molti anni, si è creduto che attraverso l'uso del frazionamento l'ipossia nei tessuti sarebbe stata eradicata attraverso il processo di riossigenazione, il che significa che le cellule e le regioni di un dato tumore, private dell'ossigeno, avrebbero nuovamente avuto accesso all'apporto ematico

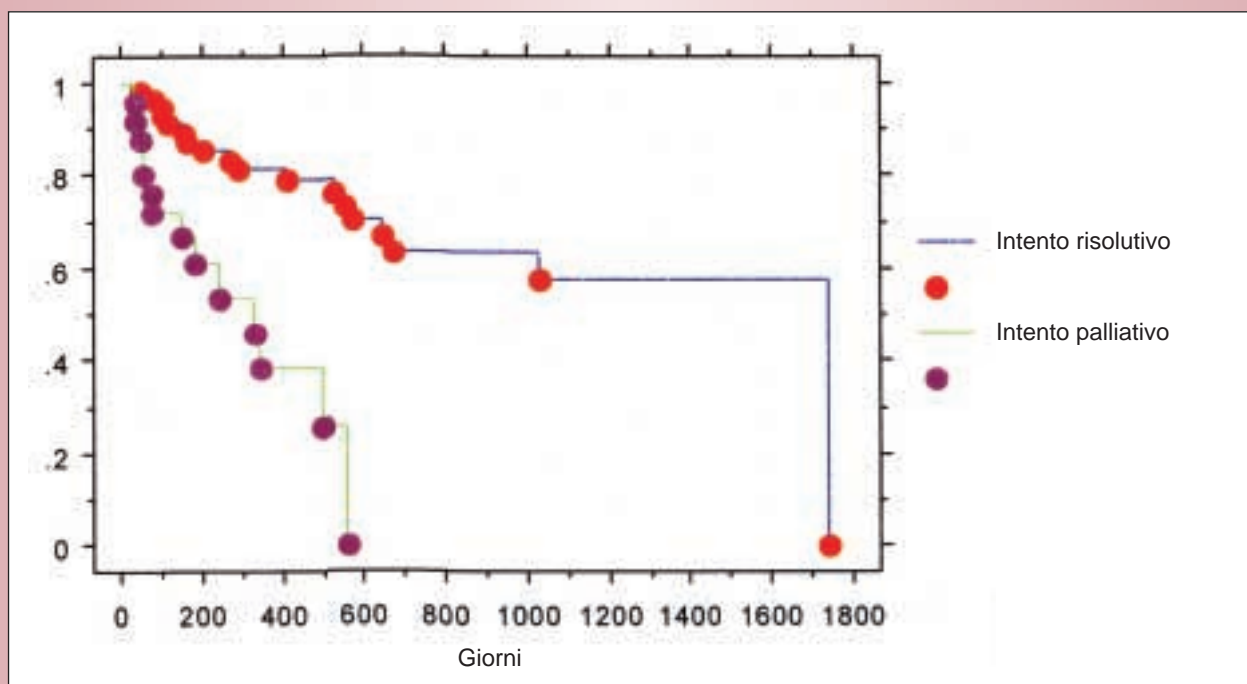


FIGURA 3 - L'effetto della dose nella sopravvivenza di cani con vari tumori orali. Gli animali trattati con intento risolutivo (dosi più elevate) presentano una probabilità di sopravvivenza significativamente più prolungata rispetto a quelli sottoposti a terapia palliativa.

mentre il tumore si contraeva durante la terapia. Invece, oggi è ben noto che le interazioni fra la vascolarizzazione tumorale e l'ipossia tumorale sono molto più complesse.

L'ipossia di per sé è un fattore significativo per prevedere l'esito del tumore. Le neoplasie caratterizzate da questa condizione tendono a rispondere in modo meno favorevole alla radio- o chemioterapia e mostrano un comportamento biologico più aggressivo. Stiamo attualmente studiando la rilevanza dell'ipossia tumorale nei tumori spontanei del cane e abbiamo riscontrato che un'elevata proporzione di tumori risulta caratterizzata da una grave ipossia. Ciò vale particolarmente per i sarcomi dei tessuti molli. Tipicamente, l'ipossia tumorale è stata misurata attraverso tecniche polarografiche invasive, ma metodi più recenti di diagnostica per immagini e di indagini immunoistochimica possono rimpiazzare questo standard aureo attuale.

Il **ripopolamento** avviene sia nei tumori che nei tessuti normali. In questi ultimi si tratta di un fattore positivo, dal momento che le cellule normali distrutte attraverso le radiazioni vengono rimpiazzate più rapidamente, assicurando il rinnovo della popolazione cellulare. Invece, nei tessuti tumorali, il ripopolamento può diventare un problema. In particolare, i carcinomi squamocellulari possono presentare un ripopolamento più rapido verso la fine della terapia, per cui si rende necessario aumentare il dosaggio.

Gli effetti collaterali delle radiazioni dipendono da vari fattori: dose totale, durata del trattamento, dose

per frazione, volume irradiato, tipo di tessuto, sensibilità individuale ed età. La dose totale è quella con l'impatto più significativo. Tanto più è elevata quella che viene applicata al paziente, tanto più gravi sono gli effetti collaterali. Se la durata del trattamento è lunga, ad esempio per parecchie settimane, gli effetti collaterali risulteranno meno evidenti, perché i tessuti normali colpiti avranno il tempo di rigenerarsi. Tuttavia, in un tumore caratterizzato da una rapida suddivisione non è consigliabile prolungare la durata del trattamento, perché quest'ultimo risulta avere un'efficacia minore. La dose per frazione svolge un ruolo importante nei tessuti "che rispondono tardivamente", come quelli nervosi, che sono molto più suscettibili al danno quando vengono trattati con grandi dosi per frazioni. Esiste anche una sensibilità individuale alle radiazioni, che fa sì che la stessa dose applicata allo stesso campo non provochi effetti collaterali identici in individui diversi. Un animale potrà manifestare delle reazioni lievi, mentre un altro avrà risposte più pronunciate. L'età sembra avere un certo ruolo, dal momento che gli animali anziani mostrano maggiori reazioni di quelli giovani.

Le reazioni acute si verificano verso la fine della terapia e possono raggiungere un picco una o due settimane dopo il termine della stessa. Di conseguenza, è importante informare i proprietari e lasciare loro a disposizione i farmaci occorrenti. Molti animali trattati per neoplasie orali mostrano una pronunciata mucosite del campo irradiato. Questa viene ben presto seguita da alterazioni del-

la cute, che possono essere limitate alla perdita di pelo, ma si può avere anche una desquamazione umida. Di solito, questi cosiddetti effetti collaterali acuti guariscono spontaneamente con una terapia di sostegno. Può essere necessario somministrare anche degli antibiotici per prevenire le infezioni secondarie ed applicare dei corticosteroidi per ridurre il prurito, la tumefazione ed il dolore locale. Normalmente, gli effetti collaterali scompaiono 2-3 settimane dopo la terapia. Anche se queste manifestazioni vengono rilevate facilmente dai proprietari e talvolta possono costituire per loro un motivo di disagio, il radiooncologo si preoccupa maggiormente degli effetti tardivi. Questi ultimi si possono verificare nei tessuti con *turnover* cellulare lento o assente, come quello nervoso. Il danno da radiazioni di queste strutture ha effetti negativi soprattutto perché non esiste alcuna terapia efficace ed il risultato finale può essere la necrosi. Di conseguenza, tutti i protocolli radioterapici sono studiati in modo tale da non determinare più di un 5% di effetti tardivi in una data popolazione di pazienti. Ovviamente, esiste una notevole variabilità della sensibilità individuale intrinseca alle radiazioni ed è praticamente impossibile prevedere quale sarà il particolare animale che potrà manifestare gli effetti collaterali più gravi.

In generale, i trattamenti oncologici sono sempre un compromesso fra il controllo del tumore e gli effetti collaterali previsti. Se non dovessimo preoccuparci di questi ultimi, potremmo guarire in modo definitivo tutte le neoplasie. Sfortunatamente, alcuni tumori sono così resistenti alle radiazioni, che la dose necessaria per determinarne la scomparsa causerebbe degli effetti collaterali intollerabili.

Apparecchiatura per radioterapia

L'apparecchiatura disponibile per la radioterapia condiziona il tipo di tumori e la localizzazione delle sedi trattabili (Fig. 7). Le unità ad ortovoltaggio producono fotoni nell'intervallo energetico fino a 250 kVp. La penetrazione tissutale è minima (qualche cm) e quindi è possibile trattare efficacemente soltanto i tumori superficiali. Inoltre, l'assorbimento della dose è significativamente più elevato nell'osso rispetto ai tessuti molli. Le fonti al cobalto producono raggi gamma di 1,2 MeV circa. La profondità della distribuzione della dose è ora molto più appiattita e si possono raggiungere tumori situati in aree meno superficiali. L'apparecchiatura attualmente utilizzata in medicina umana è l'acceleratore lineare. Questi strumenti possono produrre fotoni di energia compresa fra 4 e 16 MV. Quelli di maggiori dimensioni sono anche in grado di produrre fasci di elettroni nello stesso intervallo energetico. Gli elettroni sono particelle piccole e vengono



Prima della radioterapia



Dopo la radioterapia

FIGURA 4 - Un cane con un ameloblastoma prima e dopo la radioterapia. I tumori di questo tipo rispondono bene a questo trattamento. Di conseguenza, i proprietari talvolta preferiscono ricorrere alle radiazioni piuttosto che ad un intervento chirurgico aggressivo.

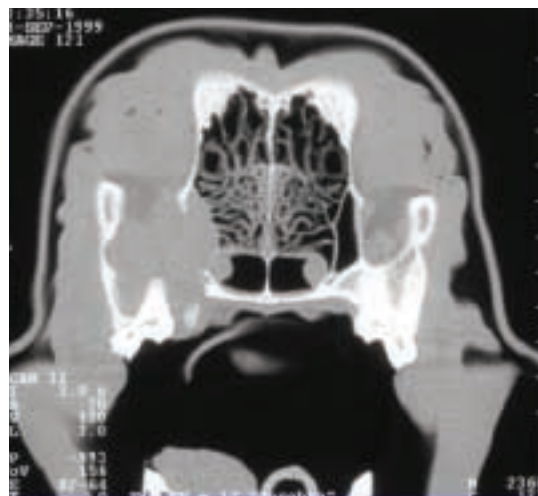
quindi rapidamente arrestati quando interagiscono con i tessuti. Questi fasci sono ideali per il trattamento dei tumori superficiali, mentre quelli di fotoni si impiegano per le lesioni situate più profondamente. Mentre per l'ortovoltaggio e nella maggior parte dei casi in cui si impiega la terapia con elettroni i piani terapeutici vengono calcolati a mano, per la terapia fotonica ad alta energia si utilizza una pianificazione computerizzata.

Pianificazione del trattamento

Per il trattamento dei tumori orali localizzati rostralmente sembra indicato l'impiego della palpazione e delle radiografie, mentre per le neoplasie situate nella parte caudale della cavità, in particolare a livello della mascella, è necessario ricorrere alle tecniche computerizzate di tomografia e di pianificazione della terapia, perché altrimenti il rischio di errore geografico è troppo elevato (Fig. 5). Sulla base dell'esame tomografico, si stabilisce il volume macroscopico del tumore e si tracciano i margini di sicurezza. Quindi, si sceglie la migliore

Pianificazione del trattamento – lesioni profonde

Lesioni localizzate caudalmente – Tomografia computerizzata



Pianificazione computerizzata del trattamento

FIGURA 5 - Per analizzare l'estensione dei tumori della mascella, ed in particolare di quelli localizzati in sede caudale, è preferibile impiegare la tomografia computerizzata.

configurazione possibile del fascio. Lo scopo è quello di portare la dose massima a livello del bersaglio ed allo stesso tempo risparmiare i tessuti normali (Fig. 8).

Aspettative del trattamento

Le caratteristiche istologiche del tumore, le sue dimensioni e la sua localizzazione esercitano una notevole influenza sull'esito della terapia (Fig. 6).

Nel cane, l'epulide acantomatosa può essere controllata con dosi relativamente basse (circa 40 Gy) (Fig. 4). Spesso, si osserva una contrazione visibile durante la terapia. Talvolta, rimane per anni un residuo fibroso. Per questi tumori è possibile ottenere una guarigione con la sola radioterapia. È stato descritto che a distanza di anni dal trattamento si può avere nel campo irradiato lo sviluppo di un tumore secondario. Anche i carcinomi squamocellulari rispondono alla radioterapia. Il 60% di essi viene posto sotto controllo per almeno un anno con dosi moderate. Ciò vale per i tumori localizzati in posizione più rostrale. I carcinomi squamocellulari della regione tonsillare si comportano in modo molto più aggressivo e sono difficili da controllare. Per i vari sarcomi sono necessarie le dosi più elevate. Questi tumori presentano tipicamente un basso potenziale di metastasi e, di conseguenza, costituiscono una classica indicazione per la radioterapia. Tuttavia, per ottenere una probabilità del 50% di controllo a

lungo termine è necessario impiegare dosi elevate, superiori a 50 Gy. Nei casi in cui è possibile, in associazione con la radioterapia si utilizza la chirurgia. Solitamente l'intervento viene effettuato prima della radioterapia. Tuttavia, ciò può causare ipossia da danno vascolare. Se i tumori sono inoperabili, si può optare per la radioterapia preoperatoria. Lo svantaggio di questo tipo di approccio è il rischio di deiscenza delle suture. Infine, è possibile controllare localmente con le radiazioni i melanomi, tuttavia la maggior parte degli animali colpiti viene infine a morte a causa di malattie metastatiche. Di conseguenza, si applicano dosi palliative di radiazioni. La situazione nel gatto è più difficile. I carcinomi squamocellulari sono estremamente difficili da controllare. Ad oggi, non è noto alcun trattamento efficace, anche con l'associazione di chemio-, radioterapia e chirurgia. Nella migliore delle ipotesi, gli animali sopravvivono per diversi mesi. I fibrosarcomi possono essere irradiati; anche in questo caso è preferibile l'associazione con la chirurgia. Come nel cane, per il controllo del tumore sono necessarie dosi elevate di radiazioni (Fig. 6).

In generale, i protocolli di trattamento risolutivo durano 3-4 settimane con trattamenti giornalieri o 4 frazioni per settimana. I melanomi ed i grandi sarcomi dei tessuti molli vengono trattati con scopi palliativi e poi si somministrano 3-5 grandi frazioni, di solito nell'arco di 2-3 settimane.

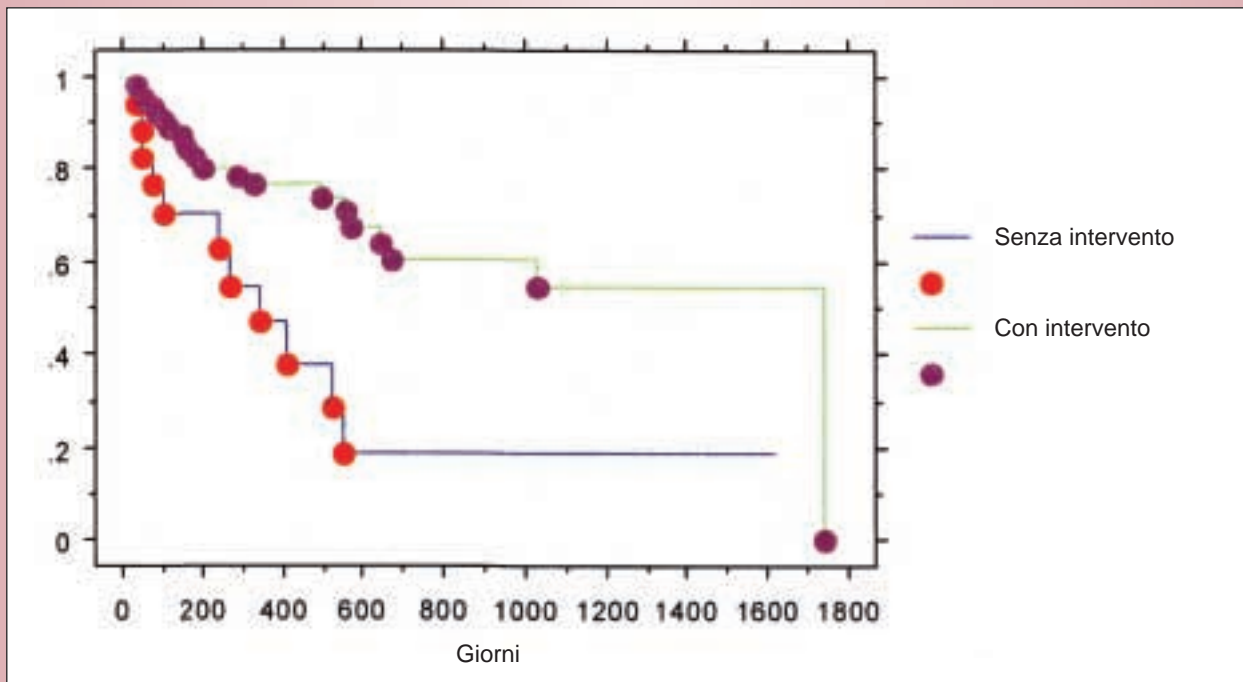


FIGURA 6 - L'effetto dell'intervento chirurgico sulla sopravvivenza di vari tumori orali. Gli animali operati hanno fatto riscontrare un esito migliore di quelli non trattati chirurgicamente. Questo effetto dipende principalmente dalla maggior quantità di cellule tumorali che devono essere eradicata dalla radioterapia.

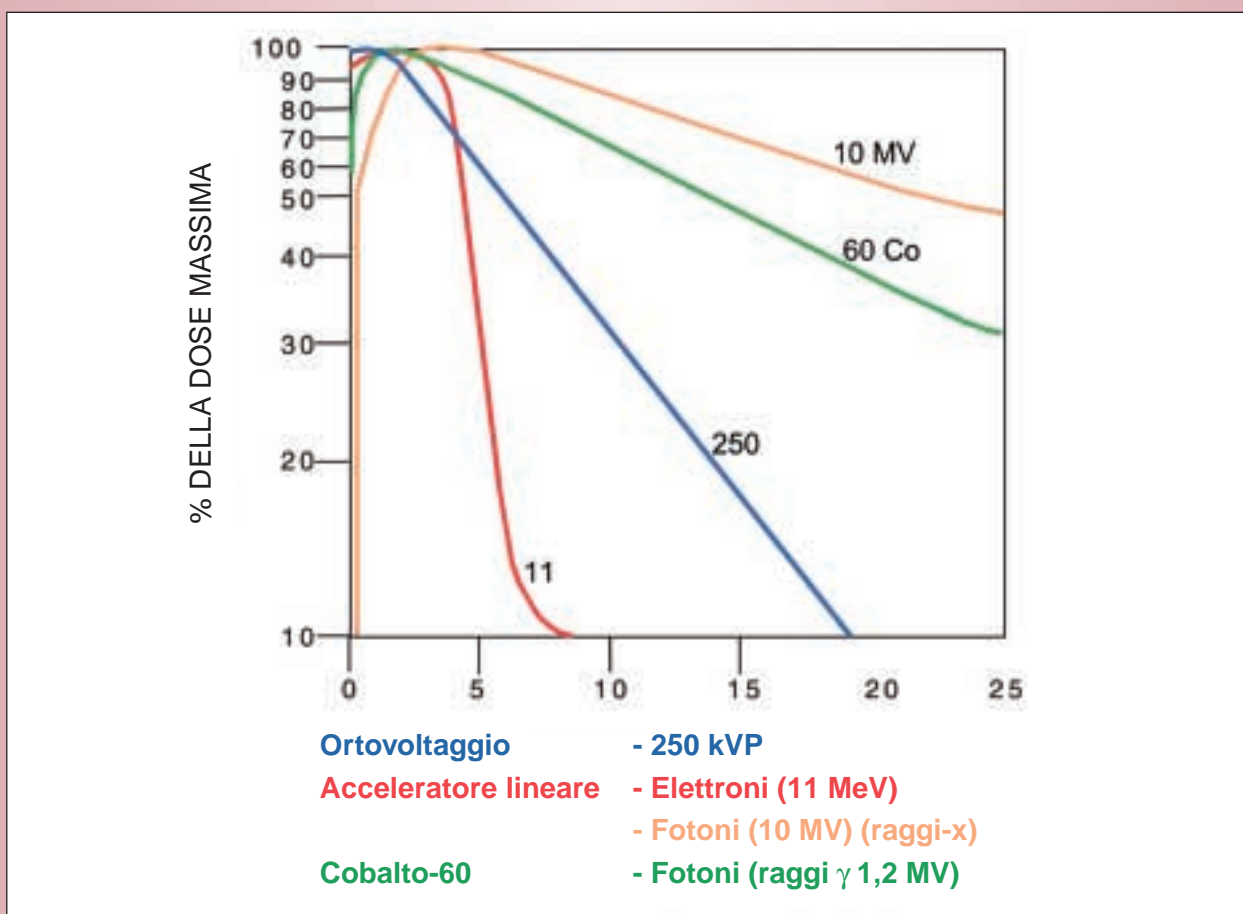


FIGURA 7 - Profondità della distribuzione della dose per vari fasci. Gli elettroni hanno il vantaggio di una rapida caduta del dosaggio. Ciò li rende ideali per i tumori della cute localizzati in sede superficiale. Per le neoplasie situate in profondità e nelle regioni anatomiche complesse è preferibile impiegare fotoni ad alta energia come quelli prodotti da un acceleratore lineare.

Definizione dei volumi tumorali

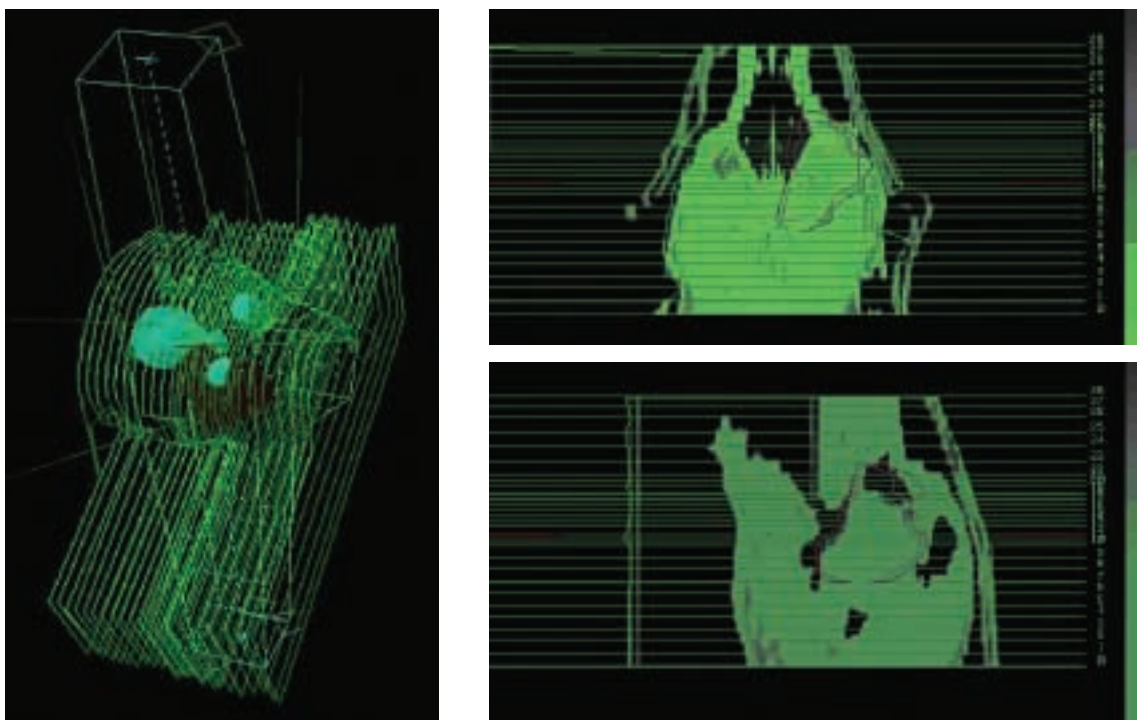


FIGURA 8 - Piano di trattamento computerizzato per un cane con un grande e complesso sarcoma orale.

Chemioterapia

La chemioterapia viene utilizzata raramente nel trattamento dei tumori orali del cane e del gatto. Non sono noti protocolli chemioterapici adiuvanti efficaci (a livello di malattia microscopica) per il trattamento dei tumori orali che hanno probabilità di dare origine a metastasi (melanoma maligno, carcinoma squamocellulare caudale o, raramente, fibrosarcoma).

Esistono alcune segnalazioni relative all'impiego degli agenti chemioterapici nel trattamento dei tumori orali, ma al momento attuale si tratta ancora di dati allo stadio di ricerca. In un lavoro, a cani con melanoma macroscopico è stato somministrato il cisplatino, con un tasso di risposta complessivo del 28% ed una durata mediana di 165 giorni. In un'altra segnalazione, cani con melanoma orale sono stati trattati con cisplatino con un certo successo. A 4 cani con epulide acantomatosa è stata somministrata bleomicina per via intralesionale con un apparente successo.

Un altro motivo di interesse dell'impiego della chemioterapia è la sua associazione con la radioterapia. Bisogna ancora effettuare validi studi clinici, ma un lavoro sull'uso di una chemioterapia basata sulla somministrazione di platino a basse dosi come radiosensibilizzante per la radioterapia ipofrazionata

ha dimostrato buoni risultati in cani con melanoma orale, mentre un altro studio sull'uso della gemcitabina a basse dosi in associazione con la radioterapia in gatti con carcinoma squamocellulare orale ha portato a esiti deludenti.

Bibliografia

- Bateman KE, Catton PA, Pennock PW, Kruth SA. 0-7-21 Radiation therapy for the treatment of oral canine melanoma. *J. Vet. Int. Med.* 8 (4): 267-272 (1994).
- Berg J. Principles of oncologic orofacial surgery. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.* 13 (1): 38-41 (1998).
- Bjorling DE, Chambers JN, Mahaffey EA. Surgical treatment of epulides in dogs: 25 cases (1974-1984). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 190 (10): 1315-1318 (1987).
- Blackwood L, Dobson JM. Radiotherapy of oral malignant melanomas in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 209 (1): 98-102 (1996).
- Brewer WG jr, Turrel JM. Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of fibrosarcoma in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 181 (2): 146-150 (1982).
- Brodey RS. A clinical and pathologic study of 130 neoplasms of the mouth and pharynx in the dog. *Am. J. Vet. Res.* 21: 787-784 (1960).
- Brooks BB, Matus RE, Leifer CE, Alfieri AA, Patnaik AK. Chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in the treatment of tonsillar squamous cell carcinoma in the dog. *J. Vet. Intern. Med.* 2: 206-211 (1988).

- Burk RL, Giel DT. A selected review of the physics of Radiation Therapie. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 27 (1): 7-20 (1997).
- Carpenter LG, Withrow SJ, Powers B, Ogilvie GK, Schwarz PD, Straw RC, LaRue SM, Berg J. Squamous cell carcinoma of the tongue in 10 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 29: 17-24 (1993).
- Cotter S. Oral pharyngeal neoplasms in the cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 17: 917-920 (1981).
- Crompton NE, Shi YQ, Emery GC, Wisser L, Blattmann H, Maier A, Li L, Schindler D, Ozsahin H, Ozsahin M. Sources of variation in patient response to radiation treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49 (2): 547-554 (2001).
- Dorn EC, Priester WA. Epidemiologic analysis of oral and pharyngeal cancer in dogs, cats, horses and cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 169 (11): 1202-1206 (1976).
- Dubielzig RR, Goldschmidt MH, Brodey RS. The nomenclature of periodontal epulides in dogs. *Vet. Path.* 16: 209-214 (1979).
- Evans SM, Shofer F. Canine oral nontonsillar squamous cell carcinoma. Prognostic factors of recurrence and survival following orthovoltage radiation therapy. *Vet. Radiol.* 29: 133-137 (1988).
- Freeman KP, Hahn KA, Harris FD, et al. Treatment of dogs with oral melanoma by hypofractionated radiation therapy and platinum-based chemotherapy (1987-1997). *J. Vet. Intern. Med.* 17(1): 96-101(2003).
- Forrest LJ, Chun R, Adams WM, Cooley AJ, Vail DM. Postoperative Radiotherapie for Canine Soft Tissue Sarcoma. *J. Vet. Intern. Med.* 14: 578-582 (2000).
- Gillette EL, Mc Chesey SL, Dewhirst MW, Scott RJ. Response of canine oral carcinomas to heat and radiation. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 13: 1861-1867 (1987).
- Gillette SM, Gillette EL. Radiation therapy for head and neck cancers. *Sem. Vet. Med. Surg. Small Anim.* 10 (3): 168-172 (1995).
- Gorman NR, Bright RM, Calderwood Mays MB, Thrall DE. Chemotherapy of a recurrent acanthomatous epulis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 184 (9): 1158-1160 (1984).
- Hahn KA, De Nicola DB, Richardson RC, Hahn EA. Canine oral malignant melanoma: Prognostic utility of an alternative staging system. *J. Small Anim. Pract.* 35: 251-256 (1994).
- Harris D, King GK, Bergman PJ. Radiation therapie toxicities. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 27 (1): 37-46 (1997).
- Harvey HJ, MacEwen EG, Braun D, Patnaik AK, Withrow SJ, Jongeward S. Prognostic criteria for dogs with oral melanoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 178 (6): 580-582 (1981).
- Hoyt Major RF, Withrow SJ. Oral malignancy in the dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 20: 83-92 (1984).
- Jones PD, de Lorimier LP, Kitchell BE, et al. Gemcitabine as a radiosensitizer for non-resectable feline oral squamous cell carcinoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2003;39(5):463-467.
- Yoshida K, Watarai Y, Sakai Y, et al. The effect of intralesional bleomycin on canine acanthomatous epulis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1998; 32(6): 457-461.
- King GK, Bergman PJ, Harris D. Radiation oncology of head and neck tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 27 (1): 101-113 (1997).
- Kindy-Degnan NA, Char DH, Castro JR, Kroll S, Stone RD, Quivey JM, Phillips TL, Irvine AR. Effect of various doses of radiation for uveal melanoma on regression, visual acuity, complications, and survival. *Am J Ophthalmol.* 107 (2): 114-120 (1989).
- Kitchell BE, Brown DM, Luck EE, et al. Intralesional implant for treatment of primary oral malignant melanoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 204(2): 229-236 (1994).
- Kostorz A. Radiotherapie von Weichteilsarkomen bei Hund und Katze: Eine retrospektive Studie der Bestrahlungsfälle zur Bestimmung prognostischer Parameter. *Vet. Med. Dissertation: Universität Zürich* (2001).
- LaDue-Miller T, Price GS, Page RL, Thrall DE. Radiotherapy of canine non-tonsillar squamous cell carcinoma. *Vet. Rad. and Ultrasound* 37 (1): 74-77 (1996).
- Langham RF, Mostosky UV, Schirmer RG. X-ray therapy of selected odontogenic neoplasms in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 170: 820-822 (1977).
- Lascelles BDX, McInnes E, Dobson JM, White RAS. Rhabdomyosarcoma of the tongue in a dog. *J. Small Anim. Pract.* 39: 587-591 (1998).
- MacMillan R, Withrow SJ, Gillette EL. Surgery and regional irradiation for treatment of canine tonsillar squamous cell carcinoma: Retrospective review of eight cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 18: 311-314 (1982).
- McChesney SL, Withrow SJ, Gillette EL, Powers BE, Dewhirst MW. Radiotherapy of soft tissue sarcomas in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 194 (1): 60-63 (1989).
- Milas L, Stephens LC, Meyn RE. Relation of apoptosis to cancer therapy. *In Vivo* 8 (5): 665-673 (1994).
- Moe L, Boysen M, Aas M, Lønnaas L, Gamlem H, Bruland ØS. Maxillectomy and targeted radionuclide therapy with ¹⁵³Sm-EDTMP in a recurrent canine osteosarcoma. *J. Small Anim. Pract.* 37: 241-246 (1996).
- Novotny BJ. Canine cancer: an overview. *In: Canine Cancer, Hill's Pet Nutrition:* 5-11 (1999).
- Oakes MG, Lewis DD, Hedlund CS, Hosgood G. Canine oral neoplasia. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.* 15: 15-30 (1993).
- Ogilvie GK. Chemotherapy. *In: Withrow SJ, MacEwen EG. Small Animal clinical oncology.* 2nd edn. Philadelphia, W. B. Saunders: 70- 86 (1996).
- Ogilvie GK, Moore AS. Tumors of the oral cavity. *In: Managing the veterinary cancer patient.* Trenton, Veterinary Learning Systems: 327 – 345 (1995).
- Owen LN. TNM Classification of tumor of domestic animals. *In: World Health Organization Bulletin.* Geneva, World Health Organization: 22 – 24 (1980).
- Rassnick KM, Ruslander DM, Cotter SM, et al. Use of carboplatin for treatment of dogs with malignant melanoma: 27 cases (1989-2000). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218:1444-1448. (2001).
- Schwyn U, Crompton NEA, Blattmann H, Hauser B, Klink B, Kaser – Hotz B. Potential tumor doubling time: Determination of Tpot for various canine and feline tumors. *Vet. Research Comm.* 22: 233 – 247 (1998).

- Stebbins KE, Morse CC, Goldschmidt MH. Feline oral neoplasia: A ten-year survey. *Vet. Path.* 26: 121-128 (1989).
- Straw RC. Tumors of the skeletal system. In: Withrow SJ, MacEwen EG. *Small Animal clinical oncology*, 2nd edn. Philadelphia, W. B. Saunders: 287 - 315 (1996).
- Straw RC, Le Couteur RA, Powers BE, Withrow SJ. Multilobular osteochondrosarcoma of the canine skull. 16 cases (1978-1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 195 (12): 1764-1769 (1989).
- Straw RC, Powers BE, Klausner J, Henderson RA, Morrison WB, McCaw DL, Harvey HJ, Jacobs RM, Berg JR. Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980-1992). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 32: 257-262 (1996).
- Suter PF. Tumorerkrankungen, Neoplasien, Krebs. In: Niemand HG, Suter PF. *Praktikum der Hundeklinik*, 9. Auflage. Berlin, Parey Verlag: 1159 - 1172 (2001).
- Théon AP, Rodriguez C, Griffey S, Madewell BR. Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with periodontal tumors treated with megavoltage irradiation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210 (6): 785-788 (1997 a).
- Théon AP, Rodriguez C, Madewell BR. Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210 (6): 778-784 (1997 b).
- Thrall DE. Orthovoltage radiotherapy of oral fibrosarcomas in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 179: 159-162 (1981).
- Thrall DE. Orthovoltage radiotherapy of acanthomatous epulides in 39 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 184 (7): 826-829 (1984).
- Thrall DE. Biologic basis of radiation therapy. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 27 (1): 21-35 (1997).
- Thrall DE, Goldschmidt MH, Bierry DN. Malignant tumor formation at the site of previously irradiated acanthomatous epulides in four dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 178 (2):127-132 (1981).
- Todoroff RJ, Brodey RS. Oral and pharyngeal neoplasia in the dog: A retrospective survey of 361 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 175: 567-571 (1979).
- Wallace J, Matthiesen DT, Patnaik AK. Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. *Vet. Surg.* 21 (5): 337-341 (1992).
- Werner RE. Canine oral neoplasia: A review of 19 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 17: 67-69 (1981).
- White RAS. Mandibulectomy and maxillectomy in the dog: Long term survival in 100 cases. *J. Small Anim. Pract.* 32: 69-74 (1991).
- White RAS, Gorman NT, Watkins SB, Bearley MJ. The surgical management of bone involved oral tumors in the dog. *J. Small Anim. Pract.* 26: 693-708 (1985 a).
- White RAS, Jefferies AR, Freedman LS. Clinical staging for oropharyngeal malignancies in the dog. *J. Small Anim. Pract.* 26: 581-594 (1985 b).
- White RAS, Jefferies AR, Gorman NT. Sarcoma development following irradiation of acanthomatous epulis in two dogs. *Vet. Rec.* 188: 688 (1986).
- Withrow SJ. Cancer of the oral cavity. In: Withrow SJ, MacEwen EG. *Small Animal clinical oncology*. 2nd edn. Philadelphia, W. B. Saunders: 227 - 239 (1996).
- Withrow SJ, Holmberg DL. Mandibulectomy in the treatment of oral cancer. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 19: 273-286 (1983).