

Dossier

Grandi passi avanti sono stati fatti in campo veterinario soprattutto nell'ambito della diagnosi e della stadiazione del tumore, ma il divario con le forme di trattamento utilizzate in Umana è ancora importante.

L'ON
D



COLOGIA VETERINARIA EL NUOVO MILLENNIO



Come conseguenza del sensibile allungamento della vita media degli animali da compagnia, negli ultimi decenni si è verificato un aumento esponenziale delle patologie di natura neoplastica, per molte delle quali è stata anche confermata una predisposizione di razza. Di contro, sono stati fatti passi da gigante in oncologia veterinaria grazie all'impiego di sempre nuove e sofisticate possibilità in diagnostica per immagini (Tc e Rm) fondamentali per individuare e stadiare il tumore, di tecniche chirurgiche specialistiche sempre più vicine alla realtà della medicina umana e di presidi terapeutici via via più mirati ed efficaci.

PRO E I CONTRO DELLA CHEMIOTERAPIA

Quella della chemioterapia è una branca dell'oncologia ormai consolidata e di larga applicazione, che in molte situazioni può apportare dei benefici al paziente, anche se al momento di proporre questo tipo di gestione, il clinico incontra numerose difficoltà, in parte dettate dalla scarsa conoscenza della materia e in parte dalla diffidenza del proprietario. Il più delle volte vengono addotte motivazioni che tirano in ballo il rifiuto dell'accanimento terapeutico, la paura degli effetti collaterali e del rischio legato alla possibilità di contatto con il farmaco escreto dal paziente, argomenti di discussione resi ancora più complicati dalla consultazione di siti Internet e blog le cui fonti, molto spesso, hanno ben poco di scientifico; altre volte la questione è invece di natura puramente economica. A eccezione dell'ultimo aspetto, poiché è un dato di fatto che la chemioterapia non sia certo a buon mercato, per il resto è importante che il professionista sappia come confutare le affermazioni del cliente. Innanzitutto è bene sottolineare che esiste una differenza sostanziale tra gli obiettivi attesi dalla chemioterapia in Medicina umana e in quella veterinaria. Nella prima, l'oncologo si trova di fronte un paziente con il quale interloquire e al quale spiegare che il malessere cui andrà incontro, corredato di numerosi effetti collaterali, è giustificato dal risultato che si vuole ottenere, ovvero la massima curatività in favore del prolungamento dell'aspettativa di vita. Al contrario, in Medicina veterinaria l'animale non è consapevole della propria malattia e non può assumersi volontariamente il rischio, pertanto i protocolli studiati e adottati sono calibrati in maniera tale da preservare prima di tutto la qualità della vita, se non addirittura migliorarla, e solo in secondo luogo al prolungamento di questa. Di conseguenza, gli effetti collaterali tanto temuti in medicina umana si verificano in forma visibile nei nostri pazienti solamente nel 30% circa dei casi.

Gli effetti collaterali non mancano

La mielosoppressione, con riduzione delle difese immunitarie dovute alla diminuzione dei leucociti e dei neutrofili in particolare, è l'effetto avverso più comune ed è atteso in una buona percentuale

dei pazienti sottoposti a chemioterapia; raramente, tuttavia, raggiunge livelli tali da compromettere la vita dell'animale. Gli effetti collaterali che si verificano più di frequente in quella limitata fetta di soggetti sottoposti a chemioterapia sono inappetenza, disappetenza, raramente anoressia, nausea e vomito, ma questi possono essere gestiti efficacemente con la terapia sintomatica o preventiva.

Esistono, poi, i cosiddetti effetti cumulativi, principalmente cardio- ed epatotossicità, legati a farmaci come la doxorubicina e la lomustina, ma anche in questo caso il dosaggio del farmaco può essere modificato e adattato al paziente e al suo stato di salute.

La perdita del pelo è uno degli aspetti che più spaventano il proprietario, ma è giusto chiarire che questa condizione si verifica di rado e viene descritta per lo più come una rarefazione o un ritardo nella ricrescita, ma avviene per lo più in quelle razze soggette ad un continuo *turnover* del mantello, come ad esempio il barboncino, il bobtail e il bolognese.

... ma il beneficio è notevole

Al di là di quelli che possono essere i limitati effetti collaterali, il beneficio che la chemioterapia può portare al paziente è notevole e i suoi effetti, in alcuni casi, sono visibili già entro un tempo molto breve, come accade per il linfoma, una patologia che determina prostrazione e aumento di volume dei linfonodi: molto spesso, già a distanza di pochi giorni dalla prima somministrazione l'animale mostra segni di miglioramento.

Un protocollo *ad hoc*

Indubbiamente, il protocollo terapeutico va scelto con attenzione e cognizione di causa, è una sorta di abito che deve essere aggiustato sul paziente e molte sono le valutazioni che devono essere fatte, sia per ottenere il successo terapeutico che per minimizzare gli effetti collaterali. Non esiste un candidato ideale per la chemioterapia, ma di sicuro i migliori risultati si ottengono su soggetti in buone condizioni cliniche, senza particolari problemi di ordine metabolico e per le patologie neoplastiche meno aggressive o a uno stadio non troppo avanzato. Lo stato di salute generale dell'animale condiziona molto anche la scelta della molecola. Ad esempio, su un paziente epatopatico difficilmente potrà essere impiegata la lomustina, su un cardiopatico dovrà essere evitata la somministrazione di doxorubicina, per il carboplatino e il cisplatino soprattutto, è necessaria una buona funzionalità renale, per garantire un'adeguata *clearance* della molecola. Il cisplatino è assolutamente controindicato nel gatto, nel quale causa tossicità respiratoria acuta e morte.

La scelta del chemioterapico dipende in larga misura dal tipo di neoplasia che si andrà a trattare: ne sono un esempio il sarcoma, per il quale facilmente si utilizzano doxorubicina e carbolpatino, o il linfoma, per i quali si preferiscono vincristina, ciclofosfamide, doxorubicina e L-asparaginasi. La disponibilità di più molecole efficaci, poi, pone il

problema della scelta di utilizzarle in monoterapia, alternate o in associazione, tutte valutazioni che devono essere eseguite in dall'oncologo sul singolo paziente, evitando il ricorso a protocolli standard.

La gestione del paziente

Un altro aspetto che deve essere discusso con il proprietario del paziente oncologico riguarda la gestione di quest'ultimo durante la terapia. Innanzitutto è bene precisare che la saliva e il pelo, nonostante diverse leggende molto diffuse, non rappresentano un rischio poiché cute e ghiandole salivari non sono organi emuntori per i chemioterapici che, al contrario, vengono escreti in forma attiva attraverso le feci e le urine visto il loro metabolismo epatico o renale. Nonostante ciò, sono sufficienti poche accortezze quali l'impiego di guanti e una corretta informazione sui tempi di eliminazione delle diverse molecole: ad esempio, la doxorubicina e il carboplatino sono presenti per circa 21 giorni nelle urine e 7 giorni nelle feci, la vinblastina 7 giorni in entrambe e la vincristina 7 giorni nelle feci e 4 nelle urine; per ognuno dei principi attivi a disposizione esistono delle tabelle precise facilmente consultabili nei testi di chemioterapia veterinaria. Qualche accortezza in più deve essere posta, ad esempio, nel caso di convivenza di altri cani con il soggetto sotto terapia dato che, in questa specie, è comune il leccamento reciproco dei genitali o dell'urina e l'ingestione di feci. Lysoform e candeggina sono in grado di inattivare chimicamente la molecola in forma attiva presente nelle deiezioni e quindi possono essere utilizzati per pulire il pavimento, nel caso di urinazione in casa, per il lavaggio della cassetta igienica del gatto o per neutralizzare il farmaco rilasciato con la minzione in ambiente esterno durante l'uscita per espletare i bisogni fisiologici.

CHEMIOTERAPIA METRONOMICA: DI CHE COSA SI TRATTA?

La chemioterapia metronomica è una terapia medica che viene utilizzata in determinate situazioni e mostra una sostanziale differenza rispetto alla più classica chemioterapia "dose intensa".

I farmaci nella terapia metronomica vengono somministrati a dosaggi estremamente bassi, ma costanti nel tempo (da qui il nome "metronomica"). La chemioterapia dose intensa è citocida, in quanto esplica un'azione tossica rivolta verso le cellule neoplastiche, mentre la metronomica si pone come obiettivo quello di colpire il microambiente neoplastico, i vasi sanguigni neoformati dal tumore e ha, inoltre, un effetto immuno-modulatore.

Lo scopo della metronomica, dunque, è quello di rallentare la progressione tumorale andando a togliere il nutrimento alle cellule neoplastica e, di conseguenza, all'intera massa. I primi tentativi di utilizzo in medicina veterinaria sono stati eseguiti sul fibrosarcoma iniettivo del gatto (*vedere foto 1*), per il quale è stata utilizzata la ciclofosfamide. A oggi, questa molecola è ancora la più usata, per lo

più proprio in associazione alla talidomide (*vedere riquadro 1*) che, avendo un meccanismo d'azione diverso ma lo stesso target, ne potenzia l'effetto. Giovane in Medicina umana, in quella veterinaria la metronomica è un'acquisizione ancor più recente in quanto si utilizza da non più di un decennio, e anche per questo è poco conosciuta da molti colleghi.

È molto comune, inoltre, includere nel protocollo terapeutico anche la somministrazione di Fans (ad es. meloxicam, piroxicam o anti-cox2). Con la metronomica è possibile stabilizzare la neoplasia, in alcuni casi anche a bloccarne temporaneamente la progressione, e migliorare la prognosi. Nonostante quanto detto, questo tipo di chemioterapia non è indicata per tutte le patologie oncologiche, ma può essere impiegata in tutti gli stadi terminali con metastasi a distanza, per i tumori solidi e laddove gli altri protocolli terapeutici abbiano fallito. Volendo fare qualche nome, la metronomica può essere utilizzata con buoni risultati su emangiosarcoma, osteosarcoma, sarcoma dei tessuti molli, condrosarcoma, adenocarcinoma apocrino, carcinoma dei sacchi anali, carcinoma polmonare primario e melanoma, ma è sconsigliata per tutti i tumori rotondo-cellulari (ad es. linfoma, mastocitoma, plasmocitoma, sarcoma istiocitico, ecc.). La metronomica, inoltre, può essere scelta come mantenimento di una dose intensa oppure in sua sostituzione quando l'animale dimostri di non sopportare i dosaggi più alti a causa degli effetti collaterali.

Il proprietario può far orientare la scelta

Esistono poi altri fattori, legati al proprietario, che possono spingere verso questo tipo di opzione, quali ad esempio motivi di natura economica oppure un certo tipo di preclusione mentale che determina, in molte persone, il rifiuto verso le chemioterapie classiche, spesso considerate erroneamente come un "accanimento terapeutico" oppure una inutile sofferenza. Oltre alla ciclofosfamide, gli altri chemioterapici che attualmente vengono utilizzati in regime metronomico, in associazione o meno a

1. LA TALIDOMIDE, UN ERRORE COSTATO MOLTO CARO

In Medicina umana, la storia della talidomide si basa su un errore costato caro a molti individui. Negli anni '50 era comune somministrare la talidomide alle donne in gravidanza per arginare alcuni disturbi collaterali, ma solo successivamente si riuscì a correlare l'impiego di questa molecola con la nascita di bambini focomelici. L'effetto teratogeno venne accertato grazie ad alcuni studi condotti su animali da laboratorio che individuarono l'origine della malformazione nel complesso meccanismo anti-angiogenetico di questo farmaco, ripreso negli ultimi anni e approfondito per i suoi risvolti positivi in campo oncologico.



Foto 1. Fibrosarcoma felino.

talidomide e FANS, sono etoposide e clorambucile. La terapia viene prescritta direttamente dall'oncologo e preparata dal farmacista sotto forma di capsule (farmaco galenico) e somministrata dal proprietario indossando guanti protettivi ed evitando di aprire la capsula. Non vi sono particolari attenzioni da rispettare per lo smaltimento delle deiezioni, in quanto al momento non esistono studi che attestino la presenza di residui tossici della molecola impiegata in feci e urine con il regime metronomico, così come non sono descritti effetti avversi determinati dal chemioterapico, ma può presentarsi sonnolenza, legata alla talidomide, e problemi gastroenterici, dovuti ai Fans.

L'ELETTROCHEMIOTERAPIA, UN GIOCO DI SINERGIA

Tra i numerosi progressi in oncologia vi è anche l'elettrochemioterapia, una tecnica innovativa sviluppata in Medicina umana all'inizio degli anni '90 la quale, sebbene se ne parli ancora poco e non siano molti i gli specialisti che la utilizzano, sta prendendo piede anche in Veterinaria, dove rappresenta una possibilità di trattamento alternativo o coadiuvante le più classiche terapie mediche e chirurgiche.

Il meccanismo è molto semplice e si basa sull'applicazione di impulsi elettrici alla massa tumorale per agevolare la penetrazione locale del chemioterapico. Molte delle molecole attualmente a disposizione mostrano una certa difficoltà a entrare all'interno della cellula cancerosa, pertanto l'applicazione di impulsi elettrici (intensi ma di breve durata) determina alterazioni strutturali della membrana plasmatica, la cosiddetta

"elettroporazione", che comportano l'allineamento delle code dei fosfolipidi; di conseguenza, si vengono a formare dei micropori che aumentano la permeabilità cellulare favorendo l'ingresso del chemioterapico. L'alterazione membranale è temporanea, poiché all'esaurirsi del campo elettrico i pori si chiudono e il farmaco, ormai penetrato all'interno della cellula cancerosa, permane più a lungo aumentando la sua efficacia e determinando una maggiore citotossicità. Si tratta, dunque, di una sinergia tra gli effetti fisici, generati dall'elettricità, e chimici, dovuti all'azione del chemioterapico. Inoltre, l'impulso elettrico applicato al tessuto vivente permette di ottenere anche un effetto antiangiogenetico che comporta la vasocostrizione delle arteriole afferenti con un rallentamento del flusso ematico alla massa, che ne riduce il trofismo, e anche una *wash out* del chemioterapico *in situ*. L'elettrochemioterapia in oncologia veterinaria trova diverse possibilità di applicazione e può essere utilizzata con successo soprattutto sui tumori solidi e localizzati, in particolare quelli a carico della cute e del sottocute di più facile accesso. Può inoltre essere impiegata in sede intra-operatoria, per ridurre una massa inoperabile o non completamente asportata oppure direttamente su eventuali margini non puliti. La gamma di tumori che possono essere trattati con questa tecnica innovativa sono numerosi, dal melanoma all'epitelioma fino ai sarcomi e ai mastocitomi. Particolarmente utile è il suo impiego nel trattamento del carcinoma squamoso del gatto (*vedere foto 2*), soprattutto quando questo risulta inoperabile, per il quale può dare grandi soddisfazioni.



Foto 2. Carcinoma squamoso, prima e dopo l'elettrochemioterapia.



Foto 3. Melanoma orale, in un cane.

IL MELANOMA ORALE

Il melanoma è una delle neoplasie del cavo orale di più frequente riscontro nel cane (piuttosto rara, invece, nel gatto) e, da sola, rappresenterebbe dal 30 al 40% dei tumori maligni in questa sede. Secondo i dati estrapolati dai lavori di diversi autori, sembra sussistere una predisposizione di razza per questa patologia che vedrebbe interessati maggiormente Chow-chow, Scottish terrier, Golden e Labrador retriever, Bassotto, Barboncino, Cocker spaniel, Pechinese, Setter gordon, Rottweiler, Schanuzer e tutte le razze caratterizzate da un'intensa pigmentazione della mucosa orale. Per quel che riguarda sesso ed età sembrano essere maggiormente predisposti i soggetti di oltre 10-11 anni, soprattutto se maschi. Il melanoma maligno può originare in qualunque area della mucosa della cavità orale, ma si verifica con maggiore frequenza a carico della mucosa gengivale, labiale e palatale e, in misura minore, di quella palatale e linguale. Per quel che riguarda la gengiva, le localizzazioni principali sembrano essere a livello dei premolari inferiori e dei molari superiori (vedere foto 3).

Questa neoplasia mostra un tasso di crescita molto elevato e si presenta sessile o pedunculata, variabilmente pigmentata o amelanotica, spesso ulcerata, sanguinante o necrotica e maleodorante. Il melanoma maligno può invadere localmente l'osso e il tasso metastatico è piuttosto elevato (vedere foto 4), nell'ordine dell'80%, con coinvolgimento dei linfonodi regionali, sia quelli omolaterali e interessamento principalmente dei polmoni, ma anche di altri organi. Questo tumore può presentarsi, almeno inizialmente, in maniera asintomatica e, quando di dimensioni inferiori a 1 cm e amelanotico, raramente viene individuato dal proprietario. Successivamente può determinare dolore, anoressia o disfagia, scialorrea, sanguinamento e alitosi, ma anche perdita di alcuni denti, eventuale frattura patologica della mandibola, modificazione del profilo facciale, esoftalmo o epistassi, molto dipende dalla localizzazione.

I fattori prognostici sono numerosi

Diversi sono i fattori prognostici da considerare tra cui la dimensione, il coinvolgimento dei linfonodi regionali o la presenza di metastasi polmonari, l'indice mitotico e delle atipie nucleari basso. Anche la localizzazione è importante per la prognosi in quanto sono più facilmente rimovibili le masse presenti rostralmente nell'arcata inferiore e aboralmente in quella superiore. La diagnosi si esegue sulla base della visita e dei segni clinici. È possibile eseguire l'esame citologico a partire da una biopsia o da un'impronta, ma sono possibili errori diagnostici in quanto il melanoma può essere confuso con neoplasie epiteliali, mesenchimali, a cellule rotonde o forme miste. La diagnosi citologica è più semplice nelle forme pigmentate che non in quelle amelanotiche le cui cellule possono essere confuse con sarcomi o carcinomi poco differenziati.

Dal momento che il melanoma maligno è un tumore fortemente metastatico, è importante eseguire

LA PAROLA AGLI SPECIALISTI

La Settimana Veterinaria: Quali sono le patologie neoplastiche che l'oncologo veterinario affronta con maggiore frequenza?

Fabio Valentini e Michele Sampaolo: Nella nostra quotidianità affrontiamo di tutto, ma le patologie che incontriamo con maggiore frequenza nel cane sono il mastocitoma, non a caso uno dei tumori più rappresentati in questa specie, soprattutto nella sua forma cutanea e sottocutanea, il linfoma multicentrico, il melanoma orale maligno, adenomi e adenocarcinomi mammari, neoplasie testicolari, in particolare sertolioma, seminoma e leidygoma e, nel maschio intero anziano, gli adenomi perianali.

Nel gatto, invece, sono più comuni il linfoma alimentare, il carcinoma squamoso a carico di padiglione auricolare, *planum* nasale e cavo orale e il sarcoma iniettivo, mentre i mastocitomi sono molto meno frequenti.

SV: Esiste una predisposizione di razza?

FV e MS: Assolutamente sì. Ormai è accertato che molte razze sono predisposte allo sviluppo di alcune patologie in particolare e l'oncologia non fa eccezione. Giusto per fare un esempio, alcune razze canine come i Retriever, il Bovaro del Bernese e il Rottweiler vengono colpiti con grande frequenza da sarcoma istiocitario, una patologia molto aggressiva e fortemente metastatica che può colpire fegato, milza, polmoni e linfonodi; oppure il gatto Persiano è predisposto a sviluppare il rene policistico e i cistoadenomi/carcinomi epatici. Esistono addirittura delle patologie legate ad altri fattori non razziali, come nel caso del carcinoma squamoso indotto da radiazioni ultraviolette, particolarmente frequente nei gatti - ma anche nei cani - con il mantello chiaro.

SV: Quali le principali criticità che l'oncologo riscontra nell'espletamento del proprio lavoro?

FV e MS: Sono numerose. Una di queste è legata alle condizioni del paziente che ci viene riferito: in Medicina umana è normale riferire all'oncologo qualunque caso di sua pertinenza al primo sospetto, mentre in Veterinaria si fa ancora fatica, in molti casi, a raggiungere questo tipo di consapevolezza. Pertanto non è raro che il paziente oncologico venga prima trattato dai colleghi e giunga a noi solo dopo diversi tentativi e quando la patologia, ormai, è in uno stadio avanzato, con danni che si vanno a sommare. Un'altra delle criticità principali riguarda il proprietario, in quanto gli interventi e le terapie oncologiche sono particolarmente costosi. Poiché le spese veterinarie sono tutte a carico del cliente ed esistono ancora poche assicurazioni sanitarie veramente valide, il proprietario medio ha difficoltà a sostenerne l'onere e pertanto spesso rinuncia; altre volte insiste affinché il paziente continui ad essere seguito dal proprio veterinario di fiducia e finisce con il richiedere il consulto dell'oncologo solo tardivamente, quando ormai

l e possibilità di intervento e di successo si sono assottigliate.

SV: Quali sono le più grandi soddisfazioni e, al contrario, le maggiori frustrazioni dell'oncologo?

FV e MS: L'oncologia è una disciplina complessa, ma che se portata avanti con professionalità e dedizione può dare grandi soddisfazioni. Effettuando una diagnosi precoce e accurata, oltre a una stadiazione precisa, molte patologie possono essere affrontate con successo ottenendo in alcuni casi la guarigione completa del paziente, come, ad esempio, nel caso di un mastocitoma di basso grado, rimosso a margini puliti; oppure un miglioramento della qualità della vita del paziente e un suo prolungamento con un ottimo controllo della patologia, come accade per i linfomi multicentrici. Queste sono situazioni che possono dare grandi soddisfazioni.

Al contrario, come già accennato, le più cocenti delusioni arrivano quando viene riferito un paziente in maniera tardiva, magari sottoposto a interventi inadeguati, per i quali con il giusto approccio si sarebbe potuto fare molto. Oppure di fronte a patologie particolarmente difficili e aggressive come l'emangiosarcoma, il più delle volte frustrante in quanto, nonostante magari si riesca a salvare subito la vita al paziente e ad avere un apparente miglioramento, già si sa che nel giro di poco tempo compariranno le metastasi fatali; è anche il caso del sarcoma istiocitario, dell'osteosarcoma (anch'esso altamente metastatico) o del carcinoma squamoso della bocca del gatto (localmente molto invasivo). Tutte queste sono situazioni che portano inevitabilmente ad una prognosi infausta.

SV: Ultimamente si parla molto di immunoterapia: di cosa si tratta?

FV e MS: L'immunoterapia è una nuova fron-



Fabio Valentini (a sinistra) e Michele Sampaolo (a destra) di Oncovet, il servizio di oncologia veterinaria medica e chirurgica che opera sul territorio nazionale.

tera terapeutica che sta prendendo piede. L'obiettivo è quello di istruire il sistema immunitario a riconoscere le cellule tumorali e attaccarle, cosa che l'organismo da solo non riesce a fare in quanto la cellula cancerosa si maschera ed elude la "sorveglianza". Pertanto, attraverso l'immunoterapia sarà possibile "smascherare" le cellule neoplastiche, attaccarle ed eliminarle attraverso l'individuazione degli antigeni di superficie che ne permetteranno il riconoscimento come *non self*. Attualmente è stato creato un vaccino contro il melanoma orale maligno, ma sono al vaglio altre possibilità rivolte contro osteosarcoma e linfoma.

SV: Qual è il beneficio che le chirurgie specialistiche portano all'oncologia?

FV e MS: Sulle chirurgie specialistiche sono stati fatti grossi progressi. Volendo fare qualche esempio possiamo citare l'inserimento di port vascolari che facilitano la somministrazione dei chemioterapici mentre i port pleurici sono utili per migliorare il drenaggio dei versamenti cavitari o favorire una chemioterapia intracavitaria. Gli innovativi Sub permettono di bypassare gli ureteri neoplastici in modo da consentire il deflusso dell'urina dai reni alla vescica. Per quel che riguarda gli osteosarcomi, si stanno facendo passi da gigante grazie alla possibilità di produrre protesi con le stampanti 3D per ricreare porzioni ossee da impiantare laddove prima l'arto doveva essere necessariamente amputato. Poi possiamo citare l'intervento del laser, impiegato prevalentemente per via endoscopica, con il quale si riesce a intervenire su cavità stenotizzate dal tumore e ripristinarne la pervietà: è il caso delle ostruzioni uretrali o delle cavità nasali. La stessa chirurgia mininvasiva trova sempre maggiore applicazione in oncologia grazie alla sua versatilità, e già molti sono gli interventi che si possono eseguire (si pensi alle esplorazioni toracoscopiche con biopsia, la rimozione di lobi polmonari o la surrenalectomia), ma ovviamente servono chirurghi molto preparati e un ottimo strumentario.

SV: Quali sono le nuove frontiere della chemioterapia?

FV e MS: A questo proposito, ci preme sottolineare l'avvento delle terapie a bersaglio molecolare. Si tratta di farmaci "biologici": presidi sintetizzati al fine di andare a bloccare

segue LA PAROLA AGLI SPECIALISTI

i *pathways* che regolano l'attivazione della proliferazione cellulare. Solo di recente si è compreso il meccanismo che consente a una cellula di replicare in maniera incontrollata, e questa conoscenza ci permette di intervenire anche a tale livello. Avendo identificato i *pathways*, e sono tantissimi, possiamo finalmente bloccarli: a quel punto, la cellula cancerosa non ha più quella spinta replicativa e si ferma. Attualmente si tratta per lo più di anticorpi monoclonali in grado di bloccare un determinato recettore sulla membrana cellulare, o di piccole molecole ad attività inibente. Per adesso sono disponibili due prodotti "a bersaglio" (masitinib e toceranib), ma le prospettive future sono molte.

SV: Cosa ci possiamo aspettare, a breve, dall'oncologia del nuovo millennio?

FV e MS: Sicuramente grandi passi avanti sono già stati fatti, ma rispetto alla Medicina umana siamo ancora molto indietro sulle forme di trattamento. Siamo molto bravi a fare diagnosi e stadiazione, anche grazie ad apparecchiature diagnostiche molto avanzate quali Tc e Rm o metodiche di laboratorio quali Parr, citofluorimetria e immunoistochimica, tuttavia sentiamo il bisogno di nuovi strumenti terapeutici. Prendiamo, ad esempio, la radioterapia: attualmente abbiamo pochissimi centri che la eseguono, pertanto risulta essere un trattamento di nicchia sia per costi sia per logistica, ma presto ce ne saranno altri.

SV: Cosa vorreste dire alle nuove generazioni che si affacciano a questo campo specialistico?

FV e MS: L'oncologia è una disciplina con tante responsabilità e richiede molto studio e un aggiornamento costante. È una materia molto ampia che, a differenza di altre branche specialistiche, lavora sulla patologia cellulare e si occupa quindi di tutti gli organi e apparati, pertanto bisogna avere una conoscenza molto più ampia su tutto. Nel suo lavoro l'oncologo non guarda, però, solo alla cellula tumorale bensì all'animale nella sua interezza e deve essere, dunque, prima un medico completo e poi uno specialista.



Foto 4. Linfonodo metastatico a seguito di melanoma orale, in un cane.

un'accurata diagnostica per immagini utilizzando la TC *total body*, importantissima per la stadiazione e per pianificare l'escissione chirurgica, nonché per il rilievo di eventuali metastasi polmonari. In alternativa, come seconda scelta, è possibile eseguire un esame radiografico e un'ecoaddome, metodiche comunque utili, ma meno sensibili. L'esame istologico da biopsia incisionale o da escissione "en bloc" nonché l'immunoistochimica sono fondamentali per la diagnosi e la prognosi, e lo stesso esame istologico per la valutazione dei margini.

La terapia, un'azione sinergica

Da un punto di vista terapeutico, la rimozione della massa ad ampi margini (mandibulectomia, maxillectomia, glossectomia o cheilectomia, a

seconda della localizzazione), quando eseguibile, e dei linfonodi regionali è l'approccio di elezione. Alla chirurgia è possibile associare trattamenti adiuvanti come la radioterapia e la chemioterapia (carboplatino, temozolomide, toceranib). La radioterapia può essere eseguita come unico trattamento per i tumori inoperabili e deve includere anche le aree sede dei linfonodi regionali. Esistono inoltre lavori recenti che utilizzano l'elettrochemioterapia con bleomicina e IL-12 per il trattamento del melanoma orale nel cane. Dal momento che il melanoma esprime anche i recettori COX-2, l'utilizzo di alcuni FANS (ad es. piroxicam) in associazione ad altre terapie adiuvanti sembra essere utile per l'inibizione della neoangiogenesi.

La vera novità degli ultimi anni, visti i moderati risultati ottenibili con altre forme di terapia, è il recente sviluppo di vaccini a DNA che determinano una risposta umorale e cellulomediata diretta contro uno o più TAA (*Tumor Associated Antigen*). L'immunoterapia ha pochissimi effetti collaterali e nessuna tossicità sistemica ed è in grado di raddoppiare la sopravvivenza mediana, fino anche a due anni, se associata alla chirurgia rispetto alla radioterapia, mentre la chemioterapia non sembra modificare sensibilmente l'aspettativa di vita. Una ricerca dell'Istituto zooprofilattico sperimentale delle Venezie, finanziata dal Ministero della Salute, della quale proponiamo una brevissima sintesi, ha permesso di caratterizzare il trascrittoma del melanoma orale del cane, prima e dopo l'adozione di uno specifico approccio terapeutico costituito da radioterapia e terapia adiuvante con temozolomide. Grazie alle analisi molecolari (RNA-seq), correlate con il *follow up* clinico, è stato possibile evidenziare nel tessuto biotipico un set di GDE (geni differenzialmente espressi) che potrebbe essere utilizzato per predire il comportamento biologico del melanoma orale del cane. Altre interessanti possibilità potrebbe assumere, in futuro, il gene codificante per la proteina ribosomiale L4 come biomarcatore ematico¹. ■

Cristiano Papeschi e Linda Sartini

1. <https://www.izsvenezie.it/caratterizzazione-genetica-melanoma-orale-cane/>.

2. www.oncovet.it

Ringraziamenti

Si ringraziano Fabio Valentini e Michele Sampaolo di Oncovet – servizio di oncologia veterinaria medica e chirurgica che opera sul territorio nazionale – per il contributo che hanno fornito alla stesura di questo dossier.