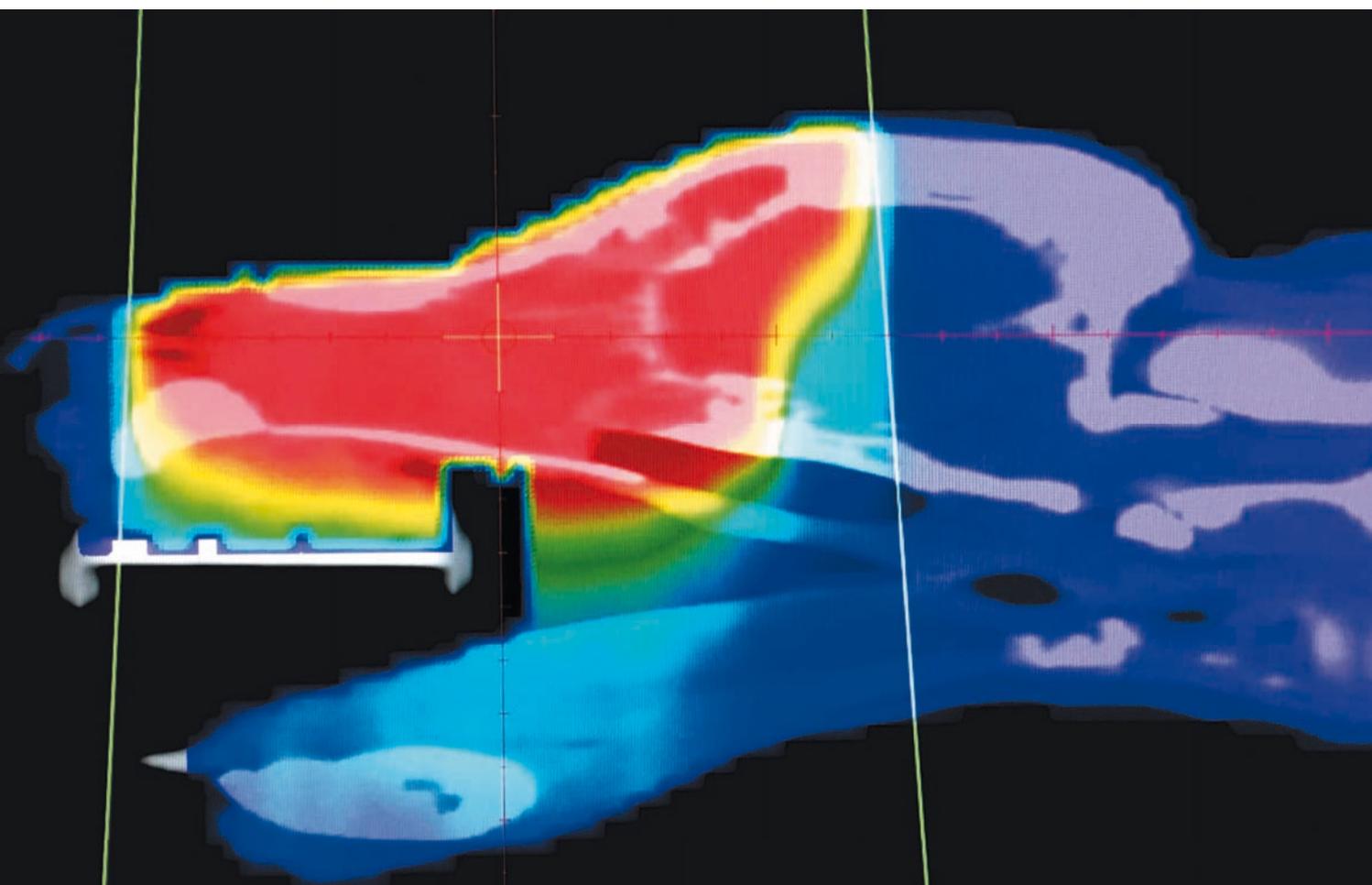


# VETERINARY focus

#26.3  
2016 - \$10/10€

La rivista mondiale del veterinario per animali da compagnia

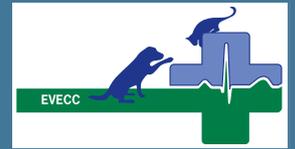


## Oncologia

Terapie mirate per il cancro canino e felino • Sfide specifiche nel paziente oncologico felino • Tumori surrenalici nel cane e nel gatto • Epidemiologia dei mastocitomi canini • I tumori cutanei... Elementi essenziali per il successo della chirurgia • Radioterapia in medicina veterinaria • Guida rapida agli... Acceleratori lineari • Gestione nutrizionale del paziente oncologico

  
ROYAL CANIN®

A Breath of Fresh Air  
...All Things Respiratory



# 16<sup>th</sup> EVECC Congress

Dublin, Ireland

June 22<sup>nd</sup> - 24<sup>th</sup>, 2017

Refresher, advanced & nursing streams  
Labs, abstracts, posters & more

[www.evecc-congress.org](http://www.evecc-congress.org)



**02** **Terapie mirate per il cancro canino e felino**

Heather Gardner e Cheryl London

**09** **Sfide specifiche nel paziente oncologico felino**

Erika Krick

**16** **Tumori surrenalici nel cane e nel gatto**

Carolina Arenas e Michael Herrtage

**24** **Epidemiologia dei mastocitomi canini**

Emi Saito e Silke Kleinhenz

**26** **I tumori cutanei... Elementi essenziali per il successo della chirurgia**

Martin Kessler

**34** **Radioterapia in medicina veterinaria**

Slavomira Necova e Susan North

**40** **Guida rapida agli... Acceleratori lineari**

Lauren Askin

**42** **Gestione nutrizionale del paziente oncologico**

Cailin Heinze



Antichi documenti egiziani offrono uno scorcio affascinante sulla visione della medicina e delle malattie di molti secoli fa e nessuno è più appassionante di quello chiamato "Papiro Edwin Smith". Considerato da tutti come il più antico documento chirurgico conosciuto al mondo, è stato scritto intorno al 1600 a.C. (ha preso il nome dal collezionista che ne fu proprietario) e contiene vari casi clinici, compreso un referto

su un paziente affetto da cancro. Oltre a notare con disappunto che la malattia non può essere trattata o curata, il papiro dimostra che le conoscenze mediche degli antichi Egizi erano parecchio superiori a quelle di Ippocrate, vissuto 1.000 anni più tardi. Fu però il padre greco della medicina a usare per primo la parola *carcinos* (granchio) per descrivere i tumori, mentre il medico Galeno ha successivamente affinato la definizione, applicando il termine *oncos* (tumefazione) a qualsiasi crescita neoplastica (da qui il termine di oncologia) e limitando la parola *carcinos* alle malignità.

Le indagini di Ippocrate furono limitate poiché ai suoi tempi le dissezioni erano proibite; per questa ragione, ha potuto descrivere solo i tumori visibili a occhio nudo, mentre le terapie erano rudimentali e spesso limitate a salassi e lassativi. A poco a poco, si è capito che il cancro poteva svilupparsi in qualsiasi parte del corpo ma le scoperte scientifiche hanno dovuto combattere con miti e superstizioni per molti anni e per secoli sono rimasti in uso trattamenti primitivi. Solo nel 1902, il brillante zoologo Theodor Boveri ha suggerito che certe alterazioni nelle caratteristiche della cellula potessero tradursi nello sviluppo illimitato e sregolato di quest'ultima. Egli ha continuato a fare ipotesi, per esempio che i tumori potevano essere collegati alle radiazioni, a danni fisici o chimici e ha persino predetto l'esistenza di quelli che oggi sono noti come geni oncosoppressori e oncogeni.

Il tempo passa e sebbene il cancro sia ancora associato a molte false credenze e incognite, questa edizione di *Veterinary Focus* aiuta a dissipare il convincimento degli antichi che la malattia non possa essere trattata né curata e spiega come un approccio multidisciplinare, accoppiato a nuove terapie e conoscenze, offra oggi speranza a molti animali da compagnia affetti dal cancro e ai relativi proprietari.

**Ewan McNeill – Caporedattore**

*Veterinary Focus* – Vol 26 n°3 – 2016

**Comitato di redazione**

- Franziska Conrad, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Germania
- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Senior Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Stati Uniti
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Scientific Communications and External Affairs, Royal Canin, Regno Unito
- María Elena Fernández, DVM, Chile
- Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Science and Technical

- Communications Manager, WALTHAM Centre for Pet Nutrition, Regno Unito
- Giulio Giannotti, BSc, Product Manager, Royal Canin, Italia
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Veterinarian Prescribers Marketing Manager, Royal Canin, Francia
- Sally Perea, DVM, Dipl. ACVN, Nutritionist, Royal Canin, Stati Uniti
- Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN, Research Nutritionist, Royal Canin, Francia

- Anne van den Wildenberg, DVM Technical Manager, Royal Canin Olanda
  - Melinda Wood, DVM, MS, Dipl. ACVIM, Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Stati Uniti
- Revisione traduzioni**
- Elisabeth Landes, DVM (tedesco)
  - Noemi Del Castillo, PhD (spagnolo)
  - Giulio Giannotti, BSc (italiano)
  - Matthias Ma, DVM (cinese)
  - Minoru Fukuyama, DVM (giapponese)
  - Boris Shulyak, PhD (ruso)

**Vice editore:**

Buena Media Plus  
Bernardo Gallitelli e Didier Olivreau  
**Indirizzo:** 85, avenue Pierre Grenier  
92100 Boulogne-Billancourt, Francia  
**Telefono:** +33 (0) 1 72 44 62 00

**Caporedattore:** Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

- Segreteria editoriale**
- Laurent Cathalan  
lcathalan@buena-media.fr
  - Alexia Kappelmann

**Grafica**

- Pierre Ménard

**Stampato nell'Unione Europea**  
ISSN 2430-7947  
**Circolazione:** 70.000 copie  
**Deposito legale:** Novembre 2016  
**Copertina:** Lauren Askin

*Veterinary Focus* è pubblicato anche in francese, tedesco, cinese, italiano, polacco, spagnolo, giapponese e russo.

Gli accordi di licenza per gli agenti terapeutici destinati ai piccoli animali variano notevolmente in tutto il mondo. In assenza di una specifica licenza, occorre istituire un'appropriata avvertenza cautelativa prima della somministrazione di qualsiasi farmaco.

Trova i numeri più recenti di *Veterinary Focus* sul sito IMS: [www.ivis.org](http://www.ivis.org).



# Terapie mirate per il cancro canino e felino



## ■ Heather Gardner, DVM

Ohio State University, Columbus OH, Stati Uniti

La Dr.ssa Gardner è veterinario e sta aderendo ad un programma combinato di residenza/PhD in Oncologia Medica nei dipartimenti di Clinica Veterinaria e Bioscienze presso la Ohio State University (OSU). Ha conseguito la laurea in Medicina Veterinaria alla Washington State University nel 2011, prima di completare un internato a rotazione al VCA di Alameda East in Colorado. La Dr.ssa Gardner ha successivamente completato due internati specialistici in Oncologia presso l'University of Florida e in Studi Clinici all'OSU.



## ■ Cheryl London, DVM, PhD, Dipl. ACVIM (Oncologia)

Ohio State University, Columbus OH, Stati Uniti

La Dr.ssa London ricopre attualmente la cattedra Thekla R. e Donald B. Shackelford, in Medicina Canina all'OSU College of Veterinary Medicine. Inoltre è direttore del Clinical Trials Office presso lo stesso College e direttore del dipartimento di Translational Therapeutics presso il Center for Clinical and Translational Sciences, OSU College of Medicine. Prima di trasferirsi all'Ohio State University nel 2005, era assistant professor presso il dipartimento di Scienze Chirurgiche e Radiologiche presso l'University of California Davis. La Dr.ssa London ha conseguito il DVM presso la Tufts University, ha completato la residenza in Oncologia Medica presso l'University of Wisconsin-Madison e il PhD presso la Harvard University, dove è stata anche postdoctoral fellow presso il dipartimento di Patologia. I suoi interessi di ricerca principali sono le terapie oncologiche mirate e l'oncologia traslazionale/comparata.

## PUNTI CHIAVE

- Il cancro è principalmente una malattia genetica e le alterazioni delle cellule tumorali che causano disregolazione proteica sono i bersagli per l'intervento terapeutico.
- Inibitori di piccole molecole e anticorpi monoclonali sono i due approcci clinici più comunemente utilizzati per bloccare i processi cellulari necessari per la crescita e la sopravvivenza.
- L'obiettivo delle terapie mirate è inibire le vie di segnalazione cellulare cruciali o rafforzare i meccanismi effettori immunitari.
- Ulteriori analisi dei driver molecolari nelle cellule tumorali, contribuiranno allo sviluppo di nuovi agenti mirati sia in medicina umana che veterinaria.

## ■ Introduzione

I miglioramenti nella nostra comprensione delle caratteristiche molecolari e immunologiche distintive delle cellule tumorali negli ultimi venti anni hanno portato allo sviluppo di numerose terapie antitumorali innovative, che sono culminate in una svolta decisiva per quanto riguarda l'approccio fondamentale al trattamento del cancro. Per esempio, puntare alla dipendenza del tumore dalle vie di segnalazione per la crescita e le metastasi, ha portato a sostanziali miglioramenti nelle terapie antitumorali indipendentemente dal tipo e dall'istologia del tumore. La disregolazione di una classe di proteine cellulari, note come chinasi, è stata identificata come un driver molecolare importante di molti tumori e puntare a queste chinasi ha rivoluzionato il trattamento di molti cancri nell'uomo e negli animali. Un altro obiettivo importante per la terapia che ha generato un impatto sostanziale sull'esito nei pazienti umani con cancro è il sistema immunitario; per esempio, con gli anticorpi monoclonali in grado di compromettere la tolleranza immunitaria con conseguenti risposte antitumorali drammatiche; tuttavia, l'immunoterapia non verrà affrontata in questa rassegna. Comprendere il ruolo delle terapie mirate sia in oncologia umana che veterinaria e le complessità che sono

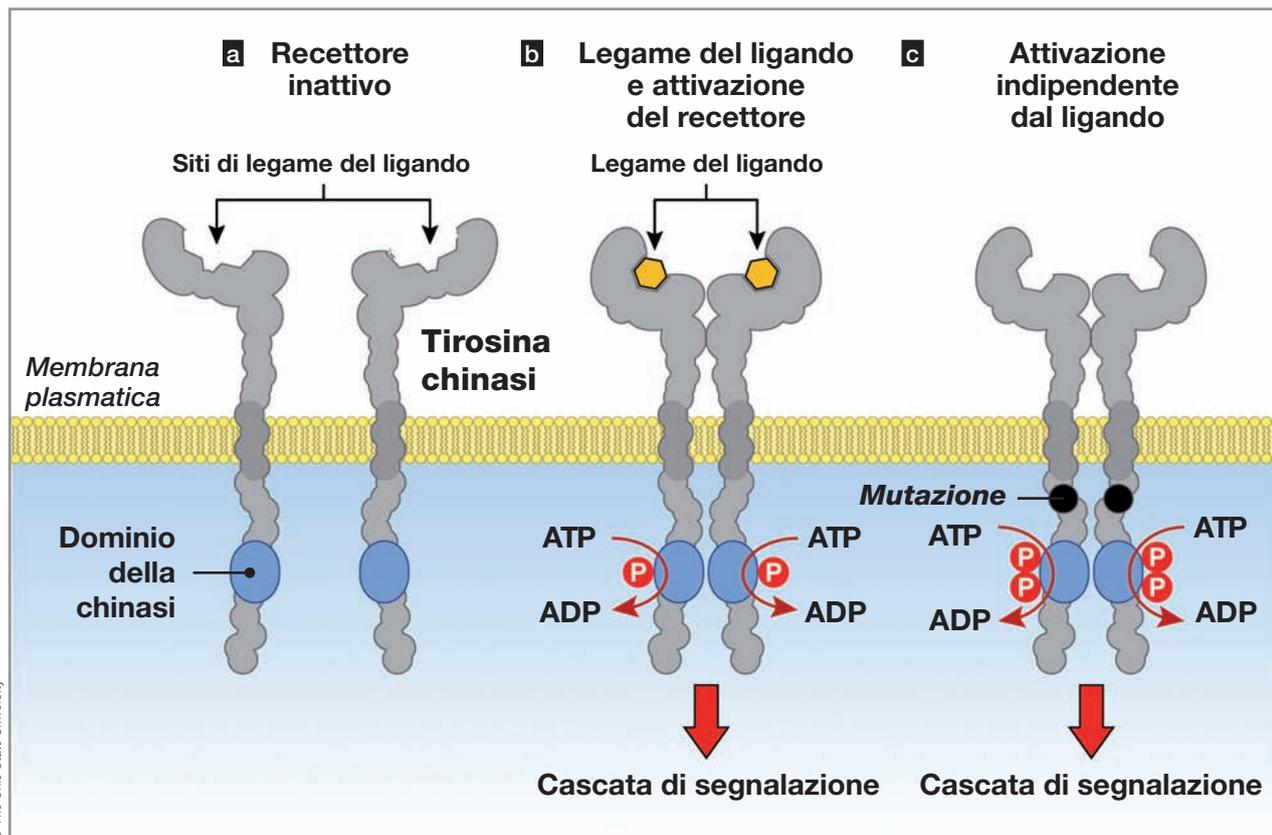
alla base delle risposte terapeutiche, è di primaria importanza per continuare a integrare tali terapie in piani completi di trattamento antitumorale. Questo articolo prende in esame il concetto di inibitori di piccole molecole e il loro potenziale per trattare i cancro dei piccoli animali.

## ■ Disregolazione della chinasi nel cancro

Le chinasi sono proteine che regolano le vie di segnalazione cruciali per i processi cellulari, come la crescita, la sopravvivenza e la differenziazione. Queste promuovono la trasduzione del segnale all'interno della cellula legandosi all'ATP e catalizzando il trasferimento dei gruppi fosfato dall'ATP ai residui amminoacidici bersaglio (serina, treonina o tirosina) (1). Le chinasi si trovano sulla superficie delle cellule (recettore tirosin-chinasi, RTK), nel citoplasma e nel nucleo. Tipicamente, la segnalazione viene avviata quando un fattore di crescita (ligando) si lega a una chinasi sulla superficie cellulare, creando una cascata di effetti a valle che influenzano in definitiva l'espressione genica (1). La disregolazione della chinasi è un meccanismo importante utilizzato dalle cellule tumorali per promuovere

la crescita incontrollata e la sopravvivenza ed è quindi un obiettivo terapeutico interessante. Nelle cellule tumorali sono stati identificati meccanismi multipli di disfunzione della chinasi, incluse mutazioni, traslocazioni cromosomiche, sovraespressione genica e co-espressione del fattore di crescita e del recettore chinasi ("ciclo autocrino"), che producono tutti l'attivazione continua della chinasi (Figura 1). Ad esempio, mutazioni consistenti in duplicazioni tandem interne e mutazioni puntiformi nel recettore tirosin-chinasi Kit<sup>1</sup> sono state identificate in circa il 30% dei mastocitomi (MCT) canini, causando così l'attivazione costitutiva della chinasi in assenza di un legante il fattore di crescita e promuovendo in tal modo la crescita incontrollata e la sopravvivenza delle cellule tumorali. Allo stesso modo, mutazioni puntiformi sono state trovate in KIT<sup>2</sup> negli MCT felini, con conseguente attivazione della proteina (2). Più di recente, sono state identificate mutazioni puntiformi attivanti nella chinasi citoplasmatica BRAF in oltre l'80% di campioni valutati di carcinoma a cellule transizionali (3). Mutazioni BRAF identiche si trovano nel melanoma umano, cancro della tiroide e cancro del colon ed è noto che queste contribuiscono alla crescita tumorale.

**Figura 1.** Segnalazione del recettore della tirosina chinasi. I recettori tirosina chinasi sono in stato inattivo come monomeri a livello della membrana plasmatica (a). Il legame al ligando induce la dimerizzazione, l'autofosforilazione e la segnalazione a valle del recettore (b). Le mutazioni attivanti nella chinasi producono l'autofosforilazione costitutiva del recettore in assenza di legame del ligando, disregolando la segnalazione a valle e promuovendo la crescita incontrollata e la sopravvivenza delle cellule tumorali (c).



I progressi nella comprensione delle vie di segnalazione aberranti nelle cellule tumorali hanno aiutato nel riconoscimento delle chinasi cardine che sono driver oncogenici chiave e quindi candidati promettenti per l'intervento terapeutico. Distinguere queste alterazioni fondamentali nelle vie di segnalazione dei tumori ha portato allo sviluppo di numerosi inibitori di piccole molecole nella medicina umana. Anche se questo approccio è stato applicato solo di recente alla medicina veterinaria, ha avuto un impatto sulle modalità di trattamento del cancro sia nei cani che nei gatti.

## ■ Inibitori di piccole molecole nel cancro canino

### Toceranib fosfato

Toceranib fosfato è un inibitore di piccole molecole biodisponibile per via orale che blocca la segnalazione del recettore tirosin-chinasi VEGFR2, PDGFR $\alpha/\beta$ , Kit, Flt3 e CSF1R. Ha un'attività significativa contro i MCT che possiedono mutazioni attivanti di *KIT*, grazie alla sua capacità di bloccare la segnalazione di Kit. Tuttavia, è stato inizialmente sviluppato come agente antiangiogenico grazie alla sua capacità di inibire VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, recettore del fattore di crescita vascolare endoteliale) e PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor, recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine), fornendo così un'attività più ampia contro diversi tumori solidi come il carcinoma della tiroide e l'adenocarcinoma delle ghiandole apocrine dei sacchi anali.

Uno studio clinico iniziale in Fase I su toceranib ha incluso 57 cani con una varietà di cancro diversi (4). L'attività biologica complessiva in questo studio era del 54% (6 risposte complete [CR], 10 risposte parziali [PR] e 15 con malattia stabile [SD]), con i tassi di risposta massimi osservati nei cani con MCT che porta mutazioni di *KIT*. Successivamente, uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in cani con MCT di grado 2 e 3 non asportabili, ha dimostrato attività elevate per la monoterapia (cioè la somministrazione di un solo agente terapeutico), con un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 42,8% (21 CR, 41 PR) (5). Altri 16 cani hanno avuto SD, per cui il 60% dei cani in studio ha

sperimentato un beneficio clinico grazie a toceranib. In linea con il dato che le mutazioni di *KIT* siano un driver dell'MCT canino, le risposte erano due volte più elevate nei cani con mutazioni di *KIT* rispetto a quelli privi di tali mutazioni.

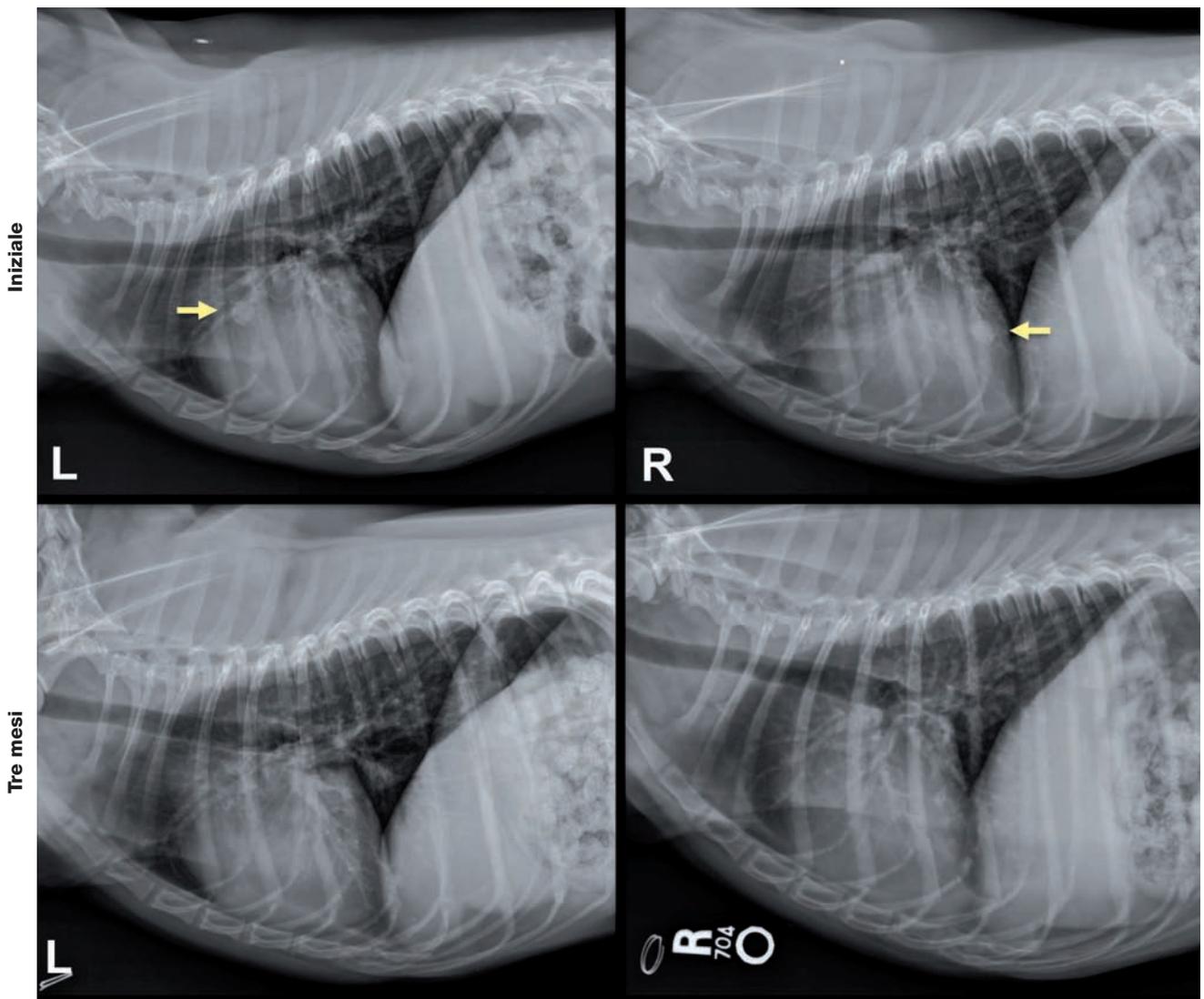
Toceranib viene ora utilizzato per il trattamento di vari tumori solidi nei cani. Un'analisi retrospettiva ha mostrato un beneficio clinico (DS + CR + PR) nel 74% dei cani (6). Le istologie tumorali che rispondevano a toceranib hanno incluso l'adenocarcinoma delle ghiandole apocrine dei sacchi anali (28/32), l'osteosarcoma metastatico (11/23), il carcinoma della tiroide (12/15), il carcinoma della testa e del collo (7/8) e il carcinoma del naso (5/7) (**Figura 2**). Ciò è significativo se si considera che il tasso di risposta della chemioterapia citotossica tradizionale per la neoplasia metastatica è generalmente inferiore al 20% e di breve durata. Sono in corso ricerche per determinare il ruolo dei target di toceranib in diverse istologie tumorali, nonché identificare i biomarcatori della risposta alla terapia. Per esempio, sebbene PDGFR $\alpha/\beta$  e VEGFR2 siano espressi nell'adenocarcinoma dei sacchi anali e nel carcinoma della tiroide, non sembrano essere tassativamente attivati ed è quindi improbabile che, nel caso di questi cancro, siano target per toceranib (7).

Toceranib è stato valutato principalmente in un contesto di malattia macroscopica ma si ritiene che i tassi di risposta in questo contesto riflettano la possibile attività a livello microscopico nella malattia metastatica. Tuttavia, due studi recenti non hanno trovato alcuna evidenza di beneficio clinico utilizzando questo approccio. È stato condotto uno studio clinico in cani con osteosarcoma (OSA) degli arti e tutti i soggetti sono stati sottoposti ad amputazione e chemioterapia con carboplatino, quindi randomizzati a ricevere toceranib/piroxicam/ciclofosfamide oppure piroxicam/ciclofosfamide. L'intervallo libero da malattia (DFI, Disease-Free Interval) mediano nei cani di controllo e nei cani trattati con toceranib era di 215 e 233 giorni, rispettivamente ( $p = 0,274$ ); la sopravvivenza globale (OS, Overall Survival) mediana nei cani di controllo e nei cani trattati con toceranib era di 242 e 318 giorni, rispettivamente ( $p = 0,08$ ). Il tasso di sopravvivenza a un anno nei cani di controllo era

### Definizioni tipiche dei termini comuni\*.

Intervallo libero da malattia (DFI)	Il periodo di tempo che intercorre tra l'inizio del trattamento e la progressione della malattia
Sopravvivenza globale (OS)	Il periodo di tempo dalla data della diagnosi fino alla morte
Dose massima tollerata (MTD)	La massima dose di un farmaco che non produce effetti indesiderati inaccettabili
Tempo alla progressione (TTP)	Il periodo di tempo dalla prima data del trattamento fino alla data di progressione della malattia

\*Si noti che diversi studi potrebbero definire questi termini in modi diversi, per cui il lettore deve consultare ogni studio per la definizione specifica.



© The Ohio State University

**Figura 2.** Risposta alla terapia con toceranib in un cane meticcio con carcinoma metastatico della tiroide. Radiografie toraciche laterali che dimostrano i noduli metastatici polmonari (freccie) prima del trattamento e tre mesi dopo l'inizio della terapia con toceranib.

del 35% rispetto al 38% dei cani trattati con toceranib (8). La conclusione è stata che l'aggiunta di toceranib alla terapia metronomica con piroxicam e ciclofosfamide dopo amputazione e chemioterapia con carboplatino non ha migliorato il DFI mediano, l'OS o il tasso di sopravvivenza a un anno nei cani con OSA, né ha migliorato questi endpoint rispetto al solo carboplatino. Analogamente, uno studio clinico che valutava l'impatto di toceranib in cani con emangiosarcoma splenico dopo splenectomia e chemioterapia con doxorubicina non ha riscontrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza dopo l'aggiunta di toceranib (9).

Inoltre, toceranib è stato valutato in combinazione con altre terapie per il trattamento dei tumori canini. Uno studio di Fase I è stato condotto su cani con tumori (diversi dal

mastocitoma) per stabilire la sicurezza delle cosomministrazione di toceranib e piroxicam (10). La dose è stata aumentata gradualmente fino a raggiungere il dosaggio di toceranib secondo le istruzioni dell'etichetta approvata e il dosaggio standard di piroxicam, senza notare alcun aumento nella frequenza degli effetti indesiderati dose-limitanti che avrebbero richiesto l'interruzione della terapia. Inoltre, durante lo studio clinico sono state osservate diverse risposte antitumorali. Sebbene la combinazione dei dosaggi standard di entrambi i farmaci sia risultata generalmente sicura, i cani non sono stati monitorati per valutare l'eventuale comparsa di effetti indesiderati gastrointestinali dopo diversi mesi di somministrazione ma la conclusione è stata che piroxicam e toceranib possano essere somministrati a giorni alterni per contribuire a mitigare il rischio di tossicità

(cioè piroxicam il Giorno 1, toceranib il Giorno 2, piroxicam il Giorno 3 giorno, e così via).

La combinazione di toceranib con chemioterapici standard somministrati alla dose massima tollerata (MTD, Maximum Tolerated Dose) richiede spesso la riduzione della dose a causa della neutropenia. Uno studio di Fase I su vinblastina e toceranib nell'MCT canino ha determinato che la MTD è pari a 1,6 mg/m<sup>2</sup> per vinblastina e 3,25 mg/kg ogni 48 ore per toceranib (11). La tossicità dose-limitante (DLT, Dose-Limiting Toxicity) di questa combinazione era la neutropenia, suggerendo la sensibilizzazione del compartimento mieloidale. Nonostante una riduzione del 50% nell'intensità di dose per vinblastina, l'ORR è stato del 71%, suggerendo un'attività additiva o sinergica. Analogamente, la DLT relativa alla somministrazione simultanea di lomustina e toceranib è la neutropenia, con una MTD documentata di lomustina pari a 50 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane, quando somministrata in combinazione con toceranib (12). Pur non essendo un obiettivo primario di questo studio, sono state osservate risposte oggettive (38,4%) nelle malignità ematologiche multiple e nei tumori solidi. Più recentemente la terapia intermittente con toceranib (somministrato nei Giorni 1, 3 e 5 di un ciclo da 21 giorni) in combinazione con lomustina alla dose di 50 mg/m<sup>2</sup> somministrata il Giorno 3 di ogni ciclo, ha mostrato un ORR del 46% (4 CR, 15 PR) in un caso di MCT non asportabile (13). Come in altri studi su terapie combinate, la DLT è stata la neutropenia.

Toceranib è stato inoltre valutato in combinazione con la radioterapia in cani con MCT non asportabile (14). Toceranib è stato somministrato alla dose di 2,75 mg/kg nei giorni di Lunedì, Mercoledì e Venerdì, in combinazione con omeprazolo, difenidramina e prednisone (1 mg/kg ogni 24 ore) per 1 settimana, quindi è iniziata una radioterapia grossolanamente frazionata (4 frazioni da 6 Gy ogni 7 giorni). L'ORR era del 76,4% (CR 58,8%, PR 17,6%) e non è stato raggiunto il tempo di sopravvivenza mediano (MST, Median Survival Time) complessivo. È importante sottolineare che gli effetti indesiderati della radioterapia non sono stati potenziati con questo protocollo. Un altro studio clinico ha analizzato l'attività biologica di toceranib combinato con la radioterapia in un carcinoma del naso. In questo studio, i cani che avevano ricevuto la sola radioterapia avevano un tempo di sopravvivenza mediano di 371 giorni rispetto ai 615 giorni dei soggetti che avevano ricevuto toceranib; ciò suggerisce che la terapia combinata fornisca un vantaggio per i cani affetti da questo tumore (15).

### Masitinib mesilato

Masitinib è un inibitore di piccole molecole che blocca Kit, PDGFR e la chinasi citoplasmatica Lyn. L'attività biologica di masitinib è stata dimostrata in uno studio clinico di Fase III, controllato con placebo, in doppio cieco, randomizzato, su 202 cani con MCT non asportabile di Grado 2 e 3 (16). Sebbene

non siano stati osservati aumenti significativi nei tassi di risposta dei cani con e senza mutazioni *KIT* dopo la somministrazione di masitinib rispetto al placebo, il tempo alla progressione (TTP, Time To Progression) era significativamente aumentato nei cani trattati con masitinib (118 giorni contro 75 giorni). Inoltre, uno studio successivo su 139 cani con MCT non asportabile di Grado 2 e 3 ha dimostrato che il controllo della malattia a lungo termine era significativamente migliore nei cani trattati con masitinib, con il 36% degli animali trattati ancora vivi a 2 anni, rispetto al 15% dei cani che non avevano ricevuto masitinib (17). È stato inoltre segnalato che il farmaco agisce contro il linfoma a cellule T nei cani, anche se ad oggi sono pochi i dati pubblicati riguardo alla sua efficacia.

### Imatinib mesilato

Imatinib è un inibitore di piccole molecole con attività contro Bcr-Abl, Kit e PDGFR. Imatinib è stato sviluppato per trattare la leucemia mieloide cronica (LMC, Chronic Myelogenous Leukemia) nell'uomo, con tassi di risposta riportati fino al 90% (18) e viene utilizzato off-label in medicina veterinaria; anche se non è stato valutato in studi clinici prospettici, attività antitumorale è stata dimostrata sia nei cani che nei gatti. Dopo la terapia con imatinib nell'MCT canino (con e senza mutazioni di *KIT*) sono state osservate risposte obiettive; in uno studio, 10/21 cani con MCT trattati con imatinib hanno avuto una riduzione dei tumori e tutti i cani che avevano duplicazioni tandem interne di *KIT* hanno mostrato una risposta (CR 4, PR 1) (19). Inoltre, un cane con un tumore non asportabile dello stroma gastrointestinale che porta una mutazione dell'esone 11 di *KIT*, ha risposto a imatinib (20).

Sulla base dell'uso riportato di imatinib nel cane e nel gatto, è probabile che le risposte cliniche siano più fortemente associate con lo stato della mutazione di *KIT*. Tuttavia, sono anche state osservate risposte con mutazione assente, suggerendo altri meccanismi di disregolazione della chinasi. Ad esempio, sono state documentate mutazioni in PDGFR $\alpha/\beta$  in casi di mastocitosi sistemica responsiva a imatinib e di tumori dello stroma gastrointestinale, in assenza di mutazioni di *KIT* concomitanti (21,22).

### ■ Inibitori di piccole molecole nel cancro felino

La disregolazione della chinasi è mal definita nei cancri felini, anche se sono state dimostrate mutazioni di *KIT* nell'MCT felino (2,23). Solo pochi studi hanno valutato l'efficacia degli inibitori di piccole molecole nei gatti affetti da cancro. È stato condotto uno studio retrospettivo per valutare l'attività di toceranib in gatti con carcinoma squamocellulare orale. Sono stati inclusi quarantasei gatti; 23 avevano ricevuto il trattamento con toceranib (Gruppo 1) mentre 23 non avevano ricevuto il trattamento (Gruppo 2). Il tasso di risposta biologica complessiva del Gruppo 1 è stato del 56,5%. Il

tempo di sopravvivenza mediano dei gatti trattati con toceranib era significativamente più lungo e pari a 123 giorni rispetto ai 45 giorni nei gatti non trattati ( $p = 0,01$ ). I gatti che avevano raggiunto un risultato di malattia stabile o migliore dopo la terapia con toceranib, mostravano una sopravvivenza libera da progressione ( $P < 0,0001$ ) e una sopravvivenza mediana ( $P = 0,0042$ ) significativamente più lunghe rispetto ai soggetti con malattia progressiva trattati con toceranib (24). Al contrario, uno studio sulla valutazione di toceranib in gatti con sarcoma nel sito di iniezione (ISS, Injection Site Sarcoma) non ha dimostrato alcuna risposta clinica, sebbene il farmaco fosse ben tollerato (25).

Il profilo di sicurezza di masitinib è stato valutato in uno studio di Fase I condotto su gatti sani (26). Nella seconda settimana di somministrazione sono state inoltre osservate proteinuria reversibile (2/20 gatti) e neutropenia (3/20 gatti) e perdita di peso. Uno studio clinico in Fase I su imatinib in 9 gatti con diversi tumori solidi ha determinato che potrebbe essere somministrato con sicurezza alla dose di 10 mg/kg ogni 24 ore, con la tossicità gastrointestinale lieve come evento avverso principale (27). L'attività di imatinib è stata segnalata in gatti con MCT e mutazioni dell'esone 8 o 9 di *KIT* e uno studio ha dimostrato risposte obiettive in 7/8 gatti (2,23).

In tessuti felini con ISS è stata identificata una forte colorazione di PDGFR, mentre dopo l'esposizione a PDGF è stata dimostrata la fosforilazione di PDGF $\beta$  in linee cellulari di ISS feline (28). La fosforilazione di PDGFR in linee cellulari di ISS feline è stata inibita da masitinib (29). Uno studio clinico in Fase I ha dimostrato la stabilizzazione della malattia con imatinib in quattro gatti con ISS (27). Anche se non sono state identificate mutazioni driver nell'ISS felino, imatinib inibisce la segnalazione di PDGF/PDGFR nell'ISS felino e la crescita tumorale in un modello di xenotrapianto murino della malattia, sostenendo l'idea che possa essere un target terapeutico pertinente (28). In definitiva, sono necessarie ulteriori ricerche per definire con maggiore precisione il ruolo degli inibitori della chinasi nei cancri felini.

## ■ Approccio alla terapia

Nonostante la natura mirata di molti inibitori della chinasi, la finestra terapeutica di questi farmaci è stretta e si possono avere tossicità se i pazienti non vengono attentamente monitorati e valutati prima di iniziare la terapia. Inoltre, gli effetti indesiderati possono essere aggravati da comorbidità correlate alla malattia, per cui la gestione e la prevenzione degli effetti indesiderati sono componenti fondamentali della terapia.

Toceranib ha un profilo degli eventi avversi significativo alla dose raccomandata di 3,25 mg/kg a giorni alterni. Diversi studi hanno mostrato che dosi inferiori sono associate a un beneficio clinico significativo e un'esposizione al farmaco

adeguata, nonché un profilo di sicurezza migliorato e tutto ciò consente un dosaggio più continuativo senza la necessità di interrompere il farmaco (4,6,30). Quando toceranib era somministrato a dosi di 2,4-2,9 mg/kg ogni 48 ore, le principali tossicità cliniche osservate erano eventi avversi gastrointestinali, ematologici e muscoloscheletrici di basso grado, che sono stati prontamente gestiti con medicinali concomitanti (30). Sulla base di questo studio, la raccomandazione corrente per il dosaggio di toceranib è di somministrare 2,5-2,75 mg/kg a giorni alterni o programmando le dosi nei giorni di Lunedì, Mercoledì e Venerdì.

Le tossicità cliniche segnalate sia con toceranib che con masitinib includono tossicità gastrointestinale (GI) (anoressia, vomito, diarrea), tossicità renale (PLN, Protein Losing Nephropathy cioè nefropatia proteino-disperdente), ipertensione e, meno spesso, epatotossicità, dolore muscolare e pancreatite. Sebbene la tossicità GI secondaria alla terapia con inibitori della chinasi sia facilmente gestibile, è importante intervenire precocemente. Un inibitore della pompa protonica come l'omeprazolo può essere usato in combinazione con toceranib, poiché aiuta a prevenire l'irritazione/ulcerazione GI. Casi lievi di anoressia e diarrea possono essere trattati rispettivamente con antiemetici (maropitant, ondansetron), prednisone e antidiarroici (metronidazolo, probiotici, loperamide), rispettivamente. In caso di qualsiasi tossicità gastrointestinale di Grado 2 si raccomanda la temporanea interruzione del farmaco con conseguente riavvio della terapia con una dose più bassa.

Nel cane è stata segnalata epatotossicità dopo la somministrazione sperimentale di imatinib a dosi molto elevate (100 mg/kg) e sporadicamente a dosi terapeutiche (10 mg/kg) (31). È stata anche segnalata un'epatotossicità associata alla somministrazione di toceranib che è generalmente sensibile all'interruzione temporanea del farmaco e alla somministrazione di epatoprotettivi (SAMe più silimarina). È generalmente raccomandato il riavvio della terapia dopo aver modificato il dosaggio e/o il programma.

L'incidenza della PLN è scarsamente definita in letteratura veterinaria ma può essere riconosciuta come una sequela relativamente frequente della somministrazione di inibitori della chinasi, ora che i pazienti vengono monitorati più strettamente per questo effetto indesiderato e tuttavia la causa rimane sconosciuta. Con la somministrazione di masitinib sono stati segnalati grave perdita proteica (albumina, globulina) e versamento bicavitario che richiedono l'interruzione del farmaco. Imatinib è generalmente ben tollerato, anche se è stato segnalato un caso di PLN in un gatto con sindrome ipereosinofila trattato con 9,6 mg/kg/die (32). L'ipertensione è stata segnalata anche dopo la somministrazione di toceranib nei cani, anche se l'incidenza reale non è nota. Per la

PLN toceranib-indotta viene solitamente istituita una terapia con ACE-inibitori, in concomitanza con l'interruzione del farmaco. La durata d'interruzione del farmaco dipende dallo stato di salute dell'animale ma per quanto possibile i segni clinici avversi devono essere scomparsi prima di riavviare toceranib. Il riavvio del farmaco giustifica l'attento monitoraggio del rapporto proteine urinarie/creatinina per garantire che la PLN non peggiori. In concomitanza con la PLN si osserva spesso ipertensione e questa tossicità viene spesso trattata con amlodipina.

## ■ Conclusioni

Studi sugli inibitori di piccole molecole vengono rigorosamente portati avanti in oncologia veterinaria e umana e gli straordinari successi iniziali hanno accelerato notevolmente la determinazione a definire le complessità che guidano i processi neoplastici. È probabile che la maggior parte di questi si farà strada in medicina veterinaria, fornendo una nuova sostanziale risorsa che alla fine avrà un impatto sul successo del trattamento di molti cani e gatti con cancro.

<sup>1,2</sup> Kit<sup>1</sup> è il recettore tirosin-chinasi codificato dal gene *KIT*<sup>2</sup>.

## Riferimenti

- Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010;141(7):1117-1134.
- Isotani M, Yamada O, Lachowicz JL, et al. Mutations in the fifth immunoglobulin-like domain of Kit are common and potentially sensitive to imatinib mesylate in feline mast cell tumours. *Br J Haematol* 2010;148(1):144-153.
- Decker B, Parker HG, Dhawan D, et al. Homologous mutation to human BRAF V600E is common in naturally occurring canine bladder cancer – evidence for a relevant model system and urine-based diagnostic test. *Mol Cancer Res* 2015;13(6):993-1002.
- London CA, Hannah AL, Zadovskaya R, et al. Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clin Cancer Res* 2003;9(7):2755-2768.
- London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, et al. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res* 2009;15(11):3856-3865.
- London C, Mathie T, Stingle N, et al. Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia<sup>®</sup>) in solid tumours. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):194-205.
- Urie BK, Russell DS, Kisseberth WC, et al. Evaluation of expression and function of vascular endothelial growth factor receptor 2, platelet derived growth factor receptors-alpha and -beta, KIT, and RET in canine apocrine gland anal sac adenocarcinoma and thyroid carcinoma. *BMC Vet Res* 2012;8(1):67.
- London CA, Gardner HL, Mathie T, et al. Impact of toceranib/ piroxicam/ cyclophosphamide maintenance therapy on outcome of dogs with appendicular osteosarcoma following amputation and carboplatin chemotherapy: a multi-institutional study. Bouvard D (ed). *PLoS ONE* 2015;10(4):e0124889.
- Gardner HL, London CA, Portela RA, et al. Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Vet Res* 2015;11(1):131.
- Chon E, McCartan L, Kubicek LN, et al. Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia<sup>®</sup>) and piroxicam in tumour-bearing dogs (excluding mast cell tumours): a phase 1 dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):184-193.
- Robat C, London C, Bunting L, et al. Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia<sup>®</sup>) in dogs: a phase I dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):174-183.
- Pan X, Tsimbas K, Kurzman ID, et al. Safety evaluation of combination CCNU and continuous toceranib phosphate (Palladia<sup>®</sup>) in tumour-bearing dogs: a phase 1 dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2016;14(2):202-209.
- Burton JH, Venable RO, Vail DM, et al. Pulse administered toceranib phosphate plus lomustine for treatment of unresectable mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med* 2015;29(4):1098-1104.
- Carlsten KS, London CA, Haney S, et al. Multicenter prospective trial of hypofractionated radiation treatment, toceranib, and prednisone for measurable canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2012;26(1):135-141.
- Ehling T, Klein M, Smith L, et al. A multi-center VRTOG study examining the efficacy of toceranib phosphate (Palladia<sup>®</sup>) as a primary and/or adjuvant agent in the treatment of canine nasal carcinoma [Abstract]. *Vet Cancer Soc* 2014;10:9-11.
- Hahn KA, Oglivie G, Rusk T, et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2008;22(6):1301-1309.
- Hahn KA, Legendre AM, Shaw NG, et al. Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with non-resectable mast cell tumors. *Am J Vet Res* 2010;71(11):1354-1361.
- O'Brien SG, Guillhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.
- Isotani M, Ishida N, Tominaga M, et al. Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med* 2008;22(4):985-988.
- Kobayashi M, Kuroki S, Ito K, et al. Imatinib-associated tumour response in a dog with a non-resectable gastrointestinal stromal tumour harbouring a c-kit exon 11 deletion mutation. *Vet J* 2013;198(1):271-274.
- Pardnani A, Ketterling RP, Brockman SR, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;102(9):3093-3096.
- Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):91-102.
- Isotani M, Tamura K, Yagihara H, et al. Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;114(1-2):168-172.
- Wiles V, Hohenhaus A, Lamb K, et al. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia<sup>®</sup>) in cats with oral squamous cell carcinoma. *J Feline Med Surg* 2016. (epub ahead of print)
- Holtermann N, Kiupel M, Hirschberger J. The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma: efficacy and side effects. *Vet Comp Oncol* 2016 (epub ahead of print).
- Daly M, Sheppard S, Cohen N, et al. Safety of masitinib mesylate in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2011;25(2):297-302.
- Lachowicz JL, Post GS, Brodsky E. A phase 1 clinical trial evaluating imatinib mesylate (Gleevec) in tumor-bearing cats. *J Vet Intern Med* 2005;19(6):860-864.
- Katayama R, Huelsmeyer MK, Marr AK, et al. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemo Pharma* 2004;54(1):25-33.
- Lawrence J, Saba C, Gogal R Jr, et al. Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Vet Comp Oncol* 2011;10(2):143-154.
- Bernabe LF, Portela R, Nguyen S, et al. Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. *BMC Vet Res* 2013;9(1):190.
- Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000;105(1):3-7.
- Backlund B, Cianciolo RE, Cook AK, et al. Minimal change glomerulopathy in a cat. *J Feline Med Surg* 2011;13(4):291-295.

# Sfide specifiche nel paziente oncologico felino



## ■ Erika Krick, VMD, Dipl. ACVIM (Oncologia)

University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine, Philadelphia, Stati Uniti

La Dr.ssa Krick si è laureata presso l'University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine, quindi ha completato un internato a rotazione in Medicina e Chirurgia dei Piccoli Animali e una residenza in Oncologia Medica presso la medesima facoltà prima di entrarvi nel 2009. Attualmente è assistant professor di Oncologia e direttore del dipartimento di Oncologia; le sue ricerche sono focalizzate sul linfoma felino e la cachessia neoplastica, mentre i suoi interessi didattici primari sono l'oncologia clinica e le tecniche di comunicazione.

## ■ Introduzione

Il trattamento del cancro canino e felino è in aumento, sia nelle cliniche specialistiche, sia nelle strutture sanitarie di base. Ad esempio, un sondaggio sulle strutture veterinarie del Regno Unito ha mostrato che il 70,8% aveva somministrato una terapia citotossica nell'anno precedente, mentre il 39,6% aveva inviato il paziente a un'altra struttura per ricevere tale trattamento (1). I farmaci più comunemente prescritti erano ciclofosfamide (92,4% delle strutture) e vincristina (89,6%), seguiti da clorambucile

(42,8%) e doxorubicina (30,1%), e data la frequenza del linfoma negli animali, non è sorprendente che questi siano i farmaci prescritti più spesso.

Rispetto agli altri animali domestici e all'uomo, i gatti sono unici in molti modi: sono carnivori obbligati, sono predatori, molti hanno una notevole somiglianza ai loro parenti più grandi e selvatici, sia in termini di aspetto che di comportamento e quasi sempre la loro taglia corporea cambia relativamente poco tra una razza e l'altra. Anche i loro tumori sono unici e occorre tenerne conto nella valutazione delle opzioni di trattamento. Un esempio è il linfoma felino, che può manifestarsi in diverse forme; a differenza di altre specie, i gatti sviluppano raramente un linfoma multicentrico ma sviluppano spesso la forma intestinale della malattia. Le opzioni di trattamento e le aspettative prognostiche variano a seconda del tipo di linfoma. Altri esempi sono l'osteosarcoma degli arti, che metastatizza raramente nel gatto (a differenza del cane) e la mastocitosi della milza, che è abbastanza trattabile. Tuttavia, questo articolo non si concentra su specifici tipi di cancro felino ma esamina piuttosto le sfide che possono sorgere nel trattamento di un gatto affetto da cancro.

## PUNTI CHIAVE

- **Molti casi di cancro nei gatti si differenziano dagli analoghi tumori di altre specie in termini di comportamento clinico, raccomandazioni per il trattamento e prognosi. L'approccio alla neoplasia felina deve quindi basarsi sui dati peculiari della specie.**
- **Comunicare con chiarezza le opzioni di trattamento e la loro fattibilità al proprietario e gestire con cautela le aspettative di quest'ultimo, si traduce in una maggiore aderenza alle raccomandazioni cliniche.**
- **I gatti con linfoma sono spesso malati al momento della diagnosi e mantenere una buona qualità di vita durante il trattamento dipende dalla terapia di supporto e dalla terapia citotossica.**
- **Il segno distintivo della cachessia è la perdita di massa muscolare, mentre la perdita di tessuto adiposo è indicativa di apporto calorico insufficiente; nel paziente oncologico felino devono essere valutati sia la massa muscolare corporea sia il grasso corporeo.**

## ■ Diagnosi e stadiazione

Il processo diagnostico del cancro nei gatti è simile alle altre specie e altrettanto vale per i test di stadiazione. A seconda del tipo di cancro e dello stato clinico del paziente, la procedura raccomandata può essere la citologia o la biopsia ed esistono varie opzioni per ottenere i campioni (2), a seconda della posizione dell'organo o della massa in questione (cioè, aspirazione ad ago sottile, biopsia incisionale/escissionale, endoscopia, laparoscopia, oppure chirurgia addominale o esplorativa). Le altre indagini diagnostiche dipendono dalle diagnosi differenziali, dai riscontri dell'esame obiettivo, dai risultati degli eventuali test iniziali eseguiti e dallo stato del paziente.

Come per le altre specie, i test di stadiazione consigliati per il cancro felino dipendono dalla diagnosi. Per i gatti clinicamente malati che hanno ricevuto in buona sostanza una diagnosi di cancro, questi potrebbero essere già stati eseguiti come parte degli accertamenti diagnostici, rendendo così inutile l'ulteriore stadiazione. Nei gatti con linfoma è tuttavia raccomandata l'esecuzione dei test per il virus della leucemia felina. Inoltre, la maggior parte dei gatti con linfoma a piccole cellule ha un deficit di cobalamina che giustifica la misurazione della cobalamina sierica, con eventuale successiva integrazione (3).

## ■ Sfide terapeutiche

### Rilascio del farmaco

Le principali opzioni disponibili per il trattamento di gatti con cancro sono simili a quelle delle altre specie. Tuttavia, i gatti possono presentare alcune sfide uniche per quanto riguarda la somministrazione del farmaco, e nello sviluppo di un piano di trattamento è importante considerare la capacità del proprietario di curare il proprio gatto (anche di portarlo dal veterinario per la chirurgia); questo può tradursi in una terapia più sistematica e meno ansia per il cliente. Alcuni gatti non riescono a stare fermi durante le iniezioni o le infusioni endovenose (IV) e possono richiedere la sedazione per la somministrazione in sicurezza dei farmaci chemioterapici che hanno azione irritante o vescicante sui tessuti, come ad esempio gli alcaloidi della vinca e la doxorubicina. La sedazione aggiunge tempo e costi alla visita e sedare un paziente tutte le settimane per i trattamenti non è ideale. Una possibile soluzione è la somministrazione dei farmaci per via intraperitoneale (IP), che potrebbe essere più tollerata e sicura, sia per il gatto sia per il personale che somministra la chemioterapia. In uno studio retrospettivo, la somministrazione IP di vincristina e ciclofosfamide a 26 gatti che ricevevano un protocollo basato su COP (ciclofosfamide, vincristina, prednisone) per il linfoma non ha fatto registrare effetti avversi associati alle iniezioni (4). Il tasso di risposta nello studio era del 76,9%, (il tasso di risposta parziale era del 19,2%, con un solo gatto non responsivo al trattamento), un risultato simile o migliore rispetto ad altri rapporti di protocolli COP per il linfoma felino. L'intervallo mediano libero da malattia era di 421 giorni, che regge ancora una volta il paragone con altri studi. I gatti tolleravano bene le iniezioni IP e gli Autori hanno notato che nessun operatore aveva subito danni durante l'esecuzione del trattamento. Va notato che dieci dei gatti avevano un linfoma nasale che potrebbe aver falsato i risultati, determinando un esito più favorevole rispetto ad altri studi. Tuttavia, lo studio mostra che la somministrazione della chemioterapia IP sembra essere ben tollerata

e potrebbe sostituire efficacemente la sedazione e l'iniezione IV. La biodisponibilità della vincristina e della ciclofosfamide IP nei gatti sani è del 100% e del 76% rispettivamente, per cui sembra essere un metodo ragionevole per la somministrazione dei farmaci in questa specie (5).

Alcuni gatti sono estremamente resistenti alla somministrazione orale, che può essere una fonte significativa di stress per i clienti e potrebbe danneggiare il legame proprietario-animale da compagnia. Se un gatto deve prendere numerosi medicinali, il proprietario potrebbe associarli in una capsula di gelatina, in modo da somministrare una sola pillola. Un'altra possibilità offerta da alcune farmacie è di formare composti di due farmaci. Esiste anche la possibilità di creare formulazioni liquide di molti medicinali orali e personalizzare la loro concentrazione (e il sapore) in base al singolo gatto, per minimizzare il volume di medicinale richiesto (**Figura 1**). Tuttavia, formare composti liquidi di farmaci chemioterapici non è raccomandato perché aumenta il rischio che le persone conviventi siano esposte ai farmaci, in particolare se il gatto sputa il liquido o sviluppa scialorrea dopo il dosaggio.

Una possibile alternativa è l'uso delle formulazioni transdermiche di alcuni farmaci come ad esempio il prednisolone e medicinali per la terapia di supporto ma la biodisponibilità dei farmaci applicati con questo metodo è sconosciuta (**Figura 2**). Pertanto, se un gatto non risponde al medicinale transdermico, le possibilità sono

**Figura 1.** Un gatto che accetta volontariamente di assumere prednisolone formulato come sospensione orale.



© Erika Krick

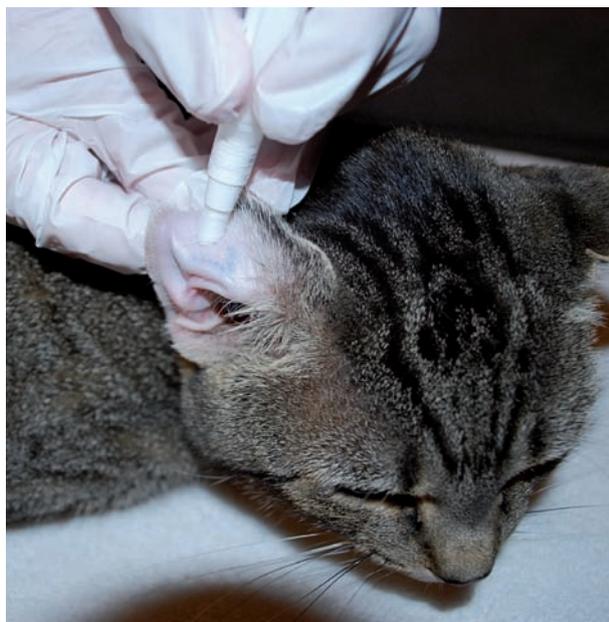
che il farmaco non funziona o non viene assorbito. Ancora una volta va sottolineato che alcuni farmaci, come ad esempio gli agenti chemioterapici, non vanno somministrati per via transdermica, dato il rischio estremamente alto di esposizione umana.

Alcuni gatti tollerano meglio le iniezioni sottocutanee rispetto al medicinale orale e, se il proprietario è competente, quest'opzione può essere utilizzata a casa per i glucocorticoidi (desametasone) e alcuni medicinali per la terapia di supporto (ad esempio, maropitant). Anche in questo caso, l'Autore sconsiglia di permettere ai proprietari di somministrare in questo modo la chemioterapia.

### Terapia di supporto

Migliorare la qualità di vita è un obiettivo primario nel trattamento del cancro nei gatti e questo è particolarmente importante quando un gatto mostra già i segni clinici al momento della diagnosi. Se necessario, si deve usare un'analgesia adeguata ma può essere difficile migliorare la qualità di vita e bilanciare allo stesso tempo i possibili effetti indesiderati della chemioterapia. Fortunatamente, sono disponibili diversi medicinali per la terapia di supporto, partendo dal presupposto che il cliente sia capace di somministrarli. I segni clinici più comuni osservati con il cancro e gli effetti indesiderati della chemioterapia che potrebbero influire sulla qualità di vita sono: nausea/vomito, appetito ridotto e perdita di peso. L'Autore usa più spesso ondansetron e maropitant per trattare la nausea, mentre il prednisolone e/o la mirtazapina possono essere utili se l'appetito del gatto rimane scarso nonostante la somministrazione degli antiemetici. Se l'appetito non migliora con gli altri medicinali, si può anche considerare il trattamento con megestrolo acetato, anche se questo farmaco ha molti possibili effetti indesiderati (compresi diabete mellito e carcinoma mammario); per questo l'Autore preferisce utilizzarlo solo come terapia palliativa terminale e unicamente in pazienti accuratamente selezionati (6). Il megestrolo acetato è un potente soppressore dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e cambiamenti nei livelli di cortisolo post-ACTH sono stati osservati anche solo una settimana dopo l'inizio del trattamento in gatti sani trattati con megestrolo acetato (7); per questa ragione, è essenziale informare i clienti di non sospendere bruscamente il medicinale. Vale la pena notare che altri gatti sani nello stesso studio avevano ricevuto prednisolone, che non sopprime l'asse nella stessa misura.

La nutrizione enterale assistita con sondini di alimentazione è una questione controversa in oncologia felina. Il sondino garantisce che il proprietario possa somministrare



© Erika Krick

**Figura 2.** Possibilità di applicare un medicinale transdermico alla faccia interna della pinna auricolare. I proprietari devono indossare i guanti durante l'applicazione in modo da evitare l'esposizione al medicinale.

al gatto un livello adeguato di nutrizione e acqua e facilita la misurazione del consumo calorico rispetto all'alimentazione a volontà. Il sondino di alimentazione consente spesso di somministrare i medicinali, riducendo lo stress sia per il proprietario che per il gatto. Lo svantaggio è che il sondino di alimentazione può consentire al proprietario di mantenere in vita il gatto ma al prezzo di un estremo disagio, prolungando così la sofferenza, piuttosto che minimizzarla. È quindi importante comunicare efficacemente al cliente il motivo per cui si usa il sondino di alimentazione e garantire che gli obiettivi e le aspettative del veterinario e del cliente per quanto riguarda la situazione clinica del gatto coincidano.

Due studi hanno esaminato l'esito dell'inserimento del sondino di alimentazione nei gatti, scoprendo che la maggior parte dei proprietari era a proprio agio nell'usarlo. Uno studio (8) ha confrontato l'inserimento e l'uso di 21 sondini da gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) rispetto a 46 sondini da esofagostomia (E) nei pazienti felini. L'epatopatia (più spesso la lipidosi epatica) e il cancro erano le malattie più comuni incluse nello studio. Tutti i proprietari di gatti con sondini PEG hanno dichiarato di trovarsi a proprio agio con il sondino, mentre un solo proprietario ha detto di trovare scomodo il sondino E applicato al proprio gatto. Non c'erano differenze significative tra sondini PEG e sondini E per quanto riguarda il numero e la gravità delle complicanze, il livello di comfort del proprietario, le

difficoltà riscontrate (o meno) dal proprietario con le prime somministrazioni e le variazioni del peso con il sondino inserito. I giorni di permanenza in sede del sondino sono stati significativamente inferiori per i sondini E rispetto ai sondini PEG. Un altro studio (9) ha valutato specificamente l'inserimento del sondino E in 60 gatti, scoprendo che la maggior parte dei pazienti aveva guadagnato peso o era rimasta stabile durante l'alimentazione con il sondino, mentre la durata media d'inserimento del sondino è stata di 23 giorni. Le complicanze note hanno incluso: vomito (compreso il vomito del sondino), tumefazione della testa, e infiammazione o infezione nella sede d'inserimento del sondino, con le complicanze che interessavano circa 1/3 dei pazienti. Vale la pena notare che entrambi gli studi sono stati pubblicati 12-18 anni fa ed è quindi ragionevole pensare che il livello di abilità nell'inserimento del sondino, la comunicazione con il proprietario per quanto riguarda l'uso del sondino e la disponibilità di diete adeguate per l'alimentazione enterale siano migliorati negli ultimi due decenni. A conoscenza dell'Autore, non sono stati pubblicati studi più recenti che mostrino gli effetti clinici sul peso corporeo e la soddisfazione del proprietario con i sondini E nei gatti, anche se un recente studio sulla valutazione dell'impatto prognostico delle variazioni di peso durante il trattamento del linfoma nei gatti abbia incluso 21 soggetti cui erano stati applicati sondini di alimentazione enterale (10). I sondini venivano inseriti con maggiore probabilità nei gatti con linfoma a piccole cellule e l'alimentazione artificiale non era significativamente associata a variazioni del peso.

Per i gatti inappetenti o anoressici, un sondino di alimentazione potrebbe aiutare a migliorare lo stato nutrizionale, mentre viene avviato il trattamento del cancro. Non tutti i pazienti aumentano di peso, nonostante l'adeguata copertura del consumo calorico. Una perdita di peso persistente a fronte di un apporto calorico adeguato è un segno distintivo della sindrome cachettica associata al cancro.

**Tabella 1. Sistema di punteggio clinico per valutare la massa muscolare nei gatti. Le aree valutate dai ricercatori erano i muscoli temporali, le scapole e gli arti posteriori (20).**

Punteggio	Descrizione della perdita di massa muscolare
0	Grave (notevole perdita di massa muscolare)
1	Moderata (evidente perdita di massa muscolare)
2	Lieve (leggera perdita di massa muscolare)
3	Normale (nessuna perdita di massa muscolare)

## ■ Cachessia neoplastica

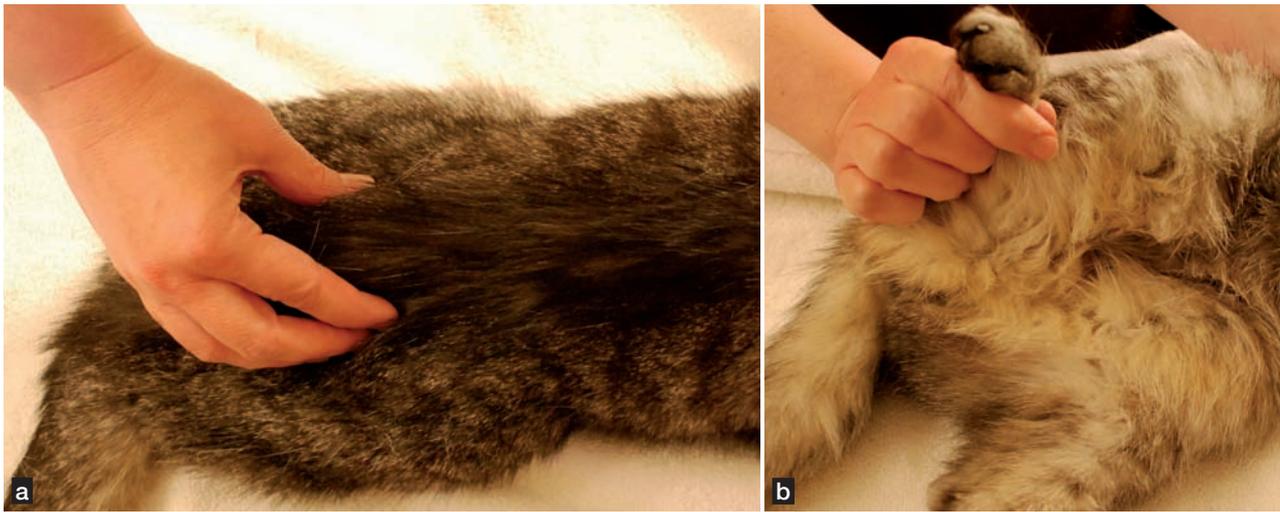
La cachessia neoplastica è ben descritta in medicina umana ma è una sindrome così complessa e multifattoriale che non esiste attualmente alcun trattamento standard. Gli aspetti comuni della cachessia neoplastica includono perdita di peso nonostante un adeguato apporto calorico, perdita di massa muscolare, sazietà precoce, diminuzione dell'appetito, aumento dei livelli sierici di citochine infiammatorie, scarsa tolleranza e risposta al trattamento del cancro (11-16). Si stima che la cachessia neoplastica colpisca fino all'80% dei pazienti umani con alcuni tipi di cancro (17,18) ed è un fattore prognostico negativo indipendente per la sopravvivenza (12,13).

Un buon numero di pazienti felini affetti da cancro ha difficoltà con la perdita di peso e il consumo di cibo. I proprietari spesso notano segni di sazietà precoce, cioè vedono il gatto che va verso la ciotola del cibo e sembra interessato ma smette di mangiare dopo pochi morsi. La perdita di peso sperimentata da questi pazienti potrebbe essere dovuta all'apporto calorico inadeguato causato dal malessere associato al cancro, al relativo trattamento o entrambe le cose. Questo scenario non sembra spiegare la perdita di massa muscolare specifica osservata in molti gatti affetti dal cancro. Nell'inedia (apporto calorico insufficiente) il corpo lavora per conservare il muscolo, per cui viene perso principalmente il tessuto grasso. Nella cachessia avviene il contrario: il corpo degrada preferenzialmente il muscolo, con o senza perdita di massa grassa. Dato che i sistemi attuali per il calcolo del punteggio delle condizioni fisiche (BCS) nei gatti includono la massa di tessuto adiposo, non specificamente la massa muscolare, nei pazienti felini con cancro è importante valutare sia il tessuto adiposo sia la massa muscolare (**Tabella 1 e 2, Figure 3 e 4**). Basarsi unicamente sul BCS potrebbe impedire ai veterinari l'identificazione dei gatti con perdita di massa muscolare moderata o grave, pur essendo in sovrappeso od obesi (**Figura 5**).

**Tabella 2. Sistema di punteggio clinico per valutare la massa grassa nei gatti. Le aree valutate dai ricercatori erano le coste e il cuscinetto adiposo addominale (20).**

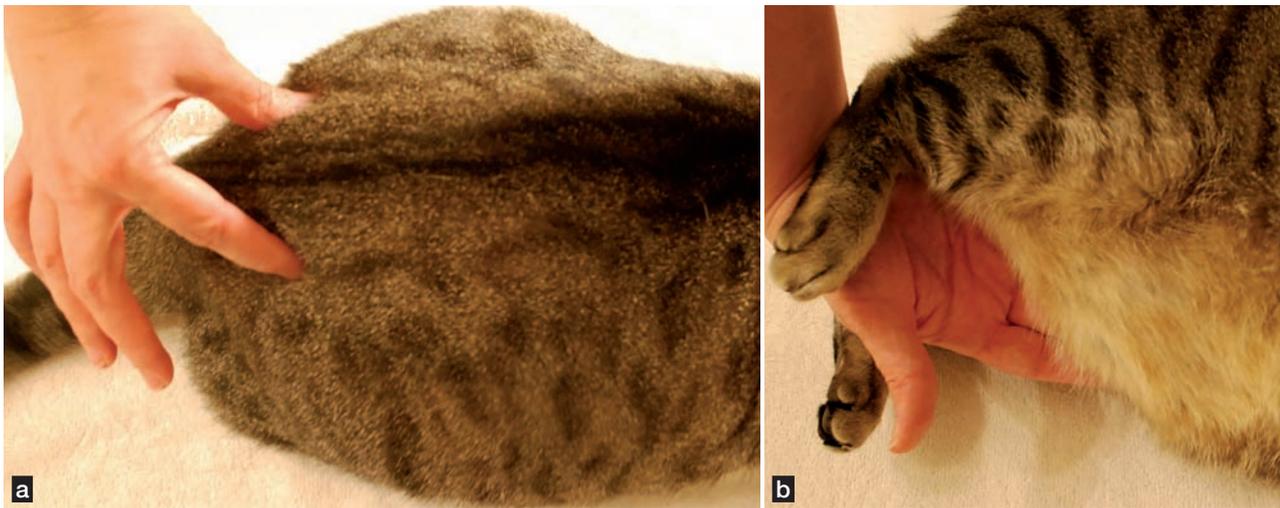
Punteggio	Descrizione della massa grassa
0	Assente
1	Diminuita
2	Normale
3	Aumentata

© Nicholas Lehmann, PE



**Figura 3.** Un gatto con perdita di massa muscolare significativa a livello delle scapole e della colonna vertebrale (a), nonché assenza del cuscinetto adiposo addominale (b). In questo gatto, il punteggio della massa muscolare e quello della massa di tessuto adiposo erano entrambi pari a 0.

© Nicholas Lehmann, PE



**Figura 4.** A differenza del gatto in **Figura 3**, questo gatto aveva un punteggio della massa muscolare normale pari a 3 (a) e un ampio cuscinetto adiposo addominale (b) in linea con un punteggio della massa di tessuto adiposo pari a 3.

© Erika Krick



**Figura 5.** Un gatto con perdita di massa muscolare significativa, con ali iliache e colonna lombare visibilmente prominenti (a) ma con aumento della massa grassa, come dimostra l'ampio cuscinetto adiposo addominale (b). Questo quadro è indicativo sia di obesità sia di cachessia. Sebbene questo gatto non sia in stato di denutrizione, la riduzione della massa muscolare è coerente con un processo metabolico (in questo caso il cancro) che causa degradazione e perdita del muscolo.

Uno studio prospettico ha esaminato l'effetto del peso corporeo e del BCS in gatti affetti da cancro, mostrando che la stragrande maggioranza (91%) dei gatti aveva una perdita clinicamente evidente di massa muscolare (punteggio della massa muscolare pari a 0-1), mentre la maggior parte (60%) dei gatti aveva una perdita clinicamente evidente di tessuto adiposo (punteggio pari a 0-1) (19). I gatti con peso corporeo o BCS inferiore avevano tempi di sopravvivenza più brevi ed entrambi i fattori sono stati anche associati con lo stato di remissione; i gatti in remissione dal cancro avevano valori dei pesi corporei e dei BCS significativamente più elevati rispetto ai soggetti non in remissione. Altri studi hanno dimostrato che i gatti che avevano perso peso prima di iniziare la chemioterapia o il cui peso all'inizio della chemioterapia era inferiore rispetto al valore mediano della specie inclusa nello studio hanno un tempo di sopravvivenza più breve (20,21).

Un recente studio retrospettivo ha confrontato la sopravvivenza di gatti sottoposti a chemioterapia per un linfoma in base alle loro variazioni di peso nel corso del trattamento (10). Questo studio ha incluso gatti con linfoma a piccole cellule e linfoma a grandi cellule; i dati relativi al peso sono stati registrati e confrontati dal basale e fino ai mesi 1, 2 e 3. I gatti sono stati raggruppati in base al fatto che il peso fosse acquisito, perso o stabile e poi a seconda che alle rilevazioni temporali specificate il peso fosse variato almeno del 5% in più, almeno del 5% in meno o meno del 5% rispetto al basale. Non sono state rilevate differenze nella sopravvivenza in base alla variazione di peso per i gatti con linfoma a piccole cellule, mentre è stata osservata una differenza nei gatti con linfoma a grandi cellule in trattamento da un mese. In particolare, i gatti che hanno perso almeno il 5% del peso corporeo hanno avuto una sopravvivenza significativamente più breve rispetto agli altri gatti. La stessa tendenza è stata osservata in corrispondenza della rilevazione temporale a due mesi ma non è stata raggiunta la significatività statistica.

Questi studi confermano che il peso corporeo al basale e le variazioni di peso durante il trattamento hanno valore prognostico per la sopravvivenza nei gatti affetti dal cancro e in particolare il linfoma. Se si aggiunge che la maggior parte dei gatti con cancro ha una perdita di massa muscolare clinicamente evidente, si può sostenere che alcuni gatti affetti da cancro mostrano gli aspetti clinici della cachessia neoplastica. Sono necessarie ulteriori ricerche per valutare le strategie di trattamento volte a invertire lo stato cachettico.

### ■ Qualità di vita

Solo uno studio ha esaminato specificamente la percezione dei clienti per quanto riguarda la qualità di vita del

gatto durante la chemioterapia (22). Nel complesso, la maggior parte dei clienti (83%) era felice della decisione di trattare il gatto con la chemioterapia e l'87% ha detto che avrebbe trattato in futuro un altro gatto, se necessario. Inoltre, i proprietari hanno identificato i marcatori della qualità di vita nei propri gatti. L'indicatore più comunemente citato è stato l'appetito (92% dei proprietari), seguito dal gioco, dall'interattività, dal comportamento generale e dall'energia. Ai proprietari sono state inoltre chieste informazioni sulla qualità di vita del gatto in corrispondenza di varie rilevazioni temporali. Non è una sorpresa che i punteggi medi della qualità di vita fossero massimi prima della diagnosi di cancro e della chemioterapia. I punteggi erano più alti dopo l'avvio della chemioterapia rispetto al periodo successivo alla diagnosi ma prima di avviare la chemioterapia. I proprietari dei gatti morti all'epoca del sondaggio erano significativamente meno propensi a dichiararsi felici di aver optato per la chemioterapia, mentre i proprietari dei gatti che avevano sperimentato gli effetti indesiderati della chemioterapia erano più propensi a rimpiangere la decisione di aver optato per questo trattamento. Si noti che i partecipanti a questo studio sono stati intervistati solo una volta durante il trattamento del proprio gatto e che la tempistica delle rilevazioni variava da gatto a gatto, per cui esiste un rischio elevato di bias di rievocazione. Sarebbe interessante interrogare i proprietari di gatti in tempo reale in più punti temporali durante il trattamento per il linfoma, al fine di determinare meglio come pensano che si sentano i loro gatti durante il trattamento e prima che conoscano l'esito della terapia. Il fatto che quasi tutti i proprietari abbiano selezionato "l'appetito" come indicatore della qualità di vita mostra che il proprietario è tanto preoccupato dall'appetito del gatto quanto il veterinario è interessato al peso e i due fattori sono certamente correlati.

### ■ Comunicazione

Una comunicazione efficace è essenziale per qualsiasi interazione cliente-veterinario. Ciò è particolarmente importante quando si trattano i pazienti felini, perché i gatti agiscono spesso in modo molto diverso a casa rispetto a alla clinica. È quindi essenziale acquisire dal proprietario più informazioni possibili sul comportamento del gatto a casa per valutare la qualità di vita. Ad esempio, se un cliente riferisce che il gatto sta mangiando ma perde costantemente peso, è utile scoprire quale sia il comportamento alimentare del gatto a casa. È possibile che il gatto stia effettivamente consumando una quantità adeguata di cibo o che si rechi spesso alla ciotola del cibo ma consumi solo una quantità molto piccola. Questa distinzione potrebbe cambiare il piano diagnostico e/o di trattamento.

L'aderenza alla prescrizione del medicinale può essere particolarmente difficile per i proprietari di gatti. Se il gatto resiste

alla somministrazione, la lotta può avere un impatto sul legame proprietario-gatto. Se le informazioni non sono specificamente richieste in modo empatico ma piuttosto censorio, alcuni proprietari potrebbero omettere di dire al veterinario che stanno facendo fatica a somministrare il medicinale o che non sono in grado (o non intendono) somministrare alcuni medicinali. Tali informazioni influenzano le raccomandazioni di trattamento future e possono incoraggiare la discussione su alternative ai medicinali e alle formulazioni attuali. Gli studi che hanno sondato l'opinione dei clienti sulle loro aspettative per la comunicazione fornita dai veterinari mostrano che i clienti si aspettano di ricevere la verità (cioè, informazioni precise su ciò che sta succedendo al loro animale da compagnia) in modo empatico, compassionevole, non affrettato e non censorio (23-25). Allo stesso modo, un altro studio ha scoperto che i clienti erano significativamente più propensi a seguire le istruzioni per le cure odontoiatriche, quando le raccomandazioni del veterinario erano chiare (26). È pertanto importante non solo fornire ai clienti opzioni e raccomandazioni chiare ma anche fornirle in modo tale da promuovere la comprensione e la memorizzazione. Per esempio, i clienti preferiscono ricevere informazioni

in molteplici forme (scritte, orali, con diagrammi/immagini) (23,25). Fare frequenti pause per minimizzare il "sovraccarico di informazioni" e chiedere al cliente un feedback sulle raccomandazioni e le informazioni fornite, dà al veterinario la possibilità di verificare che il proprietario abbia ascoltato e compreso quanto detto.

## ■ Conclusione

Il trattamento del cancro in un gatto può essere come "un giro sulle montagne russe" con alti e bassi ed è importante costruire la fiducia fin dall'inizio per garantire cure di qualità per il paziente, assistenza di livello per il cliente e meno stress per il veterinario. Trattare i gatti affetti comporta una serie di sfide: dalle difficoltà del proprietario di medicare e trasportare l'animale dal veterinario, ai pazienti con perdita di peso e di massa muscolare refrattaria alle cure; tutto ciò richiede creatività, compassione e una comunicazione chiara da parte del veterinario. Man mano che la ricerca sui diversi aspetti dell'oncologia felina avanza, emergono ulteriori informazioni su fattori prognostici, terapia di supporto e strategie di trattamento citotossico più efficaci, contribuendo ad affrontare le sfide attuali e scoprirne di nuove.

## Riferimenti

1. Cave TA, Norman P, Mellor D. Cytotoxic drug use in treatment of dogs and cats with cancer by UK veterinary practices (2003-2004). *J Small Anim Pract* 2007;48:371-377.
2. Louwerens M, London CA, Pederson NC, et al. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J Vet Intern Med* 2005;9:329-335.
3. Kiselow MA, Rassnick KM, McDonough SP, et al. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2008;232:405-410.
4. Teske E, van Lankveld AJ, Rutteman GR. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: experience with a cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone protocol in cats with malignant lymphoma. *Vet Comp Oncol* 2012;12:37-46.
5. Voorhorst MJ, van Maarseveen EM, van Lankveld AJ, et al. Bioavailability of cyclophosphamide and vincristine after intraperitoneal administration in cats. *Anticancer Drugs* 2014;25:1211-1214.
6. Mauldin GE. Nutritional management of the cancer patient. In Withrow SJ and Vail DM, eds: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4<sup>th</sup> ed. St Louis, Saunders Elsevier 2007;307.
7. Middleton DJ, Watson AD, Howe CJ, et al. Suppression of cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone, and the occurrence of side effects attributable to glucocorticoid excess, in cats during therapy with megestrol acetate and prednisolone. *Can J Vet Res* 1987;51:60-65.
8. Ireland LM, Hohenhaus AE, Broussard JD, et al. A comparison of owner management and complications in 67 cats with esophagostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding tubes. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:241-246.
9. Levine PB, Smallwood LJ, Buback JL. Esophagostomy tubes as a method of nutritional management in cats: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997;33:405-410.
10. Krick EL, Moore RH, Cohen RB, et al. Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:976-983.
11. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;2:489-495.
12. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, et al. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-1350.
13. Dewys WE, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-497.
14. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1763-1773.
15. Stephens NA, Skipworth RJ, Fearon KC. Cachexia, survival, and the acute phase response. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:267-274.
16. Krzystek-Korpacka M, Matusiewicz M, Diakowska D, et al. Impact of weight loss on circulating IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, VEGF-A, VEGF-C and midkine in gastroesophageal cancer patients. *Clin Biochem* 2007;40:1353-1360.
17. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735-743.
18. Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Musc* 2010;1:121-123.
19. Baez JL, Michel KE, Sorenmo K, et al. A prospective investigation of the prevalence and prognostic significance of weight loss and changes in body condition in feline cancer patients. *J Feline Med Surg* 2007;9:411-417.
20. Hadden AG, Cotter SM, Rand W, et al. Efficacy and toxicosis of VELCALP-C treatment of lymphoma in cats. *J Vet Intern Med* 2008;22:153-157.
21. Krick EL, Cohen RC, Gregor TP, Sorenmo KJ. Prospective clinical trial to compare vincristine and vinblastine in a COP-based protocol for lymphoma in cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:134-140.
22. Tzannes S, Hammond MF, Murphy S, et al. Owners' perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. *J Feline Med Surg* 2008;10:73-81.
23. Stoewen DL, Coe JB, MacMartin C, et al. Qualitative study of the communication expectations of clients accessing oncology care at a tertiary referral center for dogs with life-limiting cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2014;245:785-795.
24. Stoewen DL, Coe JB, MacMartin C, et al. Qualitative study of the information expectations of clients accessing oncology care at a tertiary referral center for dogs with life-limiting cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2014;245:773-783.
25. Coe JB, Adams CL, Bonnett BN. A focus group study of veterinarians' and pet-owners' perceptions of veterinarian-client communication in companion animal practice. *J Am Vet Med Assoc* 2008;233:1072-1080.
26. Kanji N, Coe JB, Adams CL, et al. Effect of veterinarian-client-patient interactions on client adherence to dentistry and surgery recommendations in companion-animal practice. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:427-436.

# Tumori surrenalici nel cane e nel gatto



## ■ Carolina Arenas, DVM, PhD, MRCVS

University of Cambridge Veterinary School, Cambridge, Regno Unito

La Dr.ssa Arenas si è laureata presso la Universidad Complutense de Madrid (UCM) nel 2002 ed è rimasta nella stessa sede per svolgere un internato a rotazione sui piccoli animali. Nel 2011 ha ricevuto il PhD dalla UCM per poi trasferirsi nel Regno Unito dove ha svolto uno stage alla Cambridge Veterinary School e lavorato in una struttura generica. Nel 2013 è tornata a Cambridge per iniziare una residenza in Medicina Interna dei Piccoli Animali sponsorizzata da Royal Canin, che prevede di completare quest'anno.



## ■ Michael Herrtage, MA, BVSc, DVSc, DVR, DVD, DSAM, MRCVS, Dipl. ECVIM, Dipl. ECVDI

University of Cambridge Veterinary School, Cambridge, Regno Unito

Il Dr. Herrtage si è laureato presso la Liverpool University ed è attualmente docente di Medicina dei Piccoli Animali presso l'University of Cambridge. È stato presidente di varie associazioni veterinarie, tra cui British Veterinary Radiology Association, British Small Animal Veterinary Association, European Society of Veterinary Internal Medicine e European Board of Veterinary Specialisation. Con interessi particolari per i disturbi endocrini e metabolici, ha tenuto conferenze in molti meeting internazionali e pubblicato più di 200 articoli su riviste specializzate.

## PUNTI CHIAVE

- **L'esperienza clinica aumentata, combinata con la maggiore disponibilità di tecniche di imaging diagnostico a maggiore risoluzione, ha prodotto negli ultimi anni un aumento nelle diagnosi di neoplasia surrenalica.**
- **La malattia di Cushing è la malattia clinica più facilmente riconosciuta tra quelle causate dalla neoplasia surrenalica ma la ghiandola surrenale può essere interessata da vari altri tumori la cui natura può essere funzionale o non funzionale.**
- **L'ecografia addominale è la modalità diagnostica usata più spesso per valutare le ghiandole surrenali, anche se non può identificare il tipo di tumore.**
- **L'approccio diagnostico e terapeutico deve sempre basarsi sui segni clinici, sulle anomalie di laboratorio e sulle caratteristiche della massa surrenalica, poiché alcuni di questi tumori sono benigni e di natura non funzionale.**

## ■ Introduzione

I tumori surrenalici sono relativamente rari nei piccoli animali, con un'incidenza segnalata di circa 0,17-0,76% nei cani e 0,03% nei gatti (1). Tuttavia, l'esperienza clinica aumentata, combinata con la maggiore disponibilità di tecniche di imaging diagnostico a maggiore risoluzione, ha prodotto negli ultimi anni un aumento nelle diagnosi di queste neoplasie e il presente articolo esamina i tumori surrenalici più comuni, assieme ai rispettivi segni clinici e test diagnostici.

La natura dei tumori surrenalici può essere incredibilmente diversa. Uno studio ha esaminato le lesioni surrenaliche neoplastiche scoperte nel cane e nel gatto dopo valutazione necroscopica completa in un periodo di 20 anni; nei cani il 41% era costituito da tumori surrenalici, il 32% da tumori neuroendocrini della midollare e il 27% da lesioni metastatiche. Nei gatti circa il 30% era costituito da neoplasie surrenaliche, il 10% da tumori midollari e ben il 60% da lesioni metastatiche (1,2). Le metastasi più comuni erano dovute al linfoma, anche se molti altri tumori secondari, come il carcinoma del polmone, dello stomaco e del pancreas, possono svilupparsi nelle ghiandole surrenali.

Un tumore può essere identificato nel corso delle indagini per un sospetto di malattia surrenalica (iperadrenocorticism),

feocromocitoma, iperaldosteronismo) ma può anche essere trovato fortuitamente indagando una malattia non correlata (1,3,4). È importante notare che possono anche verificarsi lesioni surrenaliche non neoplastiche (ad esempio, iperplasia nodulare, granulomi, ematomi, ascessi o cisti) (**Tabella 1**). Se si identifica una massa o un nodulo surrenalico, l'approccio diagnostico e terapeutico deve sempre basarsi sui segni clinici, sulle anomalie di laboratorio e sulle caratteristiche della massa surrenalica, poiché alcune di queste lesioni hanno natura non funzionale e benigna, senza segni clinici. Nell'uomo la maggior parte delle masse surrenaliche scoperte in modo fortuito è benigna, non ipersecretoe e non giustifica la chirurgia, dato il rischio associato di morbilità e mortalità. Un approccio simile è raccomandato nei cani e nei gatti con masse surrenaliche, poiché non tutte richiedono un intervento terapeutico.

### ■ Segni clinici

La neoplasia surrenalica può avere natura funzionale o non funzionale; i tumori funzionali possono secernere cortisolo, ormoni sessuali, aldosterone o catecolamine. I segni clinici possono variare notevolmente e dipendono dalle caratteristiche del tumore, compresa qualsiasi secrezione eccessiva di ormone. La **Tabella 2** offre una sintesi dei riscontri clinici e di laboratorio in animali con tumori surrenalici funzionali.

**I tumori surrenalici cortisolo-secernenti** provocano iperadrenocorticismo surrenalico-dipendente (ADH) e sono le neoplasie funzionali più comuni delle ghiandole surrenali. Adenomi e carcinomi hanno frequenza quasi uguale nei cani, mentre nei gatti circa i 2/3 sono adenomi. Questi

**Figura 1.** Aree focali di alopecia e calcinosi cutanea diffusa che coinvolgono la parte dorsale del collo e del tronco in un Rottweiler con iperadrenocorticismo surrenalico-dipendente.



© Mike Heritage

**Tabella 1. Diagnosi differenziale di masse/noduli della ghiandola surrenale.**

Corteccia surrenale	Midollare surrenale
Tumori cortisolo-secernenti Tumori aldosterone-secernenti Tumori secernenti ormoni sessuali Iperplasia nodulare Tumori non funzionali Mielolipoma	Feocromocitoma Neuroblastomi Ganglioneuromi
Lesioni metastatiche	Altro tipo
Linfoma Carcinoma polmonare Carcinoma mammario Carcinoma gastrico Carcinoma pancreatico Sarcoma istiocitario Melanoma Carcinoma prostatico	Malattia granulomatosa Cisti Ematoma Ascesso

tumori secernono cortisolo in maniera autonoma, indipendente dal controllo dell'ACTH ipofisario, con conseguente comparsa dei segni classici della malattia di Cushing, che comprendono poliuria e polidipsia (PU/PD), polifagia, letargia, distensione addominale (aspetto "panciuto"), respirazione affannosa e debolezza muscolare. L'obesità è un altro riscontro comune. Molti proprietari finiscono per scambiare i primi segni come parte del normale processo di invecchiamento dell'animale da compagnia. Si osservano anche spesso segni dermatologici (**Figura 1**), tra cui alopecia bilaterale del tronco e comedoni, piodermite, e

**Figura 2.** Gatto domestico a pelo corto di 13 anni con iperadrenocorticismo. Si noti l'alopecia bilaterale, il mantello arruffato (a) e la distensione addominale (b).



© Carolina Arenas

**Tabella 2. Riscontri clinici e di laboratorio in animali con tumori surrenalici funzionali.**

Iperadrenocorticismo (HAC)	Feocromocitoma	Iperaldosteronismo	Tumore secernente ormoni sessuali
<b>Segni comuni</b>			
PU/PD Polifagia Distensione addominale Respirazione affannosa Letargia Debolezza Alopecia Anomalie cutanee Obesità	Letargia Debolezza Perdita di peso Anoressia Collasso Respirazione affannosa/ tachipnea PU/PD	Debolezza Polimiopia Ipertensione Segni oculari di ipertensione PU/PD Letargia	Come HAC
<b>Segni meno comuni</b>			
Cute sottile Calcinosi cutanea Miotonia Segni neurologici Anomalie riproduttive	Vomito Diarrea Tosse Epistassi Convulsioni Paraparesi Edema degli arti posteriori	Polifagia Dolore muscolare	Spruzzo di urina Aggressività Comportamento estrale
<b>Riscontri dell'ematologia</b>			
Neutrofilia Linfopenia Eosinopenia Monocitosi Trombocitosi Policitemia	Anemia Neutrofilia		
<b>Riscontri della biochimica</b>			
Aumento di ALT/ALP Ipercolesterolemia Ipertrigliceridemia Iperglicemia Urea ridotta	Azotemia Ipercolesterolemia Ipoalbuminemia Aumento di ALT/ALP	Ipokaliemia Ipernatremia Alcalosi metabolica Ipopotassiemia Ipomagnesiemia Aumento della ALP (cane) Aumento della CK Azotemia	

seborrea. I gatti, in particolare, hanno spesso cute fragile, facilmente lesionabile, insieme ad alopecia, seborrea e mantello arruffato (**Figura 2**), anche se, in effetti, la maggior parte dei gatti viene visitata a causa di un diabete mellito non controllato (5,6).

**I feocromocitomi** sono tumori neuroendocrini catecolamina-secernenti che nascono dalla midollare surrenale. Sono rari nei cani e ancora di più nei gatti, con solo pochi casi riportati in letteratura e vanno sempre considerati maligni. Epinefrina (E) e norepinefrina (NE) sono le sostanze chimiche più comunemente prodotte, con la dopamina prodotta meno spesso. I segni alla presentazione sono

spesso aspecifici e intermittenti ma il proprietario potrebbe segnalare letargia, debolezza o collasso, perdita di peso e anoressia e PU/PD. La maggior parte dei segni è legata a ipertensione e aritmie causate dal rilascio di catecolamina in eccesso, che è spesso casuale. Esiste la possibilità che all'esame clinico non ci siano anomalie cliniche evidenti; tuttavia, le mucose potrebbero essere iperemiche (come risultato dell'arrossamento causato dal rilascio di catecolamina) o pallide (a causa di vasoconstrizione o emorragia). Si possono verificare tachipnea, tachiaritmia (**Figura 3**) e collasso cardiaco, nonché ascite a causa della trombosi della vena cava caudale e altri vasi. L'esame oftalmologico potrebbe rivelare emorragie retiniche ipertensive. I riscontri

neurologici sono spesso aspecifici ma potrebbero indicare lesioni focali del sistema nervoso centrale, secondarie a emorragia o metastasi. Si può sviluppare una paraparesi dell'arto inferiore causata da compromissione vascolare o estensione locale del tumore (3,7).

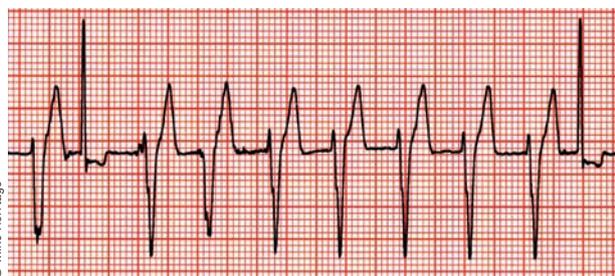
**Anche i tumori aldosterone-secernti** (iperaldosteronismo primario o sindrome di Conn) sono poco frequenti nei piccoli animali ma sono meno rari nei gatti rispetto ai cani. L'iperaldosteronismo è causato da un tumore funzionale unilaterale o bilaterale situato nella zona glomerulare della corteccia surrenale: sono stati segnalati sia adenomi che carcinomi. L'eccesso di mineralcorticoidi causa ritenzione di sodio e acqua da parte dei reni, nonché maggiore escrezione di potassio; l'ipertensione arteriosa sistemica e l'ipokaliemia che ne derivano producono i principali segni clinici che possono includere debolezza (talvolta episodica), ventrofflessione del collo (**Figura 4**), PU/PD, letargia, depressione, rigidità e dolore muscolare (8,9).

**I tumori secernenti ormoni sessuali** della corteccia surrenale possono produrre quantità eccessive di diversi ormoni sessuali, tra cui progestinici, estrogeni e androgeni. Il progesterone può avere effetti glucocorticoidi diretti e alte concentrazioni possono anche produrre segni clinici di ipercortisolemia dislocando il cortisolo dalla proteina legante il cortisolo. Esistono alcune segnalazioni di cani con tumori secernenti ormoni sessuali presentati con segni simili all'iperadrenocorticismo (HAC, Hyper-Adrenocorticism), nonostante concentrazioni sieriche sopresse di cortisolo (10-12). Ci sono anche poche segnalazioni di gatti sterilizzati con neoplasia surrenalica che avevano

**Figura 4.** Polimiopatia ipokaliemica in un gatto con iperaldosteronismo primario. Si noti la ventrofflessione cervicale e la postura plantigrada.



© Mike Heritage



© Mike Heritage

**Figura 3.** Elettrocardiografia di un cane con tachicardia ventricolare. I segni clinici nei cani con feocromocitoma, come letargia, debolezza intermittente e collasso, sono solitamente associati a ipertensione e aritmie causate dalla secrezione di catecolamina.

sviluppato segni che sono tipicamente associati agli animali non sterilizzati. Questi includevano spruzzo di urina con odore marcato, spine peniene rilevabili, comportamento aggressivo (maschi e femmine) e comportamento estrale ciclico (intermittente): posture, leccamento vulvare, vocalizzi, rotolamento per terra e sfregamento della testa (13,14).

### ■ Diagnostica per immagini

L'ecografia è la modalità diagnostica più frequente utilizzata per valutare le ghiandole surrenali (**Figura 5**). Le ghiandole surrenali normali sono organi uniformemente ipoecogeni, appiattiti e bilobati, situati craniomedialmente ai reni. L'indicatore più affidabile per le dimensioni surrenaliche è il diametro (spessore) con un diametro massimo normale proposto di 0,74 cm per il cane; esiste tuttavia una sovrapposizione tra le misurazioni della ghiandola surrenale normale e iperplastica e fino al 9%

**Figura 5.** Immagine ecografica della ghiandola surrenale sinistra di un gatto domestico a pelo corto di 13 anni con iperaldosteronismo primario causato da un adenoma adrenocorticale unilaterale.



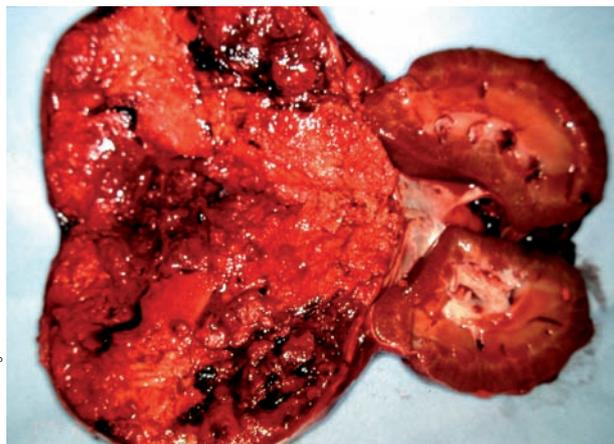
© University of Cambridge

dei cani con malattia non surrenalica può avere un ingrandimento della surrenale basandosi su questo valore. L'interpretazione delle dimensioni della ghiandola deve quindi basarsi sempre sui segni clinici e le anomalie di laboratorio. Una volta rilevata una massa surrenalica, si deve sempre valutare la ghiandola surrenale controlaterale. In caso di ADH, l'eccesso di cortisolo secreto sopprime la secrezione endogena di ACTH, con conseguente atrofia della corteccia surrenale controlaterale. Se un cane ha una massa surrenalica e la ghiandola controlaterale è piccola, la diagnosi più probabile è quindi di ADH mentre il feocromocitoma o altre cause sono meno probabili, anche se alcuni animali con ADH hanno una ghiandola surrenale controlaterale di dimensioni normali. Anche se accade di rado, è pure importante notare che sono stati segnalati tumori surrenalici bilaterali e presenza concomitante di ADH e feocromocitoma, oppure di feocromocitoma e aldosteronoma (5,15,16).

I tumori surrenalici non possono essere tipizzati con l'ecografia ma i carcinomi tendono a essere più grandi degli adenomi e alcuni studi segnalano che masse surrenaliche >20 mm sono significativamente correlate ai carcinomi. Un rapporto ha osservato che le dimensioni dei tumori surrenalici maligni scoperti casualmente erano di 20-46 mm, mentre tutte le lesioni benigne avevano dimensioni massime <20 mm. Tuttavia, anche i tumori piccoli possono essere maligni e l'ecografia non permette di differenziare le grandi masse surrenaliche non neoplastiche dai tumori (4,15).

L'ecografia è utile anche per identificare l'invasione delle strutture circostanti, più comunemente dei vasi sanguigni adiacenti e dei reni (**Figura 6**). In alcuni casi di feocromocitoma è stata anche descritta l'estensione diretta nel canale spinale (17). Sebbene l'ecografia sia uno strumento veloce e facile per identificare l'invasione vascolare, non è sempre possibile differenziare il coinvolgimento vascolare dalla compressione o da un coagulo ematico (15).

La radiografia può aiutare a identificare le masse surrenaliche, soprattutto se calcificate. Anche una mineralizzazione unilaterale nella regione di una ghiandola surrenale suggerisce la possibilità di un tumore, senza tuttavia fornire alcuna differenziazione tra formazioni benigne e maligne. La radiografia toracica è fortemente raccomandata dopo la scoperta di una massa surrenalica; metastasi polmonari possono svilupparsi in circa il 10% dei casi di HAC e feocromocitoma e anche con alcune masse surrenaliche non funzionali (4,5).



© Mike Heritage

**Figura 6.** L'esame autoptico di un cane con iperadrenocorticismo ha rivelato un carcinoma adrenocorticale con invasione del rene.

L'imaging avanzato, come la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM), può essere prezioso per aiutare a delineare le dimensioni della massa, la sua posizione, e la possibile invasione delle strutture adiacenti (con una sensibilità del 92% e una specificità del 100% secondo alcuni rapporti). Un possibile riscontro è la presenza di metastasi in varie sedi, tra cui linfonodi, visceri, ossa, cuore e canale spinale (4). In medicina umana sono state usate tecniche più specifiche per identificare i tumori neuroendocrini, ad esempio la scintigrafia nucleare che impiega i radioisotopi ma questi metodi sono appena all'inizio nel settore veterinario (18).

### ■ Citologia

La citologia può essere utile per distinguere tra neoplasia corticale e midollare, con una precisione segnalata del 90-100% ma non è affidabile nel distinguere le neoplasie benigne da quelle maligne; tuttavia, può essere utile per individuare lesioni metastatiche nelle ghiandole surrenali. In medicina umana, la citologia non è consigliata in caso di sospetto feocromocitoma, dato che il prelievo può scatenare effetti indesiderati gravi come dolore, emorragia incontrollata e crisi ipertensiva grave a causa dell'improvviso rilascio di catecolamine o addirittura la morte (19).

### ■ Test diagnostici specifici Iperadrenocorticismo surrenalico-dipendente

Il test preferito per l'ADH è il test di soppressione con desametasone a basso dosaggio (LDDST). È il test più sensibile per la diagnosi di HAC dopo l'identificazione di

una massa surrenalica e identifica praticamente tutti i cani con tumori surrenalici cortisolo-secerenti. Tuttavia, il test può avere bassa specificità, soprattutto quando eseguito in una popolazione di cani malati. Dopo aver prelevato un campione per il cortisolo basale si somministra desametasone (0,01 mg/kg IV) e 8 ore più tardi si preleva un altro campione; si noti che i gatti richiedono una dose di desametasone dieci volte più alta (cioè 0,1 mg/kg IV) (6). Se il desametasone non riesce a reprimere adeguatamente le concentrazioni di cortisolo circolante e non ci sono segni clinici compatibili, il quadro è compatibile con una diagnosi di HAC. Un campione di sangue prelevato in una rilevazione temporale intermedia (ad esempio, 3 o 4 ore) è utile solo se si sospetta un iperadrenocorticismo ipofisario-dipendente (PDH); in questa fase, livelli di cortisolo plasmatico soppressi o quasi normali o marcata soppressione (>50% rispetto alle concentrazioni basali) seguiti da un aumento nella concentrazione di cortisolo 8 ore dopo la somministrazione di desametasone, consentono di formulare una diagnosi di PDH. La mancata soppressione del cortisolo in una rilevazione temporale intermedia è tuttavia un riscontro in quasi tutti i casi di ADH, così come in circa il 65% dei casi di PDH (3,5).

Un metodo alternativo, il test di stimolazione con ACTH, si basa sul fatto che gli animali con HAC hanno la capacità di secernere quantità eccessive di cortisolo. Il test prevede la somministrazione di ACTH di sintesi (5 µg/kg IV o IM, anche se nei gatti si raccomanda la somministrazione IV) prelevando i campioni per i livelli di cortisolo prima dell'iniezione e un'ora dopo l'iniezione. Gli animali colpiti tendono ad avere una risposta esagerata al test, ma la sensibilità è solo del 60% nei cani con ADH, per cui un risultato negativo non esclude la diagnosi (5).

Nei gatti in particolare, esiste la possibilità di associare LDDST e test di stimolazione con ACTH ma ciò non offre alcun vantaggio rispetto ai test LDDST e ACTH separati e può essere più difficile da interpretare. Anche in questo caso, si preleva un campione di sangue per il cortisolo sierico basale, quindi si somministra desametasone alla dose di 0,1 mg/kg IV, con un secondo campione di sangue prelevato 4 ore più tardi. Subito dopo, si somministra ACTH di sintesi (5 µg/kg o 125 µg IV) e un'ora dopo (cioè, 5 ore dopo l'inizio del test) si preleva un altro campione per la determinazione del cortisolo. Quasi tutti i gatti con HAC non mostrano soppressione del cortisolo sierico dopo la somministrazione di desametasone e circa il 50% ha una risposta chiaramente esagerata alla somministrazione di ACTH (6).

Le concentrazioni basali di ACTH endogeno non hanno alcun valore nella diagnosi di HAC per due motivi: gli animali sani hanno una secrezione episodica di ACTH ed esiste una sovrapposizione nei livelli di ACTH quando si confrontano animali normali e cani con HAC. Tuttavia, gli animali con ADH hanno solitamente concentrazioni non rilevabili di ACTH endogeno. La limitazione principale è la necessità di gestire il campione accuratamente e il veterinario deve seguire esplicitamente le istruzioni del laboratorio (5,6).

### **Feocromocitoma**

La diagnosi definitiva di feocromocitoma si basa sull'istopatologia. Tuttavia, in medicina umana, i test diagnostici standard per il feocromocitoma richiedono il rilevamento di concentrazioni aumentate di catecolamine (E, NE e rispettivi prodotti di degradazione, cioè metanefrina [MN] e normetanefrina [NMN]) nelle urine delle 24 ore o nel plasma. Nei cani con feocromocitomi sono state valutate le concentrazioni di catecolamine urinarie e i rispettivi rapporti metaboliti/creatinina utilizzando un singolo campione di urina del mattino. I cani colpiti mostravano un aumento significativo nei rapporti E, NE e NMN/creatinina quando confrontati con i cani sani, mentre la sovrapposizione inferiore veniva osservata con il rapporto NMN:creatinina. Nel confronto fra cani con feocromocitoma e cani con HAC, solo il rapporto NMN/creatinina era significativamente più alto nei cani con feocromocitomi. Utilizzando un valore di cut-off pari a 4 volte il massimo rapporto NMN/creatinina per i cani sani (con un intervallo segnalato di 14,0-91,0), la specificità era quasi del 100%, anche se la sensibilità era bassa; quindi, utilizzando questo valore, alcuni cani con feocromocitomi finirebbero per sfuggire alla diagnosi. I risultati sono meno affidabili utilizzando i livelli sierici di catecolamina o il rapporto MN/creatinina, data la sovrapposizione tra animali normali e affetti per cui, ancora una volta, la gestione del campione è fondamentale (20).

Un recente studio ha valutato le concentrazioni plasmatiche libere di MN e NMN nei cani con feocromocitomi, segnalando che le concentrazioni di fNMN (free NMN, MN libero) sono significativamente più alte nei cani affetti quando confrontati con cani sani, cani con HAC e cani con malattie non-surrenaliche. Si è inoltre scoperto che i cani con feocromocitomi hanno una concentrazione elevata di fMN (free MN, MN libero) quando si confrontano cani sani e cani con HAC ma i livelli non differivano rispetto ai cani con malattie non surrenaliche (21).

### **Iperaldosteronismo primario**

La concentrazione plasmatica di aldosterone (PAC,

Plasma Aldosterone Concentration) è ampiamente disponibile ed è il test iniziale per l'iperaldosteronismo primario, anche se il veterinario deve rispettare gli intervalli di riferimento forniti da ogni specifico laboratorio. Gli animali colpiti hanno tipicamente una PAC elevata ma questo dato deve essere interpretato in combinazione con i livelli sierici di potassio. Dato che l'ipokaliemia è uno stimolo predominante per ridurre la PAC, la presenza di ipokaliemia con una PAC moderatamente elevata è considerata significativa. Una PAC elevata, in un gatto con ipertensione, ipokaliemia e massa surrenalica, è diagnostica per l'iperaldosteronismo primario. Tuttavia, occorre ricordare che PAC elevate non sono patognomoniche dell'iperaldosteronismo primario e anche tutto ciò che stimola il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosterone System), come l'insufficienza renale cronica e l'insufficienza cardiaca congestizia, può aumentare la PAC, formando un quadro definito come iperaldoosteronismo secondario (8, 9).

Il rapporto tra PAC e attività della renina plasmatica (PRA, Plasma Renin Activity), noto come rapporto aldosterone/renina (ARR, Aldosterone-to-Renin Ratio) è un test di screening migliore della sola PAC per le ragioni sopra esposte. Nell'iperaldosteronismo primario, la PAC è tipicamente elevata e la PRA bassa al punto da non essere rilevabile. La combinazione di una PAC nell'intervallo normale superiore o elevata e una PRA bassa indica sintesi persistente di aldosterone in presenza di stimolazione limitata o nulla del RAAS. Molti laboratori veterinari non analizzano la PRA ma il saggio di laboratorio umano è adatto per l'uso nei gatti. Nell'uomo è raccomandata l'interruzione di qualsiasi medicinale antiipertensivo almeno due settimane prima di tentare una diagnosi di iperaldoosteronismo, ma questo potrebbe essere dannoso nei gatti ipertesi (8,9,22).

Anche se l'ARR è attualmente lo standard di riferimento per lo screening dell'iperaldosteronismo primario felino, ha alcuni limiti. Richiede un voluminoso campione di sangue (fino a 4 mL) e deve essere separato immediatamente prima del congelamento per lo stoccaggio e il trasporto. I risultati falsi negativi sono ancora possibili perché i livelli di aldosterone variano durante il giorno e sono possibili anche i risultati falsi positivi poiché la renina non è l'unico regolatore della secrezione di aldosterone (8,9,22).

Anche il test con fludrocortisone può essere utile per la diagnosi di iperaldoosteronismo primario. Il test viene eseguito come segue: un campione di urina del primo mattino viene prelevato dal proprietario e portato in laboratorio

per determinare il rapporto aldosterone/creatinina urinario (UACR, Urinary Aldosterone-to-Creatinine Ratio) basale. In seguito si somministra fludrocortisone acetato (0,05 mg/kg ogni 12 ore PO) per 4 giorni e un secondo campione di urina viene prelevato il mattino dopo la somministrazione dell'ultima dose. Una UACR basale  $<7,5 \times 10^{-9}$  esclude l'iperaldosteronismo primario, mentre un valore  $>46,5 \times 10^{-9}$  lo conferma. Nei gatti con iperaldoosteronismo primario, la somministrazione di fludrocortisone induce una soppressione  $<50\%$  della UACR (22).

### Tumori secernenti ormoni sessuali

Nei cani con tumori surrenalici sono state segnalate concentrazioni elevate di ormoni sessuali (cioè androstenedione, estradiolo, progesterone e 17-hydroxyprogesterone [17-OHP]). La sovrapproduzione può essere identificata mediante test di stimolazione con ACTH, cioè misurando i livelli sierici di ormoni sessuali prima e dopo la somministrazione di ACTH. Tuttavia, questi ormoni sono spesso aumentati (pre-ACTH e/o post-ACTH) anche nei cani con HAC ipofisario-dipendente, per cui questa condizione va sempre essere esclusa prima di analizzare l'eventuale eccesso di ormoni sessuali (11,12).

Uno studio ha segnalato due cani con tumori surrenalici che avevano segni clinici di HAC, nonostante la presenza di concentrazioni di cortisolo sierico marcatamente sopresse al test di stimolazione con ACTH e un LDDST che non confermava l'HAC. Un tumore secerneva progesterone, 17-OHP, testosterone e deidroepiandrosterone, mentre l'altro secerneva progesterone, 17-OHP, androstenedione ed estradiolo. In un altro studio che aveva incluso tumori non cortisolo-secernenti, in 4 cani su 6 il tumore secerneva 17-OHP, in 4 su 6 secerneva androstenedione e in 1 su 6 secerneva progesterone (10,12).

### Tumori surrenalici non-secernenti

Come notato sopra, nell'uomo la maggioranza delle masse surrenaliche scoperte incidentalmente è benigna e non ipersecretorica. Per ottenere questa classificazione, si esegue di routine l'imaging della massa surrenalica, assieme ad appropriati test endocrini.

In questi casi, la surrenectomia è indicata solo se la massa è funzionale, se ha un diametro superiore a 4-6 cm o in presenza di invasione vascolare. Se un paziente non soddisfa questi criteri, dato il basso rischio di sviluppare malignità e i rischi aumentati di morbidità e mortalità derivanti dalla chirurgia, la resezione della massa non è indicata e l'imaging diagnostico viene ripetuto ogni 3-6 mesi per 2-5 anni.

Negli animali, una diagnosi di ADH può solitamente essere stabilita con facilità usando i test succitati; tuttavia, la diagnosi di feocromocitoma o di iperaldosteronismo può essere talvolta difficile, perché i test della funzione endocrina richiesti non sono sempre prontamente disponibili. Uno studio ha valutato le caratteristiche cliniche e le prognosi associate a masse non cortisolo-secermenti della ghiandola surrenale, una situazione comune in medicina generale e ha rilevato che tali masse tendono a colpire i cani anziani, con una bassa frequenza (5%) di evidenza radiologica per le metastasi polmonari alla diagnosi.

Nel 50% dei casi, le masse surrenaliche erano state identificate conducendo indagini o follow-up per altre malattie non correlate o durante la valutazione di casi di PU/PD (35%), aumento degli enzimi epatici (10%) o letargia (5%). La stragrande maggioranza delle masse (80%) è rimasta stabile nel corso di un anno, con un tempo di sopravvivenza mediano senza gestione chirurgica di 18 mesi. I fattori inversamente associati alla sopravvivenza erano

peso corporeo, metastasi radiologiche alla diagnosi e dimensioni del tumore. Gli Autori hanno anche suggerito la surrenectomia come opzione ragionevole quando una qualsiasi massa surrenalica è superiore a 20 mm, poiché queste dimensioni sono significativamente correlate ai carcinomi (3,4).

## ■ Conclusioni

Le diagnosi di neoplasie surrenali negli ultimi anni mostrano una frequenza crescente. I segni clinici negli animali affetti variano notevolmente, a seconda degli eventuali ormoni secreti dal tumore e delle caratteristiche di quest'ultimo; sono pertanto fondamentali l'anamnesi e l'esame obiettivo per determinare quali test diagnostici siano più appropriati in ogni caso. Il veterinario deve anche tenere presente che nessun test della funzione endocrina è sensibile o specifico al 100%. La diagnostica per immagini dovrebbe includere l'ecografia addominale, per determinare le caratteristiche del tumore e la possibile invasione dei tessuti circostanti e l'imaging toracico per indagare le metastasi radiologicamente evidenti.

## Riferimenti

1. Bailey CS, Page RL. Tumors of the endocrine system. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4<sup>th</sup> ed. Edinburgh, Elsevier Saunders 2007;583-609.
2. Labelle P, Kyles AE, Farver T, et al. Indicators of malignancy of canine adrenocortical tumors: histopathology and proliferation index. *Vet Pathol* 2004;41:490-497.
3. Melian C. Investigation of adrenal mass. In: Mooney C and Peterson M, eds. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4<sup>th</sup> ed. Gloucester, BSAVA 2012;272-278.
4. Arenas C, Pérez-Alenza D, Melián C. Clinical features, outcome and prognostic factors in dogs diagnosed with non-cortisol-secreting adrenal tumours without adrenalectomy: 20 cases (1994-2009). *Vet Rec* 2013;173(20):501.
5. Herrtage ME. Canine hyperadrenocorticism. In: Mooney C and Peterson M, eds. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4<sup>th</sup> ed. Gloucester, BSAVA. 2012;167-190.
6. Feldman EC. Feline hyperadrenocorticism. In Feldman EC, Nelson R et al, eds. *Canine and Feline Endocrinology*. 4<sup>th</sup> ed. St Louis MI, Elsevier 2014;452-485.
7. Barthez PY, Marks SL, Woo J, et al. Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *J Vet Intern Med* 1997;11(5):272-278.
8. Refsal K, Harvey A. Feline primary hyperaldosteronism. In: Bonagura J and Tvedt D. *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. St Louis MI, Saunders 2013;238-242.
9. Schulman RL. Feline primary hyperaldosteronism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010;40(2):353-359.
10. Syme HM, Scott-Moncrieff JC, Treadwell NG, et al. Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219(12):1725-1728.
11. Behrend E, Kennis R. Atypical Cushing's Syndrome in dogs: arguments for and against. *Vet Clin Small Anim* 2010;40:285-296.
12. Hill K, Scott-Moncrieff JC, Koshko MA, et al. Secretion of sex hormones in dogs with adrenal dysfunction. *J Am Vet Med Assoc* 2005;(226):4:556-561.
13. Millard R, Pickens EH and Wells KL. Excessive production of sex hormones in a cat with an adrenocortical tumor. *J Am Vet Med Assoc* 2009;(234):4:505-508.
14. Meler E, Scott-Moncrieff C, Peter AT, et al. Cyclic estrous-like behavior in a spayed cat associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical carcinoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:473-478.
15. Nyland TG, Neelis DA and Mattoon J. Adrenal glands. In: Mattoon JS and Nyland TG. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 3<sup>rd</sup> ed. St Louis MI, Saunders 2015;541-557.
16. von Dehn BJ, Nelson RW, Feldman EC, et al. Pheochromocytoma and hyperadrenocorticism in dogs: six cases (1982-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1995;207(3):322-324.
17. Platt SR, Sheppard BJ, Graham J, et al. Pheochromocytoma in the vertebral canal of two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998;34:365-371.
18. Berry CR, DeGrado TR, Nutter F, et al. Imaging of pheochromocytoma in 2 dogs using p-[18F] fluorobenzylguanidine. *Vet Radiol Ultrasound* 2002;43(2):183-186.
19. Bertazzolo W, Didier M, Gelain ME, et al. Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Vet Clin Pathol* 2014;43(3):453-459.
20. Quante S, Boretti FS, Kook PH, et al. Urinary catecholamine and normetanephrine measurement for the diagnosis of pheochromocytoma or pheochromocytoma, and in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2010;24(5):1093-1097.
21. Gostelow R, Bridger N, Syme HM. Plasma-free metanephrine and free normetanephrine measurement for the diagnosis of pheochromocytoma in dogs. *J Vet Intern Med* 2013;27(1):83-90.
22. Djajadiningrat-Laanen S, Galac S, Boevé MH, et al. Evaluation of the oral fludrocortisone suppression test for diagnosing primary hyperaldosteronism in cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:1493-1499.

# Epidemiologia dei mastocitomi canini



■ **Emi Saito, VMD, MSPH, MBA, Dipl. ACVPM (Epidemiologia)**

La Dr.ssa Saito si è laureata presso la Facoltà di Veterinaria dell'University of Pennsylvania nel 1997, per entrare poi nell'equipe del Banfield's Applied Research and Knowledge (BARK) nel 2013, dopo diversi anni di lavoro in reparti governativi degli Stati Uniti come epidemiologa.



■ **Silke Kleinhenz, BA**

Silke Kleinhenz ha conseguito le lauree in Marketing e Pubblicità e ha lavorato come Autore di relazioni per il reparto di Anestesiologia dell'Oregon Health Sciences University prima di entrare al Banfield nel 2013; attualmente lavora nell'equipe del BARK come analista dati senior.

## ■ Introduzione

I mastocitomi (MCT, Mast Cell Tumors) sono i tumori cutanei più comuni del cane (1), con un aumento del rischio segnalato in diverse razze, tra cui Boxer, Boston Terrier, Labrador, Golden Retriever e Bulldog (1-2); inoltre, diversi studi hanno anche segnalato un'associazione tra rischio di MCT e castrazione (gonadectomia), compresa l'età alla sterilizzazione (2-6). Questo studio esamina alcune variabili di base relative all'MCT canino, tra cui la razza e la prevalenza, l'età, il sesso e lo stato di sterilizzato degli animali colpiti.

## ■ Metodi di analisi

Le cartelle cliniche di tutti i cani presentati nelle strutture Banfield Pet Hospital da Giugno 1996 fino a Dicembre 2015 sono state vagliate per identificare i soggetti con MCT, con una diagnosi basata su agobiopsia e/o istopatologia valutata in sede e/o diagnosi da parte di uno specialista esterno. Sono state calcolate le statistiche descrittive di base relative al segnalamento (età alla diagnosi, sesso, stato di sterilizzazione ed età alla sterilizzazione) e le stime della prevalenza. L'età alla sterilizzazione era disponibile per gli animali la cui procedura chirurgica era stata eseguita in un ospedale Banfield ma non è stato possibile determinare questo parametro quando la chirurgia era stata eseguita altrove. Per il 2015 sono state determinate la prevalenza globale e le razze più colpite, includendo solo quelle comunemente visitate.

## ■ Risultati

Durante il periodo selezionato, sono stati visitati negli ospedali Banfield più di 12,5 milioni di cani, di cui circa il 60% gonadectomizzati e il 40% interi; solo un piccolo numero di cani aveva uno stato di ovalectomizzato/castrato sconosciuto. In questo periodo è stato diagnosticato un MCT in 19.470 animali, con la prevalenza

tumorale inferiore nei cani interi rispetto a quelli gonadectomizzati (**Tabella 1**). Confrontando maschi castrati e interi è stata osservata solo una leggera differenza nell'età alla diagnosi, mentre la differenza era più evidente nelle femmine, con le femmine sterilizzate che ricevevano la diagnosi circa un anno più tardi nel corso della vita.

L'età alla sterilizzazione era disponibile per circa il 27% dei cani gonadectomizzati visitati nel periodo in esame, con un'età mediana di 0,5 anni in entrambi i sessi. L'età alla sterilizzazione era disponibile per meno del 25% dei soggetti gonadectomizzati con MCT, con un'età mediana alla chirurgia di 0,5 anni per le femmine e di 0,6 anni per i maschi.

Nel 2015, negli ospedali Banfield sono stati visti 2.556 casi di MCT, che costituiscono una prevalenza complessiva di 13,5 casi per 10.000 cani, con la frequenza maggiore nelle femmine sterilizzate, seguite dai maschi castrati (**Tabella 2**). Sono state calcolate le razze colpite più spesso (**Tabella 3**) e il Boxer (81,6 per 10.000) è la razza più colpita assieme al Carlino (47,6 per 10.000).

## ■ Discussione

Anche se l'MCT è il tumore cutaneo canino più comune, la prevalenza della malattia nella popolazione è relativamente bassa (3-6). Un recente studio nel Regno Unito ha esaminato la prevalenza dell'MCT canino scoprendo che erano colpiti circa 27 cani su 10.000 (2) (circa il doppio della prevalenza stimata da questa rassegna) e le razze a rischio individuate erano simili ad altri studi (1-4).

Questi risultati confermano l'idea che la sterilizzazione sia associata a un rischio aumentato di MCT. Inoltre i risultati suggeriscono che l'MCT venga diagnosticato in

**Tabella 1. Statistiche descrittive dei mastocitomi canini (MCT).**

Sesso	Numero totale di cani visitati	Numero di casi di MCT	Prevalenza (per 10.000)	Età mediana in anni alla diagnosi
Femmina intera	2.222.301	803	3,6	7,1
Maschio intero	2.774.144	1.273	4,6	7,3
Femmina sterilizzata	3.816.231	9778	25,6	8,1
Maschio castrato	3.711.838	7.616	20,5	7,5
Stato sconosciuto	15.254	0	0	0
<b>Totale</b>	<b>12.539.768</b>	<b>19.470</b>	<b>15,5</b>	<b>7,8</b>

**Tabella 2. Prevalenza dell'MCT canino, in base a sesso e stato di sterilizzato, nel 2015.**

Sesso	Numero totale di cani visitati	Numero di casi di MCT	Prevalenza (per 10.000)
Femmina intera	329.016	139	4,2
Maschio intero	240.932	100	4,2
Femmina sterilizzata	938.562	1.346	14,3
Maschio castrato	950.926	971	10,2
Sconosciuto	393	0	0,0
<b>Totale</b>	<b>1.889.881</b>	<b>2.556</b>	<b>13,5</b>

**Tabella 3. Razze canine più colpite da MCT nel 2015.**

Razza	Numero totale di cani visitati	% di tutti i cani visitati	Numero (%) di casi di MCT	Prevalenza (per 10.000)	Limite inferiore, IC 95% (per 10.000)	Limite superiore, IC 95% (per 10.000)
Boxer	44.864	2,4	366 (14,3)	81,6	73,3	89,9
Carlino	29.818	1,6	142 (5,6)	47,6	39,8	55,4
Bulldog Francese	10.360	0,5	36 (1,4)	34,7	23,4	46,1
Boston Terrier	20.975	0,6	66 (1,4)	31,5	23,9	39
Bulldog Americano	11.239	1,1	35 (2,6)	31,1	20,8	41,4
Pit Bull Terrier	98.079	5,2	204 (8,0)	20,8	17,9	23,7
Labrador Retriever	115.005	6,1	226 (8,8)	19,7	17,1	22,2
Zwergpinscher	17.460	0,9	26 (1,0)	14,9	9,2	20,6
Golden Retriever	42.588	2,3	60 (2,3)	14,1	10,5	17,7
Jack Russell Terrier	24.123	1,3	30 (1,2)	12,4	8	16,9

età più avanzata se l'animale è stato sterilizzato. Le future ricerche sui fattori di rischio per l'MCT dovrebbero impiegare modelli multivariati che controllano fattori quali l'età, il sesso e lo stato di sterilizzazione e considerato il crescente interesse per l'età alla sterilizzazione come fattore di rischio, sia per lo sviluppo di MCT che di altre

malattie, sarebbe utile includere anche questa variabile negli studi futuri. L'evidenza emersa dalla ricerca basata sulla popolazione può migliorare la nostra comprensione del rischio per questo importante tumore cutaneo canino e consentire in definitiva una migliore comunicazione con i proprietari di animali da compagnia.

## Riferimenti

- London CA, Seguin B. Mast cell tumors in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim* 2003;33:473-489.
- Shoop SJW, Marlow S, Church DB, et al. Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England. *Canine Genetics Epidemiology* 2015;2:1.
- Hart BL, Hart LA, Thigpen AP, et al. Long-term health effects of neutering dogs: comparison of Labrador Retrievers with Golden Retrievers. *PLoS ONE* 2014;9:e102241.
- Torres de la Riva G, Hart BL, Farver TB, et al. Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in Golden Retrievers. *PLoS ONE* 2013;8:e55937.
- White CR, Hohenhaus AE, Kelsey J, et al. Cutaneous MCTs: associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47:210-216.
- Zink MC, Farhoudy P, Elser SE, et al. Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavior disorders in gonadectomized Vizslas. *J Am Vet Med Assoc* 2014;244:309-319.

## I TUMORI CUTANEI

# Elementi essenziali per il successo della chirurgia



■ **Martin Kessler, Dr. med vet, Dipl. ECVIM**  
Hofheim Small Animal Hospital, Hofheim am Taunus, Germania

Il Dr. Kessler ha conseguito la laurea presso la Ludwig-Maximilians University (LMU) di Monaco di Baviera (Germania), quindi ha intrapreso un internato sui Piccoli Animali presso la Ohio State University negli Stati Uniti prima di tornare alla LMU nel 1993 come ricercatore post-dottorato. Dal 1997 è diventato comproprietario di un ospedale per piccoli animali in Germania e direttore del rispettivo reparto di Oncologia. Nel 2008 ha conseguito il Diploma ECVIM in Oncologia ed è specialista certificato in Germania per la Medicina e Chirurgia dei Piccoli Animali.

### ■ Introduzione

La chirurgia è la tecnica più antica per la terapia del cancro ed è ancora la strategia più importante nel trattamento del cancro localizzato. Quando chiaramente indicata, accuratamente progettata e correttamente eseguita, la chirurgia è la modalità di trattamento che offre al paziente la massima probabilità di cura (1). Tuttavia, prima di decidere che la chirurgia è il trattamento più appropriato, si devono eseguire test diagnostici opportuni per valutare la natura e l'entità del tumore (2,3) e occorre ottenere un campione di tessuto (con il metodo meno invasivo). Nella maggior parte dei casi, la diagnosi richiede semplicemente un

campione citologico ottenuto mediante aspirazione ad ago sottile o un campione istologico acquisito mediante agobiopsia. La biopsia escissionale (cioè, con rimozione "completa" di una neoplasia senza previa conoscenza del tipo di tumore) è indicata solo in quei (pochi) dove l'estensione della chirurgia (larghezza e profondità della resezione) non è influenzata dal tipo di neoplasia. Dopo una diagnosi di cancro, sono necessari accertamenti diagnostici approfonditi per valutare l'estensione della malattia. Questi accertamenti diagnostici, denominati stadiazione, sono guidati dal comportamento biologico previsto del tumore e comprendono la determinazione del grado di estensione del tumore nei tessuti, indagando l'eventuale diffusione metastatica ai linfonodi, ai polmoni o ad altri organi e l'esame del paziente alla ricerca dei possibili segni paraneoplastici (**Figura 1**) (4). Solo dopo aver raggiunto una diagnosi e una stadiazione soddisfacenti è possibile pianificare una terapia chirurgica e discuterla con i proprietari.

In alcuni casi, solo la biopsia escissionale consente una valutazione completa del tumore; i tumori mammari canini sono un classico esempio di eccezione alla regola secondo cui la biopsia prechirurgica è essenziale. Con questi tumori, una biopsia preoperatoria minima non è sensibile né sufficiente a definire la malignità e il grado del tumore; per questo è necessario eseguire la biopsia escissionale e inviare l'intero tumore per la valutazione patologica.

È fondamentale sottolineare che non conoscere il tipo di tumore e lo stadio può compromettere l'utilità della chirurgia, con il risultato di rendere incurabile o addirittura fatale per il paziente un cancro potenzialmente curabile. La maggior parte degli errori nel campo della chirurgia oncologica viene fatta prima che il bisturi sia effettivamente in mano al chirurgo!

### PUNTI CHIAVE

- Dopo una diagnosi di cancro cutaneo, sono necessari accertamenti diagnostici approfonditi per valutare l'estensione della malattia nel paziente.
- La chirurgia può puntare a essere curativa, ottenere una citoriduzione o essere palliativa e prima dell'operazione occorre definire l'obiettivo e discuterlo con il proprietario.
- Quando si programma un intervento chirurgico, il tipo di tumore determina l'estensione della resezione; le moderne tecniche di imaging diagnostico possono facilitare il processo di pianificazione.
- Esistono varie opzioni per la chiusura e la ricostruzione del difetto chirurgico; se la resezione è ampia e/o il tumore si trova in un sito anatomico critico, sono necessarie tecniche più sofisticate.



© Martin Kessler

**Figura 1.** Mastocitoma ulcerato di Grado 2 sulla pinna auricolare di un Dobermann. La stadiazione ha rivelato una grossa metastasi nel linfonodo prescapolare omolaterale (freccia), tale da influenzare l'approccio chirurgico e la prognosi per il paziente.

## ■ Pianificazione dell'operazione

In un tumore solido asportabile non metastatico, la chirurgia è solitamente l'unica terapia necessaria ed è spesso curativa. Se il tumore non può essere adeguatamente asportato, ha già metastatizzato al momento della diagnosi o comporta un rischio elevato di metastasi tardiva, la chirurgia viene spesso associata a trattamenti "adiuvanti" come l'irradiazione o la chemioterapia (1). In tali situazioni, la chirurgia è solo una parte dell'approccio multimodale e l'intero piano di trattamento, tra cui tutte le terapie adiuvanti, va discusso con il proprietario prima di iniziare la chirurgia. In alcuni casi, l'intervento chirurgico non è indicato (a causa della fase avanzata della malattia) o non è un'opzione e il tentativo "eroico" di "aiutare" chirurgicamente il paziente può solo ridurre la qualità di vita.

Occorre tenere presente che la chirurgia estensiva è difficile da giustificare; quindi, se il rischio di recidiva locale del tumore resta invariato o se il paziente potrebbe morire a causa della malattia metastatica, si devono impiegare tecniche di resezione più conservative. In medicina umana, esiste un considerevole dibattito sull'equilibrio tra l'aggressività chirurgica necessaria per un efficace controllo locale del tumore, la morbidità del paziente e il rischio di morte per metastasi tumorali. Qualsiasi possibile terapia per i casi di cancro avanzato deve sempre essere valutata in modo critico tenendo conto del vantaggio atteso per il paziente.

La pianificazione preoperatoria richiede di definire l'obiettivo della terapia, decidere l'estensione e la profondità della resezione e considerare la ricostruzione del difetto chirurgico (2,3). Esistono tre obiettivi possibili per la chirurgia: curativo, di citoriduzione, palliativo. Per evitare il pericolo di false speranze, la scelta va definita prima dell'operazione e discussa con il proprietario.

**I) La resezione curativa** (cioè, la rimozione chirurgica completa) è solitamente possibile solo per i tumori circoscritti senza metastasi ed è generalmente la prima operazione ad avere la massima probabilità di successo. Anche se comprensibile, il desiderio di adottare un approccio chirurgico a "basso rischio" rapido e conservativo produce spesso il risultato opposto. L'impatto sul paziente è comunque aumentato quando una recidiva del tumore richiede un ulteriore intervento chirurgico più esteso (**Figura 2**). Spesso, tuttavia, non è più possibile una resezione curativa al "secondo tentativo".

**II) Per operazione citoriduttiva** si intende la rimozione incompleta di un tumore, con residui tumorali macroscopici

**Figura 2. (a)** Resezione incompleta di un sarcoma dei tessuti molli in un cane, esitato nella recidiva del tumore nel sito chirurgico. In questa sede, la prima chirurgia eseguita correttamente avrebbe dovuto essere curativa. **(b)** Perché la seconda resezione sia curativa, si sono dovuti asportare margini estremamente ampi intorno all'intera cicatrice precedente.



© Martin Kessler

o microscopici lasciati in sede. Tuttavia, è ragionevole e utile solo in termini di prolungamento della vita del paziente, purché accompagnata da un'efficace terapia adiuvante (**Figura 3**). Per i tumori invasivi (per esempio sarcomi e mastocitomi) l'estensione microscopica del tumore è spesso sottovalutata, per cui anche quando si crede di eseguire un'operazione curativa, si ottiene solo una citoriduzione data la quantità restante di tessuto neoplastico microscopico.

III) L'idea che sta dietro alla **chirurgia palliativa** è che l'operazione dovrebbe consentire principalmente il miglioramento della qualità di vita (riduzione del dolore e miglioramento della funzione) del paziente, con lo scopo secondario di prolungare il tempo di sopravvivenza effettiva dell'animale (ad esempio, ritardando la necessità dell'eutanasia) (**Figura 4**) (5).

Quando si pianifica l'intervento chirurgico, l'estensione della resezione dipende dalla natura del tumore o piuttosto dall'estensione prevista della sua crescita invasiva. Nelle regioni ad anatomia complessa (ad esempio, la testa), le moderne tecniche di imaging diagnostico come TC e RM sono preferibili alla radiografia ai fini della pianificazione (6). Considerazioni fondamentali per il chirurgo durante la pianificazione di un'operazione sono l'estensione della resezione (marginale, ampia o radicale) e le misure necessarie per ricostruire il difetto chirurgico. La sede di un intervento esteso deve pertanto essere adeguatamente preparata in modo che la resezione, la ricostruzione e la chiusura della ferita possano essere ottenute in modo asettico.

### ■ Esecuzione della resezione

I tumori benigni sono solitamente curati mediante escissione

**Figura 3.** Sarcoma dei tessuti molli sottocutanei in un cane meticcio. Data la mancanza di cute e l'impossibilità di ottenere margini profondi liberi da tumore in questa sede, la strategia preferita in questo caso sarà la citoriduzione chirurgica seguita da un ciclo «curativo» di radioterapia.



© Martin Kessler

intracapsulare; in alternativa, se non c'è una capsula, si mantiene un margine di sicurezza di pochi millimetri ("resezione marginale"). Nelle neoplasie benigne sottocutanee (ad esempio, lipomi) non è necessario asportare la cute sovrastante, per cui il tumore viene solitamente raggiunto attraverso un'incisione cutanea mediana sopra la massa.

Il margine di sicurezza attorno a una neoplasia maligna dipende dal tipo e dal grado del tumore, dallo stadio e dalla posizione anatomica (2,7). Fonti autorevoli fanno spesso dichiarazioni generiche del tipo "mantenere sempre margini di 3 cm in tutte le direzioni" ma queste hanno scarso valore pratico; margini così ampi non sono sempre indicati e, a seconda della sede tumorale, non sono sempre fattibili. In alcuni tumori maligni, un margine di 1 cm dal tumore palpabile è abbastanza adeguato per una resezione curativa, mentre per altri tipi il margine minimo deve essere mantenuto a 3 cm o anche più. Esistono inoltre differenze anche nel margine periferico e nel margine profondo richiesti per un'adeguata resezione del tumore. Come regola generale, il derma che copre i tumori maligni sottocutanei deve essere asportato in blocco con il tumore.

Come primo passo quando si punta alla resezione curativa di un tumore maligno, occorre definire il comparto anatomico primario in cui risiede la neoplasia. In un tumore cutaneo, questo è rappresentato dal derma e/o dal tessuto sottocutaneo e da questo comparto la neoplasia si estende in modo tridimensionale. Ciò si manifesta inizialmente come un'invasione microscopica, non palpabile, che va oltre i margini del tumore palpabile. Non appena questa invasione progredisce, si ha un'estensione macroscopica visibile nei tessuti circostanti, con conseguenti alterazioni nella

**Figura 4.** Grosso sarcoma iniezione-indotto ulcerato sull'aspetto laterale del collo di un gatto. In questa situazione, la resezione del tumore è palliativa; la rimozione della massa migliora la qualità di vita del paziente.



© Martin Kessler



**Figura 5.** Grosso mastocitoma di Grado 2 sulla parete toracica di un West Highland White Terrier. Si notino le alterazioni cutanee strutturali che indicano l'infiltrazione del derma (a). Date le dimensioni del tumore e la sua ovvia invasività, alla resezione è stato scelto un margine periferico di 3 cm (b). Il margine profondo sottostante il tumore è definito dal muscolo grande dorsale, che funge da potente barriera contro l'invasione profonda. Il muscolo è stato asportato in blocco assieme al tumore. Non sono previsti deficit funzionali dopo questa procedura e la grande quantità di cute lassa sul torace consente la chiusura primaria della ferita (c).

struttura della cute sovrastante e ridotta mobilità del tessuto sottostante (**Figura 5a**).

### Margini laterali (periferici)

Il tessuto sottocutaneo lasso non costituisce una barriera all'invasione tumorale e da questo nascono le attuali raccomandazioni sulla distanza laterale da tenere rispetto al margine palpabile del tumore. Ciò costituisce il margine di escissione laterale (periferico). Per i tipi di tumore maligno con bassa tendenza alla crescita invasiva (come i sarcomi dei tessuti molli sottocutanei di Grado 1 o i mastocitomi di basso grado nel cane), è sufficiente un margine periferico di 1-2 cm. Alcuni Autori sostengono che, per i tumori di basso grado, il margine periferico minimo deve corrispondere al diametro del tumore (ad esempio, un margine di 2 cm per tumori da 2 cm, e così via) (**Figura 5b**).

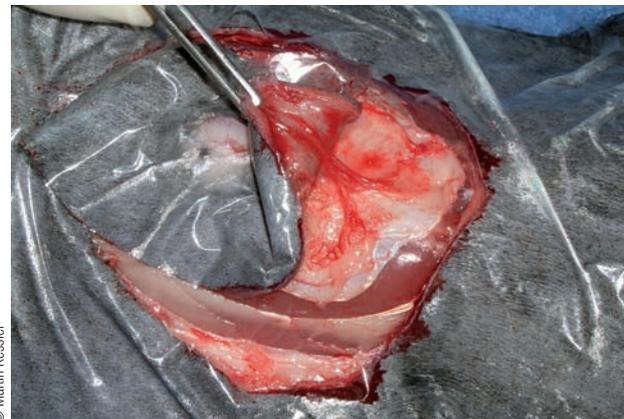
I tumori molto infiltranti (come i sarcomi iniezione-indotti nel gatto, i sarcomi dei tessuti molli di alto grado nel cane o i mastocitomi di alto grado) devono essere rimossi con un margine laterale di almeno 3 cm, anche quando sono piccoli e apparentemente circoscritti. Per i sarcomi iniezione-indotti felini, che sono considerati i tumori sottocutanei più invasivi nei piccoli animali, sono stati raccomandati margini laterali fino a 5 cm. Questi valori proposti devono essere considerati la distanza minima per il margine periferico dal tumore e possono essere aumentati a discrezione del chirurgo se anatomicamente possibile, per massimizzare il livello di sicurezza (2,8-11).

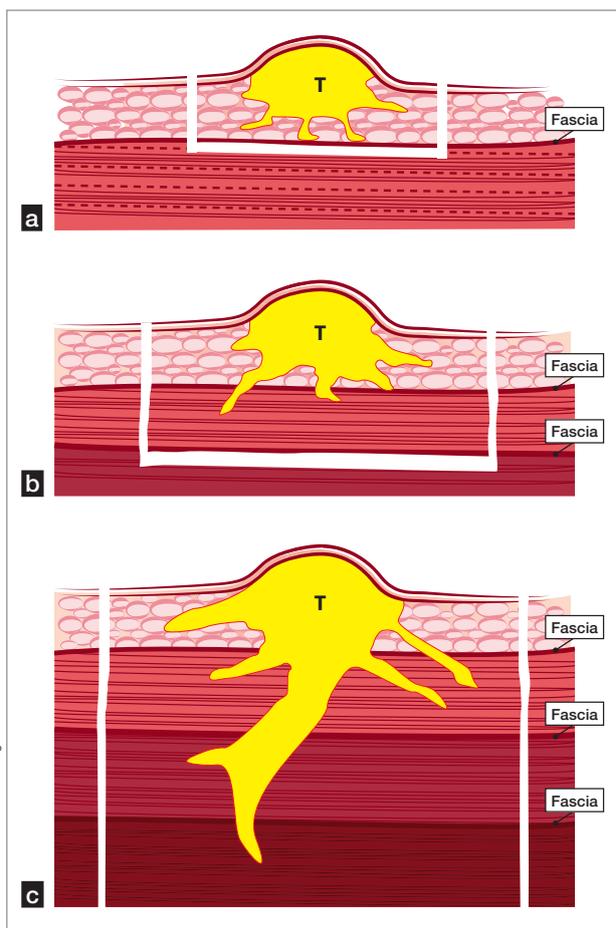
### Margine di resezione profondo

Dal momento che i tumori sono neoformazioni tridimensionali, la profondità dell'escissione deve anche consentire un margine di sicurezza adeguato. La profondità di escissione è determinata dalle caratteristiche anatomiche del tessuto

sottostante, quindi dalla resistenza della barriera che il tumore incontra al margine profondo (2,8-11). Le fasce e gli strati muscolari forniscono una barriera iniziale efficace contro l'invasione tumorale e più solida è la fascia meno possibilità ha il tumore di penetrare. Per i tumori invasivi è necessario rimuovere almeno la fascia sottostante, anche se il tumore appare clinicamente incapsulato e mobile. I sarcomi di grado superiore o i mastocitomi hanno la tendenza a formare una "pseudocapsula" costituita da cellule tumorali compresse, che può dare la falsa impressione di una neoformazione benigna incapsulata. Se il tumore ha un collegamento palpabile con il tessuto sottostante, è necessaria la rimozione fino al secondo strato di muscolo o fascia e in alcuni casi la resezione dell'intera profondità del torace

**Figura 6.** Chirurgia oncologica curativa. Si notino gli ampi margini laterali e la resezione della fascia per ottenere margini profondi adeguati. In questo caso, dato che l'infiltrazione profonda del tumore è limitata da una solida fascia, è sufficiente asportare solo quest'ultima e non il muscolo sottostante, poiché la fascia definisce il confine anatomico del comparto. Nonostante il fatto che il margine profondo effettivo sia solo di pochi millimetri, è possibile asportare in blocco la fascia e il tumore con una resezione pulita.





© Martin Kossler/Manuel Fontagné

**Figura 7.** Resezione del tumore per diversi tipi di tumori invasivi sulla parete addominale.

**(a)** Resezione corretta per un tumore maligno di Grado 1. I margini laterali corrispondono al diametro del tumore. L'incisione è verticale verso il basso e corre sotto la fascia.

**(b)** Resezione corretta per un tumore maligno di Grado 2. I margini laterali sono più larghi rispetto ad **(a)** e il margine profondo comprende il muscolo obliquo esterno dell'addome.

**(c)** Resezione corretta per un tumore maligno di Grado 3. I margini laterali sono di almeno 3 cm, il margine profondo comprende l'intero spessore della parete addominale.

o della parete addominale. I muscoli che si estendono attraverso il margine di resezione, come pure i nervi o i vasi sanguigni che entrano nel campo di resezione, devono essere sezionati a livello del confine misurato del margine chirurgico (**Figura 5c**). Assieme al tumore devono essere rimossi tutti i tragitti biotipici, più le cicatrici prodotte da eventuali operazioni precedenti (12,13). Con questo metodo di resezione "compartimentale", dove la chirurgia penetra nel comparto corporeo successivo, le possibilità che il paziente resti libero dalla recidiva tumorale sono molto più elevate (**Figura 6**).

Ove possibile, è necessario minimizzare qualsiasi interferenza e manipolazione chirurgica del tessuto neoplastico, per cui è controindicato sezionare il tumore; il tessuto neoplastico va considerato "contaminato" e trattato come tale. L'applicazione ai margini liberi da tumore di suture e strumenti di sostegno è preferibile alla manipolazione manuale. Per fornire una visualizzazione ottimale durante la chirurgia e minimizzare le complicanze postoperatorie, è importante un'emostasi accurata.

La chirurgia curativa può avere successo soltanto se si ottiene una resezione pulita in tutte le direzioni di infiltrazione (cioè, laterale e profonda) (**Figura 7**). Ottenere margini laterali sufficienti ma lasciare la fascia in situ produce una resezione profonda inadeguata che può essere definita al massimo chirurgia citoriduttiva. Ciò è particolarmente vero per i tumori in posizioni critiche, come ad esempio gli arti distali, dove la larghezza e la profondità della resezione è limitata dalla mancanza di cute e, in particolare, dalla mancanza di una solida fascia che impedisca l'invasione profonda. Se non si possono ottenere margini di sicurezza laterali o profondi soddisfacenti, l'intera operazione deve essere pianificata come una procedura citoriduttiva, evitando misure elaborate per chiudere il difetto (come lembi, innesti e drenaggi). La chirurgia citoriduttiva produce una resezione meno ampia e una cicatrice più corta, senza contare il campo di irradiazione più piccolo quando si avvia la terapia adiuvante. In generale, l'irradiazione deve iniziare il più presto possibile dopo la guarigione della ferita.

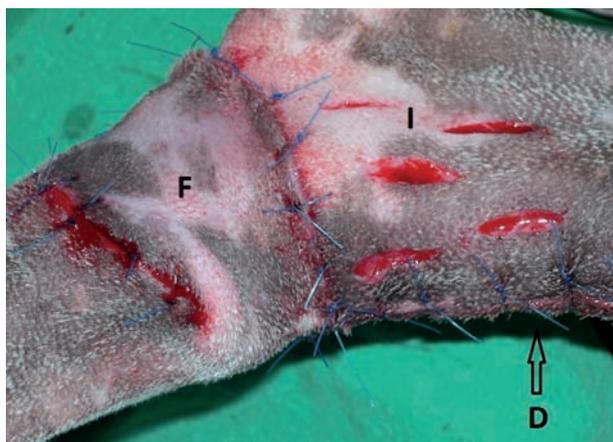
### ■ Ricostruzione chirurgica

Il grado di sofisticazione necessario per chiudere un difetto chirurgico è direttamente correlato alle dimensioni della resezione e alla posizione del tumore (14). L'ampia quantità e mobilità della cute a livello di collo, parete toracica, tronco e arti prossimali aiuta a chiudere difetti cutanei anche estesi e la chirurgia in queste zone può essere solitamente completata dalla chiusura primaria della ferita, scalzando semplicemente la cute adiacente. Tuttavia, dove sia disponibile solo una quantità limitata di cute (ad esempio, arti distali e testa) sono spesso necessarie tecniche di ricostruzione; ciò significa che, in molti casi, la parte più impegnativa della chirurgia non è la rimozione del tumore stesso ma la ricostruzione del difetto che ne consegue. La conoscenza approfondita delle tecniche di ricostruzione ha grande importanza per i chirurghi oncologi. Nei piccoli animali, l'anatomia della cute e il relativo apporto ematico permettono di sollevare dal tessuto sottostante e spostare in nuove sedi ampi lembi cutanei utili per riempire i difetti cutanei.



© Martin Kessler

**Figura 8.** Preparazione di un lembo cutaneo random. Quando si manipola un lembo, per minimizzare i traumi lungo il suo bordo libero si possono usare suture fisse invece di strumenti atti a fare presa. Si noti il vaso cutaneo «random» che forma il plesso subdermico (freccia).



© Martin Kessler

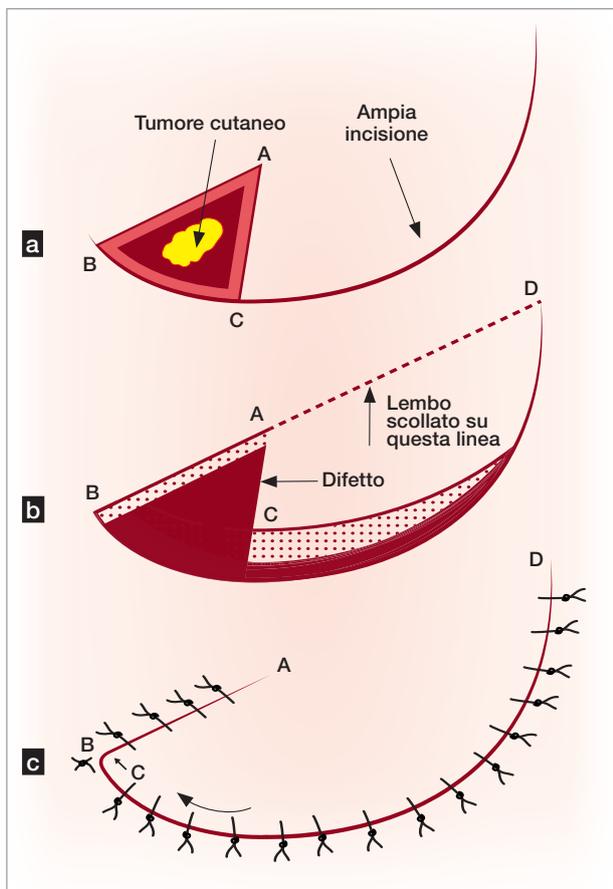
**Figura 9.** Lembo di trasposizione per coprire un difetto da resezione distale al garretto in un cane. Il lembo (F) è stato ruotato di 90° nel difetto, mentre il letto donatore (D) è stato chiuso con piccole incisioni di scarico (I).

### Lembi cutanei random

L'apporto ematico di questi lembi cutanei si basa sulle arterie cutanee dirette e le vene del plesso subdermico. Sul tronco, il collo e gli arti prossimali questo apporto ematico si trova nell'ipoderma a livello del pannicolo carnoso. Sugli arti distali, dove manca il pannicolo carnoso, si può trovare nelle profondità del derma a livello della fascia dell'arto. Dato che questi vasi sanguigni indefiniti sono usati per irrorare l'area cutanea distaccata, i lembi sono chiamati lembi cutanei "random" (**Figura 8**). A seconda della forma del lembo e dell'orientamento della nuova sede di attacco, sono possibili diversi tipi di lembi random.

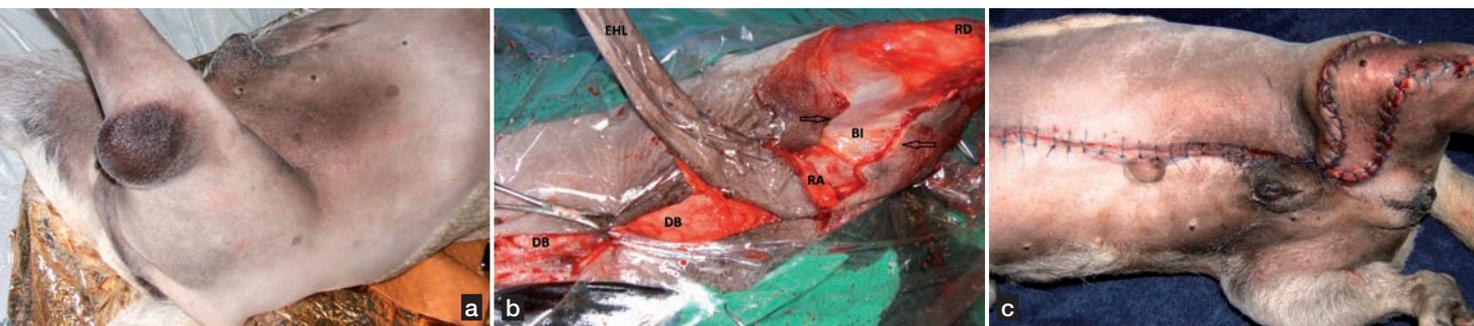
Per coprire difetti rettangolari o circolari laddove è disponibile cute sufficiente in una sola direzione si può usare un semplice lembo di avanzamento; dopo la mobilizzazione, il lembo viene esteso nel difetto senza alcuna rotazione. Esempi tipici sono i difetti della zona sottomentoniera (lembo di avanzamento rostrale dalla parte ventrale del collo) o i difetti sovrastanti la base della coda (lembo di avanzamento dal dorso caudale). Se c'è cute sufficiente su entrambi i lati di un difetto (rettangolare o rotondo), si può usare un doppio lembo di avanzamento (plastica a H), in cui due lembi di avanzamento contrapposti sono preparati e poi tirati insieme per coprire un difetto centrale.

Se un lembo rettangolare viene ruotato in un difetto per un massimo di 180°, è chiamato lembo di trasposizione. Le rotazioni oltre 90° sono insolite, perché il lembo perde molto in lunghezza quando ruotato (**Figura 9**). I lembi di trasposizione sono utilizzati per coprire le aree cutanee poste ventralmente agli occhi (usando cute ricavata dalla



© Martin Kessler/Manual Fontègne

**Figura 10.** Il lembo di rotazione è particolarmente utile per la copertura dei difetti triangolari. Nel progettare questa ricostruzione, il difetto triangolare viene considerato parte di un cerchio, per cui nel difetto viene scollata e ruotata una superficie cutanea semicircolare corrispondente. Per evitare tensioni, è importante far sì che il cerchio sia abbastanza grande.



**Figura 11. (a-c)** Il lembo assiale epigastrico superficiale si basa sui vasi epigastrici superficiali caudali. Nel cagna, il lembo include le ghiandole mammarie caudali. Nei cani di sesso maschile è incluso l'aspetto laterale del prepuzio ma si noti che il diametro dei vasi epigastrici è minore nel maschio rispetto alle femmine. Nel gatto, i lembi epigastrici comprendono le tre ghiandole mammarie caudali e possono essere utili per coprire difetti distali anche fino al tarso. **(a)** Mastocitoma di Grado 2 sull'aspetto laterale della parte distale della coscia. **(b)** La preparazione del lembo è simile a una mastectomia regionale. La prima incisione viene affettata lungo la linea mediana addominale, mentre la seconda corre parallela

oltre il margine laterale della catena mammaria ed è collegata cranialmente con la prima incisione, mentre il lembo viene sezionato in direzione craniale-caudale. Il letto donatore (**DB**) viene tenuto in apposizione mediante pinze fermateli fino alla chiusura. Fare attenzione a conservare i vasi sanguigni epigastrici. Il lembo (**EHL**) viene ruotato di 180° intorno al peduncolo del vaso (**RA**, asse di rotazione), quindi si esegue un'incisione a ponte (**BI**) separando (freccie) la cute tra il letto donatore e il difetto da resezione (**RD**). Il lembo viene suturato senza creare tensione e si inserisce un drenaggio a suzione per prevenire la formazione del sieroma sotto il lembo. **(c)** Conclusione dell'intervento.

regione craniale e laterale del collo), nell'area perineale (cute ricavata dal dorso) e nella testa (cute ricavata dalla parte dorsale del collo).

Il lembo di rotazione è particolarmente utile per coprire i difetti triangolari (**Figura 10**), dove un'area cutanea semicircolare viene scollata e ruotata nel difetto. Per evitare tensioni, è importante far sì che il cerchio sia abbastanza grande. Si raccomanda di misurare e disegnare le incisioni sulla cute con un pennarello chirurgico. I difetti laterali sull'aspetto prossimale dell'arto anteriore o posteriore possono essere coperti con un lembo di rotazione ricavato dalla parete toracica laterale o dalla parete addominale, rispettivamente. Tali lembi possono essere utilizzati anche bilateralmente per coprire un difetto centrale ruotando due semicerchi contrapposti (ad esempio, difetti sull'aspetto caudale del dorso o della base della coda usando lembi di rotazione bilaterali ricavati dalla parte superiore della coscia).

### Lembi a pattern assiale

I lembi a pattern assiale sono irrorati da un apporto ematico diretto di un vaso sanguigno definito ("assiale"). Se la cute rimane attaccata alla base e nel difetto viene posizionata solo l'estremità libera del lembo, si parla di "lembo di rotazione assiale". Il "lembo a isola" è un lembo cutaneo con apporto ematico definito che viene sezionato lasciandolo completamente libero e resta attaccato solo al vaso. I lembi a pattern assiale sono particolarmente utili per

coprire i difetti di alcune aree cutanee critiche del corpo e sono spesso utilizzati per coprire grossi difetti da resezione degli arti prossimali e della testa. Buona conoscenza dell'anatomia vascolare e tecniche di dissezione meticolose sono i prerequisiti per preparare correttamente il lembo. I lembi assiali più importanti sono:

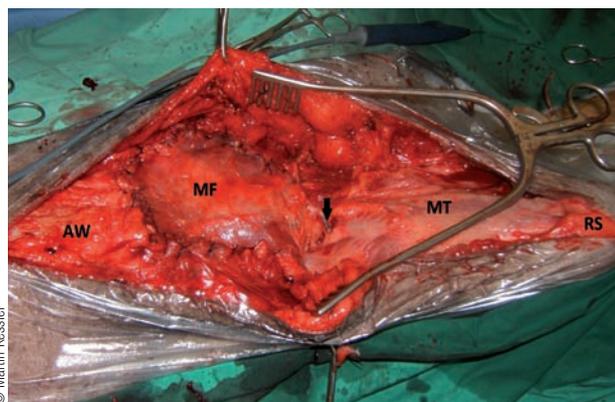
- 1) lembo epigastrico superficiale (copre i difetti della regione caudale, inguinale e perineale, nonché le parti mediali e laterali dell'arto posteriore, fino a raggiungere il garretto) (**Figura 11**)
- 2) lembo toracodorsale (per i difetti situati sugli aspetti prossimali dell'arto anteriore e del torace)
- 3) lembo omocervicale (per i difetti della spalla e dell'ascella, nonché i difetti della testa e del collo, se il cane ha il collo breve)
- 4) lembo iliaco circonflesso profondo (per i difetti situati sul torace caudale, la parete addominale e i fianchi, la coscia e la pelvi)
- 5) lembo genicolare (per i difetti delle parti mediali e laterali della coscia)
- 6) lembo brachiale (per i difetti prossimali e mediali dell'arto anteriore)

I difetti distali al carpo e al tarso sono difficili da coprire con i lembi cutanei e possono richiedere innesti cutanei liberi. Dove le resezioni compartimentali provocano difetti a tutto spessore della parete addominale o toracica, la ricostruzione della parete corporea può richiedere l'uso di lembi muscolari dei muscoli grande dorsale, obliquo addominale

o mediale della coscia, seguiti dall'avanzamento della cute (**Figura 12**). Se questi muscoli devono essere asportati insieme al tumore, si può utilizzare una rete sintetica per ricostruire la parete corporea.

## ■ Considerazioni postoperatorie

Valutare quanto è stata completa l'escissione di un tumore è molto importante per il successivo trattamento clinico (15). Non esiste un sistema standardizzato per l'invio dei tessuti al laboratorio di patologia veterinaria per la valutazione dei margini e non esiste quindi alcuna standardizzazione tra gli istituti di patologia sulle modalità per esaminare i campioni e refertare la qualità della chirurgia (16-18). La chirurgia oncologica radicale si traduce spesso nell'asportazione di grossi campioni di tessuto sezionato e inviare l'intera resezione in blocco per l'esame patologico comporta notevoli svantaggi. In primo luogo, è impossibile fissare adeguatamente i grossi campioni tissutali, dato che la formalina penetra solo di circa 1 cm nel tessuto. Inoltre, se il campione è voluminoso, è puramente casuale che le sezioni istologiche acquisite siano effettivamente prelevate dai margini "critici". È il chirurgo, non il patologo, che conosce quali aree del campione corrispondono alle zone del tumore con la massima probabilità di tumore residuo. Per questo motivo, per determinare se un tumore è stato completamente rimosso, il chirurgo deve inviare un campione rappresentativo del tumore stesso nonché biopsie tissutali sufficienti ottenute durante la chirurgia dal letto tumorale e dai margini dell'area asportata. Queste biopsie del "letto tumorale" sono molto utili per valutare la completezza dell'escissione, poiché il chirurgo può stabilire sia la posizione sia il numero di siti campionati. In alternativa, prima di inviare il campione, si può usare inchiostro



**Figura 12.** Ricostruzione della parete addominale dopo la resezione di un sarcoma molto invasivo. Il muscolo sartorio sulla parte mediale della coscia (**MT**) è stato sezionato fino all'aspetto mediale del ginocchio destro (**RS**) e il lembo muscolare che ne deriva (**MF**), che riceve l'apporto ematico alla sua base nell'area inguinale (freccia), viene ruotato sulla parete addominale (**AW**) e suturato al bordo del difetto. Il tessuto sottocutaneo e la cute sono chiusi per semplice apposizione.

chirurgico per marcare le zone più critiche dei margini ma questo metodo non può prevedere il numero di sezioni che saranno acquisite dal patologo.

Infine, anche se oltre la portata di questo articolo, vale la pena notare che dopo un intervento chirurgico esteso, sono essenziali adeguate cure infermieristiche e una valida terapia di supporto. Volumi insufficienti di fluidi e/o di sangue trasfuso, cattiva gestione del dolore perioperatorio e supervisione postoperatoria inadeguata possono aumentare drammaticamente il tasso di complicanze o addirittura il rischio di morte.

## Riferimenti

1. Boston S, Henderson RA Jr. Role of surgery in multimodal cancer therapy for small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014;44:855-870.
2. Matz BM. Current concepts in oncologic surgery in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2015;45:437-449.
3. Aiken SW. Principles of surgery for the cancer patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:75-81.
4. Tuohy JL, Milgram J, Worley DR, et al. A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Vet Comp Oncol* 2009;7:81-91.
5. Gilson SD. Principles of surgery for cancer palliation and treatment of metastases. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:65-69.
6. LeBlanc AK, Daniel GB. Advanced imaging for veterinary cancer patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007;37:1059-1077.
7. Dernel WS, Withrow SJ. Preoperative patient planning and margin evaluation. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:17-21.
8. Banks, T, Straw, R, Thomson M, et al. Soft tissue sarcomas in dogs: a study assessing surgical margin, tumour grade and clinical outcome. *Aust Vet Pract* 2004;34:158-163.
9. Fulcher RP, Ludwig LL, Bergman PJ, et al. Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006;228:210-215.
10. Simpson AM, Ludwig LL, Newman SJ, et al. Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004;224:236-240.
11. Stefanello D, Morello E, Roccabianca P, et al. Marginal excision of low-grade spindle cell sarcoma of canine extremities: 35 dogs (1996-2006). *Vet Surg* 2008;37:461-465.
12. Bacon NJ, Dernel WS, Ehrhart N, et al. Evaluation of primary re-excision after recent inadequate resection of soft tissue sarcomas in dogs: 41 cases (1999-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007;230:548-554.
13. Cavanaugh R, Bacon NJ. Canine soft tissue sarcomas – what to do with dirty margins? *Vet Soc Surg Oncol News* 2007;1:3-4.
14. Szentimrey D. Principles of reconstructive surgery for the tumor patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:70-76.
15. Newman SJ. Diagnostic pathology for the cancer patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:139-144.
16. Kamstock DA, Ehrhart EJ, Getzy DM, et al. Recommended guidelines for submission, trimming, margin evaluation, and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology. *Vet Pathol* 2011;48:19-31.
17. Powers BE, Dernel WS. Tumor biology and pathology. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:4-9.
18. Regan RC, Rassnick KM, Balkman CE, et al. Comparison of first-opinion and second-opinion histopathology from dogs and cats with cancer: 430 cases (2001-2008). *Vet Comp Oncol* 2010;8:1-10.

# Radioterapia in medicina veterinaria



## ■ Slavomira Necova, DVM, MRCVS

Veterinary Referrals – Cancer Care (VRCC), Essex, Regno Unito

La D.ssa Necova si è laureata presso l'Università di Medicina Veterinaria a Kosice, Slovacchia e ha dedicato qualche tempo alla medicina generale prima di iniziare un internato a rotazione di un anno al VRCC Referrals nel Regno Unito. Durante questo periodo, ha sviluppato un grande interesse per l'oncologia e completato un internato in Oncologia specialistica. Attualmente sta seguendo una residenza di Oncologia presso lo stesso istituto che fornisce servizi specialistici di oncologia medica e radioterapia oncologica.



## ■ Susan North, DVM, BSc (Hons), PhD, Dipl. ACVIM (Oncologia), Dipl. ACVR, Dipl. ECVIM-CA, MRCVS

Veterinary Referrals – Cancer Care (VRCC), Essex, Regno Unito

La D.ssa North ha conseguito il PhD nel 1982 presso l'University of London Royal Marsden Hospital ed è diventata assistant professor presso il dipartimento di Tumor Biology a Houston, Texas, prima di dedicarsi alla medicina veterinaria. Ha conseguito il DVM presso la Texas A&M e completato una residenza in Oncologia presso il New York Animal Medical Center. È specialista RCVS riconosciuta in Oncologia, specialista europea in Medicina e Oncologia e si interessa di Oncologia Medica e Radioterapia Oncologica. Nel 2002, la D.ssa North ha fondato il VRCC, il primo centro privato in Europa a installare un acceleratore lineare per il trattamento radioterapico.

## PUNTI CHIAVE

- Con i recenti progressi significativi nell'oncologia veterinaria, la crescente domanda e l'interesse sempre maggiore da parte dei proprietari di animali da compagnia, la radioterapia è diventata una disciplina fondamentale.
- La radioterapia produce radicali liberi che causano danni biologici alle cellule. Questo danno è aspecifico, dato che colpisce allo stesso modo cellule neoplastiche e cellule normali e può causare effetti indesiderati, sia acuti che a lungo termine.
- Prima di iniziare la radioterapia, si deve determinare un obiettivo del trattamento, su misura per il singolo animale. Il veterinario deve contattare il centro di radioterapia per discutere l'approccio migliore per il paziente, prima di inviare quest'ultimo allo specialista.
- La radioterapia è una modalità di trattamento preziosa in una varietà di condizioni oncologiche e può essere utile anche come trattamento palliativo per migliorare la qualità di vita dei pazienti laddove non sono indicate altre modalità.

## ■ Introduzione

La medicina veterinaria e la cura degli animali da compagnia hanno fatto rapidi progressi negli ultimi anni. Con una migliore aspettativa di vita, aumenta il rischio per l'animale da compagnia di sviluppare il cancro a un certo punto della sua vita. Questo a sua volta significa maggiore richiesta di cure veterinarie avanzate, dato che i proprietari cercheranno il miglior trattamento per i loro animali con cancro. La radioterapia è un trattamento efficace per molti tumori animali ma fino a poco tempo fa il suo uso era limitato dalla disponibilità limitata di centri di trattamento. Tuttavia, con la maggiore accessibilità alle strutture di radioterapia, il numero di pazienti veterinari trattati con questa modalità è in rapida crescita ed è ormai essenziale che il veterinario pratico conosca le indicazioni e i principi per il trattamento dei piccoli animali affetti da cancro. Questo articolo fornisce una panoramica pratica sulla radioterapia, per aiutare il veterinario a consigliare i clienti sulle opzioni di trattamento disponibili per i pazienti con cancro.

## ■ Cos'è la radioterapia?

I pazienti con cancro, sia umani che animali, richiedono spesso un approccio multimodale. Questo include varie combinazioni di chirurgia, chemioterapia e radioterapia, al fine di migliorare i tempi di sopravvivenza del paziente. La

chirurgia e la radioterapia sono le modalità indicate per i tumori solidi, dove il controllo loco-regionale è l'obiettivo principale. La chemioterapia è utilizzata per il trattamento della malattia sistemica e/o metastatica.

La radiazione ionizzante può essere somministrata da una fonte esterna (teleterapia), attraverso il posizionamento di sorgenti radioattive nell'interstizio (brachiterapia) o mediante somministrazione sistemica o cavitaria di radioisotopi, ad esempio iodio-131 (<sup>131</sup>I) (1). La radioterapia a fasci esterni, il metodo più comunemente utilizzato, può essere classificata a ortovoltaggio o megavoltaggio, a seconda dell'energia delle particelle erogate. L'ortovoltaggio produce raggi X a bassa-media energia (150-500 kVp), mentre il megavoltaggio emette fotoni ad alta energia (superiori a 1 milione di volt [1mV]) (2).

La maggior parte dei centri di oncologia utilizza l'irradiazione a megavoltaggio e le macchine utilizzate più spesso sono gli acceleratori lineari (LINAC, LINear ACcelerator) (vedere l'articolo a pagina 40). La penetrazione dell'irradiazione a ortovoltaggio è bassa, con massima dose erogata alla cute e assorbimento aumentato da parte dell'osso; non è adatta per il trattamento dei tumori profondi e comporta un rischio aumentato di effetti indesiderati a esordio tardivo. Il vantaggio di una macchina ad alto voltaggio è l'effetto di risparmio della cute, per cui la dose massima viene raggiunta a una certa distanza sotto la superficie cutanea, consentendo di erogare la dose ottimale ai tumori profondi senza causare effetti indesiderati gravi alla cute (1,2). L'assorbimento dell'irradiazione a megavoltaggio non dipende dalla composizione e dalla densità del tessuto, permettendo così una distribuzione della dose a tutti i tessuti all'interno del campo.

### ■ Come agisce l'irradiazione?

L'irradiazione danneggia in modo grave le strutture cellulari, in particolare il DNA, sia direttamente che indirettamente. L'effetto principale è indiretto; la cellula è costituita dall'85% circa di acqua che viene colpita dalla radiazione ionizzante, producendo radicali liberi che provocano danni biologici, cioè la morte cellulare o l'impossibilità per quest'ultima di riprodursi ulteriormente. Tuttavia, gli effetti dell'irradiazione non sono specifici per le cellule tumorali e possono danneggiare anche le cellule normali. I tessuti che proliferano rapidamente (conosciuti come tessuti a risposta acuta o precoce) possono mostrare effetti indesiderati durante la radioterapia, mentre le alterazioni delle cellule che si dividono lentamente come nel tessuto osseo (noti come tessuti a risposta tardiva) possono richiedere mesi o anni per diventare evidenti.

### ■ Obiettivi della radioterapia

La radioterapia è solitamente considerata un trattamento locale, poiché diretta alla specifica area del corpo dove si trova il tumore. Sono interessate solo le cellule comprese nel campo di trattamento e la morte cellulare è limitata alla zona trattata (3). I protocolli di radioterapia con intento curativo da considerare trattamento definitivo sono rari nei pazienti veterinari; l'irradiazione viene più tipicamente usata come terapia adiuvante o neoadiuvante. La terapia adiuvante è l'applicazione più comune e segue solitamente l'asportazione incompleta dei tumori per sterilizzare le microscopiche cellule neoplastiche lasciate *in situ*, quando un ulteriore intervento chirurgico non è fattibile a causa della posizione anatomica del tumore o talvolta, per la preferenza del cliente. Questa situazione nasce solitamente con i tumori delle estremità distali o delle aree facciali/orali. La terapia neoadiuvante, dove l'irradiazione serve a ridurre la massa prima di affrontare l'escissione chirurgica, può essere utile se il tumore è inizialmente troppo grande per l'escissione chirurgica o troppo profondamente fissato alle strutture sottostanti.

Negli ultimi anni è diventata inoltre più comune la radioterapia palliativa, con lo scopo di migliorare la qualità di vita. Tale terapia può offrire sollievo dal dolore nei pazienti con tumori non operabili (soprattutto tumori ossei primari o metastatici [ad esempio, carcinoma mammario o tumori prostatici] o alleviare un'ostruzione fisica riducendo le dimensioni del tumore. In molti casi, è l'unica modalità di trattamento per i grossi tumori cerebrali inoperabili e per i pazienti con meningoencefalite granulomatosa che non risponde alla terapia medica (1). I protocolli di trattamento palliativo sono costituiti da quantità inferiori di frazioni somministrate a dosi maggiori per frazione rispetto ai protocolli di trattamento curativo (definitivo).

Un tipico protocollo di radioterapia definitiva include 16-20 frazioni di trattamento somministrate da Lunedì a Venerdì, mentre i protocolli ipofrazionati (palliativi) comportano trattamenti una volta alla settimana per 4-6 settimane in totale. Il calcolo della dose frazionata reale dipende da vari fattori che tengono conto dei principi biologici della radioterapia, della radiosensibilità del tumore, della tolleranza del tessuto circostante, dell'obiettivo del trattamento per il paziente, delle limitazioni finanziarie del proprietario e della facilità di accesso al centro di trattamento (4).

Dato che deve essere garantita la riproducibilità del trattamento per affrontare meglio il tumore, il paziente deve rimanere assolutamente immobile durante ogni trattamento; questo richiede l'anestesia generale e il proprietario

deve esserne informato prima dell'invio al centro specializzato. Tuttavia, il tempo di trattamento effettivo è piuttosto breve e l'anestesia dura solo 10-15 minuti, a seconda della complessità del protocollo.

### ■ Principi biologici della radioterapia

Non tutti i tumori rispondono ugualmente all'irradiazione, principalmente a causa delle differenze nella biologia tumorale. Un protocollo di trattamento è quindi concepito per favorire la morte delle cellule neoplastiche, minimizzando al tempo stesso le conseguenze della radiazione ionizzante sulle cellule normali (5). La sensibilità all'irradiazione di una popolazione cellulare dipende dalla sua capacità di riparare i danni al DNA causati dal trattamento. La risposta dei tessuti normali e di quelli neoplastici alla sessione di radioterapia è stata descritta con le "quattro R" dell'irradiazione: Riparazione del danno al DNA, Ripopolamento, Ridistribuzione e Riossigenazione (6). La divisione della dose di irradiazione (frazionamento) permette alle cellule sane di riparare i danni, mentre le cellule neoplastiche che proliferano e si dividono rapidamente non hanno tempo sufficiente per riparare i danni tra una frazione e l'altra. La rigenerazione cellulare dipende anche dal reclutamento delle cellule staminali, che richiede più tempo nei tessuti tumorali.

Quando viene avviata la terapia, molte delle cellule sono in una fase del ciclo cellulare che è sensibile all'irradiazione, con conseguente morte cellulare. Durante l'intervallo tra le frazioni di trattamento, le cellule passano da una fase del ciclo all'altra, il che influisce sulla loro sensibilità all'irradiazione; questo effetto è noto come ridistribuzione. È noto che le cellule ipossiche sono resistenti all'irradiazione, quindi una riduzione nel numero di cellule ossiche fa sì che le cellule ipossiche ricevano un miglior apporto di ossigeno (riossigenazione), che le rende più suscettibili all'irradiazione.

La dimensione della frazione scelta e l'intervallo tra i trattamenti sono considerazioni molto importanti e dipendono entrambi dall'obiettivo della terapia. I protocolli con intento curativo, caratterizzati da dosi per frazione inferiori e dose totale maggiore, sono concepiti per massimizzare l'erogazione al tessuto tumorale, riducendo al minimo gli effetti indesiderati dei tessuti normali nel campo di irradiazione. Dosi per frazione inferiori permettono di somministrare una dose totale maggiore, risparmiando i tessuti che rispondono tardivamente, come mostrato in uno studio che ha esaminato le complicanze tardive dell'irradiazione a carico del canale pelvico nei cani. Gli animali che avevano ricevuto una dose per frazione inferiore (2,7 Gy



**Figura 1.** Dermatite (a) e alopecia (b) sono due effetti indesiderati acuti comunemente osservati durante o subito dopo la radioterapia.

invece di 3,3 Gy) hanno sviluppato un minor numero di effetti indesiderati tardivi, anche se il tasso complessivo di complicanze era basso (7).

### ■ Effetti indesiderati della radioterapia

Le reazioni causate dal trattamento radioterapico sono classificate come acute/precoci e tardive/ritardate. Effetti indesiderati acuti sono osservati al momento del trattamento o poco tempo (2-3 settimane) dopo il completamento della radioterapia. Questi effetti indesiderati coinvolgono i tessuti che proliferano rapidamente, come la cute, le mucose e l'epitelio intestinale e i segni più comuni includono desquamazione umida, alopecia (**Figura 1**), mucosite, congiuntivite e depigmentazione, a seconda della zona trattata. Gli effetti indesiderati acuti sono solitamente autolimitanti e, se necessario, possono essere trattati in modo sintomatico. È importante prevenire l'autotraumatismo nel sito di irradiazione da parte del paziente per consentire un'adeguata guarigione. Con il trattamento adeguato, il recupero da tali effetti indesiderati è solitamente rapido, in genere 2-4 settimane (8). I protocolli di trattamento palliativo sono concepiti per causare meno effetti indesiderati acuti, con l'obiettivo di mantenere una buona qualità di vita, nonostante il breve tempo di sopravvivenza atteso.

Gli effetti indesiderati tardivi coinvolgono i tessuti che proliferano lentamente, più comunemente ossa, cuore e sistema nervoso. La dose totale di irradiazione somministrata è limitata dalla tolleranza massima dei tessuti inclusi nel campo di radioterapia. Quando si verificano effetti indesiderati ritardati, questi possono essere gravi e difficili da trattare e causano necrosi, fibrosi e quindi perdita di

funzione o talvolta la morte. Tuttavia, gli effetti indesiderati tardivi appaiono solitamente mesi o anni dopo il completamento della radioterapia (**Figura 2**). La radioterapia non è un trattamento benigno e la radiazione ionizzante è di per sé cancerogena. È quindi possibile vedere tumori indotti dalle radiazioni che si sviluppano nei campi di irradiazione trattati in precedenza; si ritiene tuttavia che, in medicina veterinaria, l'incidenza dei tumori indotti dalle radiazioni sia estremamente bassa (<1-2% dei pazienti trattati) e che il loro esordio avvenga molti anni dopo il trattamento iniziale (9).

### ■ Quali tipi di tumori possono essere trattati?

In ogni paziente oncologico veterinario deve essere indagata sia la malattia locale che la diffusione sistemica (stadiazione). La radioterapia può essere considerata valida per un certo numero di tumori.

#### Tumori orali

Questi tumori possono sorgere in aree dove la chirurgia aggressiva con ampi margini non è realizzabile, perché potrebbe lasciare anomalie funzionali o estetiche. Pertanto, per molti tumori, un approccio multimodale che combini chirurgia e radioterapia può fornire tassi di controllo locale migliori e prolungare il tempo di sopravvivenza. La maggior parte dei tumori orali canini è sensibile alla radioterapia, per esempio melanoma (**Figura 3**), ameloblastoma acantomatoso, sarcomi orali, linfoma epiteliotropico (**Figura 4**) e carcinoma squamocellulare. Nei gatti, l'ultimo tipo di tumore si è dimostrato poco responsivo alla radioterapia e anche se ci può essere una risposta iniziale (per esempio, la riduzione nelle dimensioni del tumore), è molto comune la rapida recidiva.

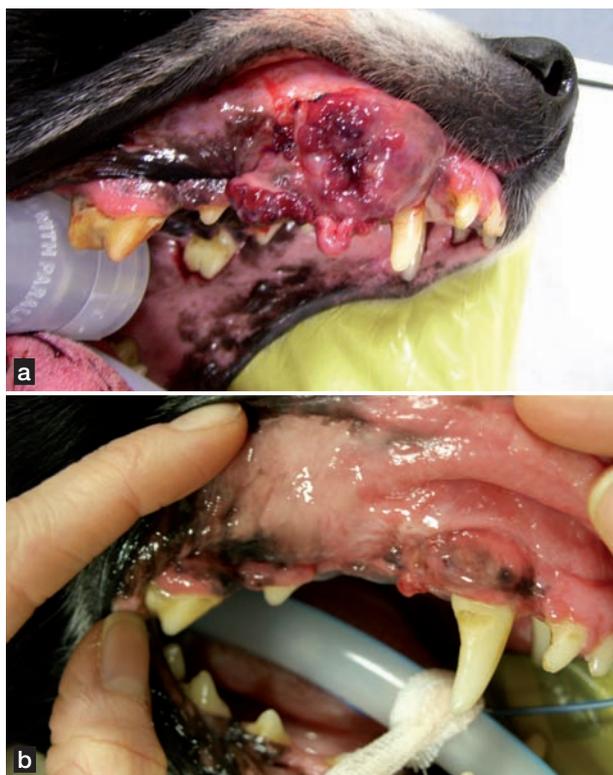
#### Tumori nasali

Può essere difficile ottenere un buon controllo locale di questi tumori a causa della loro posizione anatomica, che è molto impegnativa per un intervento chirurgico. Diversi studi non hanno mostrato alcun beneficio per quanto riguarda i tempi di sopravvivenza quando i tumori nasali venivano trattati con la sola escissione chirurgica (10,11). La radioterapia offre il miglior esito documentato per questi tumori ed è il trattamento di elezione; la terapia con intento curativo o palliativo può fornire sopravvivenza prolungata e migliore qualità di vita per i pazienti, tenendo presente che il tipo istologico e lo stadio sono indicatori prognostici (**Figura 5**). Due studi pubblicati sulla valutazione dei protocolli di radioterapia con intento curativo nei tumori nasali hanno mostrato tempi di sopravvivenza di 446 e 420 giorni, rispettivamente (12,13).



© VRCC

**Figura 2.** Effetti indesiderati tardivi possono svilupparsi molti mesi dopo la radioterapia, tra cui la leucotrichia (sbiancamento dei peli).

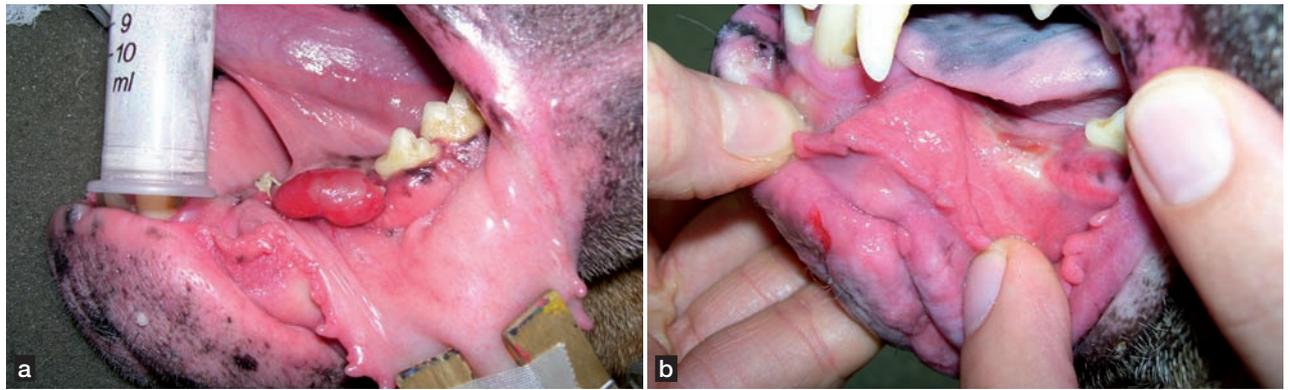


© VRCC

**Figura 3.** Un cane con melanoma orale prima (**a**) e dopo (**b**) il completamento del trattamento radioterapico.

#### Tumori cerebrali e ipofisari

La maggior parte dei trattamenti per i tumori cerebrali si basa sull'imaging diagnostico, per cui il tipo istologico non ha alcun ruolo nella prognosi. Tuttavia, poiché molti tumori cerebrali non sono trattabili con la resezione o i clienti rifiutano la chirurgia, la radioterapia viene spesso usata da sola e fornisce molte volte una buona risposta in termini di tempi di sopravvivenza; uno studio ha segnalato un tempo di sopravvivenza mediano di 23,3 mesi per i



**Figura 4.** Un linfoma epiteliotropico orale in un cane prima (a) e dopo (b) il completamento del trattamento radioterapico.

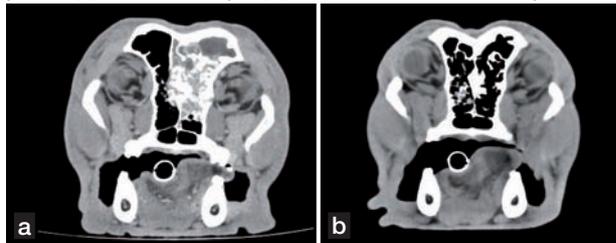
cani con tumori cerebrali trattati con la radioterapia (14). In generale, i tumori ipofisari sono anche sensibili all'irradiazione e la radioterapia va considerata come una modalità di trattamento; è stato segnalato che i cani colpiti hanno tempi di sopravvivenza mediani di 1-2 anni (Figura 6). La radioterapia dei tumori ipofisari felini ha mostrato un miglioramento clinico marcato delle endocrinopatie associate (diabete insulino-resistente, acromegalia).

### Tumori delle estremità

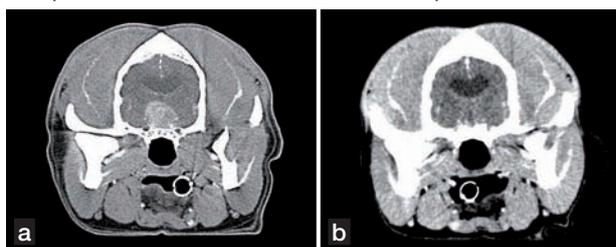
La radioterapia può essere un ottimo strumento per "spazzare via" le cellule neoplastiche nelle aree dove l'escissione completa non è fattibile. I tumori più comuni gestibili con la radioterapia adiuvante sono i sarcomi dei tessuti molli e i mastocitomi non completamente asportati, che dimostrano buoni tassi di risposta e valido controllo del tumore a lungo termine (Figura 7). Quando rimuovono

chirurgicamente questo tipo di tumori, i veterinari non specializzati sono spesso incapaci di ottenere l'escissione completa e un ulteriore intervento chirurgico potrebbe non essere fattibile a causa della sede tumorale (ad esempio, le estremità distali). Se il centro specialistico ha raccomandato la radioterapia e questa non è stata inclusa nel piano di trattamento, scattare fotografie di buona qualità della sede tumorale prima della rimozione chirurgica può essere uno strumento essenziale per l'oncologo quando dovrà pianificare il campo di radioterapia. Conoscere i precedenti confini del tumore può essere molto utile, poiché la cicatrice chirurgica potrebbe non essere al centro della massa asportata e non offrire comunque alcuna garanzia per il posizionamento della radioterapia. In caso di radioterapia già programmata (ad esempio, in aggiunta alla chirurgia citoreducitiva), l'oncologo dovrebbe valutare il paziente prima della chirurgia per quanto possibile, in modo

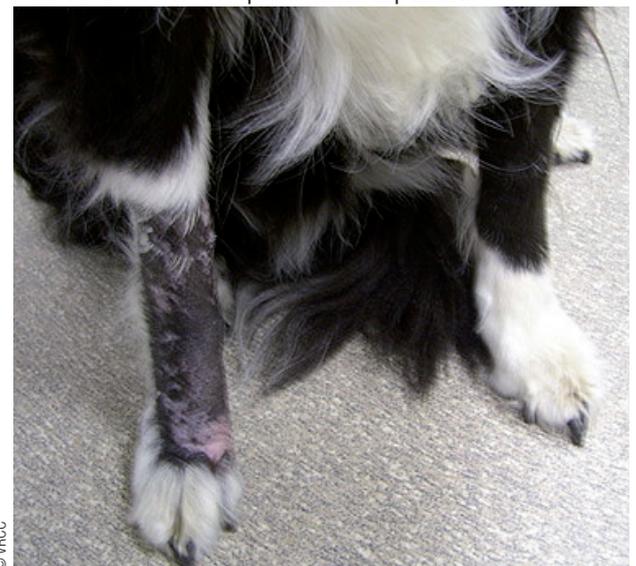
**Figura 5.** Scansioni TC di un cane con carcinoma nasale prima (a) e 3 mesi dopo (b) il trattamento radioterapico.



**Figura 6.** Scansioni TC di un tumore ipofisario canino prima del trattamento (a) e 13 mesi dopo (b) il completamento del trattamento radioterapico.



**Figura 7.** Un cane con iperpigmentazione e alopecia nel campo di radioterapia dopo il trattamento per un mastocitoma non completamente asportato.



da favorire l'ottimizzazione del piano di trattamento. Va ricordato che uno dei principi della pianificazione della radioterapia è risparmiare la cute (cioè, l'irradiazione dell'intera circonferenza dell'arto rischia di provocare complicanze tardive), specialmente quando un tumore colpisce un'estremità distale. Pertanto, la valutazione del tumore in situ aiuta a prevenire il mancato trattamento di alcune cellule neoplastiche con la radioterapia; ovviamente, se le cellule neoplastiche sono fuori dal bersaglio dell'irradiazione, si rischia la recidiva del tumore e una grossa delusione, sia per il cliente che per il veterinario. Particolare attenzione deve essere rivolta ai sarcomi iniezione-indotti; questi tumori rappresentano una sfida significativa per l'adeguato controllo locale, data la loro natura infiltrativa locale e gli elevati tassi di recidiva dopo la sola chirurgia o radioterapia. In molti casi, una combinazione di queste due modalità offre il controllo migliore, con tempi di sopravvivenza mediani segnalati di 600-1.300 giorni (15,16).

### Tumori ossei

L'irradiazione può essere utile come opzione di trattamento palliativo nei casi di osteosarcoma appendicolare dove l'amputazione non è appropriata per il paziente o viene rifiutata dal proprietario. L'obiettivo principale è il sollievo dal dolore (osservato in più del 92% dei casi) e una migliore qualità di vita. I tempi di sopravvivenza mediani segnalati sono di 3-6 mesi (17-19).

La radioterapia dovrebbe anche essere considerata nei pazienti con tumori delle cavità toracica e addominale e

dove la resezione chirurgica non è fattibile. I carcinomi tiroidei e i timomi rispondono entrambi alla radioterapia e se questa è l'unica terapia, i tempi di sopravvivenza possono essere superiori a un anno (20). L'irradiazione dovrebbe anche essere considerata per i tumori delle vie urinarie, l'adenocarcinoma dei sacchi anali con metastasi regionali e il linfoma mediastinico; è tuttavia giustificata un'adeguata selezione dei casi adeguati.

### Conclusioni

La radioterapia è un trattamento molto utile in oncologia veterinaria ma ogni volta che si considera questa opzione si deve valutare attentamente il singolo caso. Altri temi da valutare sono lo stato di salute generale del paziente e la capacità di tollerare somministrazioni ripetute di anestetici generali. Anche la diagnosi istopatologica, il grado e lo stadio del tumore sono elementi essenziali per determinare se la radioterapia è appropriata e quale protocollo prendere in considerazione (definitivo piuttosto che ipofrazionato). Per molti pazienti con cancro, la radioterapia può migliorare significativamente la qualità di vita e prolungare la sopravvivenza ma è essenziale comprendere i principi dell'irradiazione e le sue indicazioni per la selezione dei casi e l'approccio alla terapia multimodale. Anche se questo articolo fornisce indicazioni sui principi fondamentali e i tipi di tumore che possono essere trattati, va oltre il suo scopo discutere di tutte le condizioni oncologiche suscettibili all'irradiazione; è quindi essenziale e consigliabile rivolgersi a un centro di radioterapia per una specifica consulenza se tale centro viene comunque considerato appropriato.

### Riferimenti

1. North S, Banks T. Principles of radiation oncology. In: *Introduction to Small Animal Oncology*. Philadelphia, Saunders Elsevier 2009;45-47.
2. Withrow SJ, Vail DM. Radiation therapy. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5<sup>th</sup> ed). Philadelphia, Saunders Elsevier 2012; 184-186.
3. [www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/radiation/radiationtherapyprinciples/radiation-therapy-principles-goals-of-radiation-therapy](http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/radiation/radiationtherapyprinciples/radiation-therapy-principles-goals-of-radiation-therapy). Accessed 12<sup>th</sup> July 2016.
4. Gordan IK, Kent MS. Veterinary radiation oncology: technology, imaging, intervention and future applications. *Cancer Ther* 2008;6:167-176.
5. North S, Banks T. Principles of radiation oncology. In: *Introduction to Small Animal Oncology*. Philadelphia, Saunders Elsevier 2009;47.
6. Withers HR. The four R's of radiotherapy. In: Lett J, Adler H, eds: *Advances in Radiation Biology*. New York, Academic Press 1975;241-271.
7. Anderson CR, McNeil EA, Gillette EL, et al. Late complications of pelvic irradiation in 16 dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2002;43:187-192.
8. Withrow SJ and Vail DM. Radiation therapy. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5<sup>th</sup> ed). Philadelphia, Saunders Elsevier 2012;182.
9. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):83-88.
10. Henry CJ, Brewer WG Jr, Tyler JW, et al. Survival in dogs with nasal adenocarcinoma: 64 cases (1981-1995). *J Vet Intern Med* 1998;12:436-439.
11. Holmberg DL, Fries C, Cockshutt J, et al. Ventral rhinotomy in the dog and cat. *Vet Surg* 1989;18:446-449.
12. Hunley DW, Mauldin GN, Shiomitsu K, et al. Clinical outcome in dogs with nasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Can Vet J* 2010;51:293-300.
13. Lawrence JA, Forrest LJ, Turek MM, et al. Proof of principle of ocular sparing in dogs with sinonasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Vet Radiol Ultrasound* 2010;51:561-570.
14. Bley CR, Sumova A, Roos M, et al. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. *J Vet Intern Med* 2005;19:849-854.
15. Cohen M, Wright JC, Brawner WR, et al. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:1582-1589.
16. Cronin K, Page RL, Spodnick G, et al. Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 1998;39:51-56.
17. Knapp-Hoch HM, Fidel JL, Sellon RK, et al. An expedited palliative radiation protocol for lytic or proliferative lesions of appendicular bone in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009;45:24-32.
18. McEntee MC, Page RL, Novotney CA, et al. Palliative radiotherapy for canine appendicular osteosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound* 1993;34:367-370.
19. Green EM, Adams WM, Forrest LJ. Four fraction palliative radiotherapy for osteosarcoma in 24 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002;38:445-451.
20. Theon AP, Marks SL, Feldman ES, et al. Prognostic factors and patterns of treatment failure in dogs with unresectable differentiated thyroid carcinomas treated with megavoltage irradiation. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:1775-1779.

# Acceleratori lineari



■ **Lauren Askin, DVM, Dipl. ACVR (Radioterapia oncologica)**

VCA West Los Angeles Animal Hospital, Los Angeles, Stati Uniti

La Dr.ssa Askin è radioterapista certificata veterinaria ed esercita attualmente al VCA West Los Angeles Animal Hospital. Nel 2009 ha ricevuto il DVM all'University of Georgia, quindi ha completato una residenza in Radioterapia Oncologica presso la North Carolina State University nel 2012.



© West Los Angeles VCA

**Figura 1.** Un acceleratore lineare Varian 2100 EX utilizzato per la radioterapia in medicina veterinaria.

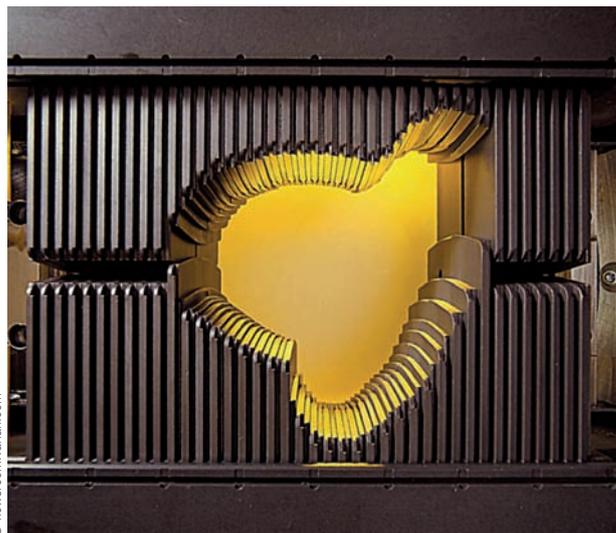
## ■ Cos'è un LINAC?

Un acceleratore lineare (LINAC) per uso medico è il dispositivo più spesso utilizzato per la radioterapia a fasci esterni nel trattamento del cancro; oggi i LINAC rappresentano la maggior parte delle unità di trattamento a megavoltaggio operative impiegate in medicina clinica veterinaria (**Figura 1**) poiché possono trattare tutte le parti del corpo. L'irradiazione a megavoltaggio ha eccellenti capacità di penetrazione nei tessuti, il che consente di utilizzare la radioterapia, sia per i tumori superficiali che per quelli profondi.

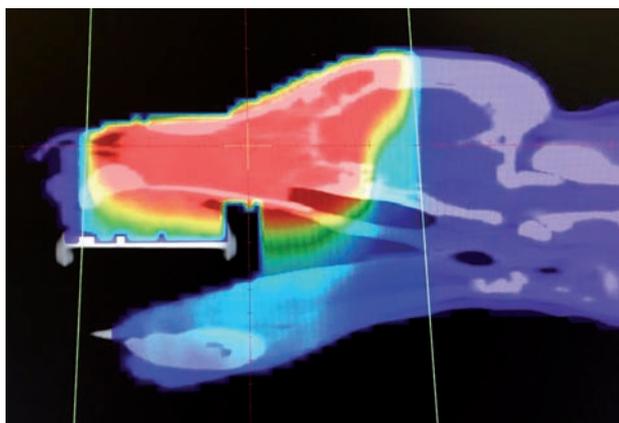
## ■ Come funziona un LINAC?

Un LINAC utilizza onde elettromagnetiche ad alta frequenza per accelerare gli elettroni che poi si scontrano con un bersaglio di metallo pesante per produrre raggi X ad alta energia nella gamma del megavoltaggio. Non appena escono dal LINAC, i raggi X ad alta energia vengono quindi conformati ai confini del tumore. La conformazione può

**Figura 2.** Un MLC da 120 lamine progettato per conformare il campo di irradiazione e limitare la dose alle strutture normali circostanti.



© newsroom.varian.com



**Figura 3.** Distribuzione a gradazione di colori da un piano di radioterapia progettato per trattare un tumore nasale. Le aree rosse indicano le regioni ad alto dosaggio, mentre le aree blu rappresentano le regioni a basso dosaggio.

essere realizzata mediante blocchi e/o cunei, oppure utilizzando un sofisticato collimatore multilamina (MLC, Multi-Leaf Collimator) computerizzato (1). Oggi, molti LINAC sono dotati di un MLC incorporato nella testa della macchina e questo ha contribuito a molti dei progressi compiuti nell'erogazione dell'irradiazione nei pazienti con cancro. L'MLC è costituito da lamine singole, aventi ognuna 0,5-1,0 cm circa di spessore (**Figura 2**); le lamine possono essere spostate dentro o fuori, come richiesto, consentendo di conformare perfettamente il fascio di trattamento del LINAC ai margini del tumore. In definitiva, questo diminuisce la dose di irradiazione al tessuto sano che circonda il tumore e limita gli effetti indesiderati negativi.

Il trattamento con i LINAC comporta spesso l'uso di sistemi computerizzati per la pianificazione della terapia (**Figura 3**). Questo sistema utilizza le immagini della tomografia computerizzata (TC) per generare conformazioni del fascio e distribuzioni della dose che massimizzano la dose al tumore, così da migliorarne il controllo (2).

### ■ Quali sono le indicazioni per il trattamento con LINAC?

La radioterapia mediante LINAC dovrebbe essere considerata in quei pazienti per i quali non è possibile ottenere chirurgicamente il controllo locale di un tumore solido senza compromettere eccessivamente la funzione, l'aspetto o la qualità di vita dell'animale. Una combinazione di chirurgia e radioterapia consente spesso un intervento



© West Los Angeles VCA

**Figura 4. (a e b)** Preparazione di un paziente che mostra i dispositivi di immobilizzazione impiegati per la radioterapia di un tumore nasale. L'uso di un morso e una maschera termoplastica aiuta a "bloccare" in posizione la testa del cane e assicura che il paziente venga messo sempre nella stessa posizione quando riceve il trattamento.

chirurgico più conservativo e fornisce un controllo del tumore e/o un esito funzionale paragonabile o superiore rispetto alla sola chirurgia o irradiazione. Inoltre, quando la chirurgia non è una valida opzione di trattamento, si può usare la sola radioterapia.

La radioterapia ha una vasta gamma di applicazioni, ad esempio molti tumori orali e nasali (**Figura 4**), tumori cerebrali, tumori ossei, tumori tiroidei, mastocitomi e sarcomi dei tessuti molli. Questi tumori possono essere trattati sia mediante protocolli con intento curativo che protocolli palliativi (dove l'obiettivo primario è migliorare la qualità di vita del paziente) a seconda dei casi (2).

### Riferimenti

1. Leaver D. Treatment delivery equipment. In: Washington C, Leaver D, eds. *Principles and Practice of Radiation Therapy*. St. Louis: Mosby Elsevier, 2010;133-179.
2. LaRue SM and Gordon I. Radiation therapy. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, eds. *Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013;180-197.

# Gestione nutrizionale del paziente oncologico



## ■ Cailin Heinze, MS, VMD, Dipl. ACVN

Cummings School of Veterinary Medicine, Tufts University, MA Stati Uniti

Dopo la laurea presso University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine, la Dr.ssa Heinze ha lavorato per tre anni in una struttura per piccoli animali sulla East Coast degli Stati Uniti. Ha quindi completato una residenza in Nutrizione e conseguito un Master in Biologia Nutrizionale presso l'University of California, Davis. La Dr.ssa Heinze è attualmente assistant professor presso la Tufts Cummings School of Veterinary Medicine, dove si occupa di didattica accademica e clinica, ricerca e pratica clinica. I suoi interessi professionali includono la nefropatia, i lipidi e la nutrizione nel cancro.

## ■ Introduzione

Si ritiene che la nutrizione abbia un ruolo nella prevenzione, lo sviluppo e il trattamento del cancro. L'uso di carni lavorate e rosse è stato collegato allo sviluppo del cancro, mentre è stato segnalato che broccoli, tè verde e bacche aiutano a prevenire il cancro. Molti alimenti e strategie alimentari sono propagandate come fondamentali per il trattamento del cancro, sia nell'uomo che negli animali. Centinaia di integratori alimentari sono venduti con la promessa o la suggestione (entrambe infondate) che possano avere effetti antineoplastici. Non è una sorpresa che molti proprietari con animali da compagnia in trattamento per il

cancro siano interessati ai possibili benefici derivanti da modifiche della dieta. Alcuni proprietari di animali da compagnia danno la colpa alla dieta come causa del cancro, mentre altri vogliono preparare il cibo in casa per credere che stanno contribuendo attivamente alla cura del proprio animale. In generale, molti proprietari scelgono di cambiare o integrare la dieta degli animali, nella speranza che tali modifiche migliorino il tempo della loro sopravvivenza o li aiutino a curarsi.

Nonostante la grande quantità di informazioni da fonti non specializzate (ovvero libri, riviste e internet) che reclamizzano vari nutrienti, diete o integratori per il trattamento del cancro negli animali da compagnia e nell'uomo, l'evidenza a sostegno della maggior parte delle strategie nutrizionali comunemente indicate per gli animali da compagnia o i pazienti umani con cancro, rimane poco solida. Sono state purtroppo pubblicate poche ricerche relative alla nutrizione o nutrienti specifici per il cancro nei cani e praticamente nessuna nei gatti. La mancanza di dati validi sulle strategie alimentari è probabilmente correlata alla complessità ed eterogeneità del cancro e alla difficoltà nel progettare e condurre studi clinici per investigare le strategie nutrizionali.

Sulla base dell'evidenza corrente, gli obiettivi nutrizionali più importanti per i cani e i gatti con cancro sono assicurare un apporto calorico adeguato per mantenere il peso corporeo e preservare la massa muscolare (**Figura 1**) e garantire la soddisfazione di tutti i fabbisogni di nutrienti essenziali. Sebbene molti proprietari sentano il bisogno di cambiare la dieta dell'animale da compagnia dopo la diagnosi di cancro, è importante sottolineare che tale cambiamento potrebbe non apportare alcun beneficio; quindi, non c'è niente di male nel continuare a somministrare ai pazienti la dieta con cui si trovano bene, a condizione che assumano una quantità appropriata per mantenere il peso e che la dieta sia preparata

## PUNTI CHIAVE

- C'è un'evidenza poco solida a sostegno della maggior parte delle strategie nutrizionali comunemente indicate per gli animali da compagnia con cancro; ciò è probabilmente correlato alla complessità ed eterogeneità del cancro e alla difficoltà nel progettare e condurre studi clinici per investigare tali strategie.
- Secondo l'evidenza attuale, gli obiettivi nutrizionali più importanti per gli animali da compagnia con cancro sono assicurare un apporto calorico adeguato per mantenere il peso corporeo e preservare la massa muscolare e garantire che tutti i fabbisogni nutritivi essenziali siano soddisfatti.
- Non esistono prove che le diete a basso contenuto di carboidrati o gli antiossidanti siano efficaci negli animali da compagnia con cancro e si dovrebbe considerare l'integrazione con acidi grassi omega-3.

correttamente, nutrizionalmente adeguata e realizzata da un'azienda che garantisca controlli di qualità all'altezza.

## ■ Tipi di dieta

Non esiste una dieta ideale per tutti i cani e i gatti con cancro e non c'è alcuna evidenza per suggerire che una qualsiasi specifica dieta commerciale o preparata in casa sia migliore di qualsiasi altra per un tipico paziente oncologico veterinario. I fabbisogni calorici e nutritivi possono essere soddisfatti con una dieta commerciale, una dieta preparata in casa o una combinazione delle due; tuttavia una dieta preparata in casa richiede una pianificazione più accurata e maggiore attenzione da parte del proprietario per garantire l'equilibrio nutrizionale. Diversi studi hanno segnalato che la stragrande maggioranza delle ricette per diete di pronto utilizzo (libri non specializzati, libri di testo veterinari e siti internet) che sono concepite per i cani e gatti sani, così come quelle destinate agli animali da compagnia con cancro e altre malattie gravi, non soddisfano le raccomandazioni nutrizionali documentate (1-3). Inoltre, anche con la ricetta più equilibrata dal punto di vista nutrizionale, è importante che la sua preparazione avvenga come indicato: infatti i proprietari (86% in uno studio) modificano o sostituiscono spesso gli ingredienti con il rischio di alterare notevolmente il profilo nutrizionale della dieta (4). I proprietari interessati a preparare in casa la dieta dovrebbero lavorare idealmente con un nutrizionista specializzato\* al fine di garantire che la ricetta sia nutrizionalmente appropriata e ottimizzata per i fabbisogni individuali dell'animale da compagnia.

Molte fonti non specializzate e alcuni veterinari raccomandano la somministrazione di diete costituite da cibo crudo, sia commerciali che preparate in casa, agli animali da compagnia con cancro. Questa pratica ha l'obiettivo di fornire una dieta ritenuta in sintonia con le origini evolutive del cane e del gatto (carnivori) ed è spesso ritenuto che essa fornisca il supporto nutrizionale migliore per un animale domestico con cancro. Il maggior rischio di questo approccio è la probabilità elevata di contaminazione batterica nelle diete con cibo crudo, sia fatte in casa, sia commerciali (5). Sebbene i cani e i gatti sani possano essere un po' più resistenti alle gravi malattie causate dai patogeni a trasmissione alimentare rispetto all'uomo, le alterazioni immunitarie associate al cancro e i medicinali immunosoppressori usati nella terapia, costituiscono un reale pericolo per lo sviluppo di un'infezione grave negli animali da compagnia con cancro. La maggior parte dei sostenitori delle diete con cibo crudo minimizza questi rischi e suggerisce che le diete commerciali dovrebbero dare adito a preoccupazioni simili ma resta il fatto che negli Stati Uniti nel 2015 ci sono stati oltre una

\* vedere [www.acvn.org](http://www.acvn.org) oppure [www.esvcn.eu/college](http://www.esvcn.eu/college)



© Craig Datz

**Figura 1.** È importante monitorare il peso corporeo, la condizione corporea e la condizione muscolare dell'animale da compagnia per garantire che i fabbisogni nutrizionali siano stati soddisfatti.

dozzina di richiami per contaminazione batterica di cibi e bocconcini crudi commerciali, rispetto a un solo richiamo per contaminazione di un alimento cotto per animali da compagnia. Uno studio su larga scala ha dimostrato che tra una serie di campioni di alimento crudo per animali da compagnia testati, 15 su 196 e 32 su 196 sono risultati positivi per contaminazione da *Salmonella* e *Listeria*, rispettivamente (6). Le diete con cibo crudo preparate in casa non danno risultati migliori: la carne venduta per il consumo umano viene richiamata regolarmente a causa della contaminazione batterica ed è stato suggerito che la maggior parte delle carni crude di pollo, tacchino e maiale acquistate dai negozi di generi alimentari è contaminata da batteri potenzialmente patogeni (7). I proprietari devono essere chiaramente informati dei rischi di un'alimentazione con carne cruda (sia per gli animali da compagnia che per la propria famiglia) e fortemente incoraggiati a fornire diete commerciali cotte in modo appropriato, oppure cucinare tutti i prodotti di origine animale in modo da garantire una temperatura interna sicura.

## ■ Mantenimento della condizione corporea

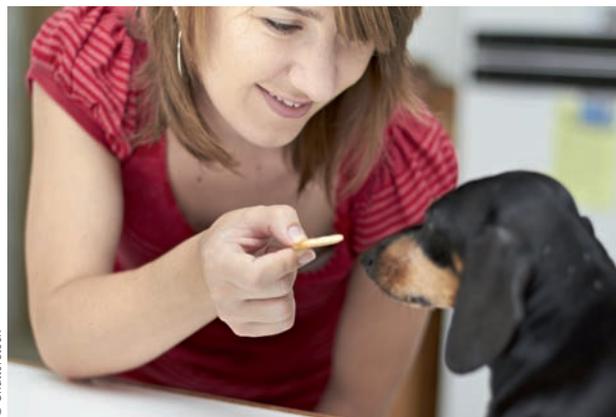
Il mantenimento di condizioni fisiche ideali durante il trattamento del cancro può essere importante per garantire una prognosi migliore. Alcuni documenti segnalano che gli animali da compagnia con cancro hanno fabbisogni energetici più elevati rispetto agli animali normali ma questo non è un riscontro costante; infatti studi condotti su cani con forme di cancro diverse hanno segnalato fabbisogni energetici più bassi, analoghi e più elevati rispetto ai cani sani (8,9,10).

Pertanto, è meglio trattare ogni animale in modo personalizzato e regolare l'apporto calorico per mantenere condizioni fisiche adeguate.

Sebbene l'obesità sia stata collegata allo sviluppo del cancro e persino una prognosi peggiore in alcuni cancri umani, a tutt'oggi sono note poche correlazioni di questo tipo nei cani o nei gatti e non è chiaro se il sovrappeso comporti una prognosi peggiore negli animali da compagnia con cancri comuni. Per gli animali da compagnia con sovrappeso corrispondente ad un punteggio della condizione corporea  $>7/9$ , ovvero tale da ridurre la qualità di vita, compromettere la mobilità o aggravare le comorbidità (per esempio, iperlipidemia, displasia dell'anca), può essere utile istituire un programma di perdita di peso orientato verso una modesta diminuzione nella percentuale di grasso corporeo (perdita del 10-15%) senza perdita di muscolo, piuttosto che concentrarsi su come ottenere un punteggio della condizione corporea ideale. L'esperienza dell'Autore è che in realtà molti cani guadagnano parecchio peso durante il trattamento del cancro, verosimilmente per l'uso di farmaci come il prednisone e la riduzione dell'attività fisica, associati all'aumento nella quantità di bocconcini ("vizi") forniti dai proprietari dispiaciuti perché il proprio animale ha il cancro o deve subire un trattamento (**Figura 2**). È improbabile che questo tipo di incremento ponderale vada a beneficio del cane, potendo invece causare altri problemi.

Per i cani e i gatti sottopeso occorre sottolineare la distinzione fra la perdita muscolare dovuta al cancro (cachessia), che non è facilmente reversibile e la perdita di massa grassa che può rispondere in modo più affidabile all'aumento dell'apporto calorico giornaliero. Cachessia e stato generico di sottopeso sono abbastanza comuni nei pazienti umani con cancro avanzato ma molto meno comuni nei cani. Un recente studio retrospettivo ha scoperto che solo il 6% dei cani con diagnosi di linfoma era sottopeso, mentre non è stato possibile valutare la perdita muscolare (11). Lo stato di sottopeso è stato associato a una diminuzione del tempo di sopravvivenza rispetto ai cani normali o in sovrappeso inclusi nello studio.

La perdita di peso e di massa muscolare è molto più comune nei gatti che nei cani affetti da cancro ed è associata a una prognosi peggiore (12). La perdita muscolare generalizzata associata all'invecchiamento (sarcopenia) è comune nei gatti anziani, per cui può essere talvolta difficile distinguere la perdita di massa muscolare "normale" dalla cachessia neoplastica (**Figura 3**). È molto importante valutare il più presto possibile la dieta e l'apporto calorico degli animali da compagnia sottopeso e con massa muscolare ridotta, preferibilmente quando questi cambiamenti nella



© Shutterstock

**Figura 2.** In realtà, molti cani guadagnano molto peso durante il trattamento del cancro; verosimilmente, i proprietari offrono bocconcini perché dispiaciuti all'idea che il loro animale da compagnia abbia un cancro o debba sottoporsi al trattamento.

composizione corporea sono ancora leggeri. Fornire diete iperproteiche e ipercaloriche può aiutare a ridurre la perdita di peso in un animale da compagnia che mangia con appetito, se non ci sono altre controindicazioni mediche per tali diete ma potrebbe essere poco utile in un animale con inappetenza.

A volte, gli animali da compagnia perdono peso durante il trattamento per motivi estranei all'appetito o alla malattia stessa. Un valido esempio sono gli animali sottoposti a trattamenti radioterapici che richiedono sessioni anestetiche quotidiane. Questi animali da compagnia possono trascorrere gran parte della giornata a digiuno prima dell'anestesia, durante l'anestesia e durante il risveglio ed è possibile che non abbiano abbastanza tempo per assumere una quantità adeguata di calorie (**Figura 4**). È anche possibile che vengano ricoverati durante il trattamento, cosa che può aumentare l'ansia. È molto importante garantire che questi animali da compagnia non rimangano a digiuno per un tempo superiore a quello richiesto e che sia dato loro tempo sufficiente e un ambiente idoneo in cui alimentarsi (**Figura 5**). Questo può significare la rimozione del cibo nel mezzo della notte, piuttosto che la sera precedente e offrire subito cibo non appena l'animale si riprende abbastanza per mangiare in sicurezza. Anche l'uso di diete con apporto calorico maggiore (4.000-5.000 kcal/kg sostanza secca) può essere utile; in questo modo, l'animale deve mangiare meno per soddisfare i fabbisogni energetici. La quantità di alimento deve essere adattata al mantenimento del peso corporeo.

### ■ Considerazioni nutrizionali specifiche per gli animali da compagnia con cancro

Vale la pena di commentare alcune delle proprietà più comuni attribuite a specifici ingredienti nutrizionali proposti



© Caitlin Heinze

**Figura 3.** La perdita muscolare generalizzata associata all'invecchiamento è comune nei gatti anziani, per cui può essere talvolta difficile distinguere la perdita muscolare "normale" dalla cachessia neoplastica.

per gli animali da compagnia con cancro, aggiungendo alcune considerazioni sui fattori più pertinenti.

### Carboidrati

Una delle raccomandazioni più diffuse su internet e nella comunità veterinaria, è che gli animali da compagnia con cancro dovrebbero ricevere una dieta con il contenuto di carboidrati più basso possibile perché i carboidrati "nutrono" il cancro. È noto da oltre 50 anni che le cellule tumorali ottengono la maggior parte della loro energia attraverso la fermentazione anaerobica del glucosio a lattato, piuttosto che attraverso la respirazione aerobica, come avviene nella maggior parte delle cellule normali (13) ed è stato segnalato che i cani con linfoma hanno livelli di insulina e di lattato maggiori rispetto ai cani normali (14). Per questo è stato suggerito che i cani e i gatti con cancro possano stare meglio se ricevono diete a contenuto inferiore di carboidrati. Tuttavia, non esistono studi *in vivo* che abbiano confermato questa teoria.

L'unico studio pubblicato sull'argomento ha indagato l'uso di diete ad alto contenuto di carboidrati (55% delle calorie) rispetto a diete a basso contenuto di carboidrati (7,5% delle calorie) in cani con linfoma. I dati non hanno mostrato alcun beneficio per la dieta a basso contenuto di carboidrati in termini di tempi alla remissione (non è stato valutato il tempo di sopravvivenza e neppure sono state eseguite le analisi statistiche) o di fabbisogni energetici (15). L'Autore non è a conoscenza di altri studi pubblicati nei cani o nei gatti. Rimane la necessità di studi clinici controllati ben progettati per indagare ulteriormente il ruolo dei carboidrati alimentari nel trattamento del cancro degli animali da compagnia. Nonostante l'attuale mancanza di evidenza a sostegno dei benefici delle diete a basso contenuto di carboidrati, questa raccomandazione continua a essere accolta con entusiasmo dai clienti e anche dai veterinari.

Fortunatamente per molti animali da compagnia la somministrazione di una dieta a basso contenuto di carboidrati (qui definita come dieta che ricava <20% delle calorie dai carboidrati) non sembra causare problemi. Ogni proprietario che desideri provare questa strategia deve essere aiutato a scegliere una dieta di un produttore valido, che sia formulata in modo da essere completa e bilanciata. Molte diete commerciali umide a basso contenuto di carboidrati ed elevato contenuto di carne ("95% di carne" o "100% di carne") non sono concepite per costituire la maggior parte della dieta e se fornite da sole causano carenze di nutrienti; è indispensabile verificare la dichiarazione sull'etichetta per garantire che la dieta sia stata sottoposta a studi nutrizionali o sia stata formulata per soddisfare i profili dei nutrienti concordati a livello nazionale o internazionale. Una possibilità è utilizzare diete a basso contenuto di carboidrati cucinate in casa ma queste devono essere adeguatamente integrate e bilanciate.

Nel complesso, le diete a basso contenuto di carboidrati (da non confondere con le diete "prive di cereali", alcune delle quali possono avere un contenuto di carboidrati semplici molto elevato) hanno generalmente un contenuto di grassi e calorie abbastanza alto e questo può causare un incremento ponderale se le calorie non sono strettamente monitorate. Negli animali sensibili si possono anche osservare

**Figura 4.** Alcuni animali con cancro sottoposti a trattamenti radioterapici richiedono sessioni anestetiche quotidiane. Questi animali da compagnia possono trascorrere gran parte della giornata a digiuno prima dell'anestesia, durante l'anestesia e durante il risveglio ed è possibile che non abbiano abbastanza tempo per assumere quantità adeguate di calorie.



© VRCC



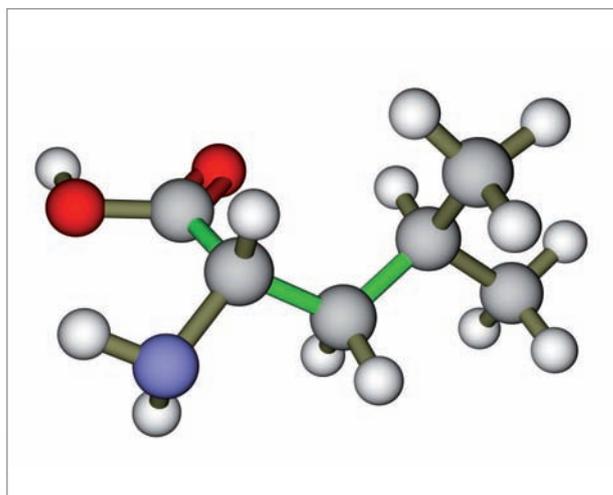
**Figura 5.** È molto importante monitorare l'assunzione di cibo dell'animale mentre è ricoverato.

pancreatite (cani) o disturbi gastrointestinali; in tal caso, può essere utile una transizione lenta dalla dieta corrente. Le diete a basso contenuto di carboidrati sono in genere controindicate negli animali da compagnia con nefropatia, disfunzione epatica grave (segni o sospetto di encefalopatia epatica), iperlipidemia e uroliti di urato o di cistina.

In sintesi, se le diete a basso contenuto di carboidrati sono ben tollerate, non c'è alcuna evidenza che siano dannose per animali altrimenti sani; tuttavia, nulla suggerisce a questo punto che ci sia un beneficio clinico passando un animale da compagnia con cancro a una dieta a basso contenuto di carboidrati.

### Proteine/aminoacidi

Molte fonti raccomandano una dieta a contenuto proteico maggiore negli animali da compagnia con cancro. Queste sono spesso piuttosto appetibili, consentono un contenuto di carboidrati inferiore e, teoricamente, possono avere alcuni vantaggi nel ridurre la cachessia neoplastica. A prescindere dalle proteine totali, molti singoli aminoacidi hanno un ruolo nel corpo, oltre a essere gli elementi costitutivi delle proteine. Ad esempio, il ruolo della leucina nel metabolismo del cancro è un interessante campo di ricerca. La leucina, un aminoacido a catena ramificata, ha un ruolo regolatore nella sintesi proteica poiché attiva la via del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR, mammalian Target Of Rapamycin) che aumenta la sintesi proteica nel muscolo. È stato suggerito che questi effetti aiutino a mantenere la massa muscolare in modelli di roditori in invecchiamento (16), un'idea affascinante considerato il potenziale di prevenzione della cachessia. Tuttavia, la via mTOR viene anche studiata per il suo ruolo sospetto nella cancerogenesi, visto che regola la proliferazione cellulare e la sopravvivenza cellulare, oltre alla



**Figura 6.** La leucina può contribuire a mantenere la massa muscolare ma attiva anche una via che potrebbe essere coinvolta nella cancerogenesi.

sintesi proteica (**Figura 6**). Si ritiene che i composti che sovvraregolano questa via contribuiscano alla cancerogenesi e molte nuove molecole e strategie antitumorali stanno attualmente puntando verso questa caratteristica. In teoria, un livello elevato di leucina potrebbe contribuire alla cancerogenesi ed è stato in effetti dimostrato un aumento nella crescita tumorale in roditori con tumori pancreatici e integrazione con leucina (17).

Un altro aminoacido il cui uso è comunemente discusso è l'arginina che tramite la sua conversione in ossido nitrico ha dimostrato a livello molecolare di avere sia proprietà proneoplastiche che antineoplastiche. I dati ottenuti *in vivo* nell'uomo e negli animali con neoplasia sono ancora inconcludenti; uno studio (18) condotto su cani con presunto linfoma di stadio III ma non stadio IV, ha mostrato che gli animali che ricevevano una dieta integrata con arginina e acidi grassi omega-3 avevano un intervallo libero da malattia e tempi di sopravvivenza più lunghi rispetto ai cani con una dieta simile ma senza integrazione. Tuttavia, molti aspetti di questo studio sono stati criticati, compresa l'analisi del sottogruppo *post-hoc* e il metodo di stadiazione iniziale e gli eventuali benefici dell'arginina non possono essere separati da quelli degli acidi grassi omega-3.

In sintesi, sono necessari più dati prima di poter dare raccomandazioni plausibili per quanto riguarda le quantità ottimali di proteine alimentari e la composizione aminoacidica nella dieta per gli animali da compagnia (o i pazienti umani) con cancro. Finché questo non avverrà, la preoccupazione maggiore è garantire una quantità adeguata di proteine per soddisfare i requisiti nutrizionali e quindi adattarla in sintonia con gli altri obiettivi nutrizionali stabiliti per l'animale dal veterinario e dal proprietario.

## Grassi

La maggior parte delle ricerche sui grassi e il cancro si è concentrata sugli acidi grassi omega-3. Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA, Poly-Unsaturated Fatty Acids) omega-3 hanno dimostrato di avere effetti antinfiammatori in numerose specie, compresi i cani. Nei roditori, hanno mostrato di contribuire a ridurre la perdita muscolare associata alla cachessia neoplastica. Queste sostanze sono sempre più indagate per la possibile attività antineoplastica e i proprietari possono essere ben interessati a integrare vari omega-3 quando il proprio animale da compagnia riceve una diagnosi di cancro.

Esistono due principali fonti di acidi grassi omega-3: piante terrestri, alghe marine e pesce. I semi di lino sono una fonte eccellente di acido alfa-linoleico (ALA, Alpha-Linoleic Acid), un acido grasso omega-3 polinsaturo. I due ben noti acidi grassi omega-3 a lunga catena, l'acido docosaesaenoico (DHA, Docosa-Hexaenoic Acid) e l'acido eicosapentaenoico (EPA, Eicosa-Pentaenoic Acid), si trovano solo nelle alghe marine e nei pesci marini d'acque fredde che mangiano alghe. Sebbene ALA possa essere teoricamente convertito in EPA e poi in DHA attraverso una via enzimatica, una percentuale notevole dell'assunzione di ALA con la dieta viene ossidata in energia (19) e i tassi di conversione nei mammiferi sono generalmente scarsi. Si ritiene che i gatti non abbiano una conversione clinicamente rilevante di ALA a EPA.

La letteratura è ambigua quando si parla dei vantaggi di ALA per la neoplasia, nonostante l'entusiastica approvazione di internet per questo acido grasso. La ricerca sui cancri della mammella e della prostata nell'uomo, costituita per lo più da studi di correlazione, ha suggerito associazioni sia positive che negative tra l'assunzione e la concentrazione tissutale di ALA e il cancro.

L'evidenza dei possibili benefici per EPA e soprattutto per DHA, è più marcata nell'uomo e nei modelli animali, anche se non abbastanza solida da rendere l'integrazione lo standard di cura in oncologia umana. Sono attualmente in corso molti studi per individuare con maggiore precisione i possibili effetti antineoplastici degli acidi grassi omega-3 a catena lunga nell'uomo e negli animali, nonché determinare le dosi appropriate per ottimizzare questi effetti *in vivo*.

Solo uno studio controllato ha indagato l'esito di una dieta ricca di EPA e DHA in cani con cancro (18). Questo studio, precedentemente citato, non ha mostrato alcun miglioramento nell'intervallo complessivo libero da malattia o nel tempo di sopravvivenza, mentre l'aumento nelle concentrazioni sieriche di DHA è stato associato a un tempo di sopravvivenza aumentato solo nei cani in stadio 3.

Nonostante la mancanza di evidenza a conferma del beneficio dell'integrazione con EPA e DHA in animali da compagnia con cancro e la mancanza di una dose appropriata definita, la somma totale della letteratura umana e animale indica un beneficio; ne consegue che è molto ragionevole fornire una dieta ricca di EPA e DHA o integrare una dieta commerciale a basso contenuto di omega-3 con questi acidi grassi. Anche se devono ancora essere determinate dosi appropriate, l'Autore inizia generalmente con una dose giornaliera totale di ~300 mg di EPA e DHA (1 capsula di olio di pesce, formula regolare per l'uomo) per 4,5 kg di peso corporeo. A questo punto, esiste una minima evidenza a conferma di un beneficio dell'integrazione con lino (ALA) come fonte di acidi grassi omega-3 nei cani con cancro e se ne sconsiglia l'uso come fonte di acidi grassi omega-3 nei gatti. I veterinari devono considerare che esiste un limite superiore alla quantità di omega-3 che può essere integrata in modo sicuro, a causa dei possibili eventi avversi (20), anche se tale tetto rimane piuttosto indefinito.

## Antiossidanti

L'integrazione con antiossidanti è controversa nei pazienti con cancro, sia umani che animali. C'è un'evidenza che alcuni antiossidanti possano aiutare a prevenire alcuni tipi di cancri ma esiste anche un'evidenza che alcuni altri antiossidanti aumentino il rischio di determinati cancri (ad esempio, il beta carotene per quanto riguarda il cancro del polmone). Gli studi su pazienti umani con tumori attivi hanno mostrato risultati variabili per le integrazioni con antiossidanti ad alto dosaggio, compresi effetti benefici, non osservabili e dannosi. Le raccomandazioni comuni nell'uomo includono di evitare le integrazioni con antiossidanti entro pochi giorni dalla chemioterapia e per l'intero ciclo di irradiazione. Queste raccomandazioni

**Figura 7.** Le sonde rinosofagee sono facili da inserire negli animali coscienti e possono essere utili assieme alle diete liquide per gli animali da compagnia ricoverati che richiedono un supporto nutrizionale a breve termine.



© Rene D'Arfeit

si applicano alle integrazioni con antiossidanti, piuttosto che agli antiossidanti naturalmente presenti negli alimenti interi (o nelle diete commerciali per animali da compagnia). L'Autore raccomanda con fermezza di evitare l'integrazione concentrata non necessaria di antiossidanti durante il trattamento del cancro attivo con la chemioterapia o l'irradiazione.

### ■ Alimentazione assistita

Negli animali da compagnia con apporto calorico inferiore ai fabbisogni previsti (iporessia o anoressia), può essere necessario un supporto nutrizionale più aggressivo. Possono essere considerati i farmaci oressigenici (che stimolano l'appetito) come mirtazapina (3,75-30 mg/cane PO ogni 24 ore; 1,88 mg/gatto PO ogni 48 ore), ciproptadina (1-2 mg/gatto PO ogni 12-24 ore) o gli steroidi (fuori dalle indicazioni), a seconda del paziente. È necessario tenere presente il rischio di interazioni farmacologiche e il fatto che le sostanze appetizzanti riescono raramente a soddisfare totalmente i fabbisogni energetici, essendo consumate da pazienti che prima assumevano solo una piccola parte dei propri fabbisogni quotidiani. Una discussione più dettagliata di questi farmaci va oltre la portata di questa recensione.

Alcuni animali da compagnia con cancro (come quelli con masse orali) possono richiedere l'alimentazione assistita con un sondino di alimentazione per mantenere un peso corporeo adeguato. I sondini di alimentazione devono essere applicati precocemente, quando la perdita di peso o la riduzione dell'appetito era prevista o è stata appena osservata e può essere invertita più facilmente, piuttosto che come ultimo disperato tentativo in un animale emaciato o cachettico. Le sonde rinosofagee possono essere utili assieme

alle diete liquide per gli animali da compagnia ricoverati che richiedono un supporto nutrizionale a breve termine (**Figura 7**). Le sonde esofagee possono essere facilmente inserite nella maggior parte dei cani e gatti e hanno il vantaggio dei bassi tassi di complicanze gravi e della facilità di rimozione, in caso insorgano problemi o non siano più necessarie. Le sonde gastriche possono essere preziose per il supporto a lungo termine ma richiedono un periodo anestetico più lungo e comportano un rischio di complicanze più gravi, soprattutto se la sonda viene inavvertitamente rimossa prima della formazione di una corretta stomia. Dal punto di vista etico, i sondini di alimentazione sono utilizzati quando la qualità di vita, a prescindere dall'appetito, viene ritenuta ragionevole o quando si prevede che il supporto alimentare sia solo temporaneo (ad esempio, la mucosite orale indotta dall'irradiazione).

### ■ Riassunto

La migliore evidenza conferma l'alimentazione degli animali da compagnia con cancro mediante diete commerciali o diete preparate in casa concepite per soddisfare sia i fabbisogni energetici che i fabbisogni nutritivi essenziali. Non esiste una "dieta magica per il cancro", nonostante le dichiarazioni appassionate che affermano il contrario. Le diete a basso contenuto di carboidrati rimangono non provate e va considerata l'integrazione con EPA e DHA. L'integrazione con arginina rimane dubbia. L'integrazione con antiossidanti è controversa e finché i dubbi non saranno sciolti, è probabilmente meglio evitare l'integrazione esogena fuori dai livelli previsti per una dieta ben bilanciata, soprattutto durante la chemioterapia o la radioterapia. Alcuni animali da compagnia possono richiedere l'alimentazione assistita per mantenere peso corporeo e condizioni ottimali.

### Riferimenti

1. Heinze CR, Gomez FC, Freeman LM. Assessment of commercial diets and recipes for home-prepared diets recommended for dogs with cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1453-1460.
2. Larsen JA, Parks EM, Heinze CR, et al. Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:532-538.
3. Stockman J, Fascetti AJ, Kass PH, et al. Evaluation of recipes of home-prepared maintenance diets for dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2013;242:1500-1505.
4. Johnson LN, Linder DE, Heinze CR, et al. Evaluation of owner experiences and adherence to home-cooked diet recipes for dogs. *J Small Anim Pract* 2016;57:23-27.
5. Freeman LM, Chandler ML, Hamper BA, et al. Current knowledge about the risks and benefits of raw meat-based diets for dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2013;243:1549-1558.
6. [www.fda.gov/AnimalVeterinary/ResourcesforYou/AnimalHealthLiteracy/ucm373757.htm](http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/ResourcesforYou/AnimalHealthLiteracy/ucm373757.htm). Accessed May 18<sup>th</sup> 2016.
7. [www.consumerreports.org/cro/magazine/2013/01/what-s-in-that-pork/index.htm](http://www.consumerreports.org/cro/magazine/2013/01/what-s-in-that-pork/index.htm). Accessed May 18<sup>th</sup> 2016.
8. Ogilvie GK, Walters LM, Fettman MJ, et al. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer* 1993;71:3146-3152.
9. Ogilvie GK, Walters LM, Salman MD, et al. Resting energy expenditure in dogs with non-hematopoietic malignancies before and after excision of tumors. *Am J Vet Res* 1996;57:1463-1467.
10. Mazzaferro EM, Hackett TB, Stein TP, et al. Metabolic alterations in dogs with osteosarcoma. *Am J Vet Res* 2001;62:1234-1239.
11. Romano FR, Heinze CR, Barber LG, et al. Association between body condition score and cancer prognosis in dogs with lymphoma and osteosarcoma. *J Vet Intern Med* 2016;30:1179-1186.
12. Krick EL, Moore RH, Cohen RB, et al. Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:976-983.
13. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309-314.
14. Vail DM, Ogilvie GK, Wheeler SL, et al. Alterations in carbohydrate metabolism in canine lymphoma. *J Vet Intern Med* 1990;4:8-11.
15. Ogilvie GK, Walters LM, Fettman MJ, et al. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer* 1993;71:3146-3152.
16. Rieu I, Balage M, Sornet C, et al. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition* 2007;23:323-331.
17. Liu KA, Lashinger LM, Rasmussen AJ, et al. Leucine supplementation differentially enhances pancreatic cancer growth in lean and overweight mice. *Cancer Metab* 2014;2:6.
18. Ogilvie GK, Fettman MJ, Mallinckrodt CH, et al. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer* 2000;88:1916-1928.
19. Cunnane SC, Ryan MA, Nadeau CR, et al. Why is carbon from some polyunsaturates extensively recycled into lipid synthesis? *Lipids* 2003;38:477-484.
20. Lenox CE, Bauer JE. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:217-226.

## RISULTATI NUTRIZIONALI OTTENUTI ATTRAVERSO INNOVAZIONE & PRECISIONE

La precisione nutrizionale è parte del nostro DNA. La nostra crescente conoscenza dei fabbisogni alimentari di cani e gatti è alla base delle innovazioni dei nostri alimenti. Condividiamo con te la passione nel migliorare il modo di nutrire gli animali, prendendoci cura della loro salute, in tutto il mondo.



royalcanin.com

INCREDIBLE IN EVERY DETAIL

# VETERINARY focus

La rivista mondiale del veterinario per animali da compagnia

### NEL NOSTRO PROSSIMO NUMERO...

Il prossimo numero di *Veterinary Focus* tratterà vari aspetti della gastroenterologia:

- **Linfoma felino e malattia dell'intestino tenue**  
*Suliman Al-Ghazlat e Christian Ericksson, Stati Uniti*
- **Quale approccio... La diarrea cronica felina**  
*Craig Webb, Stati Uniti*
- **Sondini di alimentazione nei cani**  
*Joris Robben e Chiara Valtolina, Paesi Bassi*
- **Esofagite felina**  
*Toshihiro Watari, Giappone*
- **Diete a basso contenuto di grassi per la pancreatite canina**  
*Craig Datz e Melinda Wood, Stati Uniti*
- **Enteropatie proteino-disperdenti**  
*Rance Sellon, Stati Uniti*
- **Endoscopia gastrointestinale nei cani**  
*Olivier Dossin e Franck Jolivet, Francia*
- **Prevalenza dei segni gastrointestinali cronici nei gatti**  
*Emi Saito e Silke Kleinhenz, Stati Uniti*



© Craig Webb

© Sara Wennogle, CSU

© Rance Sellon

© Toshihiro Watari



## PAZIENTI IN CONDIZIONI CRITICHE: NON C'È TEMPO DA PERDERE.



**CONTRIBUisci AD ACCELERARE LA LORO GUARIGIONE\***  
con la prima gamma di alimenti dietetici appositamente realizzata per la somministrazione tramite sonda.

\*Animali ricoverati e malnutriti potrebbero andare incontro a tempi prolungati di guarigione con riduzione della aspettativa di vita.

### ● ALIMENTO COMPLETO

5 prodotti altamente digeribili appositamente realizzati per la nutrizione assistita di cani e gatti.

### ● PRECISIONE NUTRIZIONALE

Apporto energetico ideale, 5 differenti formulazioni per la gestione nutrizionale di numerose patologie e specifiche esigenze.

### ● FACILITÀ D'USO

Formulazioni liquide appositamente realizzate per una agevole somministrazione tramite sonda, anche con quelle di ridotto diametro.

### ● CONFEZIONE INNOVATIVA

Tappo appositamente realizzato per facilitare la somministrazione enterale con sonda.