

# Approccio clinico al paziente oncologico e principi di terapia antitumorale

Penzo C.<sup>1</sup>, Stefanello D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>DVM, PhD, ECVIM-CA(Oncology) - Televetdiagnostics Ltd & Vets Now Referrals, Glasgow, UK

<sup>2</sup> DMV, PhD - Dipartimento di Scienze Veterinarie e Sanità Pubblica. Università degli Studi di Milano

## SUMMARY

### Clinical approach to the cancer patient and principles of therapy

Recent reports confirmed that cancer is one of the main cause of death in dogs and cats. Although cancer is not always curable, a better understanding of cancer biology, diagnostic approaches and therapeutics options can remarkably improve quality and quantity of life of affected pets. Early detection and diagnosis of tumours should be obtained to ensure the best outcome for the patient. An accurate cytological and/or histological diagnosis of tumour type and clinical staging to exclude regional and distant metastasis should be obtained in order to decide best course of action. Although surgery remains one of the mainstays of treatment of many cancers, the use of chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy is need in many patients to obtain the best outcome in term of survival and quality of life. These treatments are today largely available in specialist centres and well tolerated by pets. Owners should always be offered realistic and evidence based information about all available treatment options with an in depth discussion about potential prognosis with different treatments and without treatment, possible complications, and financial and practical issues. These information should be discussed in a positive, knowledgeable and compassionate way early after diagnosis so to help the owner to make the best decision for their pet. In this report we will discuss the principles of correct approach to the cancer patient, from diagnosis and therapy.

## KEY WORDS

Cancer, dog, cat, staging, chemotherapy, radiotherapy

## RILEVANZA DELL'ONCOLOGIA NEGLI ANIMALI DA COMPAGNIA

Lo studio delle neoplasie spontanee del cane e del gatto ha da sempre suscitato notevole interesse scientifico sia per la loro gestione clinico-terapeutica sia per i loro aspetti comparativi con l'uomo. La conoscenza dell'incidenza dei tumori può contare in medicina umana sulla presenza di un registro efficace, affidabile a gestione centralizzata che esiste dagli anni '40. Recenti studi epidemiologici effettuati negli Stati Uniti e UK riportano che il cancro è una delle cause principali di mortalità nel cane e nel gatto. In Italia sono disponibili i risultati di due Registri dei Tumori del cane e del gatto, a Genova (dal 1985 al 2002) e nelle province di Vicenza e Venezia (dal 2005 al 2008).<sup>(10,23)</sup> In entrambe le specie i linfomi non-Hodgkins, i tumori della cute ed i tumori mammari sono i tumori più frequenti con differenze di incidenza nei due sessi. In entrambi i registri, si osserva un aumento dell'incidenza in funzione dell'età.<sup>(10,23)</sup>

L'implicazione del genotipo e del fenotipo nello sviluppo dei tumori è ormai documentata sia in oncologia

umana che in oncologia veterinaria.<sup>(7)</sup> Il ruolo invece dei fattori chimici, fisici e ormonali nell'insorgenza dei tumori che è molto ben documentato nell'uomo e' molto più frammentario per il cane e per il gatto. Tuttavia lo studio dei fattori ambientali che possono indurre il cancro trova nel cane e nel gatto modelli preziosi di studio. Infatti, l'uomo e il cane condividono gran parte dei fattori di rischio e sono suscettibili alle stesse tipologie neoplastiche. A questo proposito un recente studio epidemiologico condotto in Italia ha riscontrato una correlazione tra l'esposizione dell'immondizia e l'insorgenza di neoplasie nel cane (prevalentemente linfomi multicentrici) confermando un dato già pubblicato e certo nella medesima area geografica per l'uomo.<sup>(27)</sup>

Tra i potenziali fattori di rischio ambientale per lo sviluppo delle neoplasie del cane e del gatto si ricordano: l'esposizione passiva al fumo di sigaretta, gli erbicidi, antiparassitari, immondizia/inceneritori, esposizione all'inquinamento atmosferico, l'esposizione al sole, infiammazione, terapie ormonali e virus, tra cui sono particolarmente conosciuti i papillomavirus, FeLV e FIV.<sup>(6,8,27)</sup>

L'oncologia clinica del cane e del gatto è presente in ambito clinico pratico da molti anni in Italia e le possibilità diagnostiche e terapeutiche sono nel corso degli ultimi 15 anni mutate e migliorate grazie alla tecnologia e ad una maggior formazione e professionalità in campo oncologico dei medici-veterinari. E' però doveroso rilevare che la tecnologia e la professionalità del medico-veterinario sono state fortemente aiutati da proprietari sempre più disposti ad ammettere i propri animali a procedure diagnostiche e terapeutiche. La diversa predisposizione del proprietario a investire tempo e denaro nella gestione delle malattie oncologiche del cane e del gatto è in gran parte dovuta al loro mutato ruolo sociale passato da semplici "animali da compagnia" a effettivi componenti della famiglia.<sup>(13)</sup> Per questa mutata sensibilità da parte dei proprietari di cani e gatti l'approccio al paziente oncologico deve essere di alto profilo scientifico e pertanto deve avvalersi di tre aspetti fondamentali necessari per formulare una prognosi e costruire il percorso che il paziente dovrà affrontare per raggiungerla: la diagnosi, la stadiazione del tumore e la comunicazione efficace con il proprietario del paziente oncologico.

## TECNICHE DI DIAGNOSI ONCOLOGICA

L'oncologia clinica è una delle discipline più trasversali e interdisciplinari che portano il clinico a confrontarsi con specialità non solo ad indirizzo fortemente clinico ma con discipline come la citologia, la patologia, l'immunologia, la farmacoterapia. L'oncologo clinico è la figura professionale che ha un ruolo centrale nella formulazione di una prognosi e nel trattamento del paziente oncologico, perché grazie ad un attento esame clinico e stadiazione clinica, può costruire un accurato algoritmo diagnostico-terapeutico che permette una corretta gestione del caso oncologico.

**Visita clinica.** La visita clinica veterinaria assume sicuramente un valore importantissimo nella diagnosi precoce delle neoplasie spontanee, per questo i proprietari devono essere invitati a sottoporre regolarmente a visita (almeno annualmente) i propri cani soprattutto in soggetti adulti/anziani. Spesso e soprattutto nelle prime fasi i tumori sono asintomatici e possono essere individuati con la semplice visita clinica come nel caso dei tumori di cute e sottocute e del linfoma multicentrico che risultano i tumori più frequenti negli animali da compagnia secondo due studi epidemiologici come sopra illustrato.<sup>(10,23)</sup> Rimane inteso che la visita clinica da sola non sempre è in grado di individuare sospette o potenziali neoplasie. Infatti, il riscontro di neoplasie può avvenire dopo iter diagnostici più articolati come per tumori dell'apparato gastroenterico, oppure per i tumori del sistema endocrino, o del sistema nervoso centrale.

**Sindromi paraneoplastiche.** Le neoplasie spontanee si manifestano spesso con segni e sintomi legati alle strutture e agli organi stessi che la neoplasia altera sia

in modo diretto che in modo indiretto (zoppia di vario grado nell'osteosarcoma, rottura patologica della milza nell'emangiosarcoma splenico, crisi convulsive secondarie a neoplasie endocraniche assiali ecc.). Tuttavia le neoplasie sia unicentriche che multicentriche sono in grado di produrre alterazioni di organi a distanza indipendentemente dalle sue dimensioni, dalla localizzazione e dalla presenza/assenza di metastasi ed in questo caso le alterazioni associate ad una neoplasia vengono definite come Sindromi Paraneoplastiche.<sup>9</sup> Queste sindromi sono dovute di solito al rilascio in circolazione da parte del tumore di piccole molecole che agiscono su organi distanti.

Le sindromi paraneoplastiche possono rappresentare il primo segno di una neoplasia e la loro conoscenza e individuazione può in taluni casi consentire al clinico una precoce diagnosi di tumore e un'adeguata gestione terapeutica fornendo un mezzo di monitoraggio in quanto hanno spesso un decorso parallelo alla progressione o remissione della neoplasia.

Numerose sono le sindromi paraneoplastiche descritte che possono essere raggruppate in sindromi ematologiche, gastroenteriche, endocrine, neurologiche, muscolari e dermatologiche. Quelle di maggior riscontro nella pratica oncologica sono: anoressia/cachessia, anemia, trombocitopenia, ipercalcemia, eosinofilia, enteropatie proteino-disperdenti, ipo/iperglicemia, ipergammaglobulinemia.<sup>(9)</sup>

**Campionamento citologico e istologico.** Qualunque sia il percorso clinico-diagnostico intrapreso, il sospetto di tumore, deve essere sempre corredato da una diagnosi di certezza che può essere ottenuta solo con un campionamento citologico (citologia da ago sottile per infissione/aspirazione, scarificazione e spazzolamento/scarificazione) oppure istologico mediante una biopsia incisionale (punch biopsy, tru-cut, ago di jamshidi, pinch biopsy) o una biopsia escissionale. Il campionamento citologico e istologico può essere eseguito a mano libera oppure mediante l'ausilio della diagnostica per immagini come ecografia, tomografia computerizzata a raggi x e risonanza magnetica consentendo di raggiungere lesioni confinate in spazi e cavità non esplorabili con la sola visita clinica.<sup>(10)</sup>

La citologia assicura un'accuratezza diagnostica alta tuttavia la diagnosi citologica non consente di conoscere alcune informazioni che invece una biopsia incisionale/escissionale può fornire come ad esempio il grado istologico e *markers* immunoistochimici, che possono aiutare nella costruzione delle scelte terapeutiche e del profilo prognostico. Oltre alle tecniche di citologia tradizionale, oggi il medico veterinario può avvalersi di metodiche di analisi più sofisticate come la citofluorimetria a flusso e l'immunocitochimica, utili soprattutto nelle neoplasie ematopoietiche ma non solo.<sup>(5,2)</sup> Le Figure 1, 2, e 3 illustrano in dettaglio le principali **tecniche di campionamento citologico**. Per quanto attiene alle biopsie si raccomanda di avvalersi preferibilmente della **biopsia incisionale** che consente di recuperare solo una porzione di tessuto



*Fig. 1. Prelievo mediante agoinfissione. Consente di ottenere materiale citologico per capillarità muovendo l'ago velocemente in diverse direzioni senza esercitare nessuna pressione negativa con lo stantuffo della siringa. Questa tecnica evita la contaminazione ematica del campione. L'agoaspirazione è indicata per lesioni dure o a contenuto liquido che può essere strisciato tal quale o conservato in provette di EDTA per la processazione in laboratorio.*



*Fig. 2. Tecnica di apposizione. Impiegata in presenza di una soluzione di continuo e di neoformazioni di cui si presume un'alta capacità di cedere materiale cellulare. È richiesta di eliminare in precedenza la componente infiammatoria/necrotica per ridurre al minimo il rischio di falsi negativi. Questa tecnica è molto vantaggiosa in sede intraoperatoria se eseguita su biopsie incisionali che richiedono una diagnosi citologica immediata, ma non è da preferire alla agoinfissione.*

facendo attenzione di eseguirla senza creare tragitti patologici che non possono essere rimossi con la chirurgia definitiva. La **biopsia escissionale**, che prevede la rimozione dell'intero tumore a scopo diagnostico, rappresenta una tecnica di biopsia che deve essere correttamente contestualizzata con lo staff clinico e soprattutto con il proprietario e non essere confusa con l'intento terapeutico di rimozione della neoplasia. Infatti la biopsia escissionale può richiedere anche una seconda chirurgia che perfezioni l'accuratezza dei margini di escissione. Per questi motivi è sempre consigliato ove richiesto eseguire una citologia o una biopsia incisionale prima in modo da progettare se possibile la chirurgia definitiva in un secondo atto chirurgico adeguatamente programmato e condiviso con il proprietario.<sup>(1)</sup> La conoscenza del preciso istotipo tumorale infatti indica quale margine di escissione chirurgico sia necessario. Tumori maligni devono essere rimossi con margini più ampi, (generalmente 2-5 cm) rispetto a tumori benigni (vedi paragrafo Principi di Chirurgia Oncologica).

**Diagnostica per immagini.** Rappresenta il miglior strumento non solo per individuare la malattia neoplastica ma per ottenere campionamenti citologici/istologici e per indagare l'estensione locale, loco-regionale e sistemica della neoplasia.

La **radiologia convenzionale** con e senza mezzo di contrasto rappresenta uno strumento valido grazie alla sua grande diffusione nelle strutture cliniche e se usato correttamente consente sicuramente un primo screening per neoplasia dello scheletro assiale/appendicolare, per i tumori delle cavità nasali, del torace e con qualche approssimazione anche quelli



*Fig. 3. Prelievo mediante spazzolamento/scarificazione. Viene eseguito mediante spazzole dedicate oppure mediante strumenti in grado di recuperare forzatamente materiale dalla lesione (lama da bisturi, angolo dei vetrini portaoggetto). Trova larga applicazione nelle lesioni delle cavità nasali mentre la scarificazione risulta particolarmente utile nel recuperare materiale da biopsie incisionali qualora ci sia la necessità di conoscere in acuto l'accuratezza della biopsia (esempio nelle biopsie ossee) per evitare di inviare al patologo campioni non diagnostici.*

dell'addome. È ovvio che la radiologia convenzionale non sempre consente di esprimere una diagnosi di certezza ma può aiutare a instradare il caso clinico verso altri "step" diagnostici più sofisticati. **L'ecografia con o senza contrasto** rappresenta un ausilio importante non solo nello studio degli organi della cavità



addominale ma anche del mediastino, dello spazio viscerale del collo e lobo oculare/zona retrobulbare, e può essere eseguito nei pazienti più collaborativi anche in assenza di narcosi. Seguono come indagine diagnostica la tomografia computerizzata a raggi x che consente di eseguire studi dettagliati di regioni anatomiche complesse quali testa, collo, arti, e grandi cavità, mentre la risonanza magnetica risulta di particolare utilità nello studio delle neoplasie dei tessuti molli e in particolare del sistema nervoso centrale e periferico. Ulteriori indagini disponibili sono l'endoscopia rigida e flessibile per la valutazione e campionamento non invasivo (pinch biopsy) del tratto gastrointestinale, dell'albero bronchiale e cavità nasali e la laparoscopia/toroscopia con finalità sia esplorative/diagnostiche che terapeutiche.<sup>(12)</sup>

## STADIAZIONE CLINICA E FORMULAZIONE DI UNA PROGNOSI

Una volta ottenuta una diagnosi di certezza l'attenzione del clinico deve essere rivolta alla valutazione dello stato generale del paziente e alla stadiazione della malattia oncologica.

La formulazione di una prognosi si completa inoltre con una accurata **valutazione istopatologica**.

**Valutazione della salute generale.** I risultati di un esame ematologico e biochimico completi (incluso di uno striscio ematico) e delle urine sono indispensabili per affrontare le narcosi necessarie per alcune procedure diagnostiche e terapeutiche, ma anche per valutare l'eventuale presenza di sindromi paraneoplastiche (vedi sotto) o alterazioni della funzione d'organo (ad esempio sofferenza epatica, renale, mielosoppressione etc.) che potrebbero indicare infiltrazione neoplastica di questi organi, alterare la prognosi, o la selezione della terapia farmacologica (ad esempio particolari farmaci chemioterapici).<sup>(16)</sup>

**Stadiazione clinica.** Si può riassumere in tre "step" fondamentali (T, N, M) necessari prima dell'inizio delle terapie sia chirurgiche che mediche per la formulazione di una prognosi accurata.

- 1) Valutazione clinica e/o strumentale della malattia locale (T) che consente di verificare la sua estensione, i suoi rapporti di continuità/contiguità mediante diagnostica per immagine.
- 2) Valutazione della potenziale presenza di metastasi locale (N) sia al linfonodo regionale (citologia preoperatoria, linfadenectomia, diagnostica per immagini) sia al network linfatico che collega il tumore primitivo alla prima stazione linfonodale quando riconoscibile o presente. Si consiglia di eseguire la citologia preoperatoria di tutti i linfonodi regionali palpabili, anche se non ingrossati, in quanto un mancato ingrossamento linfonodale non esclude la presenza di metastasi tumorale; la citologia effettuata postoperativamente può risultare di dubbia interpretazione per la presenza di infiltrato infiammatorio.

Si ricorda che in presenza di un tumore maligno dichiaratamente metastatico contestualmente all'atto chirurgico è fortemente consigliata la rimozione del linfonodo regionale, per una conferma della malattia metastatica mediante istopatologia e riduzione del volume tumorale residuo.

- 3) Valutazione del processo metastatico a distanza (metastasi viscerale) (M). Gli organi bersaglio di metastasi sono diversi in funzione del diverso istotipo di neoplasia e della localizzazione anatomica. Per esempio nel mastocitoma canino le sedi più tipiche per le metastasi sono milza, fegato, sangue e occasionalmente midollo e il polmone, pertanto il ruolo del radiogramma diretto del torace o esame del midollo osseo assume un ruolo stadiativo secondario nel mastocitoma rispetto al ruolo strategico, ad esempio, per gli osteosarcomi dello scheletro appendicolare anteriore e malattie linfoproliferative, rispettivamente.

**Esame istopatologico.** E' uno "step" obbligatorio soprattutto se la neoplasia è stata sottoposta a rimozione chirurgica. L'esame istopatologico fornisce informazioni quali l'*istotipo*, il *grado istopatologico*, e non ultimo e di grande impatto clinico la *valutazione dei margini di escissione*. A questo proposito si sottolinea l'importanza di sottoporre al patologo tutto il materiale asportato (intendendo sia quello sano che quello malato) e di orientare il campione (chinatura con inchiostro oppure suture) che deve essere accompagnato da un report chiaro ed esaustivo; l'istopatologia deve essere effettuata anche se una citologia o biopsia incisionale era stata fatta prima della chirurgia. In aggiunta l'esame istopatologico può fornire informazioni che meglio caratterizzano le peculiarità di crescita della neoplasia che ci possono consentire di predire il comportamento biologico di un determinato tumore in uno specifico paziente (indici proliferativi quali Ki67, indice mitotico) o di individuare possibili accorgimenti terapeutici non convenzionali come le terapie a bersaglio (C-KIT, VEGF, COX-2, EGFR).<sup>(1)</sup>

## FATTORI INDIVIDUALI

Il ruolo della comunicazione in oncologia veterinaria e nella medicina-veterinaria in generale assume un'elevata importanza se si considera che il proprietario decida per il suo "pet" e che il veterinario si interfaccia non direttamente con il paziente ma con il suo tutore che in molti casi assume sempre più i connotati del "proprietario-genitore". Le scelte del proprietario infatti dipendono sempre più dal rapporto esistente tra proprietario e il suo pet con i relativi rapporti di dipendenza reciproca. L'obiettivo primario è di fornire già al primo consulto una comunicazione onesta ed efficace in cui il clinico esponga in modo chiaro e oggettivo tutte le possibilità diagnostiche e terapeutiche in modo da conquistare almeno la fiducia condizionata del proprietario. Il medico veterinario deve inoltre anticipare i possibili investimenti economici e di tempo richiesti non solo per la parte diagnostica ma

anche per quella terapeutica. Infatti alcune procedure terapeutiche come la chemioterapia e la radioterapia possono essere eseguite solo in determinate strutture e da persone con competenze scientifiche adeguate il che può significare che il paziente non riceva le terapie vicino a casa ma debba addirittura trasferirsi nei pressi dei centri dedicati. Infine il consenso alla gestione del paziente oncologico non deve essere ottenuto al primo consulto soprattutto se in quel contesto è stata comunicata la "brutta notizia". Infatti forzare una risposta in quel momento aumenta la possibilità di rifiuto in quanto potenzialmente la elaborazione della brutta notizia non è stata completata.<sup>(13)</sup>

Bisogna ricordare che il cancro è una patologia fortemente emotiva e molti proprietari hanno preconcetti negativi nei confronti del trattamento antitumorale per erroneo confronto con il trattamento oncologico in umana. È importante offrire notizie realistiche riguardo la prognosi e trattamento oncologico con un linguaggio adeguato informato positivo e compassionevole in modo da non aumentare le emozioni negative che possono costituire un ostacolo al trattamento di animali che potrebbero beneficiare grandemente delle cure oncologiche.

## PRINCIPI DI TERAPIA ONCOLOGICA E QUALITÀ DI VITA<sup>(15)</sup>

Come discusso nella sezione precedente, i fattori fondamentali nella decisione di quale sia il trattamento più appropriato per un specifico paziente oncologico sono: 1-il tipo di tumore, lo stadio tumorale ed eventuali patologie concomitanti sono un indice di aggressività del tumore e dello stato generale del paziente che influenzano il tipo e la combinazione di terapie oncologiche che sono più appropriate per il specifico caso. Ad esempio una terapia chirurgica aggressiva non è indicata in un paziente con presenza di patologia metastatica diffusa, o l'utilizzo della lomustina è sconsigliato in pazienti con insufficienza epatica.

2-Disponibilità dei diversi trattamenti: l'esperienza chirurgica del team veterinario e conoscenza oncologica, assieme alla disponibilità di apparecchi radioterapici e farmaci chemioterapici determinano lo spettro di opzioni terapeutiche che vengono offerte al proprietario influenzando la prognosi per il paziente. Ad esempio la diffusa scarsa familiarità con la chemioterapia e preconcetti negativi nei suoi confronti per erroneo confronto con l'oncologia umana possono portare alla mancata offerta di questa opzione terapeutica influenzando negativamente la prognosi.

3- Fattori legati al proprietario quali la aspettativa di sopravvivenza, funzionalità e qualità di vita, assieme ad aspetti pratici, economici ed emotivi influenzano grandemente l'accettazione delle diverse terapie e perciò la prognosi per il paziente.

Il trattamento della maggior parte dei tumori solidi prevede di solito tecniche di controllo loco-regionale del tumore in associazione con terapie di controllo di una potenziale patologia metastatica. Le più diffuse forme

di trattamento oncologico possono perciò essere divise in forme di trattamento locale (chirurgia, radioterapia) e terapia sistemica (chemioterapia, immunoterapia). I trattamenti locali vengono utilizzati per il trattamento di tumori solidi e/o localizzati, e consistono nel trattamento della zona del corpo affetta da tumore ad esempio per rimuovere il tumore e/o controllare i segni clinici associati alla presenza del tumore. I trattamenti locali non hanno effetto sulla eventuale presenza di lesioni metastatiche lontane dall'area trattata.

Un trattamento sistemico consiste nella somministrazione sistemica per diverse vie (intravenosa, orale, etc.) di sostanze che agiscono nei confronti di tumori chemiosensibili sistemici o con un riportato alto indice metastatico ed in cui perciò si sospetti la presenza di patologia micrometastatica.

## CHIRURGIA ONCOLOGICA: INDICAZIONE E PRINCIPI

La chirurgia è un tipo di terapia locale. La sola completa rimozione chirurgica di un tumore può curare pazienti con tumori localizzati, in stadio iniziale (cioè senza metastasi linfonodale e/o viscerale) e con basso potenziale metastatico. Il chirurgo oncologico deve avere una comprensione profonda non solo di anatomia e varie tecniche di ricostruzione plastica per la rimozione di tumori di grossa dimensione e/o in aree più complesse, ma anche delle varie alternative alla chirurgia o terapie non chirurgiche adiuvanti o neoadiuvanti (vedi sotto) che devono o possono essere impiegate in associazione con la chirurgia. Il chirurgo oncologico deve essere non solo un bravo "tecnico" ma anche avere una profonda conoscenza della biologia tumorale. L'utilità della chirurgia include la resezione tumorale per ottenere una diagnosi o cura (biopsia incisionale o escissionale), la palliazione di sintomi (ad esempio rimozione di un emangiosarcoma splenico sanguinante o osteosarcoma doloroso), la riduzione della massa tumorale in preparazione all'utilizzo di altre tecniche terapeutiche (ad esempio radioterapia) ed una serie di procedure ancillari e complementari alle altre forme di trattamento (ad esempio l'inserimento di *port* pleurici per la somministrazione di chemioterapia intracavitaria).

### Principi di chirurgia oncologica<sup>(26)</sup>

Bisogna pianificare l'estensione della chirurgia in modo da rimuovere tutto il tumore palpabile ed un'area di tessuto normale tutto attorno (lateralmente e profondamente) (Figura 4). Tumori di alto grado richiedono un margine più ampio di resezione. Si consigliano la rimozione di un margine laterale di tessuto normale da 1 a 5 cm (a seconda del tumore e grado tumorale) e almeno un piano fasciale profondo. La rimozione di masse tumorali senza eseguire prima la citologia comporta un alto rischio di rimozione con margini incompleti e perciò di recidiva. Nessun tumore deve essere "scapsulato" perché questa procedura lascia tumore residuo e comporta un alto rischio di recidiva. La ricostruzione del difetto lasciato dalla rimozione

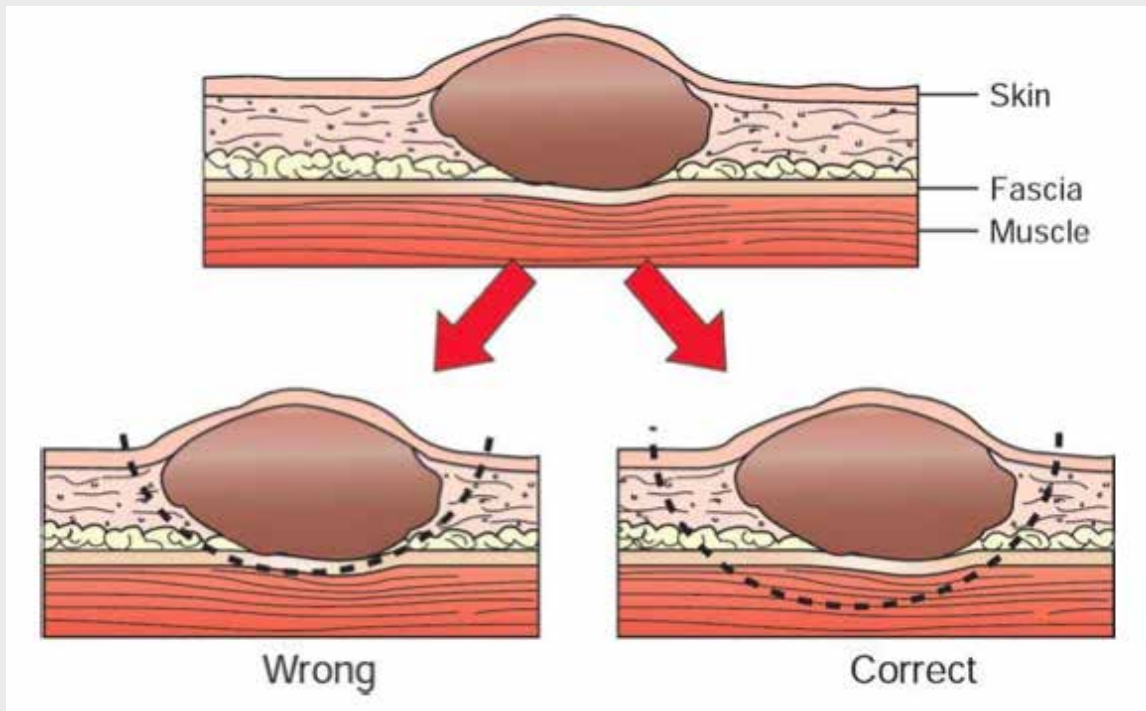


Fig. 4. Escissione di una massa tissutale con margini ampi (a destra) e con margini inappropriate lasciando tumore residuo ed esponendo il paziente ad un alto rischio di recidiva tumorale.<sup>(15)</sup>

chirurgica di un tumore con ampi margini di tessuti sani può richiedere l'impiego di avanzate tecniche ricostruttive e perciò deve essere pianificata a priori e potrebbe richiedere l'invio del paziente ad un collega più esperto o specialista. Infatti la prima chirurgia ha la miglior probabilità di cura in quanto la normale anatomia dei tessuti circostanti al tumore non viene alterata e questi tessuti non sono contaminati. Perciò il fatto che si possa effettuare una chirurgia non significa che si deve, e bisogna effettuare un'attenta stadiazione e pianificazione come indicato dal caso specifico prima di procedere con la chirurgia.

## **RADIOTERAPIA E CHEMIOTERAPIA: INDICAZIONI E PRINCIPI<sup>(16-18,24)</sup>**

La radioterapia e chemioterapia possono essere utilizzate come unico trattamento, ma più spesso in associazione alla chirurgia.

La radioterapia è una terapia per il controllo loco-regionale del tumore ed impiega radiazioni ionizzanti per indurre la morte delle cellule tumorali. La radioterapia viene generalmente utilizzata da sola come trattamento primario, senza precedente chirurgia, nel trattamento dei tumori nasali e cerebrali. Nel trattamento di altri tumori solidi, la radioterapia viene invece utilizzata prima della chirurgia (trattamento neoadiuvante) in modo da aumentare le probabilità di successo di una successiva chirurgia, o più frequentemente dopo una chirurgia con margini istologici di escissione incompleti (terapia adiuvante), per diminuire il rischio di recidiva. Alcuni farmaci possono essere somministrati contemporaneamente alla radioterapia per aumentarne la sua efficacia (radiosensibilizzanti).

La radioterapia viene somministrata generalmente con acceleratori lineari in dosi multiple (chiamate frazioni) secondo diversi protocolli per un totale da 4 a 18-20 trattamenti da una a cinque volte a settimana, a seconda della sensibilità del tumore, della regione trattata e dello scopo del trattamento (palliativo o curativo). La radioterapia è un trattamento ben tollerato dagli animali e ben accettato dai proprietari.

Il danno da radiazione ai tessuti normali (cellule staminali, vasi sanguigni e linfatici) è più permanente del danno da chemioterapia. All'aumentare della dose totale di radiazione e della dimensione della zona irradiata, aumentano anche le potenziali complicazioni (con o senza chirurgia). Se la radioterapia viene effettuata prima della chirurgia (trattamento neoadiuvante), di solito la chirurgia viene effettuata non appena le reazioni acute si sono risolte (generalmente dopo 3-4 settimane). La radioterapia postoperatoria (adiuvante) viene iniziata di solito dopo 10-14 giorni dalla chirurgia.

La chemioterapia convenzionale prevede l'utilizzo di un trattamento farmacologico a differenza della chirurgia o radioterapia, ed è perciò un trattamento sistemico. I farmaci utilizzati causano un'alterazione della proliferazione cellulare (farmaco citostatico) e/o morte cellulare (farmaco citotossico). Poiché le cellule a proliferazione veloce sono più sensibili ad un danno al DNA, i farmaci chemioterapici sono generalmente più efficaci verso i tumori a crescita veloce e la loro azione non è specifica. L'azione dei farmaci inibitori delle tirosine chinasi invece è specifica nei confronti delle cellule tumorali che esprimono determinati recettori sulla loro superficie (recettori delle tirosine chinasi). Alcuni di questi farmaci e la terapia metronomica hanno anche funzione antiangiogenica, di inibizione della

vascolarizzazione tumorale. Gli inibitori delle tirosine chinasi e la terapia metronomica verranno discussi nei prossimi articoli.

La preoccupazione principale dei proprietari è l'eventuale insorgenza di effetti collaterali che possa ridurre la qualità di vita del loro animale. È importante rassicurare i proprietari che in generale meno di 1 su 4 animali ha effetti collaterali e solo il 5% degli animali trattati con chemioterapia ha seri effetti collaterali gravi al punto da richiedere ospedalizzazione. Con adeguata tecnica di somministrazione ed esperienza, il rischio di mortalità è <1%. Il livello di effetti collaterali registrato negli animali domestici è più basso che in oncologia umana in quanto le dosi utilizzate in medicina veterinaria sono più basse ed i protocolli sono meno intensi in modo da mantenere una qualità di vita ottimale pur mantenendo una efficacia adeguata. La terapia di prevenzione e supporto degli effetti collaterali è fondamentale per mantenere la qualità di vita e permettere di utilizzare questi farmaci a dosaggi pieni, anche se alle volte in pazienti sensibili è necessario effettuare delle riduzioni nelle dosi dei farmaci per diminuire gli effetti collaterali.

La chemioterapia viene utilizzata come terapia primaria nel trattamento di linfomi, leucemie, mieloma multiplo e tumore venereo trasmissibile. Nel trattamento dei tumori solidi viene di solito utilizzata in associazione con la chirurgia come trattamento neoadiuvante (prima della chirurgia) in tumori chemiosensibili e di grosse dimensioni, o più frequentemente dopo la chirurgia in tumori ad alto tasso metastatico, quali ad esempio l'emangiosarcoma, l'osteosarcoma, il carcinoma dei sacchi anali, tumori indifferenziati e mastocitomi, carcinoma, sarcomi metastatici o di alto grado.

## TERAPIA DI SUPPORTO E PALLIATIVE: TERAPIA DEL DOLORE, NUTRIZIONE E SOSTEGNO AL LUTTO<sup>(15)</sup>

È importante consigliare il proprietario sulle migliori tecniche di nutrizione e selezione del cibo in modo da garantire che il paziente mantenga un'assunzione calorica adeguata. Inoltre la terapia del dolore ha un'importanza fondamentale per il mantenimento della qualità di vita del paziente con l'utilizzo da solo o combinato di farmaci anti-infiammatori non steroidei e oppioidi a seconda del livello del dolore. I farmaci bifosfonati (quali pamidronate, clodronato, aledronato) e/o la radioterapia possono aiutare nel trattamento del dolore in pazienti con tumori ossei primari o metastatici. L'utilizzo di steroidi nella terapia palliativa deve essere riservato unicamente a pazienti con tumori sensibili a questi farmaci (generalmente pazienti con tumori a cellule rotonde quali ad esempio linfomi, leucemie, mastocitomi). L'utilizzo di farmaci inibitori del COX-2 è invece preferibile in pazienti con altri tumori solidi quali carcinomi o sarcomi.

L'eutanasia deve essere offerta solo a pazienti che stanno soffrendo o le cui funzioni vitali sono severamente compromesse quando non sia possibile alleviare il dolore o effettuare una terapia per migliorare

la situazione clinica e riportare la qualità di vita del paziente ad un livello accettabile. Anche pazienti con tumori avanzati infatti possono ancora godersi qualche settimana o mese di vita con i propri proprietari con adeguata terapia di supporto.

## SUPPORTO AL PROPRIETARIO E VETERINARIO: MEZZI DI COMUNICAZIONE SOCIALI, TELEONCOLOGIA ED EDUCAZIONE<sup>(19-20)</sup>

È comune consultare uno specialista in oncologia se si pensa che un caso superi la nostra conoscenza. Frequentemente, infatti è ciò che non viene visto dal medico veterinario curante (ad esempio nell'interpretazione di una radiografia o referto istopatologico), o la mancata conoscenza di tecniche diagnostiche o protocolli terapeutici, che può essere un ostacolo ad una diagnosi accurata e trattamento appropriato. Questo è particolarmente vero in oncologia, dove può essere difficile rimanere al passo con il veloce progresso in questo campo. Per l'animale ed il suo proprietario, chiedere consiglio clinico allo specialista ed effettuare ulteriori test o terapia in modo tempestivo, in clinica o tramite invio ad un centro specialistico, può fare una grossa differenza in termini di longevità dell'animale e qualità di vita. Anche se le possibilità economiche sono limitate, chiedere consiglio clinico ad uno specialista può aiutare a dare informazioni complete al proprietario riguardo la prognosi ed aiutare con il monitoraggio e terapia di supporto.

- Interpretazione di stadiazione clinica ed esami del sangue, citologici, istologici
- Consiglio su ulteriori test diagnostici e tecniche
- Comportamento tumorale e prognosi specifica per il caso con o senza trattamento
- Opzioni terapeutiche disponibili
- Alternative terapeutiche meno costose, trattamento palliativo
- Aiuto sulla gestione del caso:
  - interpretazione di esami del sangue prima e dopo la chemioterapia e consigli su dosaggi
  - consiglio su trattamento di effetti collaterali della chemioterapia
  - trattamento di tumori resistenti o ricorrenti
- Manipolazione e somministrazione in sicurezza di chemioterapici
- Protocolli chemioterapici standard o individualizzati per il caso
- Foglietti informativi su diversi tipi di tumori e trattamento
- Links utili a siti educativi di oncologia
- Abstracts di bibliografia utile al caso

Tab.1. Informazioni che si possono ottenere tramite una consulenza di teleoncologia



Consiglio clinico può essere ottenuto tramite una consulenza di teleoncologia, dove il medico veterinario curante (non il proprietario) può ottenere consiglio velocemente entro un tempo garantito (come ad esempio da uno specialista Diplomato del College Europeo di Oncologia ECVIM-CA(Oncology)) tramite l'utilizzo di una piattaforma web di facile utilizzo. Il veterinario o un assistente può caricare la storia clinica del paziente e specifiche domande cliniche ed ottenere un referto dallo specialista entro 24-48 ore in modo facile e veloce come scrivere e leggere un'email (Figure 5 e 6). Le informazioni che un medico veterinario può ottenere tramite una consulenza di teleoncologia sono molteplici e lo aiutano a trattare il paziente nella propria clinica (Tabella 1). Attualmente le consulenze di teleoncologia sono dirette esclusivamente al medico veterinario curante

(non il proprietario) ma la teleoncologia, sotto forma di teleeducazione, può aiutare il proprietario contribuendo alla sua educazione e può contribuire ad aumentare la consapevolezza su problematiche specifiche in relazione alla salute animale ed alla diagnosi e trattamento dei tumori animali.

Questo è particolarmente utile in oncologia dove i diffusi preconcetti negativi e la diffusa mancanza di consapevolezza ed informazioni realistiche sono un grosso ostacolo all'accettazione del trattamento antitumorale. Siti e forum educativi, come il gruppo Facebook "Cancer Pet Forum" possono offrire ai proprietari l'opportunità di esprimere le loro paure, scambiarsi le loro esperienze ed ottenere informazioni realistiche sulla diagnosi e trattamento dei tumori animali (Figura 7).

## BIBLIOGRAFIA

- Bettini G.: *Cancro e patologia*. In: *Oncologia Medica Veterinaria e Comparata*, Poletto Editore, Vermezzo, 2012.
- Bonfanti U.: In: *Oncologia Medica Veterinaria e Comparata*, Poletto Editore, Vermezzo, 2012,
- Broenden L.B.: *Dansk Veterinaert Cancer register*. [http://www.vetcancer.dk].
- Bronden L.B., Rutteman G.R., Flagstad A., Teske A.: *Study of dog and cat owners' perceptions of medical treatment for cancer*. *Vet rec* 2003, 152, 77-80.
- Comazzi S.: *Diagnostica di laboratorio*. In: *Oncologia Medica Veterinaria e Comparata*, Poletto Editore, Vermezzo, 2012.
- Denneberg N.A., Egenvall A.: *Evaluation of dog owners' perceptions concerning radiation therapy*. *Acta Vet Scand*, 2009, 29,19.
- Dobson J.M., Samuel S., Milstein H., Rogers K., Wood J.L.N.: *Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs*. *J Small Anim Pract*, 2002, 43, 240-246.
- Dorn C.R., Taylor D.O., Schneider R., Hibbard H.H., Klauber M.R.: *Survey of animal neoplasm in Alameda and Contra Costa counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda county*. *J Natl Cancer Inst*, 1968, 40, 307-318.
- Ghisleni G., Roccabianca P., Ceruti D., Stefanello D., Bertazzolo W., Bonfanti M., Caniatti M.: *Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats*. *Vet Clin Pathol*, 2006, 35, 24-30.
- Henry C.J.: *The etiology of cancer; chemical, physical, and hormonal factors* In: *Withrow&MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Saunders Elsevier, Missouri, 2007.
- Kudnig S.T., Seguin B.T.: *Veterinary Surgical Oncology*. Wiley-Blackwell, 2012.
- Lanevski-Pietersma A., Boroffka S., Martinez Pereira Y., Penzo C., Pizzi R., Rudolf H., Tartarelli C.: *Telemedicine: a time management and learning tool for vets and service clinics and what it can offer to pet owners*. *EJCAP* 2011, 21, 73-76.
- Lindblad-Toh K., Wade C.M., Mikkelsen T.S. et al: *Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog*. *Nature*, 2005, 438, 803-819.
- Louwerens M., London C.A., Pedersen N.C., Lyons L.A.: *Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era*. *J Vet Intern Med*, 2005, 19, 329-335.
- Macy D.W.: *The etiology of cancer: cancer-causing viruses*. In: *Withrow&MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Saunders Elsevier, Missouri, 2007.
- Marconato L., Leo C., Girelli R., Salvi S., Abramo F., Bettini G., Comazzi S., Nardi P., Albanese F., Zini E.: *Association between waste management and cancer in companion animals*. *J Vet Intern Med*, 2009, 23, 564-569.
- Marconato L.: *Sindromi paraneoplastiche*. In: *Oncologia Medica Veterinaria e Comparata*, Poletto Editore, Vermezzo, 2012.
- Mellanby R.J., Herrtage M.E., Dobson J.M.: *Owners' assessments of their dog's quality of life during palliative chemotherapy for lymphoma*. *J Small Anim Pract*, 2003, 44, 100-103.
- Merlo D.F., Rossi L., Pellegrino C., Ceppi M., Cardellino U., Capurro C., Ratto A., Sambucco P.L., Sestito V., Tanara G., Bocchini V.: *Cancer Incidence in pet dogs: findings of the animal tumour registry of Genoa, Italy*. *J Vet Int Med*, 2008, 22, 976-984.
- Modiano J.F., Breen M.: *The etiology of cancer: genetic factors* In: *Withrow&MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Saunders Elsevier, Missouri, 2007.
- Penzo C., Pietersma A.: *Teleoncology: a tool for supporting cancer care*. In *Practice*, 2012, 34, 608-612.
- Rossi F.: *Diagnostica per immagini*. In: *Oncologia Medica Veterinaria e Comparata*, Poletto Editore, Vermezzo, 2012.
- Stefanello D.: *Approccio al proprietario del paziente oncologico*. In: *Oncologia Medica Veterinaria e Comparata*, Poletto Editore, Vermezzo, 2012.
- Tzannes S., Hammond M.F., Murphy S., Sparkes A., Blackwood L.: *Owners' perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma*. *J Feline Med Surg*. 2008,10,73-81.
- Vascellari M., Baioni E., Ru G., Carminato A., Mutinelli F.: *Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats*. *BMC Vet Res*, 2009, 13, 39-48.
- Vignoli M., Saunders J.H.: *Image-guided interventional procedures in the dog and cat*. *Vet J*, 2011, 187, 297-303.
- Withrow & MacEwen's *Small Animal Clinical Oncology*, Saunders Elsevier, Missouri, 2007.



The screenshot shows the 'televetdx' web application interface. At the top, it displays 'Benvenuto Ana Puente' and 'Numero cliente: 15836'. A navigation bar includes 'Home', 'Casi', 'Fatture', 'Tariffario', and 'I miei dati'. On the left, a sidebar lists 'Sintesi caso' with various status counts (e.g., 'In preparazione: 0', 'In corso: 1') and 'Mostra tutti i casi'. The main area is a form for entering patient information, including 'Num. caso: 22420', 'Nome paziente\*', 'Specie\*', 'Anno di nascita\*', and 'Mese\*'. Below this, there are sections for 'Scegli una disciplina:' (with radio buttons for Radiologia, Cardiologia, Patologia, Medicina, Anestesia e Chirurgia) and 'Scegliere uno o più servizi:' (with checkboxes for various services like Radiografia, ECG, etc.). A 'Tariffa' section is also present. The bottom part of the form is titled 'Questionario Anamnesi e Segni clinici' and contains a large text area for 'Anamnesi e segni clinici'. Below this is a 'File caricati' section with a list of supported file formats and an upload area with buttons for 'Aggiungi file', 'Salva come bozza', 'Inviare', and 'Annulla'. The footer indicates '© 2009-2012 TeleVetDiagnostics Ltd'.

Fig. 5 e 6. Fermo-immagine di una piattaforma di teleoncologia per l'inserimento dei dati e storia clinica del paziente simile ad un'email.



Fig. 7. Il gruppo Facebook Cancer Pet Forum e' un sito di interazione ed educazione per i proprietari di lingua inglese, italiana e spagnola.