



Oncologia veterinaria in giro per l'Italia

La TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA e i suoi sei capisaldi



Alopecia da chemioterapia in un Bobtail.



Impianto di un port vascolare.

Un tour proposto da Aurora Biofarma e Oncovet ha permesso di approfondire i sei *hallmark* su cui poggia la moderna oncologia e gli effetti collaterali della chemioterapia.

L oncologia è una materia davvero poliedrica, poiché a differenza di altre specializzazioni, può interessare tutti i distretti corporei, a volte più di uno in contemporanea.

A questo proposito, un team di medici veterinari interamente dedicati alla cura delle malattie tumorali nei piccoli animali ha dato vita a Oncovet, un servizio di oncologia veterinaria disponibile su tutto il territorio italiano. Recentemente, in collaborazione con Aurora Biofarma, Oncovet ha organizzato Auroncovet: un tour di aggiornamento in oncologia che ha toccato cinque città italiane prima di concludersi a Bari¹. Fabio Valentini, responsabile di Oncovet e relatore unico,

ha chiarito alcuni dei principi basilari dell'oncologia e della chemioterapia, anche attraverso la presentazione di casi clinici pratici. L'incontro è stato introdotto e moderato da Annalisa Nieddu, responsabile medico, divisione veterinaria, linea nutraceutica di Aurora Biofarma, che ha tenuto anche una breve relazione sull'utilità della nutraceutica sia in oncologia che nella pratica di tutti i giorni, come complemento alle terapie convenzionali con farmaci di sintesi.

HALLMARKS OF CANCER: I CAPISALDI DELL'ONCOLOGIA

Il momento chiave, l'anno zero dell'oncologia, è il 2000, con la pubblicazione, da parte di Ha-

nahan e Weinberg, di un articolo dal titolo: "The hallmarks of cancer", nel quale gli autori hanno sviscerato i sei punti chiave alla base della trasformazione neoplastica, capisaldi su cui poggia la moderna oncologia.

Innanzitutto, la cellula cancerosa è autosufficiente per quel che riguarda la propria crescita e moltiplicazione, risultato alla cui base esistono, o possono coesistere, diversi meccanismi: produzione autonoma di fattori di crescita, induzione delle cellule stromali alla produzione di fattori di crescita, aumento del numero dei recettori che determinerebbero una iper-responsività della cellula tumorale ai ligandi ma anche, al contrario, alterazioni strutturali del recettore che rendono

UNA MALATTIA ANTICA COME LE CELLULE

Il dott. Valentini ha esordito ricordando come il cancro non sia una malattia nuova, bensì antica quanto le cellule stesse. Con il termine "cancro" si intende indicare un gruppo di patologie in cui le cellule si moltiplicano in maniera incontrollata e afinalistica con conseguente formazione di neoplasie, ovvero "masse" che invadono e danneggiano i tessuti circostanti alterandone la loro funzionalità.

Il cancro è noto già dall'antichità, tanto che le prime testimonianze risalgono ad alcuni papiri del 1600 a.C. in cui se ne trova descrizione e si suggerisce il ricorso terapeutico a "riti magici". Spetta a Ippocrate, nel 400 a.C., il merito di aver coniato il termine "carcinoma" (dal greco *karkinos*, granchio); successivamente Galeno di Pergamo (129-200 d.C.) introduce il concetto di "sarcoma" per indicare "masse carnose".

La storia dell'oncologia è ancora molto lunga, per lo più al limite tra magia e medicina, ma solo nel XIX Rudolph Virchow, fondatore della patologia cellulare, riesce a ipotizzare l'origine cellulare del cancro, ponendo le basi per la ricerca moderna in questo campo.

la cellula indipendente dall'interazione col ligando stesso, oppure addirittura la completa indipendenza da questi, attivazione autonoma o amplificazione di alcuni *pathways*, e infine il blocco dei *feedback* negativi (segnali che bloccano la proliferazione).

Tra i più noti *pathways* alterati sono stati ricordati quelli che coinvolgono mutazioni dell'oncogene Ras (presente in circa il 25% dei tumori) e del gene onco-soppressore PTEN.

In sintesi, la cellula cancerosa sarebbe in grado, indipendentemente dal meccanismo in questione, di creare in proprio favore uno squilibrio tra i fattori che promuovono e quelli che inibiscono la moltiplicazione.

Il secondo *hallmark* descritto dal relatore è relativo alla perdita di sensibilità ai segnali antiproliferativi, in particolare la "loss of function" di geni oncosoppressori (i più noti sono p53 e pRb), la perdita di inibizione da contatto (geni NF2 e LKB1) e il dirottamento del TGF- β (fattore antiproliferativo) verso l'EMT *program* (*Epithelial Mesenchymal Transition*), ovvero quel meccanismo per cui la cellula epiteliale viene trasformata in cellula mesenchimale in modo che possa metastatizzare più facilmente, per poi mutare nuovamente in cellula epiteliale.

In condizioni normali - e qui veniamo al terzo *hallmark* noto come "resistenza alla morte cellulare" - l'organismo può determinare apoptosi, ma in molte forme tumorali le cellule cancerose sopravvivono anche in presenza di segnali apoptotici, tramandando la mutazione alle cellule figlie: anche in questo caso si verificherebbe l'alterazione di alcuni *pathways* ben determinati, regolati da Fas/FasR e caspasi. Inoltre la cellula cancerosa, in caso di necessità, è in grado di compiere autofagia per sopravvivere e di resistere all'*anoikis*

(morte per perdita di contatto tra cellula e cellula o cellula e matrice), fenomeno che ne consente la sopravvivenza quando entrano nel circolo linfo-ematico per dare metastasi.

L'*hallmark* successivo riguarda la "capacità replicativa senza limiti", ovvero una sorta di "immortalizzazione cellulare": normalmente una cellula replica (mitosi) per un ben definito numero di volte, oltre il quale entra in una fase di senescenza. Questo "orologio biologico" risiede nei telomeri che, a ogni divisione, si accorciano fino ad arrivare a dimensioni soglia di poche paia di basi, il limite percepito dall'organismo. Di conseguenza, potendo mantenere costante la lunghezza dei telomeri, la cellula continuerebbe a replicare senza limiti, ed è proprio ciò che accade alle cellule neoplastiche grazie all'attivazione di un enzima, la telomerasi.

Inoltre, come è ben noto anche nell'esperienza chirurgica pratica, le masse neoplastiche sono caratterizzate da un'efficacissima neo-angiogenesi (il quinto *hallmark*) che favorisce il trofismo delle cellule cancerose, grazie all'aumento dei fattori che promuovono l'angiogenesi (VEGF, PDGF, FGF, angiopoietina) in sfavore di quelli inibenti (trombospondina, angiostatina ed endostatina).

Ultimo, ma non certo per importanza, è il problema della metastatizzazione, una delle sfide che impegnano maggiormente l'oncologo: anche in questo caso sono chiamati in causa dei geni che promuovono la formazione di metastasi, a discapito di altri deputati alla sua soppressione. Durante il processo di metastatizzazione viene persa la funzione di una proteina importante (la caderina-E) che a sua volta favorisce il già citato EMT *program* e la perdita dell'*anoikis*; si verifica, inoltre, una certa forma di resistenza all'immunosorveglianza, ovvero le cellule metastatiche si "mascherano" schermandosi con piastrine, monociti ed altre cellule ematiche, per cui il sistema immunitario non riesce a riconoscerle e distruggerle.

Ma la storia degli *hallmarks*, seppur recente, non si ferma all'anno 2000, tanto che nel 2011 gli stessi Hanahan e Weinberg hanno aggiunto, in un articolo successivo ("*Hallmarks of cancer: the next generation*"), altri *hallmarks*. Gli autori hanno oggettivato che l'instabilità genomica è alla base dell'insuccesso del processo oncologico, articolandosi tra disfunzioni a carico dei geni deputati alla riparazione e al controllo del genoma, perdita di DNA telomerico e inattivazione di geni oncosoppressori attraverso meccanismi genetici (mutazioni) o epigenetici (metilazione/acetilazione del DNA). Inoltre, molta importanza è stata data all'infiammazione, che è ritenuta, quindi, l'anticamera del cancro: un'infiammazione cronica può scatenare l'attivazione di oncogeni, come avviene ad esempio per il sarcoma iniettivo o per il carcinoma squamoso del gatto (entrambi originariamente fenomeni infiammatori).

Le nuove acquisizioni scientifiche in oncologia indicano, come punti chiave, la riorganizzazione del metabolismo energetico della cellula neoplastica, in grado di utilizzare il glucosio sia in ae-

robiosi che in anaerobiosi, e la capacità di eludere il sistema immunitario, attraverso i Tregs (linfociti T regolatori) e l'MDSCs (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*), che sopprimono l'azione dei linfociti effettori citotossici (CTL), e il TGF-beta, che impedisce l'infiltrazione di CTL e *Natural Killer*. In conclusione gli *hallmarks of cancer* rappresentano i capisaldi dell'oncologia ed è necessario conoscere a fondo i *pathways* sia per instaurare correttamente una terapia che per esplorare nuovi orizzonti farmacologici; l'obiettivo futuro è sicuramente quello di elaborare altri protocolli terapeutici multimodali in grado di bloccare il maggior numero di *pathways* possibili.

I POSSIBILI EFFETTI AVVERSI DELLA CHEMIOTERAPIA

Fare l'oncologo non significa solo effettuare una diagnosi e somministrare il chemioterapico, bensì anche saper scegliere il tipo di approccio terapeutico corretto e far fronte agli effetti avversi che potrebbero presentarsi. Il dott. Valentini ha dedicato a questo fondamentale concetto, che però spesso viene trascurato, la sua ultima relazione. Gli effetti avversi non sono una rarità, e spesso spingono il proprietario a interrompere precocemente il trattamento; è quindi indispensabile conoscerli e sapere come porvi rimedio in maniera efficace.

Gli effetti collaterali indotti dalla chemioterapia si possono accademicamente suddividere in "generali" e "specifici": i primi sono comuni a tutti i farmaci mentre gli altri sono specifici per un determinato principio attivo.

I distretti anatomici più colpiti dagli effetti avversi della chemioterapia sono principalmente tre, quelli che fisiologicamente presentano il più alto turnover cellulare (i chemioterapici tradizionali colpiscono sia le cellule neoplastiche, sia quelle che si moltiplicano in rapida sequenza): il comparto emopoietico e gli apparati gastroenterico e tegumentario.

Effetti sul sistema tegumentario

Ben consci di quanto accade in Medicina umana, la prima domanda che il proprietario porrà di fronte alla proposta di intraprendere un protocollo chemioterapico, è generalmente: "Il mio animale perderà il pelo?". In alcune razze canine l'alopecia totale è un effetto avverso atteso, soprattutto quelle in cui il ciclo telogeno del pelo è continuo, come il Barboncino o il Bobtail, ma nella maggior parte delle altre si avrà solo una maggior perdita di pelo. Nei gatti, invece, solitamente si verifica soltanto la perdita delle vibrisse.

Effetti sul sistema emopoietico

Per quel che riguarda il comparto emopoietico, il discorso è un po' più articolato in quanto la chemioterapia colpisce i precursori midollari della parte corpuscolata del sangue. Gli *eritrociti* sono le cellule con emivita più lunga (100-120 giorni), pertanto gli effetti attesi si traducono, in genere, in un'anemia moderata che raramente richiede la stimolazione del midollo.

Anche le *piastrine* possono essere interessate: in caso di piastrinopenia è necessario escludere altre cause possibili, ad esempio alcune patologie di natura immunomediata (presenza di anticorpi anti-piastrine) che richiederebbero la somministrazione di cortisonici a dosaggio immunosoppressivo. Per contrastare una piastrinopenia chemio-indotta si preferisce, di solito, trasfondere PRP (plasma ricco in piastrine) al posto del sangue intero, soprattutto nei pazienti normo-volemici.

I *neutrofili* sono quelli più sensibili in quanto la loro emivita, ma soprattutto la loro permanenza nel circolo ematico, è molto breve e pertanto il riscontro di leucopenie – soprattutto a carico dei neutrofili – è un fenomeno frequente. Bisogna innanzitutto stabilire il nadir neutropenico, che viene solitamente raggiunto intorno ai 10-12 giorni di terapia, momento più giusto per eseguire un emocromo poiché più veritiero. La neutropenia è fortemente influenzata dalla scelta del farmaco: ad esempio, la lomustina provoca una neutropenia più importante a fronte di una ripresa più lenta, pertanto richiederà somministrazioni dilatate nel tempo, mentre la doxorubicina è, da questo punto di vista, più maneggevole. In caso di neutropenie gravi, soprattutto quando i neutrofili scendono sotto 1.000/μl, si opta per il ricovero, la somministrazione di fluidi e granulocchine (stimolanti del midollo osseo) nonché di antibiotici, la cui scelta e posologia dipende dalle condizioni cliniche del paziente.

Il fattore discriminante è la temperatura corporea: nel paziente afebrile si può somministrare, ad esempio, trimetoprim-sulfadiazina, amoxicillina clavulanata o cefovicina; in quello iperpiretico si opterà per l'associazione amoxi-clavulanico ed enrofloxacinina oppure ceftriaxone, senza dimenticare la necessità di antipiretici (carprofen, 2 mg/kg ev).

Effetti sull'apparato gastroenterico

Anche sull'apparato gastroenterico gli effetti avversi della chemioterapia possono essere importanti, determinando vomito, diarrea e disidratazione, che si presentano per lo più entro le prime 24-48 ore e soprattutto a seguito di somministrazione di cisplatino, ciclofosfamide, DTIC, procarbazine, mecloretamina e doxorubicina. Per contrastare il vomito le possibilità di scelta sono molte: dalla metoclopramide e antagonisti della serotonina (ondansetron e dolasetron), che si possono associare tra loro, fino agli antagonisti del recettore NK1 (maropitant), alla clorpormazina (deprime la CTZ), ai gastroprotettori (cimetidina, famotidina, sucralfato e misoprostolo). Per la diarrea si possono impiegare metronidazolo, loperamide, prebiotici, probiotici e monobutirrina. Da non dimenticare che disidratazione, acidosi metabolica e shock ipovolemico sono conseguenze possibili, pertanto la somministrazione di fluidi ed elettroliti si dimostra spesso necessaria; è inoltre consigliabile l'impiego dell'emogas per monitorare frequentemente l'equilibrio acido-base.

EFFETTI AVVERSI SPECIFICI

Tra gli effetti avversi specifici, uno dei principali è dovuto al "fattore veterinario", ovvero a errori nella somministrazione di molecole istolesive (ad es. vincristina, vinblastina, doxorubicina, daunorubicina, actinomomicina D, dacarbazina, mitomicina C, mecloretamina e mitoxantrone), come nel caso di stravasi che possono determinare lesioni locali anche gravi: l'arto si gonfia e compaiono ulcere e necrosi tissutali che possono portare anche all'amputazione della zampa.

Per minimizzare questo rischio è consigliabile evitare l'utilizzo delle butterfly preferendo un catetere venoso periferico stabile, eseguendo un *flushing* frequente per verificare eventuali ostruzioni; in caso di dubbio, meglio cercare un nuovo accesso. In caso di stravasato si procederà con la sospensione della somministrazione, aspirando il più possibile per via trans-cutanea il farmaco stravasato, instillando circa 8 mg di desametasone localmente, applicando bende fredde (doxorubicina, epirubicina) o calde (vincristina, vinblastina), pomate locali (es. ialuronidasi) e antiedemigeni (bromelina, escina, maltodestrine).

Per alcuni farmaci esiste un antidoto, come la doxorubicina per la quale si somministrano antiossidanti (dexrazoxane). In pazienti con vene eccessivamente sfruttate o fragili è possibile applicare chirurgicamente dei *port* vascolari, che si impiantano a livello della giugulare e lasciano un accesso sempre aperto.

TOSSICITÀ SPECIE-SPECIFICA

La tossicità specie-specifica viene spesso poco considerata, ma è necessario sapere che alcune molecole utilizzabili nel cane sono fatali nel gatto, come ad esempio il cisplatino, che nella specie felina causa un edema polmonare fulminante, o il 5-fluorouracile, che determina grave neurotossicità.

Va considerata anche la tossicità razza-specifica: alcune razze canine (tra cui Border collie, Collie, Pastore australiano e Bobtail) presentano con una certa frequenza una mutazione genica che porta ad alterazioni a livello della glicoproteina-P, una proteina trans-membranaria indispensabile alla detossificazione della cellula. È però possibile sapere a priori se il soggetto da trattare presenti questa mutazione, semplicemente un test genetico a partire da un prelievo ematico in K3-EDTA.

Il dott. Valentini ha concluso ricordando l'importanza del conoscere i possibili effetti avversi della chemioterapia, di porre particolare attenzione alla prevenzione, di intervenire rapidamente nel riconoscimento e nel trattamento delle complicanze chemio-indotte ma soprattutto di instaurare un'efficace comunicazione col proprietario. ■

Cristiano Papeschi, Linda Sartini

1. Bari, 21/9/2017: Auroncovet Tour 2017. Le altre tappe hanno toccato Roma, Milano, Napoli e Palermo.