

ONCOLOGIA VETERINARIA

ISTRUZIONI PER L'USO



Laura Marconato, DVM
Dipl ECVIM-CA (Oncology)

marconato@centroncologicovet.it

Che cos'è l'oncologia veterinaria?

- Nasce negli USA circa 30 anni fa
- 1988
 - board certification in oncologia medica (sottobranca ACVIM)
- 1994
 - board certification in Radiation Oncology



Che cos' è l' oncologia veterinaria?

- 1992
 - ESVONC (European Society of Veterinary Oncology)
- 2003
 - VCO (Veterinary and Comparative Oncology)



Diplomati ECVIM-CA Oncology



- 43 in totale
- 4 italiani

Centri di radioterapia in Europa

- 6 nel 2010
- Oggi: circa 20
 - 2 in Italia

Oncologia veterinaria in Italia

- “Tradizione chirurgica”
- Approccio medico embrionale
- Poche strutture attrezzate per poter svolgere l’ oncologia medica in sicurezza
- Radioterapia raramente proposta ai proprietari

Oncologia veterinaria in Italia

- 2005
 - Fondata SIONCOV
- Manca ancora l'educazione all'oncologia
- Manca l'allenamento alla referenza



SIONCOV

Società Italiana di Oncologia Veterinaria

1. OTTENERE DIAGNOSI CERTA

2. VALUTARE ESTENSIONE DEL TUMORE

3. STABILIRE TIPO DI TERAPIA

Che tumore è?

-> ottenere diagnosi certa

Quanto è esteso?

-> staging

Stadiazione clinica

- fase obbligatoria nell' approccio al paziente neoplastico
- dà importanti informazioni prognostiche
- rappresenta il modello con cui i pazienti vengono selezionati per la terapia

Stadiazione clinica

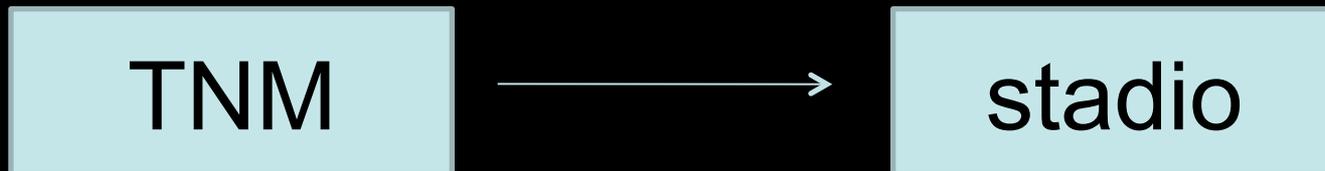
- Sistema TNM
- Sistema WHO

Sistema TNM

- applicato per la valutazione di tumori solidi
- linguaggio standardizzato
- aiuta l' oncologo clinico a pianificare la terapia più adatta
- dà indicazione prognostica
- valuta e confronta risultati terapeutici

Sistema TNM

- Semplice
- Sottolinea la rilevanza prognostica di:
 - dimensione e invasività locale del tumore primitivo (T)
 - coinvolgimento del LN satellite (N)
 - presenza di metastasi a distanza (M)



Sistema TNM

- cTNM: stadiazione clinica
- sTNM: stadiazione chirurgica
- pTNM: stadiazione patologica

cTNM

- classificazione clinica o pretrattamento
- si basa su:
 - dati clinici (esame semeiotico),
 - diagnostica per immagini (radiologia, ecografia, endoscopia, CT, RM, scintigrafia),
 - citologia
- **fondamentale per scegliere la terapia più adeguata**

sTNM

- acquisizione di elementi aggiuntivi su estensione di processo neoplastico in pazienti sottoposti a resezione chirurgica
- chirurgia: ruolo diagnostico
 - quando tecniche non-invasive si rivelano inapplicabili per sede, dimensione di lesione, oppure prevalenza di materiale necrotico

pTNM

- classificazione patologica o postchirurgica
- si basa su:
 - evidenza ottenuta prima di iniziare il trattamento
 - modificata da informazioni aggiuntive acquisite da chirurgia
 - conseguente valutazione istopatologica

pTNM

- Consente di valutare:
 - radicalità di escissione del tumore (in caso di chirurgia radicale) valutando margini di resezione
 - presenza di eventuale coinvolgimento linfonodale
 - istotipo
- **fondamentale per valutare prognosi ed eventuale necessità di terapia adiuvante**

- SIA PTNM SIA CTNM DEVONO ESSERE RIPORTATI NELLA CARTELLA CLINICA PERMANENTE DEL PAZIENTE





T

- per alcuni tumori la dimensione di T^* si correla a prognosi (NPL mammarie)
- per altri tumori T si riferisce a invasività locale (NPL ossee, vescicali, testicolari, prostatici)
- per altri tumori ancora T è irrilevante (NPL ovariche e polmonari)

*lunghezza x ampiezza x altezza x $(\pi/6)$



T

- T_0 : nessun tumore evidente (occulto o precedentemente rimosso)
- T_{is} : carcinoma in situ (cute e cornea)
- $T_{1,2,3,4}$: gradi crescenti di estensione del tumore primitivo
- T_x : non è possibile evidenziare il tumore primitivo (dati insufficienti)



N

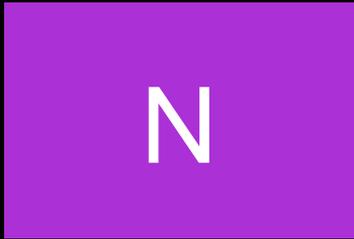
- ha importantissime implicazioni prognostiche per molti tumori solidi
- tumori di testa e collo, polmonari, vescicali e intestinali
- riflette l'impossibilità di intervenire efficacemente sul tumore primitivo

LN SENTINELLA:
prima stazione che riceve drenaggio
linfatico da tumore primitivo



N

- LN fissi (N_3) sono tipicamente chirurgicamente non rimovibili; prognosi sfavorevole
- coinvolgimento linfonodale spesso riflette elevata probabilità di diffusione ematogena (neoplasie mammarie)



N

- condizione di LN regionali:
 - fissi o mobili,
 - dimensioni,
 - consistenza,
 - coinvolgimento singolo o multiplo, ipsilaterale o controlaterale, distribuzione bilaterale
- metastasi a LN non regionali= metastasi a distanza



N

- N_0 : nessuna evidenza clinica di metastasi a LN regionali
- $N_{1,2,3,4}$: gradi crescenti di interessamento di LN regionali
- N_x : non è possibile valutare LN regionali (dati insufficienti)

Tecniche di valutazione N

- Citologia per ago infissione
- Eventualmente citologia per ago aspirazione



M

- definisce in modo chiaro pazienti inoperabili
- in genere opzioni terapeutiche limitate -> prognosi infausta



M

- può essere definito clinicamente
- il più delle volte richiede indagini strumentali

M

- M_0 : nessuna evidenza clinica di metastasi a distanza
- M_1 : metastasi (\neq LN regionali) presenti (specificare sede*)
- M_x : impossibile verificare presenza di metastasi

*-metastasi polmonari: PUL
-metastasi ossee: OSS
-metastasi epatiche: HEP
-metastasi cerebrali: BRA
-metastasi linfonodali: LYM
-metastasi midollo osseo: MAR

-metastasi pleuriche: PLE
-metastasi peritoneali: PER
-metastasi surrenali che: ADR
-metastasi cutanee: SKI
-metastasi in altre sedi: OTH

TNM e stadio

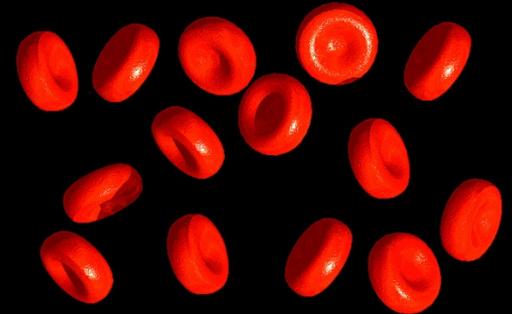
- Combinazione di variabili descritte:
 - assegnazione del tumore ad uno stadio (I-IV)
- Stadio: miglior protocollo di trattamento possibile
- Tener conto di oggettiva speranza di successo e possibili effetti collaterali derivanti da terapia messa in atto

Sistema WHO

- Semplice
- Utilizzato per stadiare neoplasie emopoietiche (linfomi e leucemie) e mastocitomi

Tecniche di stadiazione

- **Esami del sangue**
 - CBC
 - ematochimica
 - profilo coagulativo
 - elettroforesi proteine sieriche
- **Esame delle urine**



Tecniche di stadiazione

- **Esame del midollo osseo**

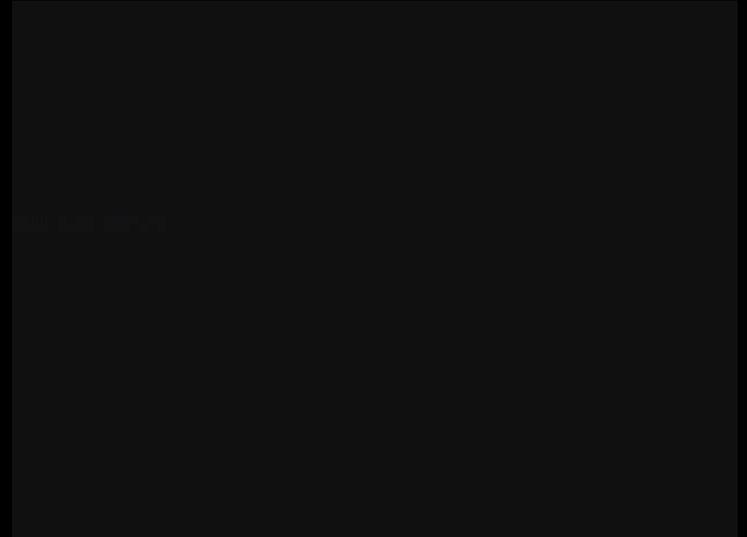
- linfoma

- leucemie

- mastocitoma

- disordini istiocitari

- emangiosarcoma (?)



Tecniche di stadiazione

- Radiografia tradizionale

- facile da eseguire ed economica

- spesso rappresenta il primo approccio in diagnostica e/o stadiazione di paziente oncologico, seguita successivamente da indagini più avanzate

Tecniche di stadiazione

- Radiografia tradizionale: limiti
 - bassa sensibilità
 - non è in grado di mostrare le lesioni di diametro < 4 mm
 - sovrapposizione tra strutture anatomiche

Tecniche di stadiazione

- Radiografia del torace
 - 3 proiezioni (LL dx, LL sin, DV o VD)
 - nel decubito LL il polmone più declive è meno insufflato: può dare falsi negativi per la diagnosi di metastasi
 - sono indispensabili almeno 2 proiezioni LL

Tecniche di stadiazione

- Radiografia del torace
 - permette di visualizzare evtl metastasi a VC e VT o coste

Tecniche di stadiazione

- Radiografia del torace
 - permette di visualizzare evtl metastasi ai LN tracheobronchiali o sovrasternali
 - o masse mediastiniche

Tecniche di stadiazione

- Radiografia del torace
 - permette di visualizzare versamento pericardico

Tecniche di stadiazione

- Radiografia addominale
 - consente di identificare:
 - epato-splenomegalia
 - versamento peritoneale

Tecniche di stadiazione

- **Ecografia addominale**

- si avvale dell' utilizzo di ultrasuoni (2,5-10 MHz)

- non comporta alcun danno biologico al paziente



Tecniche di stadiazione

- **Ecografia addominale**
 - in oncologia utile per identificare una neoplasia
 - per valutarne posizione, origine, dimensioni
 - Color-Doppler o Power-Doppler per studiare la vascolarizzazione di una lesione

Tecniche di stadiazione

- **Ecografia addominale**

- consente di ottenere campioni citologici/ biopsie

Tecniche di stadiazione

- TC
 - si avvale di raggi X combinati a tecnologie di computer
 - permette di acquisire immagini tridimensionali in sezioni trasversali grazie a diversa densità di visceri
 - utile anche ai fini di programmazione terapeutica sia chirurgica sia radiante
 - consente di eseguire prelievi TC-guidati

Tecniche di stadiazione

- PET (tomografia ad emissione di positroni)
 - fornisce informazioni non morfologiche bensì funzionali
 - complementare a radiologia
 - si basa sull' utilizzo di isotopi emettitori di positroni ad emivita molto breve, che marcano molecole coinvolte in fisiopatologia di malattia neoplastica

Tecniche di stadiazione

- PET (tomografia ad emissione di positroni)
 - permette di diagnosticare neoplasia in stadio molto precoce, quando ancora non si sono verificate alterazioni anatomiche
 - il tracciante radioattivo si accumula in cellule caratterizzate da elevato fabbisogno energetico (cellule neoplastiche) senza essere metabolizzato

Terapie antitumorali

- Terapia locale
 - Chirurgia
 - Radioterapia
 - Terapia fotodinamica
 - Elettrochemioterapia
- Terapia sistemica
 - Chemioterapia
 - Terapie a bersaglio molecolare
- Terapie non convenzionali....

Terapie antitumorali

- Decisione collegiale
- Team multidisciplinare:
 - Oncologo medico, chirurgo, radioncologo, radiologo, patologo
- Accertare tutti i dati su tumore e paziente
 - Tumore -> istotipo, stadio
 - Paziente -> condizioni generali, motivazione proprietario

Chirurgia

- Prima (= più antica) modalità di successo per trattare il cancro
- Per la maggior parte dei tumori solidi è l'unica terapia a finalità curativa
- Più importanti determinanti di successo:
 - Assenza di metastasi a distanza
 - Assenza di infiltrazione locale
- La maggior percentuale di successo si ha al primo intervento

Chirurgia

- Margini chirurgici infiltrati -> malattia microscopica
 - Indicata terapia adiuvante (RT>>> CH)
- Linfadenectomia in caso di LN positivi o ai fini di staging (mammella, NPL cavo orale...)

Chirurgia

- Può avere finalità palliativa
 - Emangiosarcoma splenico rotto
 - TCC uretrale con ostruzione
 - Osteosarcoma metastatico
 - (.....)

Chirurgia

- Prevenzione
 - OI -> tumori mammella
- Castrazione -> tumori ghiandole perineali (benigni)

Radioterapia

- Modalità locale/ locoregionale
 - ecc. total body RT (linfoma)
- Successo dipende da radiosensibilità di tumore vs tessuti sani adiacenti
- Radiazioni ionizzanti
 - Dall'esterno (teleterapia)
 - Dall'interno (brachiterapia)

Radioterapia

- FINALITÀ CURATIVA -> in genere adiuvante (=dopo) a chirurgia
 - es. sarcoma rimosso con margini infiltrati (microscopic disease)
- FINALITÀ PALLIATIVA -> tumore inoperabile, RT volta a stabilizzare
 - es. ISS recidivante (macroscopic disease)

Radioterapia

- Danneggia DNA sia in cellule normali sia in cellule neoplastiche
- Cellule incapaci di riparare il danno -> quando cercano di dividersi (mitosi), muoiono
 - Cellule neoplastiche si dividono più in fretta di cellule normali
 - Cellule neoplastiche si riparano meno efficientemente

Radioterapia

- Finestra terapeutica stretta
 - Dose necessaria per ottenere la cura e dose che provoca tossicità inaccettabile
- Più elevata la dose radiante -> maggiore la probabilità di guarigione
- Più elevata la dose radiante -> maggiore la probabilità di complicanze gravi

Radioterapia

- Timing:
 - NEOADIUVANTE (= pre-chirurgia; tumore macroscopico):
 - rende chirurgia possibile o meno demolitiva;
 - riduce rischio di disseminazione neoplastica durante chirurgia (riduce il numero di cellule vitali ai margini della lesione)
 - quale unica modalità terapeutica stabilizza il tumore
 - più rare CR, PR

Radioterapia

- Timing:
 - ADIUVANTE (= post-chirurgia; tumore microscopico):
 - preferibile, intento generalmente curativo
 - possibile lo staging patologico (grado, margini)
 - meglio iniziare a ferita chirurgica guarita (ca 7-10 gg post-chirurgia)

Radioterapia

- Timing:
 - ADIUVANTE (= post-chirurgia; tumore microscopico):
 - Riduce rischio di recidiva locale
 - Irradiazione profilattica di stazioni linfonodali o del letto linfonodale post-linfadenectomia

chemioterapia

- terapia sistemica
- non ha tossicità selettiva
- colpisce tutte le cellule che hanno elevata frazione di accrescimento

- opzione terapeutica d'elezione per tumori che interessano l'intero organismo (linfoma o leucemie)
- palliativa nel caso di tumori disseminati (metastatici)
 - mantenere buona qualità di vita alleviando i sintomi, possibilmente prolungando anche sopravvivenza

Classificazione degli agenti citotossici:

- In base a loro attività all'interno del ciclo cellulare
 - agenti fase-aspecifici
 - agenti fase-specifici

agenti
alchilanti

alcaloidi della
vinca

M

G2

G1

mecloretamina
nitrosouree



S

Cellule
mitoticamente
inattive

antimetaboliti

composti del
platino

antracicline



Chemioterapia: strategie

- MONOCHEMIOTERAPIA
 - Utilizzo di un solo chemioterapico
 - In genere poco efficace
 - Agisce su una sola fase del ciclo cellulare
 - Rapido sviluppo di resistenza
 - Bassa tossicità

Chemioterapia: strategie

- POLICHEMIOTERAPIA
- utilizzo combinato o sequenziale di due o più farmaci con diverso meccanismo d'azione

Chemioterapia: strategie

- CHEMIOTERAPIA METRONOMICA
 - somministrazione di chemioterapici a dosaggi sub-citotossici ed in maniera continuativa o regolare, senza lunghi periodi di sospensione
 - effetto antiangiogenetico e pro-apoptotico

Chemioterapia: strategie

- CHEMIOTERAPIA METRONOMICA
 - bersaglio (target) della chemioterapia metronomica è l'endotelio dei tumori
 - > **terapia antiangiogenetica**
 - minore tossicità sistemica
 - migliore tollerabilità

Chemioterapia: strategie

-CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

- somministrata dopo chirurgia e/o radioterapia, quando non c'è più evidenza clinica del tumore primitivo
- distrugge metastasi occulte (micrometastasi)
- sterilizza i margini chirurgici

Chemioterapia: strategie

-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

- somministrata a pazienti con neoplasie localizzate prima di o in sostituzione di trattamenti locali, quali chirurgia, radioterapia o entrambi
- tumore: marker biologico di risposta al trattamento

Terapia a bersaglio molecolare



TKI in med veterinaria

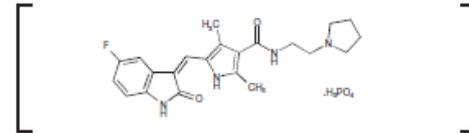
- **Toceranib, Masitinib**
- **Indicazione (FDA)**
 - Specia canina
 - MCT grado II/III, non asportabili e/o recidivanti
 - non metastatici (masivet)
 - +/- metastasi LN (palladia)

Palladia
toceranib phosphate tablets

Antineoplastic
For oral use in dogs only

Caution: Federal (USA) law restricts this drug to use by or on the order of a licensed veterinarian.

Description: PALLADIA, a multi-kinase inhibitor targeting several receptor tyrosine kinases (RTK), is the phosphate salt of toceranib. The empirical formula is $C_{22}H_{27}FN_3O_3H_2O_2P$ and the molecular weight is 494.46. The chemical name is (Z)-5-[(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrrole-3-carboxamide phosphate. Toceranib phosphate is a small molecule with an indolinone chemical structure. The chemical structure of toceranib phosphate is



Indications: PALLADIA tablets are indicated for the treatment of Patnaik grade II or III, recurrent, cutaneous mast cell tumors with or without regional lymph node involvement in dogs.



Target if there is the target

Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and Ki67 in feline oral squamous cell carcinomas (FOSCC)

G. T. Bergkvist¹, D. J. Argyle¹, L. Morrison², N. MacIntyre², A. Hayes³
and D. A. Yool¹

Journal of Feline Medicine and Surgery (2010) 12, 760–768
doi:10.1016/j.jfms.2010.04.010



jfms

Epidermal growth factor receptor expression is predictive of poor prognosis in feline cutaneous squamous cell carcinoma

Silvia Sabattini DVM¹, Laura Marconato DVM, Dip ECVIM-CA Oncology², Aurora Zoff DVM¹,
Maria Morini DVM, PhD¹, Filippo Scarpa DVM¹, Ombretta Capitani DVM, Associate Professor³,
Giuliano Bettini DVM, Associate Professor^{1*}

Target if there is the target

Epidermal growth factor receptor expression in feline oral squamous cell carcinomas

J. S. Looper¹, D. E. Malarkey², D. Ruslander³, D. Proulx¹ and D. E. Thrall¹

¹Department of Molecular Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, NC, USA

²National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

³Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, NC, USA

© 2006 The Authors. Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd, *Veterinary and Comparative Oncology*, 4, 1, 33–40

RESEARCH PAPER

Cancer Biology & Therapy 11:11, 1-11; June 1, 2011; © 2011 Landes Bioscience

Studies on the inhibition of feline EGFR in squamous cell carcinoma

Enhancement of radiosensitivity and rescue of resistance to small molecule inhibitors

Gura T. Bergkvist,* David J. Argyle, Lisa Pang, Rhona Muirhead and Donald A. Yool

Royal (Dick) School of Veterinary Studies and The Roslin Institute; Division of Veterinary Clinical Sciences; The University of Edinburgh; Easter Bush Veterinary Centre; Roslin, Midlothian, UK