

LA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE MALIGNHE DEL CANE E DEL GATTO (Parte II) Applicazioni cliniche ed esperienza di 4 anni

M. MARTANO*, E. MORELLO**, P. BURACCO***

*Dottorato di Ricerca in Oncologia Veterinaria e Comparata, Facoltà di Med. Vet., Torino

**Dottore di Ricerca in Oncologia Veterinaria e Comparata; Assegno di Ricerca in Oncologia Veterinaria, Facoltà di Med. Vet., Torino

***Professore associato, Semeiotica Chirurgica Veterinaria, Facoltà di Med. Vet., Torino. Diplomato E.C.V.S.

Riassunto

Le radiazioni, soprattutto se erogate con fonti esterne, non colpiscono solo i tessuti neoplastici ma anche quelli sani circostanti. A seconda della dose somministrata, dell'apparecchiatura disponibile, della durata del trattamento e della sensibilità del tessuto coinvolto i danni che si possono provocare sono di entità maggiore o minore. In dipendenza del momento di comparsa, invece, si dividono in effetti acuti e tardivi e in generale questi ultimi sono i più pericolosi per la buona riuscita del trattamento. La sensibilità dei tessuti normali varia in dipendenza del tasso di moltiplicazione delle cellule che li compongono: la cute, le mucose e l'intestino sono pertanto più sensibili agli effetti acuti della radioterapia, ma i danni provocati sono in genere autolimitanti e transitori; strutture stabili quali occhio, osso, cartilagine e S.N.C. sono invece più radioresistenti, ma sviluppano danni tardivi spesso molto gravi. Così come i tessuti normali, anche i diversi fenotipi neoplastici sono caratterizzati da radiosensibilità variabile, il che influenza la scelta del protocollo terapeutico da adottare. In base ai dati riportati in letteratura e all'esperienza acquisita dagli autori dal 1 gennaio 1995 al 31 maggio 1999 su cani e gatti trattati con radioterapia ad ortovoltaggio, si è stabilito che la migliore risposta alla terapia radiante è ottenibile in caso di epulidi acanthomatose, tumori endonasali del cane e del gatto, mastocitomi del cane, carcinomi squamosi del gatto e, in casi selezionati, di sarcomi dei tessuti molli.

Summary

Radiations, especially if they are delivered by external sources, affect not only neoplastic tissues but also the surrounding normal tissues. In dependence of the dose delivered, the available machinery, the duration of treatment and the sensibility of the tissue involved, the damages caused are of major or minor entity. In dependence of the time of appearance they are divided in acute and late effects, and generally the latter are more dangerous for the success of the treatment. Normal tissues sensitivity varies according to the proliferation rate of the cells of origin: the skin, the mucous membranes and the intestines are therefore more sensitive to the acute effects of radiation, but generally the damages are transient and self-limiting; stabile structures such as eye, bone, cartilage and C.N.S. are more radioresistant, but they develop very serious late effects. As normal tissues, also various neoplastic phenotypes are characterized by different radiosensitivity, and this fact has an influence upon the choose of the therapeutic protocol to adopt. Based on the data reported in the literature and on the authors' experience from January the 1st 1995 and May 31th 1999 on dogs and cats treated by orthovoltage radiotherapy, it has been established that the best response to radiation is obtained with acanthomatous epulis, nasal cavity tumours in dog and cat, mast cell tumours in the dog, squamous cell tumours in the cat and, in selected cases, in soft tissues sarcomas.

EFFETTI DELLE RADIAZIONI SUI TESSUTI NORMALI E LORO TRATTAMENTO

L'estensione ed il tipo di danno radioindotto dipendono dalla dose somministrata, dalla fonte di radiazione (orto- o mega-voltaggio), dalla sua intensità e dalla durata dell'e-

sposizione. In generale l'obiettivo del radioterapista è di causare conseguenze tardive di rilievo in meno del 5% dei soggetti irradiati.

Come accennato in precedenza, in base al tipo di tessuto coinvolto, le lesioni radioindotte possono essere classificate come acute o tardive.

- Gli effetti precoci o acuti si verificano già durante il trattamento (generalmente a metà frazionamento) o subito dopo (15-30 giorni). Coinvolgono tessuti a rapido rinnovamento, quali mucosa orale, epitelio intestinale, cute, vescica e midollo osseo. Si tratta in genere di lesioni autolimitanti che guariscono in poche settimane senza lasciare conseguenze importanti. La loro intensità non è proporzionale a quella dei danni tardivi.
- Gli effetti tardivi compaiono a distanza di mesi od anni dal trattamento a carico di tessuti a bassa proliferazione: osso, polmone, cuore, reni, tessuto nervoso. La dose totale di radiazione utilizzabile dipende proprio dalla presenza e dalla sensibilità di queste strutture. I danni sono piuttosto gravi, potendo esitare in necrosi, atrofia, diminuzione della vascolarizzazione, fibrosi progressiva, perdita della funzione ed eventualmente morte. Il loro trattamento richiede l'intervento di personale che abbia particolare esperienza in questo campo^{2,3}.

Alterazioni comuni a tutti i tessuti irradiati si ritrovano a carico dei vasi sanguigni, sotto forma di endarterite obliterante dovuta alla formazione di trombi prodotti dal contatto del flusso ematico con l'endotelio ed il connettivo sottoendoteliale alterati. Le stesse lesioni si ritrovano anche a carico dei vasi linfatici. Con il passare degli anni la parete dei vasi danneggiati tende a fibrotizzare e ad ispessirsi provocando il collasso e l'occlusione dei vasi, con conseguente minor ossigenazione dei tessuti irrorati. Veniamo ora a considerare ogni singolo tessuto potenzialmente a rischio.

1. Cute

È spesso sede di lesioni in seguito a trattamento con apparecchi ad ortovoltaggio. L'esposizione a dosi totali di 30-60 Gy porta all'inibizione, nell'area irradiata, dell'attività mitotica delle cellule dello strato germinativo dell'epidermide, dei follicoli piliferi e delle ghiandole sebacee. La conseguenza principale è la depilazione della parte, che compare di solito dopo 2-4 settimane di trattamento; la ricrescita si completa generalmente in 2-3 mesi, ma può talvolta non essere completa od essere invece caratterizzata da peli di colore differente da quelli originari; la lesione può in qualche caso essere permanente. L'esito finale è comunque soggettivo e non prevedibile. Alla depilazione si accompagna spesso la desquamazione secca, asintomatica, dovuta ai danni permanenti arrecati alle ghiandole sebacee. A questa fase segue, 3-4 settimane dopo il trattamento, l'eritema, caratterizzato da lieve dolore, arrossamento, edema, prurito ed iperpigmentazione. Se la dose totale supera i 40 Gy, ad essa si associa desquamazione umida, con comparsa di esudato fibrinoso (radiodermite) (Fig. 1). In questa fase l'animale tende ad autotraumatizzarsi a causa del prurito intenso. La riepitelizzazione inizia dopo circa 15 giorni e si completa in 2 mesi. Anche in questo caso non sono necessari interventi particolari, se non il lavaggio della lesione con acqua tiepida o soluzione fisiologica, evitando inoltre l'autotraumatismo indotto dall'intenso prurito.

Lesioni tardive a carico di cute e sottocute comprendono la fibrosi (a causa della sostituzione delle fibre reticolari ed elastiche del derma con tessuto fibroso anelastico), e la comparsa di ulcere. Queste sono spesso dovute all'a-

sportazione traumatica del delicato e poco vascolarizzato strato cutaneo neoformato, con presenza di essudato fibrinopurulento ed assenza di tessuto di granulazione. Clinicamente la lesione inizia con una graduale variazione della pigmentazione, perdita del pelo, secchezza dell'epidermide e fibrosi, fino alla comparsa di ulcere. La guarigione di queste ultime è difficile da ottenere e prevede il curettage del tessuto necrotico senza però ricorrere alle normali tecniche di scarificazione fino al sanguinamento, dal momento che sono in atto processi di endoarterite obliterante. Si procede quindi a periodiche pulizie limitate al tessuto effettivamente in necrosi, mentre la granulazione (di solito scarsa o ritardata) può essere stimolata con la somministrazione di vitamina A, anche se i risultati non sono particolarmente brillanti. Nel caso di mancata guarigione, la lesione tende a cronicizzare, con il rischio di infezione secondaria; in questi casi si deve procedere in modo più drastico. Tutto il tessuto necrotico e cicatriziale viene rimosso e la ferita è coperta con un bendaggio "wet-to-dry", associato a trattamento antibiotico per l'eventuale infezione batterica secondaria. L'individuazione del margine di tessuto sano può risultare difficoltosa, in quanto il sanguinamento in questo caso è solo dovuto all'impossibilità dei piccoli vasi inglobati nel tessuto cicatriziale di retrarsi in modo normale, per cui il sistema migliore è di procedere ad una attenta palpazione, eliminando tutte le parti che appaiono ispessite o di consistenza aumentata. Se la sede della lesione non consente di asportare tutta la parte interessata a causa della contiguità con organi vitali o del rischio di intrusione in cavità corporee, si può ricorrere alla cosiddetta "escissione biologica", che consiste nella copertura della zona sede di asportazione mediante un lembo cutaneo vascolarizzato che va suturato senza tensione. La parte profonda della ferita guarisce per formazione di tessuto di granulazione e successiva rivascolarizzazione del lembo. In ogni caso occorre mantenere asciutta e protetta la ferita per lungo tempo (settimane o mesi).

Poiché la vascolarizzazione delle aree irradiate è spesso deficitaria, la guarigione per seconda intenzione non è quasi mai in grado di operare il riempimento della soluzione di continuo (Fig. 2); allo stesso modo, l'uso di lembi cutanei liberi di copertura non dà luogo a risultati soddisfacenti, per lo più per necrosi dell'impianto stesso. Per ovviare a questo inconveniente si può allora ricorrere ad innesti tubulati, nei quali la vascolarizzazione è fornita inizialmente dal plesso vascolare dermico del sito donatore (Fig. 3). Con questa tecnica si possono coprire lesioni distanti dalla zona di partenza, con l'avvertenza però di non recidere il peduncolo dalla sua base di impianto fino a che non si sia certi che la vascolarizzazione del letto ricevente sia completamente restaurata. Altro tipo di copertura si può ottenere con lembi peduncolati assiali (Fig. 4) oppure miocutanei (ad esempio per la chiusura di soluzioni di continuo della parete toracica od addominale).

2. Mucose

All'irradiazione dei tumori della testa o del collo possono esitare mucositi della cavità orale, del faringe, dell'esofago e delle cavità nasali. Il processo inizia a manifestarsi dalla seconda settimana di trattamento, per raggiungere il



FIGURA 1 - Radiodermite conseguente al trattamento con 45,5 Gy in 15 frazioni della cute addominale in un cane affetto da carcinoma squamoso.



FIGURA 2 - Il quadro clinico che si osserva è conseguente al trattamento radiante (46,5 Gy in 13 frazioni) di una vasta area sede di impianto di un voluminoso emangiopericitoma presentato agli autori già come prima recidiva. Dopo escissione, la soluzione di continuo è stata gestita come ferita aperta ed irradiata a partire dal giorno stesso. Per quanto lenta, la riepitelizzazione ha avuto luogo ma si è interrotta a livello del tessuto osseo sottostante dove, nella sua porzione centrale, non è stato ricoperto da tessuto di granulazione. L'osso irradiato è sofferente a seguito del trattamento.

massimo della gravità intorno all'ultima settimana. Le lesioni sono simili a quelle descritte per la cute, ma ad andamento più rapido a causa del più intenso "turn over" cellulare. Clinicamente si manifestano con disfagia ed aumento della salivazione e della sensibilità della parte; inoltre,



FIGURA 3 - Innesto tubulato "ritardato" da usarsi in fase successiva come lembo cutaneo di copertura per un'area distale irradiata. La vascolarizzazione è casuale e non specifica (come nel caso di "lembi assiali"). Dopo 15 giorni dalla sua esecuzione una metà prossimale del tubo è recisa e, dopo un'ulteriore settimana, il "tubo" cutaneo è completamente separato dalla sua connessione prossimale. A questo punto l'innesto, vascolarizzato a partire dal solo peduncolo distale, è pronto per essere ribaltato, aperto e suturato come lembo cutaneo a livello dell'area sede della mancanza di tessuto.



FIGURA 4 - Lembo tubulato "assiale" utilizzato come supporto cutaneo e vascolare per ovviare alla mancanza di tessuto conseguente all'asportazione di una recidiva di emangiopericitoma di notevoli dimensioni a carico dell'arto anteriore. Dopo 15 giorni dall'esecuzione dell'innesto la parte prossimale viene recisa ed il peduncolo eliminato.

sono evidenti riluttanza ad assumere cibo e bevande, progressivo dimagrimento, disidratazione ed abbattimento. In caso di irradiazione delle cavità nasali si assiste a rinite, con sternuti e lieve scolo mucoso, talvolta emorragico.

Il trattamento consiste nella somministrazione di cibi poveri di sale, appetibili e poco irritanti. Nei casi più gravi è opportuno ricorrere ad alimentazione forzata o semplicemente alla somministrazione di fluidi; utili sono i lavaggi della cavità orale con the o altre sostanze rinfrescanti. Generalmente le lesioni scompaiono entro 2-3 settimane dalla fine del trattamento.

Qualche problema in più si può rilevare se la radioterapia è preceduta da chirurgia; in questo caso possono comparire fistole oro-nasali che richiedono un trattamento più aggressivo consistente nella revisione chirurgica della lesione, da effettuarsi però a distanza di 15-20 giorni dalla fine del trattamento, al fine di garantire una maggiore probabilità di successo.

3. Intestino

Più frequentemente sono colpiti il colon, in seguito ad irradiazione di tumori vescicali o colon-rettali, e l'ano, per neoplasie ano-rettali. I tempi di comparsa delle alterazioni, in forma di coliti od anusiti, sono sovrapponibili a quelli delle altre forme di mucosite descritte. Le lesioni comprendono necrosi della mucosa, congestione vascolare, edema e proliferazione fibroblastica nella lamina propria, che si manifestano clinicamente con diarrea, dolore addominale e più raramente vomito. È importante che le feci, grazie ad opportune modificazioni dietetiche, non siano troppo solide per non creare difficoltà espulsive, ma nemmeno eccessivamente morbide per non irritare ulteriormente la parte. La diarrea può aggravare le lesioni soprattutto a livello anale e la regione in questo caso va periodicamente detersa con soluzione fisiologica. Un certo beneficio sembra ottenibile con clismi a base di steroidi.

Alterazioni tardive, che si evidenziano a distanza anche di anni dal trattamento, sono rappresentate da fibrosi di sottomucosa e strato muscolare ed endoarterite, che provocano stenosi e aderenze tra le anse intestinali. Si manifestano clinicamente con emorragie e problemi di transito e, nei casi più gravi, è talvolta necessaria l'asportazione chirurgica del tratto intestinale interessato.

4. Occhio

Questa delicata struttura va protetta dalle radiazioni ogni qual volta sia possibile, ma non può essere del tutto risparmiata in caso di lesioni palpebrali o perioculari (ad esempio carcinoma squamoso delle palpebre del gatto). Il suo coinvolgimento nel campo irradiato provoca blefarite, blefarospasmo, congiuntivite (Fig. 5) e, nei casi più gravi, cheratocongiuntivite secca (CCS) in seguito a lesioni delle ghiandole lacrimali.

Gli effetti sono dose-dipendenti e generalmente autolimitanti; solo la CCS può talvolta essere irreversibile. La terapia consigliata comprende l'uso di lacrime artificiali e colliri a base di steroidi per prevenire l'ulcerazione cornea-

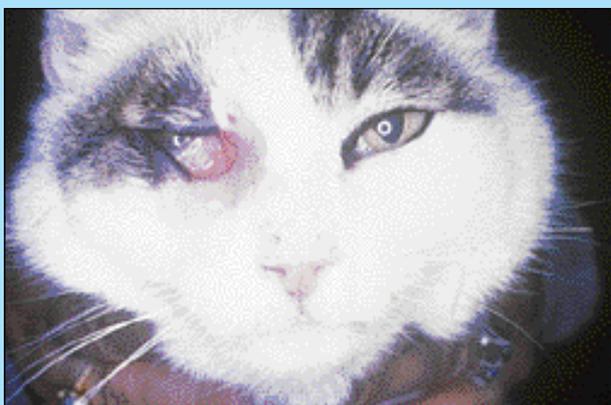


FIGURA 5 - Esito dell'irradiazione di un carcinoma squamoso attinico della palpebra inferiore in un gatto dopo sua asportazione ed esecuzione di una plastica. Sono stati somministrati 42 Gy in 12 frazioni e come si può osservare le conseguenze su occhio e tessuti periorbitali sono del tutto accettabili. In generale l'esperienza degli Autori ha dimostrato che la cute del gatto tollera meglio del cane la radiazione.

le. In caso di ulcera già stabilita, la guarigione risulta piuttosto lunga a causa della distruzione delle cellule dello strato cambiale: in questi casi l'uso di steroidi è ovviamente controindicato, mentre si rende necessaria l'applicazione di colliri antibiotici ed eventualmente l'esecuzione di lembi congiuntivali di copertura.

Gli effetti tardivi sono dovuti ad alterazioni vascolari che provocano difetti della visione, raramente fino alla cecità, e cataratta, che impiega diversi anni per giungere a maturazione.

5. Osso e cartilagine

Queste strutture sono considerate piuttosto radioresistenti e i tumori di questi tessuti solo raramente sono irradiati. Molto spesso però sono comprese nel campo irradiato per neoplasie cutanee. Il tessuto osseo irradiato con macchine ad ortovoltaggio assorbe circa 2-3 volte la dose di radiazione distribuitasi nei tessuti molli adiacenti; conseguentemente, i danni possono risultare di maggior rilevanza. Le alterazioni che si manifestano a seguito della terapia radiante sono da ricondurre a deplezione di osteoblasti ed osteociti associata ad endoarterite obliterante che porta alla formazione di osso avascolare ed acellulare, meno resistente, anche se radiologicamente normale. Le alterazioni vascolari provocano necrosi asettica dell'osso (osteoradionecrosi) e cartilagine con conseguente sequestro o sostituzione del tessuto alterato con tessuto fibroso. Il tratto scheletrico più sensibile ai danni da radiazione è la mandibola a causa della sua scarsa vascularizzazione ed alla maggior probabilità di infezioni secondarie dovute alla pullulazione di batteri provenienti dalla cavità orale; tali infezioni sono di difficile controllo proprio a causa della scarsa irrorazione sanguigna e, di conseguenza, alla difficoltà di veicolare antibiotici e leucociti a questo livello.

La guarigione di osso e cartilagine può risultare molto lenta o addirittura non avvenire per il lento ricambio cellulare e la mancanza di un circolo collaterale sufficiente. L'osteopenia, in genere non rilevabile clinicamente, è predisponente all'insorgenza di fratture patologiche. Queste possono guarire, ma più spesso esitano in non unioni, unioni ritardate o pseudoartrosi. La terapia consigliata consiste nella rimozione degli eventuali sequestri ossei e nel trattamento delle fratture con mezzi di fissazione interna ed esterna.

Una lesione descritta nell'uomo è la formazione di tumori maligni insorgenti a livello dell'osso irradiato, quali osteo- o fibrosarcomi; il periodo di latenza è 5-25 anni. Negli animali tale complicità è stata solo sporadicamente descritta^{4,5,6}.

6. Altri tessuti

L'irradiazione del torace (per fibrosarcomi interscapolari del gatto, mastocitomi o altri tumori cutanei) può eventualmente esitare in lesioni di organi interni quali polmoni e cuore. Nel primo caso si assiste a polmonite, per la quale è bene fornire una copertura antibiotica onde evitare l'infezione da germi opportunisti, nel secondo a pericardite e

versamento pericardico a distanza di 4-6 mesi dal trattamento, che può richiedere l'esecuzione di una pericardiectomia palliativa.

Se il campo di irradiazione è il cranio l'animale può invece presentare nausea, vomito, papilledema ed eventualmente anche convulsioni (effetti acuti), risolvibili con la somministrazione di steroidi durante e dopo il trattamento. Il danno più grave a carico dell'encefalo, struttura di per sé resistente ma soggetta ad alterazioni tardive, è la necrosi che si manifesta clinicamente (6 mesi o più dal termine del trattamento) con gravi alterazioni neurologiche per le quali poco è possibile fare, se non un trattamento sintomatico mirato alla diminuzione della pressione intracranica conseguente all'edema infiammatorio.

Il coinvolgimento nel campo di irradiazione di ghiandole salivari può raramente esitare in xerostomia.

L'irradiazione della vescica, solitamente trattata intraoperatoriamente in unica seduta, più di rado con frazioni ripetute attraverso la parete addominale, esita in cistite che compare durante le ultime settimane di trattamento in forma in genere autolimitante; più frequentemente, comunque, si producono lesioni più gravi, irreversibili e non trattabili comportanti fibrosi parietale che per lo più interferiscono con il normale svuotamento dell'organo.

In tutti gli organi l'atrofia e la fibrosi sono dipendenti dalla dose totale impiegata, dalle modalità di frazionamento e dall'entità di ogni singola dose, dal tipo e dalla sensibilità del tessuto, dalle dimensioni del campo irradiato e dalla sensibilità individuale e di razza. L'esperienza degli autori rileva una maggior sensibilità cutanea dei cani in generale, e di alcune razze quali i Greyhounds in particolare, rispetto al gatto. In ultimo si ricorda che con gli apparecchi a megavoltaggio, grazie ai quali le lesioni cutanee sono poco frequenti, la fibrosi sottocutanea è invece un evento di facile riscontro.

APPLICAZIONE CLINICA DELLA RADIOTERAPIA

1. Tumori orali

Fatto salvo che la chirurgia rappresenta per i tumori del cavo orale l'opzione terapeutica di scelta, la radioterapia può essere impiegata, in associazione alla chirurgia o singolarmente, per il controllo locale di alcune neoplasie benigne e maligne del cane e del gatto quando ritenute non asportabili con un sufficiente margine di tessuto sano. Tra queste si ricordano:

- *l'epulide acantomatosa del cane*: tra tutte le forme di epulide, questa è certamente la più invasiva e necessita pertanto di un trattamento aggressivo, pur trattandosi di una forma benigna che solo raramente metastatizza. Data la sua radiosensibilità, e nel caso di lesioni considerate inoperabili a causa delle notevoli dimensioni, questo trattamento può sostituire la chirurgia. Il controllo tumorale è pari al 90%¹, con sopravvivenza a 1 e 2 anni rispettivamente del 85% e 67%⁷. Trattandosi di un tumore benigno ad elevata radiosensibilità, si può utilizzare una dose totale inferiore a quella normalmente richiesta per i sarcomi dei tessuti molli e pari a 35-40 Gy erogati con apparecchi ad ortovoltaggio nel corso di 10-12 frazioni a giorni alterni (lunedì, mercoledì e venerdì), utilizzando i se-

guenti parametri: SSD 50 cm, 250 kV, 20 mA. Secondo alcuni autori^{8,9} la terapia radiante ha però lo svantaggio rispetto alla chirurgia di indurre la trasformazione maligna della lesione, anche a distanza di parecchi anni (in circa il 18% dei casi si è infatti osservata la comparsa di sarcomi);

- *carcinoma squamoso canino (CS)*: è uno dei tumori orali più comuni. La forma più frequente è quella gengivale e la prognosi varia notevolmente in dipendenza della localizzazione del tumore. Mentre è sempre infausta per quello tonsillare (sopravvivenza media di 2 mesi dopo tonsillectomia, 151 giorni dopo radioterapia¹⁰), in caso di CS gengivale la prognosi è migliore quando localizzato nella metà rostrale della cavità orale, probabilmente per la minor disseminazione metastatica ai linfonodi regionali e in sedi più lontane. La notevole invasività locale induce spesso lisi dell'osso corrispondente rendendo indispensabile la sua resezione - mandibolectomia o maxillectomia. Il trattamento prevede quindi la chirurgia, alla quale si associa la radioterapia, con erogazione in genere di una dose totale di 40-44 Gy suddivisa in 10-11 frazioni, sempre a giorni alterni. Il controllo tumorale ad 1 anno in seguito a questo regime terapeutico è del 65%^{1,12};
- *fibrosarcoma (FSA) orale canino*: si tratta di una neoplasia raramente metastatica (10% dei casi a livello polmonare), ma di difficile controllo locale a causa della sua notevole capacità infiltrativa e dunque di recidiva. Se da una parte la chirurgia radicale ad ampia base di escissione può essere curativa, è dall'altra spesso inattuabile a motivo della localizzazione anatomica od alla natura particolarmente infiltrante della lesione. Il FSA è meno radiosensibile rispetto a epulidi e SCC, e la sopravvivenza a 1 anno dopo radioterapia varia dal 33 al 67%¹. Il trattamento di scelta, quando possibile, è la combinazione di chirurgia (ampia, con resezione anche della base ossea sottostante) associata ad irradiazione adiuvante, da iniziarsi immediatamente dopo l'intervento, a meno che la linea di sutura non sia caratterizzata da tensione. La dose totale consigliata è di 40-55 Gy suddivisi in 10-12 frazioni a giorni alterni¹³;
- *melanoma maligno (MM) canino*: tumore molto aggressivo, a crescita molto rapida e ad alto potenziale metastatico (linfonodi regionali e polmoni)¹¹, riscontrabile soprattutto in soggetti appartenenti a razze a cute molto pigmentata. La presenza o meno di pigmento melanico non costituisce un fattore prognostico; dimensioni superiori ai 2 cm di diametro o di oltre 8 cm³ di volume ed il coinvolgimento metastatico dei linfonodi regionali sono invece indici prognostici negativi. Il MM è considerato poco radiosensibile, per cui il trattamento d'elezione è la chirurgia molto radicale (mandibolectomia o maxillectomia) e l'irradiazione assume solo scopo palliativo;
- *CS felino*: è la neoplasia orale maligna più frequente nel gatto. È caratterizzato da una elevata invasività locale e la prognosi è in genere negativa (sopravvivenza ad 1 anno del 10-20%); la sola mandibolectomia è spesso inefficace a causa della recidiva locale, per cui occorre sempre associare la terapia radiante impiegando dosi totali di 45 Gy suddivisi in 10-12 frazioni a giorni alterni¹⁴. Nuovi protocolli suggeriscono addirittura 60 Gy, con prolungamento complessivo del periodo di sopravvivenza ma con effetti collaterali più gravi¹.

2. Tumori nasali

- *Tumori endonasali del cane*: possono essere sia di origine epiteliale (adenocarcinomi, CS e carcinomi indifferenziati) che mesenchimale (FSA, condrosarcomi, osteosarcomi e sarcomi indifferenziati). Sono tutti di difficile controllo locale, nonostante il basso indice metastatico nella fase iniziale, ed è ormai appurato che la sola chirurgia non ha effetto rilevante (se non deleterio!) sulla sopravvivenza dell'animale in quanto l'intervento è spesso molto tardivo rispetto alla comparsa della lesione ed il coinvolgimento delle strutture ossee adiacenti impedisce l'asportazione completa della neoplasia. Il trattamento di scelta è invece rappresentato dalla radioterapia, associata o meno a chirurgia (rinotomia e "debulking"); l'associazione chirurgia ed irradiazione adiuvante otterrebbe comunque i risultati migliori¹⁵. In particolare si è osservato che l'impiego dell'ortovoltaggio (40-48 Gy in 10-12 frazioni a giorni alterni) offre una sopravvivenza media più lunga (16-23 mesi) rispetto al megavoltaggio (12 mesi). Recentemente sono stati comunque ottenuti buoni risultati anche con il megavoltaggio^{15,16,17}. Il vantaggio del trattamento radiante consiste nella possibilità di poter raggiungere tutta l'area neoplastica (Fig. 6), sia i tessuti molli che l'osso, con l'unico effetto collaterale della comparsa di rinite, talvolta con scolo emorragico, che generalmente regredisce nel giro di 1-2 mesi dalla fine del trattamento. Lesioni oculari (cheratocongiuntivite secca) possono verificarsi nel caso in cui i seni frontali siano compresi nel campo irradiato;
- *tumori endonasali del gatto*: la loro incidenza risulta inferiore rispetto al cane, ma anche in questo caso la prognosi in seguito a radioterapia è buona, con sopravvivenza di oltre 1 anno per la quasi totalità dei soggetti affetti da linfosarcoma (la forma più frequente), mentre per gli altri fenotipi tumorali (mesenchimali ed epiteliali) si possono raggiungere i 20-27 mesi mediante associazione di chirurgia ed ortovoltaggio (dose totale 40 Gy)^{18,19};
- *tumori del piano nasale*: più frequenti nel gatto che nel cane, il più diffuso è il CS, spesso conseguente all'esposizione alla luce ultravioletta. Le metastasi sono molto rare e la prognosi è abbastanza favorevole se la lesione è poco profonda e trattata precocemente. La radioterapia (dose totale di 35-50 Gy in 10-12 frazioni) risulta efficace per il trattamento delle forme più superficiali (assenza di recidiva a 2 anni nel 57% dei casi nel gatto)²¹, mentre per i tumori invasivi è necessario ricorrere anche ad escissione chirurgica. Nel cane la radiocurabilità è inferiore che nel gatto, ottenendosi un intervallo libero da tumore di soli 2,9 mesi secondo alcuni autori²⁰.

3. Sarcomi dei tessuti molli

Si tratta di un gruppo di tumori più frequenti nel cane che nel gatto, di diversa origine istologica, ma caratterizzati da un comportamento biologico simile. In particolare essi possono comparire in qualsiasi parte del corpo, sembrano pseudocapsulati, ma sono in realtà infiltranti e caratterizzati da margini istologici poco definiti, tendono a recidivare molto facilmente in seguito ad asportazione chirurgica, mentre le metastasi linfonodali sono rare; rivelano infine una scarsa sensibilità alla chemio- e alla radioterapia¹. Le



FIGURA 6 - Preparazione per l'irradiazione di cavità nasali e seni frontali affetti da adenocarcinoma indifferenziato. Dopo sedazione il cane è posto in decubito sternale con il limite dorsale dell'osso nasale (peraltro assente in seguito a rinotomia) perpendicolare al fascio di radiazioni; il cranio e gli occhi sono protetti con schermi di piombo. In questo caso l'occhio sinistro è parzialmente compreso nel campo irradiato a causa dell'interessamento della regione retroorbitale.

forme più comunemente riscontrabili sono il FSA, l'eman-giopericitoma e l'istiocitoma fibroso maligno, mentre di più raro riscontro sono il neurofibrosarcoma, il lipoma (anche nella sua variante infiltrante) ed il liposarcoma, il linfangiosarcoma, il rabdo- ed il leio-miosarcoma, il sinovio-sarcoma, il mesenchimoma maligno, il mioblastoma a cellule granulari e la fibromatosi multipla. Sporadiche segnalazioni sono infine relative all'amartoma (od emangioma congenito). Il trattamento di queste lesioni dipende da localizzazione, stadio clinico, tipo istologico e grado di differenziazione, ma in generale la terapia migliore consiste nella escissione chirurgica ad ampia base (Figg. 7a e b) seguita dalla irradiazione. Il maggior problema è infatti dato dal controllo locale della neoplasia piuttosto che dal suo potenziale metastatico, in genere basso. Masse voluminose sono considerate radioresistenti a dosi totali di 40-48 Gy, ma aumentando la quantità di radiazione impiegata gli effetti collaterali superano il beneficio ottenibile. Alcuni autori sostengono che l'associazione con l'ipertermia aumenta le possibilità di controllo del tumore, anche se non è sempre facile raggiungere temperature elevate ed uniformi in masse di grandi dimensioni e poco vascolarizzate²². La radioterapia adiuvante è utile in caso di impossibilità ad asportare completamente il tumore o per sterilizzare a livello microscopico il campo operatorio; in questo caso si ottiene un controllo locale pari all'80% ad 1 anno e al 60% a 2 anni per le forme ben differenziate¹. La prognosi varia a seconda dell'istotipo, ma il trattamento delle recidive è sempre caratterizzato da prognosi più negativa. In caso di emangiopericitoma l'associazione di chirurgia e radioterapia con una dose totale intorno ai 45 Gy porta al controllo a 2 anni del 40 - 90%, mentre con la sola radioterapia si arriva solamente al 20%; con la sola chirurgia la percentuale di recidiva è intorno al 31-56%²³. Per il fibrosarcoma la possibilità di controllo è generalmente inferiore rispetto all'eman-giopericitoma²⁵ e dipende dalla localizzazione e dal grado di infiltrazione locale e di anaplasia; il controllo ad 1 anno è del 50% con dosi totali di 45-48 Gy²⁴. Infine l'istiocitoma fibroso maligno ha comportamento simile al precedente, ma la radiosensibilità è ancora minore.

Un discorso a parte meritano i sarcomi post-iniezione del gatto (Fig. 8), solo recentemente riscontrati in soggetti sottoposti a ripetute inoculazioni di vaccini contro la rabbia o la leucemia felina^{26,27,28}; ne sarebbero responsabili anche le normali iniezioni di vaccini trivalenti e le somministrazioni sottocutanee di farmaci a lento assorbimento. Il sito primario di insorgenza più frequente è rappresentato dalla regione interscapolare (la sede più comune di inoculazione sottocutanea nei piccoli animali), più raramente dal sottocute della regione toracica laterale e di quella glutea. Si tratta di tumori ad alta probabilità di recidiva in seguito ad asportazione incompleta, per i quali il primo trattamento chirurgico deve essere molto aggressivo. Studi recenti hanno rilevato che questo tipo di neoplasia è solo

moderatamente responsivo all'associazione di chirurgia e radioterapia con dosi totali di 48-63 Gy^{29,30}.

Infine, solo raramente il trattamento radioterapico trova indicazione in caso di FSA FeSV (Feline Sarcoma Virus)-FeLV indotto nei gatti giovani, considerato che spesso la presentazione clinica è in forma di noduli multipli, rendendo quindi qualsiasi forma di aggressione locale del tutto inutile.

4. Mastocitoma

Si tratta di una neoplasia radiosensibile e la radioterapia può essere applicata singolarmente od in associazione con altre modalità terapeutiche³¹. L'irradiazione adiuvante di voluminosi mastocitomi è in grado di determinare, ad 1 anno e con dosi totali di 36-48 Gy, un periodo libero da malattia nel 78,8% ed un tempo di sopravvivenza nel 76,2% dei casi, rispettivamente³². Altri studi indicano un periodo libero da malattia ad 1 anno del 83% qualora siano erogate dosi superiori ai 40 Gy³³.

Il trattamento radioterapico è raccomandato in caso di lesioni solitarie (o multiple in una stessa area), eventualmente già metastatizzate al linfonodo regionale (che va esciso e l'area corrispondente irradiata) e in caso di escissione sicuramente marginale (mancata delimitazione chirurgica dei 3 cm di margine) della lesione primaria (Figg. 9a e b). Procedure di controllo complementari prevedono



FIGURA 7a - Voluminoso emangiopericitoma della regione posteriore e mediale della coscia in un cane. Preparazione del campo chirurgico.

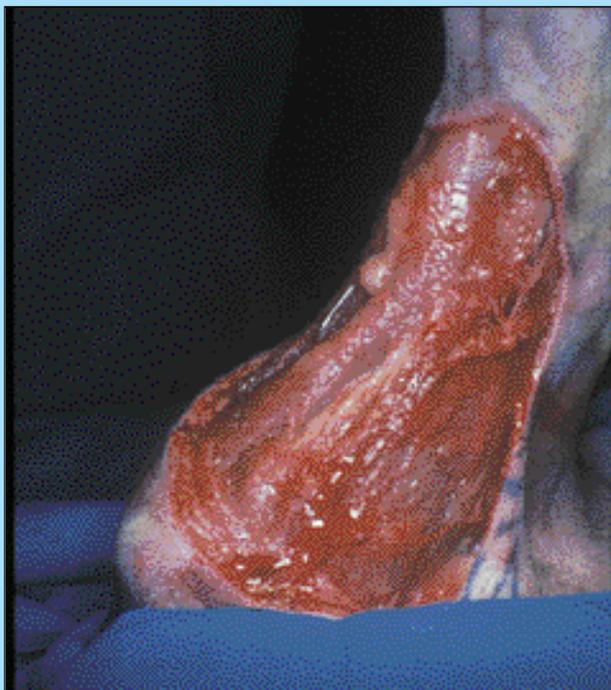


FIGURA 7b - Stesso cane della Figura 7a dopo asportazione della massa tumorale. In chirurgia oncologica è importante asportare sempre completamente la lesione con un buon margine di tessuto sano, e procedere poi alla ricostruzione; in questo caso l'ampia soluzione di continuo è stata ricostruita per mezzo di numerosi lembi cutanei di scorrimento ottenuti dalla cute della regione addominale.



FIGURA 8 - Fibrosarcoma interscapolare iniezione-indotto in un gatto.



FIGURA 9a - Mastocitoma della regione metatarso-falangea in un boxer.

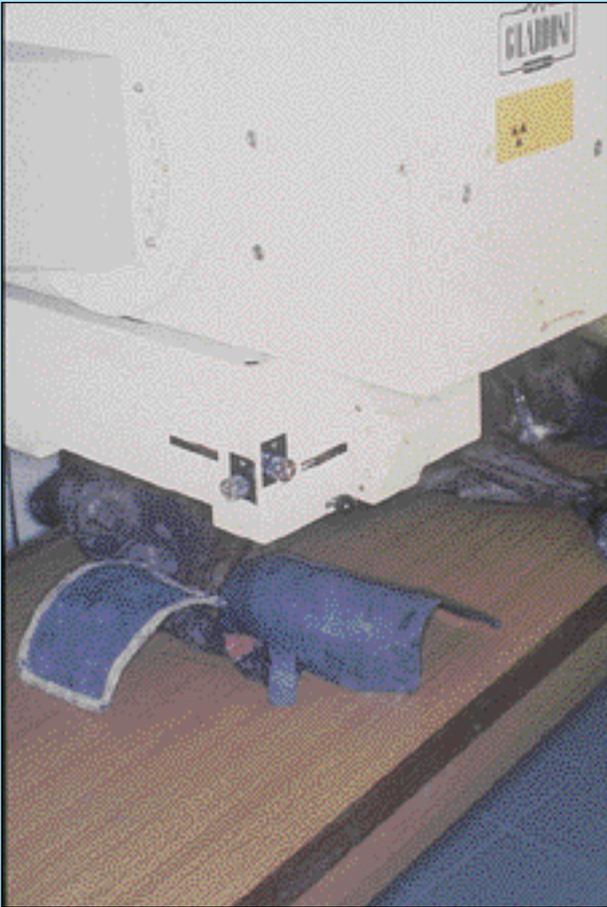


FIGURA 9b - Irradiazione della regione metatarso-falangea del cane della figura precedente dopo asportazione del tumore senza chiusura della ferita operatoria la quale è stata gestita per 1 mese come ferita aperta.

l'uso parenterale di corticosteroidi (prednisone) e di altri chemioterapici (vincristina, L-asparaginasi, doxorubicina, etc., con risultati non costanti e di breve durata); inoltre l'infiltrazione locale di triamcinolone o di acqua distillata³⁴.

I fattori prognostici post-radioterapia sono rappresentati da localizzazione della lesione, dose totale erogata, stadio clinico e "grading" istologico. Prognosi migliore è assegnata ai mastocitomi delle estremità e al boxer. Questa razza è predisposta ma in genere il tumore è in forma ben differenziata.

In alcune istituzioni l'ipertermia è stata applicata singolarmente oppure associata alla radioterapia e i risultati possono essere definiti soddisfacenti³³.

5. CS cutanei del gatto

In questa specie i CS sono rilevati, soprattutto in soggetti a mantello bianco, a livello del piano nasale, dei padiglioni auricolari e delle palpebre (Fig. 10). Si tratta di lesioni poco metastatiche ma a spiccato potenziale infiltrativo locale. La comparsa di questo fenotipo neoplastico in animali pigmentati, pur riconoscendo una diversa eziopatogenesi (non legata cioè all'esposizione ai raggi UV tipica dei gatti bianchi), non si caratterizza diversamente dal punto di vista prognostico dal CS attinico. In dipendenza della precocità diagnostica e quindi del grado di infiltra-

zione locale raggiunto dalla neoplasia (stadio clinico), è possibile prevedere un buon tasso di cura a lungo termine mediante l'applicazione di chirurgia, criochirurgia e radioterapia (Fig. 11).

Il ricorso alla bleomicina offre in genere risultati solo transitori. Quelli del piano nasale possono, in caso di recidiva, essere efficacemente reirradiati. Inoltre, un frazionamento non a giorni alterni ma quotidiano è stato suggerito per quei CS ad alta attività proliferativa (al fine di ridurre il fenomeno della ripopolazione tumorale nell'intervallo fra 2 frazioni)³⁶.

6. CS cutanei del cane

I CS in questa specie sono più frequenti a livello del fianco e dell'addome ventrale (spesso in forma multipla) e, più raramente, a livello del piano nasale. Il tasso metastatico è basso mentre è invece alto il potenziale infiltrativo locale. Il trattamento di queste lesioni ripercorre i principi già enunciati per i CS felini.

Potenziati ulteriori applicazioni della radioterapia sono relative all'irradiazione adiuvante degli adenocarcinomi se-



FIGURA 10 - Aspetto clinico di carcinoma squamoso della palpebra inferiore in un gatto.



FIGURA 11 - Posizionamento di un gatto con carcinoma squamoso palpebrale per una seduta di radioterapia. L'area irradiata deve sempre essere il più possibile perpendicolare al fascio di raggi e l'occhio controlaterale protetto con uno schermo di piombo.

bacei e delle ghiandole sudoripare in caso di incompleta o marginale resezione. Si tratta di lesioni piuttosto rare, sia nel cane che del gatto.

7. Adenocarcinomi salivari

Lesioni rare sia nel cane che nel gatto, hanno uno spiccato potenziale invasivo locale e solo raramente è possibile operare una resezione “en bloc”, considerata anche la regione anatomica. L'irradiazione adiuvante può risultare in un controllo a lungo termine³⁷.

8. Tumori encefalici

La radioterapia può essere utilizzata sia come singolo agente che in associazione ad altre procedure terapeutiche. Si raccomanda in genere l'utilizzo di macchine a megavoltaggio ma, in assenza di queste ultime, sono utilizzabili anche quelle ad ortovoltaggio, nonostante la loro scarsa capacità di penetrazione profonda ed una certa disomogeneità di distribuzione della dose³⁸. A tutt'oggi si raccomanda una dose totale di 45 Gy suddivisa in 15 frazioni erogate in un periodo di 3 settimane, ma ulteriori studi clinici sono necessari per stabilire il protocollo efficace e, nel contempo, dotato di minori effetti sul tessuto nervoso. L'ideale sarebbe comunque un c.d. “superfrazionamento” (2 sedute al giorno) ma tale procedura risulta per ora impraticabile nei nostri animali. Tra i tumori encefalici trattabili mediante radioterapia, associata o meno a chirurgia, si annoverano il meningioma del cane (quello del gatto è efficacemente controllato mediante la sola chirurgia⁴²) ed i macroadenomi ipofisari.

Risultati soddisfacenti sono ottenibili anche in caso di gliomi, meningoencefalite granulomatosa e tumori metastatici¹.

9. Tumori epiteliali maligni del canale auricolare del cane e del gatto

Si tratta per lo più di adenocarcinomi delle ghiandole ceruminose, di carcinomi squamosi e di carcinomi di origine indeterminata. Tra i cani la razza cocker spaniel risulta la più colpita; inoltre, le infiammazioni croniche del condotto uditivo appaiono rappresentare una condizione predisponente allo sviluppo di neoplasie. I CS e i carcinomi di origine indeterminata, nonostante il loro basso potenziale metastatico, rivelano in genere una spiccata invasività locale per la quale solo la chirurgia radicale può determinare il controllo locale della neoplasia. L'irradiazione adiuvante è da prevedere in tutti i casi in cui la resezione sia marginale od incompleta³⁹. Dal punto di vista prognostico assumono importanza l'invasione della bolla timpanica (a cui segue in genere la comparsa di segni neurologici; più frequente per il CS felino), l'invasione dei tessuti molli adiacenti il condotto uditivo e l'istotipo neoplastico. La prognosi più favorevole è assegnata all'adenocarcinoma delle ghiandole ceruminose e per questo, in caso di resezione marginale, risulta indicato il ricorso ad un ciclo di irradiazione adiuvante⁴⁰.

10. Tumori ano-rettali

Raramente curativa, la radioterapia può essere utilizzata in casi selezionati (impossibilità di operare una resezione “en bloc”) per rallentare il corso della malattia. In caso di metastasi ai linfonodi sottolombari, l'eventuale escissione può essere seguita da irradiazione intraoperatoria¹. Infine, i carcinomi rettali non invasivi possono essere irradiati a seguito di opportune manovre che consentano loro di essere prolapsati attraverso l'apertura anale⁴¹.

11. Altri tumori

Con l'avvento anche in Italia di ulteriori tecnologie e disponibilità, sarà forse in un futuro prossimo possibile affrontare mediante questa procedura neoplasie quali i timomi, i linfomi mediastinici, i chemodectomi, le masse retroperitoneali e, quando indicato, i tumori dell'apparato urinario e respiratorio⁴³. Per alcune di queste patologie comunque è in ogni caso possibile, anche con macchine ad ortovoltaggio, prevedere sedute di irradiazione intraoperatoria. Si sottolinea comunque come anche negli Stati Uniti attualmente l'irradiazione sia solo sporadicamente utilizzata per queste patologie⁴³.

12. Granuloma da leccamento

Possibili ulteriori indicazioni della radioterapia sono le lesioni recenti di granuloma da leccamento, più facilmente rilevabili a livello delle estremità degli arti in cani di grossa taglia. L'irradiazione è presa in considerazione solo quando si è già dimostrata refrattarietà ad altri trattamenti. I risultati ottenibili sono variabili⁴⁴.

ESPERIENZE PERSONALI E CONCLUSIONI

A conclusione di questa trattazione si riportano i risultati da noi ottenuti in pazienti sottoposti a trattamento con apparecchio ad ortovoltaggio nel periodo 1 gennaio 1995 - 31 maggio 1999. I dati riguardanti il segnalamento, l'istotipo della neoplasia, la sede di insorgenza, il protocollo terapeutico utilizzato ed il risultato finale sono riportati nelle Tabelle 1 (cani) e 2 (gatti). La dose totale di radiazione è stata erogata con un apparecchio ad ortovoltaggio regolandolo in genere alla potenza di 200 kV e 12 mA, variando il tempo di esposizione da 9 a 11 minuti in dipendenza della dose/frazione impiegata (generalmente da 3,5 a 4,5 Gy/frazione). Si sono inoltre applicati gli appositi filtri al fine di selezionare radiazioni più o meno “dure”.

Gli animali, dopo completo esame clinico e di laboratorio, sono stati sedati con medetomidina nella maggior parte dei casi; solo raramente si è proceduto ad anestesia gassosa previa induzione con barbiturico o propofol.

Da quanto illustrato in Tabella 1 e 2 è possibile dedurre che la scelta di intraprendere o meno questo genere di trattamento è dipeso innanzi tutto dal tipo di tumore e dal suo stadio clinico, oltre che dalle condizioni generali del soggetto e dalla disponibilità del proprietario a seguire l'animale durante e dopo la terapia (irradiazioni da eseguire 3 volte alla

Tabella 1
Casistica cani

Segnalamento	Tipo istologico	Sede	Dose totale (Gy)	Fx	Chir	Chemio	Mts	Rec	Status	Tumor free (gg)	Follow up (gg)
P.T. M 5aa	OSA	radio-ulna	30	3	NO	SI	SI	NO	morto	374	374
Cairn Ter. MF 9aa	OSA	vertebra	30	10	SI	SI s*	SI	NO	morto	-	83
Fila bras. M 7aa	OSA	radio	21	3	SI	SI	NO	NO	morto*	92	92
Greyh. M 10aa	OSA	tibia	21	3	SI	SI	NO	NO	morto*	1070	1156
Setter F 13aa	OSA	radio	24 P	3	NO	NO	SI	NO	morto	-	82
P.T. F 11aa	OSA	metatarso	20 P	2	NO	SI	SI	NO	morto	-	200
Mix F 8aa	OSA	radio-ulna	20 P	2	NO	NO	NO	NO	morto*	-	273
Alano F 7aa	OSA	radio-ulna	30 P	3	NO	NO	NO	NO	morto	-	151
P.T. F 7aa	OSA	tibia	30 P	6	NO	NO	NO	NO	morto*	-	171
Boxer F 12aa	MCT	metatarso	42	12	SI	SI	NO	NO	morto*	794	794
Mix F 8,5aa	MCT III gr. 2° r	costato	45	15	SI	SI	NO	SI	morto	93	197
Mix F 8aa	MCT I gr. 2° r	gomito	60	15	SI	SI	NO	NO	vivo	985	1835
Schnauzer n. M 7aa	MCT III gr. r	labbro	45	10	SI	SI	NO	SI	morto	143	199
Bower M 5aa	MCT III gr.	occhio e collo	45	10	SI	SI	NO	SI	morto	80	168
Boxer M 7aa	MCT II gr.	collo	45	10	SI	SI	NO	NO	vivo	997	997
Boxer M 5aa	MCT II gr.	labbro	48	12	SI	NO	NO	SI	morto	226	267
Maremm F 5aa	MCT II gr. r	fianco		12	SI	SI	NO	NO	vivo	603	1053
Yorky M 12aa	MCT I gr.	scroto	42	12	SI	NO	NO	NO	vivo	707	707
Boxer F 5aa	MCT II gr.	dito + lfn.	48	12	SI	SI	NO	NO	vivo*	370	621
Boxer M 1,5aa	MCT II gr. r	spalla	48	12	SI	SI	NO	NO	vivo	503	761
P. Pirenei M 10aa	MCT III gr.	prepuzio	48	12	SI	SI	NO	SI	morto	234	319
Cocker M 9aa	SCC indiff.	guancia	35	10	SI	SI	NO	SI	morto	123	212
Setter F 7aa	SCC 3° r	addome	40,5	15	SI	SI	NO	SI	morto	277	1078
Pinscher F 9aa	SCC	mascella	51 P	17	NO	NO	NO	SI	morto	-	190
Doberm. F 10aa	SCC r	inguine	42	12	NO	SI	SI	SI	morto	624	1092
P.T. M 5aa	HPC	mandibola	40	10	SI	NO	NO	NO	morto*	60	60
P.T. M 8aa	HPC r	metacarpo	40	10	SI	NO	SI	SI	morto	129	689
Setter M 10aa	HPC r	radio	46,5	13	SI	NO	NO	SI	morto	179	251
Dogo Arg. M 1,5aa	FSA	inguine	48	12	SI	NO	NO	SI	vivo	411	794
P.T. F 12aa	carcinoma	naso	36	12	SI	SI	NO	SI	morto	-	395
P.T. M 5aa	CSA	naso	35	10	SI	NO	NO	SI	morto	-	595
P.T. F 12aa	carcinoma	naso	39	12	SI	SI	NO	SI	morto*	-	161
Husky M 5aa	mixosarcoma	naso	48	12	SI	NO	NO	NO	vivo	-	831
Segugio F 5aa	FSA	naso	48	12	SI	NO	NO	NO	vivo	-	796
Barbonc. F 9aa	ADC indiff.	naso	42	12	SI	NO	NO	SI	morto	-	395
Segugio F 4aa	CSA	naso	48	12	SI	NO	NO	NO	vivo	-	581
Mix F 12aa	CSA	naso	48	12	SI	NO	NO	SI	morto	-	274
Barbonc. F 12aa	ADC	naso	54	12	SI	NO	NO	NO	vivo	-	530
Bassotto M 5aa	OSA-CSA	naso	42	12	SI	NO	NO	SI	vivo	-	390
L. Afgh. M 10aa	linfoma	naso	48	12	SI	NO	NO	NO	vivo	-	343
P.T. F 8aa	Carc. gh. apocrine 2° r	cuscinetto digit.	42	12	SI	NO	NO	SI	vivo	186	1083
Schnauzer G. M 7aa	melanoma	cuscinetto digit.	45	12	SI	SI	SI	NO	morto	297	372

P.T. = pastore tedesco; M = maschio; F = femmina; Ter. = terrier; Fila bras. = fila brasileiro; Greyh. = greyhound; Schnauzer n. = schauzer nano; Maremm. = pastore maremmano; Yorky = yorkshire terrier; P. Pirenei = Pastore dei Pirenei; Doberm. = dobermann; Dogo Arg. = dogo argentino; Mix = meticcio; Barbonc. = barboncino; L. Afgh. = levriero afghano; OSA = osteosarcoma; MCT = mastocitoma; r = recidiva; SCC = carcinoma squamoso; FSA = fibrosarcoma; CSA = condrosarcoma; HPC = emangiopericitoma; ADC = adenocarcinoma; Fx = frazioni; Mts = metastasi; *per cause non correlate al tumore; *vivo ma con altri noduli primari.

Tabella 2
Casistica gatti

Segnalamento	Tipo istologico	Sede	Dose totale (Gy)	Fx	Chir	Chemio	Mts	Rec	Status	Tumor free (gg)	Follow up (gg)
E.C. M 8 aa	SCC r	palpebra e occhio	38 P	10	NO	bleo	NO	SI	morto	-	193
E.C. M 13 aa	SCC r	palpebra	40	12	SI	bleo	NO	NO	morto*	266	427
Pers. F 3,5 aa	SCC	palpebra	42	12	SI	bleo	NO	NO	vivo	1188	1188
E.C. F 13 aa	SCC	palpebra	42	12	SI	bleo	NO	SI	morto	137	154
E.C. F 5 aa	FSA r	coscia	45	15	SI	NO	NO	SI	morto	125	155
E.C. M 6 aa	FSA 2° r	scapola	40	10	SI	NO	SI	SI	morto	69	412
E.C. M 14 aa	FSA r	reg. interscap.	40	10	SI	NO	NO	SI	morto	165	356
E.C. M 13 aa	FSA r	reg. interscap.	44	12	SI	NO	NO	SI	morto	79	371
Norveg. M 9 aa	FSA r	reg. interscap.	42	12	SI	NO	NO	NO	vivo	692	958
E.C. F 7 aa	FSA r	addome	48	12	SI	NO	NO	SI	morto	91	282
E.C. M 3 aa	FSA	reg. interscap.	48	12	SI	NO	NO	NO	vivo	613	613
E.C. F 6 aa	FSA	reg. interscap.	48	12	SI	NO	NO	SI	vivo	283	613
E.C. M 10 aa	FSA	mascellare	40	10	SI	NO	NO	SI	morto	95	105
E.C. F 7 aa	IFM	reg. interscap.	48	12	SI	NO	NO	SI	morto	97	181
E.C. F 9 aa	IFM r	reg. interscap.	42	12	SI	NO	SI	SI	morto	155	332
E.C. F 11 aa	ADC	gh. salivare	40	10	SI	NO	NO	SI	morto	220	290
E.C. M 10 aa	Linf. cute	garretto	55	11	NO	doxo	NO	SI	morto	-	130
E.C. F 16 aa	Linf.	cav. nasali	35	10	NO	NO	NO	NO	vivo	410	410

E.C. = europeo comune; M = maschio; F = femmina; Pers. = persiano; Norveg. = norvegese delle foreste; SCC = carcinoma squamoso; r = recidiva; FSA = fibrosarcoma; IFM = istiocitoma fibroso maligno; LSA. = linfoma; Fx = frazioni; Mts = metastasi; *per cause non correlate al tumore.

settimana per 1 mese, gestione successiva delle lesioni radioindotte, etc).

Le osservazioni sulla base della nostra casistica si possono così sintetizzare:

- *osteosarcoma appendicolare canino*: visti i risultati variabili e gli effetti collaterali dovuti alla elevata dose di radiazioni da erogare si sconsiglia la terapia palliativa. Ciononostante questo trattamento si è rivelato utile in un cane Leonberger maschio di 11 anni affetto da osteosarcoma alla tibia distale, non considerato come candidato né per il "limb sparing" né per l'amputazione. In tale soggetto, dopo isolamento a 360° del tumore, si sono applicati appropriati schermi di piombo sterili a protezione della cute e, in unica somministrazione, sono stati erogati 24 Gy secondo la tecnica degli "opposed fields" (Figg. 12, 13). Al termine i tessuti molli e la cute sono stati suturati. Sono seguite due somministrazioni di antitumorali (cisplatino/doxorubicina) a distanza di 21 gg l'una dall'altra. Il follow-up attuale è di 5 mesi (a metà marzo 1999) e le condizioni del cane sono buone, soprattutto per ciò che riguarda controllo della crescita tumorale e del dolore.

Il trattamento radioterapico neoadiuvante è sconsigliato in quanto i tessuti irradiati sono dotati di scarse capacità rigenerative, con conseguenti difficoltà di guarigione della ferita chirurgica ed aumento delle probabilità di infezione. I casi da noi sottoposti a salvataggio dell'arto mediante innesto osseo od impianto dell'apparato di Ilizarov successivamente ad irradiazione ne sono un chiaro esempio: in 2 casi si è dovuti ricorrere all'amputazione dell'arto a causa della

deiscenza della ferita; negli altri si è invece assistito in 1 caso a gravi complicanze renali indotte dalla chemioterapia con cisplatino in associazione a gravi lesioni a carico dei tessuti irradiati mentre nel secondo, oltre ad analoghe lesioni locali, ad un inefficiente rigenerato osseo incapace di osteoblastosi. Questi dati concordano con quanto osservato in analoghi e contemporanei studi condotti negli U.S.A. (*Withrow*, comunicazione personale);

- *emangiopericitoma*: l'irradiazione adiuvante è indicata per lesioni di piccole dimensioni, soprattutto se primarie. La recidiva locale comparsa nei due casi da noi trattati è infatti imputabile alle notevoli dimensioni del tumore asportato e all'alto grado di aggressività correlato con una lesione già recidivata;

- *mastocitoma canino*: l'irradiazione è particolarmente indicata per i mastocitomi di grado II, dopo asportazione chirurgica ed eventuale infiltrazione con acqua deionizzata, una volta alla settimana. La risposta di quelli di grado III è invece molto variabile e spesso si assiste a frustranti recidive o a comparsa di nuovi noduli multipli nel volgere di poco tempo. Nel caso invece di lesioni di grado I si consiglia l'irradiazione solo se localizzate in settori in cui un'asportazione chirurgica ad ampia base non sia ottenibile. In ogni caso, salvo rare eccezioni, il trattamento è raccomandato solo per noduli singoli o in caso di una sola stazione linfonodale coinvolta. Il mastocitoma del gatto non è di solito considerato in quanto generalmente si presenta fin dall'esordio in forma multipla, anche se con un comportamento clinico meno aggressivo;



FIGURA 12 - Aspetto radiografico di un osteosarcoma di tibia distale in un cane Leoberger maschio di 11 anni.



FIGURA 13 - Irradiazione a cielo aperto della lesione della figura precedente. I tessuti molli circostanti la parte distale della tibia sono stati completamente sezionati e l'osso esposto ed isolato tramite schermi di piombo sterili; è seguita l'irradiazione della parte secondo la tecnica degli "opposed fields" in unica soluzione. I tessuti molli sono stati quindi suturati. Si tratta di un intervento palliativo che ha dato buoni risultati in termini di controllo a lungo termine del dolore e di sopravvivenza dell'animale.

-*fibrosarcoma canino*: la nostra casistica è troppo limitata per poter esprimere un giudizio al riguardo. Si tratta comunque di un tumore poco radiosensibile, per il quale la terapia di elezione resta l'asportazione chirurgica con un largo margine di tessuto sano su ogni piano. L'irradiazione adiuvante va comunque consigliata tutte le volte che l'escissione non è risultata adeguata;

-*fibrosarcoma post-iniezione del gatto*: si tratta di una forma neoplastica ad elevata aggressività locale (le recidive in seguito ad incompleta escissione sono frequentissime), spesso sottovalutata, almeno all'esordio, a causa del suo aspetto di "innocuo nodulo cutaneo". La radioterapia adiuvante può sortire risultati soddisfacenti solo su noduli primari di piccole dimensioni asportati con un ampio margine ed irradiati a partire dal decimo giorno post-op. o subito dopo la chirurgia. Il trattamento delle recidive ha invece scarso effetto, in quanto il tumore sembra acquisire una maggiore radioreistenza. Si tratta in definitiva di una patologia per la quale non è ancora noto il protocollo di scelta, che vede peraltro la chemioterapia a base di doxorubicina come un ulteriore utile potenziale presidio terapeutico. Per evitare di incorrere in questa patologia così frustrante è opportuno tentare di prevenirla evitando le vaccinazioni (e tutte le iniezioni in generale) nell'area interscapolare, dove è più difficile operare una completa escissione chirurgica. Al riguardo gli autori americani propongono l'inoculazione del vaccino contro la rabbia nell'arto posteriore destro e contro la leucemia nel sinistro, in modo da stabilire una convenzione che permetta anche di verificare la reale incidenza di tumori correlati ad

un singolo tipo di vaccino. In generale, si consiglia comunque di "dimenticare del tutto" le regioni interscapolare e glutea del gatto come sedi di qualsiasi tipo di inoculazione considerato che sono sempre più frequenti le osservazioni di sarcoma post-inoculazione non associate a vaccini;

-*carcinoma squamoso del gatto*: la risposta alla radioterapia è buona se il tumore è trattato in fase precoce e la terapia è preceduta da chirurgia radicale, seguita in casi selezionati da trattamento con bleomicina o carboplatino. Come per altre forme neoplastiche, il trattamento delle recidive fornisce invece una scarsa risposta.

Nel cane la difficoltà maggiore è data dal fatto che spesso già all'esordio il carcinoma è multiplo, per cui risulta difficile irradiare più aree senza causare danni eccessivi. In casi selezionati comunque l'associazione di chirurgia e radioterapia con o senza chemioterapia adiuvante garantisce una lunga sopravvivenza;

-*neoplasie delle cavità nasali del cane e del gatto*: è il caso in cui l'ortovoltaggio trova la sua migliore indicazione, soprattutto se preceduta da rinentomia e citoriduzione. Nel cane in particolare si è osservato che la sola chirurgia può addirittura abbreviare la vita dell'animale, mentre la sua associazione con la radioterapia permette di ottenere una sopravvivenza di 24-27 mesi con una buona qualità di vita. Buoni risultati si sono infine ottenuti in un gatto affetto da linfoma nasale;

- *linfoma*: anche in questo caso la nostra esperienza è limitata; nell'unico soggetto trattato (linfoma cutaneo in un gatto), peraltro in fase già molto avanzata, la risposta iniziale è stata molto buona, con completa regressione della massa già dopo poche sedute. La successiva disseminazione ad altri settori e l'instaurata chemioresistenza ha però inficiato i risultati ottenuti localmente.

In conclusione si può affermare che il "cancro" resta ancora un problema aperto, anche se molto è stato fatto sia in campo umano che veterinario negli ultimi decenni. L'arma migliore resta comunque la diagnosi precoce (una biopsia ad ago sottile o incisionale sono di facile e rapida esecuzione), seguita da trattamento tempestivo, radicale ed opportuno.

Ringraziamenti

Si ringrazia la Clinica Veterinaria Privata Centro Veterinario Torinese per la disponibilità offerta nell'utilizzo dell'apparecchio ad ortovoltaggio Trimegagil.

Parole chiave

Lesioni radioindotte, cane, gatto, epulide acanthomatosa, mastocitoma, carcinoma squamoso, tumori endonasali, sarcomi dei tessuti molli, osteosarcoma.

Key words

Radioinduced lesions, dog, cat, acanthomatous epulis, mast cell tumor, squamous cell carcinoma, endonasal tumors, soft tissue sarcomas, osteosarcoma.

Bibliografia

- LaRue SM, Gillette EL. Radiation therapy. In Small animal clinical oncology, chpt. Radiation therapy, a cura di Withrow S.J. and MacEwen E.G., W.B. Saunders Company, 87-98, 1996.
- Dernell W.S. and Wheaton L.G., Surgical management of radiation injury - Part I. Small An. Wound Heal., 17 (2):181-190, 1995.
- Dernell W.S. and Wheaton L.G., Surgical management of radiation injury - Part II. Small An. Wound Heal., 17 (4):499-510, 1995.
- La Rue S.M., Wrigley R.H. and Powers B.E., A review of the effects of radiation therapy on bone. Vet. Radiol., 28 (1):17-22, 1987.
- Thrall D.E., Goldschmidt M.H., Evans S.M., Dubielzig R.R. and Jeglum A., Bone sarcoma following orthovoltage radiotherapy in two dogs. Vet. Radiol., 24 (4):169-173, 1983.
- Powers B.E., Gillette E.L., McChesney S.L., LeCouteur R.A. and Withrow S.J., Bone necrosis and tumor induction following experimental intraoperative irradiation. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 17:559-567, 1989.
- Thrall D.E., Orthovoltage radiotherapy of acanthomatous epulides in 39 dogs. JAVMA, 184:826-829, 1984.
- Thrall D.E., Goldschmidt M.H., Biery DN, Malignant tumor formation at the site of previously irradiated acanthomatous epulides in 4 dogs. JAVMA, 178:127-132, 1981.
- White R.A.S., Jefferies A.R., and Gorman N.T., Sarcoma development following irradiation of acanthomatous epulis in two dogs. Vet. Rec., 118:668, 1986.
- MacMillan R., Withrow S.J. and Gillette E.L., Surgery and regional irradiation for treatment of canine tonsillar squamous cell carcinoma: retrospective review of eight cases. J. Am. An. Hospital. Assoc., 18:311-314, 1982.
- Buracco P. et al. Tumori del cavo orale del cane e del gatto: Parte I: biologia clinica. Veterinaria (3):15-35, 1996. Parte II: diagnosi, diagnosi differenziale, trattamento e prognosi. Veterinaria (4):7-35, 1996.
- Evans S.M. and Shofer F., Canine oral squamous cell carcinoma. Vet. Radiol., 29(3):133-137, 1988.
- Thrall D.E., Orthovoltage radiotherapy of oral fibrosarcomas in dogs. JAVMA, 179:159-162, 1981.
- Hutson C.A., Willauer C.C., Walder E.J., Stone J.L. and Klein M.K., Treatment of mandibular squamous cell carcinoma in cats by use of mandibulectomy and radiotherapy: seven cases (1987-1989). JAVMA, 201(5):777-781, 1992.
- Morris JS, Dunn KJ, Dobson JM, Whire RAS. Effects of radiotherapy alone and surgery and radiotherapy on survival of dogs with nasal tumors. J Sm An Pract 35:567-573, 1994.
- Théon AP, Madewell BR, Harb MF, Dungworth DL. Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavities in 77 dogs. JAVMA 202 (9):1469-1475, 1993.
- Théon AP, Peaston AE, Madewell BR, Dungworth DL. Irradiation of nolympthoproliferative neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses in 16 cats. JAVMA 204 (1):78-83, 1994.
- Straw R.C., Withrow S.J., Gillette E.L. and McChesney A.E., Use of radiotherapy for the treatment of intranasal tumors in cats: six cases (1980-1985). JAVMA, 189(8):927-929, 1986.
- Evans S.M. and Hendrick M., Radiotherapy of feline nasal tumors. Vet. Radiol., 30 (3):128-132, 1989.
- Thrall D.E. and Adams W.M., Radiotherapy of squamous cell carcinomas of the canine nasal plane. Vet. Radiol., 23 (5):193-195, 1982.
- Carlisle C.H. and Gould S., Response of squamous cell carcinoma of the nose of the cat to treatment with X rays. Vet. Radiol., 23 (5):186-192, 1982.
- McChesney G., Gillette S., Dewhirst M.W. et al., Response of canine soft-tissue sarcomas to radiation or radiation plus hyperthermia. A randomized phase II study. Int. J. Hyperthermia, 8:309-320, 1992.
- Evans S.M., Canine hemangiopericytoma. Vet. Radiol., 28 (1):13-16, 1987.
- Brewer W.G. and Turrel J.M., Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of fibrosarcomas in dogs. JAVMA, 181 (2):146-150, 1982.
- McChesney S.L., Withrow S.J., Gillette E.L., Powers B.E. and Dewhirst M.W., Radiotherapy of soft tissue sarcomas in dogs. JAVMA, 194 (1):60-63, 1989.
- Hendrick M.J. and Goldschmidt M.H., Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? J. Am. Vet. Med. Assoc., 199:968, 1991.
- Hendrick M.J., Goldschmidt M.H. and Shofer F.S., Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminium. Cancer Res., 52:5391-5394, 1992.
- Kass P.H., Barnes W.G., Spangler W.L. et al., Epidemiologic evidence for a causal relationship between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. J. Am. Vet. Med. Assoc., 203:369-405, 1993.
- Cronin K.L., Page R.L. and Thrall D.E., Radiation and surgery for treatment of feline fibrosarcomas. Proc. 14th Ann. Vet. Cancer Soc., 22, 1994.
- Meleok K.A. and Mauldin G.N., Post-operative radiotherapy for the treatment of fibrosarcoma in 9 cats. Proc. 14th Ann. Vet. Cancer Soc., 127-128, 1994.
- Lemarié RJ, Lemarié SL, Hedlund GS. Mast Cell Tumors: clinical management. Comp. Cont. Ed, 17:1085-1101, 1995.
- Turrel JM, Kitchell ME, Miller LM, Theon A. Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dogs. JAVMA 200 (11):936-940, 1988.
- Allan GS, Gillette EL. Response of canine mast cell tumors to radiation. J Natl Cancer Inst 63 (3):691-4, 1979.
- Tardy S., Buracco P., Guglielmino R., Bonioli A., Peirone B. - Il mastocitoma nel cane: aspetti clinici, terapeutici e comparativi. Veterinaria (2):61-77, 1992. The Europ. J of Companion An. Pract. III (3):21-33, 1993.
- Thrall DE, Dewhirst MW. Use of radiation and/or hyperthermia for treatment of mast cell tumors and lymphosarcoma in dogs. Vet Clin North Am Small An Pract 15 (4):835-843, 1985.
- Théon AP, Madewell BR, Shearn VI, Moulton JE. Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. JAVMA 206 (5):991-996, 1995.
- Evans SM, Thrall DE. Postoperative orthovoltage radiation therapy of parotid salivary gland adenocarcinoma in three dogs. JAVMA 182:993-4, 1983.
- LeCouteur RA. Tumors of the nervous system. In Small animal clinical oncology, a cura di Withrow S.J. and MacEwen E.G., W.B. Saunders Company, 393-419, 1996.
- London CA et al. Evaluation of dogs and cats with tumors of the ear canal. JAVMA 208 (9):1413-1419, 1996.
- Théon AP, Barthez PY, Madewell BR, Griffey SM. Radiation therapy of ceruminous gland carcinomas in dogs and cats. JAVMA 205 (4):566-569, 1994.
- Turrel JM, Théon AP. Single high-dose irradiation for selected canine rectal carcinomas. Vet. Radiol. 27:141-5, 1986.
- Gordon LE, Thacher C, Matthiesen DT, Joseph RJ. Results of craniotomy for the treatment of cerebral meningioma in cats. Vet. Surg. 23:94-100, 1994.
- LaRue SM, Gillette SM, Poulson JM. Radiation therapy of thoracic and abdominal tumors. Sem. Vet. Med. and Surg. (Small Animals), 10 (3):190-196, 1995.
- Rivers B., Walter PA, McKeever PJ. Treatment of canine acral lick dermatitis with radiation therapy: 17 cases (1979-1991). JAAHA 29:541-4, 1993.