

# Elettrochemioterapia ecoassistita per la palliazione prolungata di uno schwannoma inoperabile in un cane



Le neoplasie mesenchimali, specie se hanno raggiunto una volumetria importante, rappresentano un serio problema clinico. Gli autori presentano un caso di schwannoma prescapolare inoperabile trattato con elettrochemioterapia eco-assistita in un cane. L'elettrochemioterapia ha potenziato l'efficacia dei farmaci antitumorali bleomicina e cisplatino, mentre l'ecografia ha permesso di evitare tronchi nervosi o di elettroporare focolai di necrosi od emorragici che potevano risultare in inadeguata permeabilizzazione del tessuto tumorale. Tale approccio è risultato nel controllo della neoplasia per tre anni.

Enrico Pierluigi Spugnini  
Med Vet Dipl.  
ACVIM (Oncology),  
Dipl. ECVIM-CA  
(Oncology)  
Libero  
professionista,  
Roma

Francesco Menicagli\*  
Med Vet  
ECOVET, Roma

Lucia De Lellis  
Med Vet  
Libero  
Professionista,  
Latina

## INTRODUZIONE

Le neoplasie delle regioni del collo e della spalla possono avere origine da diversi organi e tessuti (tiroide, ghiandole salivari, esofago, vasi e nervi, muscoli). Spesso queste lesioni vengono diagnosticate quando raggiungono dimensioni considerevoli, con sintomi che derivano dal coinvolgimento delle strutture circostanti.

Lo schwannoma è un tumore che origina dalle cellule di Schwann che contribuiscono a formare la guaina dei nervi e risulta spesso localizzato a livello del collo o degli arti. Lo schwannoma maligno fa parte di un più ampio gruppo di sarcomi dei tessuti definiti come tumori maligni delle guaine nervose periferiche (MPNST) noti anche come neurofibrosarcomi.<sup>1</sup>

Gli schwannomi localizzati a livello degli arti possono risultare in dolore cronico, zoppia o monoparesi.

La diagnosi si avvale di metodiche di imaging accompagnate da prelievi della lesione. In molti casi la chirurgia non rappresenta un'opzione terapeutica, causa le dimensioni della massa e il grado di infiltrazione dei tessuti circostanti e la relazione spaziale con organi adiacenti.

In questi casi, trattamenti terapeutici palliativi includono la radioterapia (RT)<sup>2</sup> e l'elettrochemioterapia (ECT), alla luce dei correnti orientamenti terapeutici in oncologia umana e veterinaria<sup>3,4</sup>.

Si descrive in questo articolo il trattamento di uno schwannoma inoperabile tramite elettrochemioterapia eco-assistita.

## CASO CLINICO

Un cane meticcio, di 27 kg di peso corporeo, maschio sterilizzato, di 12 anni veniva riferito alla nostra attenzione per la presenza di una voluminosa neoformazione, a crescita rapida, che interessava la regione prescapolare sinistra. La proprietaria lamentava un moderato

**Gli schwannomi sono tumori mesenchimali caratterizzati da aggressività locale e con basso tasso metastatico. Nel caso di schwannoma inoperabile è necessario ricorrere a terapie palliative, quali la radioterapia (terapia di elezione).**

\*Corresponding Author (francesco.menicagli@ecovet.eu)

Ricevuto: 25/06/2019 - Accettato: 14/07/2020



Figura 1 - Aspetto visivo della lesione.

**L'elettrochemioterapia è una metodica antitumorale che combina la somministrazione di farmaci chemioterapici con l'applicazione di impulsi elettrici permeabilizzanti che aumentano, in maniera semi selettiva, la captazione del farmaco da parte delle cellule tumorali.**

grado di zoppia a carico dell'arto anteriore sinistro. L'esame fisico rilevava la presenza di una massa occupante spazio a carico della regione prescapolare sinistra; la neof ormazione si presentava: adesa, non mobile e non dolente, di consistenza compatta e superficie irregolare. Il cane mostrava una moderata zoppia a carico dell'arto anteriore sinistro. (Fig. 1).

Il paziente veniva stadiato effettuando esami ematobiochimici completi, profilo coagulativo, esame delle urine, studio radiografico della regione toracica in triplice proiezione (LL dx, LL sx, VD). Le radiografie mostravano una parete toracica nella norma con posizionamento corretto, pattern interstiziale non strutturato, non si evidenziavano lesioni polmonari o mediastiniche, silhouette cardiaca nella norma, profilo del diaframma nella norma. L'esame ecografico della tumefazione evidenziava una massa occupante spazio con pseudoparete delimitante propria e margini lievemente irregolari, ecostruttura compatta e finemente disomogenea, definizione vascolare diffusa e aree di piccole dimensioni compatibili con necrosi tissutale. L'ecografia dei tessuti muscolari periferici

mostrava una iperecogenicità aspecifica di probabile origine infiammatoria. L'esame ecografico dell'addome, eseguito con il paziente in decubito laterale e previa tricotomia dell'area interessata, non ha evidenziato alterazioni parenchimatose (Fig. 2).

Le analisi ematobiochimiche risultavano entro il range fisiologico e le indagini di imaging non identificavano possibili localizzazioni secondarie della lesione prescapolare. Si procedeva pertanto ad effettuare prelievo bioptico ecoguidato, utilizzando un ago da biopsia Biopince® 16 gauge. L'esame istologico (colorazione ematossilina-eosina) riportava una diagnosi di schwannoma.

Allo scopo di poter scegliere la migliore opzione terapeutica per il paziente, veniva effettuato esame tomografico total body che evidenziava una massa di cm 12,3 lungo l'asse longitudinale in sede prescapolare che si infiltrava sotto l'osso scapolare (Fig. 3). L'estensione della massa precludeva una chirurgia che potesse risultare in exeresi completa della lesione neoplastica e che al tempo stesso preservasse la funzionalità dell'arto interessato<sup>5</sup>. Le opzioni terapeutiche proposte al proprietario erano radioterapia o ECT palliativa eco-assistita, ed il proprietario optava per la seconda modalità terapeutica sulla base di precedenti esperienze del nostro gruppo nonché della corrente letteratura veterinaria sull'argomento<sup>6,7,8,9,10,11</sup>.

Il paziente è stato trattato con tre sedute di ECT eco-assistita a tre settimane di distanza l'una dall'altra, previa premedicazione con butorfanolo e acepromazina seguita da sedazione con propofolo ad effetto.

Quindi veniva trattato con bleomicina (Bleoprim fiala 15 mg, Sanofi, Milano) endovena alla dose di 20 mg/m<sup>2</sup>, seguita da iniezione locale di cisplatino alla dose di 0,5 mg/ml fino a saturazione della lesione (dose media somministrata 10 ml pari a 5 mg)<sup>12</sup>.

Cinque minuti dopo la somministrazione di chemioterapico endovena, si procedeva con la preparazione chirurgica della regione da trattare ed il tumore veniva elettroporato mediante elettrodi infissionali veicolati con eco-assistenza. La massa veniva sottoposta a 5 ripetizioni di

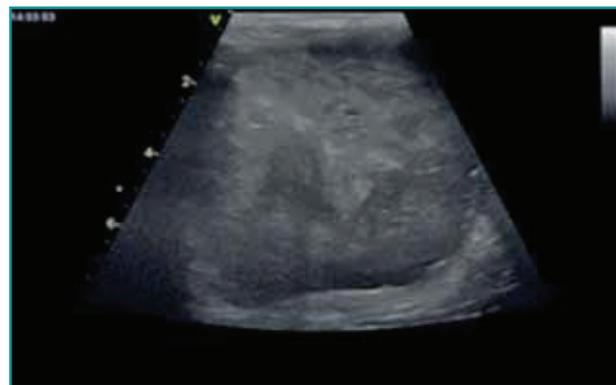


Figura 2 - Aspetto ecografico della lesione.

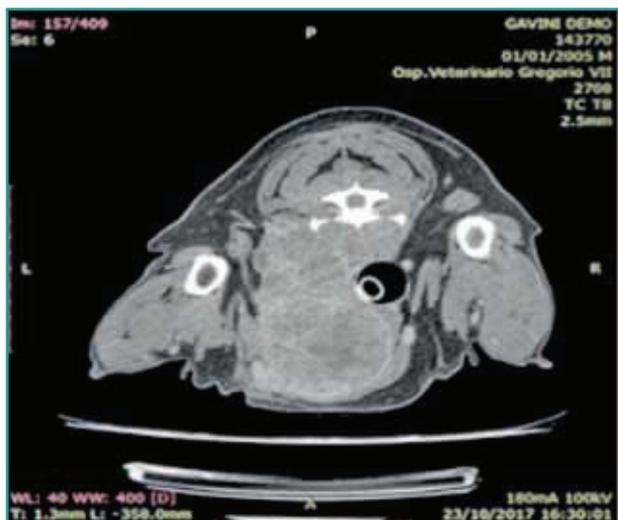


Figura 3 - Esame TC della regione della spalla.

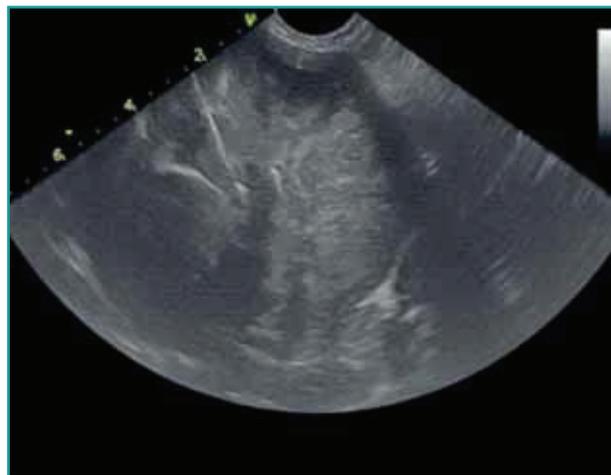


Figura 5 - Aspetto ecografico degli aghi-elettrodi nella lesione.



Figura 4 - Seduta si elettrochemioterapia ecoassistita in sedazione.

8 impulsi ad onda bifasica della durata di 50 + 50 microsecondi con 10 millisecondi di interpulso per un totale di 3.2 ms di durata utilizzando un apparecchio per ECT veterinaria (Onkodisruptor<sup>®</sup>, Biopulse Srl, Napoli, Italia). Il procedimento veniva ripetuto fino a copertura del volume tumorale<sup>13</sup> (Fig. 4), (Fig. 5).

Il ciclo di ECT risultava in una riduzione volumetrica pari al 40% della massa originaria, con miglioramento dell'andatura. Il trattamento veniva ripetuto con booster ogni due mesi quando il tumore mostrava segni di crescita. Il paziente è stato trattato per un totale di tre anni con

**Nel nostro paziente, l'associazione della guida ecografica ha permesso di evitare di danneggiare tronchi nervosi, di trattare aree necrotiche con pattern di conduzione elettrica subottimale e di monitorare la risposta dei tessuti neoplastici prima di ogni seduta di ECT.**

buona qualità della vita e continua ad essere seguito presso la nostra struttura. Il cane non ha mostrato alcun effetto collaterale o tossicità da ECT durante i cicli terapeutici ed ha evidenziato un chiaro miglioramento della sua qualità di vita. Al contempo, come riportato in letteratura, la combinazione non ha esacerbato la tossicità locale<sup>14</sup>.

## DISCUSSIONE

Gli schwannomi coinvolgono i seguenti distretti anatomici: testa, collo, arti, retroperitoneo e mediastino posteriore. La gestione degli schwannomi è prevalentemente chirurgica e consiste in un'ampia resezione chirurgica del tumore con un tentativo di identificare i fascicoli nervosi e l'escissione del gambo tumorale, e quindi prevenire le recidive preservando il nervo genitore. In caso di exeresi incompleta, RT ed ECT sono state usate con successo per aumentare le chance di controllo locale.

L'ECT è una metodica che combina la somministrazione di farmaci antitumorali per via sistemica e/o locale con la applicazione locale di impulsi elettrici permeabilizzanti aventi forma d'onda adeguata. Il razionale della ECT è intuitivo: tutti i farmaci antitumorali sono potenzialmente efficaci, a patto che raggiungano il loro sito d'azione (DNA o organelli citoplasmatici). Di conseguenza, appare evidente che il principale ostacolo per farmaci che hanno un bersaglio intracellulare è la membrana cellulare. L'applicazione di impulsi elettrici aventi adeguata forma d'onda induce la formazione di "pori" nella membrana citoplasmatica permettendo un flusso transmembranario di farmaci<sup>15</sup>. I due farmaci maggiormente potenziati dalla ECT sono la bleomicina (potenziata 700 volte) e il cisplatino (potenziato 4-8 volte) e pertanto

sono stati utilizzati in combinazione nel nostro paziente.

In conclusione, l'elettrochemioterapia eco assistita è una modalità terapeutica ben tollerata ed efficace per il controllo di lesioni profonde che non siano aggredibili chirurgicamente. È verosimile che, con lo sviluppo della tecnologia e con la realizzazione di farmaci specificatamente

dedicati (plasmidi, oligoantisense, piccole molecole proteiche), questa metodica si diffonderà ulteriormente in oncologia veterinaria.

## RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia l'Ospedale Veterinario Gregorio VII di Roma per l'esame TC del caso clinico.

### PUNTI CHIAVE

- Le attuali linee guida sui sarcomi dei tessuti molli evidenziano la necessità di affrontare queste neoplasie con terapie combinate. Ove inoperabili, la loro palliazione è ad oggi spesso limitata ai trattamenti radioterapici.
- La letteratura corrente degli ultimi anni ha evidenziato un numero crescente di lavori nei quali l'elettrochemioterapia (combinazione di chemioterapia sistemica o locale con impulsi elettrici permeabilizzanti) è stata usata con successo per il controllo locale dei sarcomi dei tessuti molli.
- In questo lavoro si presenta uno dei primi approcci combinati tra imaging ad alta definizione ed elettrochemioterapia, risultata nel controllo prolungato e pertanto, nella palliazione di uno schwannoma inoperabile. I vantaggi di questa strategia ed i suoi possibili sviluppi futuri sono discussi in questa pubblicazione.

## Long term palliation of an inoperable canine schwannoma by ultrasonography assisted electrochemotherapy

### Summary

*Mesenchymal tumors pose a significant clinical challenge, especially when they reach substantial volumes. The authors present a case of inoperable prescapular schwannoma treated with ultrasound assisted electrochemotherapy in a dog. Electrochemotherapy potentiated the efficacy of the antitumor drugs bleomycin and cisplatin, while ultrasonographic guidance allowed to spare major nerves or to avoid necrotic areas that might result in inadequate permeabilization of the neoplastic tissue. This approach resulted in control of the neoplasia for three years.*

### BIBLIOGRAFIA

1. Rapini RP, Bologna JL, Jorizzo JL. *Dermatology:2-Volume Set*. St. Louis: Mosby; 2007.
2. Hohenhaus AE, Kelsey JL, Haddad J, *et al.* Canine Cutaneous and Subcutaneous Soft Tissue Sarcoma: An Evidence-Based Review of Case Management. *Journal of the American Animal Hospital Association* 52(2):77-89, 2016.
3. Sadacharam M, Forde P, Soden DM, *et al.* Clinical application of Electrochemotherapy- an adjunct to surgery. In: Spugnini EP, Baldi A. *Electroporation in Laboratory and Clinical Investigations*. Nova Science NY, USA, pp 273-297, 2012.
4. Spugnini EP, Azzarito T, Fais S, *et al.* Electrochemotherapy as First Line Cancer Treatment: Experiences from Veterinary Medicine in Developing Novel Protocols. *Current Cancer Drug Targets* 16(1):43-52, 2016.
5. Van Stee L, Boston S, Teske E, *et al.* Compartmental resection of peripheral nerve tumours with limb preservation in 16 dogs (1995-2011). *The Veterinary Journal* 226:40-45, 2017.
6. Spugnini EP, Menicagli F, Pettoralì M, *et al.* Ultrasound guided electrochemotherapy for the treatment of a clear cell thymoma in a cat. *Open Veterinary Journal* 7(1):57-60, 2017.
7. Spugnini EP, Vincenzi B, Citro G, *et al.* Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely excised spontaneous canine sarcomas. *In Vivo* 21(5):819-22, 2007.
8. Spugnini EP, Citro G, D'Avino A, *et al.* Potential role of electrochemotherapy for the treatment of soft tissue sarcoma: first insights from preclinical studies in animals. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 40(2):159-63, 2008.
9. Spugnini EP, Citro G, Dotsinsky I, *et al.* Neuroblastoma in a cat: a rare neoplasm treated with electrochemotherapy. *The Veterinary Journal* 178(2):291-3, 2008.
10. Spugnini EP, Vincenzi B, Betti G, *et al.* Surgery and electrochemotherapy of a high-grade soft tissue sarcoma in a dog. *The Veterinary Record* 162(6):186-8, 2008.
11. Spugnini EP, Di Tosto G, Salemme S, P *et al.* Electrochemotherapy for the treatment of recurring aponeurotic fibromatosis in a dog. *Canadian Veterinary Journal* 54(6):606-9, 2013.
12. Spugnini EP, Baldi A. Electrochemotherapy in veterinary oncology: from rescue to first line therapy. *Methods in Molecular Biology* 1121:247-56, 2014.
13. Spugnini EP, Fais S, Azzarito T, *et al.* Novel Instruments for the Implementation of Electrochemotherapy Protocols: From Bench Side to Veterinary Clinic. *Journal of Cell Physiology* 232(3):490-495, 2017.
14. Spugnini EP, Vincenzi B, Amadio B, *et al.* Adjuvant electrochemotherapy with bleomycin and cisplatin combination for canine soft tissue sarcomas: A study of 30 cases. *Open Veterinary Journal* 9(1):88-93, 2019.
15. Spugnini EP, Arancia G, Porrello A, *et al.* Ultrastructural modifications of cell membranes induced by "electroporation" on melanoma xenografts. *Microscopy Research and Technique* 70(12):1041-50, 2007.