I PETS POSSONO SALVARCI LA VITA?

L'IMPORTANZA DEL MODELLO ANIMALE DI PATOLOGIA SPONTANEA IN ONCOLOGIA

Rossi G.

Dipartimento di Scienze Veterinarie – Università di Camerino

Che cosa è un modello animale di patologia spontanea?

"Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) (Rapporto tra bioetica e scienze veterinarie. *Ottobre 2000*)".

"Organismo vivente con un processo patologico trasmesso geneticamente, spontaneamente acquisito o indotto, che in uno o più aspetti ha stretta similitudine con lo stesso fenomeno che si verifica nell'uomo. I modelli animali offrono solo un'approssimazione della patologia umana e non possono riprodurre esattamente il processo patologico umano; contribuiscono però a far comprendere e ad approfondire i meccanismi , a individuare un trattamento farmacologico più specifico a trovare possibili modi di prevenzione "

Cane e Gatto presentano patologie oncologiche rapportabili all'uomo?

Gatto

Neoplasie mammarie
(adenocarcinoma mammario)
Neoplasie cutanee
(carcinoma squamocellulare)
(mastocitosi sistemica)
Neoplasie mesenchimali
(fibrosarcoma vaccinale)

Cane

Neoplasie mammarie
(ad.carc.mammario)
Neoplasie cutanee
(melanoma)
Neoplasie gastroenteriche
Neoplasie mesenchimali
(osteosarcoma)

Elenco destinato ad essere implementato!!

Esperienza personale:

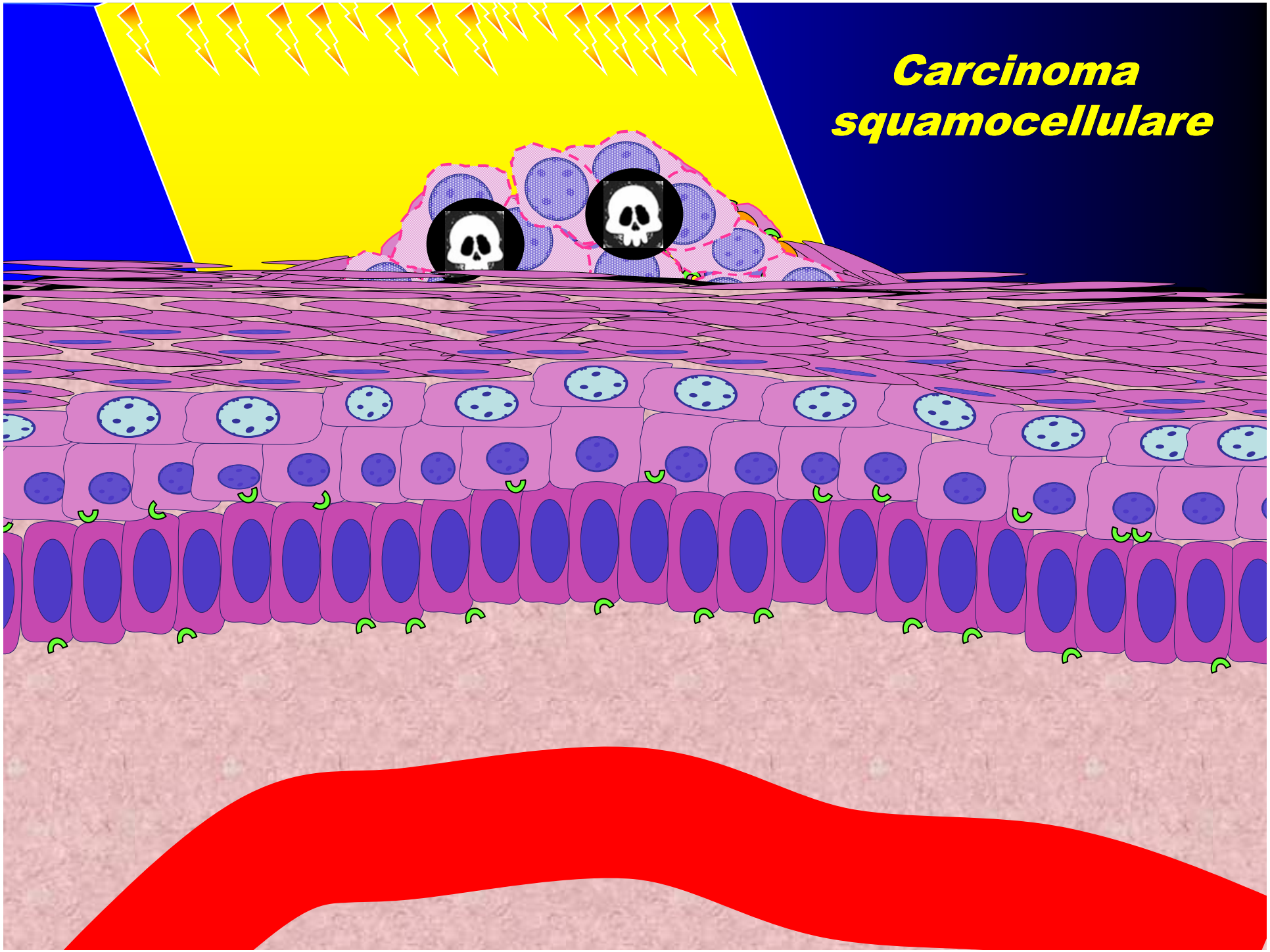
3 trials clinici su nuovi protocolli per:

A) Trattamento del CSC felino

B) Trattamento del mastocitoma felino in forma sistemica

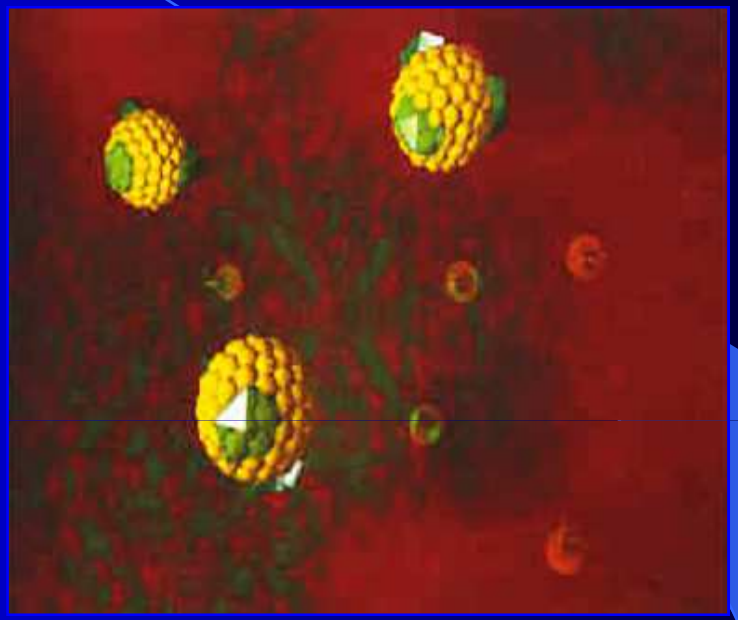
A) Trattamento del melanoma canino

A)Trattamento del CSC felino con *Photo Dinamic Therapy* tramite uso di Verteporfina (*Visudyne*®).


Carcinoma
squamocellulare

Verteporfina





VANTAGGI

- **Tempo di attesa per irradiazione laser: 15 minuti,**
- **Tempo di attesa per esposizione al sole: 2 giorni,**
- **Lunghezza d'onda di attivazione 689 nm = >profondità di penetrazione**
- **Alta specificità per Low-density lipoprotein (LDL)**

Gruppo di animali in studio

N° SOGGETTO	SEDE DELLE LESIONI	GRADO	STADIO
1	tartufo	III°	T3N0M0
2	palpebra	II°	T2N0M0
3	Tartufo	I°	T1N0M0
4	palpebra	II°	T2N0M0
5	tartufo	III°	T3N1MX
6	Palpebra e tartufo	II°	T2N0M0
7	orecchio	III°	T3N0M0
8	Tartufo	III°	T3N0M0
9	lingua	II°	T2N0M0
10	Regione periorbitale	IV°	T4N2MX
11	commess. dentarie	II°	T2N0M0
12	tartufo	I°	T1N0M0
13	Orecchio e tartufo	III°	T1N1M0
14	orecchio	III°	T3N0M0
15	tartufo	II°	T2N0M0
16	lingua	IV°	T4N2M1
17	tartufo	I°	T1N0M0
18	lingua	II°	T2N0M0
19	palpebra	I°	T1N0M0
20	tartufo	I°	T1N0M0
21	tartufo	II°	T2N0M0
22	tartufo	I°	T1N0M0
23	tartufo	II°	T2N0M0
24	reg. periorbitale	III°	T3N0M0
25	reg. periorbitale	I°	T1N0M0
26	orecchio e tartufo	III°	T3N0M0
27	orecchio e tartufo	II°	T2N0M0
28	palpebra	I°	T1N0M0
29	lingua	II°	T2N0M0
30	orecchio	I°	T1N0M0

Experimental design

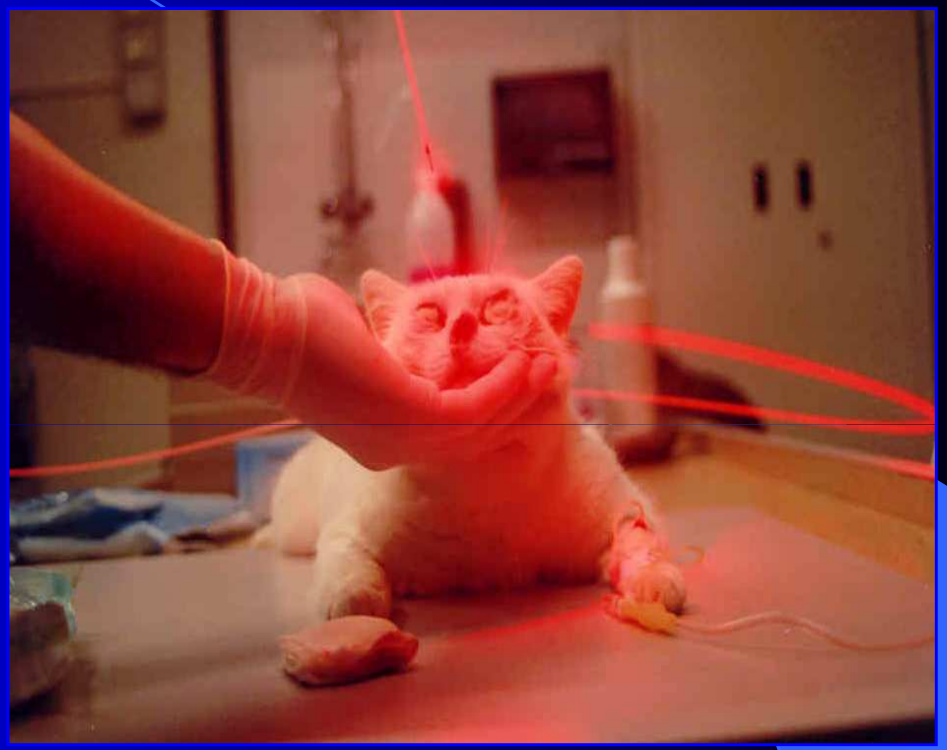
Time schedule

- **T/-1 : Enrollment after clinical evaluation (x-Ray, biopsy, staging and grading)**
- **T/0 : PDT alone or associate to surgical debulking by CO_2 laser**
- **T/1 : 45 days after T/0. Clinical check (x-Ray, biopsy, staging and grading)**
- **T/2 : 90 days after T/0. Clinical check (x-Ray, biopsy, staging and grading)**
- **T/3 : 180 days after T/0. Clinical check (x-Ray, biopsy, staging and grading)**
- **T/4 : 1 year after T/0. Clinical check (x-Ray, biopsy, staging and grading)**
- **T/5 : 2 years after T/0. Clinical check (x-Ray, biopsy, staging and grading)**
- **T/6 : 3 years after T/0. Clinical check (x-Ray, biopsy, staging and grading)**

Caso #1



T/-1



Durante l'esposizione al laser

Caso #1



2 giorni dopo la PDT



15 giorni dopo

Caso #1



30 giorni dopo



45 giorni dopo (T1)

Caso#1



T/2 - 90 giorni

Caso #1



T/4 (1 anno)



T/5 (3 anni)

Caso #2

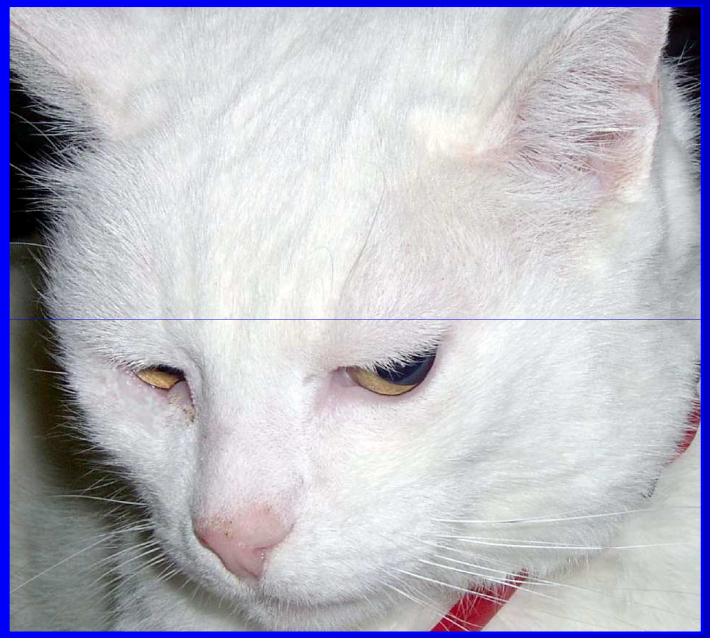


T/1 - 48h dopo trattamento

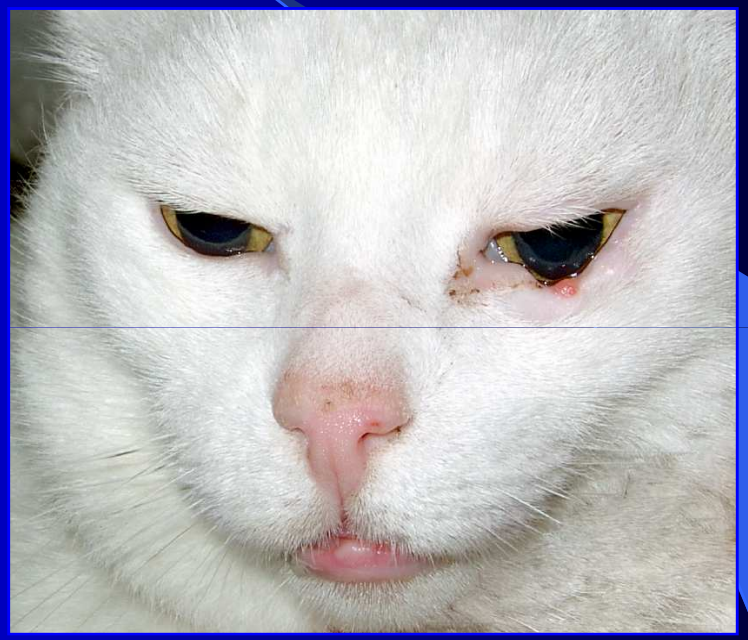


T/3 (180 giorni)

Caso #2

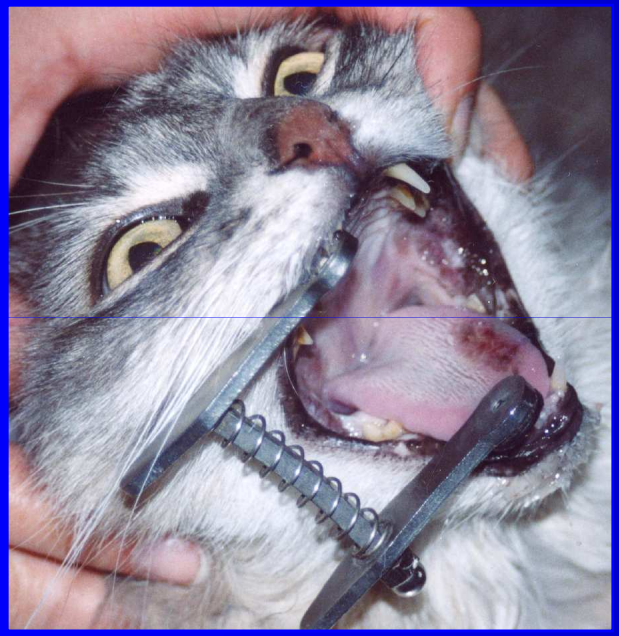


T/5 (2 anni)



T/6 (3 anni)

Caso #9

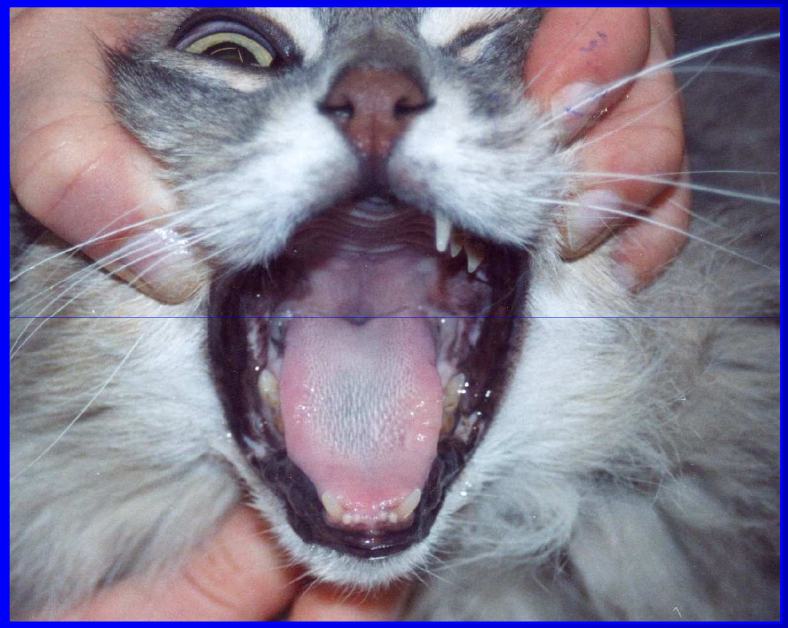


Prima del trattamento



48 h dopo trattamento

Caso #9



T/2 (90 gg)



T/4 (1 anno)

Risultati: Follow Up

Caso	Grado	Stadio	T/0	T/1 (45 gg)	T/2 (90 gg)	T/3 (180 gg)	T/4 (1 anno)	T/5 (2 anni)	T/6 (3 anni)
1	III°	T3N0M0	apr-02	giu-02	lug-02	ott-02	apr-03	apr-04	apr-05
2	II°	T2N0M0	apr-02	giu-02	lug-02	ott-02	apr-03	apr-04	apr-05
3	I°	T1N0M0	apr-02	giu-02	lug-02	ott-02	apr-03	apr-04	apr-05
4	II°	T2N0M0	feb-03	mar-03	mag-03	ago-03	feb-04	feb-05	
5	III°	T3N1MX	feb-03	mar-03					
6	II°	T2N0M0	feb-03	mar-03	mag-03	ago-03	feb-04	feb-05	
7	III°	T3N0M0	feb-03	mar-03	mag-03	ago-03	feb-04	feb-05	
8	III°	T3N0M0	feb-03	mar-03	mag-03	ago-03	feb-04	feb-05	
9	II°	T2N0M0	feb-03	mar-03	mag-03	ago-03	feb-04	feb-05	
10	IV°	T4N2MX	mar-04	apr-04					
11	II°	T2N0M0	feb-03	mar-03	mag-03	ago-03	feb-04	feb-05	
12	I°	T1N0M0	mar-04	apr-04	giu-04	set-04	feb-05		
13	III°	T3N1M0	mar-04	apr-04	giu-04	set-04	feb-05		
14	III°	T3N0M0	mar-04	apr-04	giu-04	set-04	feb-05		
15	II°	T2N0M0	lug-04	set-04	nov-04	gen-05			
16	IV°	T4N2M1	lug-04	set-04	nov-04	gen-05			
17	I°	T1N0M0	lug-04	set-04	nov-04	gen-05			
18	II°	T2N0M0	lug-04	set-04	nov-04	gen-05			
19	I°	T1N0M0	feb-05	mar-05	mag-05				
20	I°	T1N0M0	feb-05	mar-05	mag-05				
21	II°	T2N0M0	feb-05	mar-05	mag-05				
22	I°	T1N0M0	feb-05	mar-05	mag-05				
23	II°	T2N0M0	feb-05	mar-05	mag-05				
24	III°	T3N0M0	apr-05	giu-05					
25	I°	T1N0M0	apr-05	giu-05					
26	III°	T3N0M0	apr-05	giu-05					
27	II°	T2N0M0	apr-05	giu-05					
28	I°	T1N0M0	mag-05						
29	II°	T2N0M0	mag-05						
30	I°	T1N0M0	mag-05						

Relapses in yellow

Considerazioni

Correlation among types of Tx & effectiveness (% relapses)				
Tx	**Lesion site**	**% relapse**	**Period of time : Tx- Relapse**	**Author**
Surgical removal	Truffle	100%	7	Withrow 1990
Chemotherapy	Truffle	55%	12	Theon 1996
Radiotherapy	Truffle	47%	24	Theon 1995
PDT (others photosenzitizer)	Truffle	27%	17	McCaw 2000
PDT (Visudyne)	Truffle	2%	45	Rossi 2009

B)Trattamento del mastocitoma felino in forma sistemica con uso di *Imatinib mesylato*.

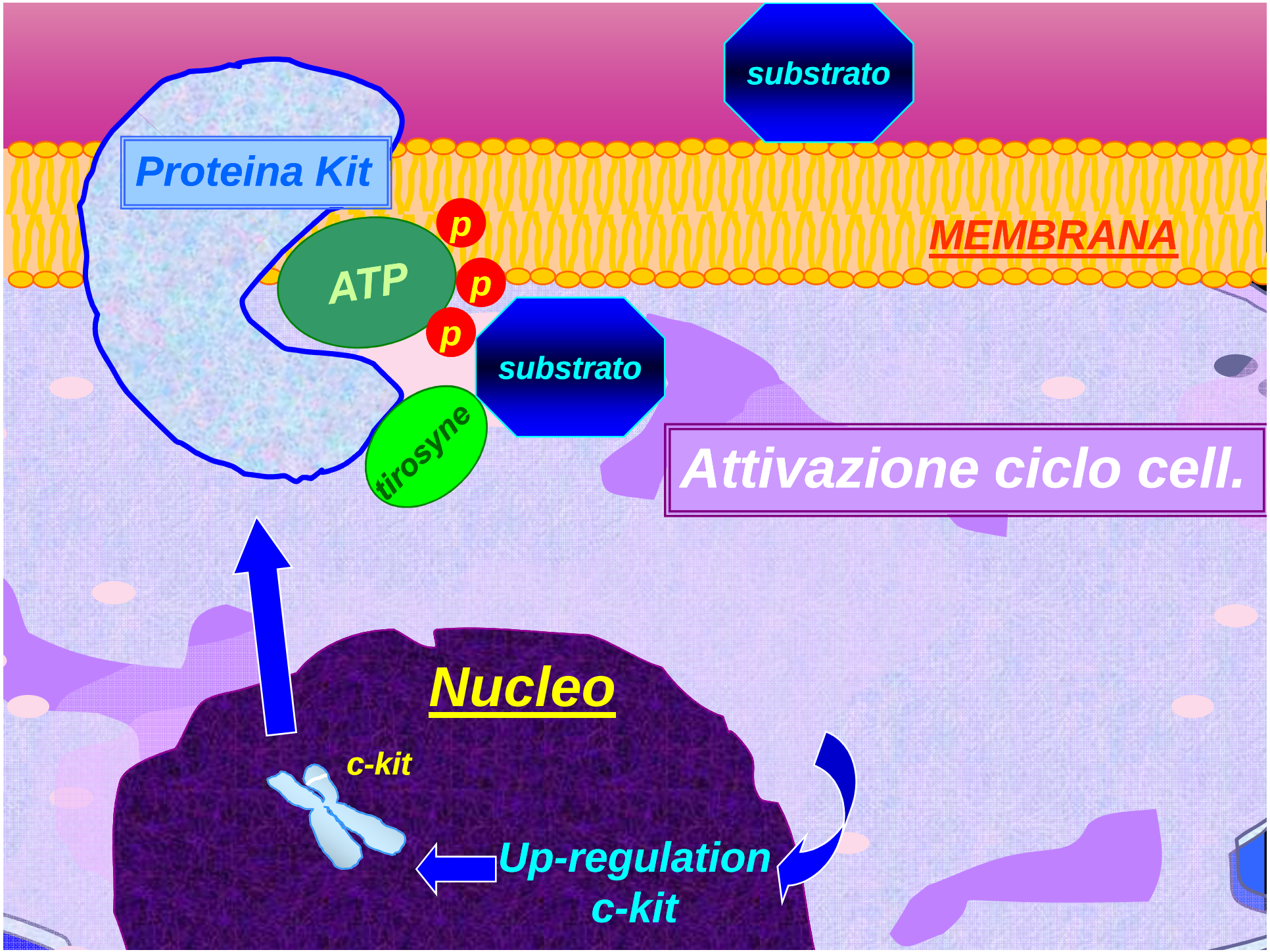


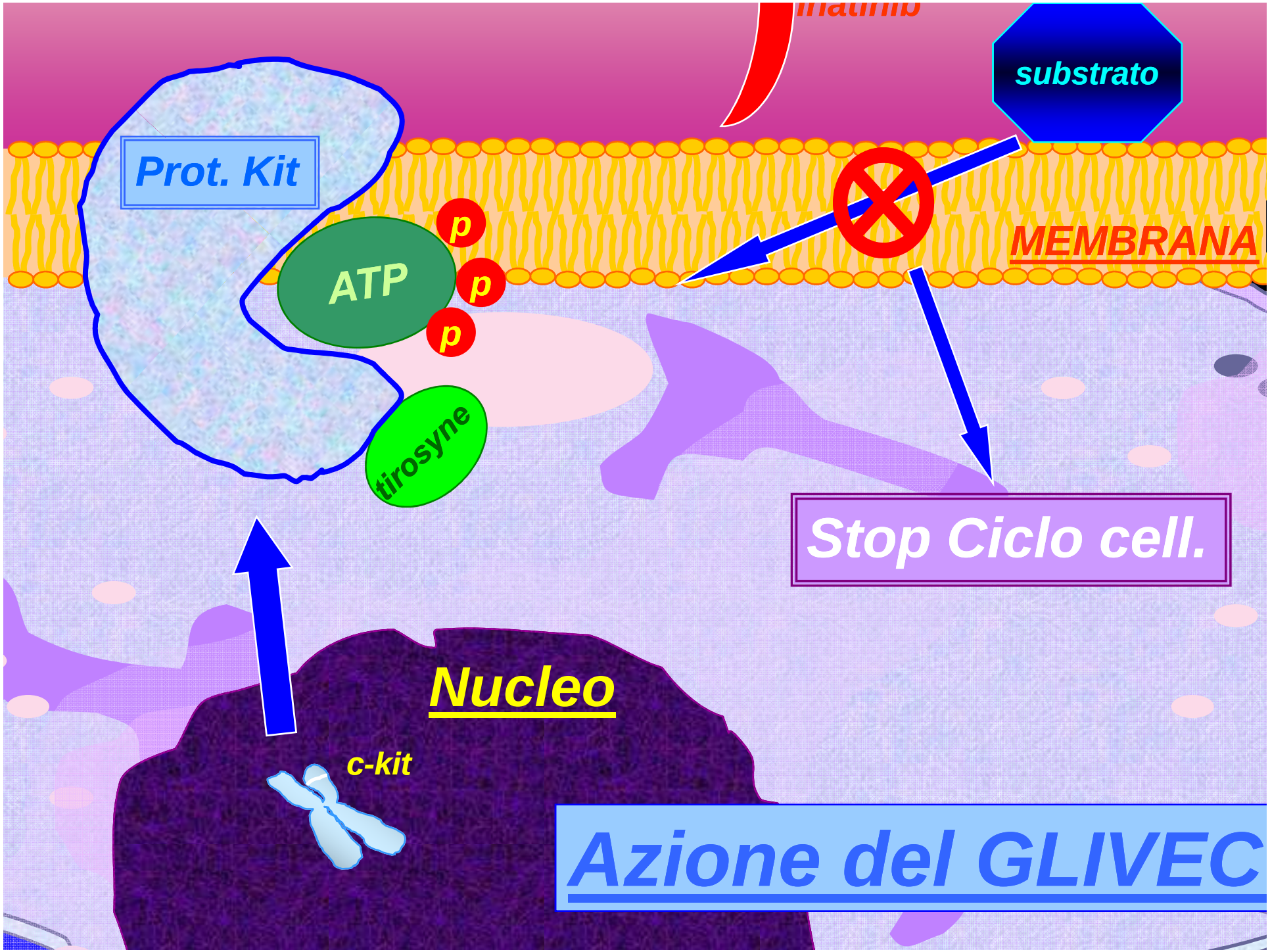
dell’uomo- mastocitoma
incipali punti in comune



SPERIMENTAZIONE

- **11 gatti affetti da mastocitoma multicentrico e con requisiti minimi per l'ingresso nel protocollo con Imatinib mesilato(Gleevec, Glivec) (mutazione del protoncogene c-kit, verificata con immunoistochimica - CD117).**


substrato
Proteina Kit
MEMBRANA
ATP
p
p
p
substrato
tirosyne
Attivazione ciclo cell.
Nucleo
c-kit
Up-regulation
c-kit

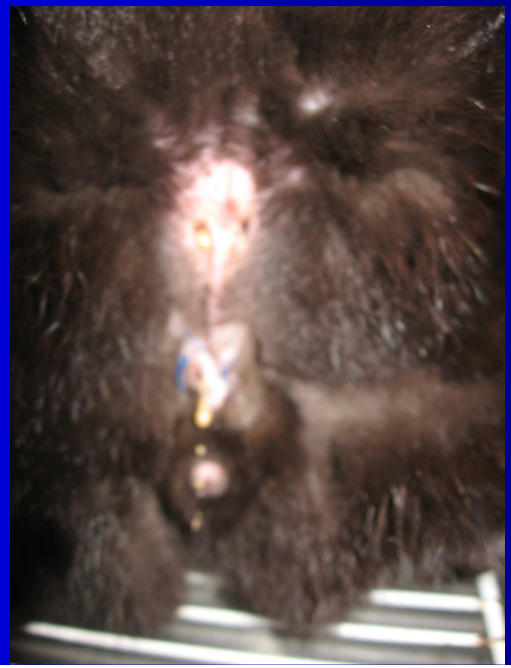

substrato
Prot. Kit
ATP
p
p
p
tirosyne
MEMBRANA
Stop Ciclo cell.
Nucleo
c-kit
Azione del GLIVEC

I GATTI











I GATTI-CASO ESEMPIO

Maya, sei anni, femmina

Anamnesi : emaciazione, perdita di peso progressiva, vomito con ematemesi, melena, accessi di forte prurito con autotraumatismo

Localizzazione tumore : Forma sistemica con interessamento cutaneo diffuso dalle evidenti ulcerazioni in area perineale, dorsale e addominale nonché sulla coda.
Interessamento poliviscerale.
Classificazione istologica e clinica: ***G2*** **T2N3M2**
- Fegato e milza positivi all'esame ecografico
- *Buffy coat* positivo
- Midollo positivo
- **CD117**; forte positività (oltre 90% delle cellule) con **pattern tipo III**



EVOLUZIONE CLINICA E ISTOLOGICA NEL CASO 1 “Maya”



T1 la gatta si presenta con un miglioramento delle lesioni che risultano meno pruriginose e meno essudative. Sono in parte scompase le lesioni ulcerative e al loro posto sono presenti aree nerastre con segni di ripitelizzazione e ricrescita del pelo



T2 Le lesioni non sono più eritematose e continua la crescita del pelo. residuale è un area alopecia localizzata a livello del mento

Risultati

Caso	T0	T1 (1 mese)				T2 (8 mesi)				T3 (12 mesi)			
	CD117	CD117	Ki67	C	TUNEL aspasi -3	CD117	Ki67	Caspasi -3	TUNEL	CD117	Ki67	Caspasi -3	TUNEL
Maja	P III	P II	2	2	3	P I	1	1	1	P I	0	1	1
Nuvola	P II	P I	1	1	2	P 0	0	0	0	P 0	0	0	0
Odino	P I	P 0	0	0	3	P 0	0	0	0	P 0	0	0	0
Simba	P III	P II	1	2	2	--	--	--	--	--	--	--	--
Romeo	P III	P II	2	1	3	P I	1	0	1	P I	1	1	0

C) Trattamento del melanoma canino con terapia a base di ADI-Peg

Prime osservazioni in vitro

Sulla membrana delle cellule→

ASS = *Arginina succinil Sintetasi*

ASL = *Arginina succinil Iyasi*

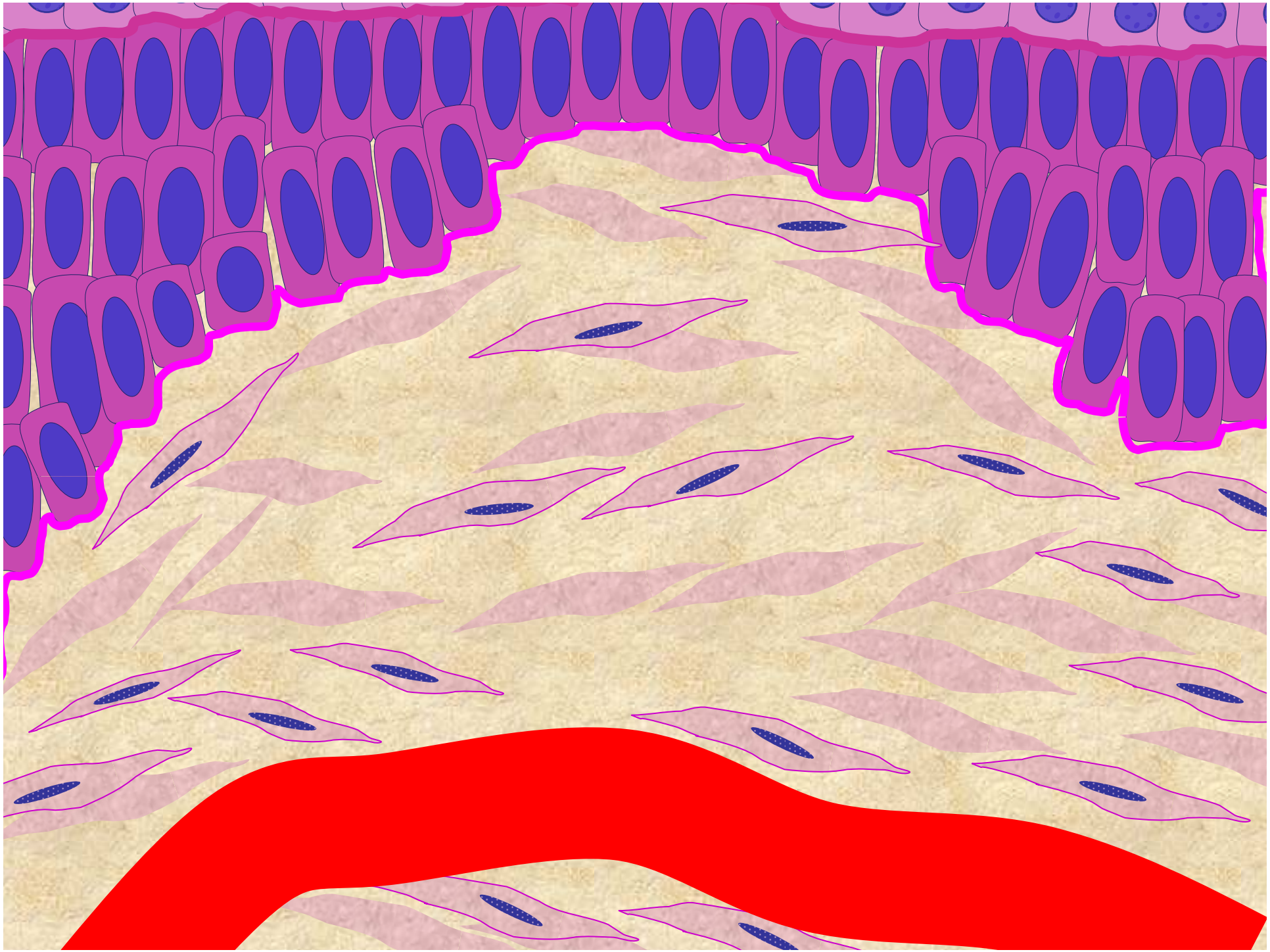
I due enzimi, in successione, determinano la sintesi di Arginina a partire dalla citrullina, derivante dal ciclo dell'urea, secondo lo schema

Citrullina → ASS → ASL → Arginina

Prime osservazioni in vitro

Alcune linee cellulari neoplastiche (Melanoma, carcinoma epatico, prostatico) perdono totalmente gli enzimi ASS e ASL, divenendo totalmente dipendenti dalla quota esogena di Arginina.

Due Mycoplasmi → *M. hominis* e *M. arginini*, sono capaci di produrre in vitro un enzima – Arginina Deiminasi – capace di degradare l 'arginina esogena.



Osservazioni in vivo

10 cani con melanoma maligno:

6 → melanoma orale (1 stadio I, 1 stadio II, 2 stadio III, 2 stadio IV)

4 → melanoma digitale (2 stadio I, 1 stadio II, 1 stadio III)

4 gatti con melanoma maligno:

3 → melanoma orale (2 stadio I, 1 stadio II)

1 → melanoma sovrascapolare (stadio II)

Tempistica e Follow-Up

Proprietario | Animale: | Numero di registro:

Tempo		Attività			Esami
T	Data		Si	No	
T-1	27.04.05	Fotografia		X	Anamnesi dettagliata: Anoressia, il gatto si alimenta solo con alimenti liquidi
		Escissione chirurgica	X		
T0		Fotografia			Referto istologico: Melanoma di tipo cellula fusata
		Consenso informato	X		Esami ematochimici: HCT Normale
	14.05.05	Avvio terapia	X		Crea 1,1 / Bun 45 / ALT 68 / AST 18 / ALKP 160
T1		Effetti collaterali		X	Tipo di effetti collaterali:
		Necessario ripetere terapia?			
T2		Effetti collaterali			Tipo di effetti collaterali:
		Fotografia	X		Esame clinico: Apparentemente rimane come residuo del punto
		Rx			Desc. sito di inoculo: di iniezione
					Desc. sito di chirurgia:
					Desc. Metastasi:

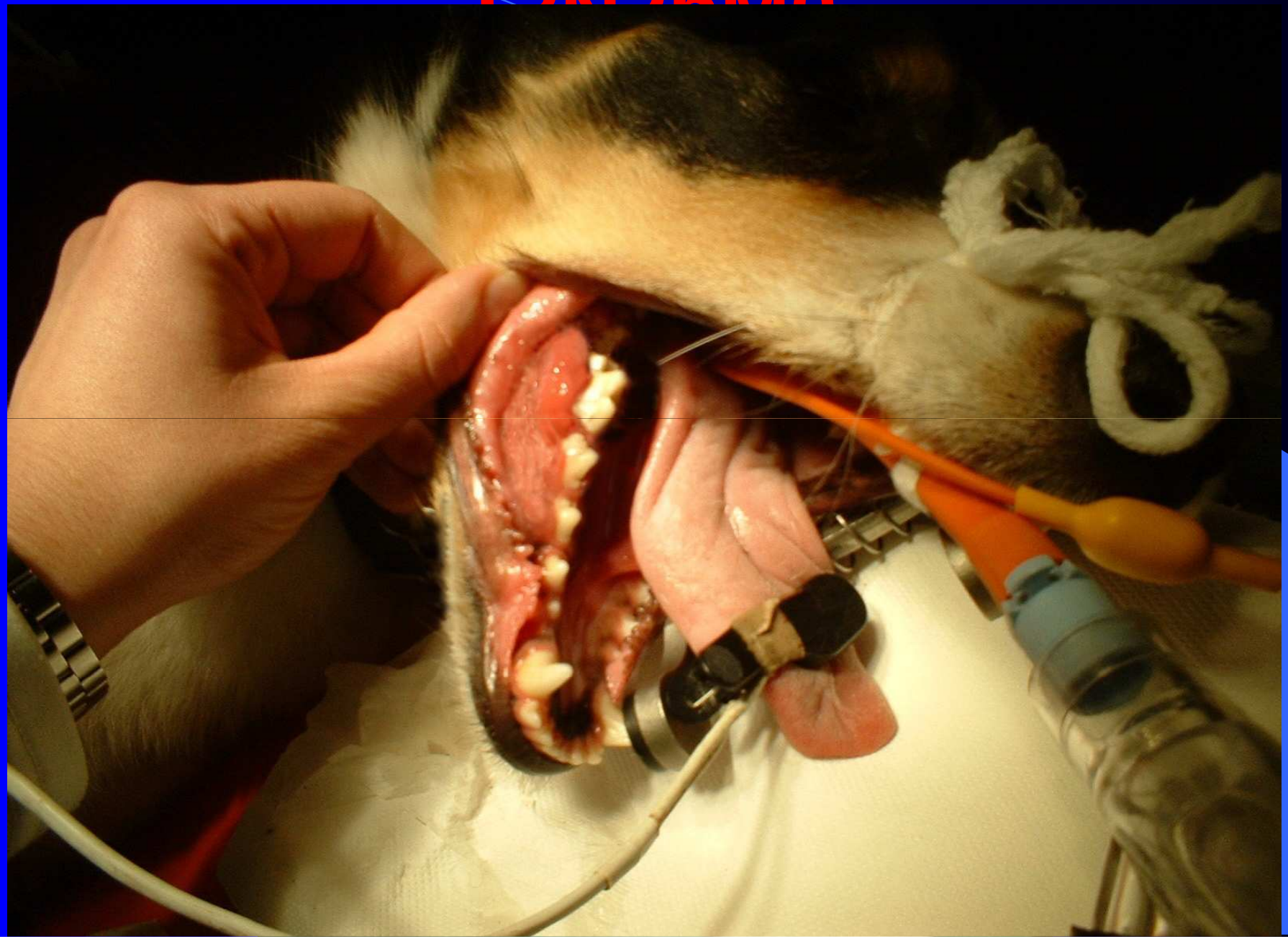
Tesista: Alberto Cardi (albiterdraco@hotmail.com)
Referente: Dr. Giacomo Rossi (giacomo.rossi@unicam.it)

Caso 2 – Stadio II: T2N0M0





Caso 3 – Stadio III: T3N2bM0



Caso 7- StadioII:T2N0M0



Risultati

10 cani con melanoma maligno: 70% no recidive

Orale

1 stadio I → remissione (follow-up, 19 mesi)
1 stadio II → remissione (follow-up, 22 mesi)
2 stadio III → 1 stabilizzazione (follow-up, 15 mesi),
1 decesso (follow-up, 2 settimane)
2 stadio IV → 2 decessi (follow-up 3 settimane e un mese→ carc prostatico!)

Digitale

2 stadio I → remissione (follow-up, 18 e 36 mesi)
1 stadio II → remissione (follow-up, 14 mesi)
1 stadio III→ remissione (follow-up, 28 mesi)


Grazie per l’attenzione