

ADENOCARCINOMA PANCREATICO ESOCRINO FELINO: APPROCCIO TERAPEUTICO MULTIMODALE E RUOLO DEL TOCERANIB FOSFATO NELLA GESTIONE CLINICA DELLA NEOPLASIA

Bondioli Carlotta

INTRODUZIONE

Il pancreas è un organo vitale e complesso, caratterizzato da una duplice funzionalità sia esocrina che endocrina che lo rende il fulcro in cui la digestione e il metabolismo sistemico convergono armonicamente. Questa ghiandola anficrina è suscettibile a processi neoplastici eterogenei. Sebbene i tumori neuroendocrini (come insulinomi, glucagonomi e somatostinomi) siano ampiamente descritti seppur rari, le neoplasie del pancreas esocrino rappresentano una sfida clinica ancora più complessa e drammatica per la medicina felina.

L'adenocarcinoma pancreatico esocrino è una neoplasia maligna estremamente rara nel gatto, con un'incidenza stimata ad appena lo 0,5% di tutti i tumori felini. Nonostante la sua rarità, esso desta un enorme interesse scientifico a causa del suo comportamento biologico marcatamente aggressivo, contraddistinto da una crescita infiltrativa locale rapida, da un elevato indice metastatico precoce e da una prognosi che storicamente definita infausta.

Uno dei principali ostacoli nella gestione clinica di questa patologia è la tardività diagnostica. I gatti affetti, prevalentemente soggetti geriatrici, presentano una sintomatologia clinica del tutto aspecifica e sfumata, spesso mascherata o sovrapposta a frequenti comorbidità sistemiche tipiche dell'età avanzata. La letteratura scientifica ad oggi disponibile è estremamente frammentaria, limitandosi per lo più a case report isolati o a studi retrospettivi condotti su casistiche numericamente ridotte. Di conseguenza, la comunità medico-veterinaria soffre della mancanza di protocolli standardizzati e uniformemente accettati, sia per l'inquadramento diagnostico che per la pianificazione terapeutica successiva.

Attualmente, le opzioni di trattamento descritte comprendono la resezione chirurgica, i regimi chemioterapici citotossici convenzionali e, recentemente, l'introduzione di terapie a bersaglio molecolare. Il presente elaborato si propone di colmare parte di questo vuoto conoscitivo attraverso l'analisi retrospettiva dettagliata di due casi clinici gestiti con strategie terapeutiche differenziate.

Il primo paziente è stato trattato mediante escissione chirurgica seguita da terapia mirata con l'inibitore tirosinchinasico (TKI) toceranib fosfato in monoterapia. Il secondo paziente, dopo una pancreasectomia parziale, è stato sottoposto ad un protocollo multimodale e sequenziale, caratterizzato da una fase di chemioterapia citotossica d'attacco in regime alternato (doxorubicina e carboplatino) seguita da una terapia metronomica multifarmaco (toceranib fosfato, ciclofosfamide e talidomide) volta a massimizzare l'effetto antiangiogenetico. In entrambi i casi, i tempi di sopravvivenza hanno superato in modo eccezionale le mediane riportate in letteratura, dimostrando il valore fondamentale della personalizzazione terapeutica.

Infine, l'opera si sviluppa sotto l'egida dell'oncologia comparata, un ambito traslazionale di crescente importanza. Le profonde analogie biologiche e comportamentali tra l'adenocarcinoma pancreatico esocrino del gatto e il carcinoma pancreatico umano (una delle neoplasie più letali e chemioresistenti della medicina umana) elevano la specie felina al ruolo di modello spontaneo ideale. Lo studio di

queste risposte terapeutiche nel gatto può dunque offrire spunti preziosi per l'innovazione farmacologica in ambito biomedico comparato.

STATO DELL'ARTE

Il pancreas si sviluppa durante l'organogenesi a partire da tre gemme (una dorsale e due ventrali) che si fondono nel mesoduodeno. Nel gatto persiste costantemente il dotto escretore principale (dotto di Wirsung), il quale sbocca nella papilla duodenale maggiore in stretta vicinanza o fusione con il coledoco, mentre il dotto accessorio (di Santorini) è assente nella maggior parte dei soggetti (presente solo nel 20%). Questa peculiarità anatomica di stretta vicinanza al dotto biliare comune spiega perché le masse a carico della testa del pancreas causino precocemente ittero ostruttivo e colestasi extraepatica.

Dal punto di vista istologico, la componente esocrina costituisce circa l'85-90% della massa d'organo ed è strutturata come una ghiandola acinosa composta di tipo sieroso. Le cellule acinose sono ricche di granuli di zimogeno contenenti proenzimi inattivi. Le cellule duttali secernono invece una soluzione alcalina ricca di bicarbonato. La componente endocrina (10-15%) è organizzata nelle isole di Langerhans, disperse tra gli acini e costituite da cellule alpha, beta, delta e PP; deputate alla produzione di diversi ormoni.

Vista l'eterogeneità della sua struttura istologica, il pancreas può essere sede di diverse neoplasie. I tumori esocrini si differenziano nettamente dai tumori neuroendocrini, i quali determinano sindromi paraneoplastiche e disordini metabolici legati all'ipersecrezione ormonale incontrollata.

I tumori del pancreas esocrino seguono la classificazione ufficiale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Si dividono principalmente in:

- Tumori primari epiteliali: comprendono l'adenoma duttale o acinare (benigni e rari), l'adenocarcinoma duttale (la forma istologica più frequente, caratterizzata da piccoli o grandi tubuli), l'adenocarcinoma acinare e il carcinoma anaplastico.
- Tumori primari non epiteliali (mesenchimali): entità estremamente rare, quali fibrosarcomi, emangiosarcomi e tumori maligni della guaina dei nervi periferici (PNST).
- Tumori secondari o metastatici: lesioni che colpiscono il pancreas per contiguità o via ematica, derivanti da linfoma alimentare, carcinomi mammari, tiroidei o gastroenterici.

L'eziopatogenesi dell'adenocarcinoma esocrino felino rimane ad oggi sconosciuta. Tra i fattori predisponenti ipotizzati vi sono l'infiammazione cronica, la predisposizione genetica, l'esposizione a sostanze tossiche o a determinati farmaci e alterazioni metaboliche come il diabete mellito. Nel gatto, la relazione causale con il diabete mellito è complessa e bidirezionale: non è stato ancora chiarito se lo stato iperglicemico funga da promotore oncogenico o se sia la distruzione fisica del parenchima insulare da parte della massa tumorale infiltrante a indurre il diabete secondario.

L'adenocarcinoma pancreatico del gatto possiede un comportamento biologico marcatamente infiltrativo ed esibisce un tropismo aggressivo verso le strutture vascolari e i tessuti limitrofi. La diffusione metastatica è precoce e massiva. Le vie di disseminazione privilegiate sono la via linfatica locale (linfonodi pancreatico-duodenali, epatici, splenici e mesenterici), la via ematica portale (con localizzazione epatica diretta) e la via transperitoneale (carcinomatosi peritoneale). I siti di localizzazione secondaria più frequenti includono fegato, peritoneo, milza, stomaco, omento e piccolo intestino.

La sintomatologia clinica è subdola e aspecifica. I segni clinici più frequentemente riportati includono: anoressia o iporessia persistente, abbattimento del sensorio, vomito cronico e progressivo calo ponderale fino a stati di cachessia neoplastica. Dolore addominale focale, localizzato in ipocondrio destro o addome craniale, ittero ostruttivo (colestasi extraepatica causata dalla compressione neoplastica del dotto biliare comune).

La diagnosi clinica dell'adenocarcinoma pancreatico richiede un approccio multimodale e rigoroso: esami di laboratorio: l'esame emocromocitometrico mostra frequentemente leucocitosi neutrofilica; il profilo biochimico invece evidenzia spesso un marcato innalzamento degli enzimi epatici (ALT, AST, ALP, GGT) e della bilirubina totale, indicativi sia di infiltrazione/metastatizzazione epatica che di ostruzione biliare extraepatica. L'innalzamento di amilasi e lipasi è incostante e spesso legato a processi infiammatori concomitanti (pancreatite peri-tumorale).

Diagnostica per immagini: l'imaging ecografico addominale rappresenta una metodica di primo livello fondamentale, in grado di evidenziare alterazioni della morfologia dell'organo, aree ipoecogene disomogenee, nodularità o lesioni d'aspetto cistico, oltre all'eventuale presenza di linfoadenomegalia regionale e versamento. La Tomografia Computerizzata (TC) addominale e toracica rappresenta tuttavia il gold standard, essenziale per la pianificazione chirurgica, in quanto permette di definire i rapporti con i grossi vasi addominali (es. vena porta), escludere l'infiltrazione vascolare radicale e mappare le micrometastasi polmonari o linfonodali.

La diagnosi definitiva però avviene solo tramite esame istopatologico eseguito su campionamenti biotici ottenuti in corso di laparotomia esplorativa o laparoscopia.

Le opzioni terapeutiche standard per l'adenocarcinoma pancreatico esocrino in medicina felina sono storicamente limitate e gravate da scarsi successi a lungo termine. La chirurgia (pancreasectomia parziale) rappresenta l'unico trattamento potenzialmente eradicante o citoreducente efficace, ma è applicabile solo a masse localizzate (tipicamente al lobo sinistro) ed esenti da metastasi macroscopiche diffuse. La fragilità del tessuto pancreatico felino espone l'animale a gravissime complicanze post-operatorie, quali pancreatite acuta fatale o diabete mellito iatrogeno transitorio/permanente.

La chemioterapia citotossica tradizionale si basa sull'uso di molecole analoghe a quelle umane: Gemcitabina: analogo nucleosidico somministrato per via endovenosa, che agisce inibendo la sintesi del DNA. Utilizzato in monoterapia o in combinazione, ha dimostrato un modesto controllo della malattia. Carboplatino e Doxorubicina: farmaci utilizzati in protocolli combinati o alternati per indurre l'apoptosi cellulare e superare i meccanismi di chemioresistenza intrinseci del tumore.

La vera innovazione terapeutica è rappresentata però dall'introduzione degli Inibitori delle Tirosin-Chinasi (TKI), in particolare il toceranib fosfato. Il toceranib è un inibitore multibersaglio che blocca selettivamente i recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR), del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR) e il recettore c-KIT. Esso agisce con un duplice meccanismo: un'azione antiproliferativa diretta sulle cellule tumorali che esprimono tali recettori e, contemporaneamente, bloccando l'angiogenesi neoplastica, privando il tumore del supporto vascolare necessario per la crescita e la metastatizzazione.

STUDIO RETROSPETTIVO: DESCRIZIONE DI DUE CASI CLINICI DI ADENOCARCINOMA PANCREATICO ESOCRINO

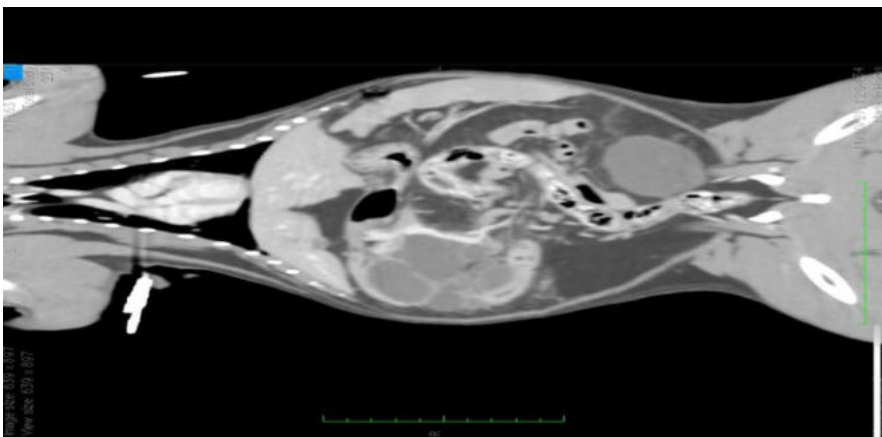
La parte sperimentale dell'elaborato di tesi si è focalizzata sulla gestione clinica e sull'evoluzione terapeutica personalizzata di due gatti di proprietà affetti da adenocarcinoma pancreatico esocrino primario, diagnosticati e trattati presso strutture oncologiche specializzate.

CASO CLINICO 1

Il primo paziente era una gatta europea, femmina sterilizzata a pelo lungo di 5 anni di età. L'animale è stato condotto a visita specialistica a causa di un quadro clinico cronico e progressivo caratterizzato da anoressia parziale, vomito intermittente non correlato ai pasti e un marcato dimagrimento. Alla palpazione addominale profonda, il paziente mostrava una marcata algia localizzata a livello dell'addome craniale destro, associata alla sensazione di una struttura nodulare profonda e mal definita.

Il paziente è stato sottoposto ad un profilo ematobiochimico completo. L'emocromo ha evidenziato una leucocitosi neutrofila moderata compatibile con un processo flogistico attivo. Il profilo biochimico ha rivelato un significativo aumento della lipasi pancreatica specifica felina e degli indici di infiammazione.

L'ecografia addominale ha confermato la presenza di una massa disomogenea, ipoecogena, localizzata in corrispondenza del lobo pancreatico destro. La massa presentava al suo interno aree anecogene multiple riferibili a fenomeni di necrosi centrale o formazioni cistiche peri-tumorali. Si riscontrava inoltre una linfadenomegalia reattiva dei linfonodi pancreatico-duodenali. Al fine di escludere la presenza di metastasi a distanza e meglio valutare i rapporti della lesione, è stata eseguita una Tomografia Computerizzata (TC) total body con mezzo di contrasto. L'esame TC ha confermato la localizzazione della massa (6x6x4 cm) a livello del lobo destro del pancreas (fig.1), evidenziando un intimo contatto con la parete duodenale e con la vena porta, senza tuttavia segni macroscopici di invasione della tonaca vascolare o trombosi neoplastica.



In considerazione della localizzazione e dell'assenza di metastasi a distanza, il paziente è stato sottoposto a intervento di laparotomia esplorativa d'urgenza. All'esplorazione chirurgica, la massa coinvolgeva estesamente il lobo pancreatico destro, mostrando aderenze fibrose con il mesoduodeno. A causa della complessa localizzazione anatomica e della vicinanza anatomica alle strutture vascolari maggiori e alla papilla duodenale, non è stato possibile eseguire una resezione chirurgica con margini ampiamente puliti. Si è proceduto dunque con una escissione chirurgica citoriduttiva, liberando le strutture adiacenti e rimuovendo la porzione macroscopica principale della neoplasia associando curettage e omentalizzazione delle strutture cistiche (fig.2).

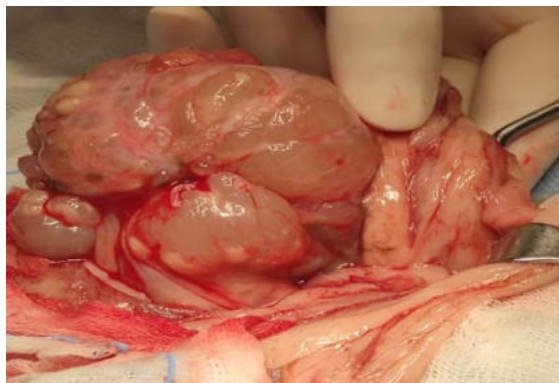


Fig.2: lesione multicistica a carico del lobo pancreatico destro (Ospedale universitario Didattico di Perugia).

I campioni tissutali sono stati inviati per la conferma istopatologica, che ha emesso diagnosi definitiva di *adenocarcinoma duttale pancreatico infiltrativo* (fig.3).

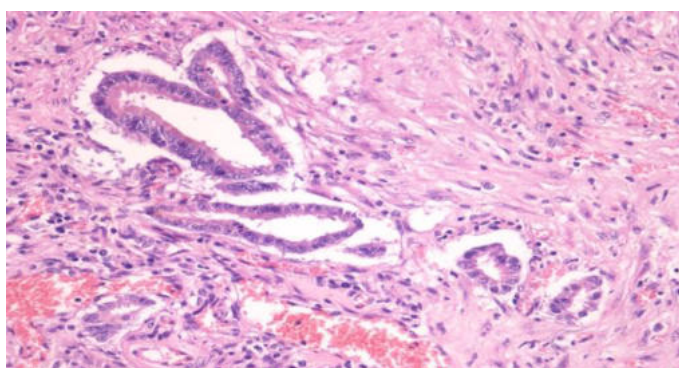


Fig.3 Istologico compatibile con adenocarcinoma pancreatico esocrino, ematossilina-eosina 40x (Dipartimento di Medicina Veterinaria di Perugia).

A causa del temperamento estremamente aggressivo e non manipolabile del gatto, e in accordo con i proprietari, è stata esclusa la possibilità di ospedalizzazioni frequenti per la somministrazione di protocolli chemioterapici citotossici per via endovenosa, che avrebbero indotto un distress insostenibile nell'animale. Si è optato pertanto per una terapia target interamente domiciliare a base di **toceranib fosfato** (Palladia) in monoterapia, somministrato per via orale al dosaggio di 2,5 mg/kg nei giorni di lunedì, mercoledì e venerdì.

Il decorso post-operatorio iniziale è stato complesso. Nelle settimane immediatamente successive all'intervento e prima ancora dell'inizio del protocollo chemioterapico, il gatto ha sviluppato una recidiva locale precoce e aggressiva, caratterizzata dallo sviluppo continuo di cisti pancreatiche fluide reattive di grandi dimensioni a livello del sito chirurgico. Queste raccolte cistiche esercitavano un severo effetto massa sullo stomaco e sul duodeno, provocando crisi di vomito incoercibile, rigurgito e anoressia totale. Per gestire questa complicanza e consentire la prosecuzione della terapia orale, è stato necessario impostare un protocollo di drenaggio periodico eco-guidato: il paziente è stato

sottoposto a ripetute centesi evacuative terapeutiche delle cisti pancreatiche (eseguite inizialmente a cadenza mensile, e successivamente stabilizzatesi a intervalli di 4-6 mesi). Le centesi hanno consentito l'immediata remissione dei sintomi.

Il monitoraggio clinico ed emato-biochimico è stato eseguito rigorosamente a cadenza mensile, focalizzandosi sul controllo dell'emocromo e dei parametri di funzionalità renale (BUN, creatinina e SDMA). A 3 mesi dall'inizio del trattamento con toceranib, il gatto ha sviluppato una marcata leucopenia e neutropenia di grado III, che ha richiesto una sospensione temporanea del farmaco per 2 settimane e una successiva riduzione posologica del 15% (stabilizzata a circa 2,1 mg/kg). L'aggiustamento del dosaggio ha permesso la regressione degli effetti collaterali e una stabilizzazione clinica prolungata del paziente.

Nonostante la natura palliativa della chirurgia, la persistenza di malattia macroscopica residua e la recidiva cistica precoce, il toceranib fosfato ha indotto una prolungata stabilizzazione della malattia neoplastica. Il gatto ha mantenuto un'eccellente qualità di vita domiciliare, riprendendo il suo peso corporeo e manifestando un appetito normale. Il tempo di sopravvivenza complessivo di questo paziente è stato di circa **4 anni dalla diagnosi iniziale (~1460 giorni)**. L'animale è stato sottoposto ad eutanasia compassionevole a causa dell'aggravamento della condizione clinica nelle 2-3 settimane antecedenti e della mancata risposta alla terapia.

CASO CLINICO 2

Il secondo paziente era un gatto europeo, maschio castrato, di 11 anni d'età. Il gatto veniva riferito per una storia clinica di letargia progressiva e dimagrimento moderato insorti da circa un mese. All'anamnesi remota, il soggetto era affetto da ipertiroidismo felino concomitante, diagnosticato un anno prima e mantenuto in compenso terapeutico mediante la somministrazione quotidiana di metimazolo. All'esame clinico non si apprezzavano masse palpabili macroscopicamente, né algia addominale focale.

Gli esami biochimici d'ingresso mostravano lievi alterazioni aspecifiche: ipercolesterolemia (223

mg/dl), incremento degli enzimi epatici AST (218 u/l) e ALT (341 u/l), aumento della creatinichinasi (CK 1339,69 u/l). I livelli sierici di tiroxina libera (fT4) erano nel range di normalità, confermando la stabilità della patologia endocrina.

L'esame ecografico dell'addome rivelava la presenza di una lesione nodulare solitaria, ben circoscritta, ipoecogena e nodulare, del diametro di 1,8 cm, situata a carico del lobo pancreatico sinistro.

Il paziente è stato così sottoposto a stadiazione avanzata mediante Tomografia Computerizzata (TC) di torace e addome. L'esame TC ha confermato la presenza della massa isolata nel lobo sinistro, definendola come una lesione a margini netti, priva di infiltrazione dei grossi vasi arteriosi o venosi adiacenti e senza alcuna evidenza di linfadenopatia o di localizzazioni metastatiche polmonari ed epatiche.

Presentando una neoplasia localizzata nel lobo sinistro e anatomicamente favorevole all'exeresi, il gatto è stato sottoposto a intervento chirurgico di laparotomia. È stata eseguita con successo una *pancreasectomia parziale sinistra radicale*, asportando l'intero lobo pancreatico sinistro contenente la massa con ampi margini di tessuto sano circostante. L'esame istopatologico ha confermato l'asportazione completa della neoplasia con margini chirurgici istologicamente indenni da infiltrazione neoplastica). La diagnosi istologica riferita a seguito della valutazione dei

campionamenti bioptici è stata di *adenocarcinoma acinare pancreatico ben differenziato*. Il decorso post-operatorio immediato è stato privo di complicanze.

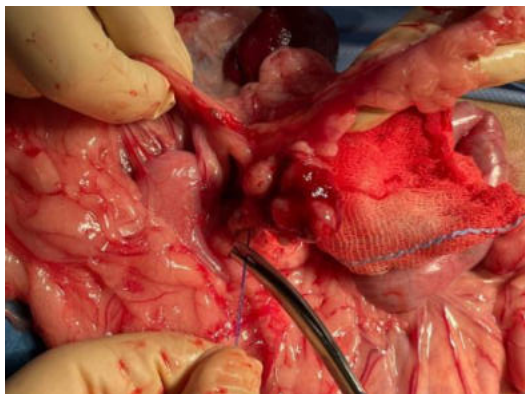


Fig.4: lesione massa a carico del lobo pancreatico sinistro (Dott. Ciaccini)

In considerazione dell'indole estremamente docile, collaborativa e facilmente manipolabile del gatto, d'intesa con i proprietari si è deciso di impostare una strategia terapeutica oncologica aggressiva, multimodale e sequenziale, volta a eradicare l'eventuale malattia minima residua (micrometastasi) e prevenire la recidiva sistemica.

Il protocollo è stato strutturato in due fasi distinte: per la prima fase è stato impostato un protocollo chemioterapico adiuvante endovenoso della durata complessiva di circa 4 mesi, basato sull'alternanza sequenziale di due agenti citotossici: Doxorubicina, somministrata per via endovenosa alla dose di 1 mg/kg e Carboplatino, somministrato per via endovenosa alla dose di 200 mg/m², intercalato sequenzialmente alla doxorubicina in regime alternato.

Per consolidare la risposta clinica ed esercitare un blocco antiangiogenetico e immunomodulatore continuo nel lungo periodo, il paziente è stato poi avviato verso un regime di terapia metronomica continuativa multifarmaco per via orale, protrattasi per 16 mesi consecutivi. Il protocollo combinava tre molecole sinergiche: Toceranib Fosfato (Palladia), somministrato alla dose metronomica di 2,4 mg/kg per via orale, Ciclofosfamide, agente alchilante somministrato per via orale alla dose metronomica di 12,5 mg/m² e Talidomide, somministrata alla dose di 4 mg/kg; in regime di somministrazione per via orale 3 volte alla settimana.

Durante i 16 mesi di terapia metronomica multifarmaco, il paziente è stato sottoposto a stretto monitoraggio clinico e laboratoristico mensile e a esami TC total body trimestrali. I controlli emato-biochimici seriali non hanno evidenziato alcuna tossicità d'organo significativa: i parametri midollari sono rimasti stabili e non sono insorti segni di cistite sterile emorragica (potenziale effetto collaterale della ciclofosfamide) né nefrotossicità da toceranib. Le TC di controllo eseguite nel corso del 2024 e del 2025 hanno documentato una totale e costante assenza di recidiva locale nel sito della pancreasectomia e l'assenza di metastasi a distanza, confermando lo stato di *Malattia Stabile (SD)* a lungo termine.

Al termine dei 16 mesi, in assenza di progressione clinica o radiologica, la terapia metronomica è stata temporaneamente sospesa. Alla data attuale (Aprile 2026), il paziente è ancora in vita, in condizioni generali eccellenti, asintomatico e con una sopravvivenza complessiva straordinaria di 894 giorni (circa 2 anni e 5 mesi) dalla diagnosi.

DISCUSSIONE

L'adenocarcinoma pancreatico esocrino rappresenta una delle neoplasie più rare e aggressive del gatto, caratterizzata da marcata invasività locale, elevata capacità metastatica e prognosi generalmente sfavorevole. La letteratura disponibile, costituita prevalentemente da studi retrospettivi e case report, riporta tempi mediani di sopravvivenza generalmente limitati, variabili da poche settimane fino a pochi mesi dalla diagnosi, confermando come questa neoplasia rappresenti ancora oggi una sfida diagnostica e terapeutica.

I due casi clinici descritti nel presente lavoro si inseriscono in questo contesto, ma mostrano come un approccio terapeutico multimodale e personalizzato possa consentire risultati nettamente superiori rispetto a quelli generalmente riportati. In entrambi i pazienti la sopravvivenza ha infatti superato ampiamente i tempi medi descritti in letteratura, suggerendo che l'integrazione della chirurgia con trattamenti sistemici possa contribuire a un migliore controllo della malattia.

Un primo elemento di interesse riguarda il percorso diagnostico. Come descritto in numerosi studi, anche nei pazienti riportati la sintomatologia iniziale era aspecifica e facilmente riconducibile a patologie gastrointestinali più comuni. Questa caratteristica rappresenta uno dei principali ostacoli alla diagnosi precoce e contribuisce al fatto che molti soggetti vengano identificati quando la malattia è già localmente avanzata o metastatica. L'impiego combinato di ecografia, tomografia computerizzata ed esame istopatologico si è dimostrato fondamentale per definire l'estensione della neoplasia e pianificare il trattamento più appropriato.

L'aspetto più rilevante emerso dall'analisi dei due casi riguarda tuttavia l'approccio terapeutico. Sebbene la chirurgia rappresenti ancora oggi il trattamento di elezione, raramente essa risulta sufficiente come unica terapia a causa dell'elevata probabilità di malattia microscopica residua e della precoce disseminazione metastatica. Per questo motivo l'associazione con trattamenti farmacologici adiuvanti appare biologicamente giustificata e potenzialmente vantaggiosa.

Nel primo caso clinico la localizzazione della neoplasia a carico del lobo pancreatico destro non ha consentito una resezione radicale, rendendo necessaria un'exeresi parziale della massa. Inoltre, la scarsa manipolabilità del paziente ha escluso la possibilità di ricorrere a protocolli chemioterapici endovenosi convenzionali. In tale contesto il toceranib fosfato è stato utilizzato come unica terapia sistemica, rappresentando una valida alternativa grazie alla somministrazione orale domiciliare e al suo meccanismo d'azione antiangiogenico. Nonostante la presenza di malattia residua macroscopica, il paziente ha raggiunto una sopravvivenza di circa quattro anni, risultato estremamente superiore rispetto ai dati medi riportati in letteratura.

Nel secondo caso, invece, la localizzazione della massa a carico del lobo pancreatico sinistro ha permesso una pancreasectomia parziale con intento radicale, successivamente associata a un protocollo multimodale comprendente doxorubicina, carboplatino e terapia metronomica con toceranib fosfato, ciclofosfamide e talidomide. Ad oggi il paziente è ancora vivo, libero da recidive macroscopicamente evidenti e in buone condizioni cliniche, confermando l'efficacia del controllo a lungo termine ottenuto mediante un approccio terapeutico integrato.

Un ulteriore elemento di interesse riguarda la tollerabilità dei protocolli terapeutici. Nel secondo caso non sono stati osservati effetti collaterali clinicamente significativi durante l'intero periodo di trattamento, mentre nel primo paziente sono comparsi lieve leucopenia e un modesto incremento dei

parametri renali, entrambi regrediti rapidamente dopo l'aggiustamento del dosaggio del toceranib. Tali osservazioni risultano sostanzialmente sovrapponibili a quanto riportato negli studi più recenti, nei quali il toceranib mostra un profilo di tossicità generalmente lieve e gestibile mediante monitoraggio clinico e modifiche della posologia.

Le differenze osservate tra i due casi evidenziano inoltre come il decorso clinico dell'adenocarcinoma pancreatico non dipenda esclusivamente dal protocollo terapeutico adottato, ma anche da numerosi fattori prognostici, tra cui la localizzazione anatomica della neoplasia, la possibilità di ottenere una resezione chirurgica completa, la presenza di malattia residua e le condizioni cliniche generali del paziente. Anche aspetti pratici, quali la compliance del paziente e la possibilità di effettuare trattamenti endovenosi ripetuti, possono influenzare significativamente la scelta terapeutica e, di conseguenza, l'evoluzione clinica.

Nel complesso, i due casi descritti confermano come un approccio multimodale personalizzato rappresenti, allo stato attuale delle conoscenze, la strategia più promettente nella gestione dell'adenocarcinoma pancreatico felino. Sebbene la limitata numerosità della casistica non consenta di trarre conclusioni definitive, i risultati ottenuti rafforzano l'ipotesi che l'integrazione tra chirurgia, chemioterapia convenzionale e terapie target possa contribuire a migliorare il controllo della malattia e prolungare significativamente la sopravvivenza dei pazienti.

CONCLUSIONI

L'adenocarcinoma pancreatico esocrino rappresenta una delle neoplasie più rare e biologicamente aggressive del gatto. La scarsa frequenza della patologia, la presentazione clinica spesso aspecifica, la marcata capacità infiltrativa e l'elevata predisposizione alla metastatizzazione rendono tuttora complessa sia la diagnosi precoce sia l'individuazione di strategie terapeutiche realmente efficaci. La limitata disponibilità di studi prospettici e di casistiche numericamente consistenti contribuisce inoltre alla mancanza di protocolli terapeutici standardizzati, rendendo ogni nuova esperienza clinica potenzialmente utile per ampliare le conoscenze su questa neoplasia.

I casi clinici descritti nel presente lavoro dimostrano come un approccio terapeutico multimodale, costruito sulle caratteristiche biologiche della neoplasia e sulle esigenze del singolo paziente, possa consentire un controllo della malattia significativamente superiore rispetto a quanto storicamente riportato in letteratura. Sebbene i due pazienti abbiano seguito percorsi terapeutici differenti, entrambi hanno ottenuto tempi di sopravvivenza nettamente superiori alla media descritta, mantenendo per lunghi periodi una buona qualità di vita e un soddisfacente controllo clinico della malattia.

Nel primo caso il ricorso al toceranib fosfato come unica terapia sistemica si è rivelato una scelta efficace in un paziente nel quale la localizzazione della massa non consentiva una resezione chirurgica radicale e le caratteristiche comportamentali rendevano impraticabile la chemioterapia citotossica convenzionale. Nonostante la persistenza di malattia residua macroscopica, il trattamento ha permesso di ottenere una sopravvivenza di circa quattro anni, risultato particolarmente significativo considerando l'aggressività biologica dell'adenocarcinoma pancreatico. Sugerendo dunque come il toceranib possa avere un ruolo anche in contesti di malattia progressiva e stadi avanzati.

Nel secondo caso, invece, la possibilità di eseguire una pancreasectomia parziale con intento radicale, associata a un protocollo comprendente chemioterapia citotossica adiuvante e successiva terapia metronomica con toceranib fosfato, ciclofosfamida e talidomide, ha consentito di ottenere un controllo clinico prolungato della malattia. A distanza di circa due anni e mezzo dalla diagnosi, il

paziente risulta ancora vivo, in buone condizioni generali, senza evidenza di recidive o metastasi macroscopicamente rilevabili, confermando il potenziale beneficio di una strategia terapeutica integrata e di una azione su più livelli della biologia tumorale.

Tra gli aspetti di maggiore interesse emerge il possibile ruolo del toceranib fosfato nella gestione dell'adenocarcinoma pancreatico felino. Attraverso l'inibizione di diversi recettori tirosin-chinasici coinvolti nei processi di angiogenesi, proliferazione cellulare e progressione tumorale, il farmaco rappresenta una delle più promettenti opzioni di terapia target attualmente disponibili in medicina veterinaria. Sebbene il suo impiego nel carcinoma pancreatico felino sia ancora supportato da un numero limitato di evidenze scientifiche, i risultati ottenuti nei pazienti descritti suggeriscono come questa molecola possa contribuire in maniera significativa al controllo della malattia, sia come alternativa nei soggetti non candidabili alla chemioterapia convenzionale, sia come parte integrante di protocolli terapeutici multimodali.

È importante sottolineare come i risultati osservati non consentano di attribuire il beneficio clinico esclusivamente al toceranib fosfato, poiché la sopravvivenza dei pazienti è verosimilmente il risultato della combinazione di molteplici fattori, tra cui l'approccio chirurgico, la gestione oncologica personalizzata, il monitoraggio clinico costante e l'attenta modulazione delle terapie nel corso del follow-up. Tuttavia, l'evoluzione favorevole di entrambi i casi rafforza l'ipotesi che l'integrazione di farmaci a bersaglio molecolare possa rappresentare una strategia terapeutica di grande interesse nel trattamento di questa neoplasia.

In conclusione, i dati presentati supportano l'ipotesi che un approccio terapeutico multimodale e personalizzato possa rappresentare, allo stato attuale delle conoscenze, la strategia più promettente per il trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico felino. L'integrazione tra chirurgia, chemioterapia e terapie a bersaglio molecolare sembra offrire la possibilità di migliorare il controllo della malattia, prolungare la sopravvivenza e preservare la qualità di vita dei pazienti. Suggerendo come una patologia ad esito rapidamente fatale possa divenire una patologia più a lungo controllabile; ed è proprio all'interno di questo cambio di prospettiva che risiede il contributo all'oncologia moderna.