

Rilevanza ecografica nella diagnosi di tumore stromale gastrointestinale (GIST): caso clinico in un labrador retriever

Pisani G.⁽¹⁾, Baroni E.⁽²⁾, Gardin M.⁽³⁾, Albarello G.⁽⁴⁾

¹DMV, libero professionista, Vicenza, Italia. Via S. Antonio 27 Belvedere di Tezze sul Brenta, 36056. Email: giulia.pisani@hotmail.it

²DMV, PhD, Clinica Veterinaria Baroni, Rovigo, Italia.

³DMV, libero professionista, Bologna, Italia.

⁴DMV, Blue Center, Rovigo, Italia.

RIASSUNTO

Relevance of imaging ultrasound in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a case report in a labrador retriever

I tumori stromali gastrointestinali rappresentano le neoplasie di origine mesenchimale più diffuse nel cane. Si localizzano prevalentemente a livello del piccolo e grosso intestino e più raramente a livello gastrico. Presentano un'ampia varietà di comportamenti, da masse benigne inattive a tumori aggressivi con alto indice metastatico. In questo articolo si descrive il ritrovamento occasionale, mediante esame ultrasonografico, di un tumore stromale gastrointestinale (Gastro Intestinal Stromal Tumor; GIST) in un cane anziano di labrador retriever. L'articolo vuole focalizzare l'attenzione sull'importanza dell'esame ecografico nel predire la natura del tumore e l'aggressività, tramite lo studio delle dimensioni, dell'ecogenicità e dell'ecostruttura, oltre che nel formulare una diagnosi differenziale con altre forme tumorali; si evince inoltre come uno screening routinario in animali anziani apparentemente sani sia di fondamentale importanza nel diagnosticare eventuali patologie ancora in fase iniziale.

PAROLE CHIAVE

GIST; c-kit; canine; gastrointestinal; dog; ecografia; TC; cane; neoplasia; tumore stromale gastrointestinale.

INTRODUZIONE

Fra tutti i tumori gastrointestinali, le neoplasie di derivazione mesenchimale rappresentano nel cane una quota rilevante. Negli ultimi anni nella patologia umana è stata introdotta una nuova classe di tumori mesenchimali, i Tumori Stromali Gastrointestinali (Gastrointestinal Stromal Tumors, GISTs), descritti per la prima volta nel 1983 da Mazur e Clark.⁽¹⁴⁾ Precedentemente classificati come leiomiomi, leiomiiosarcomi o shwannomi, presentano un aspetto istologico molto simile a questi, ma da questi si distinguono per una diversa derivazione citogenetica.⁽²⁾ Originano infatti dalle cellule interstiziali di Cajal (ICC), cellule mesenchimali poste lungo tutto il tratto gastrointestinale che, presentando oscillazioni ritmiche spontanee del potenziale di membrana, sono in grado di contribuire al controllo della motilità intestinale.⁽¹²⁾ Sono i tumori mesenchimali gastrointestinali più comuni in medicina umana e possono insorgere in tutto il tratto gastrointestinale ma anche in omento, mesentere, utero e retroperitoneo dove assumono caratteri di aggressività.^(15,17,21) Nel cane i GISTs sono stati primariamente riscontrati a livello di piccolo e grosso intestino, e solo raramente a livello gastrico.⁽⁹⁾ Con la sola valutazione istopatologica non è possibile fare diagnosi di GISTs, si rende quindi indispensabile il ruolo dell'immunoistochimica che permette di distinguerli dai tumori della componente muscolare liscia, dagli shwannomi e dai neurofibromi.⁽¹⁵⁾ Tra i recettori espressi dai GISTs si conoscono una tirosina-chinasi (CD117), codificata dal gene c-Kit, e una glicoproteina di superficie, il CD34.^(7,22) Studi recenti di biologia

molecolare hanno dimostrato che nei GISTs del cane il proto-oncogene c-Kit è frequentemente mutato unicamente a livello di esone 11.^(6,8) Macroscopicamente i GISTs si presentano clinicamente come singole masse intramurali. Le manifestazioni, così come in medicina umana, sono varie e dipendenti dalle dimensioni del tumore, passando da una presentazione clinica benigna a forme aggressive con tendenza alla metastatizzazione.^(5,6,1,14,10) I GISTs con diametro maggiore di 6 cm sono quelli che generalmente causano sintomi, quali dolore addominale e/o sanguinamento gastroenterico acuto o cronico, sintomi secondari all'effetto massa o al dolore pelvico.⁽¹¹⁾ Nel cane le metastasi si riscontrano comunemente a carico del fegato, linfonodi e omento.⁽⁹⁾ A volte la sintomatologia clinica è aspecifica, con sintomi quali vomito, anoressia, dimagrimento, disturbi della motilità gastroenterica, distensione addominale; allo stesso modo possono risultare aspecifiche le alterazioni dei parametri ematologici e biochimici. L'endoscopia e l'istologia successiva a biopsie chirurgiche sono il gold standard per la diagnosi anche se l'ecografia riveste ad oggi un ruolo fondamentale, essendo capace di predire, sulla base di precise caratteristiche assunte dalla neoformazione, il suo potenziale metastatico.^(10,23) Dai numerosi studi effettuati in medicina umana, sono stati descritti tre pattern ecografici principali. Il primo e più comune pattern consiste in una massa solida e omogenea con dimensioni dai 2 agli 8 cm; il secondo consiste in una massa solida eterogenea con un'area centrale di minore ecogenicità dovuta alla necrosi intra-tumorale e all'emorragia;

il terzo pattern ecografico è rappresentato da una massa solida eterogenea con aree irregolari anecoiche ed ipoecoiche, con dimensioni dai 5,5 ai 7 cm di diametro.⁽²⁴⁾ In medicina veterinaria, in modo simile, sono stati descritti 4 pattern, il cui ultimo, il tipo D, consiste di una massa iperecogena rispetto ai tessuti circostanti con aree anecogene all'interno.⁽¹⁰⁾ La completa rimozione del tumore con margini esenti da infiltrazione neoplastica, è il trattamento di scelta per il GIST.⁽²⁴⁾ Purtroppo la chemioterapia adiuvante con principi attivi antiblastici tradizionali e la radioterapia hanno scarsi risultati, ma i progressi nella biologia molecolare hanno reso possibile la disponibilità di nuovi farmaci, come l'imatinib, un composto che rientra nella classe degli inibitori della tirosina chinasi e che agisce legando il recettore e inibendone l'azione.^(17,20)

CASO CLINICO

Cane di razza Labrador Retriever, femmina sterilizzata di anni 12, viene condotta presso la Clinica per effettuare un controllo clinico programmato per pazienti geriatrici (cani di taglia media di età superiore o uguale a $10.19 \pm 1,5$).⁽⁹⁾ La visita clinica, gli esami bioematochimici e urinari e le radiografie del torace sono nei limiti della norma. L'ecografia addominale, eseguita a paziente vigile, con apparecchio ecografico Logiq GE 5 Expert, evidenzia in decubito laterale sinistro, a livello del quadrante medio destro, una struttura rotondeggiante lobulata

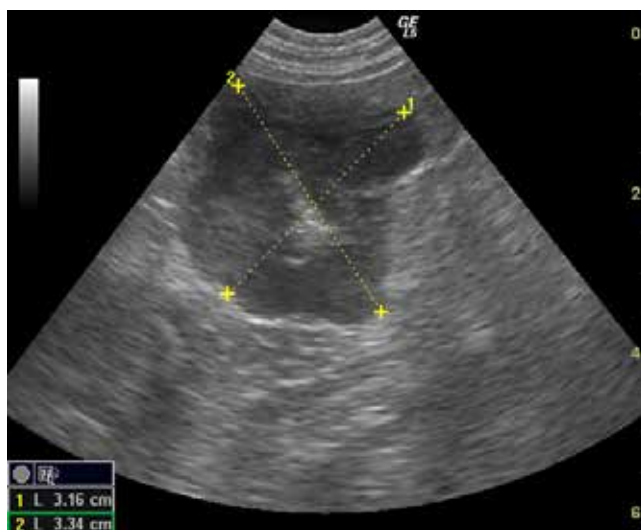


Fig. 1. Massa di 3x3 cm in scansione trasversale di forma lobata, a margini netti, parenchima prevalentemente anecogeno con centro iperecogeno

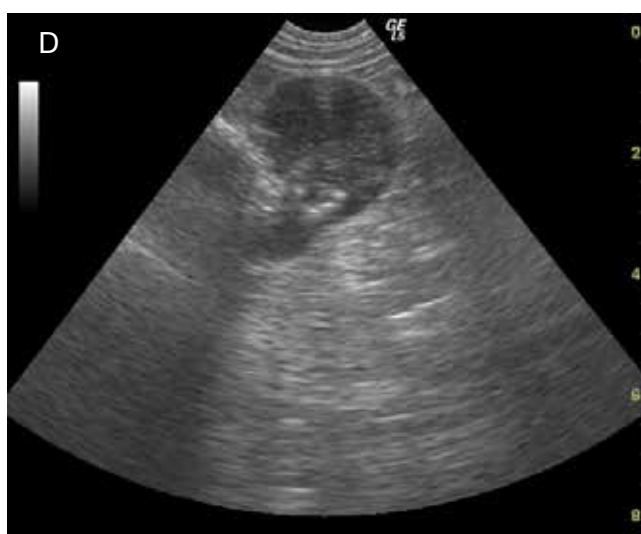


Fig. 2. (a,b) In scansione longitudinale, dal centro della massa a parenchima disomogeneo si evidenzia una banda iperecogena, formante con d'ombra posteriore (c,d), il cui profilo si segue al di fuori della massa stessa, riconducibile a gas

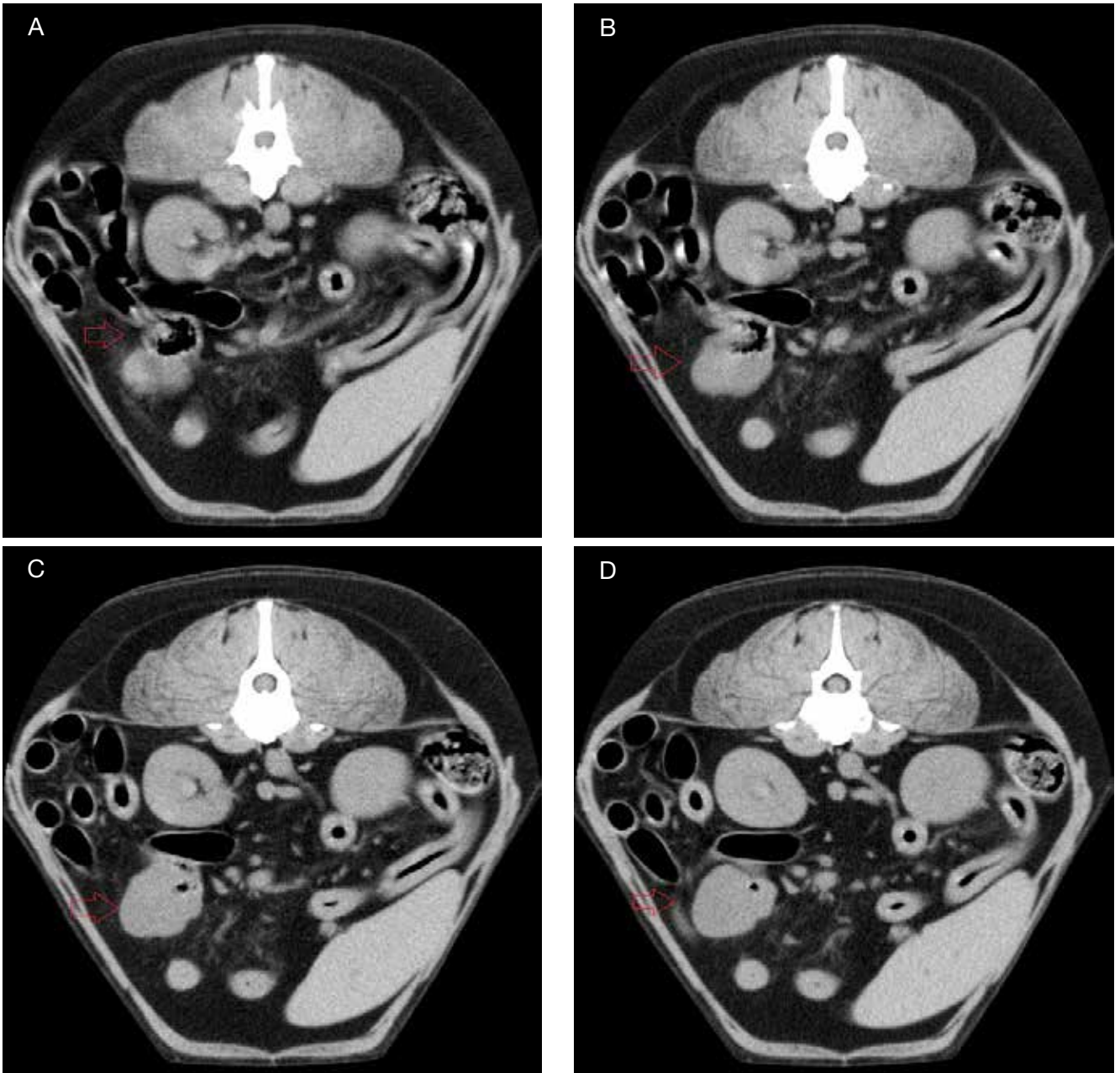
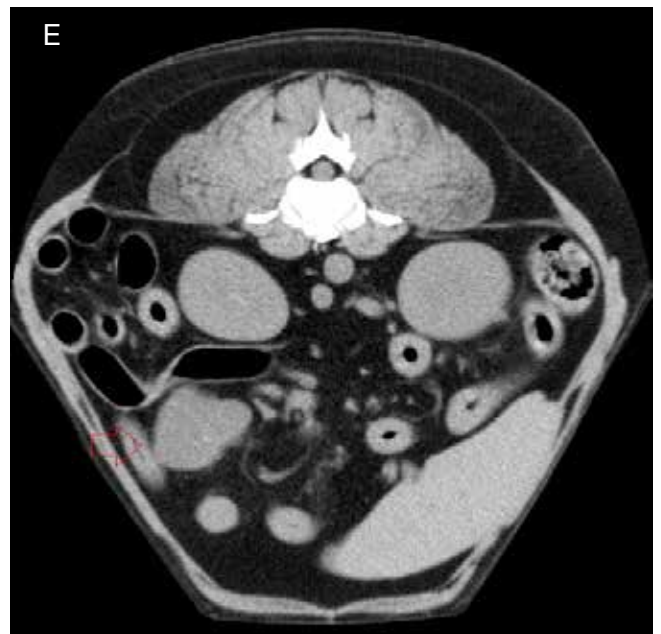
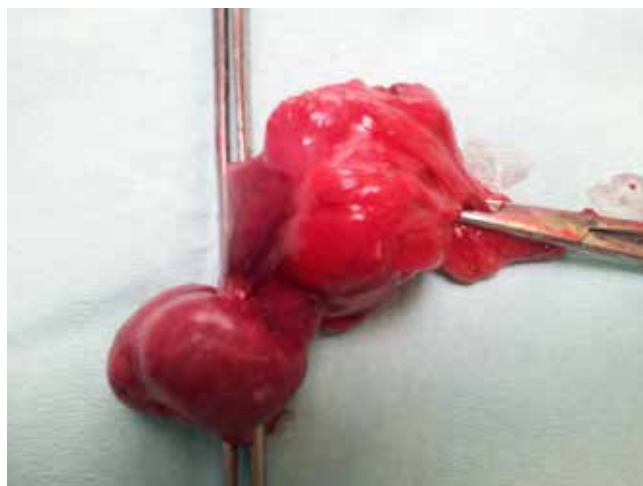
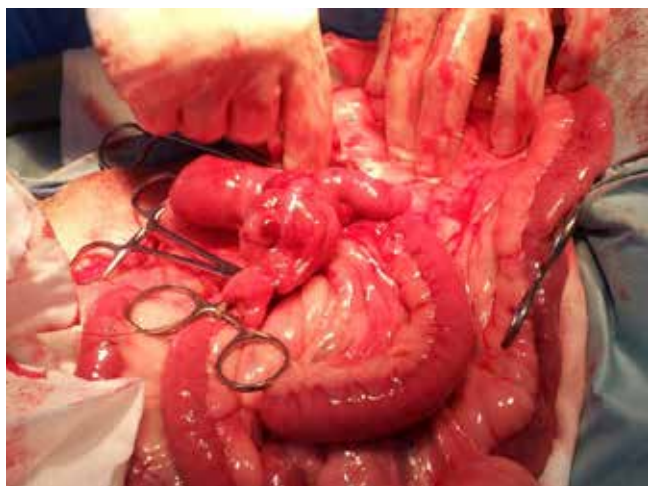


Fig. 3. (a,b,c,d,e): immagini in serie studio TC evidenziano una neoformazione non occludente ed eccentrica che origina dalla parete del colon ascendente. La massa presenta una lieve captazione del mezzo di contrasto unitamente all'aumentato volume del linfonodo regionale

a margini ben definiti, priva di stratigrafia e a parenchima anecogeno, di dimensioni di 3x3 cm circa (Figg. 1 e 2a,b) la cui attribuzione intestinale è riconoscibile dalla continuità dei contorni con l'ansa intestinale stessa. Nella zona centrale si evidenzia una interfaccia generante artefatti di riverberazione e code di cometa riconducibile a gas verosimilmente dovuto a fistolizzazione nel lume intestinale (Fig. 2c, d). La presenza del gas permette anche di evidenziare la massa come eccentrica ed asimmetrica e tale caratteristica permette già di escludere linfomi e carcinomi orientando la diagnosi a tumori intestinali mesenchimali.⁽¹⁶⁾ Per una accurata stadiazione oncologica della massa intestinale si effettua uno studio TC total body di base e con contrasto (Asteion TSX-021A 4 strati) con esito toracico negativo che, a livello addominale, conferma l'evidenza di massa non occludente ed eccentrica che origina dalla parete del colon ascendente. La massa presenta una lieve captazio-





Figg 4 e 5. sede chirurgica: si evidenzia la massa a carico del cieco e la massa dopo completa resezione

ne del mezzo di contrasto unitamente all'aumentato volume del linfonodo regionale (Fig. 3a,b,c,d,e). Riportati i riscontri clinici, laboratoristici e strumentali al proprietario, informato anche della possibilità di rottura patologica della massa, si concorda di procedere con l'intervento chirurgico. Si effettua una premedicazione con metadone 0,2mg/kg IM e acepromazina 10mcg/kg IM e successiva induzione con 4mg/kg di propofolo e 0,2mg/kg di midazolam per via endovenosa. Il soggetto viene intubato e collegato ad un circuito aperto con flusso di ossigeno, aria medicale e isofluorano (F insp 0,9%vol). Durante l'intervento viene somministrata un'infusione continua di fentanyl a 2-10mcg/kg/h e una dose di 22mg/kg di cefazolina come profilassi antibiotica. L'esplorazione celiotomica si rivela semplice ed una volta individuata la massa a carico del cieco, si esteriorizza la valvola ileo colica e parte dell'ileo e del cieco. Probabilmente a seguito della trazione cronica per l'effetto gravitazionale della massa sviluppatasi all'apice del cieco, la valvola ileo cieco colica risultava allungata longitudinalmente di alcuni cm (Figg. 4 e 5), lasciando un'ampia porzione distale di valvola di circa 7 cm, apparentemente non contaminata dalla neoplasia, che ha facilitato la resezione della massa. Questo ha permesso di eseguire la tiflectomia rasente al cieco e all'ileo molto agevolmente senza dover ricorrere all'asportazione di parte dell'ileo e del colon. Il piccolo moncone di cieco rimasto è infine suturato con monofilamento assorbibile (polidiossane) 3-0. Prima di reintrodurre in cavità addominale la parte di intestino esteriorizzata, viene abbondantemente lavata con fisiologica riscaldata, così come la cavità addominale. I piani chirurgici sono infine singolarmente suturati ad eccezione del peritoneo parietale. L'esame istologico della massa escissa si mostra indicativo per la diagnosi di sarcoma di basso grado della parete intestinale con caratteri istoarchiteturali suggestivi di GIST. La neoplasia infila la parete intestinale a tutto spessore con focale ulcerazione della mucosa, ed i margini di resezione si mostrano esenti da infiltrazione neoplastica. Al fine di definire l'istogenesi della neoplasia si eseguono colorazioni immunoistochimiche per actina muscolo liscio, S100, vimentina e CD117, la cui positività conferma l'ipotesi diagnostica di GIST. A seguito dell'emissione della diagnosi è stata proposta al proprietario una visita oncologica in modo da approfondire le opzioni terapeutiche fornite dalla chemioterapia, la quale tuttavia è stata consapevolmente non accettata.

DISCUSSIONE

In medicina veterinaria l'interesse per i tumori stromali gastrointestinali è molto recente e c'è ancora molta confusione riguardo al corretto significato del termine GISTs. La quasi totalità della produzione scientifica riguardante i tumori stromali gastrointestinali si rifà all'uomo, sarcomi gastrointestinali positivi al c-Kit sono stati documentati nel cane, cavallo e primati.^(1,13,18,3,4,16,19)

Nel caso segnalato in questo studio il soggetto ha 12 anni, l'età media dei 50 soggetti citati in uno studio del 2003 (range dai 5 ai 14 anni) e sintomatologia clinica assente, aspetto questo che avvalorava l'importanza nell'eseguire esami di routine approfonditi in soggetti geriatrici apparentemente sani.⁽⁶⁾ L'ecografia ci permette di fare diagnosi di neoplasia, la cui collocazione nel tratto intestinale è suffragata dal reperimento ecografico della valvola ileo cieco colica e dalla posizione della massa rispetto a questa. Si pongono in diagnosi differenziale neoplasie mesenchimali del tratto gastrointestinale caratterizzate da crescita tumorale extraluminale. I tumori epiteliali e i linfomi si presentano più spesso come masse circumferenziali simmetriche e non eccentriche con pattern ecografici abbastanza diversi, con ispessimento parietale circumferenziale e aspetto a "pseudorene". I tumori epiteliali causano spesso ostruzione intestinale precoce, i linfomi nel tempo tendono a creare delle subocclusioni che in genere causano un'insorgenza di sintomi clinici prima che la massa arrivi ad avere un diametro superiore a 3,5 cm. In conclusione si può quindi affermare come l'ecografia addominale sia uno strumento di indiscussa utilità nella diagnosi differenziale di masse addominali, sebbene la diagnosi definitiva venga emessa dalla valutazione istologica delle lesioni. Uno studio veterinario del 2012 mostra come precise caratteristiche ecografiche di questi tumori, quali le ampie dimensioni, i margini irregolari e l'ecogenicità interna eterogenea con ampie aree ipoecogene, siano altamente correlate allo sviluppo di metastasi.⁽¹⁰⁾ Tra le indagini diagnostiche a disposizione si è scelto di non effettuare l'aspirazione mediante ago sottile per evitare la possibilità di disseminazione neoplastica lungo la parete addominale.

La descrizione di nuovi casi clinici è importante per accrescere le conoscenze ancora limitate riguardo questa nuova classe di tumori poco prevenibili e per i quali la chirurgia rimane l'unica soluzione possibile. Naturalmente di interesse prioritario potrebbe essere l'individuazione di una strategia temporale utile ad una diagnosi precoce ma, ad oggi, l'unico consiglio utile allo scopo è la maggiore attenzione a ritrovamenti casuali durante una visita di routine.

BIBLIOGRAFIA

1. Bettini G., Morini M., Marcato PS.: Gastrointestinal spindle cell tumours of the dog: histological and immunohistochemical study. *Journal of Comparative Pathology*, 2003, 129(4), 283–293.
2. Boggino HE., Fernandez MP., Logrono R.: Citomorphology of gastrointestinal stromal tumors: diagnostic role of aspiration cytology, core biopsy and immunochemistry. *Diagnostic cytopathology*, 2000, 23, 156-160.
3. Crawshaw J., Berg J., Sardinas JC., et al.: Prognosis for dogs with nonlymphomatous, small intestinal tumors treated by surgical excision. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1998, 34(6), 451–456.
4. Del Piero F., Summers BA., Cummings JF., et al.: Gastrointestinal stromal tumors in equids. *Veterinary Pathology*, 2001, 38(6), 689–697.
5. Emile JF: Histology and molecular biology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine*, 2012, 196 (4-5), 835-44.
6. Frost D., Lasota J., Miettinen M.: Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: a histopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. *Veterinary Pathology*, 2003, 40(1), 42–54.
7. Gramza AW., Corless CL., Heinrich MC.: Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors. *Clinical Cancer Research*, 2009, 15(24), 7510-7518.
8. Gregory-Bryson E., Bartlett E., Kiupel M., et al. Canine and human gastrointestinal stromal tumors display similar mutations in c-KIT exon 11. *BMC Cancer*, 2010, 10, 559.
9. Hayes S., Yuzbasiyan-Gurkan V., Gregory-Bryson E., Kiupel M.: Classification of canine nonangiogenic, nonlymphogenic, gastrointestinal sarcomas based on microscopic, immunohistochemical, and molecular characteristics. *Vet Pathol*, 2013, 50(5), 779-88.
10. Hanazono K., Fukumoto S., Hirayama K., et al.: Predicting metastatic potential of gastrointestinal stromal tumors in dog by ultrasonography. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2012, 74(11), 1477-1482.
11. Laperouse P., Raines D., Diamond K. et al.: Gastrointestinal stromal tumor: a case report and review of the literature. *The Journal of the Louisiana state medical society*, 2008, 160(3), 128-134.
12. Laurini JA., Carter JE.: Gastrointestinal Stromal Tumor: a review of the literature. *Archives of pathology and laboratory medicine*, 2010, 134(1), 134-141.
13. Maas CP., Ter Haar G., Van der Gaag I., et al.: Reclassification of small intestinal and cecal smooth muscle tumors in 72 dogs: clinical, histologic, and immunohistochemical evaluation. *Veterinary Surgery*, 2007, 36(4), 302–313.
14. Mazur MT., Clark HB.: Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 1983, 7, 507-519.
15. Miettinen M., Lasota J.: Gastrointestinal Stromal Tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Wircnows Archiv*, 2001, 438, 1-12.
16. Morini M., Gentilini F., Pietra M., et al.: Cytological, immunohistochemical and mutational analysis of a gastric gastrointestinal stromal tumour in a cat. *Journal of Comparative Pathology*, 2011, 145(2–3), 152–157.
17. Patil DT., Rubin BP.: Gastrointestinal stromal tumors: advances in diagnosis and management. *Archives of pathology and laboratory medicine*, 2011, 134(10), 1298-1310.
18. Pennink D. et al.: Diagnostic value of ultrasonography in differentiating enteritis from intestinal neoplasia in dogs. *Veterinary Radiology Ultrasound*, 2003, 44(5), 570-575.
19. Saturday GA., Lasota J., Frost D., et al.: KIT-positive gastrointestinal stromal tumor in a 22-year-old male chimpanzee (*Pan troglodites*). *Veterinary Pathology*, 2005, 42(3), 362–365.
20. Tan CB., Zhi W., Shazad G. et al.: Gastrointestinal Stromal Tumors: a review of case reports, diagnosis, treatment and future directions. *ISRN Gastroenterology*, 2012, Vol.595968.
21. Terada T.: Gastrointestinal Stromal Tumors of the uterus: a case report with genetic analyses of c-Kit and PDGFRA genes. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2009, 28(1), 29-34.
22. Tazawa K., Thukada K., Makuuchi H. et al.: An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathology international*, 1999, 49, 786-798.
23. Willard MD.: Alimentary neoplasia in geriatric dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 2012, 42(4)VI, 693-706.
24. Wronski M., Cebulski W., Slodkowski M. et al.: Gastrointestinal Stromal Tumors: ultrasonographic spectrum of the disease. *Journal of ultrasound medicine*, 2009, 28(7), 941-948.