

Gastrointestinální stromální tumor jícnu u psa: kazuistika

O. ŠKOR,¹ J. HNÍZDO,¹ O. HES,² K. ŘEHÁKOVÁ,³ L. BALOGH⁴

¹Animal Clinic Praha

²ŠPAÚ, FN, Lékařská fakulta UK Plzeň

³Fakulta veterinárního lékařství, VFU Brno

⁴National Research Institute for Radiobiology and Radiohygiene Budapest

SOUHRN

Škor O., Hnízdo J., Hes O., Řeháková K., Balogh L.: **Gastrointestinální stromální tumor jícnu u psa: kazuistika.** Veterinářství 2012;62:

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) patří mezi nejčastěji se vyskytující mesenchymální neoplazie gastrointestinálního traktu u psů a u lidí. GIST jsou definované jako gastrointestinální mesenchymální tumory exprimující protoonkogen, tyrosin kinázový protein zvaný c-KIT, který je detekován pomocí imunohistochemie. Článek popisuje případ 11ti letého psa plemene West Highland White Terrier (WHWT), u kterého byl pomocí rentgenového, ultrasonografického a endoskopického vyšetření diagnostikován tumor uložený ve stěně jícnu. Postmortální patomorfologické vyšetření potvrdilo nález nádoru vyrůstajícího ze submukózy jícnu. Histologicky byl nádor klasifikován jako gastrointestinální stromální tumor. Jedná se o první popis tohoto tumoru v jícnu u psa.

SUMMARY

Škor O., Hnízdo J., Hes O., Řeháková K., Balogh L.: **Gastrointestinal stromal tumor of the esophagus in a dog a case report.** Veterinářství 2012;62:

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal neoplasia of gastrointestinal tract in dogs so as in human beings. GISTs are defined as gastrointestinal mesenchymal tumours expressing a protooncogene tyrosin-kinase protein called c-KIT detected by immunohistochemistry. A case of an 11 years old dog, WHWT, with intramural esophageal tumor diagnosed based on radiologic, ultrasonographic and endoscopic examination is presented. A postmortal dissection confirmed neoplasia arising from the esophageal submucosa. Histologically, the tumor was classified as esophageal stromal tumor. To the authors' knowledge, this is the first report of canine gastrointestinal stromal tumor located in esophagus.

Úvod

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) patří mezi nejčastěji se vyskytující mezenchymální neoplazie gastrointestinálního traktu (GIT) u psů a u lidí.^{1,2} GIST mohou vznikat také v mesenteriu a omentu. Celkově jsou GIST vzácné neoplazie GIT a jejich prevalence nedosahuje četnosti adenokarcinomů a alimentárních lymfomů.

Ještě nedávno byly GIST klasifikovány jako leiomyomy (LM) a leiomyosarkomy (LMS) z důvodu mikroskopicky pozorovaných znaků hladkosvalových buněk. Termín GIST byl zaveden v 80. letech v humánní medicíně pro mezenchymální tumory GIT, které postrádaly elektronmikroskopické a imunohistochemické charakteristiky diferenciacie leiomyocytů, které jsou nacházeny u LM a LMS.^{1,3} Zjistilo se, že GIST nevznikají z leiomyocytů, ale z pluripotentních mezenchymálních buněk, jež se diferencují v intersticiální Cajalovy buňky, které se uplatňují jako pacemakery motility GIT. Veterinární srovnávací studie z posledních deseti let vedly k reklasifikaci většiny mezenchymálních tumorů GIT z původních LM a LMS na GIST. Tyto studie potvrdily molekulární a histopatologické analogie k humánním GIST.³⁻⁵ Jejich maligní potenciál lze jen obtížně předpovědět. Nejlépe se odhaduje simultánním zhodnocením kritérií velikosti, lokalizace, lokální invazivity, celularity, mitotického indexu, nukleárního pleomorfismu a nekróz.^{2,6,7} Nejdůležitější z hlediska diferenciacie GIST od LM a LMS bylo poznání onkogeneze těchto tumorů díky mutaci a zvýšené expresi tyrosin kinázového proteinu (c-KIT).^{3,4} C-KIT protein funguje jako transmembránový receptor pro růstové faktory jako je faktor kmenových buněk (SCF). Je kódován pomocí c-KIT protoonkogenu. C-KIT protein má extracelulární, intramembranózní a intracelulární doménu. Vazba růstového fakto-

ru na receptor c-KIT vede k aktivaci receptoru. To aktivuje tyrosin kinázu lokalizovanou v intracelulární doméně, což vede k další aktivaci intracelulárních signalizačních kaskád kontrolujících buněčnou proliferaci, adhezi a diferenciaci. Zkoumání role c-KIT v onkogenezi GIST vedla v humánní medicíně k rozvoji molekulárně cílené terapie pomocí inhibitorů c-KIT. Klinická odpověď humánních GIST tumorů s mutací c-KIT na léčbu tyrosin kinázovými inhibitory patří mezi triumfy molekulární farmakologie.^{1,8} Následující kazuistika prezentuje případ psa plemene WHWT, u kterého byla diagnostikována podle dostupné veterinární literatury dosud nepopsaná lokalizace GIST v jícnu.^{2,4-6}

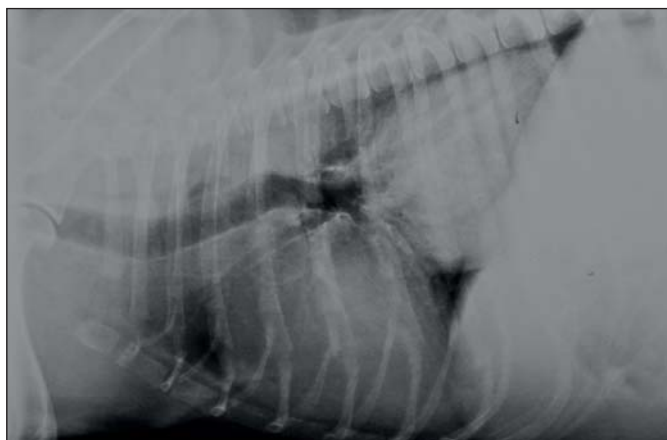
Klinický případ

V prosinci 2005 byl na naše pracoviště referován 11ti letý pacient, pes plemene WHWT s akutním abdomenem v dekompenzovaném šokovém stavu. Pacient projevoval stupor, hypotermii (T 35,4 °C), tachypnoe, bledé sliznice, prodloužené CRT (3 – 4 sec) a slabý nepravidelný pulz. Pacient vykazoval distenzi abdomenu a tympanický zvuk na poklep. Rentgenologické vyšetření prokázalo kompartmentizaci žaludku a posun pyloru dorzálně. Rentgenologická diagnóza byl syndrom dilatace a volvulu žaludku (GDV). Acidobazické vyšetření prokázalo metabolickou acidózu (pH 7,23, pCO₂ 34kPa, HCO₃ 12mmol/l). Základní hematologické a biochemické vyšetření bylo bez patologického nálezu. Pacient byl dekomprimován punkcí tympanického žaludku a stabilizován krystaloidy a koloidy v šokových dávkách (krystaloidy opakovaný bolus 10 ml/kg během 5ti minut a koloidy 5ml/kg během 5ti minut, opakováno do efektu). Poté byl pacient uveden do celkové anestézie pomocí thiopentalu, ketaminu a apaurinu i.v. V anestézii bylo pokračováno



Obr. 1 – RTG hrudníku, stav 2005, radiodenzní masa velikosti 5x4x4cm v oblasti kaudálního plicního pole před bránicí

inhalací isofluranu s kyslíkem. Po standardní přípravě operačního pole byla provedena mediální laparotomie s dekompresí žaludku, jeho repozicí a gastropexí do laparotomické rány. Sutura byla provedena rutinně ve třech etážích. Perioperačně a postoperačně bylo pokračováno v intenzivní infuzní terapii krystaloidy a koloidy. Z důvodu ventrikulárních extrasystol byl podáván lidokain ve formě konstantně podávané infuze (CRI). Druhý den po operaci byl pacient stabilní, orientovaný a aktivní. EKG vykazovalo sinusový rytmus a bylo již bez extrasystol. V průběhu třetího dne začal pacient během rozkrmování regurgitovat. Rentgenogram hrudníku odhalil radiodenzní masu velikosti 5 x 4 x 4 cm v oblasti jícnu před kardií (obr. 1). Provedená kontrastní studie prokázala normální pasáž kontrastu jícnem do žaludku. V oblasti kaudálního jícnu v místě radiodenzní masy byl patrný plnicí defekt s hladkým povrchem (obr. 2). Stěna jícnu byla intaktní. Následující den byla provedena esofagoskopie, která prokázala intramurálně rostoucí masu ve stěně jícnu kraniálně před kardií. Přilehlá sliznice jícnu vykazovala menší ekchymózy, ale jinak byla hladká, bez známek ulcerace. Pasáž endoskopu do žaludku byla možná, ale insufflace jícnu vzduchem před kardií byla již technicky nemožná. Byla provedena endoskopicky vedená biopsie jícnu. Histologicky byla zjištěna pouze normální sliznice jícnu. Na základě těchto nálezů bylo vysloveno podezření na primární tumor jícnu,



Obr. 3 – RTG hrudníku stav 2010, oproti předchozím snímkům je nápadný progresivní růst útvaru v oblasti kaudálního plicního pole



Obr. 2 – Kontrastní studie prokazující plnicí defekt s hladkým povrchem v kaudální části jícnu v oblasti radiodenzní masy. Stěna jícnu je intaktní

vzhledem ke svému uložení suspektně mezenchymálního původu.^{5,9} Majitelé další navrhovanou diagnostiku (thorakoskopie s odběrem biopsií, CT hrudníku) odmítli.

Onkologická léčba

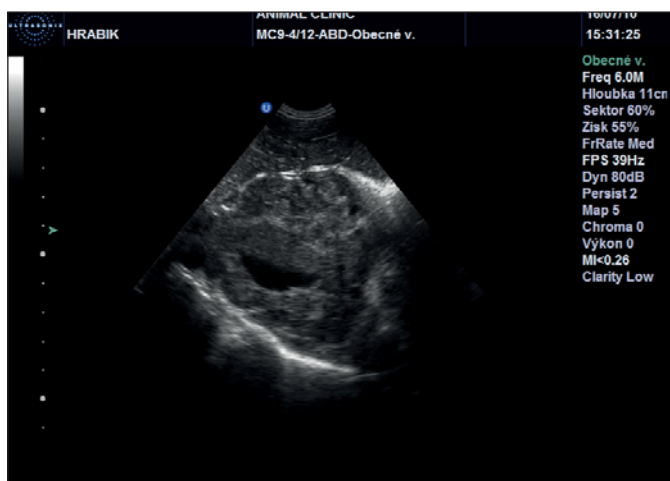
Z důvodu předpokládaného primárního mesenchymálního tumoru jícnu byla navržena adjuvantní chemoterapie pomocí doxorubicinu v dávce 30 mg/m² q 21 dní v počtu 6 cyklů.^{10,11} Průběh chemoterapie byl bez komplikací. V průběhu chemoterapie nebyla pozorována regrese tumoru, ale ani jeho progresivní růst. Zahájeno bylo krmení měkkou dietou v několika denních porcích, podáván byl přechodnou dobu omeprazol a sucralfát ve standardních dávkách. Při pokusech o převedení na tvrdou stravu se u pacienta objevovaly epizody regurgitace. Pacient byl proto trvale krmen měkkou, mixovanou stravou (maso, zelenina, konzervy). Na této terapii byl pacient víceméně asymptomatický 4,5 roku.

Klinické sledování pacienta

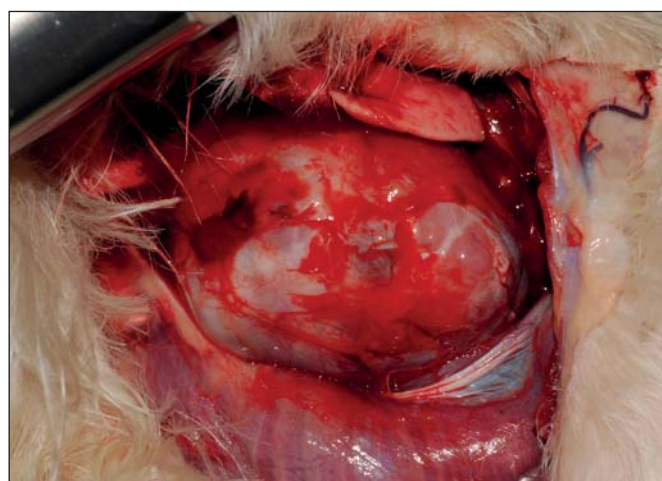
Kontrolní klinický screening byl prováděn každé tři měsíce (klinické vyšetření, RTG hrudníku, laboratorní vyšetření, sonografické vyšetření abdomen). Masa v kaudální části jícnu byla v průběhu let 2006 – 2008 bez další pozorované progresse. V průběhu roků 2009 – 2010 byla pozorována postupná progresse ve velikosti útvaru, ale bez pozorovaného zhoršení klinického stavu. V červenci 2010, tedy 4,5 roku po prvním zjištění neoplazie, pacient začal častěji a intenzivněji regurgitovat a to i několikrát denně dále byl pozorován dráždivý neproduktivní kašel. Kontrolní RTG hrudníku, včetně kontrastní studie jícnu prokázalo progresivní nárůst masy, která výrazně zužovala jícnem před kardií (obr. 3 a obr. 4). Oproti předchozím RTG z dubna téhož roku vykazovala masa nárůst velikosti o dalších 25 %. Masa vyplňovala již většinu kaudální části plicního pole.



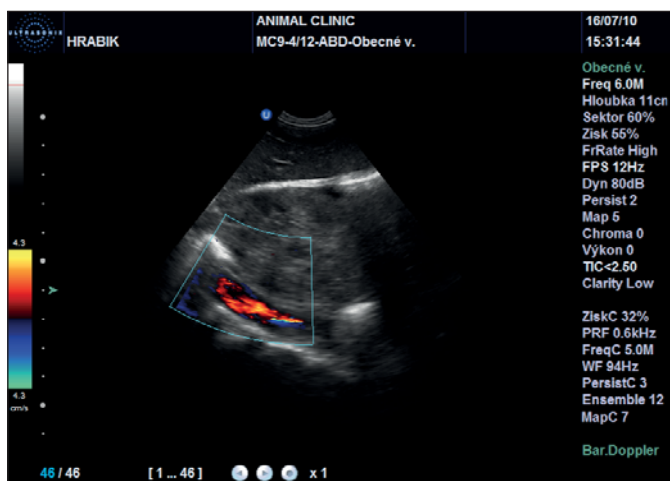
Obr. 4 – RTG hrudníku, DV projekce, stav 2010



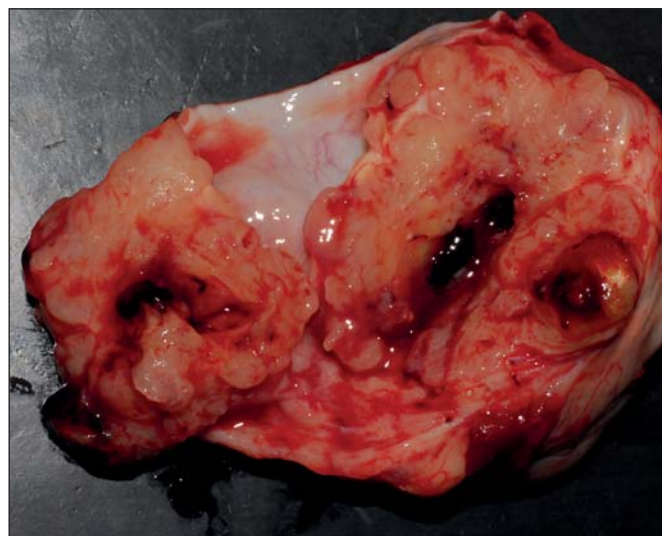
Obr. 5 – Transabdominální sonografický přístup prokazující exofytický růst útvaru vůči lumen jícnu kranálně před kardií žaludku



Obr. 7 – Patomorfologické vyšetření pacienta potvrzující dobře ohraničenou masu vycházející z kaudální části jícnu



Obr. 6 – Transabdominální sonografický přístup odhalující intrathorakální masu přiléhající na bránici a descendentní aortu

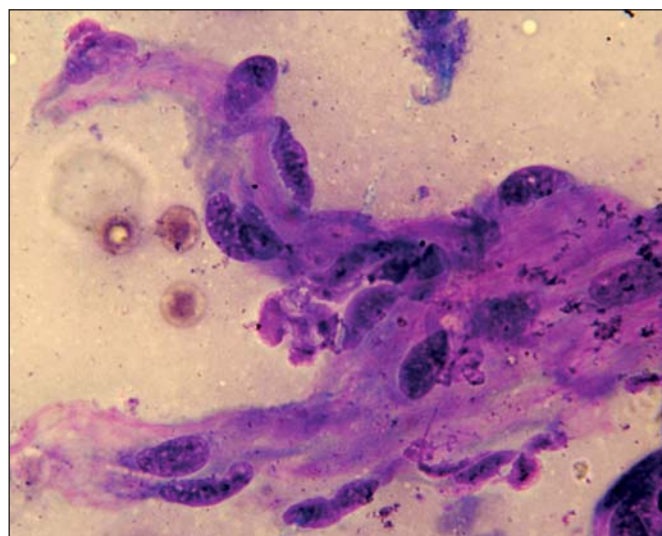


Obr. 8 – Masa vykazovala částečný intraluminální růst s kompresí lumen jícnu. Větší část masy rostla naopak exofyticky extraluminálně. Na řezu byly patrné multipní drobné kavery korelující s nekrotickými ložisky tumoru.

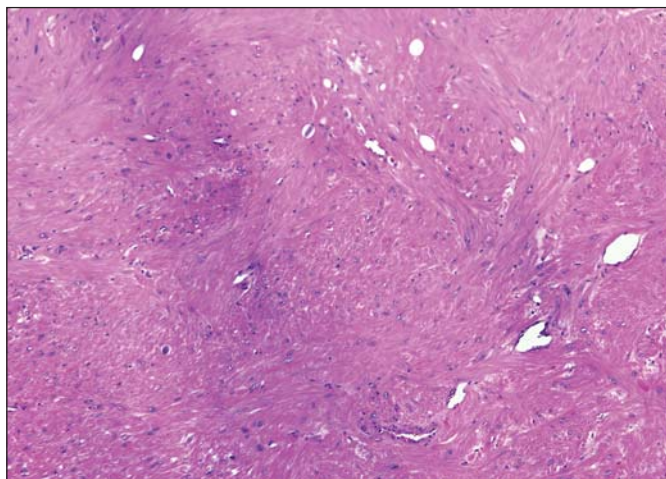
Sonografické vyšetření útvaru abdominálním přístupem přes játra ukázalo heteroechogenní, ostře ohraničený tumor (obr. 5 a obr.6). Změřená masa byla velikosti 9 x 8 x 7,5 cm a vykazovala drobné anechogenní cystické změny. Kvůli zhoršující se regurgitaci a nekontrolovatelnému kašli byla o týden později majitelům navržena eutanázie.

Postmortální patomorfologické vyšetření

Se souhlasem majitelů byla masa vyjmuta z dutiny hrudní. Celková pitva pacienta byla zamítnuta. Nález potvrdil růst tumoru ze submukózy kaudální části jícnu před kardií (obr. 7). Masa vykazovala částečný intraluminální růst s kompresí lumen jícnu. Větší část masy rostla naopak exofyticky extraluminálně (obr. 8). Masa byla ohraničená od okolní tkáně a nevykazovala infiltrativní růst do svého okolí. Provedená pitva nepotvrdila přítomnost distantních metastáz. Postmortálně provedené cytologické vyšetření odhalilo mesenchymální původ buněk. Buněčná populace měla jádra doutníkovitého tvaru a vykazovala nižší buněčná kritéria malignity (nižší anizocytóza, variabilní a střední N : C poměr, nižší anizokaryóza, hrubý chromatin, nepravidelná jednotlivá jádérka) (obr. 9). S ohledem k popsaným tumorům jícnu byl předpokládán některý ze sarkomů jícnu (leiomyosarkom, fibrosarkom, osteosarkom).¹⁰⁻¹²



Obr. 9 – Cytologické vyšetření prokázalo přítomnost mezenchymální populace buněk s nižšími buněčnými kritérii malignity



Obr. 10 – Histopatologické vyšetření útvaru prokázalo mezenchymální nádor z nahodile uspořádaných fasciкул buněk. Místy byly přítomné volné víry vřetenovitých buněk (HE 100x).

Histopatologické vyšetření

Provedené histopatologické vyšetření prokázalo přítomnost ohraničené masy probíhající uvnitř hladkosvalové vrstvy jícnu. Masa nevytvářela kapsulu a byla složená z nahodile uspořádaných buněčných fasciкул (obr. 10). Místy byly přítomné volné víry vřetenovitých buněk. Buňky měly doutníkovitá jádra se středně nepravidelnou distribucí chromatinu. Jádra obsahovala jedno až dvě nepravidelná jádérka, v buňkách bylo střední množství eozinofilní vláknité cytoplasmy. Mitotický index byl nízký (1 mitóza/400x hpf). Masa byla středně vaskularizovaná a obsahovala několik lymfocytárních infiltrátů. V tumoru byla drobná nekrotická ložiska se smíšeným neutrofilním a lymfocytoplazmocytním perivaskulárním infiltrátem. Imunohistochemické vyšetření potvrdilo středně silnou pozitivitu barvení na CD117 (c-KIT), silnou pozitivitu na muskulárně specifický aktin, negativní barvení na receptor- α pro destičkový růstový faktor (PDGFR- α), desmin a S-100 protein (obr. 11, obr. 12).

Genetické vyšetření

DNA byla izolována z parafinového bloku bioprátku. Detekce mutací exonů 9, 11, 13 a 17 genu c-KIT byla provedena pomocí PCR s primery amplifikujícími vybrané exony a exon-intronové spoje a přímého sekvenování.^{4,9,13} V analyzovaném materiálu (ve jmenovaných exonech) nebyla prokázána mutace genu c-KIT.

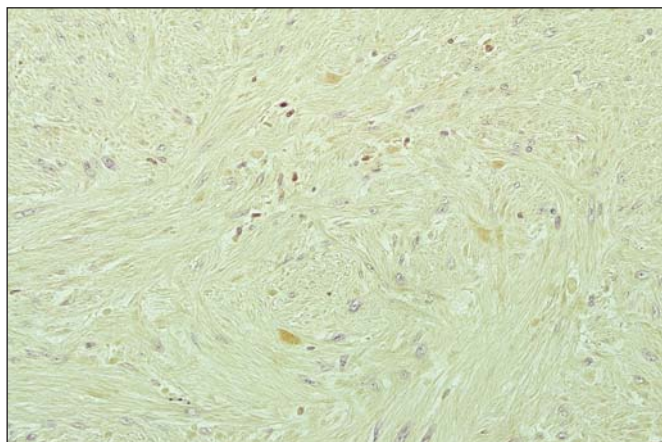
Diagnóza

Na základě těchto nálezů byla stanovena diagnóza GIST tumoru jícnu.^{3,4,14,15}

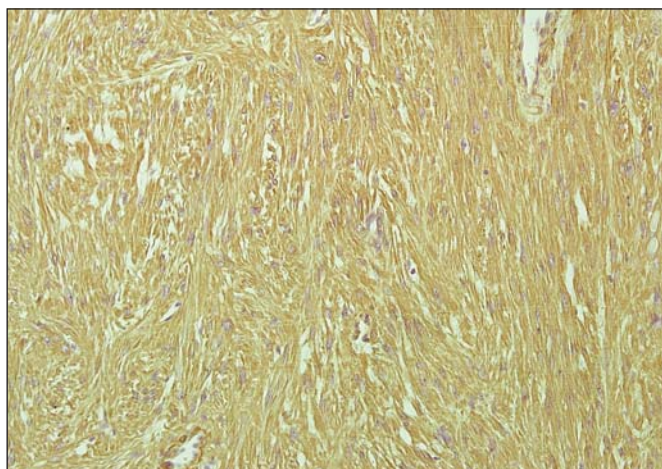
Diskuse a závěr

Mesenchymální tumory GIT u psů se v současné době dělí podle elektronmikroskopických a imunohistochemických nálezů analogicky s humánní medicínou na gastrointestinální stromální tumory (GIST), leiomyomy (LM) a leiomyosarkomy (LMS).^{4,13} U psů většinu mezenchymálních neoplazií GIT tvoří právě stromální tumory. Z recentních studií vyplývá, že leiomyosarkomy jsou jak u psů, tak u lidí spíše vzácné, a že většina dříve diagnostikovaných LMS jsou dle současné klasifikace GIST, které se mohou vyskytnout v kterémkoliv místě GIT. U psů nejčastěji vznikají v kolonu a tenkém střevě.^{6,15} Zcela vzácně pak vznikají v jiných částech trávicího trak-

tu. Námi popsáný případ GIST v jícnu je u psů raritní nález. Podle dostupné literatury se jedná o první popis u psa v této lokalizaci vůbec.^{2,5,6} GIST jícnu je extrémně vzácný i u lidí (méně jak 5 % všech popsáných případů). Většina tumorů jícnu u psů jsou sarkomy (leiomyosarkom, fibrosarkom, osteosarkom) a karcinomy (skvamocelulární karcinom, adenokarcinom).^{10,11} Ojediněle jsou nalézány leiomyomy a plazmocyty. Klinicky se gastrointestinální stromální tumory prezentují od malých indolentních útvarů po rychle metastázující maligní neoplazie. Nejčastěji popisované jsou jak u psů, tak u lidí metastázy do jater a peritonea.^{6,8} Zcela vzácné jsou metastázy do regionálních mízních uzlin. Patomorfologické vyšetření prezentovaného případu neprokázalo přítomnost žádných makroskopických metastáz. GIST se nejčastěji prezentují jako léze vznikající primárně v submukóze, jejichž růst je obvykle intraluminální vůči postiženému orgánu.^{1,7,10} Mohou vykazovat ale i exofytický extraluminální růst do okolí orgánu. Popsaný tumor jícnu vykazoval převážně extraluminální růst, což vysvětluje dlouhou dobu přežívání pacienta s pouze mírnými klinickými příznaky. Zhoršující se regurgitace u pacienta byla způsobena progresivní obstrukcí lumen jícnu. Nádor v době euthanazie pacienta dosahoval velikosti 9 cm. GIST mohou narůstat do velikosti od několika milimetrů až po masy větší jak 20 centimetrů v průměru. U psů stejně jako u lidí většina GIST vzniká u starších zvířat.^{4,11} Námi popsáný případ byl



Obr. 11 – Imunohistochemie potvrdila střední pozitivitu na c-KIT a negativní barvení na desmin a protein-S. Tyto nálezy jsou typické pro GIST. (Cd117 200x)



Obr. 12 – Imunohistochemicky prokázána silná exprese muskulárně-specifického aktinu, který se u LMS a LM nevyskytuje (200x)

poprvé zaznamenán u pacienta v jeho 11ti letech. V době euthanazie bylo pacientovi 16 let. Charakteristickým rysem identifikujícím původ GIST je exprese povrchového markeru CD 117, který je epitopem c-KIT, tyrozin kinázového receptoru, přes nějž je regulován růst a diferenciací buněk.^{3,15} C-KIT je exprimován rovněž u hematopoetických kmenových buněk, mastocytů, melanocytů a intersticiálních Cajalových buněk. Podle recentních studií gastrointestinální stromální tumory vznikají nejpravděpodobněji onkogenezi z Cajalových buněk.^{4,16} Většina GIST u psů je spojena s mutací c-KIT, která vede ke zvýšené aktivitě tohoto receptoru. Podobná mutace je pozorována u psích mastocytů a některých karcinomů mléčné žlázy.^{17,18} Tato mutace vede k ligand-independentní tyrozin kinázové aktivitě, která zajišťuje autofosforylaci kinázové domény c-KIT receptoru a následně vede ke zvýšené aktivitě intracelulárních regulačních buněčných drah. Výsledkem těchto signálů je zvýšená mitotická aktivita buněk. Mutace c-KIT je tedy odpovědná za trvalou fosforylaci, čímž se buňky stávají nezávislé na přítomnosti růstového faktoru. Mutací transformovaný c-KIT je tak přímo zodpovědný za maligní transformaci postižené buněčné linie. Tento stav je nazýván ligand-independentní aktivace. Zvýšená transdukcí proliferativních signálů zvyšuje přežívání a replikaci buněk a naopak snižuje míru apoptózy, čímž vede k tumorogenezi. Studie ukazují, že část GIST u psů je však na mutaci c-KIT negativní.^{1,19} U našeho pacienta nebyla prokázána mutace c-KIT. Analogicky, na základě poznatků z humánní medicíny, se předpokládá přítomnost mutace jiných regulačních receptorů jako je receptor α -destičkového růstového faktoru (PDGF- α) či receptor proteinkinázy C. V současné době je klasifikace gastrointestinálních stromálních tumorů v humánní patologii poměrně komplexní, zahrnuje jak znaky morfologické, tak molekulárně genetické.^{8,20} Podrobnější srovnání s psími nádory stojí mimo rámec tohoto sdělení.

Konečná diagnóza byla stanovena až na základě imunohistochemického vyšetření. GIST na rozdíl od LMS jsou negativní na desmin a S-100 protein. Tumor zároveň vykazoval střední expresi c-KIT (CD117), který se u LMS a LM nevyskytuje.^{12,15,20} U části GIST bývá exprimován muskulárně specifický aktin, který se rovněž u LMS a LM nevyskytuje. U pacienta byla prokázána silná exprese muskulárně specifického aktinu. Prognóza pacientů s GIST je závislá na klinické a histopatologické charakteristice tumoru. Delší doba přežívání (až několik let) je typická pro pacienty s lokalizovaným primárním onemocněním. Naopak pacienti s metastatickým a rekurentním onemocněním mají střední dobu přežívání přibližně 10 měsíců.¹⁵ Celková doba přežití u našeho pacienta od stanovení diagnózy byla 56 měsíců, což koresponduje s výsledky patomorfologického vyšetření, které potvrdilo přítomnost pouze lokalizovaného primárního tumoru. Rozsáhlejší GIST jsou spojené s komplikacemi jako je krvácení do GIT, obstrukce a perforace střev. Histologický grading u humánních GIST je založen na kritériích velikosti tumoru a hodnocení mitotické aktivity.^{8,9} Menší GIST jsou objeveny náhodně v době, kdy jsou pacienti asymptomaticí nebo jsou spojeny s pouze nespecifickými příznaky. U prezentovaného pacienta byl tumor objeven v souvislosti s terapií a postoperačními komplikacemi GDV. Vzhledem k atypické diagnóze GDV u plemene WHWT, je pravděpodobné, že ke GDV došlo v souvislosti s tlakem tumoru na kardií a následným rozvojem dilatace žaludku a posléze i volvulu. Většina klinických příznaků spojena s GIST je vágních jako je nespecifická abdominální bolestivost a dyskomfort. Příznaky GIST mohou být sekundárně modifikované přítomností obstrukce GIT nebo krvácení. Gastrointestinální krvácení je následkem tlakové nekrózy a ulce-

race přilehlé mukózy s výsledným krvácením z prasklých cév. Pacienti s výrazným krvácením se prezentují melénou, únavou a zátěžovou dyspnoí. Obstrukce může nastat v důsledku intraluminálního růstu nebo v důsledku komprese lumen extraluminálně rostoucím tumorem. Příznaky obstrukce jsou rozdílné od lokalizace obstrukce. U stromálního tumoru jícnu se objevuje regurgitace a dysfágie. U GIST žaludku a tenkého střeva je pozorováno zvracení či ikterus v důsledku obstrukce duodenální papily. U kolorektálních stromálních tumorů se nejčastěji objevuje dyschézie a obstipace. Některé GIST jsou diagnostikovány jako neočekávaný náález při akutním abdomenu s perforací GIT.^{4,6,10} U prezentovaného pacienta byl jediným pozorovaným klinickým příznakem opakovaná regurgitace. Otázkou je, jakou roli sehrál GIST v rozvoji syndromu GDV. Žádné laboratorní testy nepotvrzují ani nevylučují přítomnost GIST. Z pohledu klinického screeningu je doporučitelné rutinní provádění hematologického, biochemického a koagulačního profilu. Užitečné jsou v diagnostice GIST zobrazovací metody. Nativní abdominální RTG snímky mohou odhalit efekt masy v dutině břišní nebo hrudní. U obstruktivních lézí může být nápadný mechanický ileus. U prezentovaného pacienta byl patrný radiodenzní efekt masy v kaudálním plicním poli před kardií žaludku. Diferenciálně diagnosticky byla zvažována hiátová hernie a cizí těleso v jícnu. V řadě případů je průkaznější kontrastní studie GIT. Častým nálezem je plnicí defekt, který je ostře ohraničený a vyvýšený ve srovnání s okolní mukózou. Typicky je kontura přilehlé sliznice hladká, pokud se nevytvorí slizniční ulcerace.^{5,12} U prezentovaného pacienta byl nápadný plnicí defekt v kaudální části thorakálního jícnu. Kontura sliznice byla hladká. Senzitivní metodou je také ultrasonografie. Ultrasonografické nálezy jsou rozdílné podle velikosti a lokalizace léze a přítomnosti nekrózy v útvaru. Rovněž ulcerace sliznice mění ultrasonografickou charakteristiku tumoru.^{1,15} Popisovaný případ vykazoval sonograficky heteroechogenní, ostře ohraničenou masu s centrálně probíhajícím lumen jícnu vyplněným plynem. Masa byla prostoupena drobnými anechogenními cystickými ložisky korespondujícími s histopatologicky potvrzenými ložisky nekroz. Pro přesnější diagnostiku a staging lze využít předností CT, které nabízí detailní informace o velikosti a lokalizaci nádoru a jeho chování k okolním strukturám. CT vyšetření umožňuje také časnou detekci metastáz. V humánní medicíně lze pomocí CT spolehlivě předpovědět histologický grade tumoru. Posuzovanými kritérii jsou velikost, ohraničení, tvar, denzita, sycení kontrastem, charakter lumenálního růstu a přítomnost nebo absence lokálních a distantních metastáz.^{21,22} Navrhované CT vyšetření bylo ze strany majitele opakovaně odmítnuto. Z pohledu stagingu se začíná v zahraničí u veterinárních onkologických pacientů stále více uplatňovat v detekci metastáz a v hodnocení odpovědi na terapii použití scintigrafie (SPECT) nebo pozitronové emisní tomografie (PET).^{23,24} Endoskopické nálezy u GIST zahrnují náález hladké masy, která často vytlačuje intraluminálně přilehlou mukózu. Některé GIST mohou být asociované s ulcerací sliznice a krvácením v důsledku tlakové nekrózy. Endoskopicky získané biopsáty jsou ve většině případů nedagnostické a to z důvodu lokalizace procesu do submukózy.^{10,11} U prezentovaného případu byl endoskopicky patrný částečný intraluminální růst nádoru bez invaze do mukózy, která byla hladká a bez známek ulcerace. Endoskopicky se nepodařilo odebrat diagnostické biopsáty.

Histologické vyšetření umožňuje objektivní posouzení malignity procesu a zpřesňuje stanovení prognózy onemocnění. Morfologická kritéria, která se ukazují jako nejpřesnější z hlediska predikce prognózy a chování humánních GIST, jsou velikost primárního tumoru

a jeho mitotická aktivita.⁹ Ve veterinární literatuře podobné studie zatím chybí. Prezentovaný tumor byl v době euthanazie pacienta velikosti 9 cm. Při zvážení prezentované délky přežívání pacienta (zhruba 4,5 roku od první prezentace) a absenci distantních metastáz, lze považovat biologické chování tumoru za nízké maligní a pouze lokálně agresivní. Bohužel nejsou v současnosti žádná používaná kritéria ve veterinární medicíně spolehlivá, jelikož i malý tumor s nízkou mitotickou aktivitou může tvořit distantní metastázy a být lokálně agresivní. Jediné objektivní kritérium malignity je metastatický rozsev tumoru v době stanovení diagnózy.^{12,25} GIST, jak bylo uvedeno výše, vykazují typicky pozitivitu na c-KIT. Leiomyomy a leiomyosarkomy jsou na c-KIT negativní.³⁻⁵ Tumor u našeho pacienta vykazoval středně pozitivní reakci na c-KIT, mutace jeho genu však prokázána nebyla. Absence průkazu mutované sekvence genu c-KIT může souviset s přítomností mutace na jiném exonu, který nebyl analyzován.¹³ Chirurgické řešení je ve veterinární medicíně stále klíčovou terapií pro pacienty s GIST. Radikální a kompletní chirurgická excize s histologicky negativními okraji poskytuje jedinou možnost pro vyléčení pacienta. Kompletní resekce je důležitým faktorem v predikci přežívání těchto pacientů. Chirurgie je rovněž indikovaná pro paliativní léčbu lokálně pokročilé choroby nebo metastatických forem GIST.^{7,10,26} S ohledem na lokalizaci tumoru v popsáném případě do oblasti intrathorakální části jícnu, by jeho chirurgické řešení bylo velice obtížné či zcela nemožné.

Používání molekulárních inhibitorů c-KIT v léčbě psích gastrointestinálních stromálních tumorů (např. toceranib ve specialitě Palladia® nebo masitinib ve specialitě Masivet®) ve veterinární medicíně je prozatím na úrovni klinických studií.^{27,28} Terapeuticky se již kratší dobu používají pro léčbu psích mastocytomů a některých lymfomů. V humánní medicíně jsou inhibitory c-KIT (např. imatinib ve specialitě Glivec®) již standardně používány ke konzervativní terapii GIST.^{8,20,29} Studie s adjuvantní systémovou chemoterapií GIST jsou spojeny s neuspokojivými klinickými výsledky. Rezistence GIST tumorů na systémovou chemoterapii je vysvětlována vysokou expresí MDR receptorů (multi-drug resistance receptorů).^{15,29} Naproti tomu u LMS je očekávaná odpověď na systémovou chemoterapii příznivější. Nejčastěji používané protokoly na léčbu LMS a GIST jsou založené na doxorubicinu.^{7,10,11} U prezentovaného pacienta byl k léčbě použit doxorubicin v dávce 30 mg/m² v množství šesti cyklů po 21 dnech. Chemoterapie byla zvolená na základě předpokládaného sarkomu jícnu. Během chemoterapie nebyla prokázána regrese tumoru, ale nebyla patrná ani jeho progresse. Do budoucna se ve veterinární medicíně očekává širší použití inhibitorů c-KIT pro léčbu GIST a vyhrazení konvenční chemoterapie pouze pro pacienty rezistentní na molekulární terapii.²⁷

Literatura:

1. Maas, C. P. H. J. A new look in intestinal smooth muscle tumours: clinical, histological and immunohistochemical aspects for reclassification. ECVIM CA Congress 18th. 2008.
2. Head, K. W., Cullen, J. M., Dubielzig, R. R. Histologic Classifications of Tumors of the Alimentary System of Domestic Animals (ed2), Vol 10. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2003:882-888.
3. La Rock, R. G., Ginn, P. E. Immunohistochemical staining characteristics of canine gastrointestinal tumors. Vet Pathol 1997;34:303-311.
4. Frost, D., Lasota, J., Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: a histopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 50 cases. Vet Pathol 2003;40:42-54.
5. Maas, C. P. H. J., Haar, G., van der Gaag, I., Kirpensteijn, J. Reclassification of small intestinal and cecal smooth muscle tumors in 72 dogs: Clinical, histologic and immunohistochemical evaluation. Vet Surg 2007;36:302-313.
6. Miettinen, M., Fetsch, J. F. Evaluation of biological potential of smooth muscle tumours. Histopathology, 2006;48:97-105.
7. Cooper, B. J., Valentine, B. A. Tumours of smooth muscle. Tumours in Domestic Animals (ed 4). Iowa: Iowa State Press, 2002:319-333.
8. Koh, J. S., Trent, J., Chen, L. Gastrointestinal stromal tumors: overview of pathologic features, molecular biology and therapy with imatinib mesylate. Histol Histopathol, 2004;19:565-574.
9. Miettinen, M., Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006;130(10):1466-78.
10. Trumpatori, B. J., White, R. A. S. Tumours of the oesophagus. BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology 3rd edition, BSAVA 2011:206-208.
11. Ranen, E., Dank, G., Lavy, E., Perl, S., Lahav, D., Orgad, U. Oesophageal sarcomas in dogs: histological and clinical evaluation. Vet J 2008;10;178(1):78-84.
12. Penninck, D. G. Characterization of gastrointestinal tumors. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1998;28:777-797.
13. Gregory-Bryson, E., Bartlett, E., Kiupel, M., Hayes, S. Canine and human gastrointestinal stromal tumors display similar mutations in c-KIT exon 11. BMC Cancer 2010;10(1):559.
14. Bettini, G., Morini, M., Marcato, P. S. Gastrointestinal Spindle Cell Tumours of the Dog: Histological and Immunohistochemical Study. J Comp Path 2003;129:283-293.
15. Russell, K. N., Mehler, S. J., Skorupski, K. A., Baez, J. L., Shofer, F. S., Goldschmidt M. H. Clinical and immunohistochemical differentiation of gastrointestinal stromal tumors from leiomyosarcomas in dogs: 42 cases (1990-2003). J Am Vet Med Assoc 2007;230(9):1329-33.
16. Kindblom, L.G., Remotti, H. E., Aldenborg, F., Meis-Kindblom, J. M. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol 1998;152:1259-1269.
17. Kubo, K., Matsuyama, S., Katayama, K., Tsutsumi, C., Yonezawa, K., Shimada, T., Kotani, T., Sakuma, S., Ohashi, F., Takamori, Y. Frequent expression of the c-kit proto-oncogene in canine malignant mammary tumor. J Vet Med Sci 1998;60:1335-1340.
18. London, C. A., Galli, S. J., Yuuki, T., Hu, Z. Q., Helfand, S. C., Geissler, E. N. Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. Exp Hematol 1999;27:689-697.
19. Medeiros, F., Corless, C. L., Duensing, A. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. Amer J Surg Pathol, 2004;28:889-894.
20. Silva, C. M., Reid, R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib. Pathol Oncol Res 2003;9 (1):13-19.
21. Buckley, J. A., Fishman, E. K. CT evaluation of the small bowel neoplasms: spectrum of disease. Rad Graph 1998;18:379-392.
22. Sandrasegaran, K., Rajesh, A., Rushing, D. A., Rydberg, J., Akisik, F. M., Henley, J. D. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. Eur Radiol 2005;15(7):1407-14.
23. Balogh, L., Andocs, G., Perge, E., Vajdovich, P. Oncology: Oncological scintigraphy in dogs with ^{99m}Technetium MIBI and DMSA(V) two case reports. Vet Quart 2001;23:52-56.
24. Lawrence, J. Vanderhoek, M., Barbee, D., Jeraj, R. Use of 3-deoxy-3-fluorothymidine PET/CT for evaluating response to cytotoxic chemotherapy in dogs with non-hodgkin's lymphoma. Vet Rad Ultr 2009;50:660-668.
25. Hafner, S., Harmon, B. G., King, T. Gastrointestinal stromal tumors of the equine cecum. Vet Pathol 2001;38:242-246.
26. Gold, J. S., Dematteo, R. P. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. Ann Surg 2006;244:176-184.
27. Chon, E., McCartan, L., Kubicek, L. N., Vail, D. M. Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia®) and piroxicam in tumor-bearing dogs (excluding mastocytoma): a phase I-dose finding study. Vet Comp Oncol 2011;9(4):112-124.
28. London, C. A. Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. Top Comp Anim Med 2009;106-112.
29. Kitamura, Y., Hirota, S., Nishida, T. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a model for molecule-based diagnosis and treatment of solid tumors. Cancer Sci 2003;94(4):315-20.

Adresa autora:
MVDr. Ondřej Škor
Animal Clinic
Čistovická 44
16300 Praha 6
www.animalclinic.cz