

ESPERIENZA PERSONALE ED ASPETTI CLINICO-PATOLOGICI IN 5 CASI DI SARCOMA VACCINO INDOTTO NEL GATTO (1996-1998)

ANDREA ZATELLI, DMV

Ambulatorio Veterinario "S. Prospero", Via Dalmazia 99, Reggio Emilia

LUCA BATTAGLIA, DMV

Ambulatorio Veterinario "M.E. Miller", Via della Costituzione 10, Cavriago (Re)

Riassunto

Il sarcoma vaccinale è una patologia di rilevante interesse in medicina felina. Nel presente articolo vengono descritte le caratteristiche cliniche, gli aspetti cito-istologici ed il follow up di 5 gatti, presentati alla visita clinica tra il 1996 e il 1998, che hanno sviluppato un sarcoma nel sito di inoculo del vaccino.

Summary

Vaccine soft tissue sarcoma is a very peculiar disease in feline medicine. This paper describes clinical features, cito-histologic appearances and personal experiences in therapeutic treatments of five cats, visited between 1996 and 1998, that developed sarcoma at body sites used for vaccine administration.

INTRODUZIONE

Il Sarcoma Vaccino Indotto (SVI) dei tessuti molli nel gatto rappresenta una acquisizione relativamente recente ed importante in medicina veterinaria. Considerato una neoplasia non frequente, con una media di presentazione stimata di circa 1\10.000 vaccinazioni effettuate, si riscontra nei confronti dello stesso un crescente interesse nella pratica clinica veterinaria per le sue valenze epidemiologiche, patologiche, terapeutiche e di contrasto di interessi.

La prima segnalazione che ha ipotizzato una correlazione tra somministrazione di vaccino e sviluppo di sarcoma risale ad una lettera all'editore pubblicata sul *Journal of American Veterinary Medical Association* nel 1991¹. Da allora numerosi autori hanno rilevato una stretta associazione fra trattamenti immunizzanti con virus inattivati, prevalentemente Leucemia Felina e Rabbia, contenenti alluminio come adiuvante e comparsa di sarcoma dei tessuti molli nel sito di inoculo^{2,3}. Successivamente si è rilevato come non solo preparazioni vaccinali prive di adiuvante⁴, ma anche farmaci e materiali inerti capaci di determinare

una flogosi cronica del tessuto connettivale, potessero favorire la trasformazione in tessuto neoplastico^{5,6}.

Scopo del presente lavoro è riportare presentazione clinica, citologica, istologica ed esperienza personale nel trattamento e follow-up di cinque casi di Sarcoma Vaccino Indotto (SVI) nel gatto.

CASI CLINICI

Nel periodo compreso tra febbraio 1996-agosto 1998 sono stati presentati alla visita clinica cinque felini per la comparsa di neoformazioni in aree normalmente utilizzate per i trattamenti immunizzanti (generalmente area interscapolare) (Tab. 1).

Nel primo, secondo, terzo e quarto caso i pazienti sono stati portati alla visita clinica per la "improvvisa" comparsa di un nodulo sottocutaneo adeso alle fasce muscolari sottostanti, indolente e di dimensioni comprese tra i 2,0 ed i 5,0 cm di diametro.

I proprietari riferivano in un caso (il quinto) di un grave

Tabella 1
Casi clinici Sarcoma Vaccino Indotti 1996-1998

N° caso Segnalamento	Piano vaccinale	Localizzazione neoformazione	Tempo intercorso tra ultima vaccinazione ed evidenza della neoformaz.	Diagnosi istologica	Terapia	Follow-up
1) Gatto maschio 6 anni	Vaccinazione crp+leucemia	Area interscapolare	3 mesi	Fibrosarcoma	Due escissioni chirurgiche	Deceduto 10 mesi dopo la diagnosi
2) Gatto maschio 8 anni	Vaccinazione crp+leucemia	Area interscapolare	6 mesi	Miofibrosarcoma	Due escissioni chirurgiche	Eutanasia 8 mesi dopo la diagnosi
3) Gatto femmina sterilizzata 4 anni	Vaccinazione crp+leucemia	Emitorace destro (terzo prossimale)	4 mesi	Miofibrosarcoma	Escissione chirurgica	Eutanasia 30 gg dopo chirurgia
4) Gatto femmina 8 anni	Vaccinazione crp+leucemia	Area interscapolare	6 mesi	Fibrosarcoma	Due escissioni chirurgiche	Eutanasia 8 mesi dopo la diagnosi
5) Gatto femmina sterilizzata 10 anni	Vaccinazione crp+leucemia	Regione del fianco	5 mesi	Fibrosarcoma	Due escissioni chirurgiche	A 9 mesi dalla chirurgia no apparente recidiva

crp: vaccino contro herpesvirus, calcivirus, panleucopenia

stato di malessere dell'animale il giorno seguente l'ultima vaccinazione caratterizzato da depressione del sensorio, anoressia e dolore generalizzato, a seguito del quale si era resa necessaria una visita di controllo; non si era però rilevata una specifica reazione locale nel punto di inoculo del vaccino.

Per ogni caso inserito nel presente lavoro è stata effettuata una valutazione clinica (i soggetti non presentavano manifestazioni riconducibili a malattie sistemiche) e sono state eseguite indagini collaterali quali esame emocromocitometrico, profilo biochimico, radiografia toracica (Fig. 1) ed in quattro casi ecografia addominale; in due casi è stata effettuata una valutazione citologica della neoformazione utilizzando la tecnica di ago aspirazione. In nessun paziente sono state evidenziate metastasi al momento della presentazione clinica e gli esami preliminari effettuati hanno costantemente fornito dati riconducibili al range di normalità.

Nel primo, secondo, terzo e quarto caso sono stati effettuati i test FeLV e FIV che hanno dato esito negativo.

Tutti i gatti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico: le masse escisse (Fig. 2) sono state inchiostrate prima di essere fissate in formalina per l'esame istologico. La successiva diagnosi istopatologica ha confermato il sospetto clinico di SVI e, per quanto riguarda i margini di escissione, questi non sono in nessun caso risultati indenni proponendo quindi la recidiva come probabile, se non certa, sequela clinica nell'immediato futuro.

Le dimensioni della massa alla presentazione (tra i 2,0 ed i 5,0 cm di diametro), i dati clinici raccolti e gli esiti istopatologici dei campioni biotici hanno permesso, in ognuno dei cinque casi, una stadiazione IIB (T4 No Mo) (Tab. 2).

CITOLOGIA

La citologia con ago sottile è stata effettuata in due casi ottenendo reperti simili tra loro caratterizzati da una cellularità non elevatissima con il riconoscimento di tre distinte serie cellulari:

cellule fusiformi di chiara origine mesenchimale con nucleo prevalentemente ovale. Le caratteristiche di malignità sono accentuate: grandi variazioni di dimensioni, alterato rapporto nucleo-citoplasma, macrocitosi, nucleoli multipli, addensamenti grossolani di cromatina, basofilia del citoplasma. Analizzando molti campi a basso ingrandimento è stata inoltre evidenziata la presenza di alcune figure mitotiche aberranti;



FIGURA 1 - Aspetto radiografico di SVI in sede interscapolare.

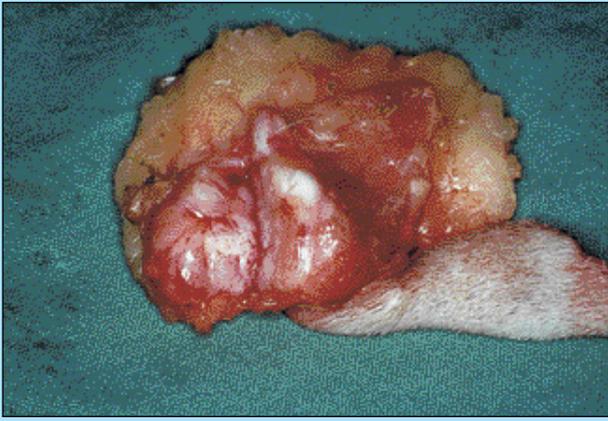


FIGURA 2 - Aspetto macroscopico del nodulo neoplastico.

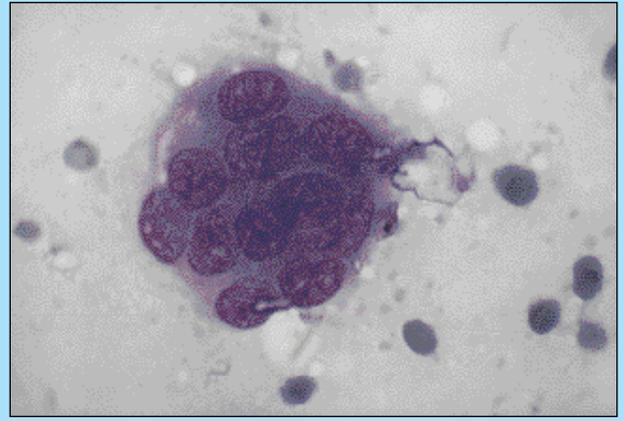


FIGURA 3 - Immagine citologica di una cellula gigante multinucleata (MGG X1000).

cellule giganti multinucleate (Figg. 3 e 5), già descritte in precedenti lavori³. Queste macrocellule, con un numero di nuclei variabile da 2 a 10 (contenenti a loro volta più nucleoli), evidenziano generalmente una intensissima basofilia citoplasmatica;

cellule di natura infiammatoria, prevalentemente linfociti e macrofagi, questi ultimi con nucleo periferico e citoplasma vacuolizzato, contenente in alcuni casi materiale amorfo.

ISTOLOGIA

In tutti i casi presentati è stato eseguito l'esame istologico delle neoformazioni asportate chirurgicamente, sia per una classificazione morfologica, sia per definire il grado di invasività nei tessuti circostanti. Le neoformazioni appaiono costantemente ben demarcate da una capsula fibrosa ed interessate da un processo flogistico caratterizzato prevalentemente da linfociti e da cellule ad attività fagica. Internamente alla pseudocapsula si alternano aree fortemente cellulate con altre presentanti abbondante tessuto fibroso ialino. Le cellule sono disposte in formazioni vorticoidi (Fig. 4), assumono generalmente aspetto chiaramente fuso con una minore componente pleomorfa; i nuclei, ipercromatici, si presentano a volte di forma ovale altre volte con aspetto bizzarro; numerose e caratteristiche le cellule giganti multinucleate (Figg. 3 e 5). Istologicamente sono stati definiti tre casi di fibrosarcoma e due casi, con una

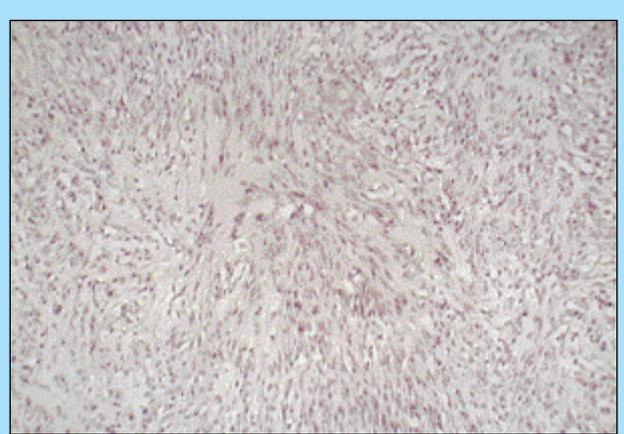


FIGURA 4 - Aspetto istopatologico della neoplasia: si evidenzia la disposizione vorticoidi delle cellule (EE piccolo ingrandimento).

maggiore differenziazione del tessuto muscolare, di miofibrosarcoma. In alcuni preparati sono state evidenziate ampie aree di necrosi. Caratteristica comune riscontrata è stato l'alto indice mitotico: nelle aree a maggiore cellularità è stato possibile contare fino a 15 mitosi per campo ad alto ingrandimento, spesso inoltre tali mitosi evidenziavano aspetti aberranti (Fig. 6).

Nella totalità dei cinque casi esaminati i margini di resezione chirurgica sono interessati da lembi di tessuto neoplastico che raggiungono e superano i margini di escissione infiltrando i tessuti connettivali, adiposi e muscolari

Tabella 2

Stadiazione del Sarcoma dei tessuti molli secondo la classificazione TNM

(da Mac Ewen EG, Withrow SJ, "Soft tissue sarcomas" In: Withrow SJ, MacEwen EG; Small animal clinical oncology. Ed WB Saunders, Philadelphia, 1996)

<p>T: Neoplasia primaria T1 < 2 cm; T2 2-5 cm; T3 > 5 cm T4 invasione dei tessuti muscolari, ossei, cartilaginei circostanti</p>	<p>N: Linfonodi regionali N0: assenza di invasione metastatica N1: invasione metastatica</p>	<p>M: Metastasi a distanza M0: assenza di metastasi M1: presenza di metastasi</p>
<p>Stadio IA/B: T1 N0 M0/T2 N0 M0 Stadio IIIA: qualunque TN1 M0</p>		<p>Stadio IIA/B: T3 N0 M0/T4 N0 M0 Stadio IIIB: qualunque T qualunque N M1</p>

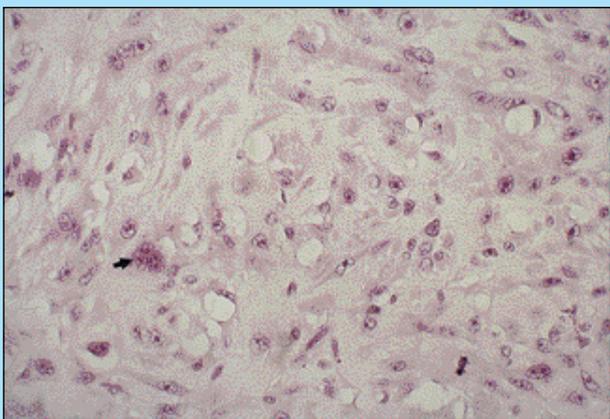


FIGURA 5 - Aspetto istopatologico della neoplasia: presenza di cellule multinucleate (freccia), spiccato polimorfismo nucleare, macronucleoli (EE medio ingrandimento).

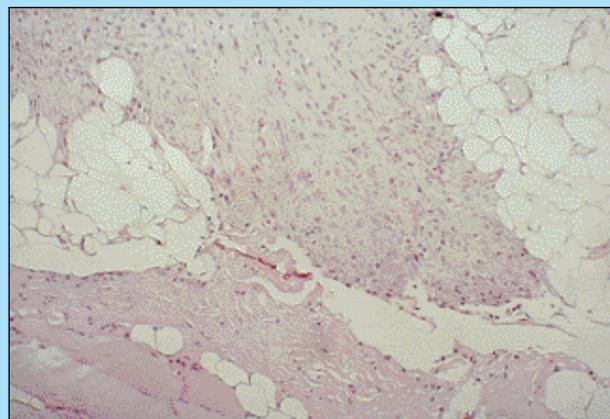


FIGURA 7 - Invasione del tessuto adiposo da parte di un setto di tessuto neoplastico (EE medio ingrandimento).

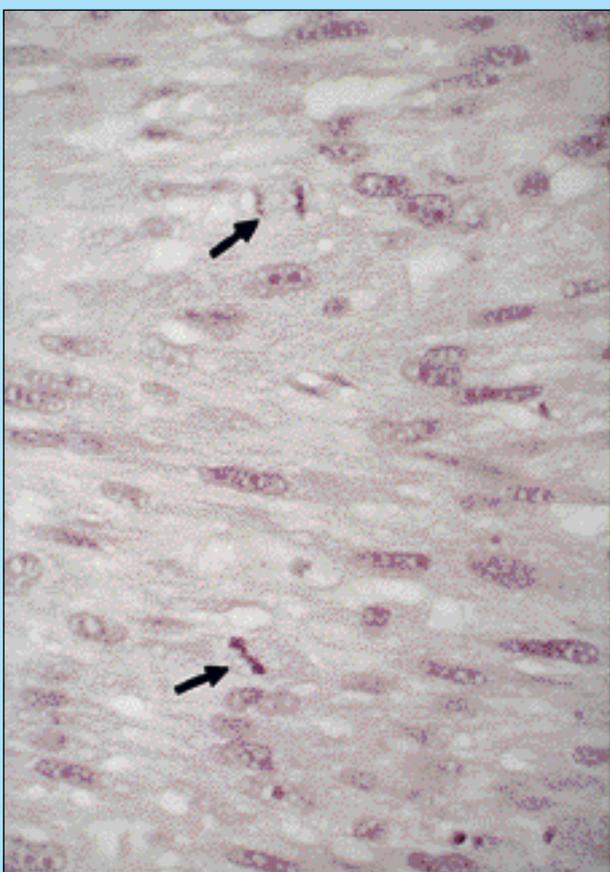


FIGURA 6 - Indici di chiara malignità: presenza di numerose mitosi (freccie), cellule di forma bizzarra, anisocariosi (EE forte ingrandimento).

(Fig. 7). Questi “viticci” neoplastici si estendono ben oltre la formazione pseudocapsulata centrale e sono da ritenersi responsabili delle recidive riscontrate.

TERAPIA E FOLLOW-UP

Nel primo, secondo, terzo e quarto caso i pazienti sono stati sottoposti ad escissione chirurgica della massa che è recidivata in media dopo 4-6 mesi. Nel primo, secondo e

quarto caso i pazienti sono stati sottoposti ad un secondo intervento di resezione chirurgica deciso dopo l'esito istopatologico del campione biotico del primo; il paziente riferito come caso numero tre è stato sottoposto ad eutanasia su richiesta del proprietario, dopo circa trenta giorni dalla diagnosticata recidiva locale, per le gravi condizioni di abbattimento e dimagrimento in cui verteva. I pazienti sottoposti al secondo intervento chirurgico (effettuato tramite asportazione di cute, sottocute e fasce muscolari ma senza aggressione ai piani ossei sottostanti) hanno mostrato recidiva locale in un periodo compreso tra i tre ed i quattro mesi; nessuno di questi pazienti ha accettato misure terapeutiche diverse, quali la radioterapia, e non sono state effettuate altre chirurgie. Il paziente riportato come primo caso è deceduto nella propria abitazione a distanza di 10 mesi dalla prima diagnosi (evento riportato dal proprietario) senza essere portato alle concordate visite di controllo. Il paziente riportato come caso numero due è stato sottoposto ad eutanasia a distanza di 8 mesi dalla diagnosi per la comparsa di una lesione di tipo ulcerativo nella zona di recidiva e per l'insorgenza di una grave forma dispnoica collegata al riscontro di aree radiopache evidenti in entrambi gli emitoraci. Il paziente riportato come caso numero quattro, dopo la seconda recidiva, non è stato più portato alla visita clinica. Nel quinto caso, con neoformazione di piccole dimensioni (2,0 cm circa) localizzata nell'area del fianco, è stata eseguita una biopsia escissionale che ha permesso la successiva pianificazione dell'intervento, eseguito mediante una chirurgia radicale, margine di 3,0 cm, comprendente cute, sottocute e fascia muscolare. I controlli clinici e radiografici eseguiti periodicamente a distanza di circa 45 giorni, non hanno evidenziato aspetti riferibili a recidiva locale o a sviluppo di metastasi. Il soggetto è, a 12 mesi dalla chirurgia, in buone condizioni generali.

DISCUSSIONE

Studi retrospettivi propongono l'insorgenza della massa neoplastica in un periodo compreso tra i due mesi ed i dieci anni dall'evento vaccinale senza riconoscere predisposizioni di sesso, razza ed età⁴; la nostra casistica, benché limitata per potere fornire indicazioni assolute in merito a

fattori predisponenti, fa risalire il periodo di latenza dall'ultimo trattamento immunizzante tra i tre ed i sei mesi. Elemento comune nella casistica presentata è l'impiego di un vaccino contro la Leucemia Felina e di un vaccino contro panleucopenia, calicivirosi ed herpesvirosi; nessuno dei pazienti inseriti in questo report è stato vaccinato contro la Rabbia (Tab. 1). Tre dei pazienti sono stati vaccinati con vaccini contenenti alluminio come adiuvante, due pazienti sono stati sottoposti a trattamenti immunizzanti con vaccini non contenenti alluminio. Tale osservazione trova conferma in recenti pubblicazioni che evidenziano, a differenza di precedenti valutazioni, come l'adiuvante in sé (idrossido di alluminio od altro) non possa essere il responsabile di una trasformazione neoplastica del tessuto^{4,5,6}. Si suppone infatti che lo stimolo infiammatorio cronico provocato dall'inoculazione di un vaccino o dalla localizzazione in sede sottocutanea di altre sostanze (farmaci o materiali inerti) possa innescare meccanismi biologici in grado di stimolare la carcinogenesi⁴. Nei nostri preparati istologici si rileva, in accordo con altri autori, un infiltrato flogistico caratterizzato principalmente da linfociti e macrofagi. Questa caratteristica, oltre ad un maggiore pleomorfismo cellulare, ad una imponente necrosi tissutale e ad un elevato indice mitotico distinguono cito-istologicamente il SVI dagli altri sarcomi dei tessuti molli non iniezione-indotti insorgenti nel gatto^{3,7}. A queste caratteristiche dei SVI conseguono aspetti biologici-clinici più aggressivi di cui il proprietario deve essere consapevole.

Nei casi da noi trattati la chirurgia ha rappresentato l'intervento terapeutico di elezione⁸. Purtroppo i risultati da noi ottenuti non sono stati soddisfacenti a causa dell'approccio chirurgico non radicale che ha caratterizzato il primo intervento eseguito nei casi 1, 2, 3 e 4 e di un mancato controllo citologico intraoperatorio dei margini di escissione. Considerate infatti le caratteristiche intrinseche biologiche dei SVI, questi richiedono, in termini di chirurgia radicale, escissione di ampie porzioni di fascia muscolare (ed eventualmente del muscolo sottostante) ai lati della lesione (almeno 3 cm) e, quando possibile, la rimozione dell'osso che soggiace alla neoplasia (scapulectomia, processi spinosi vertebrali, coste, pelvectomy, etc.). Si sottolinea, a corollario di queste considerazioni, come il primo intervento chirurgico abbia, se correttamente eseguito, le massime probabilità di curare l'animale poiché le recidive locali risultano difficilmente trattabili e sicuramente più invasive della neoplasia di primaria insorgenza. Si delinea pertanto la necessità, come sempre in campo oncologico, di conoscere prima della pianificazione dell'intervento chirurgico la natura della lesione: questo obiettivo può essere raggiunto mediante esame citologico (diagnostico nel 50% circa in caso di SVI a motivo della forte componente infiammatoria spesso aspirata e mascherante il quadro neoplastico), biopsia "incisionale" o, infine, "escissionale" (in quest'ultimo caso con citologico intraoperatorio).

Non abbiamo sottoposto i soggetti a protocolli chemioterapici sulla base della presunta ridotta sensibilità dei SVI a questo approccio terapeutico, sia attuato singolarmente, che in combinazione con la chirurgia e la radioterapia^{9,10}. Recentemente comunque l'uso della doxorubicina neoadiuvante ed adiuvante ha consentito l'ottenimento di risultati incoraggianti⁶. Altri studi^{11,12} evidenziano poi come la radioterapia possa rappresentare una prometten-

te opzione terapeutica: il gatto sembra rispondere positivamente a radioterapia pre-chirurgica. La risposta al ciclo radioterapico pre-chirurgico pare legata alla riduzione del numero di casi con infiltrazione di cellule neoplastiche al margine della massa stessa, questo consentirebbe un aumento di due volte dei tempi medi liberi da recidiva locale e di tre volte dei tempi medi di sopravvivenza. Interessanti reports prevedono l'applicazione di una dose totale di 48 Gy suddivisi in 16 frazioni giornaliere di 3 Gy¹². Nella nostra esperienza la distanza dai centri radioterapici di riferimento si è rivelata il maggiore fattore limitante a questo approccio terapeutico. In conclusione può essere affermato che, oltre al corretto "staging" preoperatorio della neoplasia, i migliori risultati terapeutici possono essere raggiunti dalla combinazione di chirurgia radicale, chemioterapia e radioterapia ma questo dato deve tuttora essere confermato.

CONCLUSIONI

Dai dati della letteratura e dalla nostra pratica clinica emerge la gravità dell'evoluzione del SVI che spesso si conclude con la morte del paziente. Desideriamo sottolineare l'importanza delle valutazioni preoperatorie in quanto consentono di pianificare un intervento chirurgico radicale che si rileva di particolare importanza per la sopravvivenza del paziente; inoltre si dovrebbe prevedere l'utilizzo di terapie complementari al fine di migliorare la prognosi. È importante migliorare la prevenzione verso tale devastante patologia: la possibilità di vaccinare in sedi anatomiche differenziate (evitando l'area interscapolare e glutea), di impiegare i trattamenti immunizzanti ad intervalli di tempo adeguati, di evitare, quando possibile, l'inoculazione di farmaci per via sottocutanea può limitare l'insorgenza di stimoli infiammatori cronici a carico del tessuto connettivo e, di conseguenza, lo sviluppo di sarcomi.

Può essere utile attenersi allo schema proposto dalla Vaccine Associated Feline Sarcoma Task Force¹³ che permette una standardizzazione dei protocolli vaccinali utilizzati nel gatto:

- vaccinazione contro panleucopenia, calicivirosi ed herpesvirosi a livello della spalla destra;

- vaccinazione contro la leucemia felina a livello della coscia sinistra;

- vaccinazione contro la rabbia a livello della coscia destra.

Lo schema proposto offrirebbe la possibilità di porre in stretta correlazione la comparsa di forme neoplastiche con precisi interventi vaccinali, evitando il possibile errore di cadere in speculazioni aneddotiche, e darebbe la possibilità di attuare un intervento chirurgico che, benché mutilante come l'asportazione di un arto, risulterebbe maggiormente idoneo al tipo di patologia da affrontare. A corollario di queste indicazioni alcuni autori enfatizzano come l'intervento immunizzante debba essere effettuato il più distalmente possibile per potere garantire una chirurgia risolutiva¹⁴.

Parole chiave

Medicina felina, sarcoma, vaccino, istologia.

Key words

Feline medicine, sarcoma, vaccine, histology.

Bibliografia

1. Hendrick MJ, Goldschmidt MH: Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? JAVMA 199: 968, 1991.
2. Hendrick MJ, Goldschmidt MH, Shofer F, et al: Postvaccinal sarcomas in the cat: Epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. Cancer. Res. 52: 5391-5394, 1992.
3. Hendrick MJ, Brooks JJ: Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. Vet. Pathol. 31: 126-129, 1994.
4. Macy DW, Hendrick MJ: The potential role of inflammation in the development of postvaccinal sarcomas in cats. Vet. Clin. N. Amer.: Sm. Anim. Pract. 26: 103-109, 1996.
5. Lester S, Clemett T, Burt A: Vaccine Site-Associated Sarcomas in cats: clinical experience and a laboratory review (1982-1993). JAAHA 32: 91-95, 1996.
6. Morello E, Buracco P, Peirone B, et al.: Risultati del trattamento di 31 sarcomi post-iniezione del gatto. In Atti VI° Congresso Naz. Soc. Ital. di Chir. Veterin., 95-103, 1999.
7. Hendrick MJ, Shofer FS, Goldschmidt MH, et al.: Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992) JAVMA 205: 1425-1429, 1994.
8. Davidson EB, Gregory CR, Kass PH: Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. Vet. Sur. 26: 265-269, 1997.
9. Mauldin Gn: Soft tissue sarcomas. Vet. Clinics of North America: Small Animal Practice 27: 139-148, 1997.
10. MacEwen EG, Withrow SJ: Soft tissue sarcomas. In: Withrow Sj, MacEwen EG (ed): Small Clinical Oncology 2nd ed., Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 211-226.
11. Cronin K, Page RL, Spodnick G, et al: Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. Vet. Rad. Ultrasound 39: 51-56, 1998.
12. Lieb P, Theiler A, Kostorz B, et al: Radiotherapy of vaccine site-associated sarcomas in the cat: a retrospective study of 11 cases. Proc. Annu. Meet. ESVIM 206, 1998.
13. Vaccine Associated Sarcomas Task Force. Initial raccomandation. JAVMA 210 (3): 310-311, 1997.
14. Macy DW: Vaccine associated Sarcomas: an update. Proc. Annu. Meet. ACVIM forum 577- 578, 1997.