

# Mestceltumoren

## Inschatting van het klinische gedrag van mestceltumoren bij de hond door middel van pathologisch onderzoek

Mestceltumoren bij de hond zijn sterk heterogeen en vertonen, daarmee samenhangend, een sterk wisselend klinisch gedrag. Bij het inschatten van het klinische gedrag van een individuele mestceltumor aan de hand van een aantal microscopisch criteria, is het Patnaik graderingssysteem gedurende de laatste decennia de gouden standaard geworden. Door middel van dit graderingssysteem worden mestceltumoren bij deze diersoort ingedeeld in graad 1, graad 2 en graad 3.

- Graad 1 tumoren vertonen een goedaardig gedrag, waarbij chirurgische verwijdering in de regel een afdoende therapie vormt.
- Graad 2 tumoren vormen op basis van microscopische criteria een herkenbare groep. Deze tumoren gedragen zich in klinisch opzicht heterogeen, waarbij een subgroep van graad 2 tumoren wel degelijk de potentie tot uitzaaien laat zien. Hier ziet de behandelend dierenarts zich geconfronteerd met

een wezenlijk probleem. Immers, de meerderheid van de mestceltumoren bij de hond (ong. 70%) blijken graad 2 tumoren te zijn, waarvan dus niet met zekerheid kan worden ingeschat of de betreffende tumor zich goed- of kwaadaardig zal gaan gedragen. De voorspellende waarde van de Patnaik gradering bij graad 2 tumoren blijkt dus minder robuust.

- Graad 3 tumoren gedragen zich vrijwel zonder uitzondering kwaadaardig en zaaien bovendien frequent uit. Bij zulke tumoren zult u al snel met de eigenaar de mogelijkheden van een medicamenteuze nabehandeling na chirurgische verwijdering van de tumor willen bespreken.

### Verschillende prognostische factoren

Doordat de voorspellende waarde van de Patnaik graad 2 mestceltumoren niet goed te voorspellen is, zijn er de laatste jaren een aantal mogelijkheden ontwikkeld om het veronderstelde gedrag van



een mestceltumor te onderzoeken. Deze mogelijkheden, met de specifieke voor- en nadelen, zijn samengevat in Tabel 1. De Patnaik graad, de Mitose index en de Kiupel graad kunnen zonder nadere kosten allen worden vastgesteld in de routine HE-kleuring van een mestceltumor en vormen daarmee kosteneffectieve prognostische factoren. De overige testen worden uitgevoerd tegen een extra tarief. Vanwege het kosteneffectieve aspect is de Kiupel gradering gedurende de laatste jaren in de belangstelling gekomen. Terwijl op basis van het Patnaik graderingssysteem mestceltumoren bij de hond worden ingedeeld in 3 groepen, is er bij het Kiupel graderingssysteem sprake van 2 groepen; laaggradige mestceltumoren en hooggradige mestceltumoren. Laaggradige mestceltumoren

Tabel 1. Prognostische factoren bij microscopisch onderzoek van mestceltumoren hond

| Microscopische prognostische factor | Voorwaarde          | Principe van prognostische factor   | Voordeel/nadeel  |
|-------------------------------------|---------------------|---|--|
| Patnaik gradering                   | Routine HE kleuring | Cellulaire parameters   | Gemakkelijk uitvoerbaar/weinig voorspellende waarde gedrag van graad 2 tumoren |
| Ki67 expressie                      | Extra kosten        | Nucleaire expressie gecorreleerd met mitotische activiteit en potentie tot uitzaaiing                 | Uitmuntend gevalideerd/kosten  |
| AgNOR index                         | Extra kosten        | Gecorreleerd met mitotische activiteit en potentie tot uitzaaiing                                     | Uitmuntend gevalideerd/kosten, geen toegevoegde waarde aan Ki67 data           |
| CD117 expressie                     | Extra kosten        | Cytoplasmatische expressie in plaats van membraneuze expressie is gecorreleerd met kwaadaardig gedrag | Voordeel ?/ Geen drempelwaarden gedefinieerd waardoor interpretatie problemen  |
| Mitose index                        | Routine HE kleuring | Mitotische activiteit gecorreleerd met klinisch gedrag  | Drempelwaarden gevalideerd/geen duidelijke nadelen                             |
| Kiupel gradering                    | Routine HE kleuring | Indeling in laag-en hooggradige mestceltumoren is klinisch hoog relevant                              | Gemakkelijk uitvoerbaar/risico op onderbehandeling van het dier                |

blijken zonder behandeling een mediane overlevingstijd op te leveren van ongeveer 2 jaar, terwijl hooggradige mestceltumoren een mediane overlevingstijd van minder dan 4 maanden veroorzaken zonder behandeling. Doordat er geen intermediaire groep van mestceltumoren met een heterogeen klinisch gedrag aanwezig is in het Kiupel graderingssysteem, is dit systeem in korte tijd in vooral de Angelsaksische landen populair geworden. Wij hebben er in onze diagnostische pathologie service voor gekozen om de Kiupel gradering vooralsnog niet in te voeren en de ervaringen met dit systeem eerst af te wachten. Sinds 2007 maken wij gebruik van Patnaik gradering, aangevuld met de bepaling van de mitose index. Bij een Patnaik graad 2 tumor geven wij het advies om de Ki67 expressie in de mestceltumor te laten bepalen. In het verleden betrof dit advies ook het uitvoeren van een AgNOR kleuring,

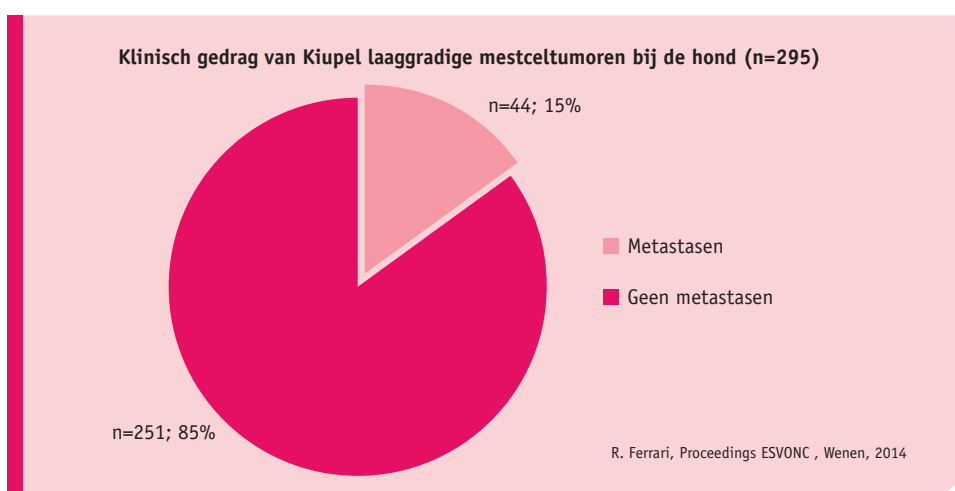
maar hiervan is inmiddels vastgesteld dat de resultaten hiervan niet toevoegen aan de resultaten van de Ki67 kleuring, waardoor dat advies is komen te vervallen. Intussen hebben we veel ervaring opgedaan met de combinatie van deze prognostische factoren en is bijvoorbeeld ook duidelijk geworden dat ongeveer 25% van de Patnaik graad 2 tumoren Ki67 expressie levels vertoont die boven de drempelwaarde van 93 positieve tumorcelkernen/1000 tumorcelkernen uitkomen. Dit betekent dat op basis van gevalideerde en gepubliceerde data ongeveer 25% van de Patnaik graad 2 mestceltumoren een metastatisch fenotype heeft, waardoor een medicamenteuze therapie na chirurgische verwijdering van de tumor overwogen kan worden. In onze ogen vormt de combinatie van een gedegen microscopisch onderzoek, waarbij ook een uitspraak wordt gedaan over de radicaliteit van verwijdering in geval van

een excisiebiopt en een onderzoek naar bovengenoemde prognostische factoren een robuuste set van data op basis waarvan de dierenarts een individuele hond met een mestceltumor optimaal kan behandelen.

### Ervaringen Kiupel gradering

De Kiupel gradering wordt door verschillende pathologie laboratoria wel uitgevoerd en de ervaringen hiermee zijn door middel van presentaties tijdens Europese congressen van de veterinaire oncologen, georganiseerd door de ESVONC in 2014 en 2015 met elkaar gedeeld. Op basis van de verstrekte informatie kan gesteld worden dat het Kiupel graderingssysteem de hooggespannen verwachtingen helaas niet kan waarmaken. De gepresenteerde data laten zien dat ongeveer 15% van de tumoren die volgens dit graderingssysteem ingedeeld wordt in de laaggradige groep toch blijkt uit te zaaien. Met andere woorden: kwalificatie van een mestceltumor bij de hond als een laaggradige tumor volgens Kiupel biedt schijnveiligheid en vormt een fors risico tot onderbehandeling van het dier (zie figuur 1).

Wij hebben besloten om geen informatie op te nemen over de Kiupelgraad van een mestceltumor in onze microscopische beschrijvingen en conclusies. Wij zijn van mening dat het opvolgen van een advies tot het laten vaststellen van de Ki67 expressie bij een Patnaik graad 2 mestceltumor de nodige informatie oplevert, waardoor zowel overbehandeling als onderbehandeling van een dier met een mestceltumor kan worden voorkomen tegen beperkte extra kosten.



**Figuur 1. Het klinische gedrag in relatie tot metastasering van laaggradige mestceltumoren bij de hond volgens het graderingssysteem van Kiupel**

