

Ruimte-innemende processen in mondholte

Volledige titel:

Differentiatie van ruimte-innemende processen in de mondholte bij hond en kat

NADINE M. MEERTENS¹, FRANK J.M. VERSTRAETE^{II}, EVERT VAN GARDEREN^I, JAN H. VOS^I,
KLAAS H.M.T. PEPERKAMP^I, KARIN JUNKER^I, REINIE DIJKMAN^I.

Deel 1: Van probleem naar oplossing

Ruimte-innemende processen in de mondholte komen dikwijls voor en worden veelal pas in een laat stadium ontdekt. Dit leidt tot een beperking van de behandelingsmogelijkheden en een nadelige beïnvloeding van de prognose. Regelmatige en systematisch uitgevoerde gebitscontrole en verzorging door de dierenarts en/of dierenartsassistent, naast regelmatige controle door de eigenaar zelf, zijn cruciaal voor een zo vroeg mogelijke detectie van dergelijke processen. Na het ontdekken van een proces in de mondholte is verdere diagnostiek van belang om de aard van de afwijking te bepalen en de juiste therapie te kiezen. In dit artikel, het eerste in een serie van drie artikelen, wordt na een korte bespreking van de diagnostische procedure ingegaan op het belang van histopathologisch onderzoek.

Inleiding

Maligne orale tumoren vormen ongeveer 6 procent van alle tumoren bij de hond en 7 procent van alle tumoren bij de kat (1). Deze tumoren worden vaak pas in een laat stadium gesignaleerd door de eigenaar, op het moment dat er eetproblemen optreden, of wanneer er een deformatie van de kop van de patiënt optreedt. In dergelijke gevallen bevindt de tumor zich vaak al in een vergevorderd stadium en heeft uitgebreide infiltratieve groei in omringende structuren door de tumor en/of metastasering reeds plaats gevonden. In een dergelijk laat stadium is volledige verwijdering van een maligne tumor veelal niet meer mogelijk en kan alleen nog palliatieve zorg worden gegeven. Ook bij de mens worden orale neoplasieën veelal pas in een vergevorderd stadium ontdekt (2). De oorzaken van de late detectie van mondholtetumoren zijn uitgebreid onderzocht bij de mens. Uit de meeste studies blijkt dat de patiënt zelf vrij lang wacht met het bezoek aan een arts of tandarts, en vervolgens een vergelijkbare tijdsduur wordt gewacht door de eerste arts en specialist voordat een adequate therapie wordt ingesteld (2). Bij dieren spelen additionele factoren een rol: een grondige inspectie van de mondholte is moeilijk uit te voeren zonder anesthesie en is dus voor de eigenaar niet haalbaar. Het is ook niet vanzelfsprekend dat de eigenaar aandacht heeft voor mondholteproblematiek, waardoor een eventueel probleem en de gevolgen ervan voor het dier

^I **Laboratorium voor Pathologie en Histologie**, Gezondheidsdienst voor Dieren, Arnsbergstraat 7, 7400 AA Deventer; Corresponderend auteur: n.meertens@gddeventer.com.

^{II} **Department of Surgical and Radiological Sciences**, School of Veterinary Medicine, University of California - Davis, One Shields Avenue, Davis, CA 95616-8745, fjverstraete@ucdavis.edu.



Foto: Evert-Jan de Boer,
Dierenkliniek Wilhelminapark, Utrecht

Kat, acanthomateus ameloblastoom
en proliferatieve gingivitis.

veelal worden onderschat. Gedurende de laatste decennia is echter het belang van een gezonde mondholte voor mens en dier steeds duidelijker geworden, omdat steeds meer studies, zowel humane als veterinaire, een verband aantonen tussen systemische ziekte en chronische ontstekingsprocessen in de mondholte (3;4).

Om een succesvolle behandeling mogelijk te maken is vroegdetectie van (maligne) tumoren van groot belang. De praktiserende dierenarts speelt hier een cruciale rol in: enerzijds door zelf de mondholte bij ieder klinisch onderzoek systematisch en met zorg te inspecteren, anderzijds door de eigenaar te stimuleren aandacht te schenken aan de verzorging van het gebit van het dier door middel van tandenpoetsen en inspectie van de mondholte.

In verband met het bovenstaande is het Nederlands KankerFonds voor Dieren (NKFD) in 2009 gestart met het project 'Vroegdetectie en preventie van mondholtetumoren bij hond en kat', in het kader waarvan in december 2010 in samenwerking met de Werkgroep voor Veterinaire Tandheelkunde een reeks lezingen gegeven zijn over de klinische, diagnostische en therapeutische aspecten van orale tumoren. Dit artikel, het eerste in een serie van drie, beoogt het een en ander nogmaals onder de aandacht te brengen.

Het woord tumor wordt in dit artikel gebruikt als synoniem voor neoplasie, en niet in de oorspronkelijke Griekse betekenis ('zwellings').

Klinisch onderzoek

De periodieke gebitsverzorging, maar ook andere ingrepen die onder anesthesie uitgevoerd worden, vormen een ideale gelegenheid

om de gehele mondholte aan een systematische inspectie te onderwerpen. Als de gebitsverzorging zelfstandig wordt uitgevoerd door dierenartsassistenten, is het van belang dat deze ook specifieke training op dit gebied hebben gevolgd, waarbij de gehele mondholte minutieus wordt geïnspecteerd en bij de minste twijfel de dierenarts wordt ingeschakeld. Er zijn echter ook argumenten om de mondholte altijd te laten onderzoeken door een dierenarts: de eerste symptomen van (maligne) tumoren in de mondholte zijn vaak subtiel. De tumoren kunnen zich als kleine, nauwelijks zichtbare verkleuringen en/of verdikkingen presenteren. Specialistische kennis en ervaring zijn dan juist van groot belang om dergelijke subtiele veranderingen op waarde te kunnen schatten.

Iedere aangetroffen afwijking moet worden ingeschat op potentiële maligniteit en zou verder onderzocht moeten worden door middel van histopathologisch onderzoek. Voor een systematische klinische benadering is het TNM-systeem aan te bevelen, waarbij gekeken wordt naar de kenmerken en mate van uitbreiding van de tumor, maar ook naar mogelijke metastasering van de tumor in de lymfeknopen en interne organen. Op basis daarvan kan de patiënt in één van de 4 klinische stadia geclassificeerd worden. Op het gebruik van het TNM-systeem wordt uitgebreid ingegaan in het artikel van Verstraete in het *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* in 1993 (5). Bij het palperen van de regionale (mandibulaire, mediale retropharyngeale en parotideale) lymfeknopen wordt gelet op de grootte van de lymfeknopen. Bij vergroting van een lymfeknoop wordt vastgesteld of deze diffuus vergroot is of meer knobbelig aanvoelt. In het geval van (voelbare) metastasering in de lymfeknopen zullen deze veelal knobbelig aanvoelen en soms vastzitten aan het onderliggende weefsel, terwijl een reactief vergrote lymfeknoop diffuus vergroot aanvoelt.

Macroscopische aspecten van tumoren in de mondholte

Mondholtetumoren lijken macroscopisch vaak veel op elkaar vallen op door een stevige of fragile, brokkelige consistentie, een roze-rode kleur en een uni- of multilobulair voorkomen. Maligne tumoren tonen frequent een geïlcereerd oppervlak, hoewel dit een weinig betrouwbaar kenmerk is, omdat ook goedaardige tumoren en ontstekingsprocessen geïlcereerd en geïlcereerd kunnen zijn door mechanische beschadiging door gebitselementen (6).

De voorspellende waarde van het macroscopische aspect van het proces voor de aard van het proces

is gering. Een bekend voorbeeld is het eosinofiel granuloom bij de tongbasis van de kat, waarvan de macroscopische aspecten identiek kunnen zijn aan een plaveiselcelcarcinoom op die locatie. Het tegenovergestelde komt ook voor en maligne tumoren kunnen zich presenteren als een niet genezende ulceratieve laesie. Een epitheliotroop T-cellymfoom in de mondholte kan bijvoorbeeld sterk lijken op een uitgebreide gingivitis, net zoals een cutaan epitheliotroop T-cellymfoom in klinische presentatie grote gelijkenis kan vertonen met een uitgebreide (allergische) dermatitis (7). Gegeven het specifieke karakter van de macroscopische kenmerken, dient aanvullend onderzoek door middel van diagnostische beeldvorming, zoals radiologie, computertomografie en eventueel MRI, plaats te vinden. Aanvullend histopathologisch onderzoek van het proces is nodig voor het stellen van een definitieve diagnose, zodat een behandelplan kan worden opgesteld en informatie over het ziekteverloop en prognose verkregen kan worden (8).

Diagnostische beeldvorming

Radiologisch onderzoek van de mandibula of maxilla levert veel bruikbare informatie op en wordt bij voorkeur onder algemene anesthesie uitgevoerd, evenals de rest van het onderzoek. Niet alle opnamen leveren evenveel informatie op: occlusale opnamen, een opname in dorsoventrale richting met de film geplaatst in de mondholte en schuine opnamen verschaffen over het algemeen meer informatie dan de gewone dorsoventrale en laterale schedelröntgenfoto's. Een hoge kwaliteit van de röntgenfoto's is heel belangrijk, omdat de zichtbare gevolgen van infiltratieve groei in het kaakbot en destructie van beenweefsel subtiel kunnen zijn. De afwezigheid van röntgenologisch zichtbare osteolyse sluit niet uit dat er wel osteolyse aanwezig is; immers, om osteolyse op het röntgenologisch onderzoek te kunnen waarnemen is ongeveer 40 procent verlies van beenmassa noodzakelijk (5;9). Dislocatie van tanden door het proces, osteolyse, de begrenzing en de radiologische densiteit van het proces, periostale reacties en toename van beenweefsel densiteit zijn voorbeelden van bruikbare röntgenologische parameters. Met een röntgenfoto kan in sommige gevallen al een diagnose gesteld worden, zoals bij odontomen. Er wordt geadviseerd röntgenfoto's van de thorax te maken, zodat eventuele metastasering naar de longen kan worden onderkend (5). Computertomografie is vooral van waarde bij de evaluatie van tumoren in de maxilla, waardoor de omvang van het proces en betrokkenheid van de neusholte kan worden vastgesteld. Bij tumoren



Foto: Nadine Meertens

Hond, 10 jaar, Griffon, onregelmatige massa bovenkaak, formaline-gefixeerd.

in de mandibula kan eventuele infiltratie in het mandibulaire kanaal worden vastgesteld en de uitbreiding van de tumor in mediale richting naar de tongbasis. Driedimensionele reconstructie is bijzonder waardevol voor de planning van uitgebreide resecties. Contrast computertomografie is een praktische techniek om de betrokkenheid van de lymfeknopen te evalueren.

Cytologisch onderzoek

Cytologisch onderzoek van orale laesies is van beperkte waarde bij de diagnostiek van orale, ruimte-innemende processen, gezien de lage sensitiviteit en specificiteit van de cytologische diagnose (5;9;10). Dit wordt veroorzaakt door een aantal factoren:

1. De normale gingiva is celarm en collageenrijk, dus erg stevig waardoor het moeilijk kan zijn voldoende celopbrengst te krijgen. Het verkrijgen van een representatief aspiraatsel is een voorwaarde voor een betrouwbare cytologische diagnose.
2. Processen in de mondholte vertonen vaak geen cellulaire atypie, maar wel een abnormale weefselarchitectuur. Deze architectuurverandering is diagnostisch en kan alleen worden vastgesteld door middel van histopathologisch onderzoek en niet door cytologisch onderzoek.
3. Cytologisch onderzoek is over het algemeen zeer geschikt voor het diagnosticeren van mestceltumoren, maar kan bij orale laesies bij de kat tot een verkeerde interpretatie leiden, omdat grote aantallen reactieve mestcellen in orale laesies bij deze diersoort kunnen voorkomen, zonder dat er sprake is van een orale mestceltumor (11).



Fotograaf: Nadine Meertens

Op dwarsdoorsnede is zichtbaar dat het tumorweefsel dwars door het beenweefsel van de maxilla groeit. Histopathologisch onderzoek bevestigde de eerder op incisiebipten gestelde verdachtsdiagnose; histologisch laagmaligne, biologisch hoogmaligne fibrosarcoom.

Gezien bovengenoemde kritische factoren die van invloed zijn op de cytologische diagnose van orale laesies, wordt geadviseerd om in plaats van een dunne naald-aspiratiebipt een histologisch incisie- of excisiebipt te nemen.

Incisie- of excisiebipt

De hoeksteen van wetenschappelijk verantwoorde beslissingen in de oncologie is gebaseerd op het nemen van een weefselbipt (8). Dit geldt ook voor ruimte-innemende processen in de mondholte (8). In het algemeen is het verstandig eerst een incisiebipt te nemen voor histopathologisch onderzoek, zodat een diagnose gesteld kan worden, waardoor vaak ook informatie verkregen wordt over het te verwachten biologische gedrag van het proces. Hierdoor kan een verantwoord behandelplan worden opgesteld om zowel onderbehandeling als overbehandeling van het proces te voorkomen. In sommige gevallen kan echter besloten worden het proces gelijk in toto te verwijderen. Dit geldt voor gevallen waarbij de therapiekeuze niet beïnvloed zal worden door de uitslag van het histopathologische onderzoek, en in gevallen waarin de massa niet al te groot en relatief eenvoudig compleet te verwijderen is (12).

Incisiebipt

Ponsbiptapparaten voor éénmalig gebruik (4 tot 6 mm) zijn aan te bevelen voor het nemen van incisiebipten. Het bipt moet van goede kwaliteit zijn en representatief zijn voor de laesie. Het is niet aan te raden het gezonde omliggende weefsel mee te bipten. Als het biptgebied beperkt is tot de massa zelf is de kans op contaminatie van gezond weefsel door

tumorcellen beperkt en kan men ervan verzekerd zijn dat, ongeacht de manier van aansnijden van het weefsel op het histopathologisch laboratorium, het afwijkende weefsel aangesneden en microscopisch beoordeeld wordt. Wanneer meerdere processen aanwezig zijn, is het belangrijk elke massa te bipten en apart geïdentificeerd in te sturen voor histopathologisch onderzoek.

Het verkregen weefsel dient vervolgens voorzichtig verwijderd te worden uit het biptapparaat, zodat artefacten tot een minimum beperkt blijven. Dit is zowel voor grote excisiebipten als voor kleine bipten belangrijk.

Gezien de beperkte hoeveelheid verkregen weefsel zullen de nadelige gevolgen van (knijp)artefacten groter zijn naarmate de incisiebipten kleiner zijn en dus ook naarmate de processen in een vroeger stadium gebipteerd worden. Het gebruik van een fijne, dunne chirurgische pincet is aan te bevelen boven een anatomische pincet, omdat dan minder knijpartefacten worden veroorzaakt bij het uitnemen van het weefsel uit het stansapparaat. Naast knijpartefacten zijn ook de ernstige artefacten berucht die veroorzaakt worden als het weefsel met een thermocauter of laser verwijderd wordt. In dergelijke gevallen zijn de artefacten soms dermate uitgebreid dat geen histopathologische diagnose meer kan worden gesteld.

Excisiebipt

Bij het nemen van een excisiebipt moet men ervoor zorgen dat de randen van het eventueel eerder genomen incisiebipt binnen de randen vallen van het excisiebipt, zodat eventuele, in het kanaal van het incisiebipt achtergelaten

tumorcellen binnen het gebied van de excisie vallen en nu dus ook volledig woden verwijderd. Het is belangrijk processen zoveel mogelijk in-toto te verwijderen en in te sturen en deze niet door te snijden, zodat het voor de patholoog duidelijk is welke de chirurgische resectieranden zijn. Dit is cruciaal voor het beoordelen van de radicaliteit van verwijdering van het proces en voor het analyseren van microscopische parameters, zoals het beoordelen van eventuele infiltratieve groei door de tumor.

Markeren van de kritische randen

In ons laboratorium worden de chirurgische resectieranden routinematig met speciale markeringsinkt gemarkeerd (Davidson Marking System, Klinipath, Duiven), zodat de radicaliteit van de verwijdering van het proces nauwkeurig kan worden beoordeeld. Deze inkt kan echter ook vóór de fixatie in formaline door de chirurg gebruikt worden om een kritische excisieband voor de patholoog aan te geven. De inkt is in diverse kleuren verkrijgbaar, waardoor iedere excisieband van een andere kleur kan worden voorzien. Als alternatief of aanvulling zijn foto's of eventuele tekeningen waardevol. Ook kan een bepaalde resectieband worden geïdentificeerd door het aanbrengen van een hecht draadje.

Anamnese, klinische informatie

Ten behoeve van het pathologische onderzoek is de volgende informatie belangrijk: gegevens van het dier (leeftijd, ras, geslacht), een korte omschrijving van klinische aspecten van het proces, de precieze localisatie in de mondholte en de begrenzing van het proces. Indien men twijfelt aan de complete verwijdering, dan is dit voor de patholoog belangrijk om te weten, zodat aan dit specifieke punt aandacht gegeven kan worden bij het histopathologische onderzoek. Een beknopte samenvatting van de radiologische bevindingen is waardevol en kan soms onmisbare informatie leveren voor een diagnose.

Gezien het voorkomen van specifieke en speciale pathologische aandoeningen in de mondholte, verdient het sterke aanbeveling om de incisie- en excisiebiopten te sturen naar een veterinair laboratorium met ervaring op het gebied van mondholtepathologie.

Discrepantie tussen de resultaten van histopathologisch onderzoek en klinische aspecten

Het is heel belangrijk dat de clinicus zich een geïntegreerd beeld van de orale laesie kan vormen. Dus de macroscopische, microscopische en radiologische bevindingen moeten samen met

de anamnese als puzzelstukjes in elkaar passen. Als dit niet het geval is, kan men het beste contact opnemen met de patholoog om eventuele oorzaken van de discrepantie te analyseren. Als de uitslag van het histopathologische onderzoek onverwachte resultaten oplevert, dan is het goed eventuele twijfels over het representatieve karakter van het onderzochte weefsel nader te bespreken. Deze terugkoppeling tussen de clinicus en de patholoog is van groot belang, in het bijzonder bij de diagnose van bepaalde moeilijk te diagnosticeren entiteiten, zoals het zogenaamde histologisch laagmaligne, biologisch hoogmaligne fibrosaroom in de mondholte van de hond, waarbij een groot gevaar van onderdiagnostiek dreigt. Dit orale, inmiddels beruchte, fibrosaroom subtype presenteert zich vrijwel altijd als een benigne laesie op basis van histopathologische criteria, maar laat klinisch een agressief gedrag zien (13).

Als er na dit overleg twijfel is gerezen over de representativiteit van de biopten, kunnen dieper gelegen en/of grotere stukjes weefsel alsnog worden verwijderd voor aanvullend histopathologisch onderzoek.

Mate van verwijdering

Behalve een diagnose mag u van de patholoog ook een uitspraak verwachten over de mate waarin een tumor is verwijderd, indien een poging aangewend is om deze chirurgisch compleet te verwijderen. Bij sommige goedaardige laesies, zoals de gingivale fibreuze hyperplasie, waarbij het oorzakelijke celtype zich niet onderscheidt van de pre-existente stromale celcomponent en waarbij deze cellen zonder zichtbare overgang in elkaar overgaan, is het voor de patholoog niet mogelijk een uitspraak te doen over de mate van verwijdering. In dergelijke gevallen is dit ook minder belangrijk aangezien de kans op recidivering beperkt is (14); meestal zal een verwijderd reactief proces als een gingivale fibreuze hyperplasie niet recidiveren.

Bij uiteengevallen biopten, vooral als deze vrij klein zijn, is het meestal niet meer mogelijk de excisiebanden te identificeren, waardoor een beoordeling van de mate van verwijdering niet mogelijk is voor de patholoog, tenzij de kritische excisieband apart opgestuurd is. Het uiteenvallen van fragiele biopten tijdens het transport van de biopten kan men voorkomen door het potje waarin het biopt zit volledig af te vullen met formaline-oplossing, zodat er geen luchtbel meer aanwezig is. Hierdoor voorkomt men het klotsen van de vloeistof en de hieruit volgende beschadiging van het biopt. ●