

Ruimte-innemende processen in mondholte

Volledige titel:

Differentiatie van ruimte-innemende processen in de mondholte bij hond en kat. Deel 2: maligne tumoren

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.

1. Meest voorkomende maligne tumoren bij de hond

Overzicht

Tumoren in de mondholte van de hond komen vaak voor en staan op de vierde plaats als tumoren worden ingedeeld naar localisatie (6;17). Orale tumoren vormen ongeveer 6 procent van het totale aantal tumoren bij de hond (6). In de literatuur wordt aan sommige hondenrassen een hogere prevalentie van orale tumoren toegeschreven, zoals de boxer, cockerspaniël, Weimaraner, Golden Retriever, en de Duitse staande, terwijl teckels en beagles juist een lagere kans hebben op orale tumoren (6;17). Maligne orale tumoren vormen 5,4 procent van het totale aantal maligne tumoren, en ongeveer 1,8 procent van alle tumoren bij de hond (6). De meest voorkomende kwaadaardige tumor bij de hond is het maligne melanoom; deze vormt ongeveer 30 tot 40 procent van de maligne orale tumoren. Op de tweede plaats komt het plaveiselcarcinoom

(20-30%) en op de derde plaats het fibrosarcoom (10-25%) (9;18). Orale maligne tumoren komen vooral bij oudere honden voor; de gemiddelde leeftijd van dieren met een oraal melanoom is 10,4 jaar, dieren met gingivale plaveiselcarcinomen zijn gemiddeld 8,4 jaar oud; daarentegen treden fibrosarcomen vaak op bij gemiddeld jongere dieren (7,9 jaar). Kleine rassen, met een lichaamsgewicht minder dan 23 kilo, zijn gepredisponeerd voor melanomen. Grote rassen hebben vaker fibrosarcomen en plaveiselcarcinomen (6;19). Fibrosarcomen komen vaker voor bij dolichocephale hondenrassen (20).

Orale melanomen (sekseratio man:vrouw 6:1), plaveiselcarcinomen van de tonsillen (3:1), en fibrosarcomen (2:1) komen beduidend vaker voor bij mannelijke dan bij vrouwelijke dieren (1;17). Voor orale plaveiselcarcinomen op locatie anders dan de tonsillen is geen seksepre-dispositie gevonden (6;20).

Orale maligne melanoom

Melanomen vormen ongeveer 30 tot 40 procent van de maligne orale tumoren bij de hond (28,69), veelal bij oudere dieren met een gemiddelde leeftijd van elf tot twaalf jaar (9;21). Deze komen vaker voor bij kleine rassen (6), en mannelijke dieren hebben 1,4 tot 6 keer vaker melanomen dan vrouwelijke dieren (1;17;21;22). Ook lijken bepaalde rassen met sterk gepigmenteerde slijmvliezen gepredisponeerd te zijn voor melanomen, zoals de Duitse herder (6;23), de cockerspaniël

^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.



Johan de Vos, Dierenziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen

Maligne melanoom, hond.

(6;22;23), de Scottish terrier en de Boston terrier (22). Melanomen kunnen gepigmenteerd of niet gepigmenteerd (amelanotisch) zijn. De mate van pigmentatie van de tumor is overigens geen prognostische factor (1;15). Een melanotisch melanoom kan amelanotische metastasen geven en vice versa (15). Histologische subtypering heeft geen prognostische betekenis (15;24). De buccale/labiale mucosa, gingiva en lippen zijn het vaakst aangetast (6;17), maar ook het palatum, de tong, en de farynx kunnen aangedaan zijn (6;17;20;22). De histopathologische diagnose van vooral amelanotische melanomen kan een diagnostische uitdaging zijn, mede omdat aanvullend immunohistochemisch onderzoek van formalinegefixeerd tumorweefsel niet altijd tot een tumoridentificatie leidt. Maligne melanomen kenmerken zich door agressief gedrag, met infiltratie van omgevende structuren en een vroege metastasering naar onder andere lymfeknopen en longen. De prognose is dan ook ongunstig: slechts 16 procent van de honden is nog in leven een jaar na het stellen van de diagnose (15). In recente studies blijken melanomen van de lippen over het algemeen een betere prognose te hebben dan de melanomen in de mondholte (24;25).

Plaveiselcelcarcinoom

Het orale plaveiselcelcarcinoom komt qua incidentie bij de hond, na het orale melanoom, op de tweede plaats (6;17;26), en vormt ongeveer 20 tot 30 procent van de maligne orale tumoren bij deze diersoort (18;26). Deze tumoren treden vaak op in de gingiva en tonsillen, minder vaak

op de lip, tong, en overige oropharyngeale mucosa (15;17;26). Het is zinvol orale plaveiselcelcarcinomen bij de hond in te delen in tonsillaire en niet tonsillaire plaveiselcelcarcinomen, vanwege de slechtere prognose van de eerste categorie (zie ook het kader). Plaveiselcelcarcinomen van de tong metastaseren vaker naar de regionale lymfeknopen vergeleken met de overige niet tonsillaire plaveiselcelcarcinomen (15;26).

Fibrosarcoom

Deze tumor komt op de derde plaats van de maligne orale tumoren bij de hond, en vormt 10 tot 25 procent van de maligne orale tumoren bij deze diersoort (9;18). Fibrosarcomen treden op in de gingiva, palatum, labiale/buccale mucosa en de tong (6;17). De frequentie is hoger in de maxilla dan in de mandibula en deze tumoren zijn vooral gelokaliseerd in het gebied tussen de hoektanden en kiezen (6;19). Grote rassen zijn gepredisponeerd en ontwikkelen gemiddeld op jongere leeftijd fibrosarcomen (4 tot 5 jaar) dan de kleinere rassen (8 jaar) (19;33). Fibrosarcomen treden veel vaker op bij mannelijke dan bij vrouwelijke honden (6;17;21;21). Macroscopisch is de tumor grijs-wit tot roze en regelmatig geulceerd met een stevige consistentie (9;15). De tumoren vertonen uitgebreide infiltratie in weefsel met osteolyse, maar neigen tot een langzamere groei dan de andere maligne tumoren (15). De tumor bestaat uit spoelvormige pleiomorfe cellen, gelegen in bundels met plompe spoelvormige kernen. De tumorcellen produceren collageen vezels. Als collageen niet duidelijk aanwezig is, dan dient de tumor als ongedifferentieerd sarcoom te worden geclassificeerd (16). Hierdoor kan het voorkomen dat deze diagnose niet kan worden gesteld in kleine bipten.

Histologisch laagmaligne, biologisch maligne fibrosarcoom van de hond

Dit fibrosarcoom subtype komt voor in de kaak van voornamelijk volwassen honden van middelbare leeftijd (gemiddeld zeven jaar oud) (13;16), bij grote rassen (Golden Retriever, Dobermann Pinscher). Ondanks de in de literatuur gebruikte benaming 'maxillary fibrosarcoma of the dog' komt deze entiteit ook voor in de mandibula, arcus zygomaticus en os temporalis (13;16). De term histologisch laagmaligne, biologisch maligne fibrosarcoom verwijst naar de discrepantie tussen het klinisch agressieve gedrag van de tumor en het relatief goedaardige microscopische cel- en kernbeeld van de tumorcellen, gekenmerkt door de afwezigheid van zichtbare cellulaire maligniteitskenmerken. Deze discrepantie

1. TONSILLAIR PLAVEISELCELCARCINOOM

Ook bij plaveiselcelcarcinomen van de tonsillen bij de hond is een sekseprevalentie vastgesteld. Deze tumoren komen bij mannelijke dieren drie keer zo vaak voor als bij vrouwelijke dieren. Verder geldt dat deze tumoren vooral voorkomen bij honden ouder dan zes jaar en vaker bij kleinere rassen dan bij grote rassen (20;26). Vroeger kwamen deze tumoren veel frequenter voor dan nu, met name in sterk geïndustrialiseerde en vervuilde gebieden (17;20). Deze tumoren hebben vaak een grijs aspect en een stevige consistentie, in tegenstelling tot de roze kleur en zachte consistentie van tonsillaire lymfomen (15). Naast locale invasieve groei tonen deze tumoren de potentie in een vroeg stadium te metastaseren naar de regionale lymfeknopen en longen (26).

2. GINGIVAAL PLAVEISELCELCARCINOOM

Op deze localisatie komen plaveiselcelcarcinomen vaker voor bij grote rassen, iets vaker bij mannelijke dieren, bij gemiddeld acht tot negen jaar oude dieren (6;15;26). Het merendeel van de plaveiselcelcarcinomen bevindt zich rostraal van de hoektanden (59%) (6;19). In sommige studies worden deze tumoren vaker gevonden in de mandibula dan in de maxilla (15;19), hoewel deze voorkeurslocalisatie in een andere studie niet kon worden bevestigd (26). Op het moment van de diagnose is invasie van het beenweefsel van de kaak al aanwezig in meer dan de helft van de tumoren (26). Plaveiselcelcarcinomen veroorzaken veelal osteolyse bij ingroei in het beenweefsel van de kaak. Terwijl melanomen en fibrosarcomen radiologisch alleen osteolyse kunnen vertonen, kunnen plaveiselcelcarcinomen tevens botnieuwvorming ter plaatse veroorzaken (15;19). In sommige tumoren treedt geen keratinisatie van tumorcellen op, wat een kenmerkend differentiatiepatroon is van plaveiselcelcarcinomen, waardoor de patholoog niet verder komt dan de diagnose 'ongedifferentieerd carcinoom'. Gingivale plaveiselcelcarcinomen blijken, afhankelijk van hun localisatie in de mondholte, een verschillend biologisch gedrag te vertonen; rostrale gingivale plaveiselcelcarcinomen metastaseren minder vaak dan tonsillaire of linguale plaveiselcelcarcinomen (26). Over de carcinogenese van gingivale plaveiselcelcarcinomen is weinig bekend. In enkele gevallen hebben

kan op een onaangename wijze blijken wanneer kleine incisiebiopten van een dergelijk fibrosarcom worden ingestuurd voor histopathologische diagnostiek. Kleine incisiebiopten verschaffen namelijk wel microscopische informatie over de relatief goedaardige celmorfologie van de tumorcellen, maar zeggen in de regel weinig over invasief gedrag van de tumor, waardoor deze belangrijke microscopische parameter niet door de patholoog kan worden beoordeeld. Hierdoor dreigt er een histopathologische onderdiagnose wanneer incisiebiopten van een dergelijk fibrosarcom worden ingestuurd. Het gedrag van de tumor kan wel microscopisch worden beoordeeld in grotere excisiebiopten van deze tumor. Dan valt bijvoorbeeld op dat bij 72 procent osteolyse wordt gezien (13). In een aantal gevallen is de massa intraorbitaal aanwezig met exophthalmus

plaveiselcelcarcinomen zich ontwikkeld in dieren nadat deze bestraald zijn voor een acanthomateus ameloblastoom in de mondholte (28). Een enkel geval van een gingivaal plaveiselcelcarcinoom in een hond met uitgebreide orale papillomatose is beschreven (26). In canine orale plaveiselcelcarcinomen is tot op heden geen virusantigeen gevonden (15).

3. LINGUAAL PLAVEISELCELCARCINOOM

Deze tumor ontstaat meestal op de dorsale zijde van de tong bij de hond en metastaseert veelal naar regionale lymfeknopen en longen. Tumoren in het caudale gedeelte van de tong metastaseren in een vroeger stadium vergeleken met tumoren in het craniale gedeelte van de tong. Dit kan mogelijk verklaard worden door 'massage' van tumoremboli in lymfevaten door de linguale spierbundels of door de hogere doorbloeding in het caudale gedeelte van de tong (15;26). Plaveiselcelcarcinomen kunnen zowel aan de ventrale zijde, de dorsale zijde of transmuraal in de tong aanwezig zijn bij de hond (29).

4. PAPILLAIR PLAVEISELCELCARCINOOM

Deze variant lijkt macroscopisch op een oraal papilloom en komt voor bij zowel jonge als oudere honden (30-32), in een lage incidentie. Deze tumoren komen vooral voor in de gingiva rostraal in de mondholte (26;30). Deze laesies vertonen lokaal aggressief gedrag met infiltratie in stroma en osteolyse (26;30). Papillomaviruspartikels zijn tot nu toe niet gevonden (30). Microscopisch lijkt het oppervlakkige gedeelte van de laesie op een papilloom, waarbij echter in de diepte infiltratieve groei wordt gezien. Het is belangrijk deze tumoren compleet te verwijderen en compleet in te sturen voor histopathologisch onderzoek, zodat de diepe randen kunnen worden beoordeeld, omdat enkel daar het biologische gedrag in de vorm van infiltratieve groei duidelijk is en de tumor kan worden onderscheiden van een papilloom. Deze tumoren vertonen de neiging tot snelle groei (26), maar de prognose is goed mits het proces volledig verwijderd is; metastasering is niet beschreven (26;30).

als gevolg. Bij 20 procent treedt metastasering naar de regionale lymfeknopen op (13) en minder vaak naar de longen. De entiteit lijkt enigszins op aggressieve fibromatose (desmoid-type fibromatosis) van de mens. De celorigine van de tumor is niet duidelijk bij de hond; bij de mens zijn de cellen van aggressieve fibromatose van fibroblastaire/myofibroblastaire origine (34).

Osteosarcom

Bij de hond komen orale osteosarcomen minder vaak voor dan orale fibrosarcomen (35;36). Honden van middelgrote en grote rassen, van middelbare tot oudere leeftijd zijn gepredisponeerd. Terwijl osteosarcomen drie tot vier keer vaker voorkomen in het appendiculaire skelet dan in het axiale skelet, waartoe de platte beenderen van de kop behoren, vormen osteosarcomen van de



Johan de Vos, Dierenziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen

Plaveiselcarcinoom lipomslag



Johan de Vos, Dierenziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen

Fibrosarcoom, kat

kop ongeveer 10 procent van het totale aantal osteosarcomen bij deze diersoort (1;15). Bij de hond lijken osteosarcomen van de maxilla en mandibula een lager metastatisch potentieel te hebben dan osteosarcomen op andere localisaties (36). Mandibulaire osteosarcomen hebben een betere prognose dan osteosarcomen op andere localisaties; de gemiddelde één jaar-overlevings-tijd bij een oraal osteosarcoom is 59,3 procent (37). Hoewel meerdere histologische subtypes aan (orale) osteosarcomen worden onderscheiden, heeft histologische subtypering geen prognostische betekenis (36;37).

Voor een samenvatting van de hier besproken laesies bij de hond, zie tabel 1 (op de TvD-website).

2. Meest voorkomende maligne tumoren bij de kat

Overzicht

Net als bij de hond (17), komen de mondholte en pharynx bij de kat op de vierde plaats als maligne tumoren worden ingedeeld naar lokalisatie. 89 procent van alle tumoren in de mondholte is bij katten maligne (38); maligne orale tumoren vormen 6,7 procent van alle tumoren bij de kat (35;38). Bij de kat is het plaveiselcelcarcinoom de meest voorkomende maligne tumor van de mondholte (69 procent); op de tweede plaats komt het fibrosarcoom (18 procent) (35). Goedaardige processen in de mondholte, in de vorm van fibromateuze epuliden, fibromen, papillomen en ontstekingspoliepen komen weliswaar met enige regelmaat voor (15;39), maar veel minder dan bij de hond (35;38). Bij katten is geen geslachtspredispositie voor maligne tumoren in de mondholte gevonden (35).

Plaveiselcelcarcinoom

Dit is de meest voorkomende maligne orale tumor bij de kat: 69 procent van het alle maligne

orale tumoren (35). Plaveiselcelcarcinomen komen voornamelijk voor bij dieren vanaf 7 jaar; de gemiddelde leeftijd is 11,8 jaar (26). De predictieplaats voor plaveiselcelcarcinomen is ventraal van de tong, caudaal van het frenulum en in mindere mate in de gingiva. Vrijwel alle localisaties in de mondholte zijn mogelijk, inclusief het epitheel van de tonsillen (26;35;38). In het vroege stadium vertonen deze tumoren grote gelijkenis met gingivitis, waardoor ze vaak in een laat stadium worden gediagnosticeerd. In het gevorderde stadium presenteren de tumoren zich als onregelmatige, geïlcereerde massa's met veelal secundaire bacteriële infectie (1;38;39). Deze tumoren worden gekenmerkt door een sterk infiltratieve groei met uitgebreide destructie van het onderliggende beenweefsel (15;26;39) en regelmatig metastasering naar regionale lymfeknopen (15;26). Metastasering naar de interne organen komt zelden voor (39). De prognose van orale plaveiselcelcarcinomen bij de kat is veel ongunstiger dan bij de hond (26). De kans dat de patiënt langer dan een jaar overleeft bedraagt ongeveer 10 procent (26). Radicale resectie is veelal niet mogelijk, omdat de noodzakelijke chirurgische marges moeilijker te bereiken zijn dan bij een hond (40).

Fibrosarcoom

Bij de kat vormen fibrosarcomen ongeveer 18 procent van de maligne orale tumoren, en komen daardoor op de tweede plaats (35;38;39). Fibrosarcomen komen voornamelijk op de gingiva voor (39) maar kunnen ook elders in de mondholte optreden (38).

Feline orale sarcoid

Het feline orale sarcoid komt zelden voor en wordt vooral gezien bij katten die op het platteland leven. Vooral mannelijke dieren met een gemiddelde leeftijd van een jaar en jonger dan vijf jaar worden aangetast (7;15;41). Dit proces

heette voorheen oraal fibropapilloom. In het merendeel van de gevallen kan papillomavirus worden aangetoond in de laesies met behulp van PCR. Macroscopisch bestaan de laesies uit solitaire of multipale nodules tot twee centimeter diameter, die zich kunnen bevinden op het philtrum, neus, bovenlip, gingiva, maar ook op de tenen, staart en oren (7;41;42). De laesies vertonen langzame, soms infiltratieve groei. Het proces recidiveert regelmatig na chirurgische verwijdering en bij recidivering kan de groeisnelheid toenemen. Metastasering is niet beschreven (15;41;42).

Melanoom

Bij de kat komen orale maligne melanomen zelden voor (15;26;38;39). De tumor kan worden aangetroffen bij oude dieren, met een leeftijd van 8-16 jaar (15;38). De prognose is over het algemeen zeer slecht, met een overlevingstijd van twee maanden of minder (15).

Voor een samenvatting van de hier besproken laesies bij de kat, zie tabel 2 (deze tabel vindt op de TvD-website).

3. Overige maligne tumoren bij de hond en de kat

Maligne lymfoom

Bij de hond vormen lymfoïde tumoren ongeveer 4 procent van de orale tumoren (21). Lymfomen komen voor in de tonsillen, maar ook op alle andere localisaties in de mondholte (15). Een deel van de orale lymfomen bestaat uit maligne epitheliotrope T-cel lymfomen (15). Net zoals de cutane vorm van deze tumor een hyperemie van de huid kan veroorzaken, veroorzaakt ook de orale vorm in de regel een weinig begrensde, lichte zwelling en hyperemie van de gingiva. Hierdoor kunnen de symptomen van een oraal epitheliotroop T-cel lymfoom grote gelijkens vertoont met gingivitis (7). Bij de kat vormen lymfomen ongeveer 3 procent van de orale tumoren. Bij deze diersoort is de gingiva vaker aangetast dan de tonsillen en de pharynx (38). Hoewel orale lymfomen bij jonge dieren kunnen voorkomen, treedt het merendeel op bij volwassen dieren (15;38). Gezien het grote aantal lymfoomsotypes bij hond en kat is het van belang dat er een subtypering van het lymfoom wordt uitgevoerd volgens de WHO-classificatie (43).

Adenocarcinoom van de speekselklier

Tumoren van de speekselklieren komen niet vaak voor bij hond en kat en hebben een incidentie van 0,17 procent. Het merendeel is kwaadaardig. Adenomen zijn zeldzaam en

vormen maar 5 procent van alle speekselkliertumoren (44;45). 75 tot 80 procent van de speekselkliertumoren vindt zijn oorsprong in de parotideale en mandibulaire speekselklieren (44-46). Tumoren van de mandibulaire speekselklier komen het vaakst voor bij de kat, terwijl bij de hond de tumor het vaakst uitgaat van de parotideale speekselklier (44). Ook komen carcinomen van de diffuus aanwezige mineure (minor) speekselklieren voor bij beide soorten (38;45). Deze tumoren metastaseren vaak naar de regionale lymfeknopen, maar metastasering naar interne organen is zeldzaam (44). Diverse histopathologische subtypes zijn beschreven (16), waarbij acinic cell carcinomas en adenocarcinomen het meeste voorkomen (16). De correlatie tussen de verschillende histologische subtypes en het klinisch gedrag is echter matig en het aantal beschreven gevallen klein (15;16).

Overige spoelcellige sarcomen

Hemangiosarcomen, neurofibrosarcomen en incidenteel andere sarcomen zoals het rhabdomyosarcom en het leiomyosarcom komen ook voor in de mondholte van hond en kat (15;38).

Mestceltumor

Mestceltumoren komen regelmatig voor bij de hond en vormen ongeveer 6 procent van de tumoren in de mondholte bij deze diersoort. De orale mestceltumor komt vaker bij mannelijke dan bij vrouwelijke dieren voor, gezien de seksratio van 2:1 (21). Mestceltumoren komen vooral voor op de lippen en in mindere mate op de tong, gingiva en palatum (15;21;29). Het biologische gedrag is vergelijkbaar met mestceltumoren van de huid. Recidivering na een poging tot chirurgische verwijdering komt vaak voor, met name na incomplete verwijdering, evenals metastasering naar regionale lymfeknopen (15).

Granular cell tumor

Deze zeldzame tumoren kunnen zich aan de basis van de tong bevinden, maar ook in de gingiva, op de lippen en in het palatum (15). Het merendeel is van primitieve neuroectodermale origine, positief voor neuro-ectodermale markers en negatief voor epitheliale markers. Op basis van de celmorfologie onderscheidt men benigne en maligne subtypes (16). De tumorcellen hebben kenmerkende PAS-positieve cytoplasmatische granula (15;16) die bij elektronenmicroscopie phagolysosomen blijken te zijn (16).

Kijk voor de referenties en tabel 1 en 2 op de TvD-website. ●