

Melanocyttaire tumoren bij de hond – Factoren van invloed op de prognose

Melanocyttaire tumoren komen frequent voor bij honden. De groep van melanocyttaire tumoren vertoont gedrag dat varieert van benigne tot zeer maligne: het onderscheid tussen benigne en maligne vormen, kan niet altijd gemaakt worden op basis van 1 diagnostische techniek. In sommige gevallen is immunohistochemisch onderzoek nodig om een melanocyttaire origine te bevestigen.

Tal van factoren hebben invloed op de prognose, en een deel van de tumoren valt onder de groep 'melanocyttaire neoplasie', waarvan niet met zekerheid kan worden bepaald of het een benigne of maligne tumor is. Aan de hand van de volgende tabel zullen kort de belangrijkste factoren en hun invloed op de prognose besproken worden:

Locatie	Mondholte / lip	Huid / Teen
Metastase op afstand	Ongunstige prognose	Ongunstige prognose
Lymfevat invasie	Ongunstige prognose	Ongunstige prognose
Mitose index	< 4/10 hpf = gunstige prognose > 4/10 hpf = ongunstige prognose	< 3/10 hpf = gunstige prognose > 3/10 hpf = ongunstige prognose
Kernatypie	< 30 % = gunstige prognose > 30 % = ongunstige prognose	< 20 % = gunstige prognose > 20 % = ongunstige prognose
Graad pigmentatie	≥ 50 % = gunstige prognose ≤ 50 % = gereserveerde prognose	Sterk gepigmenteerd = gunstige prognose Beperkt gepigmenteerd (0-1) = gereserveerde prognose
Ulceratie	Niet relevant voor prognose	Ongunstige prognose
Mate infiltratie/invasie	Osteolyse = ongunstige prognose	Invasie dieper dan dermis = ongunstige prognose
Ki67 Index	< 19.5/5 hpf = gunstige prognose > 19.5/5 hpf = ongunstige prognose	< 15 % = gunstige prognose > 15 % = ongunstige prognose

Tabel 1: gebaseerd op Smedley et al. (2011).

Locatie

Over het algemeen wordt verondersteld dat melanocyttaire tumoren ter hoogte van de mondholte en lip in de meeste gevallen, maar niet altijd, een ongunstige prognose hebben. De cutane melanocyttaire tumoren gedragen zich juist in de meeste gevallen benigne. De cutane maligne melanocyttaire tumoren, exclusief de tumoren ter hoogte van de tenen, zijn moeilijker te herkennen op histologisch onderzoek dan de maligne tumoren in de mondholte of ter hoogte van de lip.

De melanocyttaire tumoren ter hoogte van de tenen worden over het algemeen als meer maligne beschouwd dan melanocyttaire tumoren op andere plaatsen in de huid, al is hierover tegenstrijdige literatuur te vinden en is meer onderzoek nodig voor opheldering.

Metastasen op afstand

Aanwezigheid van metastasen voorbij de regionale lymfeknopen, bijvoorbeeld in organen, is prognostisch ongunstig. Dit is niet afhankelijk van de locatie van de primaire tumor en geldt dus voor zowel orale als cutane melanocyttaire tumoren.

Metastasen naar de regionale lymfeklieren worden in de meeste onderzoeken niet als ongunstige factor beschouwd; slechts twee studies geven aan dit wel als ongunstige factor te beschouwen. Bijkomende studies zijn dus nodig om de invloed van regionale lymfeklier metastasen te bepalen.

Mitose index

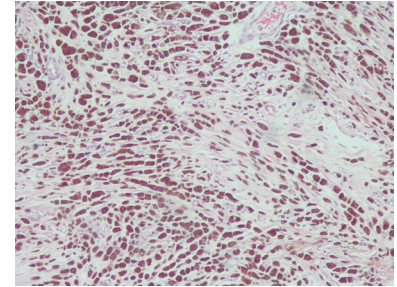
De mitose-index is een bruikbare prognostische factor voor melanomen zowel ter hoogte van de huid als ter hoogte van de mondholte/lip. Het aantal mitosen wordt geteld per 10 high power fields.

Kernatypie

Hoewel de beoordeling van kernatypie subjectief is, blijkt uit onderzoek dat dit een duidelijke invloed heeft op de prognose. Vanwege de inter-observer variatie, is het belangrijk bepaalde criteria te handhaven. Zo worden goed gedifferentieerde neoplastische cellen beschreven als cellen met een kleine kern, met een enkelvoudige centraal gelokaliseerde nucleolus en fijnkorrelig chromatine. Bijkomend kunnen gecondenseerde strengen van chromatine aanwezig zijn tussen de nucleolus en de nucleaire membraan. Slecht gedifferentieerde cellen worden gekarakteriseerd door multipiele, grotere, eccentrisch gelokaliseerde nucleoli.

Graad pigmentatie

Een hogere pigmentatiegraad (zie foto) komt in meerdere studies overeen met een langere overlevingstijd, en dus een betere prognose. De lagere pigmentatiegraad is echter niet per definitie gecorreleerd met een ongunstige prognose. Omdat ook deze beoordeling subjectief is, kunnen er geen duidelijke cut-off waarden worden vastgesteld.



Ulceratie

Hoewel deze factor geen invloed heeft op de prognose van orale melanocytische tumoren, werd in 1 studie een verband gevonden tussen cutane melanocytische tumoren met ulceratie, en een slechtere prognose (kortere overlevingstijd).

Mate infiltratie/invasie

Voor orale melanocytische tumoren geldt dat invasie van onderliggende botstructuren gecorreleerd is met een ongunstige prognose. Bij cutane melanocytische tumoren wordt infiltratieve groei tot in de subcutis gecorreleerd met een ongunstige prognose. Tumoren die zich beperken tot de dermis hebben een gunstigere prognose. Invasie van lymfevaten of bloedvaten wordt beschouwd als de 'gouden standaard' voor maligne gedrag, onafhankelijk van de locatie.

Ki67 index

De Ki67 wordt beschouwd als de zogenaamde 'groeifractie'. Hoewel de studies in de literatuur verschillende methoden hebben gebruikt om de Ki67 index te meten, is de conclusie steeds hetzelfde: hoe hoger de index, hoe ongunstiger de prognose. Het voordeel van deze parameter is dat deze factor niet onderhevig is aan subjectiviteit. Indien gewenst voeren wij graag deze immunohistochemische kleuring voor u uit.

Andere factoren

Tal van andere factoren hebben een onduidelijke invloed op de prognose, waaronder: signalement (ras, geslacht, leeftijd), macroscopie, junctionale activiteit, cell type, cellulair pleomorfisme, intra-epitheliale tumorcellen, necrose, inflammatie, DNA ploïdie, het aantal mastcellen, 'tumor vessel density' en expressie van vascular endothelial growth factor.

De literatuur is daarnaast verwarrend en onduidelijk over de invloed van de chirurgische randen: toch wordt volledige excisie met ruime marges aangeraden.

Conclusie

Het is aan te raden om meerdere criteria te gebruiken voor het opstellen van de prognose. De Ki67 index is een zeer bruikbare factor die niet aan subjectiviteit onderhevig is. De prognose wordt als gunstig beschouwd indien de verwachte overlevingstijd minimaal 1 jaar is. Een ongunstige prognose komt overeen met een verwachte overlevingstijd van minder dan 1 jaar.

Referenties

Smedley et al. (2011), Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: a comparative review of the literature and goals for future investigation, *Veterinary Pathology*, 48, 1, 54-72.