

## Mastocytomen bij de hond: welke graderingssystemen zijn er? Welke factoren hebben invloed op de prognose?

Mastocytomen komen frequent voor bij honden en omvatten 7-21% van alle huidtumoren bij honden. Omdat mastocytomen een zeer variabel klinisch gedrag kunnen vertonen, is een betrouwbare prognose-stelling belangrijk.

### Gradering volgens Patnaik et al. (1984)

Tot recent, was het meest gebruikte graderingssysteem het systeem volgens Patnaik et al. (1984). In dit systeem, worden de mastocytomen verdeeld in 3 verschillende graden, waarbij graad I tumoren als goed gedifferentieerde mastocytomen worden beschouwd, graad II als matig gedifferentieerde mastocytomen, en graad III als slecht gedifferentieerde mastocytomen. De gradering wordt gebaseerd op celmorfologie, mitose index, cellulariteit, invasieve groei en de vorming van stroma (tabel 1).

	Graad I	Graad II	Graad III
<b>Lokalisatie</b>	Dermaal	Dermaal Invasief tot in subcutis	Dermaal Invasief tot in subcutis
<b>Differentiatie</b>	Goed	Matig	Slecht
<b>Mitosen</b>	Afwezig	0-2 / 10 hpf	3-6 / 10 hpf
<b>Oedeem / necrose</b>	Afwezig	Kleine zones mogelijk	Frequent
<b>Overlevingstijd &gt; 1500 dagen</b>	93%	47%	6%
<b>Prognose</b>	Gunstig	Gereserveerd	Ongunstig

Tabel 1: gradering volgens Patnaik et al. (1984).

De meeste mastocytomen worden gegradeerd als graad II. Graad II tumoren kunnen echter zeer variabel klinisch gedrag vertonen: de meeste tumoren hebben een lange overlevingstijd, wat vergelijkbaar is met graad I tumoren. Er is echter een klein deel van de graad II tumoren, die duidelijk een kortere overlevingstijd hebben, eerder vergelijkbaar met graad III tumoren. De gradering is echter subjectief, en verschilt tussen pathologen.

### Gradering volgens Kiupel et al. (2011)

In een poging om de foutief gediagnosticeerde graad II tumoren te onderscheppen, is er een nieuw graderingssysteem opgesteld: het zogenaamde '2-tier grading system' (Kiupel et al. 2011). Dit systeem doet een poging om te differentiëren tussen zogenaamde 'high-grade' en 'low-grade' mastocytomen (Tabel 2).

	High-grade	Low-grade
<b>Mitosen / 10 hpf</b>	> 7	< 7
<b>Meerkernige cellen / 10 hpf</b>	> 3	< 3
<b>Bizarre kernen / 10 hpf</b>	> 3	< 3
<b>Karyomegalie</b>	> 10 %	< 10 %

Tabel 2: gradering volgens Kiupel et al. (2011).

Indien 1 of meer high-grade kenmerken aanwezig zijn, wordt de tumor geclassificeerd als een 'high-grade' mastocytoom. High-grade mastocytomen zijn geassocieerd met een kortere gemiddelde overlevingstijd, en een korter interval tot optreden van recidieven en/of metastasen, in vergelijking met low-grade mastocytomen. De gemiddelde overlevingstijd voor een high-grade mastocytoom bedraagt < 4 maanden in deze studie, terwijl de gemiddelde overlevingstijd voor een low-grade mastocytoom > 2 jaar bedraagt.

## Immunohistochemisch onderzoek

Als aanvulling op beide graderingssystemen, kan immunohistochemisch onderzoek uitgevoerd worden (**c-kit** en **Ki67**). Beide merkers zijn geassocieerd met de prognose: een toename van cytoplasmatische expressie van c-kit, en een hoge Ki67 index (> 23/grid area) zijn gecorreleerd met een toegenomen risico voor recidieven, metastasen en een kortere overlevingstijd (Tabel 3).

C-kit expressie	Prognose
Patroon I (membraneus)	Gunstig
Patroon II (focaal, cytoplasmatisch)	Gunstig tot gereserveerd
Patroon III (diffuus, cytoplasmatisch)	Toegenomen kans op maligne gedrag
Ki67	Prognose
< 23 per grid area	Gunstig
> 23 per grid area	Toegenomen kans op maligne gedrag

Tabel 3: correlatie tussen graad, Ki67 and c-kit expressie

## Mitose-index

De studie van Romansik et al (2007) heeft aangetoond dat de mitose-index een directe correlatie heeft met de tumor graad. De gemiddelde overlevingstijd van honden met een mastocytoom met een mitose-index van < 5 per 10 hpf was significant langer (70 maanden), in vergelijking met de gemiddelde overlevingstijd van honden met een mastocytoom met een mitose-index van > 5 mitosen per 10 hpf (2 maanden).

## C-kit mutatie

Naast het c-kit expressie patroon, beïnvloedt ook de aanwezigheid van een c-kit mutatie de prognose. 15-40 % van alle mastocytomen bij honden hebben een c-kit mutatie, en dergelijke mutatie komt het meest voor bij high-grade tumoren. Volgens de literatuur, is er sprake van een kortere overlevingstijd en kortere tijd tot optreden van recidieven bij mastocytomen met een c-kit mutatie in exon 11, in vergelijking met mastocytomen zonder deze mutatie. Bijkomend, zouden mastocytomen een hogere kans op therapeutisch succes hebben met tyrosine kinase inhibitoren. Het is dus geen garantie dat dergelijke therapie ook daadwerkelijk succesvol is indien een mutatie aanwezig is.

## Chirurgische vrije randen

Beoordeling van de chirurgische randen wordt routinematig uitgevoerd bij histopathologisch onderzoek. Meestal wordt aangeraden om mastocytomen te verwijderen met 2-3 cm vrije rand aan de laterale randen, en 1 weefsellaag in de diepte. Meerdere recente studies hebben aangetoond dat dit met name van belang is bij high-grade mastocytomen. In 1 studie, traden recidieven op in 36% van de high-grade tumoren na chirurgische excisie met een vrije rand van slechts 3 mm. Van de low-grade mastocytomen werd 29 % met een vrije rand van minder dan 3 mm verwijderd; recidieven traden echter op in slechts 4 % van alle low-grade mastocytomen.

## Subcutane mastocytomen

Hoewel Patnaik et al. (1984) de lokalisatie van het mastocytoom als een graderingsfactor beschouwen, waarbij invasieve groei tot in de subcutis overeenkomt met een graad II of graad III tumor, wordt er in recentere literatuur ook een onderscheid gemaakt met mastocytomen die zich *volledig* in de subcutis bevinden. Volgens Thompson et al. (2011) en Sabbatini et al. (2015), hebben dergelijke tumoren juist een betere prognose.

## Conclusie

Het is duidelijk dat er niet slechts 1 factor van invloed is op de prognose, en dat er geen enkel graderingssysteem bestaat dat een zekere prognose kan geven. Daarom is het aangeraden om de prognose en behandeling te baseren op een combinatie van anamnese, klinische symptomen, histologisch onderzoek en immunohistochemisch onderzoek. Wij gebruiken daarom op dit moment zowel de gradering volgens Patnaik et al. (1986), als de gradering volgens Kiupel et al. (2011). Bij high-grade tumoren kan eventueel een bepaling van de c-kit mutatie overwogen worden.

## Referenties

- Donnelly et al. (2015) Evaluation of histological grade and histologically tumour-free margins as predictors of local recurrence in completely excised canine mast cell tumours, *Veterinary and comparative oncology*, 13, 70-76
- Kiupel et al. (2011) Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior, *Veterinary Pathology*, 48, 147-155
- Patnaik et al. (1984) Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs, *Veterinary Pathology*, 21, 469-474
- Sabattini et al. (2015) Histologic grading of canine mast cell tumor: is 2 better than 3?, *Veterinary Pathology*, 52, 2014
- Thompson et al. (2011) Canine subcutaneous mast cell tumors: cellular proliferation and KIT expression as prognostic indices, *Veterinary Pathology*, 48, 169-181
- Webster et al. (2007) Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-kit and its role in prognostication, *Veterinary Pathology*, 44, 298-308