

## OVT's Zomergasten 2023 - Oncologie – Interview met Evi Pecceu, Europees Specialist

### Oncologie

#### Deel 1 – algemene oncologie vragen

- 1) Wat is het **verschil tussen tumor stage en tumor graad**?
  - a. Stagering is het bepalen van de uitgebreidheid van de tumor in het lichaam (bv lokaal, of gespreid naar de longen), terwijl gradering gebeurt in het labo door de patholoog. De patholoog bekijkt histologische kenmerken en groepeerd tumoren per graad. Deze graad is pas nuttig indien er ook effectief een associatie is met het biologisch gedrag van de tumor en prognose. Dit is eigenlijk gelijkaardig voor stagering. Het doel is om een bepaalde stage te kunnen correleren met een prognose. 1min
  - b. Een voorbeeld van **stagering en gradering bij mast cel tumoren**.
    - i. Mast cel tumoren worden op 2 manieren *gegradeerd*, wat extra verwarrend is. De eerste is Patnaik gradering. Deze verdeelt de mast cel tumoren in 3 groepen, Graad I, II en III. Graad I is biologisch het minst agressief en is voornamelijk lokaal een probleem; graad III is het meeste agressief en heeft veel hogere kans op metastases. Graad II is geen hulp bij het voorspellen van de prognose, aangezien merendeel zich zal gedragen als een lage graad, en een kleiner deel als een graad III; vandaar dat er nog een andere gradering ontwikkeld is; de Kiuple. Hierbij heb je een graad I en graad II.

Met een echte case, gebruik je voornamelijk Patnaik; maar indien het valt in de intermediaire groep dan is het belangrijk om de Kiuple graad te evalueren. Niet alle pathologen zullen dit vanzelf meegeven en soms moet je hen hiervoor contacteren.
    - ii. Voor *stagering* van mast cel tumoren heb je bv. een stage I, waarbij de lymfeknoop geen metastases heeft, stage II een positieve lymfeknoop. Bij stage III klopt het niet helemaal omdat daar honden met meerdere mastceltumoren bijhoren. Een hogere stage betekent in principe slechtere prognose maar eigenlijk klopt dat niet echt bij honden met meerdere mast cel tumoren. Bij stage IV zijn er metastases op afstand zoals bv in de milt en de lever, met een slechte prognose (mediane overlevingstijd 2-3 maand).

c. **Waarom is stagering belangrijk?**

- i. Aangezien de stage van de tumor vaak gecorreleerd is met prognose, heeft de kennis ervan een impact op de behandelingsopties en mogelijk ook de beslissing van de eigenaar.
- ii. Om een voorbeeld te geven: indien bv. een hoge graad mast cel tumor reeds gespreid is naar de milt, is er een slechte prognose van 2-3 maand en dan is een grote agressieve chirurgische excisie van de primaire tumor met wijde marges van 3 cm niet aangewezen; en kan beter gefocust worden op systemische therapie of palliatieve zorgen.
- iii. Ik raad aan om de klant altijd uit te leggen wat we exact hopen te bereiken met het stageren; Het stage bepalen is niet altijd zinvol, indien het resultaat de behandeling niet beïnvloedt. Een voorbeeld bij multicentrisch lymfoma bij honden: stage III en IV zijn de meest voorkomende presentaties; Stage III betekent betrokkenheid van de perifere lymfeknopen aan beide kanten van het diafragma; en stage IV bijkomend ook betrokkenheid van de milt of lever. De prognose is eigenlijk hetzelfde, de behandeling ook, dus dan is bv. fijne naald aspiratie of zelfs echo van de lever/milt niet altijd essentieel indien bv. de financiën beperkend zijn. Stage V betekent betrokkenheid van het beenmerg. Toch voeren we vaak geen beenmergpuncties uit. Het resultaat beïnvloedt namelijk de behandelingsopties niet (CHOP versus single agent chemo versus palliatief prednisolone), maar kan mogelijks de beslissing van de eigenaar beïnvloeden omdat de prognose minder goed is bij stage V.

Ik raad aan om de info toch altijd met een korreltje zout te nemen, elk individu is anders, met een ander immuunsysteem en een andere tumor. Gemiddeld doen dieren met stage V het minder goed, maar dat wil niet zeggen dat ze het nooit goed doen. Een van mijn lange termijn overlevers (langer dan 4 jaar na de diagnose) had meerdere negatieve prognostische factoren inclusief beenmergbetrokkenheid, dus we moeten voorzichtig zijn en niet alle info als absolute waarheid zien.

2) **Hoe pak je stagering van tumoren best aan?**

- a. De aanpak is **gebaseerd op het biologische gedrag** van de tumor. Wat is de kans op metastase bij tumoren en waar spreiden ze naartoe?"
  - i. Er zijn bv. tumoren die heel vaak metastaseren zoals oraal melanoma, osteosarcoma. In deze gevallen is het belangrijker om te stageren.

Andere tumortypes zijn hoofdzakelijk een lokaal probleem bv lage graad mast cel tumor, lage graad soft tissue sarcoma. Indien de tumor zelden spreidt, dan is de nood aan volledige stagering minder hoog. Bv. bij een lage graad mast cel tumor zonder andere negatieve prognostische factoren, is fijne naald aspiraats van de lever en milt meestal overbodig en kan je focussen op de regionale lymfeknoop (deze wel aanprikken voor cytologie).

- ii. In sommige gevallen ga je pas verder stageren nadat de primaire tumor verwijderd is: bv. in geval van een soft tissue sarcoma. Bij verdenking op basis van cytologie gaan we vooraf best reeds de longen controleren op aanwezigheid van metastasen, maar op basis van het histopathologisch verslag zal er na de operatie mogelijk verdere stagering nodig zijn (bv. in geval van histiocytair sarcoma met risico op inwendige metastasen).
- b. Indien de kans op metastases significant is, dan is de volgende vraag “Naar waar kan de tumor spreiden”.**
- i. Dit varieert met tumortype. Indien de tumor graag spreidt via de lymfevaten, dan is het belangrijk om de lymfeknoop te controleren. Bij tumoren met een voorkeur voor de hematogene route, dus via de bloedvaten, dan focussen we eerder op de longen.
    1. Carcinoma's over het algemeen gaan eerst naar de regionale lymfeknoop vooraleer verder via de lymfevaten naar de longen, lever of milt; bv. anaalzak adenocarcinoma spreidt meestal eerst naar de sublumbale lymfeknopen.
    2. Rond cel tumoren spreiden ook meestal eerst via de regionale lymfeknoop; bv. mast cel tumor.
    3. Sarcoma's over het algemeen metastaseren via de hematogene route naar de longen; bv. osteosarcoma gaan bijna steeds eerst naar de longen. Slechts 5% kans op metastase naar de lymfeknoop bij dit type tumor, maar hoge kans op metastasen in de longen  
De uitzondering op deze regel is histiocytair sarcoma, want dit is een rond cel tumor en geen echt sarcoma.
  - ii. Bij het stageren van het patiënt: indien het moeilijk is om een staal te nemen van een kleine lymfeknoop met normale grootte, dan zijn we minder bezorgd bij bv. een sarcoma, dan bv. bij een mast cel tumor omdat de kans dat de lymfeknoop erbij betrokken is veel lager is.

- 3) Wat is **sentinel lymph node mapping** en waar kan dit nuttig zijn voor huisdieren?
- i. In een ideale wereld spreidt de tumor eerst naar de regionale lymfeknoop, en vandaar pas verder naar andere lymfeknopen +/- andere weefsels. Indien de eerste lymfeknoop verwijderd wordt, dan kan deze geanalyseerd worden voor metastases. Indien deze negatief is en dus geen tumorcellen bevat, dan kan ervan uit gegaan worden dat de tumor niet verder gegaan is. Maar de eerste drainerende lymfeknoop is niet altijd de regionale lymfeknoop. Daarom kan sentinel lymph node mapping uitgevoerd worden om de eerste drainerende lymfeknoop te detecteren, zodat deze chirurgisch verwijderd kan worden.
  - ii. Een grote toepassing bij mensen is bijvoorbeeld bij vrouwen met borstkanker. Vroeger werden systematisch alle lymfeknopen verwijderd die mogelijks de borst draineerden, met als gevolg oedeem van de arm en een negatieve impact op de levenskwaliteit van vrouwen. Daarna werd ontdekt dat indien de sentinal lymph node gedetecteerd wordt, en deze negatief is voor tumorcellen, er geen verdere agressieve resectie nodig was van de andere lymfeknopen.
  - iii. Er zijn verschillende technieken met elk hun voor- en nadelen, maar ook het principe van sentinel lymph node mapping is niet perfect, en het is bv. toch mogelijk dat er lymfeknopen gemist worden. Hierover is meer beschreven bij de humane geneeskunde.
  - iv. Bij dieren wordt lymph node mapping vooral gebruikt om de correcte drainerende lymfeknoop te detecteren, zodat deze dan verwijderd kan worden, als deel van staging en/of behandeling. Er zijn reeds veel studies gepubliceerd over sentinal lymph node mapping met variërende resultaten, maar er wordt steeds aangetoond dat bij een significant deel van de honden of katten, de regionale lymfeknoop niet de sentinal lymph node was. Afhankelijk van de oncoloog, chirurg, medische beeldvormer en financiën van de eigenaars wordt sentinal lymph node mapping meer en meer aangeboden als optie voor huisdieren.
  - v. Welke technieken bestaan er dan precies om lymph node mapping uit te voeren?
    1. Scintigraphy
    2. Indirect CT lymphography
    3. Indirect radiographic lymphography (nog maar recent gediagnosticeerd in 2023)
    4. Near-infrared fluorescence
    5. Contrast enhanced ultrasound

Er bestaan dus meerdere technieken met elk hun voor- en nadelen, en de uitdaging is natuurlijk om de meest accurate techniek te vinden die financieel haalbaar is en die ook binnen bereik is. Bv. scintigrafie is zelfs voor veel doorverwijsklinieken niet binnen bereik. In veel klinieken is CT reeds beschikbaar, maar dit blijft kostelijk. In de toekomst zal meer en meer ingezet worden om sentinal lymph node mapping.

**4) Is de prognose voor dieren met metastase in de lymfeknoop altijd slecht?**

- a. Voor de meeste tumoren betekent metastase in de lymfeknoop een negatieve impact op de prognose, aangezien de tumorcellen duidelijk in staat waren om alle barrières te overwinnen en helemaal tot in de lymfeknoop te geraken. Dit hoeft echter geen doodsvonnis te zijn, en voor meerdere tumoren is het voornamelijk belangrijk dat deze positieve lymfeknoop ook verwijderd wordt.
  - i. Bij honden met anaalzak adenocarcinomen is het bv. heel belangrijk dat de positieve lymfeknopen verwijderd worden om de hond een betere prognose te geven.
  - ii. Bij lage graad mastcel tumoren met als enige negatieve prognostische factor een positieve lymfeknoop wordt een goede lange termijn prognose gezien en wordt de nood aan chemotherapie zelfs in twijfel getrokken wanneer de betrokken lymfeknoop verwijderd wordt.
  - iii. Bij honden met squameus cel carcinoma van de tonsillen is de aanwezigheid van een positieve lymfeknoop heel slecht. Honden met deze tumor hebben gemiddeld een hele slechte prognose; met uitzondering van een kleine groep die nog geen metastases heeft in de lymfeknopen op het moment van diagnose; die een opmerkelijke betere prognose heeft.

**5) Wat is de prognose voor dieren met metastase op afstand, zoals bv in de longen?**

- a. Voor veel tumoren betekent longmetastasen een slechte prognose zelfs met behandeling; bv. voor verschillende types carcinoma, melanoma, osteosarcoma: een mediane overlevingstijd van 3 maand.
- b. Er zijn echter meerdere **uitzonderingen op de regel**.
  - i. Schildklier carcinoma's: aangezien lange termijn prognose mogelijk is zelfs met long metastases (omwille van de trage groei) kan chirurgische excisie van de primaire tumor toch overwogen worden.
  - ii. Anaal zak adenocarcinoma: ook hier kunnen honden met longmetastases langer leven en kan chirurgische excisie van de tumor +/- aangetaste

lymfekoop overwogen worden, gericht op het verbeteren van de levenskwaliteit

- iii. MLO multilobular osteochondrosarcoma: dit is een unieke bottumor die voorkomt op de beenderen van de schedel. Zowel de primaire als de metastase tumorcellen groeien traag; en zelfs in het geval van metastases kunnen lange overlevingstijden gezien worden
- iv. Hart basis tumoren (chemodectoma, paraganglioma)
- v. Hepatocellular carcinoma

c. Heeft het zin om een **metastase in de longen chirurgisch te verwijderen**?

- i. Dit is reeds gepubliceerd bij honden met osteosarcoma. Metastatectomy kan overwogen worden maar slechts in zeldzame gevallen, wanneer aan een aantal criteria voldaan wordt.
  - 1. Primaire tumor moet in remissie zijn
  - 2. Er zijn niet meer dan 2 nodules detecteerbaar,
  - 3. Er zijn geen andere metastasen elders in het lichaam aanwezig
  - 4. indien ze niet snel groeien (lange duur vooraleer gedubbeld in grootte en geen nieuwe letsels over die tijd > 30 dagen)
  - 5. Indien de metastase pas gegroeid is een lange tijd na de primaire diagnose en behandeling (> 300 dagen)

6) Hoe gaan dierenartsen best te werk bij het **interpreteren van histopathologie resultaten**?

- a. Het verslag bestaat meestal uit een **eerste deel met beschrijving van de cellen**, en bevindingen van de patholoog. Daarna in een **apart zinnetje de diagnose**; bv. een mast cel tumor; en **daarna een commentaargedeelte** met opmerkingen bv. over de tumor, eventueel prognose, advies omtrent immunohistochemie.
- b. Vaak lezen de dierenartsen begrijpelijk het eerste deel niet en focussen op diagnose en commentaar. Toch kan je vaak in het eerste deel belangrijke zaken opmerken. Ik moest ooit eens een patiënt overnemen van de spoeddienst met opgezette lymfeknopen en immuungemedieerde hemolytische anemie. Ze hadden een fijne naald aspiraats van de mild opgezette lymfeknopen genomen, met als diagnose lymfoma. Een eerste dosis chemotherapie werd reeds gegeven. Toen ik de beschrijving las, paste dit volledig niet in het beeld van lymfoma. Ik heb daarop de patholoog gecontacteerd en die had per ongeluk het woordje “niet” vergeten bij de diagnose; het moest zijn dit is “niet” lymfoma ipv dit is lymfoma. De hond had dus lymfadenopathie secundair aan IMHA, niet door lymfoma.

- c. Wat nog in het eerste deel staat is eventuele **beschrijving van marges**. Voor de patholoog is complete excisie een ander begrip dan voor de oncoloog. Indien bv. een tumorcel gezien werd op < 1 mm van de rand zal de patholoog soms nog steeds complete excisie schrijven, terwijl dit voor een oncoloog bv. kan betekenen dat verdere chirurgie nodig is met wijdere marges.
- d. **De mitose index** staat vaak vermeld in het eerste deel; voor sommige tumortypes kan dit prognostisch zijn, zoals bv bij soft tissue sarcoma, mast cel tumor, melanoma op de huid. Een mitose index of mitotic count geeft weer hoe snel de tumorcellen delen en in principe zijn snel delende tumorcellen agressiever dan traag delende cellen. Een uitzondering is bijvoorbeeld een histiocytoma, hierbij is de mitotic count hoog, maar deze tumor is goedaardig en verdwijnt bij de meeste honden spontaan zonder interventie.
- e. Verder is het belangrijk om bij de diagnose **te interpreteren of dit een definitieve diagnose is**. Elke patholoog heeft zo zijn eigen methode om iets te verwoorden. De ene patholoog zal zeggen bv. “verdacht voor lymfoma” en bedoelt eigenlijk “het is lymfoma” maar zegt het op een voorzichtige manier omdat dit niet wit en zwart kan gezegd worden en dat de klinische gegevens ook van belang zijn bij het interpreteren van resultaten. Een andere patholoog zegt “verdacht van lymfoma” en bedoelt dat hij/zij niet zeker kan zijn, en mogelijks is verdere diagnostiek nodig voor bevestiging. Indien het niet blijkt uit het verslag raad ik aan om de patholoog te contacteren. Mijn vragen voor de patholoog zijn dan, is lymfoma verdacht maar verdere diagnostiek is nodig voor bevestiging; of lymfoma is verdacht maar andere tumortypes zijn nog mogelijk? Soms kan de patholoog zeggen “lymfoma” zonder het verdachte deel, maar in het commentaar kan je dan zien dat er toch een differentiaal diagnose is. Wat ik heel vaak zie in de praktijk is dat dierenartsen zich niet deze vraag gesteld hebben; is de diagnose zeker of niet? En zo zijn er al dieren geweest die chemo kregen maar eigenlijk geen kanker hadden of een ander tumortype hadden en de verkeerde behandeling kregen.
- f. De patholoog doet meestal zijn best om de dierenarts wat informatie te geven omtrent de diagnose, prognose +/- behandeling; maar hierbij moet je goed herinneren dat de **patholoog geen oncoloog is**, en zelfs met de beste wil niet alle oncologie artikelen kan lezen, kennen of interpreteren. De informatie die gegeven wordt varieert ook enorm per patholoog. Voor hetzelfde resultaat bv. incomplete excisie van een hoge graag mast cel tumor zal de ene patholoog zeggen

- i. Aangezien de tumor niet volledig verwijderd is, raden we aan om regelmatig te controleren voor teruggroei; en er bestaat een grote kans op systemische metastasen. De prognose is gereserveerd.
  - ii. Een andere patholoog zal misschien zeggen: Verdere excisie is aan te raden, en chemotherapie is mogelijk om de metastases te remmen. We raden aan om een oncoloog te contacteren.
  
- 7) Bij het selecteren van behandelingsopties voor een patiënt wordt gekeken naar de verwachte prognose. Ook de eigenaars van de dieren vinden deze informatie heel belangrijk. **Hoe kan je de prognose bepalen van dieren?**
  - a. Bij het bepalen van de prognose kijk je naar de uitkomsten reeds gepubliceerd in de literatuur. Dit kan bv. zijn een studie van 24 honden met de klassieke presentatie van osteosarcoma. Meestal is het aantal honden per studie beperkt, wat er voor zorgt dat we alle informatie met een korreltje zout moeten nemen; indien dezelfde studie zou uitgevoerd worden met 1000 honden, zouden de resultaten wel helemaal anders uit kunnen zijn. Ook is het moeilijk tot onmogelijk om nuttige statistiek uit te voeren op deze lage aantallen, wat toch steeds gebeurt. Dit is gevaarlijk om verkeerde conclusies te trekken.
  - b. Bij het bepalen van de overlevingstijd in een studie, bereken je per patiënt de tijd van diagnose of start behandeling tot de dag van euthanasie/sterfte; Daarna berekent men meestal de **mediane overlevingstijd**. Om een voorbeeld te geven, de mediane overlevingstijd voor honden met de klassieke osteosarcoma presentatie in het is 3 maanden na amputatie (zonder adjuvante chemotherapie). Dit wil zeggen dat van alle honden in deze studie de middelste hond gestorven is na 3 maanden. De helft deed het dus slechter en de andere helft deed het beter. Er wordt daarbovenop gegeven wat de range is van uiteenlopende uitkomsten, bv. 0 dagen tot 2 jaar, dus er zijn honden die onmiddellijk gestorven/geëthanaseerd zijn en er zijn honden die toch nog relatief lang leefden. Hierbij moet je in gedachten nemen dat bij een deel van de honden in de studie, er maar opvolging is tot een bepaald punt in tijd indien ze nog leefden op het laatste tijdstip van contact. Daarbij wordt ook een mediane opvolging gegeven met een range. Indien de mediane opvolging te kort is, kan dit een vals beeld geven. Bv. Indien de mediane opvolging kort is, dan zouden meer honden nog leven op het einde van de studie, wat een vals beeld geeft dat de honden het beter doen. Hoe langer de opvolging hoe beter.



- c. Verder is de mediane overlevingstijd eigenlijk geen goed eindpunt en is het beter te kijken naar **median time to progression**; de tijd van de start tot het punt waar de tumor terugkomt of spreidt. Want de overlevingstijd, wordt beïnvloed door eventuele behandeling daarna, en de motivatie van de eigenaar.
  - d. Bij dieren zijn er meestal geen placebo-controlled double blind studies; met als gevolg dat de dieren die bv. chemo krijgen, misschien wel ergere tumoren hadden, dan degene die geen chemo kregen en dus het sowieso slechter gingen doen. De dieren die bv. chemo krijgen hebben vaak meer gemotiveerde eigenaars, wat de overlevingstijd ook kan verlengen.
- 8) Waarop moet je nog letten bij het **interpreteren van de data uit de literatuur**?
- a. Als je bv. een studie doet over honden met osteosarcoma's, en je behandelt ze met protocol A en de MST is bv. 360 dagen. Iemand anders doet een studie met behandelingsprotocol B en heeft een MST van 460 dagen. Mag je dan concluderen dat protocol B beter is?
    - i. Nee, absoluut niet; en dat is het probleem in veterinaire literatuur. Er zijn weinig head to head trials, waarin 2 behandelingsgroepen in dezelfde studie in bv. dezelfde kliniek met dezelfde criteria vergeleken worden. Het zou bv. kunnen dat de honden van studie B andere presentaties hadden dan studie A en er een andere reden was waarom de honden het beter deden. Daarvoor moet je jammer genoeg naar de details beginnen graven. Bv. er zijn studies die zeggen dat hun protocol voor lymfoma beter was dan het klassieke CHOP protocol voor multicentrisch lymfoma. Maar hun inclusion en exclusion criteria zijn anders en er zijn bv. ook indolente of small cell lymfoma's die deelnemen aan de studie (met een betere prognose), die dus een vals idee geven dat de behandeling beter werkt.