

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

### Oncologie

#### Deel 2 – Mast cel tumoren

- 1) Is **cytologie bij mast cel tumoren voldoende of raad je altijd histopathologie aan?**
  - a. **Cytologie** is in veel gevallen voldoende om een diagnose te stellen, om daarna stagering en behandeling in te plannen. **Histopathologie** op de verwijderde tumor is nog steeds heel belangrijk om de
    - i. Diagnose te bevestigen.
    - ii. De marges te bepalen.
    - iii. De graad en mitotische index te bepalen.
  
- 2) Is **immunohistochemie** of verdere diagnostiek essentieel?
  - i. In sommige gevallen kan immunohistochemie nodig zijn om het onderliggende tumortype te bevestigen, zeker indien de tumor slecht gedifferentieerd is, wat vaker gezien wordt bij agressieve tumoren. Om een voorbeeld te geven, een case die ik zelf gezien heb had een snel groeiende tumor op de dij. Op cytologie na fijne naald aspiratie van de massa was dit duidelijk een mast cel tumor. De primaire massa werd reeds verwijderd maar histopathologie werd niet uitgevoerd. Bij stagering werd een opgezette mediale iliacale lymfeknoop gezien op echografie en ook deze lymfeknoop werd verwijderd. Het histopathologie verslag vermeldde histiocytaire neoplasmie met als differentiaal diagnose histiocytaire inflammatie. Dit was reeds een concensus opinie van meerdere pathologen omdat de bevinding ongewoon was. Toen heb ik de patholoog gebeld en uitgelegd dat dit resultaat heel moeilijk te verklaren was en dat ik verdacht dat het waarschijnlijk een slecht gedifferentieerde metastatische mast cel populatie was. Toen werd immunohistochemie uitgevoerd, wat een mast cel tumor metastase bevestigde.
  - b. Pathologen bieden vaak verdere diagnostiek aan zoals **Ki67 en c-kit mutaties**; Waarom? En zijn de resultaten waardevol?
    - i. **Ki67** is ook een manier om te kijken naar het aantal delende tumorcellen, net zoals de mitose index

- ii. **C-kit** is een receptor die aanwezig is op mast cellen, en bij mast cel tumoren kan deze receptor een mutatie hebben.
  - iii. Beide zijn gepubliceerd als negatieve prognostische factoren.
  - iv. Mijn persoonlijke aanpak is dat ik meestal deze bijkomende analyse niet doe, aangezien er reeds veel andere negatieve prognostische factoren zijn die mijn aanpak bij elke case sturen.
    - 1. In de overgrote meerderheid zijn er bij een hoge KI-67 of c-kit mutatie reeds andere factoren aanwezig die mij ertoe leiden om volledige stagering aan te bieden en chemotherapie te overwegen bij de behandeling. Dit doe ik ook omdat de testen weer extra geld kosten en toch de aanpak niet beïnvloeden.
    - 2. Vroeger werd gedacht dat mast cel tumoren met de c-kit mutatie beter zouden reageren op de behandeling met TKI's (tyrosine kinase inhibitors die gericht zijn op het blokkeren van de gemuteerde c-kit receptor), maar dat bleek niet zo te zijn; dus ook daar beïnvloedt het resultaat mijn aanpak niet.
- 3) Kan je ook de **graad bepalen met behulp van cytologie of op een incisie biopt**?
- i. **Cytologische gradering** van mast cel tumoren is zeker een mogelijkheid, veel pathologen maken hier nog geen gebruik van. Initieel was er bezorgdheid over de accuraatheid van de diagnose, maar eigenlijk is de correlatie met histopathologische graad redelijk goed. Het is alleen niet perfect, en wat af en toe gebeurt is dat een tumor een vals lage graad krijgt en dus eigenlijk agressiever is, omdat tumoren heterogeen zijn en de cellen die je bekijkt maar een kleine proportie zijn van de gehele tumor. Waar de cytologische gradering nuttig is, is wanneer de tumor niet verwijderd wordt als deel van de behandeling (bv. indien de tumor te groot is, of de eigenaar wil geen chirurgie, of indien de behandelingskeuze bv. Stelfonta is).
  - ii. Hetzelfde principe geldt voor een **biopt van een mast cel tumor**. De correlatie met gradering op de volledig verwijderde tumor is redelijk goed, maar niet perfect en soms zal het resultaat dus niet correct zijn. Omwille van deze beperking en de kans op degranulatie bij mast cel tumoren ga ik meestal niet voor een biopt; maar onmiddellijk voor chirurgie met wijde marges na de cytologische diagnose.

- 4) Mast cel tumoren hebben een heel variabel biologisch gedrag, gaande van lokaal infiltratief tot uiterst agressieve tumoren met metastases naar de lever en milt. **Hoe kan je dieren met deze tumoren het best opwerken?**
- a. Eerst raad ik aan om **negatieve prognostische factoren** te detecteren. Dit stuurt de verdere aanpak van de case.
    - i. Indien er negatieve factoren zijn, is de kans op metastases hoger.
    - ii. Als gevolg is het dus essentieel om volledige stagering uit te voeren, inclusief fijne naald aspiratie van de milt en lever.
    - iii. Bijgevolg moet er bij de behandeling ook systemische therapie overwogen worden om de kans om metastases te verkleinen.
  - b. **Negatieve prognostische factoren zijn** oa: snelle groei of groter dan 3 cm, ulceratie en/of blauwe plekken, anatomische locaties geassocieerd met agressief biologisch gedrag zijn preputium, scrotum en de slijmvliezen, graad 3 Patnaik, hoge graad Kiuple, mitose-index > 5, positieve lymfeknoop, indien deze tumor reeds verwijderd was in het verleden en teruggegroeid is.
  - c. Sommige prognostische factoren kan je pas te weten komen na chirurgie, zoals graad en mitose index, in deze gevallen bekijk je de andere prognostische factoren, indien er geen negatieve zijn, dan kan je beperkte stagering uitvoeren, met beoordeling van de lymfeknoop en indien negatief gaan voor chirurgie. Indien de graad bv dan toch hoog blijkt te zijn, dan kan je stagering uitvoeren van de lever en milt; alvorens te beslissen over de nood aan nabehandeling.
  - d. Om een voorbeeld te geven: een mast cel tumor van 1 cm, met trage groei, geen ulceratie, locatie op de poot; advies om de lymfeknoop te controleren en
    - i. Indien negatief; behandeling is chirurgische excisie met wijde marges; indien blijkt uit het histopathologie verslag dat er toch negatieve factoren zijn bv. een hoge graad en/of hoge MI, dan is volledige stagering aangewezen alvorens verder te beslissen over behandelingsopties bv chemotherapie.
    - ii. Indien positief; volledige stagering inclusief fijne naald aspiraats van de lever en milt; indien geen metastases; dan kan chirurgie uitgevoerd worden met daarna analyse van de mast cel tumor. Afhankelijk van de histopathologie resultaten kan systemische therapie overwogen worden.
- 5) Bij stagering van de mast cel tumor vermeld je de lever en de milt. **Gaan mast cel tumoren ook naar de longen?**
- a. Eigenlijk spreiden mast cel tumoren gewoonlijk naar de **lymfeknopen, lever en de milt. De longen zijn uiterst zelden betrokken** bij mast cel tumoren en in het geval van metastase naar de thorax, dan gaat het gewoonlijk over de

intrathoracale lymfeknopen, en in zeldzame gevallen kan je pericardiale of pleurale effusie hebben met maligne cellen. Indien een hond met een mast cel tumor pulmonaire nodules vertoont op radiografie, dan komen deze hoogst waarschijnlijk van een andere tumor of niet neoplastische differentiaal diagnose. Radiografie van de thorax wordt toch vaak uitgevoerd bij honden van mast cel tumoren, om de intra-thoracale lymfeknopen te beoordelen, en vooral om andere medische aandoeningen te detecteren zeker op oudere leeftijd, een soort gezondheidsscreening, aangezien deze de behandeling zouden kunnen beïnvloeden.

- b. Mast cel tumoren kunnen ook metastaseren naar de huid, dit zorgt voor problemen. Dierenartsen zien bv. een hond die in het verleden een MCT gehad heeft en indien deze opnieuw een mast cell tumor ontwikkelt op een andere locatie, wordt er soms gedacht dat deze metastasen zijn, wat betekent een slechte prognose. Er is reeds aangetoond met behulp van klonaliteit dat deze mast cel tumoren meestal de novo tumoren zijn en geen metastasen. Hoe weet je dan wanneer het wel huidmetastasen zijn? Dit is gewoonlijk duidelijk in het klinisch beeld bv. een shar pei met een agressieve mast cel tumor met reeds metastasen in de lever of de milt die plots overal huidnodules krijgt met kwaadaardige mast cellen op cytologie.
- c. Bij de stagering vermeld je de lever en de milt, bedoel je met behulp van echografie?
  - i. In veel studies werd stagering gebaseerd op echografie; soms zelfs op radiografie. Dus indien er abnormaliteiten gezien werden in lever of milt, werd dit gedocumenteerd als metastasen. In latere studies werd fijne naald aspiratie en cytologie uitgevoerd op abnormale lever of milt; maar recenter werd er bewezen dat **een lever of milt met afwijkingen niet persé metastases bevatten van de mast cel tumoren; en omgekeerd, dat een normale lever of milt niet betekent dat er geen metastases aanwezig zijn.** Dus het is essentieel om fijne naald aspiratie uit te voeren van de lever of milt, zelfs indien normaal op echografie. Als je alle studies bekijkt van mast cel tumoren, zijn er bitter weinig die op de correcte manier stageren; dit wil zeggen dat er vals positieve en vals negatieve metastases gedocumenteerd werden; wat de analyses vals beïnvloed heeft.

6) **Welke behandelingsopties** zijn er beschikbaar **voor mast cel tumoren**?

a. De meest courante opties zijn chirurgie, bestraling, stelfonta, systemische therapie en ondersteunende verzorging

i. Eerste keuze therapie is **chirurgische excisie** van de primaire tumor met wijde marges van normaal omliggend weefsel.

1. Soms worden huidflappen, skin grafts of secundaire heling overwogen om grote wonden te sluiten. Dit is slechts in een minderheid aangewezen, omdat bij deze opties de heling sterk vertraagd is, wat tijdige bestraling of chemotherapie na de chirurgie belemmert.
2. Radicale chirurgie zoals pootamputatie indien de MCT zich op de poot bevindt, is een mogelijkheid maar dit wordt enkel overwogen bij heel agressieve mastcel tumoren.
3. Indien wijde chirurgie niet mogelijk is kan je kiezen voor:
  - a. Geplande marginale excisie eventueel gevolgd door bestraling
  - b. Of je kan ook de massa proberen te krimpen met neoadjuvant therapie met behulp van chemo, tyrosine kinase inhibitoren of prednisolone en eventueel daarna chirurgie uitvoeren indien de massa voldoende verkleind is.
4. Indien na de chirurgie de marges incompleet zijn, zijn de opties:
  - a. Revisie chirurgie met wijde marges
  - b. Adjuvante bestralingstherapie
  - c. Systemische therapie
  - d. Afwachten en opvolgen; bv. bij graad I en II zonder negatieve prognostische factoren is de kans op teruggroei laag, en de duur tot teruggroei heel lang, bv. 2-3 jaar

ii. **Bestraling** is dus ook een optie: In welke gevallen is deze optie te overwegen?

1. Bestraling wordt meestal **enkel op microscopische mast cel tumoren** toegepast, bij incomplete excisie van de tumor om de kans op teruggroei te vermijden. De tumorcellen zijn eigenlijk uitzonderlijk gevoelig voor bestraling, met als gevolg dat indien de macroscopisch tumor bestraald wordt, er vaak teveel tumorcellen tegelijk degranuleren wat kan leiden tot anaphylactische shock en acute sterfte door histamine die vrijkomt.

- iii. Nu is er ook de nieuwste optie **Stelfonta**. Hoe werkt dit precies?
1. Hierbij wordt een injectie toegediend in de tumor zelf. Daarop gebeurt er necrose van de tumor en ontwikkelt er een grote open wonde die daarna geneest met secondaire heling over 1 tot 3 maanden. Het is heel belangrijk om de klanten hierop voor te bereiden en foto's te tonen, zodat ze weten wat er hen te wachten staat.
  2. De meerderheid van de lage graad tumoren vertoont een complete respons; vaak na 1 behandeling. Soms is een tweede behandeling nodig.
  3. Deze medicatie is vrij nieuw maar wel reeds beschikbaar; De literatuur is nog beperkt en voorlopig enkel gepubliceerd door mensen die werken voor het bedrijf die de medicatie produceert, dus er is een conflict of interest.
  4. Het voornaamste doel is deze medicatie gebruiken voor kleine mast cel tumoren als alternatief voor chirurgie, indien wijde marges moeilijk zijn op een bepaalde locatie of indien algemene anaesthesie niet mogelijk is.
  5. Waar ik mij de vraag bij stel is of de medicatie wel een verschil uitmaakt in de levensduur in vergelijking met marginale excisie en opvolging versus geen interventie en enkel ondersteunende zorgen. Op deze vragen is het antwoord nog niet beschikbaar in de literatuur. De gepubliceerde opvolging is nog niet lang genoeg. In 1 studie werd de opvolging tot 12 maanden gedocumenteerd, maar de meeste lage graad tumoren zonder negatieve prognostische factoren groeien pas terug later dan een jaar.
  6. Verder onderzoek is nodig vooraleer we deze behandeling kunnen vast kunnen integreren in de bestaande opties.
- iv. Welke opties zijn er voor **systemische behandeling** van de mast cel tumoren?
1. Chemotherapie: met Vinblastine, lomustine of combinatieprotocols zijn mogelijk. De voornaamste indicaties zijn
    - a. Na chirurgie, om de kans op metastases te verkleinen
    - b. Voor de behandeling van macroscopische tumor, bv indien de primaire te tumor te groot is voor chirurgie, of indien bv reeds metastases naar de lever of milt aanwezig zijn

- c. Indien er veel mastceltumoren zijn, teveel om chirurgie te doen bv een weimaraner met 35 tumoren.
    - d. Het voordeel van chemotherapie is dat het gewoonlijk gaat over een protocol van beperkte duur waarna er overgegaan wordt tot opvolging
- 2. Bij de tyrosine kinase inhibitoren beschikken we over toceranib (Palladia) en masitinib (Masivet). Deze blokkeren de c-kit receptor op de mast cellen.
  - a. Indicaties zijn:
    - i. Behandeling van macroscopische tumor indien te groot voor chirurgie,
    - ii. in het geval van reeds aanwezige metastases
    - iii. of indien er teveel mastceltumoren zijn voor chirurgie.
  - b. Dit is orale therapie die de eigenaar thuis toedient op lange termijn zolang de tumor niet verder groeit of metastaseert.
    - i. Dit is voordelig in het geval de tumor niet volledig verdwijnt, en je zo de therapie kan verder zetten op lange termijn; een nadeel is de opstapelende kost over tijd indien de patiënt het goed doet.
- 3. Voor de behandeling van macroscopische tumoren is systemische therapie over het algemeen minder succesvol omdat het aantal tumoren met complete respons beperkt is (bv 30-70%); en de duur van respons ook beperkt is. Dit wil zeggen dat indien er een alternatief mogelijk is, bv. chirurgie, dit altijd de voorkeur heeft.
- 4. Bij systemische therapie is de focus een goede levenskwaliteit, en we proberen neveneffecten zoveel mogelijk te vermijden. Maar toch raadt ik over het algemeen systemische therapie met chemotherapie of TKIs enkel aan indien het echt nodig is. Bv voor een lage graad mast cel tumor zonder negatieve prognostische factoren is chemotherapie moeilijk te verantwoorden.