

Orale plaveiselcelcarcinomen bij de kat

Erik Teske^{1,3} en Gerard R. Rutteman^{1,2,3}

Uit
en voor
de praktijk

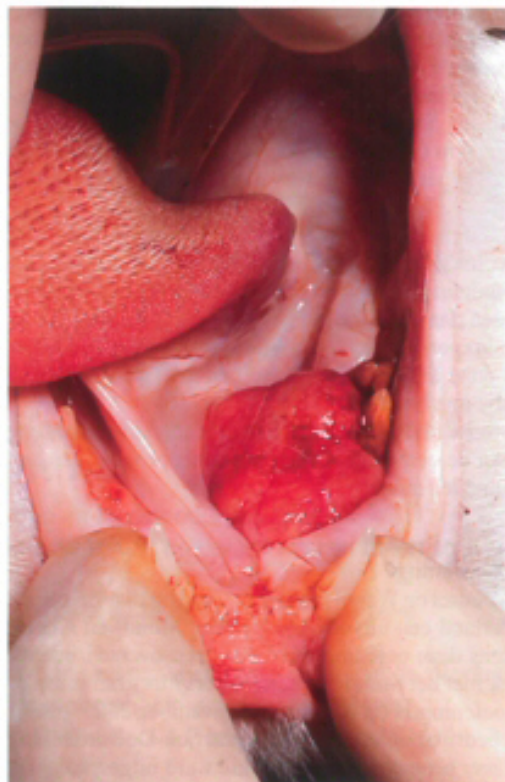
Een plaveiselcelcarcinoom is een maligne tumor die zijn oorsprong heeft in de epidermis of slijmvliesoppervlak. Het is een frequent voorkomende tumor, zowel bij de hond als de kat. De meeste plaveiselcelcarcinomen van de huid worden gevonden op ongepigmenteerde of slechts licht gepigmenteerde delen

van de huid, zoals de neus, ooglid en oren van witte katten. Ultraviolet licht is dan ook in verband gebracht als oorzaak van huid plaveiselcelcarcinomen. Daarom wordt deze tumor vaker in zuidelijker en zonniger landen gezien dan in ons land. Een duidelijke oorzaak voor plaveiselcelcarcinomen in de bek is echter nooit gevonden. Recent onderzoek wijst echter naar de mogelijkheid dat ingeblikt voer, en met name tonijn, een rol speelt (1). De rol van toxische producten, zoals een vlooiensbandje en het roken in huis, moet nog verder uitgezocht worden (1). Wel is er een verhoogde P53-expressie gevonden in plaveiselcelcarcinomen van katten waarbij de eigenaren in huis rookten (2).

Andere maligne tumoren, zoals fibrosarcomen en maligne melanomen, worden minder vaak bij de kat gezien dan bij de hond. Goedaardige tumoren in de bek zijn zeldzaam bij de kat. Plaveiselcelcarcinomen worden het vaakst bij oudere dieren gezien (gemiddelde leeftijd is elf à twaalf jaar) (3). Er is geen geslachts- of rasprevalentie (3-7). Er kunnen drie lokalisaties voor de tumor worden onderscheiden; (1) in het slijmvlies van de maxilla en mandibula, beiden even vaak aangetast, (2) op de tong, en in het bijzonder aan de ventrale kant bij het frenulum (Figuur 1), en (3) minder frequent voorkomend, op één van de tonsillen.

De klinische symptomen ontwikkelen zich reeds als de tumor nog in een vroeg stadium is. Er treedt ulceratie op, necrose en secundaire ontsteking. Het dier begint minder te eten, ontwikkelt dysfagie, er is wat speeksel en een sterke *foetor ex ore*. Als de tumor gelokaliseerd is in de gingiva zal er in het volgende stadium infiltratie van het bot gaan optreden. Dit leidt tot verdikking van de kaak ten gevolge van botproliferatie (Figuur 2), maar ook tot osteolyse met mogelijk verlies van tanden. Bij katten met een plaveiselcelcarcinoom van een tonsil kan inspiratoire stridor en dyspneu optreden. Het orale plaveiselcelcarcinoom bij de kat is hoog maligne wegens zijn lokaal invasief groeiend karakter, maar de tumor metastaseert relatief laat in het proces. Vergroting van mandibulaire lymfeklieren wordt weliswaar veelvuldig gezien, maar is vaak het resultaat van een reactie op het ontstekingsproces. Slechts bij minder dan twintig procent van de dieren met vergrote mandibulaire lymfeklieren bij plaveiselcelcarcinomen is er sprake van lymfeklier metastasen (4-6). Metastasen naar de longen of andere organen zijn erg

zeldzaam. Hypercalcemie is ook gerapporteerd bij katten met orale plaveiselcelcarcinomen (4). De hypercalcemie kan het resultaat zijn van osteolyse ten gevolge van tumorinfiltratie, maar kan ook het resultaat zijn van een paraneoplastisch syndroom door de productie van een PTH-gerelateerd eiwit (8). De diagnose moet reeds in een vroeg stadium van de ziekte worden gemaakt. Op basis van alleen de klinische symptomen is een onderscheid met vooral lymfoplasmacellulaire gingivitis



Figuur 1. Sublinguaal plaveiselcelcarcinoom bij de kat (Foto Dr. M.E. Peeters).



Figuur 2. Plaveiselcelcarcinoom van de gingiva die de mandibula heeft gefiltreerd.

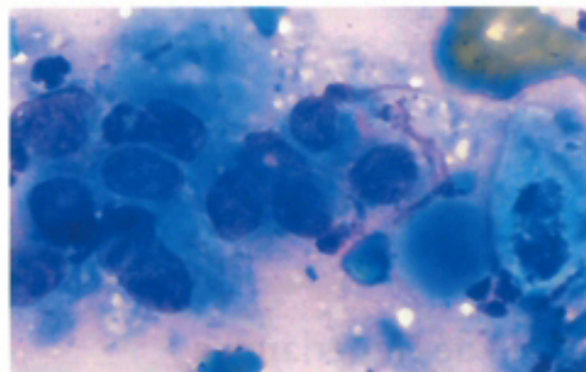
¹ Europese Specialist Oncologie van Gezelschapsdieren, Departement voor Geneeskunde van Gezelschapsdieren, Faculteit der Diergeneeskunde, Yalelaan 8, Utrecht.

² Dierenkliniek De Wagenrek, Koljenbergseweg 18, 6705 BN Wageningen.

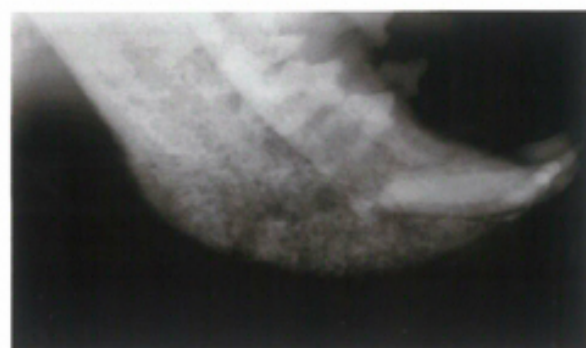
³ BENEDOS: Belgisch Nederlands Diergeneeskundig Oncologisch Samenwerkingsverband.

in dat stadium moeilijk te maken. Cytologische of histologische bipten zijn onontbeerlijk om de diagnose te stellen (Figuur 3). Hierbij moet men rekening houden met het feit dat plaveiselcelcarcinomen vaak vergezeld gaan met een ernstige secundaire ontsteking. Niet alleen het primaire proces moet worden gebioteerd, maar ook moet er dunne-naald-aspiratiebipten worden genomen van vergrote lymfeklieren. Ingeval er sprake is van botaantasting van de mandibula of maxilla, zullen hiervan röntgenfoto's moeten worden genomen. Veelal is het lastig om de grenzen van het tumorproces hierop precies te zien (Figuur 4). Hiervoor kan men beter een CT-scan of MRI uitvoeren. Zoals reeds eerder vermeld is de kans dat metastasen op een röntgenfoto van de longen worden gezien erg klein, maar mogelijk dat plaveiselcelcarcinomen van de tonsillen hierop een uitzondering zijn.

In principe is chirurgie geïndiceerd bij kleine tumoren van het gingiva plaveiselcelcarcinoom. Alhoewel partiële mandibulectomie dan curatief kan zijn, zijn de meeste tumoren reeds groot bij het tijdstip van diagnose en is een recidief binnen anderhalf tot acht maanden erg waarschijnlijk (6, 9). Meestal echter zitten ze op een plek waar chirurgie überhaupt niet mogelijk is. Als enkelvoudige behandelingsmodaliteit heeft radiotherapie niet kunnen bewijzen erg effectief te zijn (10). Ook de toevoeging van intratumoraal geïnjecteerd ethanidazool, welke hypoxische cellen extra gevoelig maakt voor radiotherapie, resulteerde niet in goede resultaten. Alhoewel een complete remissie wel bereikt werd in de meeste katten, stierven alle katten toch ten gevolge van metastasen of tumor gerelateerde complicaties. De mediane overleving was slechts 116 dagen (11). Ook een palliatieve radiotherapie behandeling bij katten



Figuur 3. Groep maligne epitheliale tumor cellen, met rechts abnormale squameuze differentiatie (MGG; 1000x)



Figuur 4. Röntgenfoto van mandibula van kat met plaveiselcelcarcinoom.

met inoperabele plaveiselcelcarcinomen in de bek leidde niet tot gunstige resultaten. Complicaties als gevolg van de radiotherapie of progressie van de ziekte trad op in zes van de zeven katten. Mucositis, bloederig sereuze monduitvloeiing, pijn en dysfagie werden hierbij gezien. De mediane overleving was slechts zestig dagen (14). De combinatie van mandibulectomie met radiotherapie is mogelijk effectiever. Een onderzoek waarbij een dosis van 40-45 Gy werd gegeven startend na twee weken na de chirurgie, liet een mediane ziektevrije periode van 12,5 maand zien (4). Daarentegen zijn de resultaten van chemotherapie erg teleurstellend. Mitoxantrone tot 6,5 mg/m² elke drie weken resulteerde in slechts één complete en drie partiële remissies bij 32 katten (13). Ook een behandeling met liposomale platinum analogen bij achttien katten met orale plaveiselcelcarcinomen gaf geen noemenswaardige resultaten te zien (mediane overleving nog geen zestig dagen), terwijl er wel diverse toxische bijwerkingen opgemerkt werden (14).

Bij katten met plaveiselcelcarcinomen aan de tong is vaak chirurgie niet mogelijk door het reeds vergevorderd stadium van de tumor ten tijde van de diagnose. Door het lage percentage remissies bij chemotherapie en radiotherapie is de algemene prognose erg slecht. Zonder of met behandeling is de overlevingstijd tussen twee en vier maanden (6). Er zijn geen exacte gegevens bekend voor het tonsillaire plaveiselcelcarcinoom bij de kat, maar waarschijnlijk zijn de resultaten bij dit type nog slechter dan bij de twee andere vormen van plaveiselcelcarcinoom.

Een mogelijke nieuwe therapie zou de behandeling met zogenaamde cyclooxygenase-2 (COX-2) remmers zijn. COX-enzymen catalyseren de synthese van prostaglandines en bestaan als twee isovormen: COX-1 en COX-2. COX-2 is een krachtig induceerbare ontstekingsmediator. Daarnaast wordt COX-2 ook in hoge mate tot expressie gebracht bij verschillende humane tumoren, maar ook bij de hond (15, 16). Veelal zijn dit epitheliale tumoren zoals blaascarcinomen, prostaattumoren, plaveiselcelcarcinoom en darmtumoren. Er zijn verschillende manieren waarop COX-2 zou bijdragen aan de carcinogenese: (1) door de vorming van vrije radicalen, (2) door inhibitie van apoptosis, (3) doordat PGH2 afgebroken wordt tot een direct mutagene stof, (4) promotie van angiogenese door onder andere inductie van vasculair endotheliale groei factor (VEGF), (5) toename van tumor-cel-invasiviteit, en (6) modulatie van ontsteking en immuunsysteem (16). Het toedienen van COX-2-remmers naast een preventief effect ook mogelijk een antitumor effect kunnen hebben. Bij honden met blaascarcinomen bleek het gelijktijdig toedienen van een COX-2-antagonist met een Carboplatin chemokuur een hogere respons en langere overleving te geven dan bij honden die met carboplatin alleen waren behandeld (17).

Een eerste onderzoek bij katten met orale plaveiselcelcarcinomen laat echter zien dat bij immunohistochemische aankleuring slechts minder dan tien procent van de tumoren COX-2 tot expressie brengen (18). Een veel lager percentage dan gevonden bij de hond (15). Echter, het is de vraag in hoeverre de immunohistochemische expressie van COX-2 een betrouwbare meetmethode is voor COX-2-expressie of dat andere methoden, zoals western-blot-methoden beter zijn (19). Bovendien bleken COX-2-remmers *in vitro* in staat de inductie van VEGF door een orale katten plaveiselcelcarcinoom cellijn te reduceren. Dit zou mogelijk therapeutische consequenties kunnen hebben.

Literatuur

- Bertone ER, Snyder LA, and Moore AS. Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats. *J Vet Intern Med* 2003; 17 (4): 557-562.
- Snyder LA, Bertone ER, Jakowski RM, Dooner MS, Jennings-Richter J, and Moore AS. p53 expression and environmental tobacco smoke exposure in feline oral squamous cell carcinoma. *Vet Pathol* 2004; 41 (3): 209-214.
- Stebbins KE, Morse CE, and Goldschmidt MH. Feline oral neoplasia: A ten-year survey. *Vet Pathol* 1989; 26: 121-128.
- Hanson CA, Williams CC, Walker EJ, Stone JL, and Klein MK. Treatment of mandibular squamous cell carcinoma in cats by use of mandibulectomy and radiotherapy: seven cases (1987-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 777-781.
- Kessler M, and von Bombard D. Plattenepithelkarzinome bei Hunden und Katzen - Prävalenz, Risikofaktorenpositionen und Primärlokalisationen. Proceedings 22. Kongress der DVG, Bad Nauheim, 1997.
- Pontorno Reeves NC, Turrel JM, and Withrow SJ. Oral squamous cell carcinoma in the cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1993; 29: 438-441.
- Vos JH, and Gaag J van der. Canine and feline oro-pharyngeal tumors. *Vet Med* 1987; 34: 420-427.
- Tannehill-Gregg S, Kergosien E, and Rosol TJ. Feline head and neck squamous cell carcinoma cell line: characterization, production of parathyroid hormone-related protein, and regulation by transforming growth factor-beta. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2001; 37: 676-683.
- Bradley RL, MacEwen EG, and Low AS. Mandibular resection for removal of oral tumors in 30 dogs and 6 cats. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 460-463.
- Cotter SM. Oral pharyngeal neoplasia in the cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1981; 17: 917-920.
- Evans SM, LaCreta F, Helfand S, VanWinkle T, Carran WJ Jr, Brown DQ, and Hanks G. Technique, pharmacokinetics, toxicity, and efficacy of intratumoral etanidazole and radiotherapy for treatment of spontaneous feline oral squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 705-708.
- Bergazzi VS, LaRue SM, Powers BE, Fennan MI, Ogilvie GK, and Withrow SJ. Response of feline oral squamous cell carcinoma to palliative radiation therapy. *Vet Radiol Ultrasound* 2001; 42: 77-79.
- Ogilvie GK, Moore AS, Obradovich JE, Elmolie RE, Val DM, Straw RC, Salmon MD, Klein MK, Atwater SW, and Ciebert PE. Toxicities and efficacy associated with administration of mitoxantrone to cats with malignant tumors. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 1879-1884.
- Fox LE, Rosenthal RC, King RR, Levine PB, Val DM, Helfand SC, MacEwen EG, Penco-Soler R, Calderwood-Mays M, and Karman ED. Use of cis-bis-methoxy-carbo-*trans*-R,R'-L2-diaminocyclohexane platinum (II), a liposomal cisplatin analogue, in cats with oral squamous cell carcinoma. *Am J Vet Res* 2000; 79: 791-795.
- Mohammed SI, Khan KN, Sellers RS, Hayek MG, DeNicola DB, Wu L, Bonney PL, and Knapp DW. Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally-occurring canine cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 479-483.
- Pfing D, and Lubner M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention and treatment of cancer. *J Int Med* 2005; 258: 115-123.
- Knapp DW, Glickman NW, Mohammed SI, DeNicola DB, Waldner WR, Bonney PL, and DeGortari AE. Antitumor effects of prostaglandin in spontaneous canine invasive urinary bladder cancer, a relevant model of human invasive bladder cancer. *Adv Exp Med Biol* 2002; 507: 377-380.
- Beam SL, Rasmick KM, Moore AS, and McDonough SP. An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. *Vet Pathol* 2003; 40: 496-500.
- Heiler DA, Fan TM, Berger AM, Sprandel IT, Charney SC, and de Lorimer LP. Cancer and COX-2 expression: is immunohistochemistry adequate? *Vet Comp Oncol* 2005; 3: 106.
- Hillman LA, Fan TM, de Lorimer LP, Charney SC, Heiler DA, Berger AM, and Sprandel IT. Effects of COX-2 inhibition on PEG2 and VEGF in a feline oral squamous cell carcinoma cell line. *Vet Comp Oncol* 2005; 3: 151.

Clinical trial orale plaveiselcelcarcinomen bij de kat

Het Departement Geneeskunde voor Gezelschapsdieren van de Faculteit der Diergeneeskunde te Utrecht wil een klinisch onderzoek starten bij katten met orale plaveiselcelcarcinomen. Hierbij wordt gekeken naar de effectiviteit en bijwerkingen van de COX-2 remmer. Voor dit onderzoek wordt samenwerking gezocht met dierenartspraktijken. Na het vaststellen van de diagnose door middel van cytologie of histologie kunnen katten onder bepaalde voorwaarden behandeld gaan worden. Hiervoor hoeven ze in principe niet doorgestuurd te worden. Evaluatie dient door middel van onder andere een digitale foto van de laesie voor en tijdens/na behandeling plaats te vinden. Dierenartsen in bezit van een digitale camera en die willen samenwerken worden verzocht de komende maand contact op te nemen met ondergetekenden waarna een uitgebreide voorlichting zal volgen. Evaluatie criteria zullen zijn wel of niet in regressie gaan van de tumor, overleving, en bijwerkingen.

Erik Teske: E.Teske@vet.uu.nl

Gerard Rutteman: G.R.Rutteman@vet.uu.nl

BPL-enquête over arbeidsvoorwaarden in de Nederlandse Dierenartspraktijken

W. Peet



Elk jaar wordt er door de BPL een vragenlijst verstuurd naar de dierenartsen die in loondienst werkzaam zijn. Het doel van deze vragenlijst is gegevens te verzamelen met betrekking tot de arbeidsvoorwaarden zoals die in de huidige praktijk veelal gelden, en daarmee tot een duidelijker beeld

te komen van de weg die het arbeidsvoorwaarden-overleg in zou kunnen slaan.

De BPL-enquête over arbeidsvoorwaarden in de Nederlandse

Dierenartspraktijken is in de herfst van 2005, met medewerking van de KNMvD, verzonden onder de duizend dierenartsen die in loondienst werkzaam zijn. Er zijn in de enquête veertig vragen gesteld met betrekking tot salariering en secundaire arbeidsvoorwaarden. Hier volgt een beknopte uitwerking van de resultaten. Hierbij is onder meer gekeken naar de beantwoording in relatie tot het geslacht van de respondenten. Voor de volledige uitkomsten verwijzen we naar de BPL-website.

Van de duizend verzonden enquêtes zijn van 285 respondenten de ingezonden antwoorden verwerkt. Dit betekent dat er dit jaar een respons van 28,5% is bereikt, wat een zeer goed resultaat te noemen is voor een schriftelijke vragenlijst.