

Het mastocytoom bij de hond

E. Teske^{1,2}, J. Kirpensteijn^{2,1} en G.R. Rutteman^{1,2,3}

Uit en
voor de
praktijk

Mastocytomen behoren tot de meest onbegrepen tumoren in de veterinaire kliniek. Zonder competitie staan ze bovenaan het lijstje van vragen die een oncoloog gesteld krijgt door de eerstelijns dierenarts. Er is in de loop der tijd ook een aantal mythen rond deze tumor ontstaan die een juiste aanpak kunnen storen. In dit praktisch overzichtsverhaal worden de huidige inzichten in gedrag, diagnostiek en behandeling van het mastocytoom bij de hond beschreven.

Mastcellen ontstaan uit pluripotente, hematopoïetische stamcellen en mogelijk ook uit ongedifferentieerde mesenchymale cellen; ze zijn van belang voor de afweer. Zowel de dermis, de submucosa van het gastro-intestinale en respiratoire systeem, de sereuze membranen en het beenmerg zijn rijk aan mastcellen. Mastcellen bevatten granulae die zijn gevuld met bio-actieve factoren zoals histamine, heparine of leukotrienen welke een rol spelen in de ontstekingsrespons waaraan mastcellen deel kunnen nemen. Deze bio-actieve factoren kunnen leiden tot het ontstaan van paraneoplastische symptomen bij aanwezigheid van een mastceltumor.

Presentatie van mastocytomen

Mastocytomen zijn de in aantal belangrijkste huidtumoren bij de hond. Bij de hond is de piek in voorkomen op negen jaar, maar de leeftijd kan heel sterk variëren. Af en toe komen mastocytomen bij heel jonge dieren (enkele maanden oud) voor; ze zijn dan vaak multipel en gaan spontaan weer in regressie. Ze moeten dan ook eerder als hyperplasiehaarden dan als tumoren worden beschouwd.

De boxer, bulldog, boston terriër, bullterriër en de verschillende retrievers zouden een verhoogd risico hebben op mastocytomen. In de meerderheid van mastocytomen bij de boxer is de tumor van een minder agressieve, histologisch goed gedifferentieerde vorm. De meeste dermale mastocytomen bij de hond worden intracutaan aangetroffen, veelal als gelokaliseerde tumoren, soms echter komen ze subcutaan voor en kunnen dan diffuus uitgroeien (figuur 1). Maar mastocytomen kunnen ook ontstaan in milt, lever, maagdarkanaal of (voorste) luchtwegen, inclusief palatum, pharynx, larynx, en in het mediast. Bij ongeveer 25 procent van de honden met dermale mastocytomen worden meerdere tumoren aangetroffen, of tegelijkertijd of na elkaar in de tijd. Deze meervoudigheid kan een teken van metastasering zijn – vooral als haarden dicht bij elkaar optreden – dan wel van het ontstaan van nieuwe primaire tumoren. Dit laatste betekent dat dieren die eenmaal een mastocytoom hebben gehad als mogelijk gepre-

Figuur 1. Subcutaan, diffuus groeiend mastocytoom op achterpoot van een golden retriever.



Figuur 2. Het 'teken van Darier': afwisselende symptomen van ontsteking door afgifte van bio-actieve stoffen door mastocytoom. Jeuk, erytheem, vesicels en korst formatie met toename in grootte gevolgd door weer regressie behoren tot deze symptomen.



disponeerd voor deze ziekte moeten worden beschouwd en regelmatig gecontroleerd dienen te worden.

Soms kunnen mastocytomen leiden tot jeuk en erytheem en een tijdelijke toename van grootte laten zien, welke weer gevolgd wordt door een regressie van al deze symptomen. Dit zogenaamde 'teken van Darier' (figuur 2) wordt veroorzaakt door spontaan of mechanisch geïndiceerd vrijkomen van de bio-actieve factoren uit de mastcellen, die een lokaal ontstekingsproces veroorzaken. Een massaal vrijkomen van deze factoren, vooral na therapeutische interventie, kan zelfs leiden tot vasculaire collaps en (anafylactische) shock. Dit wordt echter niet vaak gezien.

Paraneoplastisch syndromen

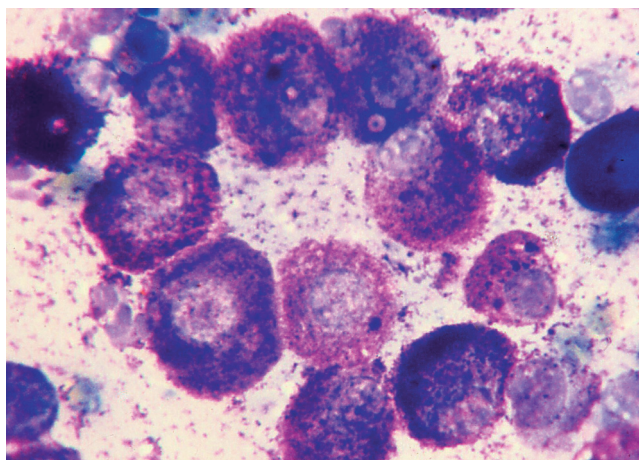
Bij meer dan de helft van de dieren met een mastocytoom komen zogenaamde paraneoplastische syndromen voor. Dit zijn klinische symptomen die ontstaan ten gevolge van de tumor, maar niet direct worden veroorzaakt door fysieke aanwezigheid van de tumor. De symptomen ontstaan door het vrijkomen van de bio-actieve factoren uit de tumorcellen. De be-

¹ Europees Specialist Oncologie van Gezelschapsdieren.

² Europees Specialist Chirurgie van Gezelschapsdieren, Departement voor Geneeskunde van Gezelschapsdieren, Faculteit der Diergeneeskunde, Yalelaan 108, Utrecht.

³ BENEDOS: Belgisch Nederlands Diergeneeskundig Oncologisch Samenwerkingsverband.

Figuur 3. Cytologie van een DNAB van een mastocytoom. Duidelijk zijn de ronde, losliggende mastcellen met paarse granulae te herkennen (MGG, 1000x)

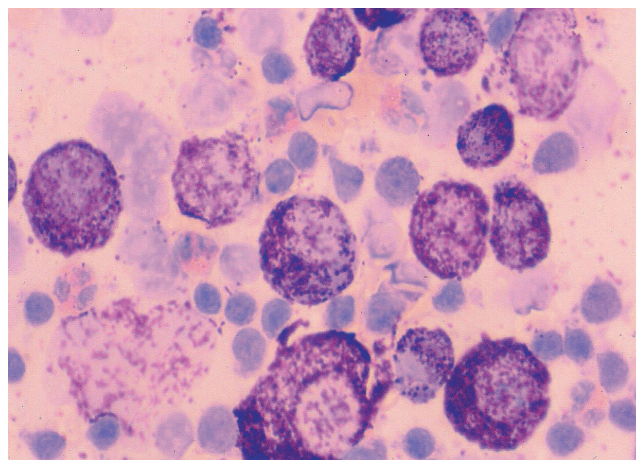


langrijkste symptomen zijn gerelateerd aan het vrijkomen van histamine en de binding hiervan aan de H1- en H2-receptoren. In het maagdkanaal kan door een verhoogde histamineafgifte de maagzuursecretie sterk toenemen, waardoor vaatwandbeschadiging en ulceratie worden geïnduceerd, met als gevolg anorexie, braken, diarree en melena. In de longen kunnen door activatie van de H1-receptoren bronchospasmen ontstaan, terwijl hypotensie – gedeeltelijk ook als gevolg van prostaglandine-D release uit de mastcellen – en arythmiën het gevolg kunnen zijn van activatie van de H1- en H2-receptoren in het hart. Deze effecten kunnen bestreden worden door het dier met H1-blokkers (diphenhydramine: Benadryl®) of H2-blokkers (cimetidine: Zitac®) te behandelen. Een tweede bio-actieve factor die een paraneoplastisch syndroom kan veroorzaken bij mastocytomen is heparine. Hierdoor kan een verhoogde bloedingsneiging ontstaan (vaak lokaal).

Diagnostiek

Voordat een complete planning voor een therapie wordt opgesteld zal eerst de diagnose via cytologie van DNAB's of via histologie van incisie/excisie bipten gesteld moeten worden. Diagnosestelling via cytologie (figuur 3) is over het algemeen zeer betrouwbaar. Ook bij slecht gedifferentieerde tumoren met weinig granulae zal met behulp van de cytologie meestal een diagnose te stellen zijn. Cytologie kan echter niet gebruikt worden om de tumor te graderen op maligniteit, zoals bij histologie wordt gedaan. Uitbreiding (en aantal) en plaats van de primaire tumor(en) moeten worden vastgesteld. Tevens moeten de regionale en andere lymfeklieren worden gecontroleerd, aangezien de tumoren hier als eerste naar uitzaaien (figuur 4). Als er een verdenking is van een lymfeklieraantasting zal deze zeker gebiopteerd moeten worden, maar ook zonder voelbare afwijking kan een bipt belangrijke informatie geven omdat metastasen niet altijd tot lymfekliervergroting leiden. Echografie van de buik en het daarbij biopteren van verdachte organen, evenals bloedonderzoek naar nier- en leverfunctie, zijn eveneens geïndiceerd. Het controleren van de buffycoat op voorkomen van tumorcellen wordt tegenwoordig niet meer gedaan. Het vinden van een beperkt aantal mastcellen in de buffycoat van perifere bloed is geen bewijs voor metastasering van een tumor. Bij diverse andere, ook niet-tumoreuze, aandoeningen kunnen mastcellen in het perifere bloed voorkomen. Ook het aantref-

Figuur 4. Cytologie van een DNAB van een lymfeklier met mastocytoom metastasen. Tegen een achtergrond van kleine lymfoïde cellen steken de grote mastocytoom tumorcellen met granulae duidelijk af. (MGG 1000x)



fen van mastcellen in een DNAB van lever, milt, lymfeklier of beenmerg is geen bewijs van een tumor. Grote aantallen, groepen mastcellen en afwijkende morfologie verhogen echter de waarschijnlijkheid van de aanwezigheid van een tumor aanzienlijk.

Mastocytomen metastaseren zelden naar de longen. Wel kunnen ze, in het bijzonder bij een primaire tumor op het craniale deel van het lichaam, in thoracale lymfeklieren aanwezig zijn. Dit zal vooral gecontroleerd dienen te worden indien een regionale lymfeklier in het voorste deel van het lichaam tumor positief is bevonden.

Histologie

Histologische gradering van mastocytomen heeft bij de hond een duidelijk prognostische betekenis. Deze gradering is gebaseerd op groeipatronen en kenmerken van cellulaire maligniteit en onderscheidt graad 1 (goed gedifferentieerd), graad 2 (matig gedifferentieerd) en graad 3 (slecht gedifferentieerd). Toename van gradering is geassocieerd met een toename in agressiviteit van de tumor, zoals ernstige weefselinfiltratie en huidulceratie, maar ook met ziekteprogressie. De gradering is echter een subjectief proces en de resultaten kunnen sterk variëren tussen pathologen (en tussen verschillende studies). Absolute voorspelling van de prognose gebaseerd op gradering is onmogelijk en gradering alleen moet dan ook niet beschouwd worden als een betrouwbare basis voor het opstellen van een behandelingsplan in individuele gevallen. Desondanks bestaan er relatieve verschillen in prognose bij honden gegroepeerd naar graderingen van mastocytomen: bij graad 1 tumoren zijn metastasen zeldzaam, maar kunnen ontstaan, terwijl ze bij 5-30 procent van graad 2 tumoren optreden en nog vaker bij graad 3 tumoren.

Prognostische factoren

Er is geen enkele factor die precies het gedrag van een tumor en de reactie op de behandeling kan voorspellen. Dit geldt wel in het bijzonder bij mastocytomen. Bij het bepalen van de prognose zal onderscheid gemaakt dienen te worden tussen het locale recidief, regionale metastasen, metastasen op afstand en de ontwikkeling van nieuwe primaire laesies. Vaak is dit echter niet goed mogelijk. Het klinische stadium, vaak tevens gerelateerd aan eigenschappen zoals histologische maligniteitsgradering, heeft tot op zekere hoogte bewezen

prognostisch van betekenis te zijn. Er bestaat echter geen consensus over het juiste stageringssysteem. Zo kan bijvoorbeeld de kortere ziektevrije periode bij toename van het aantal mastocytomen in de huid eerder veroorzaakt worden door zichtbaar worden van aanvankelijk niet opgemerkte tumoren dan het vaker ontstaan van latere metastasen. Naast de grootte van de primaire tumor is de mate van infiltratieve groei een belangrijke eigenschap van de primaire tumor. Tekenen die hier klinisch op wijzen zijn fixatie aan onderliggende structuren en ulceratie. Regionale lymfeklierbetrokkenheid geeft duidelijk een verhoogd risico op metastasen op afstand, terwijl de aanwezigheid van deze metastasen weer gerelateerd is aan snelle sterfte.

Een door de auteurs voorgesteld systeem voor klinische staging van mastocytomen in de huid is het volgende:

Stadium I

A: één tumor beperkt tot de huid, kleiner dan 3 cm, goed omschreven, met een negatieve regionale lymfeklier;

B: meerdere tumoren beperkt tot de huid, kleiner dan 3 cm, op onderlinge afstand van > 10 cm en met negatieve regionale lymfeklieren⁴.

Stadium II

één of meer huidtumoren, of groter dan 3 cm, of slecht omschreven, of gefixeerd aan de fascie, of met satellietgroei⁵, of met een positieve regionale lymfeklier.

Stadium III

elke tumor met metastasen op afstand.⁶

Daarnaast zou de plaats waar een mastocytoom ontstaat invloed op de prognose kunnen hebben. Allereerst kan het duidelijk de kans op radicale chirurgie beïnvloeden. Het is immers eenvoudiger radicaal te opereren wanneer de tumor op de romp zit dan wanneer deze op een distale extremiteit zit. Maar er zijn ook enkele plaatsen waarbij volgens sommige auteurs het mastocytoom een kwaadaardiger gedrag vertoont: het inguinale gebied, preputium, scrotum/vulva, perineum en mucocutane overgangen. Recente studies konden dit, behalve voor mastocytomen op de snuit, niet bevestigen. De viscerale vorm van mastocytomen heeft over het algemeen wel een slechtere prognose.

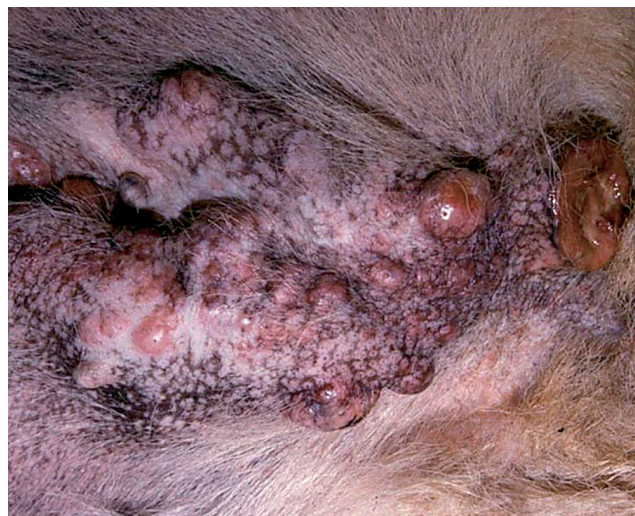
De prognostische betekenis van de histologische gradering is reeds eerder behandeld. Naast de routine beoordeling van histologische preparaten blijkt de histologische aankleuring van zogenaamde argyrofiele nucleolaire organiserende regio's (AgNOR's) en andere proliferatiemarkers een prognostische betekenis te hebben. Ook het wel of niet hebben van paraneoplastische symptomen blijkt met de prognose geassocieerd te zijn.

⁴ De negatieve invloed op de prognose hangt af van de waarschijnlijkheid van het ontstaan van nieuwe huidtumoren, niet noodzakelijkerwijs van lokale recidieven of metastasen op afstand.

⁵ Satellietgroei (figuur 5) is gedefiniëerd als aanwezigheid van meerdere tumorhaarden in één regio op een onderlinge afstand van minder dan 10 cm. De kans is namelijk groot dat het hier om regionale metastasering gaat en niet om nieuwe primaire tumoren.

⁶ NB: dit systeem omvat parameters die vaak van invloed zijn op de prognose van solide tumoren, namelijk grootte en infiltratie, status van de regionale lymfeklier en aanwezigheid van metastasen op afstand; de exacte prognostische waarde van bovenstaand systeem moet worden vastgesteld.

Figuur 5. Hond met satelliet groei van mastocytomen.



Therapie

Chirurgie

Bij zeer jonge dieren met cutane mastocytomen kan, gezien het vermelden in de literatuur van spontane regressies, overwogen worden om niet in te grijpen en eerst af te wachten. Bij andere dieren is radicale chirurgie nog steeds de beste therapie. Zoals altijd in de oncologische chirurgie moeten ruime marges aangehouden worden. Bij de mastocytomen gaat dit speciaal op, omdat de tumor vaak met horizontale uitlopers in de omgeving infiltreert. Marges, meer dan 3 cm rond de tumor, met meenemen van fasciespier of andere onderlaag samen met de primaire tumor, worden dan ook aanbevolen. Het bovenstaande is echter geen excuus om tumoren waarbij deze 3 cm marge niet gehaald kan worden dan maar niet te opereren. Hiervoor zijn een tweetal argumenten aan te voeren. Ten eerste is de 3 cm marge niet altijd noodzakelijk voor een compleet verwijderen van de tumor. In een recente studie bij 23 mastocytomen bleek dat graad 1 en 2 tumoren voor 75 procent bij een marge van 1 cm en voor 100 procent bij een marge van 2 cm waren verwijderd. Ten tweede gaat een histologie uitslag dat de sneevlakte positief is op tumorcellen, niet altijd gepaard met een recidief. In de tachtiger jaren heeft Misdorp dit al aangetoond in een onderzoek van mastocytomen ingestuurd door de Kring Amsterdamse Dierenartsen. Recentelijk zijn diverse studies verschenen waarbij het recidief percentage voor incompleet verwijderde mastocytomen varieerde tussen 0-33 procent, mede afhankelijk van de histologische gradering. Dit alles is natuurlijk geen vrijbrief om mastocytomen dan maar niet zo ruim mogelijk weg te nemen. Een goede chirurgie blijft voorop staan.

Na het chirurgisch verwijderen van de tumoren moeten deze altijd histologisch onderzocht worden. Allereerst om een histologische gradering vast te stellen. Vooral tumoren met graad 1 histologie op plaatsen geassocieerd met een gunstiger biologisch gedrag hebben een goede prognose. Ook bij graad 2 cutaan mastocytoom bleek de prognose vrij goed te zijn. In een onderzoek bij 55 honden geopereerd aan een graad 2 tumor, ontwikkelden slechts drie dieren een lokaal recidief en zes dieren een recidief elders. De conclusie van dit onderzoek was dat ook graad 2 tumoren in principe geen adjuvante therapie nodig hebben. Voor graad 3 is de prognose echter aanzienlijk slechter, zoals reeds eerder vermeld. Mogelijk dat een adjuvante therapie voor deze dieren wel geïndiceerd is,

maar dan wel in het besef dat het vaststellen van tumorgraad een subjectief oordeel is, met sterke variatie tussen beoordeelaars. Ook mag worden bedacht dat – bij sterkere indicatie voor adjuvante therapie bij graad 3 tumoren – de resultaten daarvan afnemen met toenemende gradering. Daarnaast geeft de histologie de mate van compleetheid van chirurgie aan en eventuele vaatingroei, welk symptoom geen deel uitmaakt van de gradering, maar wel invloed kan hebben op het verdere verloop.

Radiotherapie

Bij primaire tumoren waarbij radicale chirurgie niet goed mogelijk is – inclusief overwegingen van een eventuele pootamputatie – moet als eerste de mogelijkheid van radiotherapie (RT) overwogen worden. Mastocytomen zijn over het algemeen radiotherapiegevoelig. Gefractioneerde RT (45-57 Gray) van de lokale tumor, zonder andere therapie, geeft een goede klinische respons die in ongeveer vijftig procent van de gevallen meer dan één jaar duurt. Indien RT als adjuvant therapie wordt gebruikt bij graad 1 of graad 2 mastocytomen, die niet geheel chirurgisch weggehaald konden worden, zijn responspercentages van meer dan tachtig procent gehaald. Bij niet compleet chirurgisch verwijderde graad 3 mastocytomen zijn mediane ziektevrije periodes van twee jaar gerapporteerd na RT. Enkele studies vermelden zelfs langdurige remissies van honden waarbij zowel de operatiewond als een tumor positieve regionale lymfeklier is bestraald.

Gedeïoniseerd water

Het gebruik van gedeïoniseerd water, óf intra-tumoraal óf in de operatiewond na verwijdering van het mastocytoom, blijft hoogst controversieel. De centrale gedachte bij deze therapie is dat mastcellen in een hypotone omgeving water zullen opnemen, waardoor ze zwellen en kapot gaan. *In vitro*-experimenten hebben de potentie van deze therapie aangetoond. Echter, na twee publicaties van dezelfde onderzoeksgroep die een positief effect van deze therapie bij honden met mastocytomen aantoonde, is dit succes nergens anders meer herhaald. In tegendeel, er is zelfs een studie verschenen waarbij honden behandeld met gedeïoniseerd water het slechter deden dan honden ingespoten met fysiologisch water. Aan de effectiviteit van deze therapie moet dan ook sterk getwijfeld worden.

Chemotherapie

Indien chirurgie of radiotherapie niet mogelijk is, of indien er metastasen op afstand zijn, bestaat er een indicatie voor een systemische behandeling. Dit geldt ook voor die mastocytomen waarbij van tevoren al vaststaat dat er een zeer grote kans op metastasen bestaat. Dit is bijvoorbeeld het geval bij graad 3 tumoren, tumoren op zeer ongunstige lokalisaties, dan wel voor de andere prognostisch ongunstige factoren (zie onder 'prognose').

Ondanks het veelvuldig gebruik van corticosteroiden in de diergeneeskundige praktijk is het verrassend dat er slechts één studie rapporteert over het effect van corticosteroiden bij mastocytomen. Orale prednisolon toediening bij honden met niet te verwijderen mastocytomen bleek bij slechts één van de 21 honden een complete remissie te induceren, wat veel slechter is dan op grond van het massale gebruik van corticosteroiden door dierenartsen bij deze tumor zou verwacht mogen worden.

Ook chemotherapie heeft tot nu toe nog niet in hoge percentages succes opgeleverd. Vincristine als monotherapie gaf

slechts bij één op de veertien honden een partiële remissie, en geen effect bij de overige. Indien het wordt gebruikt in combinatie met andere cytostatica, zoals cyclofosfamide, hydroxyurea en prednisolon, worden de resultaten wat beter: in een studie bij zeventien honden werden vier complete en zes partiële remissies bereikt. Een vergelijkbaar resultaat werd behaald met vinblastine, in plaats van vincristine, in combinatie met prednisolon (vijf complete en twee partiële remissies van de vijftien honden). Ondanks de lage percentages complete remissies en de korte remissieduren voor partiële remissies, zijn de remissieduren en overlevingstijden voor de dieren die wel in complete remissie gaan erg goed te noemen. Het merendeel hiervan kan als genezen beschouwd worden. Het gebruik van CCNU (Lomustine®) bij dieren met mastocytomen is wegens slechte behandelingsresultaten (slechts één van negentien honden in complete remissie en zeven in partiële remissie met een totale mediane remissieduur van slechts 77 dagen) en hoge risico's op toxiciteit (neutropenie en hepatotoxiciteit) niet geïndiceerd.

Experimentele therapieën

Mogelijk dat in de toekomst therapieën beschikbaar komen die gebaseerd zijn op de genetische veranderingen aan de basis van het ontstaan van mastocytomen. Zo wordt in een aantal mastocytomen een mutatie gezien van de receptor voor de zogenaamde stemcell factor (c-kit), waardoor ontregeling in groei en differentiatie van deze cellen optreedt. Experimentele behandeling met een c-kit blokker gaf positieve resultaten te zien. Ook retinoïden worden momenteel onderzocht als een mogelijke therapie bij mastocytomen. *In vitro* studies met mastocytoom cellijnen hebben een antitumor effect van retinoïden bij deze tumor aangetoond.

Symptomatische therapie

Behalve therapeutische maatregelen om de tumor te elimineren kunnen katten en honden ook profijt hebben van een symptomatische behandeling van de paraneoplastische symptomen van de mastceltumoren. Corticosteroiden kunnen ontstekingscomplicaties verlichten, terwijl histamineantagonisten gastro-intestinale of respiratoire symptomen kunnen voorkomen (zie boven).

Casuïstieken

Casus 1:

Bij een labradorreu van zes jaar is een mastocytoom verwijderd van de linker voorpoot. Stageringsonderzoek gaf geen aanwijzingen voor metastasering. De wondgenezing verloopt voorspoedig, maar het histopathologie rapport vermeldt dat het om een graad 2 mastocytoom gaat, waarbij de sneevlaktes waarschijnlijk niet tumorvrij zijn. Wat zijn de opties die u de eigenaar kunt voorleggen?

Optie 1: Niets doen en afwachten

Wel de hond goed onder controle houden op recidieven en tumoren op andere plekken. De literatuur leert ons dat de kans op een lokaal recidief hooguit 33 procent is, met een kans op metastasering van 5-30 procent. Bij eventuele hergroei opnieuw opereren of bestralen en adjuvante therapie overwegen.

Optie 2: Pootamputatie

Gezien de lage kans op lokale hergroei een in onze ogen te drastische ingreep. Remt ook niet de kans op nieuw mastocytomen elders, of de groei van al uitgezaaide tumorcellen.

Optie 3: Radiotherapie

In verband met verhoogd risico (tot 33 procent) een lokale adjuvant therapie met radiotherapie. De kans op een tumor recidief na bestraling daalt tot ongeveer zeven procent. Indien profylactisch besloten wordt de hond met radiotherapie te behandelen is er dus een theoretische kans van 25 procent dat de hond er voordeel van heeft.

Optie 4: Chemotherapie

Chemotherapie kan worden overwogen in verband met de maximaal ingeschatte 1:3 kans op lokaal recidief en/of metastasen. Hierbij moet rekening gehouden worden dat slechts 20-25 procent van honden met mastceltumoren reageert op de chemotherapie. Indien profylactisch besloten wordt de hond met chemotherapie te behandelen is er dus een theoretische kans van zeven à acht procent dat de hond er voordeel van heeft. Afgezet tegen de risico's kan adjuvante chemotherapie van deze patiënt als overbehandeling beschouwd worden.

Casus 2:

Bij een boxer teef van vier jaar wordt drie maanden na het verwijderen van een graad 2 mastocytoom op de flank een nieuwe mastocytoom met behulp van cytologie na DNAB op de rug gediagnosticeerd. De tumor is in principe goed te verwijderen en stageringsonderzoek levert geen aanwijzingen op voor een andere tumor of metastasen. Wat zijn de opties die u de eigenaar kunt voorleggen?

Optie 1: Niets doen en afwachten

De tumor zal doorgroeien en mogelijk metastaseren. Zeker gezien de jonge leeftijd van de hond lijkt dit geen goede optie.

Optie 2: Niet meer opereren maar chemotherapie voorstellen

Het is niet zeker dat de nieuwe tumor een nieuwe primaire mastceltumor is of een huidmetastase van de eerste tumor. De kans dat chemotherapie aanslaat is echter maar 20-25 procent.

Optie 3: Opnieuw opereren

Recente studies laten zien dat honden met multipel voorkomende mastocytomen geen slechtere prognose hebben dan honden met slechts één keer een mastocytoom. Opnieuw opereren is dus ook een goede optie. Veelal wordt bij deze dieren niet zozeer metastasering de beperkende factor maar het feit dat de eigenaar hernieuwde operaties niet meer ziet zitten.

Literatuur

1. Chaffin K and Thrall DE. Results of radiation therapy in 19 dogs with cutaneous mast cell tumor and regional lymph node metastasis. *Vet Radiol Ultrasound*, 2002; 43: 392-395.
2. Gerritsen RJ, Teske E, Kraus JS and Rutteman GR. Multi-agent chemotherapy for mast cell tumours in the dog. *Vet Quart*, 1998; 20: 28-31.

3. Grier RL, Di Guardo G, Myers R and Merkley DF. Mast cell tumour destruction in dogs by hypotonic solution. *J Small Anim Pract*. 1995; 36: 385-388.
4. Hahn KA, King GK and Carreras JK. Efficacy of radiation therapy for incompletely resected grade-III mast cell tumors in dogs: 31 cases (1987-1998). *J Am Vet Med Assoc.*, 2004; 224: 79-82.
5. Jaffe MH, Hosgood G, Kerwin SC, Hedlund CS and Taylor HW. Deionised water as an adjunct to surgery for the treatment of canine cutaneous mast cell tumours. *J Small Anim Pract*. 2000; 41: 7-11.
6. LaDue T, Price GS, Dodge R, Page RL and Thrall DE. Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors. *Vet Radiol Ultrasound*, 1998; 39: 57-62.
7. London CA, Hannah AL, Zadovoskaya R, Chien MB, Kollias-Baker C, Rosenberg M, Downing S, Post G, Boucher J, Shenoy N, Mendel DB, McMahon G and Cherrington JM. Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clin Cancer Res*, 2003; 9: 2755-2768.
8. McCaw DL, Miller MA, Ogilvie GK, Withrow SJ, Brewer WG Jr, Klein MK, Bell FW and Anderson SK. Response of canine mast cell tumors to treatment with oral prednisone. *J Vet Intern Med*. 1994; 8:406-408.
9. McCaw DL, Miller MA, Bergman PJ, Withrow SJ, Moore AS, Knapp DW, Fowler D and Johnson JC. Vincristine therapy for mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med*. 1997; 11: 375-378.
10. Misdorp W. Incomplete surgery, local immunostimulation, and recurrence of some tumour types in dogs and cats. *Vet Q*. 1987; 9: 279-286.
11. Mullins MN, Dernell WS, Withrow SJ, Ehrhart EJ, Thamm DH and Lana SE. Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998-2004). *J Am Vet Med Assoc*. 2006; 228: 91-95.
12. Murphy S, Sparkes AH, Smith KC, Blunden AS and Brearley MJ. Relationships between the histological grade of cutaneous mast cell tumours in dogs, their survival and the efficacy of surgical resection. *Vet Rec*. 2004; 154: 743-746.
13. Neyens IJS, Kirpensteijn J, Grinwis GMC and Teske E. Pilot study of intraregional deionised water adjunct therapy for mast cell tumours in dogs. *Vet Rec*, 2004; 154: 90-91.
14. Ohashi E, Miyajima N, Nakagawa T, Takahashi T, Kagechika H, Mochizuki M, Nishimura R and Sasaki N. Retinoids induce growth inhibition and apoptosis in mast cell tumor cell lines. *J Vet Med Sci*. 2006; 68: 797-802.
15. Patnaik AK, Ehler WJ and MacEwen EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol.*, 1984; 21: 469-474.
16. Poirier VJ, Adams WM, Forrest LJ, Green EM, Dubielzig RR and Vail DM. Radiation Therapy for Incompletely Excised Grade II Canine Mast Cell Tumors. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2006; 42: 430-434.
17. Rassnick KM, Moore AS, Williams LE, London CA, Kintzer PP, Engler SJ, Cotter SM. Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine). *J Vet Intern Med*. 1999; 13: 601-605.
18. Seguin B, Leibman NF, Bregazzi VS, Ogilvie GK, Powers BE, Dernell WS, Fettman MJ, Withrow SJ. Clinical outcome of dogs with grade-II mast cell tumors treated with surgery alone: 55 cases (1996-1999). *J Am Vet Med Assoc.*, 2001; 218:1120-1123.
19. Simpson AM, Ludwig LL, Newman SJ, Bergman PJ, Hottinger HA and Patnaik AK. Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2004; 224: 236-240.
20. Thamm DH, Mauldin EA and Vail DM. Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor--41 cases (1992-1997). *J Vet Intern Med*. 1999; 13: 491-497.
21. Weisse C, Shofer FS and Sorenmo K. Recurrence rates and sites for grade II canine cutaneous mast cell tumors following complete surgical excision. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2002; 38: 71-73.