

Melkkliertumoren

Ontstaan en groei van melkkliertumoren bij de teef en de poes, en de behandeling van deze tumoren

Dr. G.R. Rutteman

Veterinair Specialistisch Centrum "De Wagenrenk", Keijenbergseweg 18, 6705 BN Wageningen.

Het ontstaan van tumoren Het lichaam is opgebouwd uit stamcellen en gespecialiseerde cellen. Stamcellen staan aan de basis van de vorming van weefsels, en blijven in staat zich in verschillende richtingen te ontwikkelen (ze zijn 'tot veel in staat'= pluripotent). De nakomelingen van deze stamcellen, die de grote meerderheid vormen in de verscheidene weefsels, zijn geprogrammeerd voor speciale functies. De vorm en functie van een cel hangt af van de richting waarin de cel zich ontwikkelt (ook wel genoemd: differentiatie). Dit wordt bepaald door het genetisch programma dat in de cel tot uiting komt. Zo ontstaan vetcellen, spiercellen, botvormende cellen, bloedvormende cellen, enzovoort. Wanneer een cel volledig is gedifferentieerd, heeft deze weinig tot geen vermogen meer tot verdere deling. De controle over de delingsactiviteit, dan wel over de differentiatie, komt voort uit (1) de interacties van cellen onderling, (2) de interactie van cellen met de hun omringende tussencelstof, en (3) de invloed van hormonen.

Het blijkt echter dat als gevolg van een uitwendige prikkel, dan wel van interne storingen in het genetisch programma, er veranderingen kunnen optreden in het gedrag van de cel. Een ingrijpende verstoring van het genetisch programma kan spontaan ontstaan, door fouten bij de DNA-synthese van delende cellen ('pure pech'). Aan de andere kant neemt de kans op gen-veranderingen (mutaties) sterk toe bij blootstelling aan carcinogene invloeden, zoals straling, en sommige chemische stoffen. Vooral de stamcellen zijn gevoelig voor dergelijke nadelige invloeden.

Wanneer de celgroei en differentiatie ingrijpend wordt ontregeld bestaat er kans op ontstaan van een nieuwvorming (tumor of neoplasie genoemd). Tumorcellen onderscheiden zich van normale cellen door dat zij zich onttrekken aan de controle van groeiremmende factoren. Ook zijn zij niet of minder afhankelijk voor hun groei van stimulerende prikkels van buitenaf. Bij het wegnemen van de prikkel verdwijnt de tumor veelal niet meer; de neoplasie is irreversibel.

Experimentele en epidemiologische gegevens geven aan dat de carcinogenese geen enkelvoudig proces is. Bijdragen hieraan kunnen worden geleverd door:

1. factoren die het aantal gevoelige (delende) cellen vergroten;
2. factoren, initiatoren genaamd, die veranderingen in het erfelijk materiaal (genoom) in gevoelige cellen bewerkstelligen; hierbij wordt gedacht dat minstens twee zulke veranderingen (of "hits") nodig zijn voor volledige transformatie (omvorming); de eerste veroorzaakt intermediaire cellen, de tweede het ontstaan van maligne (kwaadaardige) cellen. Voorbeelden van initiatoren zijn röntgen en UV-straling, maar ook chemische stoffen die DNA kunnen beschadigen;
3. factoren, promotoren genaamd, die het ontstaan van de tweede "hit" vergemakkelijken door de groep van intermediaire cellen te vergroten, of indirect de tweede stap bewerkstelligen door onderlinge uitwisseling van chromosoom-delen binnen een cel te bevorderen. Bepaalde omzettingsprodukten van hormonen lijken hier ook toe in staat te zijn.
4. factoren die de groei van volledig getransformeerde cellen bevorderen.

Anderzijds kan de gevoeligheid van cellen voor tumorigene (=tumor-bevorderende) invloeden verminderd worden door:

5. factoren die celdifferentiatie bevorderen. Dat dit niet slechts via de bloedbaan aangevoerde factoren betreft, blijkt uit de belangrijke invloed die tal van orgaan-vormende stoffen hebben: lokaal geproduceerde factoren die de normale vorm van een orgaan 'dicteren'.

Het ontstaan van mammatumoren (=melkkliertumoren)

Hormonen

© Dr. G.R.Rutteman/2005-02-04. Geen deel van deze tekst mag zonder toestemming van de auteur worden overgenomen.

Om de rol van hormonen in het ontstaan van mammatumoren vast te stellen, is het belangrijk om hun mogelijke betrokkenheid te relateren aan de stadia van tumorontwikkeling. Van hormonen wordt vermoed dat ze zich gedragen als factoren hierboven genoemd onder 1), 3), 4) en 5). Het is mogelijk dat ze tumorbevorderend zijn in één stadium en -remmend in een ander, grotendeels afhankelijk van het ontwikkelingsstadium van het doelwitweefsel.

Tumoren in de mammae zijn de meest voorkomende tumoren bij een teef. Bij reuen daarentegen zijn mammatumoren zeldzaam. De meeste tumoren worden geconstateerd op een leeftijd tussen de 6 en 13 jaar oud. Ongeveer 30 tot 40 % van de honden met mammatumoren blijken maligne (kwaadaardige) tumoren te ontwikkelen. Honden met een voorgeschiedenis van benigne (goedaardige) mammatumoren hebben een grotere kans op het optreden van maligne tumoren. Bij de poes is ongeveer 80% van de mammatumoren maligne.

Wanneer de teef op jonge leeftijd wordt geovariëctomeerd (= verwijdering eierstokken), heeft dit een sterk remmend effect op het ontstaan van mammatumoren. Eén van de stimuli die het ontstaan van mammatumoren kan bevorderen, het zwangerschapshormoon progesteron, wordt hiermee namelijk weggenomen. Ovariëctomie op latere leeftijd geeft ook nog een zekere mate van bescherming, maar dan met zekerheid alleen voor de groep van benigne tumoren. Bij de kat bleek ovariëctomie (zonder op het tijdstip te letten, maar meestal wordt de operatie uitgevoerd op 1-2 jarige leeftijd) ook de kans op mammacarcinomen te beperken.

Middelen die de loopsheid of krolsheid tegengaan, in de vorm van injecties of tabletten, bevatten van progesteron afgeleide stoffen (progestiva). Toediening van progestativa aan de teef lijkt niet tot een toename van de kans op maligne mammatumoren te leiden in vergelijking tot het risico zoals bestaand voor intakte teven. Maar wel leidt dit tot een enigszins verhoogde kans op het ontstaan van benigne mammatumoren. Antikrolsheidmiddelen bleken bij de kat te leiden tot een toename van het risico op goedaardige tumoren en - nog belangrijker - op kwaadaardige mammatumoren. Wanneer de wens bestaat loopsheid of krolsheid te voorkomen, heeft ovariëctomie om deze reden de voorkeur boven het geven van progestativa. Het belangrijkste werkingsmechanisme waardoor progestativa (in samenwerking met oestradiol) het optreden van mammatumoren doen toenemen, is door het stimuleren van de delingsactiviteit van de melkkliercellen. De kans dat carcinogene stoffen schade aan het genetisch materiaal toebrengen (transformatie) is het grootst tijdens celdeling. Tevens wordt aangenomen dat het uitgroeien van getransformeerde cellen - zeker in de beginfase van het ontstaan van een mammatumor - wordt gestimuleerd door deze hormonen.

Experimentele studies bij verschillende zoogdieren hebben aangetoond dat het hormoon dat de melkvorming stimuleert, prolactine (PRL), samen met verscheidene andere hormonen zoals oestrogenen en progesteron, noodzakelijk is voor groei en differentiatie van de melkklier. Hoewel PRL de ontwikkeling van mammatumoren bij sommige knaagdieren bevorderde, is relatief weinig bekend over zo'n effect bij de hond. Honden met mammatumoren hadden dezelfde concentraties van PRL in het bloed als honden zonder deze tumoren. Dit sluit niet uit dat in vroegere levensfasen er toch invloed (positief? / negatief?) van dit hormoon is op de vorming van mammatumoren.

Bindingsplaatsen (receptoren) voor PRL werden aangetoond in niet aangetast melkklierweefsel en in alle onderzochte benigne mammatumoren bij de hond. Daarentegen werden bij slechts 30% van de mammacarcinomen bij de hond (inclusief enkele uitzaaiingen = metastasen) PRL-receptoren gevonden. Dit wijst, zoals ook gezien met betrekking tot de aanwezigheid van steroïd receptoren (zie verder), op progressie naar een hormoon-onafhankelijke toestand in een groot deel van de maligne tumoren.

Onderzoek uitgevoerd om te zien in hoeverre schijnvrucht bij de hond (welke qua hormonale karakteristieken sterk lijkt op de echte vrucht) het risico beïnvloedt, heeft tegenstrijdige resultaten laten zien. Mogelijk is frequente vrucht gevolgd door een lactatieperiode enigermate beschermend.

Een opmerkelijk verband is aan het licht gekomen tussen de door progestativa teweeggebrachte stimulatie van mammatumorontwikkeling en van acromegalie bij de hond. Acromegalie wordt bij sommige (lang niet alle!) honden gezien tijdens behandeling met antiloopsheidinjecties, maar ook soms tijdens de fase in de cyclus waarin progesteron wordt gevormd. Acromegale honden vertonen een massatoename van weke delen aan de kop (met als gevolg: toename van huidplooiën, en snurken) en aan de poten. Het groeihormoon (GH) dat in overmaat wordt bij dergelijke dieren, bleek te worden geproduceerd door de mamma. In hoeverre dit groeihormoon dan ook verantwoordelijk geacht mag worden voor de tumorontwikkeling is nog onzeker. Ook bij de kat wordt in de mamma GH gevormd tijdens blootstelling aan eigen of toegediende progestagenen. Dit lijkt evenwel niet te

leiden tot GH overmaat in de circulatie, en ook niet tot acromegalie.

Voeding

Een tweetal studies heeft laten zien, dat bij de hond het bestaan van overgewicht op een jonge leeftijd (1 jaar) de kans op het optreden van mammatumoren vergroot. In één van deze studies werd – opmerkelijk genoeg – vastgesteld dat commerciële voeding, in vergelijking met eigen kooksels -, het risico iets verminderde.

De therapie

De therapie zal er op gericht moeten zijn om - indien mogelijk - de tumor totaal te verwijderen en indien mogelijk ook eventuele aanwezige metastasen te bestrijden.

Bij de diagnostiek wordt aandacht gegeven aan de uitbreiding van de tumor in de mamma (grootte, groei naar omgeving), de eventuele betrokkenheid van de omgeving, en de eventuele aanwezigheid van uitzaaiingen (metastasen) in andere organen. Meestal worden deze het eerst zichtbaar in de longen. Daarom is röntgenonderzoek van de borstholte, en soms echografisch onderzoek van de buikholte aangewezen voor een eventuele operatie.

Chirurgie



Bij honden is het merendeel van de tumoren goedaardig, iets wat pas zichtbaar is bij weefselonderzoek volgend op een operatie. Bij katten daarentegen is zo'n 80% kwaadaardig. Afhankelijk van de leeftijd, de plaats en het aantal tumoren, zal de chirurg aanbevelingen doen over de uitgebreidheid van de operatie. Zelfs bij kwaadaardige tumoren, met name indien niet te groot, kan operatief verwijderen in ongeveer 50% tot genezing leiden.

Wanneer bij weefselonderzoek van de verwijderde tumor(en) blijkt, dat het zeer maligne processen betreft, komt de afweging naar voren, in hoeverre ontwikkeling van metastasen door een aanvullende behandeling in aanmerking komt.

Endocriene (hormonale) therapie

Wanneer de groei van - met name benigne – tumoren bij de teef samenhangt met de loopsheid of met anti-loopsheid injecties of wanneer het cysteuze mammatumoren betreft, kan ovariëctomie aan te raden zijn. In de regel zal dit in samenhang geschieden met mammatumor-chirurgie.



Met name bij de kat op jongere leeftijd wordt soms een uitgebreide tumorvorming gezien tijdens de krolsheid of tijdens gebruik van antikrolsheidmiddelen. Weefselonderzoek van de diktes kan dan als uitslag geven "fibroadenomateuze hyperplasie". Deze qua groei goedaardige, maar qua belasting soms riskante woekering dient te worden behandeld, door de invloed van de hormonen.

Een dergelijke aanpak geldt niet voor de inoperabele situatie waarin sprake is van "mastitis carcinomatosa", een zeer maligne conditie, die merkwaardigerwijs ook nogal eens in aansluiting gezien wordt op hormonale stimulatie.

Aangezien bij de hond door verwijdering van (maligne) mammatumoren, de groei van veelal aanwezige metastasen niet of nauwelijks beïnvloed wordt, is uitgebreid gezocht naar effectieve methoden om de groei van dergelijke metastasen te remmen. Bij de mens is gebleken dat hormonale therapie, zoals ovariëctomie of het gebruik van anti-oestrogenen zoals tamoxifen, bij 30% der patiënten een gunstige invloed heeft, zij het veelal slechts tijdelijk. De kans op een goed effect is het grootst wanneer de tumorcellen bindingsplaatsen (receptoren) bevatten voor oestrogenen of progestagenen: bij de hond wordt - zeker in hoog-maligne tumoren - veel minder vaak gezien dat dergelijke receptoren aanwezig zijn dan bij de mens. In metastasen is de aanwezigheid ronduit zeldzaam. Bij de kat geldt hetzelfde. Onderzoek tot dusverre heeft ook niet kunnen aantonen, dat ovariëctomie de overlevingskansen van honden na operatieve verwijdering van maligne mammatumoren deed toenemen. (Mogelijk wordt de kans op het klinisch manifest worden van benigne mammatumoren in resterende mammapakketten wel wat beperkt, iets om te overwegen bij jongere dieren.) Toediening van tamoxifen aan een tiental honden met inoperabele en/of gemetastaseerde mammacarcinomen leidde in mijn ervaring niet tot enige verbetering. Ook lijkt het onwaarschijnlijk dat prolactine-remmende middelen de uitgroei van metastasen in belangrijke mate zouden kunnen afremmen.

Immunotherapie

Een eerste, theoretische, mogelijkheid is de afweer te versterken tegen de tumor door enting van het dier met een tumorcel-vaccin: door middel van deze therapie zouden antilichamen (afweerstoffen) tegen de tumor gevormd kunnen worden. Het resultaat van deze therapie is afhankelijk van het tumortype en er is nog weinig over bekend. Experimenteel onderzoek waarbij gepoogd werd met een gemodificeerd bacterie-vaccin (BCG in liposomen) de activiteit van tumordodende cellen te stimuleren en zodoende de ziektevrige overleving te verlengen, gaf geen verbetering.

Chemotherapie

Bij de kat is gerapporteerd dat het cytostaticum Adriamycine (= Doxorubicine) een tumorremmend effect heeft in \pm 40% der dieren. Een groot probleem is de vaak, en dan veelal lang, optredende anorexie (stoppen met voeropname). Zeer nauwkeurige vaststelling van dosering, intervallen en effecten op de kat zelf, door de specialist, kan dit risico inperken. Toch blijft een dergelijke behandeling alleen aangewezen na verwijdering van zeer agressieve tumoren, nog zonder zichtbare metastasen, en onder zeer strikte controle. Bij anaplastische (zeer maligne) tumoren bij de hond, evenals bij de minder snel uitzaaiende complexe tumoren, gaf Adriamycine naast chirurgie geen verbetering. Bij 'simple type' (epitheliale) carcinomen slechts in vrij beperkte mate. Nog veel onderzoek is nodig alvorens dergelijke middelen als onderdeel van de behandeling toegepast kunnen worden.

Perspectief

Vroege vaststelling van de aanwezigheid van tumoren, en vroege chirurgische behandeling, vergroot de kans op genezing aanzienlijk. Vooraf dienen longen en soms de buik onderzocht te worden op aanwezigheid van zichtbare uitzaaiingen. Wanneer deze niet gevonden worden, en snel tot ruime chirurgische verwijdering wordt overgegaan, zal de helft van de dieren hiermee worden genezen.