

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2012-2013

**SYNOVIAALCEL SARCOOM BIJ DE HOND**

Door

Denise RAATS

Promotor: Dr. L. Beirens - van Kuijk  
Medepromotor: Prof. Dr. K. Chiers

Literatuurstudie in het kader  
van de Masterproef

©2013 Raats, Denise

*De auteur en de promotor(en) geven de toelating deze studie als geheel voor consultatie beschikbaar te stellen voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van gegevens uit deze studie. Het auteursrecht betreffende de gegevens vermeld in deze studie berust bij de promotor(en). Het auteursrecht beperkt zich tot de wijze waarop de auteur de problematiek van het onderwerp heeft benaderd en neergeschreven. De auteur respecteert daarbij het oorspronkelijke auteursrecht van de individueel geciteerde studies en eventueel bijhorende documentatie, zoals tabellen en figuren.*

*De auteur en de promotor(en) zijn niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie geciteerd en beschreven zijn.*

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2012-2013

**SYNOVIAALCEL SARCOOM BIJ DE HOND**

Door

Denise RAATS

Promotor: Dr. L. Beirens - van Kuijk  
Medepromotor: Prof. Dr. K. Chiers

Literatuurstudie in het kader  
van de Masterproef

©2013 Raats, Denise

## VOORWOORD

Hierbij wil ik alle personen die mij geholpen hebben met de realisatie van deze masterproef zeer vriendelijk bedanken.

In de eerste plaats wil ik mijn promotor Dr. L. Beirens - van Kuijk en medepromotor Prof. Dr. K. Chiers bedanken voor hun positieve inzet en energie, waarmee ze mij enorm geholpen hebben. Ze hebben veel tijd gestoken in het nalezen en corrigeren van mijn masterproef, waardoor het werk alsmaar beter werd. Door hun werklust en nieuwe ideeën werd ik telkens weer de goede richting in gebracht.

Vervolgens wil ik mijn vriend Gijs bedanken voor het steeds weer nakijken van mijn literatuurstudie. Ook zijn steun en geruststellende woorden hebben mij veel geholpen.

Ik mag mijn ouders, Wies en Arie, ook zeker ook niet vergeten te bedanken voor de steun die ze mij tot op de dag van vandaag tijdens mijn studie gegeven hebben. In het bijzonder wil ik mijn vader bedanken die me bij het realiseren van deze literatuurstudie hielp met de taalzuiverheid, vele malen heeft hij zich in de tekst verdiept op zoek naar schrijffouten en verkeerde zinsconstructies.

Ten slotte wil ik mijn studiegenootjes bedanken voor hun raad en hulp tijdens het maken van deze masterproef. Door hen werd ik telkens weer op het goede spoor gezet wat betreft de opbouw, structuur en praktische zaken.

Bedankt allemaal!

## INHOUDSOPGAVE:

SAMENVATTING .....	1
INLEIDING.....	2
LITERATUURSTUDIE .....	3
1. WAT IS EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM? .....	3
2. DE NORMALE OPBOUW VAN DE SYNOVIAAL MEMBRAAN .....	3
2.1. DE SYNOVIAAL MEMBRAAN .....	4
2.2. DE SYNOVIOCYTEN .....	4
3. INCIDENTIE VAN EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM.....	4
3.1. RAS PREDISPOSITIE .....	5
3.2. LEEFTIJD .....	5
3.3. GESLACHT PREDISPOSITIE .....	5
3.4. VOORKOMEN BIJ ANDERE DIERSOORTEN .....	5
3.4.1. Fret .....	5
3.4.2. Vogels .....	5
3.4.3. Kat .....	5
3.4.4. Wolf .....	6
3.4.5. Grote huisdieren .....	6
3.4.6. Mens.....	6
4. DIAGNOSE VAN EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM.....	6
4.1. KLINISCH ONDERZOEK.....	7
4.1.1. Anamnese en klinische symptomen .....	7
4.1.2. Fysisch onderzoek en palpatie .....	7
4.2. BELANGRIJKSTE DIAGNOSTISCHE TESTEN .....	7
4.2.1. Radiografisch onderzoek .....	7
4.2.1.1. Klassieke röntgenfoto van de massa zelf .....	7
4.2.1.2. Röntgenfoto's van de thorax .....	8
4.2.2. Echografie .....	8
4.2.3. Bloedonderzoek.....	8
4.2.4. CT-scan van de thorax .....	8
4.2.5. Biopname, kleuring en interpretatie van de biopten.....	9
4.2.5.1. Fijne naald aspiratie biopten en cytologisch onderzoek .....	9
4.2.5.1.1. Interpretatie van fijne naald aspiratie biopten van de massa .....	9
4.2.5.1.2. Fijne naald aspiratie van het gewrichtsvocht .....	10
4.2.5.1.3. Fijne naald aspiratie van de omgevende lymfeknopen .....	10
4.2.5.2. Histologisch onderzoek van een incisiebiop.....	10
4.2.5.2.1. Monstername .....	10
4.2.5.2.2. Histologisch uitzicht van de massa .....	10
4.2.5.2.3. Histologisch uitzicht van de regionale- en thoracale lymfeknopen .....	12
4.2.5.2.4. Histologisch uitzicht van de metastasen .....	12
4.2.5.3. Immunohistochemie .....	12
4.2.6. Gradering van de tumor.....	13
4.2.6.1. Klinisch stadium van de tumor .....	13
4.2.6.2. Histopathologische gradering voor synoviaalcel sarcomen bij honden .....	13

4.3 ANDERE DIAGNOSTISCHE TESTEN .....	15
4.3.1. Arthroscopie .....	15
4.3.2. Magnetic resonance imaging (MRI) .....	15
4.3.3. Elektronen microscopisch onderzoek van een incisiebipt.....	15
4.3.4. Cytogenetica (bij de mens) .....	15
4.4. DIAGNOSE NA EXCISIE OF POST MORTEM .....	15
5. DIFFERENTIAAL DIAGNOSE VAN EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM .....	16
5.1. DIFFERENTIAAL DIAGNOSTISCHE LIJST VAN EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM.....	16
5.2. DIFFERENTIATIE VAN DE MOGELIJKE AANDOENINGEN .....	16
5.2.1. Onderscheid met andere gewrichtstumoren .....	16
5.2.1.1. Met behulp van een röntgenfoto.....	16
5.2.1.2. Door middel van histopathologie .....	16
5.2.1.3. Door middel van immunohistochemie .....	18
5.2.2. Onderscheid met immuungemedieerde artritis .....	20
5.2.3. Onderscheid met infectieuze artritis .....	20
5.2.4. Onderscheid met een craniale kruisband blessure .....	20
5.2.4.1. Door middel van geschiedenis en klinisch onderzoek.....	20
5.2.4.2. Radiografisch .....	20
5.2.4.3. Histopathologisch.....	21
5.2.4.4. Immunohistochemisch.....	21
6. BEHANDELING VAN EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM .....	21
7. PROGNOSE VAN EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM .....	22
BESPREKING .....	24
REFERENTIELIJST .....	27

## **SAMENVATTING**

Een synoviaalcel sarcoom is een kwaadaardige tumor, die ontstaat uit mesenchymale precursorcellen buiten de synoviaal membraan van een gewricht en/of pees(schede). Deze precursorcellen kunnen metaplasie ondergaan tot synovioblasten of epitheliale cellen. De tumor komt vooral voor bij middelgrote tot grote hondenrassen van gemiddelde leeftijd, in de grote gewrichten van de extremiteiten. Synoviaalcel sarcomen komen zelden voor bij de hond, de laatste jaren zijn de gevallen echter wel toegenomen. De diagnose van een synoviaalcel sarcoom is niet gemakkelijk, daar er veel overeenkomsten zijn met andere sarcomen, die kunnen ontstaan in of rond de gewrichten. De diagnose bestaat dan ook uit verschillende stappen, waarbij vooral andere aandoeningen eerst moeten worden uitgesloten. De belangrijkste diagnostische test voor de differentiatie tussen een synoviaalcel sarcoom en verschillende andere sarcomen in het gewricht is immunohistochemische kleuring van de tumor. Echter sluit deze kleuring nog steeds niet alle andere mogelijke tumoren uit. Ook histologie kan gebruikt worden voor de diagnose, al is er veel tegenspraak over de histologische indeling van de tumor in een monofasisch en bifasisch patroon. Daarnaast zijn klinische symptomen, fysisch onderzoek, radiografie, CT-scan en cytologie ook belangrijk voor het stellen van de juiste diagnose. De prognose van de tumor is op lange termijn slecht. Dit komt doordat er, zelfs na amputatie van het lidmaat, veel kans is op recidieven. Desondanks kan amputatie de overlevingstijd sterk verlengen en dit is op het moment dan ook de best beschikbare behandelingsoptie. Andere behandelingsopties, waaronder chemotherapie, bleken tot nu toe nog weinig effectief.

**Slutelwoorden: diagnose - gewrichtstumor - hond - immunohistochemie - synoviaalcel sarcoom.**

## **ABSTRACT**

A synovial sarcoma is a malignant tumour, originating from mesenchymal precursor cells on the outside of the synovial membrane of joints, tendons, or tendon sheaths. These cells have the ability to differentiate into synovioblasts or epithelial cells. The tumour most frequently occurs in medium to large dogs of middle age, in the large joints of the extremities. Synovial sarcoma is an uncommon tumour in dogs, however the last couple of years the appearance is increased. The diagnosis of a synovial sarcoma is not easy, because there are many similarities with other types of sarcomas which originate in or around joints. The diagnosis exists of different steps, in which mainly other types of diseases must be excluded. The most important diagnostic test for the differentiation between synovial sarcoma and other types of sarcomas of the joint is immunohistochemical labeling. This test does not exclude all other possible tumours. Histology also can be used to come to a diagnosis, but there is discussion about the classification of the tumour in a monophasic and biphasic type. Next to these tests the diagnosis also comes from clinical symptoms, physical exam, radiography, CT-scan and cytology. On long term the prognosis of the tumour is poor, because recurrence often appears, even after amputation. Amputation however can increase survival time and therefore it is the best known treatment. Other treatments, such as chemotherapy, seem to be little effective.

**Key words: Diagnosis – joint tumor – canine – immunohistochemistry – synovial sarcoma.**

## INLEIDING

Een synoviaalcel sarcoom is een zeldzaam voorkomende maligne tumor, die ontstaat in de omgeving van gewrichten, pezen en/of peesscheden.<sup>1,2,3</sup> De tumor kan histologisch uit twee verschillende celcomponenten bestaan, namelijk uit mesenchymale spoelvormige cellen en/of epitheliale cellen (synovioblasten). Klassiek wordt de tumor ingedeeld in een monofasisch type, welke enkel synovioblasten of enkel spoelcellen bevat. En een bifasisch type, waarbij beide celtypen in dezelfde tumor voorkomen. Over deze indeling bestaat echter veel tegenspraak.<sup>3</sup> Synoviaalcel sarcomen komen vooral voor bij middelgrote tot grote hondenrassen ter hoogte van de grote gewrichten van de ledematen.<sup>4</sup> De meest voorkomende locaties zijn knie en elleboog.<sup>5</sup> Metastasen van de tumor komen vooral voor in de regionale lymfeknopen en de longen.<sup>6</sup>

De diagnose van een synoviaalcel sarcoom is nog altijd moeilijk, daar er geen universele test is voor de differentiatie met andere gewrichtstumoren. De laatste jaren wordt de tumor steeds meer beschreven bij honden. Dit is waarschijnlijk door het toenemende bewustzijn van het bestaan en de herkenning van een synoviaalcel sarcoom.<sup>7</sup> Toch worden er nog veel tumoren verkeerd als synoviaalcel sarcoom geïnterpreteerd, waardoor het belangrijk is dat er een methode uitgevonden wordt, waarmee iedere (veterinaire) patholoog deze tumor duidelijk kan differentiëren van andere gewrichtstumoren.<sup>3,8</sup> Dit is essentieel in verband met de behandeling en de prognose, daar andere gewrichtstumoren vaak agressiever zijn en daardoor ook een minder goede prognose hebben.<sup>3</sup> Er zijn al veel studies gedaan om een duidelijke diagnostische methode te vinden, deze is er tot nu toe echter nog niet gevonden.

De behandeling van een synoviaalcel sarcoom heeft vooral als doel de overlevingstijd te verlengen.<sup>7</sup> Er zijn verschillende behandelingen mogelijk, namelijk: locale excisie van de tumor, amputatie van het lidmaat, chemotherapie, radiatie en orthovoltage. Echter geen van deze opties geeft een garantie tot volledige genezing. Bij allen bestaat er een zeer hoog recidieven percentage.<sup>9,10,11</sup> Momenteel is de beste optie amputatie van het lidmaat, het is effectief tegen tumorinvasie en tegen de pijn.<sup>4,9</sup> De meeste honden hebben hierbij binnen 2 jaar alsnog metastasen, waaraan ze uiteindelijk sterven.<sup>5</sup> Hierdoor is de prognose op lange termijn slecht. De prognose is afhankelijk van de histologische gradering van de tumor, het klinisch stadium en de compleetheid van de excisiemarges.<sup>10</sup>

In deze literatuurstudie worden de definitie, incidentie, behandeling en prognose beknopt besproken, terwijl de diagnose en de differentiaal diagnose uitgebreid uitgewerkt zijn. Hierbij wordt allereerst gekeken naar de benadering van de patiënt wanneer deze bij een dierenarts wordt aangeboden. Daarna wordt vooral ingegaan op de pathologische kant van het synoviaalcel sarcoom.

## 1. WAT IS EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM?

Een synoviaalcel sarcoom, ook wel een synoviaal carcinosarcoom of kwaadaardige synovioom genoemd, is een kwaadaardige tumor die ontstaat uit mesenchymale precursorcellen buiten de synoviale membraan welke metaplasie tot synovioblasten of epitheliale cellen kunnen ondergaan.<sup>1,2</sup> De tumor groeit erg dicht tegen gewrichten, peesscheden en bursae aan, echter zelden betreft hij ook de synoviaal membraan zelf.<sup>2</sup> Vaak komt invasie van het gewricht en het omgevend weefsel (bot en weke delen) voor, echter het gewrichtskraakbeen wordt niet aangetast.<sup>12</sup> In de meeste gevallen is de tumor verbonden aan dieper gelegen structuren, maar de huid is meestal nog wel beweegbaar ter hoogte van het aangetaste gebied. De tumor kan bestaan uit een enkele nodule ofwel kan hij een gelobuleerd uitzicht hebben. De groeisnelheid van een synoviaalcel sarcoom is variabel, gaande van zeer traag naar zeer snel.<sup>6</sup> Vaak is er lokaal pijn aanwezig.<sup>6,13</sup> Metastasen van de tumor komen vooral voor in de regionale lymfeknopen en de longen. Meestal ontwikkelen metastasen zich op een bepaald stadium gedurende het klinisch verloop. Hierbij is er echter per patiënt een grote variatie in het tijdsinterval tussen het ontstaan van klinische symptomen en de aanwezigheid van metastasen.<sup>6</sup> Op basis van de locatie zijn er twee types synoviaalcel sarcomen:

- Type 1: het gewrichtstype, dit type ontstaat in de omgeving van een gewricht.
- Type 2: het pees(schede) type, hierbij ontstaat de tumor in de omgeving van een pees of peesschede.<sup>14</sup>

## 2. DE NORMALE OPBOUW VAN DE SYNOVIAAL MEMBRAAN

Het gewrichtstype synoviaalcel sarcoom (type 1) ontstaat in de omgeving van synoviale gewrichtstypes (op basis van de structurele gewrichtstypering). Dit zijn diarthrodiale gewrichten ofwel diarthrosen (op basis van de functionele gewrichtstypering). Diarthrodiale gewrichten laten vrije beweging van de botten toe. Dit soort gewrichten bestaan uit een vocht bevattende holte omgeven door een stevige fibreuze schede. Deze schede bestaat uit 2 verschillende lagen:

- Een fibreuze laag: een buitenste laag bestaande uit dik dens collageen bindweefsel.
- Een synoviaal membraan ofwel het synovium: dit is de binnenste laag die eerder van cellulaire natuur is. Deze laag bevat aan zijn luminale oppervlak een discontinue cellulaire aflijning van één tot drie cellagen diep, zonder tight junctions, desmosomen of een basaal membraan: dit is de intima. De cellen van de intima worden synoviocyten genoemd. Daaronder bevindt er zich een bindweefsellaag waarin adipocyten, fibroblasten, histiocyten en bloedvaten voorkomen.<sup>3,15,16</sup>

Het type 1 synoviaalcel sarcoom ontstaat uit de synoviocyten van de intima.

Het type 2 synoviaalcel sarcoom, ofwel het pees(schede) type, ontstaat uit de synoviocyten van de synoviaal membraan die aan de binnenzijde van peesscheden voorkomt.<sup>14,16</sup>

## 2.1. DE SYNOVIAAL MEMBRAAN

De dikte en de morfologie van de synoviaal membraan verschilt aanzienlijk naargelang het type. Er zijn 3 types, die van elkaar verschillen op basis van de basiscomponenten van het bindweefsel onder de intima:

- Areolair type: deze bevat een dikke cellulaire intima en daaronder een los bindweefsel, dat rijk is aan bloedvaten.
- Adipeus type: deze heeft één afgeplatte cellaag in de intima en daaronder een vetlaag.
- Fibreus type: welke bestaat uit een dunne cellulaire aflijning met eronder dens collageen bindweefsel.

Ook komen er gemengde vormen voor, namelijk in de overgangsregio tussen de verschillende synoviaal membraan types.<sup>15</sup>

## 2.2. DE SYNOVIOCYTEN

Er is veel discussie over de classificatie van de synoviocyten (cellen van de intima).

De synoviocyten onderhouden en beschermen het gewricht onder normale omstandigheden. Ze worden klassiek ingedeeld in:

- Type A synoviocyten: fagocytair macrofagen of dendritische cellen met een fagocytose functie
- Type B synoviocyten: fibroblast-achtige synoviocyten met als functie de synthese van synoviaalvocht

Terwijl immunohistochemie juist weer 3 celpopulaties aantoont, namelijk:

- Type 1 cellen: fagocytair macrofagen, deze komen overeen met de type A cellen.
- Type 2 cellen: antigeen presenterende dendritische cellen, ook wel type C synoviocyten genoemd.
- Type 3 cellen: fibroblast-achtige mesenchymcellen die glycosaminoglycanen (GAG) produceren, deze komen overeen met de klassieke type B cellen.<sup>16</sup>

Theoretisch kan de synoviaalcel sarcoom uit ieder van deze celtypes ontstaan.<sup>3</sup>

## 3. INCIDENTIE VAN EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM

Het synoviaalcel sarcoom is een zeldzaam voorkomende tumor, die desondanks bekend staat als de meest voorkomende gewrichtstumor bij de hond.<sup>3</sup> Het voorkomen van de tumor neemt de laatste jaren toe. Dit is waarschijnlijk door het toenemend bewustzijn van het voorkomen van een synoviaalcel sarcoom en daarnaast de betere herkenning van de gevallen.<sup>7</sup> De tumor komt vooral voor bij middelgrote tot grote rassen op middelbare leeftijd in de grote gewrichten van de extremiteiten.<sup>4</sup> De meest voorkomende locaties bij de hond zijn de knie en elleboog, maar daarnaast komt de tumor ook vaak voor in het schoudergewricht, hakgewricht en heupgewricht.<sup>2</sup> Zeldzame locaties zijn het interfalangeaal gewricht, het intervertebraal gewricht, het apofyseaal gewricht van de halswervels en het kaakgewricht.<sup>2,4</sup>

De tumor kan eveneens ontstaan vanuit pezen of peesscheden, wat echter zeer zeldzaam is bij dieren. Yamate et al. (2006) vermelden dat er maar 7 gevallen van synoviaalcel sarcomen van de hond bekend zijn die uit de pees/peesschede zijn ontstaan.<sup>14</sup> Deze kwamen voor in beiden geslachten bij grote rassen van 5-15 jaar oud. Drie ervan vonden zij ter hoogte van de distale tibia, één in het rechter ellebooggewricht, één ter hoogte van de digitale extensorpees in de achterpoot, één ter hoogte van beide flexoren van digiti IV in de achterpoot en één ter hoogte van oppervlakkige en diepe buigpees van de rechter voorpoot.<sup>14</sup>

Volgens Daigle (1999) ontstaat de tumor het meest aan de rechterkant van het lichaam.<sup>5</sup>  
De hier volgende incidentiegegevens hebben betrekking op de synoviaalcel sarcomen van gewrichten.

### 3.1. RAS PREDISPOSITIE

Vooraf middelgrote tot grote hondenrassen zijn gepredisponeerd tot het krijgen van een synoviaalcel sarcoom.<sup>4</sup>

In de gerefereerde artikelen voor deze literatuurstudie werden gevallen besproken bij de volgende rassen: Dobermann pinscher<sup>6,17</sup>, Lhasa apso<sup>18</sup>, Bouvier<sup>19</sup>, Duitse herdershond<sup>4,6,20</sup>, Golden retriever<sup>4,6,9</sup>, Flat coated retriever<sup>6,21</sup>, Sint-Bernard, Alaskan malamute, Poedel, Shetlandse herder, Labrador retriever, Bullmastif, Yorkshire terriër, Staffordshire bull terriër, Boxer, Spits hond, Bull dog, Duitse staander korthaar, Bluetick coonhound, Duitse dog, Collie, Basset hound, Cocker spaniël<sup>20</sup>, Springer spaniël<sup>6,9</sup>, Chow chow<sup>6,13</sup>, Ierse setter<sup>2,12</sup>, Rottweiler<sup>1</sup>, Pointer<sup>23</sup> en kruisingen<sup>6</sup>.

### 3.2. LEEFTIJD

De gemiddelde leeftijd van aantasting van de hond met een synoviaalcel sarcoom is 7-9 jaar. Er zijn ook gevallen bekend bij honden van 1-2 jaar.<sup>4,6,10</sup> De leeftijd kan dus variëren, maar over het algemeen ontstaat de tumor bij volwassen honden op middelbare leeftijd.<sup>6</sup>

### 3.3. GESLACHT PREDISPOSITIE

De meeste artikelen geven aan dat er geen duidelijke geslacht predispositie is bij de hond.<sup>4,10,11</sup> In andere artikelen wordt gemeld dat het meer voorkomt bij de reu dan bij de teef.<sup>6,16,24</sup> In nog een ander artikel staat dat het meer voorkomt bij de teef dan bij de reu.<sup>7</sup> Hierover is dus geen overeenkomende informatie voorhanden, waardoor geconcludeerd kan worden dat er nog geen zekerheid is over het al dan niet aanwezig zijn van een geslacht predispositie met betrekking tot synoviaalcel sarcomen bij de hond.

### 3.4 VOORKOMEN BIJ ANDERE DIERSOORTEN

Het synoviaalcel sarcoom staat bekend als de meest voorkomende gewrichtstumor bij kleinere diersoorten.<sup>4</sup>

#### 3.4.1. Fret

Bij de fret is één geval gepubliceerd, namelijk een mannelijke bunzing fret van 2,5 jaar oud waarbij zich een synoviaalcel sarcoom had ontwikkeld in de rechterknie. Er zijn nog geen gevallen bekend bij het konijn of knaagdieren.<sup>25</sup>

#### 3.4.2. Vogels

Er is een geval van synoviaalcel sarcoom gepubliceerd bij een Afrikaanse grijze papegaai (*Psittacus erithacus*) ter hoogte van het rechter kniegewricht. De tumor werd ook gezien bij een grote geelkuifkaketoe (*Cacatua galerita*) van 14 jaar oud in het rechter ellebooggewricht.<sup>5,24</sup>

#### 3.4.3. Kat

Bij de kat zijn er veel minder gevallen gepubliceerd dan bij de hond.<sup>4</sup> Er zijn enkele gevallen beschreven bij de kat, waaronder één bij een vrouwelijke Perzische kat van 4 jaar. Het metastatisch potentieel bij de kat is onbekend.<sup>11</sup>

#### 3.4.4. Wolf

Er is één geval beschreven van een synoviaalcel sarcoom bij een vrouwelijke gemaande wolf in gevangenschap van 13 jaar oud. De klinische symptomen en het post mortem onderzoek kwamen overeen met de deze bij de hond (Figuur 1). In dit geval was er geen metastase van de tumor. Wel was er bij deze wolf een vermoeden van secundaire amyloïdose in de lever, milt en nieren ten gevolge van het synoviaalcel sarcoom.<sup>26</sup>



**Figuur 1:** Macroscopisch uitzicht van een synoviaalcel sarcoom bij een gemaande wolf. Een gelobuleerde massa aan het distale aspect van het mediale deel van het kniegewricht (zwarte pijl). (uit Cracknell et al. 2009)<sup>26</sup>

#### 3.4.5. Grote huisdieren

Bij grote huisdieren komt een synoviaalcel sarcoom zeer zelden voor. Bij vee zijn er in totaal vier gevallen bekend. Drie daarvan kwamen voor in gewrichten van extremiteiten, waaronder één geval in een Ayrshire kalf van 8 maanden oud, ter hoogte van de okselregio van de linkervoorpoot.<sup>23,27</sup> Het vierde geval was een synoviaalcel sarcoom op een bijzondere locatie, namelijk in het atlanto-occipitaal gewricht van een Holstein koe.<sup>23</sup> Ook zijn er gevallen aangetoond bij het paard en schaap.<sup>24,27</sup>

#### 3.4.6. Mens

Synoviaalcel sarcomen komen bij de mens vaker voor dan bij dieren. Bij de mens komen synoviaalcel sarcomen het meest voor rond de knie en enkel, maar ook in schoudergewricht, ellebooggewricht en heupgewricht. Bij de mens zijn er naast gewrichten ook veel bijzondere locaties bekend waaronder een synoviaalcel sarcoom in de buikwand, nek, mondholte, kaak, farynx, gehemelte, ter hoogte van het bindweefsel van de faryngolarynx en andere locaties, waarvan de oorsprong onbekend is. Slechts 10% van de synoviaalcel sarcomen bij de mens betrekken ook echt de gewrichtsruimte.<sup>2</sup> Van de humane weke delen tumoren betreft het in 8% een synoviaalcel sarcoom.<sup>25</sup>

Bij de mens bestaat er vaak een goede prognose na lokale excisie in combinatie met radiotherapie (en eventueel chemotherapie).<sup>10</sup>

## 4. DIAGNOSE VAN EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM

Het stellen van de diagnose van een synoviaalcel sarcoom bij de hond bestaat uit verschillende stappen, waarbij andere differentiaal diagnostische mogelijkheden uitgesloten moeten worden. De definitieve diagnose wordt gesteld door middel van locatie, radiografie, cytologie (biologisch gedrag), histologie en immunohistochemie.<sup>4</sup> Hieronder worden de mogelijke diagnostische opties beschreven.

## 4.1 KLINISCH ONDERZOEK

### 4.1.1. Anamnese en klinische symptomen

De aandoening begint meestal met progressief manken (welke al van 1 week tot 5 jaar lang aanwezig kan zijn). Occasionele gevallen van plotse mankheid zijn echter ook beschreven.<sup>6</sup> Typisch is een weke delen massa rond het gewricht, ofwel rond een pees of peesschede, welke variabel van grootte kan zijn.<sup>2,6,14</sup> Initieel is deze massa niet pijnlijk, bij progressie wordt hij echter steeds pijnlijker.<sup>6</sup> De tumor heeft een variabele groeisnelheid, die per patiënt verschillend kan zijn.<sup>6,7</sup> Regionale lymfadenopathie kan aanwezig zijn. Dit kan zijn door reactie van de lymfeklieren als de tumor ontstekingsverschijnselen vertoont ofwel door metastasen. Metastasen komen vaak als eerst voor in de regionale lymfeknopen en later in de longen.<sup>20</sup>

In het beginstadium is de algemene conditie meestal goed, een vergevorderd stadium kan gepaard gaan met anorexie en gewichtsverlies. Dyspnee en toename van het hartritme kunnen aanwezig zijn indien longmetastasen voorkomen.<sup>4</sup>

### 4.1.2. Fysisch onderzoek en palpatie

Bij palpatie is er een stevige massa voelbaar, dit kan al direct of pas in een vergevorderd stadium zo zijn. De massa zit vast aan het omliggende weefsel. Soms is er pijn bij druk of beweging van het gewricht, maar pijn kan ook afwezig zijn.<sup>6,11</sup> De bewegingsmogelijkheden ter hoogte van het gewricht zijn verminderd. De omgevende lymfeknopen kunnen voelbaar opgezet zijn.<sup>4</sup>

Het uitzicht van de tumor kan dus klinisch zeer variërend zijn. Eventueel kan het dier onder algemene anesthesie gebracht worden, waarbij de palpatie beter uitgevoerd kan worden en de zwelling ook beter onderzocht kan worden.<sup>9</sup> Echter meestal worden de patiënt en de tumor verder onderzocht met andere diagnostische testen, die hieronder beschreven worden.

## 4.2. BELANGRIJKSTE DIAGNOSTISCHE TESTEN

### 4.2.1. Radiografisch onderzoek

#### 4.2.1.1. Klassieke röntgenfoto van de massa zelf

Radiologisch onderzoek van alleen de tumor is niet voldoende om tot de definitieve diagnose van een synoviaalcel sarcoom te komen. Men kan enkel een sterk vermoeden krijgen van een synoviaalcel sarcoom bij aanwezigheid van een tumor met enkele typische radiografische tekenen hiervan in de buurt van een gewricht (Figuur 2).

Het röntgenologisch uitzicht is afhankelijk van de evolutiegraad van de tumor. Een vroeg signaal op radiografie is de homogene weke delen zwelling rond een gewricht, pees of peesschede. Deze zwelling is opaak op radiografie, met een al dan niet duidelijke omranding.<sup>6,11</sup> Ook een zwak gedefinieerde periostale reactie met enige graad van corticale lyse kan al vroeg aanwezig zijn. In het begin is er weinig botinvasie zichtbaar.

Als de tumorontwikkeling vordert, kunnen de metafyse en epifyse van het aangetaste gewricht en van aangrenzende gewrichten betrokken raken. Men ziet hier dan multipole gelamelleerde of gestippelde osteolytische letsels.<sup>6</sup> Ook wordt de periostale reactie steeds duidelijker en de botlyse steeds uitgebreider. Er kunnen spicula aanwezig zijn en er is een verhoogde opaciteit van de mergholte. De mate van gewrichtsbetrekking varieert. Bij de hond zijn vaak minimaal twee beenderen, die het gewricht vormen, betrokken in het proces.<sup>11</sup> Deze aanliggende beenderen kunnen osteoporotisch worden.<sup>6</sup> De tumor kan bestaan uit lobules met centraal een cyste-achtige ruimte, waarin zich een mucinogene vloeistof bevindt.<sup>11</sup>

In een nog verder gevorderd stadium kunnen weke delen calcificatie en pathologische fracturen ontstaan.<sup>6</sup>



**Figuur 2:** Laterale (A) en craniocaudale (B) radiografische opnames van het linker kniegewricht van een 11 jaar oude Lhasa Apso met een geschiedenis van 2-3 maanden lang manken met het linker achterbeen. De gestelde diagnose op basis van histologie is die van een synoviaalcel sarcoom. Merk op: diffuse botlyse van de patella met enkele piekerige gebieden van minerale opaciteit, waar de patella zich normaal bevindt. Ook is er milde peri-artculaire nieuwbeenvorming aanwezig rond de randen van trochlea van het distale deel van de femur. Op dezelfde radiografische opnames die enkele weken eerder genomen werden, waren geen abnormaliteiten te zien. (uit Hodge 2007)<sup>18</sup>

#### 4.2.1.2. Röntgenfoto's van de thorax

Röntgenfoto's van de thorax zijn aangewezen om eventuele metastasen in de long op te sporen. Het beste worden hiervoor 3 verschillende opnames gemaakt, namelijk: rechts lateraal, links lateraal en ventrodorsaal of dorsoventraal. Deze techniek is de standaard voor de evaluatie van pulmonaire metastasen bij de hond, en dit zal waarschijnlijk ook nog wel even zo blijven gezien de lagere kosten en de bredere beschikbaarheid van radiografie in vergelijking met computertomografie (CT).

De sensitiviteit van radiografie voor detectie van pulmonaire metastasen wordt geschat op 65%-97%.<sup>28</sup>

#### 4.2.2. Echografie

Hoewel echografie een meer gedetailleerd beeld van het gewricht geeft in vergelijking met standaard radiografie, wordt deze techniek normaal niet gebruikt voor het stellen van de diagnose. Echter voor het opsporen van eventuele metastasen kan deze techniek wel toegepast worden. Wanneer er verdachte nodules in de regionale lymfeknopen of longen gevonden worden, kan er hiervan onder echografische begeleiding een biopsie genomen worden.<sup>21</sup>

#### 4.2.3. Bloedonderzoek

Complete bloedtelling en biochemische analyse van het plasma kunnen worden uitgevoerd om secundaire ziektes uit te sluiten. Bij honden met synoviaalcel sarcomen kan er een toename zijn van het aantal leukocyten en heterofielen. Complete Blood Count (CBC) is vaak normaal.<sup>11</sup>

#### 4.2.4. CT-scan van de thorax

Een computertomografie scan (CT-scan) heeft een hogere sensitiviteit dan radiografie voor het opsporen van metastasen in de long. Hiermee zijn dan ook vaak metastasen in de long op te sporen die nog niet zichtbaar zijn op röntgenfoto's. Detectie van pulmonaire metastasen is belangrijk daar de aanwezigheid hiervan invloed kan hebben op de gradering van de tumor, de prognose en de behandelingsopties. CT is op steeds meer praktijken beschikbaar en heeft een toenemende rol bij de diagnose van ziekten van de thorax bij kleine huisdieren. De 2 grootste voordelen van CT ten opzichte

van radiografie zijn: eliminatie van de superpositie van thoraxstructuren en een betere contrastresolutie. Deze laten de detectie van kleine nodules toe, die anders onopgemerkt zouden blijven. Een nadeel is dat honden voor het maken van een CT-scan onder algemene anesthesie moeten, waaraan altijd risico's verbonden zijn. Ook kan de anesthesie een verwarrend beeld geven op de scan, doordat de slechte ventilatie van de long (atelectase) de zichtbaarheid van de nodules kan verslechteren. Door middel van het plaatsen van de dieren in sternale decubitus wordt deze atelectase geminimaliseerd. Andere nadelen van de CT-scan zijn de kosten en de blootstelling aan radiatie. De kosten/baten verhouding van iedere diagnostische test moet per patiënt bekeken worden om te bepalen welke test het best uitgevoerd kan worden. Toch is een CT-scan wel het meest aangeraden, daar er als er metastasen aanwezig zijn een geheel ander behandelingsplan zal zijn (geen chirurgie meer, maar palliatieve behandeling met medicatie).

Een CT-scan alleen kan geen verschil tussen metastase of een ander ziekteprobleem geven. Hiervoor zal er een biopsie van de nodule genomen moeten worden voor verder histologisch onderzoek.<sup>28</sup>

#### 4.2.5. Biopsie, kleuring en interpretatie van de biopsie

##### 4.2.5.1. Fijne naald aspiratie biopsie en cytologisch onderzoek

Deze test kan de dierenarts zelf op de praktijk uitvoeren, waardoor er snel meer duidelijkheid over de oorsprong van de massa kan gevonden worden. Hierbij wordt een fijne naald in de te onderzoeken structuur gestoken (eventueel onder echografische begeleiding) waarna hierin op verschillende plekken geaspireerd wordt (fijne naald aspiratie biopsie). Het verkregen aspiraat wordt dan op een draagglasje gebracht, uitgesmeerd en gekleurd met hematoxyline en eosine (HE-kleuring). Het verkregen preparaat kan dan onder de lichtmicroscopie cytologisch onderzocht worden.<sup>1,6</sup>

Hoewel fijne naald aspiratie van de tumor maligne cellen kan onthullen, is deze techniek niet aanbevolen voor het stellen van de definitieve diagnose, omdat de architectuur van de tumor hiermee niet te zien is.

Histologisch en immunohistologisch onderzoek zijn dus noodzakelijk om tot een juiste diagnose te komen.<sup>6</sup>

##### 4.2.5.1.1. Interpretatie van fijne naald aspiratie biopsie van de massa

Fijne naald aspiratie kan gebruikt worden om kwaadaardige cellen aan te tonen. Vaak worden er cellen gevonden, die kwaadaardige kenmerken vertonen zoals mitose figuren, hoge kern/cytoplasma verhouding, veel nucleoli, kernen van verschillende grootte (anisokaryose), cellen van verschillende grootte (anisocytose) en pleomorfisme. Deze kenmerken gelden echter voor meerdere tumortypen en zijn dus niet specifiek genoeg om te concluderen dat het om een synoviaalcel sarcoom gaat. Hiervoor is meer onderzoek nodig (histologisch, immunohistochemisch).<sup>6</sup>

Bij een synoviaalcel sarcoom zijn er rondcellen en spoelvormige cellen aanwezig. De cellen tonen vaak bleke vlekken in het cytoplasma en onduidelijke omranding van het cytoplasma. Er kunnen veel rode bloedcellen aanwezig zijn, eventueel enkele beschadigde heterofielen en zeldzame macrofagen. Dit is het beeld van een mesenchymale neoplasie (sarcoom).<sup>5,29</sup> Een mesenchymale neoplasie is een tumor, die ontstaat uit het mesenchym ofwel het weke weefsel (embryonaal bindweefsel). De belangrijkste mesenchymale tumoren zijn: fibroom, fibrosarcoom, histiocytroom, neurofibrosarcoom, leiomyosarcoom, rhabdomyosarcoom, liposarcoom, angiosarcoom, synoviaalcel sarcoom, mesothelioom en meningioom.<sup>30</sup>

Van de massa kan eventueel ook bacteriologisch en schimmel onderzoek uitgevoerd worden, om deze oorzaken uit te sluiten. Bij een synoviaalcel sarcoom zullen bacterie en/of schimmel culturen geen groei opleveren.<sup>4</sup>

#### 4.2.5.1.2. *Fijne naald aspiratie van het gewrichtsvocht*

Fijne naald aspiratie van het gewrichtsvocht kan bijdragen tot de diagnose van een synoviaalcel sarcoom. Er wordt met een fijne naald een biopt uit het gewricht genomen. Na cyto centrifugatie van het geaspireerde biopt worden de cellen uitgestreken over een draagglasje, gekleurd met HE-kleuring en bekeken onder de lichtmicroscop. Het uitstrijkje kan aanwezigheid van ontstekingscellen en mesenchymale cellen met tekenen van kwaadaardigheid onthullen (anisokaryose, anisocytose, pleomorfisme, nucleokaryose en verhoogde nucleo-cytoplasmatische ratio). Dit wijst op een mesenchymale neoplasie.

Synoviaalvocht kan ook ingediend worden voor bacteriologisch en schimmel onderzoek. Deze zullen bij een synoviaalcel sarcoom echter negatief testen.<sup>4</sup>

#### 4.2.5.1.3. *Fijne naald aspiratie van de omgevende lymfeknopen*

De omgevende lymfeknopen zijn vaak vergroot, echter dit hoeft niet altijd te wijzen op een metastase. Fijne naald aspiratie wordt gedaan om de aanwezigheid van metastasen uit te sluiten.<sup>4</sup> Er wordt met een fijne naald een biopt uit de regionale lymfeknopen genomen, dit wordt uitgestreken over een draagglasje, gekleurd met HE-kleuring en bekeken onder de lichtmicroscop. Zijn er metastasen aanwezig, dan is er op de cytologie van dit aspiraatsel een celrijke populatie met hoofdzakelijk neoplastische cellen met kwaadaardige eigenschappen aanwezig. Ook zijn er dan enkele mature lymfocyten, plasmacellen en macrofagen uit de normale cel populatie van een lymfeknoop aanwezig.<sup>27</sup> De lymfeknopen kunnen ook enkel een ontstekingsreactie weergeven als reactie op de tumor, zonder metastatische betrokkenheid. Hierbij zijn er dus geen kwaadaardige cellen aanwezig. Er wordt dan enkel een overmaat aan ontstekingscellen in de regionale lymfeknopen gezien.<sup>4</sup>

#### 4.2.5.2. Histologisch onderzoek van een incisiebipt

Histologisch onderzoek geeft meer consistente en gedetailleerde informatie en laat gradering van de tumor toe.<sup>3</sup>

##### 4.2.5.2.1. *Monstername*

Incisiebiopsie wordt uitgevoerd onder lokale verdoving of algehele narcose. Er wordt een biopt genomen van de massa en eventueel van de omgevende lymfeknopen. Deze biopten worden gefixeerd in 10% neutraal gebufferde formaline, ingebed in paraffine, gekleurd met Hematoxyline-phloxine-saffron- (HPS), HE-, Azon mallery-, en/of Periodic acid en Schiff- (PAS) kleuring voor lichtmicroscopisch onderzoek.<sup>14</sup>

##### 4.2.5.2.2. *Histologisch uitzicht van de massa*

De tumor kan bestaan uit twee verschillende cellulaire componenten, namelijk een epitheliale component (synovioblasten) en/of een fibroblastische component (spoelvormige cellen). De verhouding van deze cellen kan variëren per tumortype, waardoor de diagnose moeilijk gesteld kan worden op enkel histologie.<sup>3,20</sup> Klassiek wordt het synoviaalcel sarcoom histologisch ingedeeld in een monofasisch- en een bifasisch type:

- Monofasisch type:

Een monofasisch synoviaalcel sarcoom bevat één van de twee componenten en wordt opgedeeld in:

- Een monofasisch type met enkel fibroblasten (spoelcellen)<sup>3</sup>

De fibroblastische cellen zijn spoelvormige cellen met variabele hoeveelheden cytoplasma en onduidelijke celgrenzen. Kernen van de fibroblastische cellen zijn iets

kleiner en minder pleomorf dan deze van de synovioblasten. In de kernen zijn er duidelijke verlengde nucleoli te zien (Figuur 3). Deze cellen zijn georganiseerd in platen of kransen. De cellen zijn meer individueel gespreid, met minder onderscheiding van het eosinofiel cytoplasma en intercellulair los fibreus bindweefsel. Dit celtype komt het meest voor bij synoviaalcel sarcomen.<sup>6</sup>

- Een monofasisch type met enkel synovioblasten (epitheliale cellen)<sup>3</sup>

De synovioblasten zijn ronde, meer basofiele cellen. De kernen van de synovioblasten zijn groot, pleomorf en vesiculair. Deze grote ronde, eventueel opgesplitste kernen bevatten duidelijke nucleoli en soms ook mitotische figuren. Ook multipole nucleoli zijn occasioneel aanwezig.<sup>2,6</sup> De cellen zijn sterk geassocieerd met andere synovioblastische cellen resulterend in eilanden van basofiele cellen met kernverdringing. De synovioblasten lijnen spleten af en vormen zo synoviaal-achtige projecties in de cystische gebieden. Ze kunnen echter ook georganiseerd zijn in pakketten, koorden, of vellen. Verhoorning van de cellen kan voorkomen, maar is zeldzaam.

Dit celtype komt het minst voor in een synoviaalcel sarcoom. Om dit element op te sporen moet de gehele tumor hierop onderzocht worden.<sup>3</sup>

- Bifasisch type:

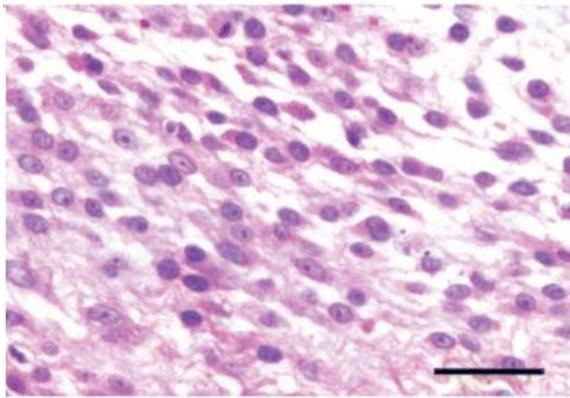
Bij het bifasisch type zijn beide epitheliale en fibroblastische componenten aanwezig in verschillende verhoudingen.<sup>3</sup> Bij een bifasisch tumortype zijn er willekeurig verspreide bundels spoelvormige neoplastische cellen gemengd met ronde cellen in clusters en/of koorden. De verschillende componenten zijn hierbij door elkaar gevlochten in kransen of strengen. In sommige bifasische synoviaalcel sarcomen overheerst een van de celtypes, terwijl in andere een gemengd patroon gezien wordt.<sup>6</sup>

In enkele humane studies wordt er ook nog een type met zwak gedifferentieerde cellen genoemd.<sup>17</sup> Er is veel tegenspraak voor de classificatie van de tumor in een monofasisch- en een bifasisch patroon. Meestal wordt op basis van deze indeling toch de diagnose gesteld.

Het genomen biopt wordt onderzocht op spleten, reuzencellen, multinucleaire cellen, het aantal en de grootte van nucleoli, de invasiviteits- en aflijningsgraad van de tumor, het percentage necrose, het aantal mitotische cellen en de graad van pleomorfisme.<sup>10</sup> De cellen in een synoviaalcel sarcoom hebben een agressieve natuur, er is pleomorfisme, anisocytose en anisokaryose aanwezig. De tumor heeft een gemiddelde mitotische index en zwak gedifferentieerde multinucleaire cellen kunnen ook aanwezig zijn.<sup>4,6</sup> In de graad van nucleair pleomorfisme, het aantal mitotische cellen en de proportie necrotische cellen zit zeer veel variatie per individuele tumor.<sup>10</sup>

De massa is al dan niet goed omlijnd. Hij bestaat uit cysteuze gebieden met daarin mucineus materiaal, macrofagen en occasioneel rode bloedcellen. Centraal in de massa kan er necrose aanwezig zijn.<sup>2</sup> In deze gebieden van necrose kan eventueel calcificatie voorkomen. De tumor kan op de omliggende spieren en omgevende zenuwen drukken en deze ook infiltreren. Ook het omgevend been en andere omliggende structuren kunnen in het proces betrokken raken.<sup>6</sup> Cellen met multipole gemineraliseerde foci kunnen aanwezig zijn, deze zijn geassocieerd met neoplastische en degenererende kraakbeencellen.

Kraakbeenvorming kan ook voorkomen in de long bij metastasen en in het been waarin de tumor infiltreert. Daarnaast kunnen ook tumorembolieën gevormd worden.<sup>2</sup> Enkele multinucleaire reuzencellen zijn ook aanwezig. Het uitzicht van de matrix is erg verschillend per tumor, het kan variëren van los tot zeer dens georganiseerde collageen- en reticuline vezels.<sup>6</sup>



**Figuur 3:** Synoviaalcel sarcoom van een carpus van een hond, HE-kleuring. Zwarte balk = 40  $\mu\text{m}$ . De cellen zijn spoelvormig met onduidelijke celgrenzen, variabele hoeveelheid eosinofiel fibrillair stroma en ovale nuclei met glad chromatine en centrale nucleoli (uit Craig et al. 2002).<sup>3</sup>

#### 4.2.5.2.3. Histologisch uitzicht van de regionale- en thoracale lymfeknopen

Bij (verdenking van) metastasen kan er eventueel een biopsie genomen worden van de regionale lymfeknopen en/of van de lymfeknopen in de thorax.

Als er histologisch neoplastische cellen gezien worden, die hetzelfde uitzicht hebben als deze in de primaire massa, dan wijst dit op een metastase. Eventueel zijn er ook verspreide gelokaliseerde foci van coagulatieneecrose aanwezig, deze kunnen in grootte variëren. Individuele cel necrose en bloeding kan ook aanwezig zijn. De subcapsulaire sinus kan verwijd zijn door neoplastische cellen, waardoor een gedeeltelijke vernietiging is van de normale structuur van de lymfeknoop.<sup>27</sup>

#### 4.2.5.2.4. Histologisch uitzicht van de metastasen

Eventueel kan een biopsie genomen worden van de metastasen in het longweefsel, wanneer deze te zien zijn op een röntgenfoto of op de CT-scan. Histologisch ziet men dat zij bestaan uit neoplastische cellen die hetzelfde uitzicht hebben als deze in de primaire massa.<sup>27</sup>

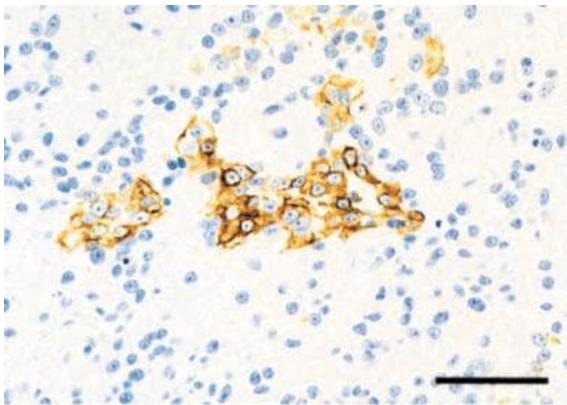
#### 4.2.5.3. Immunohistochemie

Immunohistochemische kleuring is behulpzaam om de oorsprong van de cellen (differentiatie met andere rondcel tumoren) en het fenotype te bepalen. Daarnaast kan de kleuring ook gebruikt worden voor het bepalen van prognostische factoren zoals het gedrag van de tumor, ziektevrije intervallen en de overlevingstijd.<sup>1</sup> Immunohistochemie gebeurt door middel van kleuring van bepaalde cellen en bindweefselcomponenten met bepaalde merkers. Een panel van merkers kan worden gebruikt om een synoviaalcel sarcoom te differentiëren. Vooral kleuring met cytokeratine, CD18 en gladde spier actine is aan te raden voor het maken van de diagnose.<sup>3</sup>

Vimentine is een mesenchymale merker (spoelvormige cellen) en kleurt een synoviaalcel sarcoom positief. Pancytokeratine en cytokeratine AE1/AE3 zijn epitheliale merkers waarvoor een synoviaalcel sarcoom meestal ook positief kleurt (Figuur 4). Hoewel synoviaalcel sarcomen vaak spoelvormige cellen en epitheliale componenten (bifasisch tumortype) bevat, sluit negatieve cytokeratine kleuring een synoviaalcel sarcoom niet uit. Dit kan namelijk ook betekenen dat het een monofasisch synoviaalcel sarcoom met enkel spoelvormige cellen betreft.<sup>1,2,3</sup> Cytokeratine CAM5.2, gladde spier actine, CD3, MAC387 en CD18 (leukocyten) kleuren negatief in het geval van een synoviaalcel sarcoom.<sup>1</sup> In de meeste gevallen (maar niet alle) kleurt het synoviaalcel sarcoom negatief voor het S100-proteïne (merker voor neuronale weefsel). De negatieve kleuring voor het S-100 proteïne sluit kwaadaardige zenuwschede tumor en primaire neuro-ectodermale tumor echter maar uit in >87% van de gevallen, daar deze tumoren soms ook negatief kleuren voor dit proteïne. Hierdoor

zegt de kleuring voor het S100 proteïne niet veel in de differentiatie tussen een synoviaalcel sarcoom en kwaadaardige zenuwschede tumor of primaire neuro-ectodermale tumor.<sup>1</sup>

De cytokeratine kleuring is gelimiteerd tot clusters van cellen, die minder dan 10% van de neoplastische cellen vormen. Deze kleine clusters hebben dezelfde spoelvorm als de cellen die niet positief kleuren voor cytokeratine. Er zijn geen epitheloïde- of glandulaire structuren te zien bij HE- of bij cytokeratine kleuring. De overliggende cellen van de synoviaal membraan kleuren niet voor cytokeratine. Een tumor die sterk positief kleurt voor cytokeratine en vimentine wekt dus enkel sterk het vermoeden dat het om een synoviaalcel sarcoom gaat.<sup>3</sup> Alle andere gewrichtstumoren kleuren echter ook positief voor vimentine en een aantal niet-synoviale sarcomen kleuren ook positief met cytokeratine AE1/AE3. Bij een positieve cytokeratine- en positieve vimentine kleuring worden deze tumoren dus nog niet volledig uitgesloten.<sup>3,7</sup> In de studie van Machen et al. (1998) wordt CK7 vermeld als een meer specifieke merker voor het onderscheid tussen synoviaalcel sarcomen (CK7 positief) en andere rondcel sarcomen (CK7 negatief). Deze kleuring voor het onderscheid tussen de twee tumortypes moet echter nog verder onderzocht worden.<sup>31</sup>



**Figuur 4:** Synoviaalcel sarcoom van de tarsus van een hond: immunohistochemische kleuring met cytokeratine AE1/AE3 met als tegenkleuring HE, zwarte balk = 48  $\mu$ m. De kleuring van het cytoplasma is beperkt tot kleine clusters van cellen, welke anders niet te onderscheiden zijn van andere ronde cellen (uit Craig et al. 2002).<sup>3</sup>

#### 4.2.6. Gradering van de tumor

##### 4.2.6.1. Klinisch stadium van de tumor

Het klinisch stadium van een synoviaalcel sarcoom wordt bepaald volgens het classificeringssysteem van de Wereldgezondheidsorganisatie (Tabel 1, p. 14).<sup>7,32</sup>

##### 4.2.6.2. Histopathologische gradering voor synoviaalcel sarcomen bij honden

Er wordt naar meerdere histologische karakteristieken gekeken om de histopathologische graad van een synoviaalcel sarcoom te bepalen (Tabel 2, p.14). Uiteindelijk bepalen de proportie van necrose in de tumor, de graad van nucleair pleomorfisme en het aantal mitotische figuren per 10 vergrotingsvelden van 400x de histologische graad van de tumor.

Dit histologisch graderingssysteem is hoog voorspellend, gemakkelijk toe te passen en het geeft de dierenarts informatie om de cliënten in te lichten over de prognose van het ziekteverloop, dat ze bij een hond kunnen verwachten. Dit is ook belangrijk om de honden met een graad 3 tumor zo snel mogelijk te kunnen identificeren, omdat zij een zeer agressieve behandeling nodig hebben.<sup>10</sup>

**Tabel 1:** Het klinisch stadium van een synoviaalcel sarcoom (uit Fox et al. 2002)<sup>7</sup>

<b>Klinisch stadium van de synoviaalcel sarcoom volgens het classificeringssysteem van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)</b>	
<b>T: Primaire tumor</b>	<b>T0</b> Er is geen bewijs van een tumor <b>T1</b> De tumor is goed afgelijnd en er is geen invasie van de omgevende weefsels <b>T2</b> De tumor infiltreert de omgevende weke weefsels <b>T3</b> De tumor infiltreert gewichten en/of beenderen
<b>N: Regionale lymfeknopen</b>	<b>N0</b> Er is geen bewijs van betrokkenheid van de regionale lymfeknopen <b>N1</b> De regionale lymfeknopen zijn bij de tumor betrokken
<b>M: Metastasen op afstand</b>	<b>M0</b> Er is geen bewijs van metastasen op afstand <b>M1</b> Metastasen op afstand zijn gedetecteerd

**Tabel 2:** De histopathologische graad van een synoviaalcel sarcoom (Uit Vail et al. 1994)<sup>10</sup>

<b>Histopathologische gradering van een synoviaalcel sarcoom bij de hond:</b>	
<b>Variabele</b>	<b>Omschrijving en toegeschreven waarde ervan</b>
<b>Spleten</b>	Synoviaal-achtige spleten aanwezig: ja / nee
<b>Aantal reuzencellen</b>	0 = geen 1 = weinig 2 = gemiddeld 3 = opvallend
<b>Graad van nucleair pleomorfisme *</b>	0 = geen 1 = weinig 2 = gemiddeld 3 = opvallend
<b>Aantal nucleoli per cel</b>	S = een enkele M = multipele
<b>Aantal mitotische cellen per 10 hoge resolutie (400x) velden*</b>	1 = 0-10 2 = 11-20 3 = 21-30 4 = >30
<b>Graad van tumoraflijning</b>	1 = goed afgelijnd 2 = gemiddeld afgelijnd 3 = slecht afgelijnd
<b>Tumor invasiviteit</b>	1 = in bindweefsel 2 = in spier 3 = in been en kraakbeen
<b>Proportie van necrose in de tumor *</b>	0 = geen 1 = 1-14% 2 = 15-30% 3 = >30%
<b>* De waarden van deze variabelen worden bij elkaar opgeteld, om zo een cumulatieve score te verkrijgen voor de histologische graad van de tumor</b>	Graad 1 = 0 - 4,5 Graad 2 = 5 – 7 Graad 3 = >7,5

#### 4.3 ANDERE DIAGNOSTISCHE TESTEN

Testen die ook uitgevoerd kunnen worden:

##### 4.3.1. Arthroscopie

Arthroscopie (eventueel met contrast) kan de tumor in beeld brengen. Dit wordt voor de diagnose van een synoviaalcel sarcoom echter zelden toegepast.<sup>21</sup>

##### 4.3.2. Magnetic resonance imaging (MRI)

Een MRI-scan kan een tumor in beeld brengen, maar wordt normaal niet gebruikt ter diagnosestelling bij dit type tumor.<sup>21</sup>

##### 4.3.3. Elektronen microscopisch onderzoek van een incisiebiopt

Elektronen microscopie van een biopt van de massa kan belangrijk zijn om de tumor te differentiëren van andere weke delen sarcomen, om de oorsprong van de cellen en het fenotype te bepalen.<sup>19</sup>

Elektronen microscopie geeft een meer gedetailleerd beeld dan lichtmicroscopie, daar de resolutie ervan veel hoger is. Door deze hoge resolutie zijn de celorganellen zichtbaar. Bij een synoviaalcel sarcoom tonen sommige tumorcellen interdigiterende filopodia, zonder dat ze junctionele complexen vormen. Andere cellen bevatten gedilateerde cisternen van ruw endoplasmatisch reticulum en een matig aantal vrije ribosomen. Daarnaast zijn er veel mitochondriën aanwezig in de cellen en bevinden zich tussen de cellen fijne, wijd van elkaar gescheiden, parallel georiënteerde collageenfibrillen.<sup>33</sup> De cellen hebben een nucleus met een grote nucleolus en ze bevatten kleine vesikels.<sup>14</sup>

##### 4.3.4. Cytogenetica (bij de mens)

Van de synoviaalcel sarcomen bij de mens hebben er 90% een specifieke translocatie tussen chromosoom X en chromosoom 18. Om deze translocatie aan te tonen is er een specifieke moleculaire merker aanwezig. Deze moleculaire merker wordt gebruikt bij de identificatie van de 5-15% van de menselijke synoviaalcel sarcomen, welke geassocieerd zijn met gewricht of peesscheden.<sup>3</sup>

#### 4.4. DIAGNOSE NA EXCISIE OF POST MORTEM

Na excisie van de tumor, ofwel bij autopsie, is er macroscopisch een multilobulaire massa te zien. De kleur ervan kan variëren van wit naar grijs tot bruin. De massa is meestal vast van consistentie, maar het kan ook fluctuerend zijn en gelatineus vocht bevatten.<sup>6,33</sup> Er kunnen gebieden voorkomen met necrose, calcificatie en/of bot- of kraakbeen metaplasie.<sup>21</sup> De tumor heeft een variërende grootte, welke per patiënt kan verschillen. De tumor is al dan niet goed afgelijnd. Het kan eruit zien alsof hij omkapseld is, maar dit wordt histologisch niet bevestigd. Vaak zijn er al metastasen aanwezig op het moment dat de diagnose wordt gesteld.<sup>6</sup> Omgevende lymfeknopen kunnen vergroot zijn door ontsteking, ofwel door de aanwezigheid van metastasen.<sup>4</sup> Longmetastasen komen vaak voor en zien eruit als multipole goed afgelijnde, stevige, witte nodules in het longparenchym.<sup>2</sup>

## 5. DIFFERENTIAAL DIAGNOSE VAN EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM

### 5.1. DIFFERENTIAAL DIAGNOSTISCHE LIJST VAN EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM

Differentiaal diagnostisch moet er gedacht worden aan andere oorzaken van zwelling in het gewricht:

- Andere gewrichtstumoren (peri-articulair histiocytair sarcoom, neuro-ectodermale tumor, reuzenceltumor, fibrosarcoom, rhabdomyosarcoom, osteosarcoom, maligne fibreuze histiocytoom, liposarcoom, fibromyxoom, hemangiosarcoom, myxoom, maligne reuzenceltumor van weke delen, ongedifferentieerde sarcomen, reticulumcel sarcoom en bij locatie ter hoogte van de kop: chondroom rodens of extracraniaal meningioom).
- Immungemedieerde artritis
- Infectie van het gewricht zoals bij septische artritis
- Trauma: bijvoorbeeld craniale kruisband blessure<sup>2,3,4,8,9</sup>

### 5.2. DIFFERENTIATIE VAN DE MOGELIJKE AANDOENINGEN

#### 5.2.1. Onderscheid met andere gewrichtstumoren

##### 5.2.1.1. Met behulp van een röntgenfoto

Radiografische bevindingen van een peri-articulaire weke dele massa met intra-articulaire botlyse en multipele beeninvasie is typisch voor synoviaalcel sarcoom. Echter radiografisch lijkt de tumor veel op andere tumoren zoals een fibrosarcoom, rhabdomyosarcoom, fibromyxosarcoom, kwaadaardige fibreuze histiocytoom, liposarcoom en ongedifferentieerde sarcomen.<sup>12</sup> Histopathologie is essentieel voor de differentiatie.<sup>26</sup>

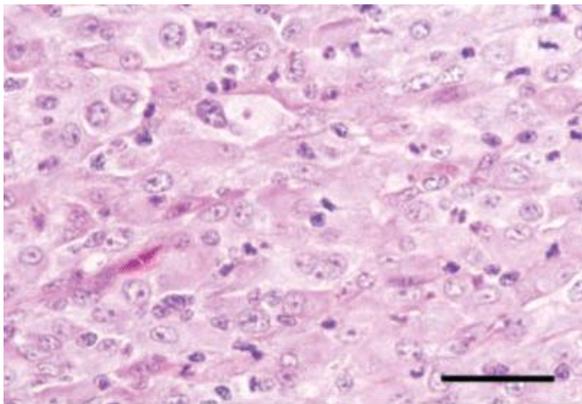
- Fibrosarcomen komen voor in verschillende delen van het skelet en in lange beenderen. Normaal bevinden zij zich bij het uiteinde van het bot. Ze veroorzaken pijn en soms ook pathologische fracturen. Het uitzicht op een röntgenfoto is niet specifiek.<sup>24</sup> Ze tasten vaak minimaal twee gewrichtsvormende beenderen aan, zoals een synoviaalcel sarcoom, waarbij ze dezelfde graad van gewrichtszwelling veroorzaken. Ook veroorzaken ze puncterende osteolyse. Fibrosarcomen kunnen meerdere gewrichten tegelijk aantasten en/of de weke delen zwelling en osteolyse kunnen uitbreiden vanuit een gewricht naar de diafyse van de lange beenderen. Hierbij kan matige periostale nieuwbeenvorming voorkomen. Deze laatste verschijnselen komen niet voor bij een synoviaalcel sarcoom.<sup>12</sup>
- Myxomen zijn goedaardige tumoren die vaak de kaak betrekken. Vanwege de beeninvasie is deze tumor radiografisch niet te onderscheiden van een synoviaalcel sarcoom.<sup>34</sup>

##### 5.2.1.2. Door middel van histopathologie

Een synoviaalcel sarcoom kan verschillende morfologische uitingen hebben op lichtmicroscopisch onderzoek, waardoor de diagnose moeilijk kan zijn. Verwarring met andere weke delen sarcomen is mogelijk.<sup>10</sup> De weke delen sarcomen, die kunnen voorkomen in de buurt van het gewricht, hebben op lage vergroting een opmerkelijk gelijkend uitzicht. Ze vormen allemaal multipele lobules van spoelcellen, die variabel van grootte zijn en bedekt zijn door een intacte- of geülcereerde synoviaal membraan. Enkel een synoviaal myxoom heeft een kenmerkende morfologie op lage vergroting, namelijk de aanwezigheid van myxomateuze eilanden. De verschillende weke delen sarcomen hebben ook allen een gelijkende graad van invasie in het omgevend weke weefsel en been.<sup>3</sup> Bij differentiatie tussen deze tumoren kan immunohistochemie en elektronen microscopie behulpzaam zijn, om de oorsprong van de cellen en het fenotype te bepalen.<sup>10</sup>

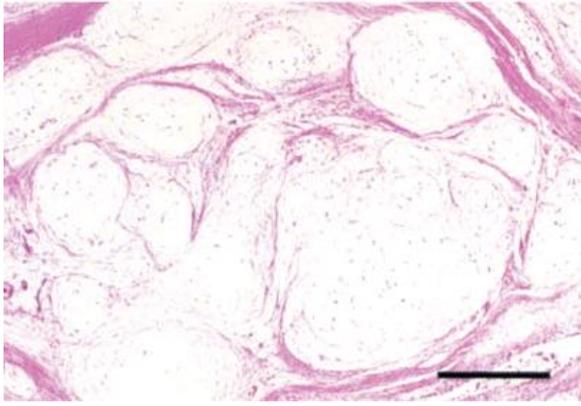
De histopathologische kenmerken per tumorsoort:

- Histiocytair sarcoom: deze tumor bestaat uit cellen die hun oorsprong hebben uit macrofagen en dendritische cellen. Primaire histiocytair sarcomen ontstaan typisch in de milt, lymfeknopen, longen, beenmerg, huid, subcutis, hersenen of peri-articulair weefsel. De meesten bevatten gebieden van spoelvormige cellen evenals gebieden met rondcellen. De morfologie van de cellen is erg anaplastisch. De cellen bevatten grote pleomorfe nucleï en ruw chromatine. Het cytoplasma is overvloedig en varieert van glad en helder eosinofiel naar fibrillair tot gevacuoliseerd. Overal in de tumor zijn er ontstekingscellen inclusief lymfocyten, neutrofielen en macrofagen aanwezig (Figuur 5). Het onderliggende synovium is vaak erg ontstoken en bevat infiltraten van lymfocyten, plasmacellen en macrofagen.<sup>3</sup>



**Figuur 5:** Histiocytair sarcoom van de knie van een hond, HE-kleuring. Zwarte balk = 40  $\mu$ m. De neoplastische cellen zijn groot met duidelijk eosinofiel cytoplasma en pleomorfe nucleï met ruw chromatine. Merk ook de lymfocyten en neutrofielen tussen de neoplastische cellen op (uit Craig et al. 2002).<sup>3</sup>

- Synoviaal myxoom: deze tumor bestaat uit meerdere myxomateuze eilanden van wijd verspreide stervormige cellen (Figuur 5). De overliggende synoviaal membraan is vaak hyperplastisch. De myxomateuze eilanden breiden zich uit in het been aan beide kanten van het gewricht. Dit resulteert in gebieden van botlyse. Er zijn veel histologische gelijkenissen met een synoviaalcel sarcoom. Als het epitheliale gedeelte van de synoviaalcel sarcoom wordt gemist, kan de tumor gemakkelijk verkeerd gediagnosticeerd worden als een myxoom.<sup>3</sup> De cellulaire oorsprong van een synoviale myxoom is nog onbekend, maar het is mogelijk dat ze ontstaan uit de type C synoviocyten.<sup>34</sup> Het synoviaal myxoom kan van de andere gewrichtstumoren gedifferentieerd worden door deze unieke histologische verschijning. De myxomateuze natuur van de tumor kan worden bevestigd door middel van positieve kleuring voor Alcian blauw. Het is belangrijk op te merken, dat ondanks hun agressief radiografisch en histopathologisch voorkomen, myxomen een goede prognose hebben.<sup>3</sup>



**Figuur 6:** Synoviaal myxoom van de knie van een hond, HE-kleuring. Zwarte balk = 387  $\mu$ m. De tumor bestaat uit multipole myxomateuze eilanden van variabele grootte. Ze zijn van elkaar gescheiden door septa van collageen (uit Craig et al. 2002).<sup>3</sup>

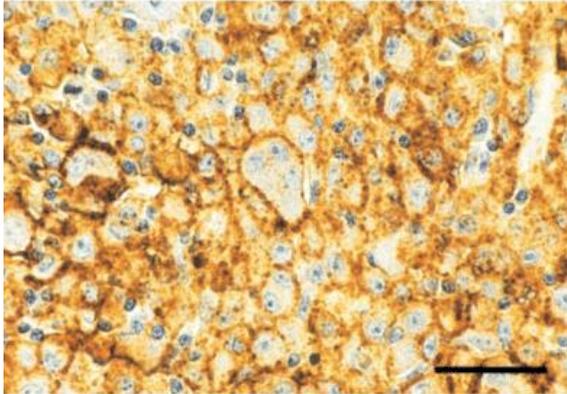
- Andere sarcomen die in gewrichten voor kunnen komen:
  - Maligne fibroos histiocytoom: bestaat uit grote polygonale tot spoelvormige cellen, die georganiseerd zijn in een patroon van los georganiseerde kransen van lange spoelvormige cellen.<sup>3,10</sup>
  - Fibrosarcoom: bestaat uit spoelvormige of stervormige cellen. Fibrosarcomen hebben normaal meer collageen, langere (meer uitgerekte) cellen, geen spleten, en een typischere visgraatstructuur in vergelijking met synoviaalcel sarcomen.<sup>3,10</sup>
  - Chondrosarcoom: bevat gebieden met myxomateuze differentiatie naast gebieden met chondromateuze differentiatie.<sup>3</sup>

#### 5.2.1.3. Door middel van immunohistochemie

De immunohistochemische kenmerken per tumorsoort (zie voor de methode van immunohistochemische kleuring paragraaf 4.2.5.3 p.12):

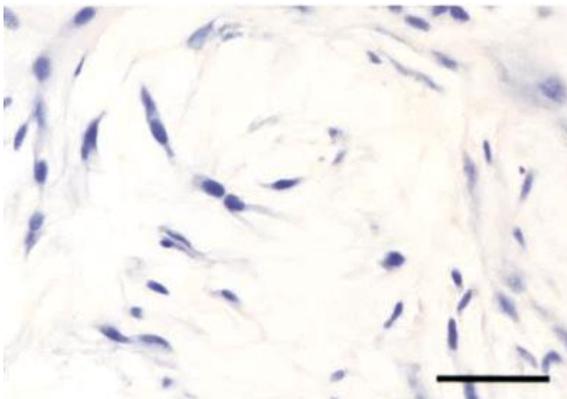
- Histiocytair sarcoom: kleurt positief voor CD18 en vimentine en negatief voor cytokeratine AE1/AE3, cytokeratine CAM5.2, pancytokeratine, gladde spier actine, MAC387 en CD3. Helaas worden de meeste oppervlakte merkers voor histiocytair sarcomen vernietigd door formaline fixatie. CD18 is echter een formaline resistent  $\beta$ 2 integrine, dat zich bevindt op het oppervlak van alle leukocyten en dendritische cellen die zijn afgeleid uit het beenmerg. Typisch voor een histiocytair sarcoom zijn de CD18 positieve mononucleaire neoplastische cellen met duidelijk cytoplasma, terwijl de tumor negatief kleurt met antistoffen voor lymfocyten of voor cellen van histiocytair oorsprong. De immunohistochemische kleuring voor CD18 is dun gestippeld tot dens gestippeld met coalescentie rond de celranden (Figuur 7). De kleuring is het sterkst in gebieden waar de neoplastische cellen rond en multinucleair zijn. Overall in de tumor zijn er ontstekingscellen aanwezig, inclusief CD3 positieve T-lymfocyten en MAC387 positieve neutrofielen en macrofagen. Differentiatie van synoviaalcel sarcoom gebeurt op basis van de celmorfologie en positieve kleuring met CD18. Vele tumoren die histologisch als synoviaalcel sarcoom bestempeld worden, blijken na immunohistochemische kleuring pancytokeratine negatief te zijn. Dit betekent dat deze gevallen eigenlijk peri-artculaire histiocytair sarcomen zijn.<sup>8</sup> Hieruit blijkt dat enkel histologie voor de differentiatie tussen synoviaalcel sarcoom en histiocytair sarcoom niet genoeg is om onderscheid tussen de twee tumortypes te kunnen maken. Immunohistochemie kan het verschil tussen de twee wel maken. Een tumor die positief kleurt voor cytokeratine en

vimentine is een synoviaalcel sarcoom en een tumor die positief kleurt voor CD18 en vimentine is een histiocytair sarcoom.<sup>3,8,26</sup>



**Figuur 7:** Histiocytair sarcoom van de knie van een hond. Immunohistochemische kleuring voor CD18 met als tegenkleuring hematoxyline. Zwarte balk = 40  $\mu$ m. De kleuring met CD18 is gestippeld tot gecoalesceerd rond de celranden (uit Craig et al. 2002).<sup>3</sup>

- Synoviaal myxoom (Figuur 8): de myxomateuze natuur van de tumor kan worden bevestigd door middel van positieve kleuring voor Alcian blauw. Ook kleurt een synoviaal myxoom positief voor vimentine, maar negatief voor CD3, CD18, cytokeratine AE1/AE3, CAM5.2, MAC387 en gladde spier actine.<sup>3</sup>



**Figuur 8:** Synoviaal myxoom van de knie van een hond, HE-kleuring. Zwarte balk = 40  $\mu$ m. De stervormige cellen zijn wijdverspreid in een mucineus stroma (uit Craig et al. 2002).<sup>3</sup>

- Andere weke delen sarcomen die voorkomen in de buurt van gewrichten:
  - Maligne fibreuze histiocytoom: positief voor CD18, vimentine en gladde spier actine.<sup>3</sup>
  - Fibrosarcoom: enkel vimentine positief.<sup>3</sup>
  - Chondrosarcoom: enkel vimentine positief.<sup>3</sup>
  - Kwaadaardige perifere zenuwschede tumoren en primitieve neuro-ectodermale tumoren: ze zijn cytokeratine negatief en in respectievelijk 40-80% en 68% positief voor het S-100 proteïne.<sup>27</sup>

### 5.2.2. Onderscheid met immuungemedieerde artritis

Dit gebeurt door middel van een punctie van het gewrichtsvocht onder lichte sedatie met een 20 of 22 Gauge naald aangesloten op een twee milliliter spuit. Het gewrichtsvocht wordt voorzichtig geaspireerd.

Bij immuungemedieerde artritis is het volume van het gewrichtsvocht vaak toegenomen. Het vocht is troebel, geelachtig gekleurd, heeft een verhoogde viscositeit en kan klonters vormen. Het gehalte neutrofielen in het vocht is gestegen naar 10-95%, het eiwitgehalte is toegenomen en het nucleaire celgehalte is verhoogd (nucleaire celgehalte vaak >5000/microliter).<sup>32</sup>

### 5.2.3. Onderscheid met infectieuze artritis

Wanneer een bacteriële infectieuze artritis vermoedt wordt, moet het geaspireerde gewrichtsvocht gebruikt worden voor aerobe en anaerobe cultuur. De overgrote meerderheid van deze culturen zullen negatief zijn, aangezien het zeer moeilijk is een bacteriële cultuur te maken van gewrichtsvocht. Andere bronnen voor het maken van een cultuur zijn bloed en urine, deze worden gebruikt voor het opsporen van een hematogene infectiebron (pneumonie, endocarditis) of een verborgen infectie in het urinairstelsel.<sup>35</sup>

### 5.2.4. Onderscheid met een craniale kruisband blessure

Een (partiële) ruptuur van de voorste kruisband geeft klinisch dezelfde symptomen als een synoviaalcel sarcoom met locatie in de knie. Namelijk chronisch manken in de achterpoot en een verdikte knie, met een predispositie bij grote hondenrassen. Het verschil tussen een ruptuur van de craniale kruisband en een synoviaalcel sarcoom kan worden gemaakt door middel van de geschiedenis, het klinisch onderzoek, röntgenologisch onderzoek en histopathologie.<sup>9</sup>

#### 5.2.4.1. Door middel van geschiedenis en klinisch onderzoek

Bij een gewrichtstumor bestaat er traag progressieve mankheid, vaak draagt de aangetaste poot hierbij geen gewicht meer. Er is duidelijk pijn aanwezig en het craniale schuiflade syndroom is afwezig.

Bij een craniale kruisbandblessure is de hond eerst erg mank. Bij een volledige ruptuur kan hij zelfs op drie poten lopen. Ook wordt er pijn getoond bij stevige manipulatie van het gewricht. Het verschil met het manken bij een gewrichtstumor is dat de mankheid bij een craniale kruisbandblessure verbetert met de tijd. Pijn is bij een craniale kruisbandblessure ook aanwezig, zeker bij een volledige ruptuur. Een partiële ruptuur is minder pijnlijk. Een ander belangrijk verschil is dat bij een craniale kruisbandblessure het craniaal schuiflade syndroom aanwezig is, dit is een typisch kenmerk van deze blessure en is dus belangrijk in de differentiaal diagnose.<sup>9</sup>

#### 5.2.4.2. Radiografisch

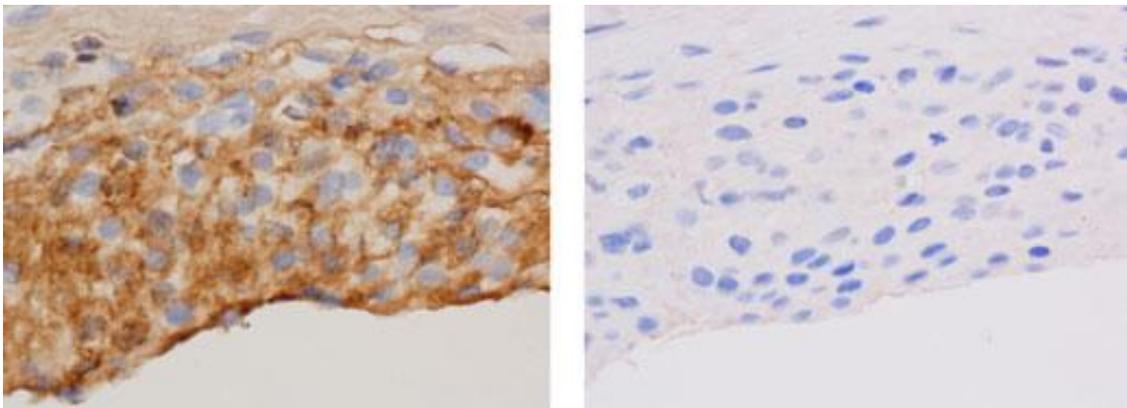
Bij een synoviaalcel sarcoom kunnen de radiografische veranderingen minimaal zijn, maar ook kan een weke delen zwelling, een periostale reactie en botlyse aanwezig zijn. Botlyse aan beide kanten van een gewricht bij een oudere grote rashond is sterk suggestief voor synoviaalcel sarcoom. Zijn er sterke röntgenologische afwijkingen dan is een exploratoire arthrotomie aangewezen. Als hierbij abnormaal bot en abnormale weke delen te zien zijn, maar een normale craniale kruisband, dan is de pathologie van een kruisbandblessure uitgesloten. Er zal dan een biopsie van het abnormale weefsel genomen moeten worden, om tot een diagnose te komen.<sup>9</sup>

#### 5.2.4.3. Histopathologisch

Bij lichtmicroscopie van een biopsie van het letsel bij een craniale kruisband ruptuur, gekleurd met Heamatoxyline-eosine kleuring, is er een synovitis met hyperplasie van de synoviocyten, vergrootte villi en niet-folliculaire lymfoplasmacytaire infiltratie zichtbaar.<sup>36</sup> Terwijl bij een synoviaalcel sarcoom duidelijk kwaadaardige cellen aanwezig zijn (pleomorfisme, anisocytose, anisokaryose, mitotische figuren) in een al dan niet goed omlijnde massa, die bestaat uit cysteuze gebieden met daarin mucineus materiaal, macrofagen en occasioneel rode bloedcellen. Centraal in de massa kan er necrose aanwezig zijn.<sup>2</sup> Een synoviaalcel sarcoom kan op de omgevende spieren en zenuwen drukken en hen infiltreren. De omgevende spieren en zenuwen kunnen zelf ook in het proces betrokken raken. Dit laatste is een craniale kruisband ruptuur niet het geval.<sup>5,12</sup>

#### 5.2.4.4. Immunohistochemisch

De differentiatie tussen synovitis en een synoviaalcel sarcoom kan ook gemaakt worden door middel van immunohistochemische kleuring (Figuur 9). Een synoviaalcel sarcoom kleurt pancytokeratine positief, terwijl een synovitis pancytokeratine negatief kleurt.<sup>8</sup>



**Figuur 9:** Chronische hypertrofische synovitis met links CD18 positieve immunokleuring en rechts negatieve pancytokeratine kleuring. Deze twee verschillende kleuringen werden uitgevoerd om onderscheid te maken tussen arthritis/synovitis, peri-articulair histiocytair sarcoom en synoviaalcel sarcoom (Uit Van Kuijk et al. 2013).<sup>8</sup>

## 6. BEHANDELING VAN EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM

Hieronder worden de behandelingsopties beknopt weergegeven.

- (Narcotische) analgetica als symptomatische behandeling. Hiernaast kan één van de hierna volgende behandelingsopties worden toegepast.<sup>9</sup>
- Amputatie van het lidmaat: meest uitgevoerd en ook eerste keus van behandeling bij honden.<sup>20</sup> Het is effectief tegen verdere tumorinvasie, maar ook tegen pijn.<sup>9</sup> Dit is de meest doeltreffende behandelingsoptie.<sup>4</sup> Bij de meeste honden komen er echter binnen de 2 jaar alsnog metastasen voor.<sup>5</sup> Er is dus een hoog recidieven percentage.<sup>10,11</sup>
- Excisie van de tumor: er bestaat een studie waarbij er succesvol resultaat is na lokale excisie in combinatie met bijkomende behandeling met radiotherapie.<sup>4</sup> Echter bij excisie bestaat een zeer hoog recidieven risico.<sup>10,11</sup>
- Chemotherapie: als bijkomstige behandeling na amputatie of na excisie.<sup>9</sup> Er is enkel één geval beschreven waarbij chemotherapie een positieve reactie heeft gegeven. Hierbij werd behandeld met een combinatie van adriamycine en cyclophosphamide.<sup>13</sup> Dit resultaat is in tegenspraak met verschillende andere publicaties welke niet konden bewijzen dat curatieve-

of palliatieve chemotherapie een significante verlenging van de overlevingstijd gaf. Hierbij werden adriamycine, vincristine en cyclophosphamide in combinatie met lokale radiotherapie gebruikt.<sup>6,10</sup> Theoretisch zou chemotherapie effect kunnen hebben als bijkomende therapie bij honden, die geen klinisch bewijs hebben van metastasen en waarbij een amputatie uitgevoerd is. Graad 3 tumoren zouden het meest voordeel hebben van bijkomende chemotherapie na amputatie. Honden die een lage graad van synoviaalcel sarcoom hebben, kunnen een lange overlevingstijd hebben bij enkel amputatie, zonder blootgesteld te moeten worden aan de chemotherapie en de morbiditeit hiervan.<sup>10</sup>

- Curatieve radiatie kan gebruikt worden als bijkomende behandeling na amputatie of na excisie.<sup>9</sup> Ook voor radiatie is er nog veel tegenspraak of het de overlevingstijd kan verlengen of niet.<sup>5</sup>
- Palliatieve radiatie kan eveneens toegepast worden. Dit dient niet om de tumor te controleren, maar om de pijn te verminderen, de dysfunctie van het gewricht te verbeteren en de ziekte te verlichten door het gewicht van de tumor te stabiliseren. Voor deze palliatieve therapie zijn er minder behandelingen nodig dan voor curatieve radiatie.<sup>37</sup>
- Het effect van de behandeling met orthovoltage is nog onzeker, daar er verschillende resultaten mee behaald zijn.<sup>11</sup>
- Er zijn nog geen rapporten van andere behandelingsprotocollen zoals cryochirurgie, lokale chemotherapie al dan niet in combinatie met hyperthermie of immunologische behandeling voor een synoviaalcel sarcoom.<sup>4</sup>

## 7. PROGNOSE VAN EEN SYNOVIAALCEL SARCOOM

De prognose van de aandoening is op lange termijn slecht, zelfs na amputatie. De terugval na lokale excisie is niet te voorkomen en er zijn weinig gevallen bekend waarbij de behandeling definitief geholpen heeft.<sup>10</sup>

De prognose is gelinkt aan de graad van de tumor, het klinisch stadium (wel of niet de aanwezigheid van metastasen) en aan de compleetheid van de excisiemarges.<sup>10,11</sup>

De histologische verschijning (de graad van de tumor) heeft veel invloed op de prognose. Het beïnvloedt namelijk het ziekte vrij interval en overlevingstijd. Hierbij spelen de mitotische graad, het percentage necrose in de tumor en de graad van kernpleomorfisme een belangrijke rol.<sup>10,11</sup>

Synoviaalcel sarcomen graad 1 en 2 (lage graad) en behandeling door middel van amputatie, overleven gemiddeld 3 jaar.<sup>18</sup> Algemeen geldt dat hoe lager de histologische tumorgraad is, hoe langer de overlevingstijd. Histologische criteria kunnen goed voorspellen of de hond kans heeft op een terugval na amputatie en daartegen kan het best zo agressief mogelijk behandeld worden.<sup>10</sup>

Het klinisch stadium heeft invloed op het ziekte vrij interval en de overlevingstijd. Wanneer er geen aanwijzingen voor een metastase zijn, dan is de overlevingstijd langer dan wanneer er een metastase gevonden wordt.<sup>11</sup>

In de studie van Fox et al. (2002) is de overleving bij een graad 3 synoviaalcel sarcoom langer dan bij een graad 1 of graad 2 synoviaalcel sarcoom. Een verklaring hiervoor is dat de patiënten met een graad 3 tumor veel agressiever behandeld werden. Namelijk door amputatie ofwel brede- of marginale excisie, met of zonder bijkomende chemotherapie. Uit deze studie is dan ook gebleken dat agressieve behandeling de overlevingstijd significant kan verlengen.<sup>7</sup>

Wanneer bij excisie de tumor niet volledig verwijderd kan worden, is de prognose vanzelfsprekend slecht. Het signalement (geslacht, ras, leeftijd, gewicht) en de locatie hebben geen invloed op ziekte vrij interval en overlevingstijd.<sup>4</sup>

Positieve cytokeratine kleuring is geassocieerd met een betere prognose voor een gewrichtstumor, daar een histiocytair sarcoom en een niet gedifferentieerd sarcoom van het synovium een veel slechtere uitkomst hebben dan een synoviaalcel sarcoom.<sup>3</sup> Uit de studie van Vail et al. (1994) bleek echter dat positieve immunohistochemische kleuring met cytokeratine gecorreleerd was met een korter ziektevrij interval en overlevingstijd.<sup>10</sup>

## BESPREKING

Over de classificatie van de synoviocyten is er nog geen overeenkomst. Er is bewijs van minstens twee types synoviocyten, namelijk de type A cellen en de type B cellen. Daarnaast zijn er synoviocyten geïdentificeerd die karakteristieken bevatten van beide type A en type B cellen. Gedacht wordt dat deze 'overgangscellen' een derde celtype in het gewrichtskapsel vormen, namelijk stamcelachtige type C cellen. Over dit laatste type bestaat nog geen 100% zekerheid. Een synoviaalcel sarcoom zou uit alle 3 deze celtypes kunnen ontstaan. De oorsprong van synoviocyten bij de hond is nog niet vastgesteld, maar bij het varken is bewezen dat ze ontstaan uit het mononucleair fagocyterend systeem en bij muizen is bewezen dat type A cellen ontstaan uit het beenmerg. Er wordt gepostuleerd dat type C macrofagen pluripotent zijn, sommigen zeggen dat type A-, B- en C-synoviocyten verschillende functionele toestanden van dezelfde cel vertegenwoordigen. Voor de classificatie van de 3 celtypes is immunohistochemische kleuring en elektronen microscopie nodig. Door middel van lichtmicroscopie zijn de cellen niet van elkaar te onderscheiden.<sup>2,16</sup>

Ook is er nog veel tegenspraak over de opdeling van de tumor in een monofasisch- en een bifasisch type. De histologische diagnose is erg moeilijk door de aanwezigheid van twee celcomponenten, waardoor ook een hoog percentage verkeerde diagnoses wordt gesteld. Hierbij worden andere sarcomen als synoviaalcel sarcoom aangezien. Bij de mens wordt de opdeling in monofasisch type en bifasisch type routinematig gebruikt. Sommige pathologen geloven echter dat deze classificatie niet wetmatig is, daar monofasische spoelvormige synoviaalcel sarcomen en fibrosarcomen niet nauwkeurig van elkaar gedifferentieerd kunnen worden. Anderen geloven weer dat de monofasische variant moet worden beschouwd als een aparte entiteit. De pathofysiologie, het klinisch gedrag (inclusief radiografisch uitzicht en resultaten van overlevingstijd en prognostische invloed analyse) en de locatie in het synovium komen overeen tussen de twee types van synoviaalcel sarcoom. Waardoor weer gedacht moet worden om ze uit klinisch standpunt als 1 type te beschouwen. Toch zijn er in andere studies bij de mens echter weer ongelijkheden tussen de verschillende types beschreven. Sommige studies bij de mens laten zien dat bifasische tumoren een betere overlevingstijd hebben, terwijl monofasische een slechtere uitkomst zouden hebben. Dit is nog niet bevestigd bij de hond.<sup>7</sup>

Cytokeratine positiviteit bij immunohistochemische kleuring wordt op dit moment gebruikt als diagnostische methode voor een synoviaalcel sarcoom. Echter niet alle synoviaalcel sarcomen zijn daadwerkelijk positief voor cytokeratine. In sommige studies zijn zelfs alle geteste synoviaalcel sarcomen uniform cytokeratine negatief. Daar monofasische tumoren zelden voorkomen bij de hond zou dit wel heel toevallig zijn, willen alle synoviaalcel sarcomen uit deze studies monofasisch zijn en daardoor cytokeratine negatief kleuren. Daarom wordt het in twijfel getrokken of de specificiteit van cytokeratine positiviteit wel juist is voor de diagnose.

Een andere verklaring voor de cytokeratine negativiteit kan zijn, dat er in een synoviaalcel sarcoom maar een kleine proportie van cellen in de tumor cytokeratine positief is. Wanneer er een te klein biopt wordt genomen kunnen deze cellen gemist worden. Bij mens is bevestigd, dat synoviaalcel sarcomen met een hoog percentage slecht gedifferentieerde cellen, waarvan kleine bipten worden genomen, meer kans hebben op cytokeratine negativiteit. Anderzijds zou de fixatie en/of de opslag van de stalen foutief kunnen zijn gelopen. Ook zou de cytokeratine negativiteit kunnen zijn ontstaan, doordat de monoklonale antistof voor AE1/AE3 een breedspectrum heeft, waardoor het ook reageert op identieke epitopen die aanwezig zijn op vele leden van de twee families van cytokeratine. Keratine komt uit de familie van wateroplosbare proteïnes. Deze wateroplosbare proteïnes zijn componenten van intermediaire filamenten, die aanwezig zijn in bijna al het epitheliaal weefsel. Hun grootte en hun

aantal varieert, afhankelijk van differentiatie van de cel waarmee ze geassocieerd zijn. De keratines specifiek voor AE1/AE3 worden typisch gebruikt in karakterisatie van normale kwaadaardige cellen van epitheliale oorsprong. Door het breed verspreid gebied van de doel antigenen van cytokeratine, kan het in discussie getrokken worden of dat het belang als een sensitieve merker van synoviaalcel sarcoom de specificiteit hiervan compenseert. De monoklonale antistof CK7 reageert met een antigeen op de intermediaire filamenten, dat bij de mens wordt geïdentificeerd als cytokeratine 7. Dit antigeen wordt niet noodzakelijk herkend door cytokeratine AE1/AE3 antistoffen.

Als laatste reden zou de negatieve kleuring voor cytokeratine verklaard kunnen worden door de kleine populatie honden in de studies. Het zou kunnen zijn dat net deze honden geen cytokeratine als oppervlakte proteïne hebben. Pancytokeratine, weer een ander type cytokeratine, werd in een studie gebruikt om te kijken of er enige graad van cytokeratine aanwezig is. Pancytokeratine toont de aanwezigheid van eender welk cytokeratine in een tumor aan. De kleuring bleek negatief, waardoor het argument dat ze geen cytokeratine filamenten bevatten versterkt werd. Maar dit spreekt andere studies tegen, welke een serie van synoviaalcel sarcomen hadden die allen positief waren voor cytokeratine. Histopathologisch en klinisch bleek ieder van deze gevallen wel een synoviaalcel sarcoom te zijn. Deze tegenstrijdigheden laten zien dat cytokeratine kleuring nog niet betrouwbaar is in de diagnosestelling.<sup>7</sup>

Uit de studie van Vail et al. (1994) bleek dat positieve immunohistochemische kleuring met cytokeratine gecorreleerd is met een korter ziektevrij interval en overlevingstijd.<sup>10</sup> Andere studies geven aan dat een significant aantal sarcomen, die histopathologisch niet te onderscheiden zijn van een synoviaalcel sarcoom, ook positief kleuren met cytokeratine AE1/AE3.<sup>7</sup> Het kan dus zijn dat een tumor gediagnosticeerd wordt als synoviaalcel sarcoom, maar eigenlijk een ander type sarcoom is. Ook deze studie maakt de specificiteit van deze cytokeratine-kleuring twijfelachtig.<sup>7</sup>

Het belang van correcte diagnose is dat sommige andere sarcomen (bijvoorbeeld histiocytair sarcoom) van het gewricht veel agressiever zijn en dus ook veel agressiever behandeld moeten worden. Terwijl bijvoorbeeld myxomen weer goedaardig zijn en deze agressieve behandeling juist niet nodig hebben.<sup>3</sup> Het is dus belangrijk de goede diagnose te hebben om ook de gepaste behandeling voor de aanwezige tumor in te stellen. Daarnaast heeft de juistheid van de diagnose een grote invloed op de prognose voor de patiënt. Cel­oorsprong is hiervoor belangrijk, daar de identificatie van deze specifieke cellen leidt tot een correcte diagnose.<sup>3,7</sup>

Om deze redenen worden er de laatste tijd veel studies uitgevoerd om immunohistochemische antigenen op te sporen, die het synoviaalcel sarcoom kunnen onderscheiden van andere types sarcomen. Op basis daarvan zou een meer correcte prognose gegeven kunnen worden. Vooral cytokeratine CK7, AE1/AE3 komt meer voor bij synoviaalcel sarcoom dan andere sarcomen. Cytokeratine CK7 is bij de mens bewezen specifiek te zijn dan cytokeratine EA1/EA3 voor de differentiatie van een synoviaalcel sarcoom. Er is een studie uitgevoerd om deze specificiteit bij de hond te onderzoeken. Bij deze studie bleken alle synoviaalcel sarcomen negatief te zijn voor AE1/AE3 en ook negatief voor CK7, waardoor er dus niets over de specificiteit van CK7 gezegd kon worden. Er zullen dus zeker nog meer studies gedaan moeten worden naar deze beide merkers, met ook een representatief en groot genoeg aantal (biopten van) honden met sarcomen ter hoogte van een gewricht.

Ook zou een studie naar een chromosomale translocatie, zoals bij het synoviaalcel sarcoom van de mens het geval is, bij de hond uitgevoerd moeten worden. Als deze translocatie ook aanwezig is bij de hond kan dit enorm bijdragen aan een correcte diagnose van het synoviaalcel sarcoom.<sup>7</sup>

De meest betrouwbare diagnostische methode op dit moment is toch immunohistochemie en dan het liefst in combinatie met histopathologie. Histopathologie alleen voor de diagnose kan erg uitdagend zijn. Slecht gedifferentieerde synoviaalcel sarcomen zijn histopathologisch niet te onderscheiden van andere rondceltumoren of spoelcel sarcomen. Voor diagnose door middel van immunohistochemie is er een commerciële kit aanwezig, namelijk een cocktail van cytokeratine AE1/AE3- en vimentine kleuring.<sup>7</sup> De kosten baten verhouding van cytokeratine kleuring is waarschijnlijk echter niet gunstig genoeg om deze onderzoeksmethode routinematig te gaan gebruiken in praktijk omstandigheden.<sup>16</sup>

De prognostische methodes, namelijk indeling van de tumor in histologische graden en verschillende klinische stadia, zijn betrouwbaar. Histologische verschijning heeft belangrijke invloed op klinische uitkomst. Hierbij zijn de mitotische graad, het percentage necrose en de graad van nucleair pleomorfisme belangrijk.<sup>7,10,11,32</sup> Zij hebben een essentiële invloed op overlevingstijd en ziektevrij interval. Deze drie factoren zijn bij de mens ook sterk voorspellend voor de uitkomst van een synoviaalcel sarcoom. Het histologisch graderingsstelsel is een goede methode voor het voorspellen van de prognose. Wel moet er opgemerkt worden dat in alle gevallen rekening moet worden gehouden met de toegepaste behandeling. Een agressieve chirurgische behandeling kan interfereren in de correlatie tussen klinisch stadium en overlevingstijd. Dat wil zeggen dat bij een graad 3 tumor normaal de prognose slechter is dan bij een graad 1 of een graad 2 tumor. Wanneer de graad 3 tumor echter agressiever wordt behandeld, dan zou de overlevingstijd bij deze patiënt langer kunnen zijn dan deze bij een patiënt met een graad 2 tumor die geen voldoende agressieve behandeling krijgt.<sup>7</sup>

## REFERENTIELIJST

1. Aragon (2005). What is your diagnosis? *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 1241 -1242.
2. Griffith J.W., Frey R.A., Sharkey F.E. (1987). Synovial sarcoma of the jaw in a dog. *Journal of Comp. Pathology* 97 361-364.
3. Craig L.E., Julian M.E., Ferracone J.D. (2002). The diagnosis and prognosis of synovial tumors in dogs: 35 cases. *Veterinary Pathology* 39, 66-73.
4. Anonymous (1999). What was your diagnosis? *Journal of Small Animal Practice* 40, 236-237.
5. Daigle (1999). What is your diagnosis? *Journal of Avian Medicine and Surgery* 13, 50 -54.
6. MCGlennon (1988). Synovial sarcoma in the dog- a review. *Journal of small animal practice* 29, 139 -152.
7. Fox D.B., Cook J.L., Kreeger J.M., Beissenherz M., Henry C.J. (2002). Canine synovial sarcoma: A retrospective assessment of described prognostic criteria in 16 cases (1994 – 1999) *Journal Of American Animal Hospital Association* 38, 347-355.
8. Van Kuijk L. et al. (2013). Peri-articular histiocytic sarcoma and previous joint disease in Bernese mountain dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, January 22.
9. Harasen G. (2002). Joint tumors. *Canine Veterinary Journal* 43, 975-976.
10. Vail et al (1994). Evaluation of prognostic factors for dogs with synovial sarcoma - 36 cases (1986-1991) *Journal of the American Veterinary Medical Association* 205, 1300-1307.
11. Ireifej (2007). What is your diagnosis? *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230, 1305 -1306
12. Whitelock (1997). A review of 30 tumours affecting joints. *Veterinary and comparative orthopaedics and traumatology* 10, 146 -152.
13. Tilmant (1986). Chemotherapy of synovial cell-sarcoma in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 188, 530 -532
14. Yamate J, Aota M, Kuwamura M, Kotani T, Shimada T (2006). Synovial sarcoma of the tendon and tendon sheath in a dog. *Journal of Veterinary Medicine Science* 68, 983-986.
15. Iwanaga T., Shikichim M., Kitamura H., Yanese H., Nozaawa-Inoue K. (2000). Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. *Archives of Histology and Cytology* 63, 17-31.
16. Vansanjee C., Paulsen D., Hosgood G., Robinson S.O., Lopez M.J. (2008). Characterization of normal canine anterior cruciate ligament –associates synoviocytes. *Journal of orthopaedic research* 26, 809-815.
17. Hein (2004). Synovial sarcoma of the stifle joint in a Doberman: clinical, diagnostic and pathomorphological findings. *Kleintierpraxis* 49, 367-373.
18. Hodge (2007). What is your diagnosis? *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231, 1203 -1204.
19. Valentine B.A., Bildfell R.J., Cooper B.J., Giger U., Fischer K.A. (2002). Complex polysaccharide inclusions in skeletal muscle adjacent to sarcomas in two dogs *Veterinary Pathology* 39, 278-280.
20. Allemand (1998). Synovial sarcoma in dogs: a review and study of two patients *Source: Revue de Médecine Vétérinaire* 149, 123 -134.
21. Clements D.N., Bennet D., Philbey A.W. et al (2005). Arthrographic diagnosis of shoulder joint masses in two dogs. *Veterinary record* 156, 254-255.
22. Collard (2005). A case of synoviosarcoma in a dog. *Le Point veterinaire* 36:261, 66-69.

23. Oyamada T., Otsuka H., Kohiruimaki M., Ohta J., Yoshikawa H. (2004). Well-differentiated biphasic synovial sarcoma in the atlanto-occipital joint of a Holstein cow. *Veterinary Pathology* 41, 687-691.
24. Van der Horst H, Van der Hage M, Wolvekamp P, Lumeij J.T. (1996). Synovial cell sarcoma in a sulphur-crested cockatoo (*Cacatua galerita*). *Avian Pathology* 25, 179-186.
25. Lloyd M.H., Wood C.M. (1996). Synovial sarcoma in a ferret. *Veterinary Record* 139, 627-628.
26. Cracknell J.M., McCort R.J., Benigni L. et al (2009). Synovial cell sarcoma in a captive maned wolf (*Chrysocyon brachyurus*) *Veterinary Record* 164, 501-502.
27. Tremblay C., Girard C., Dubreuil P., Desrochers A., Lanevski A. (2000). Synovial sarcoma in a Ayrshire Heifer. *Veterinary Pathology* 37, 357-359.
28. Armbrust, Laura J., Biller, David S., Bamford, Aubrey et al (2012). Comparison of three-view thoracic radiography and computed tomography for detection of pulmonary nodules in dogs with neoplasia. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 240, 1088-1094.
29. Stockhaus C. et al (2003). The value of cytology in the diagnosis of soft tissue sarcoma in the dog and cat. *Tierärztliche Praxis* 31, 148-153.
30. Baba AI, Cătoi C. (2007). *Comparative Oncology*. Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy. Internet reference: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9549/>
31. Machen SK et al. (1998). Utility of cytokeratin subsets for distinguishing poorly differentiated synovial sarcoma from peripheral neuroectodermal tumor. *Histopathology* 33, 501-507
32. Mac Williams P.S., Friedrichs K.R. (2003). Laboratory evaluation and interpretation of synovial fluid. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 33, 153-178.
33. Bellah (1986). Nonweightbearing lameness secondary to a synovial sarcoma in a young dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 188, 730 -732.
34. Craig L.E., Krimer P.M., Cooley A.J. (2010). Canine synovial myxoma: 39 Cases. *Veterinary Pathology* 47, 931
35. Kohn B., Garner M.T., Lübke S., Schmidt M.F.G., Bennett D., Brunnberg L. (2003). Polyarthritis following vaccination in four dogs. *Veterinary Comparative Orthopaedics* 16, 6-10.
36. Lemburg A.K., Meyer-Lindenberg A., Hewicker-Trautwein M. (2004). Immunohistochemical characterization of inflammatory cell populations and adhesion molecule expression in synovial membranes from dogs with spontaneous cranial cruciate ligament rupture. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 97, 231-240.
37. Gibbons D.S. et al. (2011). Palliative radiation therapy in the treatment of canine appendicular synovial sarcoma. *American Animal Hospital Association* 47, 359-364.