

## Der Mastzelltumor des Hundes: ein Tumor mit vielen Gesichtern

Mastzellen gehören zu den Zellen des blutbildenden Systems und entstammen den Stammzellen des Knochenmarks. Der Name „Mastzelle“ bezieht sich auf die in der Zelle befindlichen Vesikel (Granula), die der Zelle ein „gemästetes“ Erscheinungsbild geben. Sie enthalten biologisch aktive Substanzen (v.a. Heparin, Histamin, Enzyme und Botenstoffe zur „Kommunikation“ mit andere Zellen). Mastzellen erfüllen physiologischerweise Funktionen bei Immun-, Allergie- und Entzündungsreaktionen.

Beim Hund gehören Tumoren der Mastzellen zu den häufigsten Neoplasien der Haut. Selten sind auch generalisierte Formen oder ein Befall innerer Organe anzutreffen. Es besteht eine ausgeprägte Rasseprädisposition für den Boxer. In eigenen Untersuchungen stellte diese Rasse 25 % aller Hunde bzw. 33 % aller Rassehunde mit Mastzelltumoren. Auch für andere „kurznasigen“ Rassen sowie für Dackel, Retriever und Sennenhunde besteht eine Rasseprädisposition. Mastzelltumoren der Haut können in allen Körperregionen auftreten, bevorzugte Lokalisationen sind in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit die Gliedmaßen (v. a. Hintergliedmaße), Rumpf, Kopf und der Bereich zwischen After und Hodensack bzw. Vulva. Vereinzelt finden sie sich auch im Bereich der Schleimhäute (Mundhöhlenschleimhaut, Bindehäute, Vorhaut- bzw. Vaginalschleimhaut). Etwa 10 % der Patienten bilden gleichzeitig mehrere Tumoren aus (primär multiples Auftreten). Es können Tiere jeden Alters betroffen sein (AltersØ 9 Jahre), und der Tumor kommt auch bei juvenilen Hunden vor. Eine Geschlechtsprädisposition besteht nicht.

Das klinische Erscheinungsbild des Tumors ist so vielfältig, dass prinzipiell jede Umfangsvermehrung der Haut oder Unterhaut ein Mastzelltumor sein kann. Neben völlig reizlosen, weichen Tumoren in der Unterhaut, die nach dem Abfühlbefund nicht von Fettgewebstumoren (Lipomen) zu unterscheiden sind, kommen auch knotige, flächig-infiltrative und geschwürig-aufgeplatzte (ulzerierende) Formen vor. Die in den Vesikeln gespeicherten Substanzen der Mastzelltumoren können eine Anzahl lokaler und systemischer Veränderungen hervorrufen.

Lokal führt ihre Freisetzung zu entzündlichen Reaktionen, Juckreiz, Blutungsneigungen und Wundheilungsstörungen. Durch die Entzündungsreaktion kann der Tumor innerhalb von Stunden an Größe zu- oder abnehmen. Als systemische Erscheinung sind v. a. Magendarm-Geschwüre von Bedeutung, die im Endstadium der Erkrankung bei über 80 % der Tiere auftreten.

Mastzellen lassen sich mittels zytologischer Schnelldiagnostik (Feinnadelaspiration) leicht diagnostizieren. Der Pathologe kann im Gewebeschnitt drei Differenzierungsgrade unterscheiden. Die Einteilung in Tumorgrade ist von großer Bedeutung für die Prognose des Patienten. Gut differenzierte Tumore (Grad 1) sind gering invasiv und besitzen eine niedrige Metastasierungsrate, so dass in vielen Fällen eine Heilung des Patienten möglich ist. Tumoren vom Grad 3 wachsen dagegen sehr aggressiv und breiten sich rasch im Körper aus. Tumoren vom Grad 2 zeigen ein sehr unberechenbares Verhalten. Bei Tumoren vom Grad 2 kann der Pathologe noch weitere Untersuchungen durchführen, um deren Aggressionsgrad abzuschätzen.

Nach der Diagnose eines Mastzelltumors ist zur Bestimmung des Erkrankungsstadiums die Größe und Verschieblichkeit des Primärtumors, Veränderungen regionärer Lymphknoten und das Auftreten systemischer Syndrome zu beurteilen. Mastzelltumoren zeichnen sich durch ein unberechenbares Wachstumsverhalten aus und sind grundsätzlich als bösartig anzusehen. Tumoren aller Grade können lange Zeit klein und reizlos bleiben oder konstantes oder gar explosionsartiges Wachstum aufweisen. Sie zeigen vor allem ein lokal invasives Verhalten und können über die Lymphbahnen in den für den Tumorbereich zuständigen (tributären) Lymphknoten metastasieren. Weitere Metastaseorgane sind Leber, Milz und Knochenmark, Lungenmetastasen kommen hingegen so gut wie nie vor.

Die Metastasierungsrate wird je nach Studie unterschiedlich angegeben. Für gut differenzierte Formen (Grad 1) wird eine Metastasierungsrate von unter 10 % angenommen. Für Grad 3 Tumoren ist eine Metastasierung in über 50 % der Fälle zu erwarten. In der folgenden Aufstellung

sind die vom Autor empfohlenen Schritte zur Abklärung einer Metastasierung zusammengefasst.

#### **Empfohlene diagnostische Schritte**

- Tumorgrad 1 und 2; < 2 cm Durchmesser:
  - Klinische Untersuchung Lymphknoten, bei Vergrößerung Aspiration
  - Blutbild
- Tumorgrad 1 und 2; > 2 cm Durchmesser; alle Tumorrezidive (ohne Metastase)
  - Lymphknotenaspirat (falls zugänglich bzw. tastbar)
  - Blutbild
  - Kotuntersuchung (okkultes Blut)
  - (Knochenmarkuntersuchung ?)
- Tumor Grad 3; primär multiple Tumoren; alle Tumoren mit Metastasen
  - Lymphknotenaspirat (falls zugänglich bzw. tastbar)
  - Blutbild
  - Kotuntersuchung (okkultes Blut)
  - Knochenmarkuntersuchung
  - Ultraschall des Bauchraums mit Feinnadelaspiration von Milz und Leber

Für operable Mastzelltumoren stellt die Chirurgie die Therapie der Wahl dar. Zusätzlich (adjuvant) kommen je nach Resezierbarkeit und Erkrankungsstadium des Tumors eine Bestrahlungstherapie, eine systemische Chemotherapie oder eine Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren zum Einsatz.

Für Tumoren des Stadium I ist die chirurgische Resektion in der Regel kurativ. Da Mastzelltumoren invasiv sind, d.h. nicht sichtbar und nicht fühlbar ins umliegende Gewebe einwachsen und somit in der Tumorperipherie nur eine scheinbare Tumorkapsel (Pseudokapsel) besteht, stellt das einfache „Herausschälen“ des Tumors entlang dieser Pseudokapsel (marginale Resektion) keine adäquate Resektion dar. Die Empfehlungen zum Sicherheitsabstand richten sich nach Grad und Größe des Tumors. Bei Mastzelltumoren vom Grad 1 unter 3 cm Durchmesser entspricht der seitliche Sicherheitsabstand dem Tumordurchmesser (d.h. ein 1 cm im Durchmesser großer Mastzelltumor Grad 1 ist mit 1 cm seitlichem Sicherheitsabstand adäquat reseziert). Bei einem Tumor > 3 cm Durchmesser ist ein Sicherheitsabstand von ca. 2-3 cm vom palpablen Tumorrand einzuhalten. Bei höheren Tumorgraden ist für kurativ geplante Eingriffe auch bei kleinen Tumoren ein Sicherheitsabstand von 3 cm zu

empfehlen. Hierbei wird stets die den Tumor bedeckende Haut komplett mit dem Tumor reseziert. Wichtig bei allen Tumorgraden ist, dass auch bei klinisch verschieblichen Tumoren der tiefe Tumorrand mit ausreichendem Sicherheitsabstand exzidiert wird, was durch eine Resektion der Faszie bzw. der oberflächlichen Anteile der Muskulatur erreicht wird (subfaszielle Resektion). Stets sollten Tumorbettbiopsien zur Überprüfung einer kompletten Resektion entnommen und histologisch untersucht werden. Sind am Rand des entnommenen Gewebes oder im Tumorbett noch Tumorzellen nachzuweisen, ist eine radikale Nachoperation oder eine Bestrahlungstherapie angezeigt.

Nach „unsauberer“ Resektion sowie bei Patienten mit Metastase im tributären Lymphknoten (Stadium II) stellt eine adjuvante Bestrahlung die Therapie der Wahl dar. Sie ist ebenso anwendbar bei makroskopischen Tumoren zur präoperativen (neo-adjuvanten) Reduzierung der Tumorgöße bzw. bei Hunden mit inoperablen Tumoren. Bei kurativer Bestrahlung mikroskopischer Tumorreste von Grad 1 und 2 Mastzelltumoren ist der Patient in der Regel als geheilt anzusehen. Einer neueren Verlaufsuntersuchung bei 37 Hunden mit Grad 2 Mastzelltumoren zufolge, waren 93% aller Hunde drei Jahre nach der Bestrahlungstherapie noch ohne Rezidiv. Hunde mit inkomplett resezierten Grad 3 Mastzelltumoren hatten bei Bestrahlung eine Remissionsrate von 65%; 71% der Patienten überlebte länger als 1 Jahr. Verbleiben nach einer Operation makroskopische Tumorreste oder ist der Tumor gänzlich inoperabel, kann die Bestrahlung ebenfalls eingesetzt werden. Eine tägliche Bestrahlung ist effektiver als ein Behandlungsprotokoll mit 3 Fraktionen pro Woche.

Eine Chemotherapie ist sinnvoll bei Patienten mit Mastzelltumoren Grad 3, sowie bei allen multipel auftretenden (> 5 simultan auftretende Lokalisationen), bei über den Lymphknoten hinaus metastasierten und bei nicht resezierbaren Tumoren. Ebenso kann sie eingesetzt werden, wenn bei Patienten mit mikroskopischen Tumorresten keine Bestrahlung durchgeführt werden kann. Die systemische oder lokale Applikation von Kortison wird seit langem alleine oder als Bestandteil einer Chemotherapie empfohlen, da dieses einen direkten wachstumshemmenden Effekt auf die Mastzellen hat. Dennoch ist sein

Einsatz nicht unumstritten. Die gegenwärtig am häufigsten angewandte Chemotherapie besteht aus Vinblastin, Cyclophosphamid und Prednison. Der Erfolg ist variabel, gelegentlich gibt es auch Langzeitremissionen.

Ca. 15-50% aller Hunde Mastzelltumoren weisen eine Mutation eines für die Proliferation der Mastzellen wichtigen Membranrezeptors auf (Stammzellfaktorrezeptor, KIT). Diese Mutation führt zu einer dauerhaften Aktivierung des Rezeptors und somit zu einer autonomen Wachstumsstimulation der Tumoren. Die Tyrosinkinase-Inhibitoren Masitinib und Toseranib sind Medikamente zur selektiven Blockade dieses Rezeptors. Sie sind neuerdings für die Behandlung von Mastzelltumoren beim Tier zugelassen und eignen sich in erster Linie als Zusatztherapie bei höhergradigen Mastzelltumoren in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (inkomplett reseziert, inoperabel, metastasiert oder primär multipel). In einer größeren Studie wurden über 200 Hunde mit rezidierten oder inoperablen Grad 2 und Grad 3 Mastzelltumoren mit Mastinib behandelt. Hierbei zeigten die mit Masitinib behandelten Hunde eine signifikant verlängerte Tumorremissionszeit im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Tieren. In einer anderen Studie bei 145 Hunden mit rezidierten Mastzelltumoren zeigten 62 Patienten (43%) nach Gabe von Toseranib eine Remission (21 komplett, 41 partiell), die mediane Zeit bis zur Tumorprogression lag bei ca. 18 Wochen.

Die Prognose bei Mastzelltumoren hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Sowohl das klinische Stadium als auch der Grad der Neoplasie sind von prognostischer Signifikanz. Hunde im Stadium I und solche mit gut differenzierten Tumoren (Grad 1) haben die beste Prognose, undifferenzierte Tumoren, höhere Stadien und das Auftreten systemischer Symptome sind prognos-

tisch negativ zu beurteilen. Eine Einbeziehung des Knochenmarks und/oder der Leber und Milz (Stadium IV) ist stets mit einer schlechten Prognose behaftet.

Hunde mit multiplen Mastzelltumoren werden nach der WHO als Stadium III eingestuft, was umstritten ist, da trotz des höheren Stadiums nicht immer von einer schlechteren Prognose auszugehen ist.

Da besonders die Grad 2 Mastzelltumoren für ihr unberechenbares Verhalten bekannt sind, werden zunehmend weitere diagnostische Hilfsmittel eingesetzt, um deren malignes Potential zu prognostizieren und die Notwendigkeit zusätzlicher Therapie abzuschätzen. Ein erhöhter mitotischer Index (MI) erwies sich hierbei in verschiedenen Studien als guter prognostischer Marker und war stets mit einer schlechteren Prognose assoziiert. In einer neueren Studie lag die mediane Überlebenszeit bei Grad 2 Tumoren mit einem MI < 5 bei 70 Monaten, während Tumoren mit einem MI > 5 median nur 5 Monate überlebten; Hunde mit Grad 3 Tumoren und MI > 5 überlebten im Median sogar nur 2 Monate. Der Nachweis einer abnormen c-KIT Expression als Hinweis auf eine Mutation des Stammzellfaktorrezeptors ist von prognostischer Aussagekraft hinsichtlich Lokalrezidiv, Metastasierung und Überlebenszeit. Auch die Lokalisation des Tumors ist von Relevanz: Mastzelltumoren der Schleimhäute, der mukokutanen Übergänge, des Inguinalbereichs und der Zehen (Nagelfalz) haben eine schlechtere Prognose. In der Literatur wird für Boxer eine Tendenz zu Tumoren mit besserer Differenzierung (und damit besserer Prognose) angegeben.



Dr. Martin Kessler  
[www.tierklinik-hofheim.de](http://www.tierklinik-hofheim.de)