

# Chemotherapie beim Hund – wann ist sie sinnvoll?

## Studienergebnisse zur Behandlung des malignen Lymphoms und Mastzelltumors

D. Krastel

Klinik für Kleintiere (Direktor: Prof. Dr. G. Oechtering), Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

### Einleitung

Die Therapie von Tumorerkrankungen gewinnt in der Kleintiermedizin zunehmend an Bedeutung. Eine wichtige Behandlungsmodalität stellt dabei die Chemotherapie dar. Bei dieser lassen sich verschiedene Anwendungsformen unterscheiden. Als alleinige Therapie findet sie vor allem bei systemischen hämatopoetischen Tumorerkrankungen wie beim malignen Lymphom oder beim multiplen Myelom Anwendung, aber beispielsweise auch bei disseminierten Mastzelltumoren, für die eine andere Therapieform nicht (mehr) infrage kommt.

Bei einer Reihe von Tumoren sollte die Chemotherapie adjuvant, das heißt nachfolgend zu einer primären Therapie (Chirurgie oder Radiotherapie) angewendet werden. Dies ist bei lokalisierten Tumoren mit erhöhter Metastasierungstendenz indiziert. Beispiele hierfür sind Hämangiosarkome, Osteosarkome und Mastzelltumoren von Grad II-III. Dagegen stellt das kanine maligne Melanom (CMM) einen aggressiven Tumor dar, dessen ausgeprägte Metastasierungseigenschaft sich durch eine konventionelle Chemotherapie nur wenig beeinflussen lässt. In den USA liegt jedoch für das CMM mittlerweile die vorläufige Zulassung für eine xenogene DNA-Vakzine vor und die bisherigen Ergebnisse scheinen vielversprechend zu sein.

### Malignes Lymphom

Die Bedeutung der Chemotherapie beim malignen Lymphom des Hundes ist allgemein und mittlerweile auch bei vielen Besitzern bekannt. Aufgrund der Vielzahl der in der Vergangenheit publizierten Behandlungsregime besteht jedoch zum Teil Unsicherheit bei der Wahl eines geeigneten Protokolls, und auch die Entscheidung, welcher Patient von einer solchen Therapie profitiert, erscheint nicht immer einfach.

### Welcher Patient profitiert von einer Chemotherapie?

Mittlerweile wurden einige Faktoren untersucht, die die Prognose eines Hundes mit malignem Lymphom beeinflussen und daher bei der Aufklärung der Besitzer hilfreich sein können.

Die prognostische Bedeutung der Immunphänotypisierung in T- und B-Zell-Lymphome ist schon länger bekannt. Bei beiden Gruppen gibt es jedoch Ausnahmen von der allgemeinen Regel, dass T-Zell-Lymphome mit einer schlechteren Prognose behaftet sind. Fournel-Fleury et al. (3) beschrieben zwei morphologische Subtypen der B-Zell- und vier der T-Zell-Lymphome, die in einer Untersuchung von Ponce et al. (17) mit der Überlebenszeit der Tiere nach Therapie korreliert wurden. Hierbei wiesen Patienten mit einem bestimmten T-Zell-Subtyp die längste mediane Überlebenszeit (21 Monate) auf, während Hunde mit B-Zell-Lymphom vom Burkitt-Typ nicht auf die Therapie ansprachen und median 15 Tage überlebten. Eine Überprüfung dieser Studienergebnisse anhand größerer Fallzahlen erscheint sinnvoll. Wird jedoch eine Therapieentscheidung anhand des histologischen Befundes getroffen, sollte neben der Immunphänotypisierung eine Einteilung in die entsprechenden morphologischen Subtypen erfolgen.

Eine Immunphänotypisierung kann in weiterer Hinsicht hilfreich sein. Die Differenzierung einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) von einem malignen Lymphom mit Knochenmarkbeteiligung (WHO-Stadium V) ist anhand von klinischen und morphologischen Kriterien zum Teil schwierig bis unmöglich. Im Fall einer ALL sind die Tumorzellen oftmals CD34-positiv, die Prognose dieser Patienten ist praktisch infaust und von einer Therapie wird im Allgemeinen abgeraten. Für Patienten mit malignem Lymphom im Stadium V (d. h. leukämisch, aber CD34-negativ) konnten Marconato et al. (11) hingegen zeigen, dass sich durch Zugabe von Cytosin-Arabinosid (Ara-C) zu einem herkömmlichen Therapieprotokoll aus L-Asparaginase (L-Aspa), Vincristin, Doxorubicin und Cyclophosphamid die Überlebenszeit signifikant verlängerte (median 243 Tage mit Ara-C, 72 Tage ohne Ara-C).

Bezüglich hämatologischer Veränderungen erwies sich in zwei Studien das Vorliegen einer Anämie zum Zeitpunkt der Diagnose als negativer prognostischer Faktor für die Überlebenszeit (1, 12).

Der subjektive Eindruck, dass Hunde mit gastrointestinalem Lymphom schlechter auf eine Chemotherapie ansprechen, konnte in der aktuellen prospektiven Studie von Rassnick et al. (18) bestätigt werden. Achtzehn Hunde mit primärem gastrointestinalem

Tierärztl Prax 2010; 38 (Suppl 1): S33–S36

#### Korrespondenzadresse

Dorothee Krastel  
Klinik für Kleintiere  
der Universität Leipzig  
An den Tierkliniken 23  
04103 Leipzig  
E-Mail: Krastel@kleintierklinik.uni-leipzig.de

Lymphom oder multizentrischem Lymphom mit gastrointestinaler Beteiligung wurden mit einem konventionellen Chemotherapieprotokoll (VELCAP-SC) behandelt. Nur bei 56% der Hunde kam es zur Remission. Die mediane Überlebenszeit lag bei 77 Tagen. Eine Diarrhö als initiales klinisches Symptom stellte sich als negativer prognostischer Faktor heraus. Hunde ohne Diarrhö wiesen eine mediane Überlebenszeit von 700 Tagen auf.

Auch bei Patienten mit einem kutanen epitheliotropen Lymphom stellt sich die Frage nach Möglichkeiten und Grenzen der Therapie. Hier kamen in der Vergangenheit verschiedene Wirkstoffe zum Einsatz (z. B. Retinoide, Cyclosporin, essenzielle Fettsäuren, L-Aspa, Doxorubicin), doch die Remissionsraten lagen meist deutlich unter 50% und die Remission war nur von kurzer Dauer. In zwei retrospektiven Studien wurde die Wirkung des Zytostatikums Lomustin (CCNU) beim epitheliotropen Lymphom des Hundes untersucht (19, 23). Die Remissionsraten betragen 78% und 83%, wengleich die Remission nur 106 bzw. 94 Tage anhielt. Aufgrund der hohen Remissionsraten erscheint es jedoch sinnvoll, Lomustin in die Therapie des epitheliotropen Lymphoms mit einzubeziehen.

### Welches Protokoll?

Nach allgemeiner Auffassung lassen sich mit Doxorubicin enthaltenden Protokollen längere Remissionszeiten erzielen als mit solchen ohne Doxorubicin. Hosoya et al. (6) verglichen retrospektiv die Behandlungsergebnisse nach einer Therapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon mit den Ergebnissen nach Zusatz von Doxorubicin zu den genannten Zytostatika und konnten eine signifikant längere Remissionsdauer für die letztgenannte Therapiegruppe nachweisen.

Meist werden Kombinations-Chemotherapieprotokolle (die in der Regel Vincristin, L-Aspa, Cyclophosphamid und Doxorubicin enthalten) gegenüber Monotherapien (in der Regel alleinige Anwendung von Doxorubicin) bevorzugt. Der Grund hierfür liegt in der Überlegung, dass das Auftreten von Medikamentenresistenzen bei der Anwendung von Zytostatika mit verschiedenen Wirkungsmechanismen verzögert werden kann.

MacDonald et al. (9) verglichen die Behandlungsergebnisse eines identischen Kombinations-Chemotherapieprotokolls mit und ohne L-Aspa. Remissionsrate, -dauer und mediane Überlebenszeiten der beiden Gruppen unterschieden sich nicht. Es könnte daher sinnvoll sein, die vergleichsweise teure L-Aspa nur in Rescue-Protokollen einzusetzen.

Ursprünglich wurden Protokolle angewendet, die eine so genannte Induktions- und eine therapeutisch weniger intensive Erhaltungsphase beinhalteten und daher mit langen Behandlungszeiträumen verbunden waren (z. B. VELCAP-L: 75 Wochen, Madison-Wisconsin: 135 Wochen). Mittlerweile wurden auch Behandlungsprotokolle publiziert, die nur aus einer 12- bis 15-wöchigen Induktionsphase ohne weitere Erhaltungstherapie bestehen, und dennoch mit vergleichbaren Remissionszeiten einhergehen. Für die Besitzer erscheinen diese Protokolle aufgrund des geringeren Aufwands und der niedrigeren Kosten oftmals attraktiver.

Trotz der vielen Bemühungen ist es in der Vergangenheit nur selten gelungen, durch Therapie eines malignen Lymphoms eine mediane Überlebenszeit von deutlich mehr als einem Jahr zu erreichen. In einer retrospektiven Analyse von Vaughan et al. (21) fiel auf, dass Hunde, die während der Therapie eine signifikante Neutropenie entwickeln, längere erste Remissionszeiten aufweisen. In der Humanmedizin sind bei der Therapie von Leukämien oder Non-Hodgkin-Lymphomen individuelle Dosisescalationen üblich. Aufgrund dieser Tatsachen wird die individuelle Dosisescalation in Abhängigkeit von der Neutrophilenzahl mittlerweile auch in der Veterinärmedizin untersucht. Beispielsweise läuft dazu momentan eine Multicenter-Studie der DVG.

Eine weitere Form der Dosisintensivierung wendeten Frimberger et al. (4) im so genannten VELCAP-HDC-Protokoll an: Im Anschluss an ein übliches Induktionsprotokoll wurde in Woche 12 Cyclophosphamid in einer bis zu 2,5-fachen Menge der normalen Dosierung verabreicht, gefolgt von einer autologen Knochenmarktransfusion. Das beschriebene Protokoll führte zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen, erzielte jedoch eine deutliche Verbesserung der Remissionsdauer und der insgesamten Überlebenszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne nennenswerte Dosisintensivierung. Die Tiere, die in Woche 12 eine Cyclophosphamiddosis von 500 mg/m<sup>2</sup> erhielten, erreichten eine mediane Überlebenszeit von 138 Wochen. Dieser Therapieansatz erscheint daher sehr vielversprechend.

## Mastzelltumoren

Mastzelltumoren gehören zu den häufigsten malignen Tumoren des Hundes. Meist treten sie in der Haut oder Unterhaut auf, können aber auch verschiedene innere Organe betreffen. Sie zeichnen sich durch ein sehr variables biologisches Verhalten aus, von nahezu benignen (Mastzelltumor Grad I) bis hin zu extrem aggressiven Neoplasien mit ausgeprägter Metastierungstendenz (Mastzelltumor Grad III).

### Welcher Patient profitiert von einer Chemotherapie?

Die Therapie für Patienten mit Mastzelltumoren sollte nach Möglichkeit individuell an das jeweilige biologische Verhalten des Tumors angepasst werden. Anamnestiche Daten zur Wachstumsgeschwindigkeit sind hier ebenso wichtig wie ein klinisches Staging, um eine eventuell bereits stattgefundene Metastasierung (vorrangig in regionäre Lymphknoten und abdominale Organe, seltener in die Lunge) zu diagnostizieren. Mastzelltumoren lassen sich in der Regel gut zytologisch diagnostizieren, die Einteilung in Grad I-III erfolgt jedoch am histologischen Schnitt. Diese Einteilung ist von prognostischer Relevanz, da Hunde 4 Jahre nach chirurgischer Entfernung eines Mastzelltumors Grad I eine Überlebensrate von 93% zeigten, während die Rate nach Entfernung von Grad-II- und Grad-III-Tumoren nur noch bei 44% bzw. 6% lag (16). In einer aktuelleren Studie betrug die 1-Jahres-Über-

lebensrate für Mastzelltumoren von Grad I, II und III 100, 92 bzw. 46% (13).

Die Gradeinteilung nach Patnaik ist jedoch durchaus fehleranfällig (14, 15). Außerdem zeichnet sich die große Gruppe der Grad-II-Tumoren nach wie vor durch ein sehr heterogenes biologisches Verhalten aus. Während ein Großteil dieser Patienten nach weiträumiger chirurgischer Entfernung und ohne adjuvante Therapie eine hervorragende Prognose hat, kommt es bei einem kleineren Teil der Patienten nach alleiniger chirurgischer Exzision frühzeitig zu einer Metastasierung und/oder Rezidivierung. Als weitere prognostische Parameter wurden daher die Proliferationsmarker PCNA, Ki67 und AgNOR untersucht. Als hilfreich bezüglich einer Therapieentscheidung hat sich dabei die Bestimmung von Ki67 herausgestellt. Ki67 ist ein Kernprotein, das von sich teilenden Zellen exprimiert wird und somit zur Bestimmung des Proliferationsindex herangezogen werden kann. Bei Patienten mit MCT Grad II und einem Ki67-Score von über 1,8 verkürzt sich die Überlebenszeit nach alleiniger chirurgischer Therapie signifikant (20), sodass für diese Patienten eine adjuvante Chemotherapie sinnvoll erscheint. Maglenon et al. (10) konnten diese Ergebnisse an einer größeren Fallzahl bestätigen. In ihrer Studie lagen die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebenszeiten von Hunden mit einem Ki67-Score von < 1,8 bei über 90%, die von Patienten mit einem Score von > 1,8 dagegen bei 50, 46 bzw. 33%.

Weiterhin scheint der Tyrosinkinase-Rezeptor (KIT) an der Zellmembran von Mastzellen für die Therapie und Prognose von Mastzelltumoren von Bedeutung zu sein. Dieser Rezeptor ist an der Regulation von Wachstum, Differenzierung und Aktivierung der Mastzellen beteiligt. Es hat sich gezeigt, dass bei bis zu 30% der Mastzelltumoren eine Mutation im Bereich dieses Rezeptors vorliegt, die zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung desselben führt. Das Vorliegen dieser Mutation ist mit einem höhergradigen Tumor (MCT Grad II und III) (24) und mit einer schlechteren Prognose verbunden. Ferner gibt es erste Hinweise darauf, dass Patienten mit KIT-Mutation nach Operation und adjuvanter Chemotherapie längere krankheitsfreie Intervalle aufweisen als nach alleiniger Operation, doch waren diese Daten aufgrund kleiner Patientenzahlen noch nicht statistisch belastbar (22). In der gleichen Studie zeigte sich eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls von Patienten mit MCT Grad III, wenn diese postoperativ eine Chemotherapie erhielten (1 Monat vs. 7 Monate).

## Welche Wirkstoffe?

Mastzelltumoren zeigen eine moderate Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika. Verschiedene Zytostatika kamen bisher zum Einsatz. Allein oder in Kombination wurden die Vincaalkaloide (Vincristin, Vinblastin), Chlorambucil, Cyclophosphamid, Hydroxyurea und Lomustin angewendet. Oft erfolgte auch eine Kombination mit Prednisolon. Die Remissionsraten waren unterschiedlich und lagen nach alleiniger Prednisolontherapie bei 20%, nach Kombination von Vinblastin und Prednisolon bei 47% und nach Anwendung von Lomustin bei 42%. Die alleinige Anwen-

dung von Vinblastin führte zu Remissionsraten zwischen 12% und 27%. Zu den bisher besten Ergebnissen führte eine Kombination aus Lomustin und Vinblastin mit einer Remissionsrate von 57% und einem progressionsfreien Intervall von 30 (makroskopische Tumoren) und 35 Wochen (mikroskopische Tumoren) (2).

Eine für die Veterinärmedizin noch neue Wirkstoffgruppe bei der Behandlung von Tumorerkrankungen sind die so genannten Tyrosinkinaseinhibitoren. In einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie wurde der Wirkstoff Toceranib an 145 Hunden mit MCT Grad II und III getestet (8). Die Remissionsrate lag bei 42,8%, wobei Hunde mit KIT-Mutation eine höhere Remissionsrate aufwiesen. Masitinib wurde bei 200 Hunden mit nicht resezierbaren oder rezidivierten MCT Grad II und III eingesetzt (randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie) (5). Hier unterschied sich die Remissionsrate zwischen Plazebo- und Masitinib-Gruppe nicht, doch zeigten Patienten der Masitinib-Gruppe eine signifikant längere progressionsfreie Zeit (75 vs. 118 Tage). Dieser Effekt war stärker, wenn Masitinib als First-line-Therapie eingesetzt wurde (75 vs. 253 Tage).

Isotani (7) untersuchten die Wirkung des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinibmesylat bei 21 Hunden mit makroskopischen Mastzelltumoren. Bei 48% der Patienten trat innerhalb von 14 Tagen eine partielle oder komplette Remission ein. Die Remissionsrate von Hunden mit KIT-Mutation lag bei 100% (n = 5). Insgesamt lässt sich eine gewisse biologische Wirksamkeit der Tyrosinkinaseinhibitoren bei kaninen MCT nachweisen. Die Ergebnisse weiterer Studien zum optimalen Einsatz dieser Wirkstoffe, auch in multimodalen Therapieansätzen, bleiben abzuwarten. In der EU ist seit November 2008 Masitinib bei Hunden zur Behandlung inoperabler Mastzelltumoren von Grad II und III mit nachgewiesener KIT-Mutation zugelassen (Masivet®). Seit September 2009 ist EU-weit außerdem Toceranib (Palladia®) bei Hunden zur Behandlung inoperabler oder rezidivierter MCT von Grad II und III zugelassen.

## Literatur

1. Abbo AH, Lucroy MD. Assessment of anemia as an independent predictor of response to chemotherapy and survival in dogs with lymphoma: 96 cases (1993–2006). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 1836–1842.
2. Cooper M, Tsai X, Bennett P. Combination CCNU and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumours: 57 cases. *Vet Comp Oncol* 2009; 7: 196–206.
3. Fournel-Fleury C, Magnol JP, Bricaire P, Marchal T, Chabanne L, Delverdier A et al. Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. *J Comp Pathol* 1997; 117: 35–59.
4. Frimberger AE, Moore AS, Rassnick KM, Cotter SM, O'Sullivan JL, Quesenberry PJ. A combination chemotherapy protocol with dose intensification and autologous bone marrow transplant (VELCAP-HDC) for canine lymphoma. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 355–364.
5. Hahn KA, Ogilvie G, Rusk T, Devauchelle P, Leblanc A, Legendre A et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1301–1309.
6. Hosoya K, Kisseberth WC, Lord LK, Alvarez FJ, Lara-Garcia A, Kosarek CE et al. Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1355–1363.

7. Isotani M, Ishida N, Tominaga M, Tamura K, Yagihara H, Ochi S et al. Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 985–988.
8. London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, Boucher JF, Rusk AW, Rosenberg MP et al. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3856–3865.
9. MacDonald VS, Thamm DH, Kurzman ID, Turek MM, Vail DM. Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma? *J Vet Intern Med* 2005; 19: 732–736.
10. Maglennon GA, Murphy S, Adams V, Miller J, Smith K, Blunden A et al. Association of Ki67 index with prognosis for intermediate-grade canine cutaneous mast cell tumours. *Vet Comp Oncol* 2008; 6: 268–274.
11. Marconato L, Bonfanti U, Stefanello D, Lorenzo MR, Romanelli G, Comazzi S et al. Cytosine arabinoside in addition to VCAA-based protocols for the treatment of canine lymphoma with bone marrow involvement: does it make the difference? *Vet Comp Oncol* 2008; 6: 80–89.
12. Miller AG, Morley PS, Rao S, Avery AC, Lana SE, Olver CS. Anemia is associated with decreased survival time in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 116–122.
13. Murphy S, Sparkes AH, Smith KC, Blunden AS, Brearley MJ. Relationships between the histological grade of cutaneous mast cell tumours in dogs, their survival and the efficacy of surgical resection. *Vet Rec* 2004; 154: 743–746.
14. Northrup NC, Harmon BG, Gieger TL, Brown CA, Carmichael KP, Garcia A et al. Variation among pathologists in histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors. *J Vet Diagn Invest* 2005; 17: 245–248.
15. Northrup NC, Howerth EW, Harmon BG, Brown CA, Carmichael KP, Garcia AP et al. Variation among pathologists in the histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors with uniform use of a single grading reference. *J Vet Diagn Invest* 2005; 17: 561–564.
16. Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol* 1984; 21: 469–474.
17. Ponce F, Magnol JP, Ledieu D, Marchal T, Turinelli V, Chalvet-Monfray K et al. Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy. *Vet J* 2004; 167: 158–166.
18. Rassnick KM, Moore AS, Collister KE, Northrup NC, Kristal O, Chretien JD et al. Efficacy of combination chemotherapy for treatment of gastrointestinal lymphoma in dogs. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 317–322.
19. Risbon RE, de Lorimier LP, Skorupski K, Burgess KE, Bergman PJ, Carreras J et al. Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999–2004). *J Vet Intern Med* 2006; 20: 1389–1397.
20. Scase TJ, Edwards D, Miller J, Henley W, Smith K, Blunden A et al. Canine mast cell tumors: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 151–158.
21. Vaughan A, Johnson JL, Williams LE. Impact of chemotherapeutic dose intensity and hematologic toxicity on first remission duration in dogs with lymphoma treated with a chemoradiotherapy protocol. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1332–1339.
22. Webster JD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Thamm DH, Hamilton E, Kiupel M. Evaluation of prognostic markers for canine mast cell tumors treated with vinblastine and prednisone. *BMC Vet Res* 2008; 4: 32.
23. Williams LE, Rassnick KM, Power HT, Lana SE, Morrison-Collister KE, Hansen K et al. CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 136–143.
24. Zemke D, Yamini B, Yuzbasiyan-Gurkan V. Mutations in the juxtamembrane domain of c-KIT are associated with higher grade mast cell tumors in dogs. *Vet Pathol* 2002; 39: 529–535.