

# MASTZELLTUMOREN DES HUNDES

DÜRBAUM, M.

**Zusammenfassung:** Mastzelltumoren stellen eine häufige cutane Neoplasie des Hundes dar. Sie variieren stark in ihrem Erscheinungsbild, lassen sich aber relativ einfach mittels Feinnadelaspiration diagnostizieren. Therapeutisch kommen vor allem Chirurgie und Radiotherapie in betracht. Die Prognose ist vor allem abhängig von histologischem Grad und klinischem Stadium.

**Summary:** Mastcell neoplasias are common skin malignancies in dogs. Their appearance is highly variable, but they are readily diagnosed by fine-needle aspirates. Therapy is mainly performed by surgery or radiotherapy. The prognosis is mainly dependent on histological grade and clinical stage.

## MASTZELLEN – AUSSEHEN, VORKOMMEN UND FUNKTION

Mastzellen wurden erstmals von Ehrlich (1876) beschrieben und stellen sich als ca. 20-30 µm große, ovale Zellen mit ellipsoidem Kern dar. Das Zytoplasma wird durch zahlreiche basophile und metachromatische Granula charakterisiert, welche während der Zellreifung größer werden. Die Granula enthalten bioaktive Substanzen wie Histamin und Heparin. Ihre Lebensdauer beträgt einige Monate (Liebisch 1993). Beim Hund finden sich die höchsten Dichten von Mastzellen in der apikalen Mucosa des Magens, im Stratum subglandulare des Duodenums, im Stratum longitudinale und Stratum vasculosum des Uterus, in der Lamina propria der Bronchien, perikapilär im Lungeninterstitium, in der Kapsel und den Trabekeln von Lymphknoten sowie perikapilär in der Dermis der Haut (Kube 2000).

Mastzellen stellen einen Teil des Immunsystems dar. Entsprechend ihrer Proteaseaktivität (Chymase und Trypsin) teilt man sie in T-, TC- und C-Mastzellen ein. Die Unterarten der Mastzellen erfüllen unterschiedliche Funktionen. So scheinen MC<sub>TC</sub> keine immunologische Funktion zu besitzen, sondern spielen eher eine Rolle in der Angiogenese und der Remodellierung von Geweben, wohingegen die anderen Subtypen eine natürliche Funktion in der Abwehr von bakteriellen Erregern besitzen. Entsprechend einiger Autoren sind die Mastzellen am ehesten mit Abwehrgeschützen zu vergleichen, welche in den Körper eingedrungene Erreger massiv bekämpfen. Die Aktivierung von Mastzellen erfolgt durch Antigene (Bindung von IgE an Fc<sub>ε</sub>-Rezeptoren), Superoxide, Proteine des Komplementsystems, Neuropeptide und Lipoproteine. Nach ihrer Aktivierung erfolgt die Ausschüttung diverser bioaktiver Substanzen, auf welche noch später eingegangen werden soll. Pathologischerweise spielen Mastzellen eine Rolle bei allergischen Zuständen, Arteriosklerose, Lungenfibrose, multipler Sklerose, Asthma und Arthritiden (Krishnaswamy et al. 2001).

Die genaue Herkunft von Mastzellen ist nicht bekannt. Beim Menschen konnten aber als Vorläufer CD34<sup>+</sup> Zellen des Knochenmarks identifiziert werden, welche auch als Vorläufer für basophile Granulozyten dienen (Krishenbaum et al. 1991). Diese Zellen werden mittels SCF (stem cell factor) geprimed und differenzieren sich anschließend in der Peripherie (Krishnaswamy et al. 2001). Die Ausreifung ist der primäre Entwicklungsunterschied zu den aus den gleichen Vorläufern stammenden basophilen Granulozyten, welche im physiologischen Zustand nur ausgereift das Knochenmark verlassen (Galli 1990).

Wie schon erwähnt beinhalten die Granula der Mastzellen eine Reihe von bioaktiven Substanzen, welche in Tab. 1 aufgeführt sind. Die mit Sicherheit wichtigsten Mediatoren sind Histamin und Heparin, auf welche im Folgenden detaillierter eingegangen werden soll.

#### 1.) Histamin

Histamin wird schon seit langem mit akuten allergischen Reaktionen in Verbindung gebracht und war die erste mit Mastzellen assoziierte Substanz. Die erste Synthese von  $\beta$ -Imidazolethylamin gelang Windaus und Vogt (1921). Aufgrund der weiten Verbreitung in tierischem Gewebe wurde  $\beta$ -Imidazolethylamin später in Histamin (gr. Histos = Gewebe) benannt.

Histamin wird mittels einer Histamin-Decarboxylase im Golgi-Apparat der Mastzellen und basophilen Granulozyten produziert und findet sich intrazellulär an den Glucosaminoglycan-Seitenketten von Heparin oder verwandten Proteoglycanen in ionisierter Form gebunden. Im extrazellulären Raum wird Histamin schnell metabolisiert ( $t_{1/2}$  ca. 1 min.). Dies wird zu 70% durch Methylierung und 30% durch Oxidation bewerkstelligt (siehe Abb. 1). Effekte innerhalb des Körpers erzielt Histamin durch die Bindung an Histaminrezeptoren (beim Menschen  $H_1$ - $H_4$ ).

### DEFINITIONEN UND TERMINOLOGIE

Der Begriff der Neoplasie ist als ein neues, progressives und unkontrolliertes Wachstum von Gewebe definiert.

Mastzelltumoren sind neoplastische Proliferationen von Mastzellen. Man bezeichnet diesen Tumor auch synonym als histiozytisches Mastozytom, Mastozytom, malignes Mastozytom oder Mastzellsarkom. Systemische Formen der Erkrankung werden als Mastozytose oder systemische Mastozytose bezeichnet.

### INZIDENZ VON MASTZELLTUMOREN

Mastzelltumore stellen beim Hund 16-21% aller Hauttumoren und sind somit die häufigste cutane Neoplasie. Typischerweise sind Mastozytome Tumore älterer Hunde mit einem Durchschnittsalter von 9 Jahre, wurden aber bei Hunden von 3 Wochen bis 19 Jahren diagnostiziert. Insgesamt finden sich Mastzelltumore vorwiegend bei Mischlingen. Innerhalb der Rassehunde sind vor allem Boxer, Boston Terrier, Labrador Retriever, Golden Retriever, Beagle und Schnauzer disponiert. Obwohl Boxer in einer Studie von Bostok (1986) fast die Hälfte des Patientengutes ausmachten, fanden sich vorwiegend gut differenzierte Mastzelltumoren mit einer günstigeren Prognose. Bei einem 3 Wochen alten Jack Russel Terrier wurden multiple Mastzelltumore festgestellt, welche innerhalb von 27 Wochen spontan verschwanden (Davis et al. 1992). Ähnliche Spontanregressionen bei Jungtieren wurden auch bei Katzen, Schweinen und Pferden beschrieben. Insgesamt kann der Mastzelltumor bei jungen Tieren eher als hyperplastisches oder dysplastisches Syndrom, denn als eine echte Neoplasie aufgefaßt werden. Bisher konnte keine Geschlechtsdisposition nachgewiesen werden. Die Häufigkeit der verschiedenen Grade des Mastzelltumors schwankt in diversen Studien leicht (siehe Tab. 2), allerdings dominieren in allen Studien Grad 1 und 2 Tumore.

**Tab. 2** Relative Frequenz histologischer Grade nach Hottendorf und Nielson (1967), Bostok (1973) und Patnaik et al. (1984)

Studie	Hunde (n=)	Grad 3 (%)	Grad 2 (%)	Grad 1 (%)
Hottendorf	300	19	27	54
Bostok	114	39	26	34
Patnaik	83	20	43	36

Die Ursache von Mastzelltumoren ist nicht bekannt. Es kann in einigen seltenen Fällen der Zusammenhang zwischen einer chronischen Entzündung oder der Applikation von hautreizenden Substanzen hergestellt werden. Bekannt ist auch, daß das *c-kit* Protoonkogen, welches für einen Wachstumsfaktor (Kit) codiert, bei der Onkogenese eine wichtige Rolle spielt. Mutationen in *c-kit* führen zu einer permanenten Aktivierung des entsprechenden Rezeptors ohne Vorliegen eines Liganden (Ma et al. 1999). Tandemduplikationen von *c-kit* in den Exonen 11 und 12 (welche für den negativ-feedback Anteil der juxtamembranal Domäne codieren) konnten bei 40% aller Grad 3 Mastzelltumoren nachgewiesen werden (London et al. 2002). Laut dieser Studie zeigen Mastzelltumore mit *c-kit* Mutationen ein deutlich aggressiveres Verhalten.

### **PATHOLOGIE UND HISTOPATHOLOGIE DES MASTZELLTUMORS**

Es wird angenommen, daß cutane Mastzelltumoren aus den Gewebsmastzellen der Haut entstehen. Das histologische Muster von Mastzelltumoren ist hoch variabel und besitzt als histologischer Grad eine hohe prognostische Aussagekraft. Zurzeit kommen zwei Schemata zum Grading eines Mastzelltumors zur Anwendung, welche sich aber in der Bezeichnung der Graduierung exakt gegensätzlich verhalten. Daher bevorzugt der Autor eine Nomenklatur, nach gut differenziert, mittelgradig differenziert und undifferenziert. Dies verhindert eventuelle Mißverständnisse. Generell wird allerdings von deutschen Pathologen die Graduierung nach Patnaik verwendet. Die Diagnose eines anaplastischen Mastzelltumors kann extrem kompliziert sein und immunhistochemische Verfahren erforderlich machen. Mastzelltumoren sind Vimentin und  $\alpha_1$ -Antitrypsin positiv. Bei einem stark anaplastischen Tumor kann sogar der Einsatz der Elektronenmikroskopie zur Bestimmung der ultrastrukturellen Morphologie für eine definitive Diagnose erforderlich sein.

**Tab. 3** Histologische Klassifikation von caninen Mastzelltumoren nach Bostok (1973) und Patnaik et al. (1984)

<b>Grad</b>	<b>Grad nach Bostock</b>	<b>Grad nach Patnaik</b>	<b>Kennzeichen</b>
Undifferenziert	1	3	Undifferenzierte cytoplasmatische Grenzen, Unregelmäßige Kerne, hohe Mitoserate, wenig Granula
Mittelgradig differenziert	2	2	Dichte Zellhaufen mit unklaren Zytoplasmagrenzen, geringere Mitoserate, mehr Granula und geringer Kern-Plasma-Relation als bei undifferenzierten Tumoren
Gut differenziert	3	1	Klare zytoplasmatische Grenzen, große Granula mit deutlicher dunkler Färbung, keine oder kaum Mitosen, ovoide Kerne

Das Metastasepotential von Mastzelltumoren ist nicht vollständig bekannt. Der histologische Grad scheint diesbezüglich eine gewisse Aussagekraft zu besitzen. Hottendorf und Nielson (1968) sprechen von einem Metastasepotential von 96%. Dieser Wert scheint allerdings drastisch zu hoch gegriffen, da der Hauptteil der Tiere unbehandelt war und entweder an

seiner Erkrankung starb oder deswegen euthanasiert wurde. Daher steht anzunehmen, dass der Hauptteil der untersuchten Patienten an anaplastischen oder undifferenzierten Mastzelltumoren mit ungünstiger Prognose litt. Andere Studien zeigen, daß gut differenzierte Mastzelltumoren zu etwa 10% metastasieren, wohingegen undifferenzierte zu 55-96% eine systemische Ausbreitung zeigen. Der Hauptteil der Metastasen tritt zuerst in den lokalen Lymphknoten und anschließend in Leber und Milz auf. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein, wobei die Lunge aber selten betroffen ist. Im Falle einer starken systemischen Ausbreitung können entartete Mastzellen auch in Knochenmark und im peripheren Blut nachgewiesen werden.

## **PATHOPHYSIOLOGIE DES MASTZELLTUMORS**

Die Symptome eines Tumors werden oft durch direkte oder metastatische Beeinflussung bestimmter Teile des Körpers hervorgerufen. Tumoren können aber auch funktionelle oder strukturelle Veränderungen in anderen Regionen auslösen, welche nicht direkt mit der Neoplasie in Zusammenhang stehen. Diese systemischen Effekte nennt man paraneoplastische Syndrome. Ausgelöst werden diese Alterationen häufig durch die Sekretion bestimmter Moleküle, im Falle eines Mastzelltumors durch die Ausschüttung des Inhalts der oben beschriebenen Granula.

Histamin kann aufgrund der oben beschriebenen Wirkungen zu Magen-Darm-Ulzera führen. Diese finden sich bei pathologischen Untersuchungen bei 35-83 Prozent aller Patienten mit Mastzelltumoren (Fox et al. 1990, Howard et al. 1969). Fox et al. (1990) konnten bei Hunden mit Mastzelltumoren eine Erhöhung des Plasma-Histaminspiegels nachweisen, wohingegen der Gastrinspiegel erniedrigt war. Gastrin stammt aus den G-Zellen des Antrum pylori und wird aufgrund einer erhöhten Salzsäureproduktion des Magens als ein negatives Feedback freigesetzt. Die somit vermehrte Salzsäureproduktion im Magen führt in Kombination mit Gefäßschädigungen schließlich zur Entwicklung von Magengeschwüren. Eine massive Freisetzung von Histamin und anderer vasoaktiver Substanzen aus Mastzellen, z.B. im Rahmen einer Operation kann im Extremfall zu einer lebensbedrohenden hypotensiven Reaktion im Sinne eines anaphylaktoiden Geschehens führen. Gerinnungsstörungen durch eine exzessive Freisetzung von Heparin können auftreten, sind klinisch aber, außer im Falle eines chirurgischen Eingriffs, unbedeutend. Diverse proteolytische Enzyme und vasoaktive Amine aus Mastzelltumoren können zu verzögerter Wundheilung führen. Studien an Mäusen lassen vermuten, daß Histamin an H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptoren von Makrophagen bindet und dadurch die Freisetzung von fibroblastenhemmenden Faktoren bewirkt (Kenyon et al. 1983).

## **KLINIK DES MASTZELLTUMORS**

Mastzelltumore finden sich bei Hunden mit 50-60 Prozent vorwiegend an der Haut (Rothwell et al. 1987, Bostock 1973). Seltene Lokalisationen sind Conjunktiva (Johnson et al. 1988), Larynx (Crowe et al. 1986), Speicheldrüsen (Carberry et al. 1987), Mundhöhle (Patnaik et al. 1982) und Nasopharynx (Patnaik et al. 1982). Obwohl sich viele Mastzellen in der Lunge und dem Magen-Darm-Trakt finden, sind diese Orte eher selten der Ausgangspunkt eines Mastzelltumors. In der Regel finden sich vor allem solitäre Tumoren, bei 11-14 Prozent aller Patienten liegen aber multiple Umfangsvermehrungen vor (Hottendorf und Nielson 1969, Van Pelt et al. 1986, Tams und Macy 1981). Es ist ein gehäuftes Auftreten an Rumpf sowie den hinteren Anteilen des Körpers zu verzeichnen. Das Aussehen dieser Tumoren ist extrem variabel, korreliert aber laut Bostock (1973) mit dem histologischen Grad. Gut differenzierte Mastzelltumoren stellen sich in der Regel als einzelne, langsam wachsende Umfangsvermehrungen mit einem Durchmesser von 1-4cm dar und sind oft monatelang stabil. Ulzerationen finden sich selten, Haarverluste hingegen können auftreten. Undifferenzierte Mastzelltumore sind in der Regel schnell wachsend, ulzeriert und das umliegende Gewebe zeigt ebenfalls deutliche Veränderungen. In der Peripherie des primären Tumors finden sich

hierbei auch häufig Satellitenknoten. Mittelgradig differenzierte Mastzelltumoren nehmen ihre Position zwischen den beiden vorhergenannten Extremen ein. Subkutane Formen des Mastzelltumors fühlen sich fleischig und weich an, so daß sie oft als Lipom fehldiagnostiziert werden. Insgesamt sind Mastzelltumoren aber hochvariabel und können jede andere Umfangsvermehrung nachahmen. Der Autor hat schon Mastzelltumoren beobachtet, welche dem äußeren Anschein nach eher wie Melanome aussahen. Die Manipulation von Mastzelltumoren kann zu einer Freisetzung des Inhalts der Granula führen. Somit kommt es zur Bildung eines Erythems (Darier Zeichen). Ab und zu berichten die Tierbesitzer von einer sich schnell vergrößernden und dann wieder kleiner werdenden Umfangsvermehrung. Dieses Symptom sollte den Tierarzt veranlassen einen Mastzelltumor in seine Differentialdiagnosen aufzunehmen. Bei Hunden ist ein Mastzelltumor ohne Beteiligung der Haut extrem selten, aber auch schon beschrieben worden. Diese Form nennt man viscerale Form oder disseminierte Mastozytose (O'Keefe et al. 1987, Pollack et al. 1991), welche in der Regel aber Folge eines undifferenzierten Mastzelltumors der Haut ist. Es finden sich Veränderungen wie Lymphadenopathie, Splenomegalie und Hepatomegalie, teilweise mit Beteiligung des Knochenmarks und somit auch des Blutes. In diesem Zusammenhang finden sich auch maligne Körperhöhlenergüsse welche viele Mastzellen beinhalten. Andere klinische Symptome, welche durch die in den Mastzellen erhaltenen Substanzen ausgelöst werden können sind Magen- und Darmblutungen. Anzeichen hierfür ist Erbrechen (teilweise mit Blut), Anorexie, Melena und abdominaler Schmerz.

## DIAGNOSE DES MASTZELLTUMORS

Die Diagnose eines Mastzelltumors kann per Feinnadelaspiration und einer Färbung der gewonnenen Zellen mittels einer Färbung nach Romanowski oder diverser hämatologischer Schnelfärbungen (z.B. Diff-Quick) gestellt werden. Mastzellen stellen sich als runde, kleine bis mittelgroße Zellen mit stark ausgeprägter feintropfiger metachromatischer (roter) Granula dar. Ein kleiner Teil der Mastzelltumore zeigt keine deutliche Färbung der Granula, so daß eine Biopsieentnahme mit anschließender histopathologischer Untersuchung unumgänglich ist. Es soll in diesem Zusammenhang angemerkt werden, daß ein Grading des Mastzelltumors durch Zytologie nicht möglich ist und nur im Rahmen einer histopathologischen Untersuchung erfolgen kann. In Abbildung xx findet sich der vom Autor bevorzugte diagnostische und therapeutische Algorithmus für Mastzelltumoren. Dieser, auch Staging, genannte Vorgang ist für eine gezielte und auf den Patienten abgestimmte Therapie unumgänglich. In Tabelle 4 findet sich das Staging System der WHO für Mastzelltumoren.

**Tab. 4** Staging-System für Mastzelltumore der WHO (World Health Organization)

Stage	Definition
0	Ein unvollständig entfernter Tumor der Haut ohne Lymphknotenbeteiligung a. Ohne systemische Anzeichen b. Mit systemischen Anzeichen
I	Ein Tumor der Haut ohne Lymphknotenbeteiligung a. Ohne systemische Anzeichen b. Mit systemischen Anzeichen
II	Ein Tumor der Haut ohne Lymphknotenbeteiligung a. Ohne systemische Anzeichen b. Mit systemischen Anzeichen
III	Multiple Hauttumoren. Große infiltrative Tumoren mit oder ohne Lymphknotenbeteiligung a. Ohne systemische Anzeichen b. Mit systemischen Anzeichen

### **THERAPIE DES MASTZELLTUMORS**

Die Therapie eines Mastzelltumors ist abhängig vom Vorliegen eventueller negativer prognostischer Faktoren und der Stage der Erkrankung. Als beste Therapieformen haben sich die Chirurgie und die Bestrahlung herausgestellt. Im Falle von auf die Haut begrenzte Tumore bei welchen eine weiträumige Entfernung möglich ist, ist sicherlich die chirurgische Entfernung das Mittel der Wahl. Von höchster Wichtigkeit ist die Entfernung des Tumors 3cm im gesunden Gewebe. Hierbei darf nicht vergessen werden, daß auch ausreichende chirurgische Grenzen in die Tiefe eingeplant werden müssen (vgl. Abb. Xx + xx). Es ist also durchaus legitim und auch notwendig Fascien und Muskelgewebe zu entfernen. Das gesamte entfernte Gewebestück sowie Tumorbettbiopsien sollten zur pathohistologische Untersuchung geschickt werden um zu klären ob tatsächlich ausreichend im Gesunden gearbeitet wurde. Eingriffe dieser Art sollten nur von erfahrenen Chirurgen mit Kenntnissen zum biologischen Verhalten des Mastzelltumors vorgenommen werden, da die Deckung des entstandenen Defekts sehr aufwendig sein kann und Kenntnisse der plastischen Chirurgie (Einsatz von Kunstmaterialien, Schwenklappenplastiken etc.) voraussetzt. Ausreichende Überwachungsmöglichkeiten der Anästhesie (Pulsoxymetrie, Capnographie, EKG) sowie Kenntnisse dieser Überwachungstechniken und Möglichkeiten zur Bluttransfusion sollten selbstverständlich sein. Bei großen Tumoren, welche während der OP manipuliert werden ist die präoperative Gabe von Prednisolon (1 mg/kg s.c.) und Diphenhydramin (1 mg/kg s.c.) nach Ansicht des Autors indiziert. Sollten Teile des Operationsbestecks während der OP mit dem eigentlichen Tumor in Kontakt kommen sind diese als kontaminiert zu betrachten und nicht mehr zu benutzen. Gegebenenfalls sollte ein zweites Operationbesteck zur Schließung des Defektes bereitstehen. Als Fadenmaterial zum Verschluss der Wunde können langsam resorbierende (z.B. PDS) oder nicht-resorbierbare Fäden verwendet werden. Sollte die chirurgische Entfernung nicht vollständig gelingen und mikroskopische Reste zurückbleiben ist entweder eine Reexzision oder lokale Bestrahlungstherapie zu empfehlen. Der zweite chirurgische Eingriff sollte ausreichend große Grenzen um die OP-Narbe einhalten. Gleiches gilt auch fall vor der definitiven Entfernung eine Biopsie entnommen wurde – die Biopsiestelle muß in die Bemessung des zu entfernenden Gewebes mit einbezogen werden. Nicht alle unvollständig entfernten MCTs zeigen lokale Rezidive. In einer Studie von Misdorp (1987) zeigten lediglich 30% der unvollständig entfernten Mastzelltumore ein Rezidiv. Diese Zahl erscheint im Hinblick auf die persönliche Erfahrung des Autors und anderer Autoren allerdings sehr gering. Vail (1995) vermutet, daß diese extrem geringe Zahl durch eine Überinterpretation normaler cutaner Mastzellen bedingt ist.

Tumore bei welchen eine weiträumige chirurgische Entfernung aufgrund Größe oder Lage nicht in frage kommt sollte vor der Festlegung der definitiven Therapie ein Biopsie entnommen werden um den histologischen Grad zu bestimmen. Kitchel (1995) empfiehlt die perioperative intratumorale Gabe von Triamcinolon (1mg/cm Tumor) zur Reduktion der Tumorgröße um eine vollständige Resektion zu ermöglichen. Im Falle von Grad 1 oder 2 Mastzelltumoren stehen drei Optionen zur Auswahl. Die radikalste Methode ist mit Sicherheit die Amputation, falls eine Gliedmaße betroffen ist, da hierdurch mit Sicherheit ausreichende chirurgische Grenzen geschafft werden können. Bei großbrahmigen Hunden und/oder vorbestehenden orthopädischen Erkrankungen ist diese Methode allerdings problematisch oder schlicht unmöglich. Die zweite Möglichkeit besteht in der Bestrahlung des Tumors. Die zu erwartenden Ergebnisse der Radiotherapie sind in Tabelle xx dargestellt. Die dritte Option besteht in der Kombination von chirurgischer und radioonkologischer Therapie. Unabhängig von der gewählten Therapieform sollten behandelte Patienten in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden um lokale Rezidive und mögliche metastatische Erkrankungen auszuschließen. Es wird eine Kontrolle ein Monat nach der definitiven Therapie gefolgt von

Kontrollen im dreimonatigen Abstand für insgesamt 1½ Jahre und danach alle sechs Monate empfohlen. Bei diesen Untersuchungen sollte eine Kontrolle der OP oder Bestrahlungsbereiche, eine Untersuchung des Buffy Coats sowie eine Untersuchung des Abdomens mittels Ultraschall erfolgen. Sollten bei diesen Untersuchungen Unregelmäßigkeiten auffällig werden sind weitere Untersuchungen wie Lymph- und Knochenmarksaspirate, Leber- und oder Milzbiopsien durchzuführen. Undifferenzierte Tumoren sind bei weitem lassen sich in der Regel auch auf diese Arten und Weisen nur schlecht kontrollieren. Die Mehrzahl dieser Patienten entwickelt unabhängig von der lokalen Therapie nach wenigen Monaten Metastasen.

Die Therapie anaplastischer oder undifferenzierter Mastzelltumore ist für Tierarzt und Besitzer eine frustrierende Angelegenheit. Gleiches gilt auch für Patienten mit Grad 2 Mastzelltumoren und metastatischen Veränderungen. Diese Verhalten sich nach Vail (1995) wie Grad 3 Tumoren.

Effektive Chemotherapieprotokolle oder andere adjuvante Therapieformen zur Therapie metastatischer Mastzelltumoren wurden bisher nicht beschrieben. Der vielfach empfohlene Einsatz von Corticosteroiden als alleinige adjuvante Therapie (Theon et al. 1993, Bloom 1952, Asboe-Hanson 1952, Brodey et al. 1953) führt nur zu einer Verbesserung des allgemeinen Zustands, wohingegen ein direkter zytotoxischer Effekt auf tumoröse Mastzellen nicht nachgewiesen werden konnte (McGaw 1991). Andere Chemotherapeutika und Chemotherapieprotokolle, wie z.B. COP (Vincristin, Cyclophosphamid, Predison) und entsprechende Kombinationen sowie L-Asparaginase (Hardy und Old 1970), Doxorubicin (Richardson et al. 1984) oder Mitoxantron (Ogilvie et al. 1991) wurden im Rahmen disseminierter Erkrankung verwendet. Erfolge waren dabei bisher selten und hielten oft nicht lange an. Vinca-Alkaloide (Vincristin und Vinblastin) scheinen aber häufiger zu wirken als andere Zytostatika (Vail 1995), was sich auch mit der Erfahrung des Autors deckt. Gängige Protokolle sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

**Tab. 5** Chemotherapieprotokolle zur Behandlung des caninen Mastzelltumors (nach Kessler 1999 und Kitchel 1995)

Protokoll	Schema
Cortison systemisch	Prednisolon ( $60 \text{ mg/m}^2$ KOF p.o. einmal täglich für eine Wochen, dann $20\text{-}30 \text{ mg/m}^2$ KOF p.o. jeden zweiten Tag, nach 6 Monaten ausschleichen lassen). Geeignet für Stage I und II, Grad I-III Mastzelltumor bei vollständiger Exzision.
L-Asparaginase	$400 \text{ IU/kg KGW}$ oder $10000 \text{ IU/m}^2$ KOF i.m.. Vorher Diphenhydramin $1 \text{ mg/kg s.c.}$ .
CVP-Protokoll	Cyclophosphamid ( $50 \text{ mg/m}^2$ KOF p.o. jeden zweiten Tag), Vinblastin ( $2 \text{ mg/m}^2$ KOF i.v. einmal pro Woche) und Prednison ( $20 \text{ mg/m}^2$ KOF p.o. jeden zweiten Tag).
Doxorubicin	$30 \text{ mg/m}^2$ KOF i.v. alle 3 Wochen. Vorher unbedingt EKG, ggf. Herzultraschall, da Cardiotoxisch.
Chlorambucil	$6 \text{ mg/m}^2$ KOF p.o. jeden zweiten Tag alternierend mit Prednison $20 \text{ mg/m}^2$ KOF p.o.
DTIC-Protokol	Dacarbacin $200 \text{ mg/m}^2$ KOF täglich als langsame Infusion für 5 Tage.

- Medikament mit 0,9% NaCl verdünnen (Gesamtvolumen mind. 3-5 ml)
- Prämedikation mit Metoclopramid (0,2-0,4 mg/kg s.c.)
- Venenkatheter legen und sichere Lage prüfen
- Dacarbazin über 8h infundieren
- Ggf. weitere antiemetische Behandlung
- Katheter mit 2-4 mg Dexamethason spülen (Minimierung von Phlebitis und Vasculospasmus)

#### DAV-Protokoll

Nach Neiger (1999)  
Dacarbacin (200 mg/m<sup>2</sup> KOF wie oben beschrieben), Doxorubicin (30 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1), Vincristin (0,5 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 8 und 15). Wichtig: Wöchentliche Untersuchung des Blutbildes. Dieses Protokoll sollte nur bei schwerer systemischer oder lokaler Erkrankung eingesetzt werden.

---

Anmerkung zu den Chemotherapieprotokollen: Chemotherapeutika sollten nur durch im Umgang mit diesen hochtoxischen Präparaten erfahrenen Tierärzten angewandt werden. Folgende Checklist zur Anwendung von Chemotherapeutika wurde von Dickinson und Ogilvie (1995) entsprechend der Richtlinien der Oncology Nursing Society (Ringlein 1987) modifiziert.

1. Vor der Vorbereitung des Zytostatikums muss der Status des Patienten, vor allem die Laborwerte (Blutbild, Leberwerte, Nierenwerte) überprüft werden.
2. Alle sichtbaren Tumoren und Lymphknoten werden vermessen.
3. Überprüfung der Dosierung, des Applikationsweges und weiterer Angaben des Tierarztes (gilt für die Applikation durch eine Tierarzhelferin).
4. Nochmalige eigene Überprüfung der Dosierung.
5. Waschen der Hände vor und nach Umgang mit Chemotherapeutika.
6. Zubereiten des Zytostatikums unter aseptischen Bedingungen und mit entsprechender Schutzkleidung.
7. Eindeutige Kennzeichnung des zu verabreichenden Medikaments mit Name, Datum, Medikamentennamen, Dosierung und eventuell verwendetem Lösungsmittel. Bis zur Benutzung sollte das Präparat in einem verschliessbaren Beutel gelagert werden.
8. Vorbereitung der Applikation: alle benötigten Geräte, Notfallmedikamente und Material für die Entfernung verschütteten Zytostatikums bereitlegen.
9. Sowohl die Person die das Chemotherapeutikum verabreicht, als auch diejenige welche das Tier fixiert müssen entsprechende Schutzkleidung anlegen (Minimum: Handschuhe).
10. Identität des Patienten überprüfen.
11. Dosierung nochmals überprüfen.
12. Wahl des Applikationsortes.
13. Aseptische Venenpunktion durchführen.
14. Fixieren des Katheters und überprüfen des korrekten Sitzes mittels Injektion eines mindestens 12 ml Bolus steriler NaCl-Lösung in die Vene.
15. Applikation des Präparates, dabei Überwachung des Patienten.
16. Nach vollständiger Verabreichung des Präparates nochmalige Spülung mit steriler NaCl-Lösung. Entfernung des Venenkatheters und anbringen einer Bandage.



17. Alles verwendete Material wird in einen verschliessbaren Beutel gegeben und entsprechend als Sondermüll gekennzeichnet und entsorgt.  
18. Dokumentation des Vorgangs.

Alternative Therapieformen wie die Kombination von Radiotherapie und Hyperthermie (Legorreta et al. 1988), intraläsionaler Brachtherapie (Theon et al. 1993), photodynamischer Therapie (Roberts et al. 1991, Dougherty et al. 1981), intraläsionale Gabe von Glucocorticoiden (Rogers 1994), Cryotherapie und die intraläsionale Gabe von deionisiertem Wasser (Grier et al. 1990) sind bisher nicht vollständig klinisch überprüft worden. Die lokale Immunstimulation mittels *Corynebacterium parvum* zeigte keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Rezidiven (Misdorp 1987).

Zusätzlich zu den primären therapeutischen Bemühungen, sollte man auch den unterstützenden Therapien Beachtung schenken, da durch die Degranulation von Mastzellen wie schon beschrieben systemische Effekte eintreten können. Da hier vor allem Histamin eine Rolle spielt ist die Gabe eines H<sub>1</sub>-Antihistaminikums (Diphenhydramin, 2-4mg/kg p.o., zweimal täglich) und eines H<sub>2</sub>-Blockers (Cimetidin, 4mg/kg p.o., dreimal täglich oder Ranitidin, 2mg/kg p.o., zweimal täglich) eine wichtige Option in der unterstützenden Therapie. Einige Autoren empfehlen diese zusätzliche Therapie nur bei (1) systemischen Effekten durch Histaminliberation, (2) vor Manipulation des Tumors, vor allem im Falle eines chirurgischen Eingriffs und (3) Behandlungen, bei welchen große Teile des Tumors bestehen bleiben und in situ degranulieren können (z.B. Radiotherapie, Chemotherapie) (Vail, 1995). In Fällen von klinisch manifesten Magen-Darm-Ulzera ist die Gabe von Sucralfat (0,5-1g p.o., dreimal täglich) oder Misoprostol (3mg/kg p.o., dreimal täglich) indiziert. Zur Antagonisierung der Heparinwirkung, d.h. zur Kontrolle intraoperativer Blutungen, empfehlen einige Autoren Protamin-Sulfat (O'Keefe, 1990).

## PROGNOSE

Die Prognose für einen Mastzelltumor kann anhand diverser, mehr oder weniger beachteter Parameter gestellt werden (vgl. Tab. 7). Der histologische Grad ist sicherlich einer der wichtigsten Faktoren. Die Daten diverser Studien finden sich in Tabelle 5. Zusammenfassend zu dieser Darstellung kann gesagt werden, daß etwa 80-90% der Hunde mit Grad 1 und 50-75% der Hunde mit Grad 2 Mastozytomen eine gute Langzeitprognose haben. Hunde mit Grad 3 Mastzelltumoren sterben typischerweise 6 Monate nach der chirurgischen Entfernung, aufgrund lokalem Rezidiv oder Metastasen.

**Tab. 6** Überlebenszeiten bei Hunden mit Mastzelltumore in Abhängigkeit vom histologischen Grad (nach Bostock 1973, Bostok et al. 1989 und Patnaik et al. 1984). Angabe des Grads nach Patnaik et al. (1984)

Studie	Zahl der Hunde	Überlebende (%)	Monate nach OP	Mediane Überlebenszeit (Wochen)
Bostock (1973)				
Grad 1	39	79	7	Keine Angabe
Grad 2	30	37	7	Keine Angabe
Grad 3	45	15	7	Keine Angabe
Patnaik et al. (1984)				
Grad 1	30	83	48	Keine Angabe
Grad 2	36	44	48	Keine Angabe
Grad 3	17	6	48	Keine Angabe
Bostock et al. (1989)				

Grad 1	19	90	Keine Angabe	40
Grad 2	16	75	Keine Angabe	35
Grad 3	15	27	Keine Angabe	13

Die Verwendung einer speziellen Silberfärbung an paraffinfixierten Präparaten zur Bestimmung der sogenannten AgNORs (agyrophilic nuclear organizer regions) korreliert gut mit dem histologischen Grad. AgNORs werden als Indikatoren der Zellproliferation angesehen. Eine Studie konnte zeigen, daß die Zahl der AgNORs genauso präzise oder noch präziser als der histologische Grad oder das biologische Verhalten ist (Bostok, 1989).

Einige Untersucher denken, daß die Lokalisation des Tumors ebenfalls als prognostischer Faktor gilt. So sind Tumoren der Inguinalregion, des Nagelbetts oder der mucokutanen Übergänge mit einer schlechteren Prognose behaftet, da es sich bei diesen oft um niedrig-differenzierte Mastozytome handelt. Turrel et al. (1988) berichten über eine bessere Prognose bei der Bestrahlung von nicht vollständig entfernten Tumoren an den Gliedmaßen verglichen mit solchen am Rumpf.

Das klinische Stadium (vgl. Tab. 7) ist ebenfalls ein sehr sensitiver prognostischer Indikator (Ayl et al. 1992, Bostok 1979 und Turrel et al. 1988). Bostok (1973) gibt an, daß die Wachstumsgeschwindigkeit (Tumorvolumen dividiert durch die Zeit in Wochen über die der Tumor festgestellt wurde) ein sehr signifikanter prognostischer Faktor ist. Die im Rahmen einer Durchflusszytometrie bestimmte Ploidie der malignen Mastzellen ist laut Ayl et al. (1992) ebenfalls ein präziser prognostischer Faktor, dessen Bestimmung aber aufgrund der hohen Kosten bisher keine Rolle spielt, da eine einfache lichtmikroskopische Untersuchung noch aussagekräftiger ist. Systemische Beteiligungen (Anorexie, Magen-Darm-Ulzera etc.) gehen oft mit viszeralen Formen einher und sind mit einer schlechten Prognose behaftet. Eine Studie mit 16 Hunden zeigte eine mediane Überlebenszeit von 90 Tagen bei viszeralen Mastzelltumoren (O'Keefe et al. 1987).

**Tab. 7** Prognostische Faktoren bei Hunden mit Mastzelltumoren

<b>Faktor</b>	<b>Bedeutung</b>
Histologischer Grad	Sehr aussagekräftig. Undifferenzierte Tumoren haben extrem schlechte Prognose. Gut differenzierte Tumore können bei entsprechender Therapie geheilt werden.
Stage	Stage 0 und 1 Tumore haben bessere Prognose.
Lokalisation	Schlechtere Prognose bei MCT in Inguinal- oder Perinealregion, am Nagelbett, in der Mundhöhle und an mucokutanen Übergängen, da hier oft Grad 3 Tumore. Viscerale MCTs oder Beteiligung des Knochenmarks mit fast infauster Prognose einhergehend.
AgNOR-Zahl	Hohe AgNOR-Zahl bedeutet schlechte Prognose und korreliert gut mit histologischem Grad.
Wachstumsgeschwindigkeit	Schnell wachsende MCTs sind oft undifferenziert mit schlechter Prognose.
Rasse	Boxer haben häufig gut differenzierte Tumore.
DNA-Ploidie	Kürzere Überlebenszeit bei aneuploiden Tumoren.
Rezidiv	Rezidive gehen mit vorsichtigerer Prognose einher.
Systemische Erkrankung	Systemische Beteiligung ist häufig bei aggressiven Tumoren mit schlechter Prognose.

## ZUKÜNFTIGE BEHANDLUNGSMETHODEN

Zukünftige Therapien könnten auf der Verwendung von Kinase-Inhibitoren beruhen. Die Gabe eines Indolinon Kinase-Inhibitors (SU11654) zeigte bei malignen Zellen *in vitro* eine Apoptoseinduktion. Canine Mastzelltumore zeigen zu 30-50 Prozent eine Mutation von *c-Kit*. Die Wirksamkeit von SU11654 liegt bei Mastzelltumoren mit einer *c-Kit* bei 91%, während ohne *c-Kit* Mutation die Wirkung lediglich eine Wirksamkeit von 21% erreicht wird. (London 2002 und 2003). Es konnte sich zwar eine Verlängerung der Überlebenszeit in der mit SU11654 behandelten Gruppe aufzeigen lassen, welche aber statistisch nicht signifikant war. Eine mögliche Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in der zu geringen Anzahl von behandelten Patienten. Als Signifikant konnte aber die Verzögerung der Tumorprogression angesehen werden (London 2003). Abschließend scheint die Therapie mit SU11654 eine wichtige, allerdings noch weiter zu untersuchende Möglichkeit zur Behandlung bestimmter Mastzelltumore zu sein. Bei Menschen mit gastrointestinalen Stromatumoren finden sich ähnliche Verhältnisse, so daß diese Therapie nach gründlicher klinischer Prüfung auch dort Anwendung finden könnte.

## LITERATUR

1. Asboe-Hanson, G.: The mast cell – Cortisone action on connective tissue. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 80, 677-679. 1952.
2. Ayl, R.D., C.G. Couto und A.S. Hammer: Correlation of DNA ploidy to tumor histologic grade, clinical variables and survival in dogs with mast cell tumors. Vet. Pathol., 29. 386-390. 1992.
3. Bloom, F.: Effect of cortisone on mast cell tumors (mastocytoma) of the dog. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 88, 651-654. 1952.
4. Bostok, D.E.: The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. J. Small Anim. Pract., 14, 27-41. 1973.
5. Bostok, D.E.: Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. Br. Vet. J., 142, 161-164. 1986.
6. Bostok, D.E., J. Crocker, K. Harris und P. Smith: Nuclear organiser regions as indicators of postsurgical prognosis in canine spontaneous mast cell tumors. Br. J. Canc., 59. 915-918. 1989.
7. Brodey, R.S., J.T. McGrath und J.E. Martin: Preliminary observation on the use of cortisone in canine mast cell tumors. J. Am. Vet. Med. Assoc., 155, 391-394. 1953.
8. Carberry, C.A., J.A. Flanders, W.I. Anderson und H.J. Harvey: Mast cell tumor in the mandibular salivary gland in a dog. Cornell Vet., 77, 362-366. 1987.
9. Crowe, D.T., M.A. Goodwin und C.E. Greene: Total laryngectomy for a laryngeal mast cell tumor in a dog. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 22, 809-816. 1986.
10. Davis, B.J., R. Page, P.L. Sannes und D.J. Meuten: Cutaneous mastocytosis in a dog. Vet. Pathol., 29. 363-365. 1992.
11. Dickinson, K.L. und G.K. Ogilvie: Safe handling and administration of chemotherapeutic agents in veterinary medicine. In: Bonagura, J.D. (Hrsg.). Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small animal practice. 475-478. 1995.
12. Dougherty, T.J., R.E. Thoma, D.G. Boyle und K.R. Weishaupt: Interstitial photoradiation therapy for primary solid tumors in pet cats and dogs. Cancer Res., 41, 401-404. 1981.
13. Ehrlich, P.: Beiträge zur Kenntnis der Anilinfärbung und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Klinik. Arch. Mikr. Anat., 13, 263-277. 1876.
14. Fox, L.E., R.C. Rosenthal und D.C. Twedt: Plasma histamine and gastrin concentrations in 17 dogs with mast cell tumors. J. Vet. Intern. Med., 4, 242-247. 1990.
15. Galli SJ: New insight into "the riddle of the mast cells": microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. Lab. Invest., 62,5-33, 1990.

16. Gorman, N.T. und J.M. Dobson: Haut und zugehörige Organe. In: White, R.A.S. (Hrsg.): Kompendium der Onkologie. Schlütersche GmbH & Co., KG, Hannover. 194-196. 1998.
17. Grier, R.L., G.D. Guardo und C.B. Schaffer: Mast cell tumor destruction by deionized water. *Am. J. Vet. Res.*, 51, 1116-1120. 1990.
18. Hardy, W. und L.J. Old: L-asparaginase in the treatment of neoplastic disease of dog, cat and cow. In: Grundmann E. und H.F. Oettgen (Hrsg.): Experimental and Clinical Effects of L-asparaginase. Springer Verlag, New York. 131-136. 1970.
19. Hottendorf, G.H. und S.W. Nielson: Survey of 300 extirpated canine mastocytomas. *Zentralbl. Veterinärmed.*, 14. 272-281. 1967.
20. Howard, E.B., T.R. Sawa und S.W. Nielson: Mastocytoma and gastroduodenal ulceration. *Vet. Pathol.*, 6, 146-158. 1969.
21. Johnson, B.W., A.H. Brightman und H.E. Whiteley: Conjunctival mast cell tumor in two dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 24, 439-442. 1988.
22. Kenyon, A.J., L. Ramos und E.B. Michaels: Histamine-induced suppressor macrophage inhibits fibroblast growth and wound healing. *Am. J. Vet. Res.*, 44, 2164-2166. 1983.
23. Kessler, M. (Hrsg.): Tumoren der Haut. In: Kleintieronkologie. Parey, Berlin. 232-238. 1999.
24. Kitchel, B.E. (Hrsg.): Mast cell tumors. In: Clinical oncology. University of Illinois, Urbana-Champaign. 1995.
25. Krishenbaum A.S., S.W. Kessler, J.P. Goff und D.D. Metcalfe: Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J. Immunol.* 1991, 146, 1410-1415. 1991.
26. Krishnaswamy, G., J. Kelley, D. Johnson, G. Youngberg, W. Stone, S.K. Huang, J. Bieber und D.S. Chi: The human mast cell: functions in physiology and disease. *Front Biosci.*, 1;6: 1109-1127. 2001.
27. Kube, P.: Canine Mastzellen: Verteilung, Dichte und Heterogenität sowie Einfluss zweier Fixationstechniken. Diss. Berlin. 2000.
28. Legoretta, R.A., D.K.L. Denman, M.C. Kelley und G.C. Lewis: Use of hyperthermia and radiotherapy in the treatment of a large mast cell sarcoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 193, 1545-1548. 1988.
29. Liebisch, H.G. (Hrsg.): Binde- und Stützgewebe. In: Funktionelle Histologie. 2. Auflage. Schattauer Verlag. 47. 1993.
30. London, C.A.: Kinase Inhibitors in the treatment of canine cancer. In: Genes, Dogs and Cancer: 2nd Annual Canine Cancer Conference - 2002, Modianom, J.F. (Hrsg.) International Veterinary Information Service, Ithaca NY ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), 2002.
31. London, C.A., A. Hannah, R. Zadovoskays, M.B. Chien, J. Boucher, N. Shenoy, D. Mendel, G. McMahon und J.M. Cherrington: Phase I Study of SU11654, an Orally Bioavailable Indolinone Kinase Inhibitor, in the Treatment of Spontaneous Canine Mast Cell Tumors. In: Genes, Dogs and Cancer: 3rd Annual Canine Cancer Conference - 2003, Modianom, J.F. (Hrsg.) International Veterinary Information Service, Ithaca NY ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), 2002.
32. Ma, Y., B.J. Longley, X. Wang, J.L. Blount, K. Langley und G.H. Caughey: Clustering of Activating Mutations in *c-KIT*'s Juxtamembrane Coding Region in Canine Mast Cell Neoplasms. *J. Invest. Dermatol.*, 112. 165-170. 1999.
33. McCaw, D.L., M.A. Miller und G.K. Ogilvie: Response of canine mast cell tumors to treatment with oral prednisone. *Proc. Annu. Conf. Vet. Cancer Soc.*, 11, 28. 1991.
34. Neiger, R.: Handhabung von Chemotherapeutika. In: Kessler, M. (Hrsg.) Kleintieronkologie. Parey, Berlin. 151-155. 1999.
35. Ogilvie, G.K. und A.S. Moore (Hrsg.): Managing the veterinary cancer patient. Veterinary Learning Systems Co., Inc., Trenton, New Jersey. 1995.

36. Ogilvie, G.K., J.E. Obradovich und R.E. Elmslie: Efficacy of mitoxantrone against various neoplasms in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 198, 1618-1621. 1991.
37. O'Keefe, D.A.: Canine mast cell tumors. *Vet. Clin. North Am.*, 20, 1105-1115. 1990.
38. O'Keefe, D.A., C.G. Couto, C. Burke-Schwartz und R.M. Jacobs: Systemic mastocytosis in 16 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 1, 75-80. 1987.
39. Patnaik, A.K., W.J. Ehler und E.G. MacEwan: Canine cutaneous mast cell tumor: Morphological grading and survival times in 83 dogs. *Vet. Pathol.*, 21, 469-474. 1984.
40. Patnaik, A.K., E.G. MacEwan, A.P. Black und S. Luckow: Extracutaneous mast-cell tumor in the dog. *Vet. Pathol.*, 19, 608-615. 1982.
41. Pollack, M.J., J.A. Flanders und R.C. Johnson: Disseminated malignant mastozytoma in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 27, 435-440. 1991.
42. Richardson, R.C., A.H. Rebar und G.S. Elliot: Common skin tumors of the dog: A clinical approach to diagnosis and treatment. *Comp. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 6, 1080-1086. 1984.
43. Ringlein, J.W.: Principles of oncology nursing and safe handling of chemotherapeutic agents. In: Skeel, R.T. (Hrsg.). *Handbook of Cancer Chemotherapy*. Little, Brown & Co., Boston. 493. 1987.
44. Roberts, W.G., M.K. Klein, L.S. Weldy und M.W. Berns: Photodynamic therapy of spontaneous cancers in felines, canines and snakes with chloro-aluminium sulfonated phthalocyanine. *J. Natl. Cancer Inst.*, 83, 18-23. 1981.
45. Rogers, K.S.: Common questions about diagnosing and treating canine mast cell tumors. *Vet. Med.*, 88, 246-250. 1993.
46. Rothwell, T.L.W., C.R. Howlett und D.J. Middleton: Skin neoplasms of dogs in Sidney. *Ast. Vet. J.*, 64, 161-164. 1987.
47. Tams, T.R. und D.W. Macy: Canine mast cell tumors. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 3, 869-877. 1981.
48. Turrel, J.M., B.E. Kitchell, L.M. Miller und A. Theon: Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumors in 85 dogs. *J. Am. Vet. Hosp. Assoc.*, 193, 936-940. 1988.
49. Van Pelt, D.R., J.D. Fowler und F.A. Leighton: Multiple cutaneous mast cell tumors in a dog: A case report and brief review. *Can. Vet. J.*, 27, 259-263. 1986.
50. Vail, D.: Mast Cell Tumors. In: Withrow, S.J. und E.G. MacEwan (Hrsg.): *Small animal clinical oncology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 192-210. 1996.
51. Windaus, A. und W. Vogt: Synthese des Imidazolylethylamins. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 3, 3691-3695. 1921.

## AUTOR

Dr. med. vet. Michael Dürbaum

Tierärztliche Klinik Duisburg-Asterlagen

Dr. med. vet. Thomas Bäckmann und Dr. med. vet. Achim Roll

Fachtierärzte für Kleintiere

Dr. Detlef-Karsten-Rohwedderstr. 11

47228 Duisburg

Tel.: 02065 – 90380

Fax: 02065 – 903829

eMail: [dr.michael.duerbaum@gmx.de](mailto:dr.michael.duerbaum@gmx.de) oder [dr.michael.duerbaum@tierklinik-duisburg.de](mailto:dr.michael.duerbaum@tierklinik-duisburg.de)

Web: <http://www.tierklinik-duisburg.de> oder <http://www.tierklinik-asterlagen.de> oder

<http://www.kleintierklinik-duisburg.de>

## **LINKS**

Folgende Links sind sehr zu empfehlen. Hierbei übernimmt der Autor keine Verantwortung für die Funktionsfähigkeit der Links.

<http://www.mastzelltumor.de>

## **HINWEIS**

Das Dokument erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die aufgeführten Angaben entsprechen den in der zitierten Literatur gemachten Angaben. Da sich die Wissenschaft in stetigem Wandel befindet behält sich der Autor Anpassung des Textes an diese Gegebenheiten vor.

Dieses Dokument wird vom Urheber unentgeltlich zur Verfügung gestellt. Die Weitergabe des Dokuments, auch in Auszügen wird ausdrücklich erlaubt, ebenso wie die Verwendung zu kommerziellen und nicht-kommerziellen Zwecken. Es wird lediglich darum gebeten den Autor zu nennen, bzw. korrekt zu zitieren.

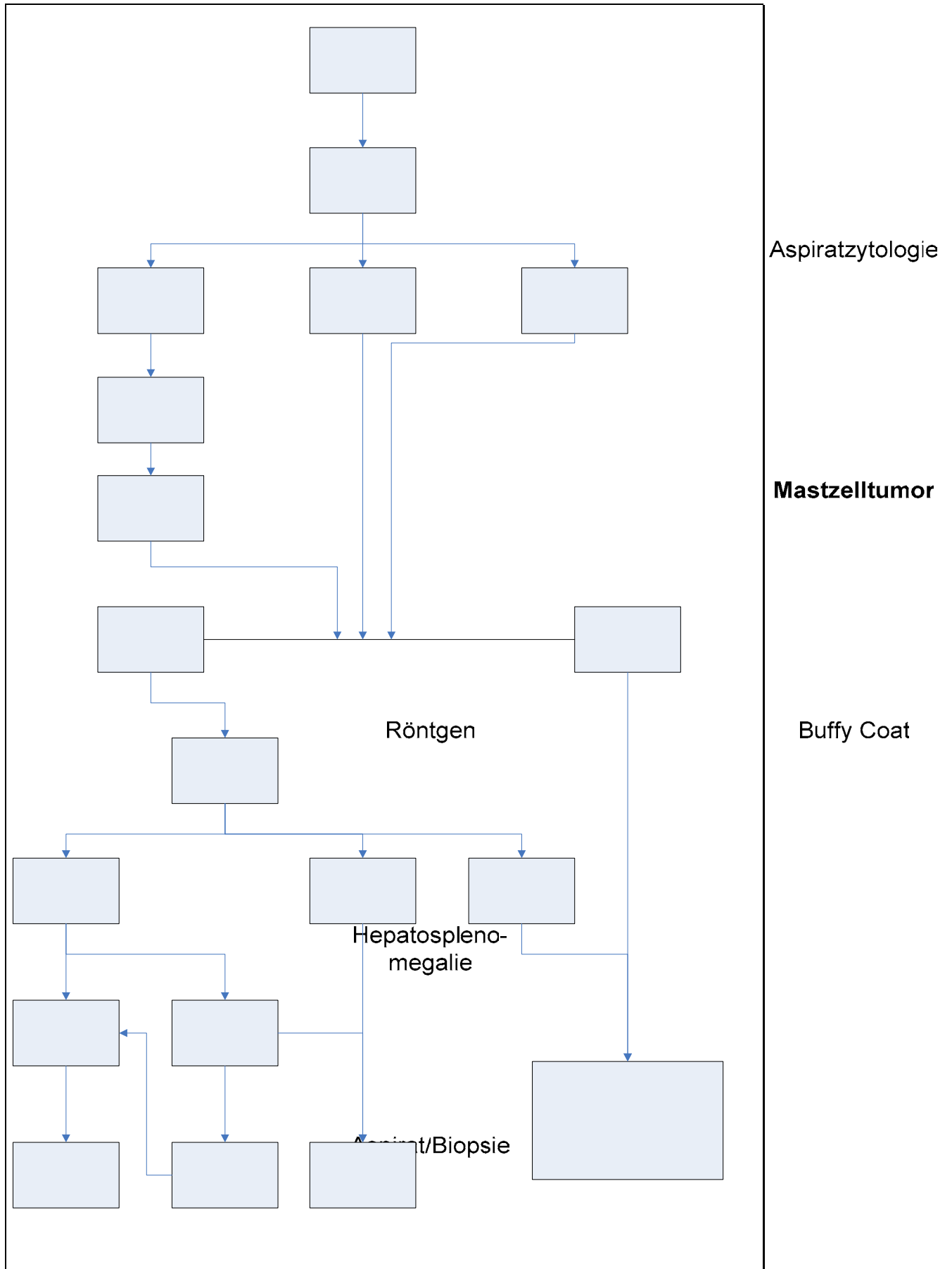


Abbildung 1 Flußdiagramm zur Therapie eines Mastzelltumors (nach Ogilvie und Moore 1995)