

Die diagnostische Aufarbeitung der Mastzelltumore von Hund und Katze

Goldstandard in der Diagnostik von Mastzelltumoren (MZT) ist die Zytologie bzw. Histopathologie. Das klinische **Staging** beruht auf dem klinischen Bild inkl. des Lymphknotenstatus (zytologisch/histologisch). Für die genauere Charakterisierung stehen außerdem noch immunhistologische und molekulargenetische Methoden zur Verfügung.

Die **Zytologie** dient der präoperativen Diagnose (Abb. 1) und dem klinischen Staging (z. B. Lymphknoten, Milz). Ein zytologisches Grading der kaninen Mastzelltumoren ist zwar publiziert (Blackwood et al. 2012), hat aber Limitationen, da die zytologischen Malignitätskriterien oft überschätzt und subkutane MZT nicht identifiziert werden können.

Die **histopathologische Diagnostik** kann kutane von subkutanen Mastzellen unterscheiden und die Resektionsgrenzen beurteilen. Das histologische **Grading** ermöglicht eine Aussage hinsichtlich des biologischen Verhaltens (Rezidivwahrscheinlichkeit, Metastasierungsrisiko, Überlebenszeiten) kutaner Mastzelltumoren des Hundes.

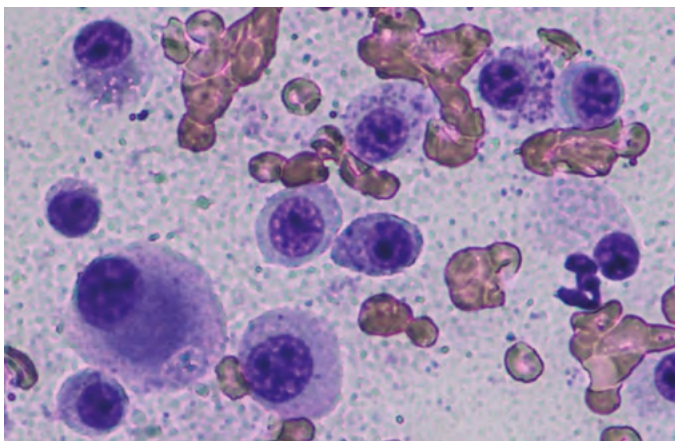


Abb. 1: Zytologie: schlecht differenzierter Mastzelltumor
Bildquelle: Laboklin

Für *kutane Mastzelltumoren* des Hundes gibt es zwei histopathologische **Gradingssysteme**: Das ältere Gradingssystem nach Patnaik et al. (1984) unterscheidet drei Tumorgrade (Grad I gut differenziert – Abb. 2 –, Grad II mäßig differenziert und Grad III schlecht differenziert). Es basiert u. a. auf den Kriterien: Tumorlokalisation, Zellmorphologie, Kernmorphologie, Gesamtarchitektur und Anzahl der Mitosen. Da dieses System mehrere Kriterien beinhaltet, die nicht gut zu objektivieren sind, wurde ein modifiziertes zweistufiges System etabliert, das sich auf besser messbare Parameter stützt (Kiupel et al. 2011). Entsprechend der Empfehlungen der Consensus-Gruppe (Berlato et al. 2021) wird aktuell meist eine Kombination aus beiden Gradingssystemen angegeben, die mit prognostischen Aussagen (siehe Tab. 1) korrelieren (Stefanello et al. 2015).

Liegt ein *Mastzelltumor subkutan*, dann sollten die Gradingssysteme nach Patnaik et al. (1984) und Kiupel et al. (2011) nicht angewendet werden, denn grundsätzlich sind die subkutanen MZT weniger maligne als kutane MZT (Bellamy und Berlato 2022). Sie lassen sich, bis auf wenige Ausnahmen, i. d. R. gut lokal kontrollieren und erfordern meistens keine weitere Therapie, wenn sie vollständig entfernt wurden (Betz 2021).

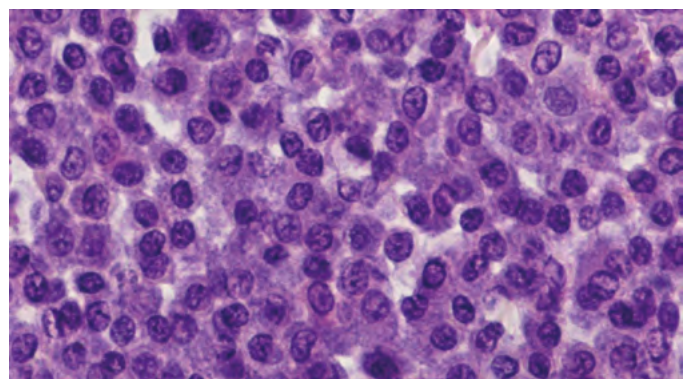


Abb. 2: Histopathologie: kutaner Mastzelltumor Grad I nach Patnaik et al. 1984, *low-grade* nach Kiupel et al. 2011

Bildquelle: Laboklin

Tab. 1: Prognostische Aussagen für kutane Mastzelltumoren des Hundes, basierend auf den kombinierten Gradingssystemen von Patnaik et al. (1984) und Kiupel et al. (2011) – modifiziert nach Stefanello et al. (2015)

Graduierung	Prognose	Tumorbedingte Todesfälle	Risiko für Lymphknotenmetastasen	Risiko für Fernmetastasen
Grad I / <i>low-grade</i>	gut	selten	6 %	2 %
Grad II / <i>low-grade</i>	meistens gut	3 % bis 17 % der Hunde sterben an den Folgen des Mastzelltumors.	16 %	2 %
Grad II / <i>high-grade</i>	vorsichtig	14 % bis 56 % der Hunde sterben an den Folgen des Mastzelltumors. Mediane Überlebenszeit: 7,5 bis 23,3 Monate	15 %	2 %
Grad III / <i>high-grade</i>	sehr vorsichtig bis ungünstig	67 bis 75 % der Hunde sterben an den Folgen des Mastzelltumors. Mediane Überlebenszeit: 3,6 bis 6,8 Monate	46 %	21 %

Des Weiteren können **Lymphknoten** histologisch auf eine neoplastische Tumorzellpopulation untersucht werden. Die Bewertung erfolgt an Hand des Schemas von Weishaar et al. (2014). Die Prognose ist in den Stadien HN0/ HN1 signifikant besser als bei HN2/ HN3.

HN0: Keine bis vereinzelte (0-3 Mastzellen/HPF), verstreut und einzeln liegende Mastzellen im Sinus (subkapsulär, parakortikal oder medullär) und/oder im Parenchym. Bewertung: keine metastatische Infiltration (eher reaktiv).

HN1: Mehr als 3 verstreut und einzeln liegende Mastzellen im Sinus (subkapsulär, parakortikal oder medullär) und/oder Parenchym in mindestens 4 HPF. Bewertung: prä-metastatisch (Grauzone).

HN2: Aggregate (Cluster) von Mastzellen (> 3 assoziierte Zellen) im Sinus (subkapsulär, parakortikal oder medullär) und/oder parenchymale oder sinusoidale Akkumulationen von Mastzellen. Bewertung: frühes Stadium der Metastasierung.

HN3: Destruktion der normalen Lymphknotenarchitektur durch diskrete Herde, Knötchen oder größere Massen von Mastzellen (Abb. 3). Bewertung: manifeste Metastasierung.

Darüber hinaus sind bei kaninen Mastzelltumoren auch **immunhistologische Untersuchungen** möglich. Das Verteilungsmuster (membranös, perinukleär oder diffus) des Rezeptors Tyrosinkinase KIT (**cKIT**, Abb. 4a) (Freytag et al. 2021; Da Gil Costa et al. 2011) und die Anzahl der **Ki-67-Antigen** (Abb. 4b) exprimierenden Tumorzellen geben Auskunft

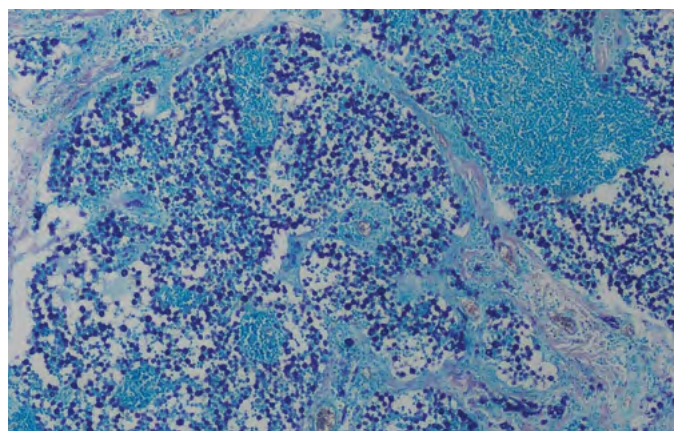


Abb. 3: Histologie (Giemsafärbung): hochgradige Infiltration des Lymphknotens mit Mastzellen, Stadium HN3

Bildquelle: Laboklin

über den Differenzierungsgrad bzw. die Proliferationsaktivität des MZT. Die immunhistologischen Ergebnisse haben ausschließlich prognostische (keine therapeutische) Relevanz. Der Nachweis eines atypischen cKIT-Expressionsmuster (Typ 2 oder 3) ist mit einer schlechteren Prognose korreliert (Freytag et al. 2021). Mehr als 23 Ki-67 positive Zellen/ 1 ocular grid area gehen mit einer kürzeren Überlebenszeit einher (Webster et al. 2007). Allerdings gibt es für manche Befundkombinationen keine gesicherten Angaben (z. B. cKIT-Muster Typ 1 und gleichzeitig eine hohe Zahl Ki-67-Antigen positiver Tumorzellen). Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem immunhistologischen cKIT-Expressionsmuster und dem Vorliegen einer KIT-Genmutation oder dem Ansprechen auf eine Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren!

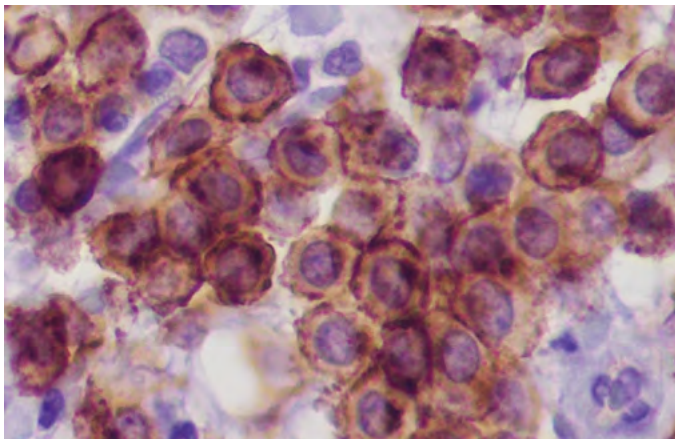


Abb. 4a: Immunhistologie cKIT: reguläres membranöses Expressionsmuster der Mastzellen *Bildquelle: Laboklin*

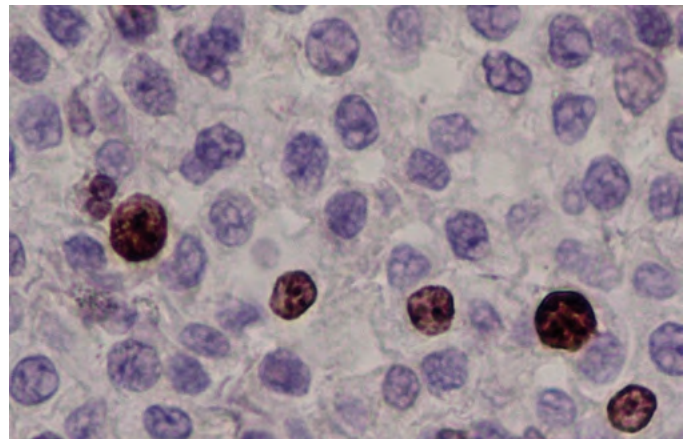


Abb. 4b: Immunhistologie Ki-67-Antigen: Die Kerne einzelner Mastzellen reagieren positiv (braun). *Bildquelle: Laboklin*

Eine **Mutation des KIT-Gens**, die zu einer Hyperaktivität des Tyrosinkinase-Rezeptors KIT und zu einer Liganden-unabhängigen Mastzellenproliferation führt, kann **molekular-genetisch** nachgewiesen werden. Basierend auf dieser Pathogenese kommen Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Toceranibphosphat und Masitinib bei nicht-resezierbaren Mastzelltumoren des Hundes zum Einsatz. Das Ansprechen des Tyrosinkinase-Inhibitors Masitinib ist bei Vorliegen einer KIT-Mutation im Exon 11 signifikant besser als bei dem Wildtyp. Dies bedeutet allerdings nicht, dass bei Fehlen einer Mutation gar keine therapeutische Wirkung der Tyrosinkinase-Inhibitoren gegeben ist (Hahn et al. 2008).

Der Nachweis einer KIT-Mutation im Exon 11 in *kutanen Mastzelltumoren* ist signifikant korreliert mit einer kürzeren Überlebenszeit. Mastzelltumoren mit einer Mutation im Exon 8 sind vermutlich weniger aggressiv. Der Nachweis der KIT-Mutation dient also der verbesserten Einschätzung der Prognose und der individualisierten Therapieplanung (Nardi et al. 2022; Bellamy und Berlato 2022; Thamm et al. 2019).

Allerdings ist es auf Grund der Enzyme in den Mastzellgranula, der Fixierung und Einbettung in Paraffin (sowohl bei Ausstrichen als auch bei histologischen Proben) nicht in jedem Fall möglich, DNA von ausreichender Qualität für die Sequenzierung zu isolieren.

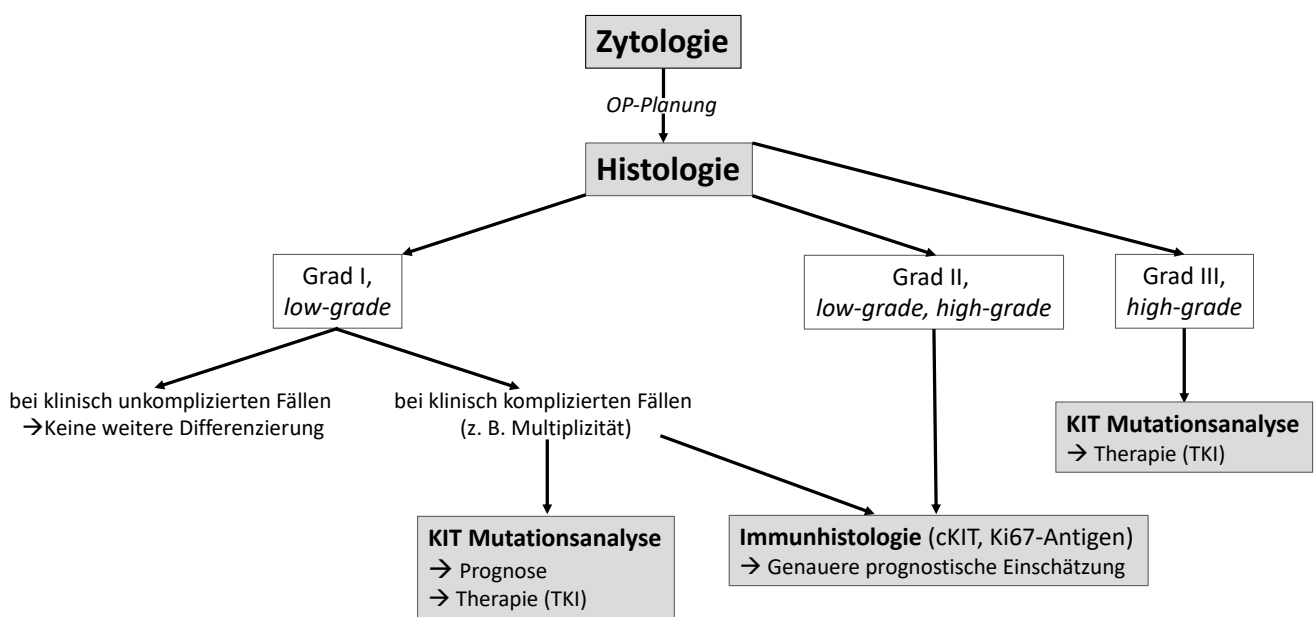


Abb. 5: Diagnostischer Algorithmus kutaner kaniner Mastzelltumore

Subkutane Mastzelltumoren mit einer KIT-Mutation im Exon 11 sind mit größerer Wahrscheinlichkeit histologisch *high-grade* und weisen eine höhere Mitosezahl auf (Chen et al. 2022).

Fazit

Zusammenfassend sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die histologische Graduierung, die immunhistologischen Befunde und der c-Kit-Mutationsstatus eines kutanen Mastzelltumors nur einzelne prognostische Faktoren unter vielen sind, die mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung korreliert sind. Je nach Lage des Falles sind unterschiedliche weiterführende Untersuchungen sinnvoll (Abb. 5). Zahlreiche andere klinische Parameter sowie die anatomische Lokalisation des Mastzelltumors müssen aber in die abschließende Bewertung jedes individuellen Falles einbezogen werden (Willmann et al. 2021; Blackwood et al. 2012).

PD Dr. Heike Aupperle-Lellbach

Leistungsspektrum
Zytologie
Pathohistologie
Pathohistologie mit erhöhtem Aufwand
c-Kit-Mutation
Immunhistologische Untersuchung

Weiterführende Literatur

Bellamy E, Berlato D. Canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumours: a narrative review. *J Small Anim Pract* 2022; 63 (7): 497–511. doi:10.1111/jsap.13444

Berlato D, Bulman-Fleming J, Clifford CA et al. Value, Limitations, and Recommendations for Grading of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors: A Consensus of the Oncology-Pathology Working Group. *Vet Pathol* 2021; 58 (5): 858–63. doi:10.1177/03009858211009785

Betz DS. Chirurgie subkutaner Mastzelltumoren beim Hund: Prognosefaktoren und Outcome. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2021; 49 (3): 228. doi:10.1055/a-1351-3758

Blackwood L, Murphy S, Buracco P et al. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet Comp Oncol* 2012; 10 (3): e1-e29. doi:10.1111/j.1476-5829.2012.00341.x

Chen P, Marconato L, Sabattini S et al. Mutations in Exons 8 and 11 of c-kit Gene in Canine Subcutaneous Mast Cell Tumors and Their Association with Cell Proliferation. *Vet Sci* 2022; 9 (9): 493. doi:10.3390/vetsci9090493

Da Gil Costa RM, Oliveira JP, Saraiva AL et al. Immunohistochemical characterization of 13 canine renal cell carcinomas. *Vet Pathol* 2011; 48 (2): 427–32. doi:10.1177/0300985810381909

Freytag JO, Queiroz MR, Govoni VM et al. Prognostic value of immunohistochemical markers in canine cutaneous mast cell tumours: A systematic review and meta-analysis. *Vet Comp Oncol* 2021; 19 (3): 529–40. doi:10.1111/vco.12692

Hahn KA, Ogilvie G, Ogilvie G et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2008; 22 (6): 1301–9. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0190.x

Kiupel M, Webster JD, Bailey KL et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet Pathol* 2011; 48 (1): 147–55. doi:10.1177/0300985810386469

Nardi AB de, Dos Santos Horta R, Fonseca-Alves CE et al. Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors. *Cells* 2022; 11 (4):618. doi:10.3390/cells11040618

Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol* 1984; 21 (5): 469–74. doi:10.1177/030098588402100503

Stefanello D, Buracco P, Sabattini S et al. Comparison of 2- and 3-category histologic grading systems for predicting the presence of metastasis at the time of initial evaluation in dogs with cutaneous mast cell tumors: 386 cases (2009–2014). *J Am Vet Med Assoc* 2015; 246 (7): 765–69. doi:10.2460/javma.246.7.765

Thamm DH, Avery AC, Berlato D et al. Prognostic and predictive significance of KIT protein expression and c-kit gene mutation in canine cutaneous mast cell tumours: A consensus of the Oncology-Pathology Working Group. *Vet Comp Oncol* 2019; 17 (4): 451–55. doi:10.1111/vco.12518

Webster JD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Miller RA et al. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. *Vet Pathol* 2007; 44 (3): 298–308

Weishaar KM, Thamm DH, Worley DR et al. Correlation of nodal mast cells with clinical outcome in dogs with mast cell tumour and a proposed classification system for the evaluation of node metastasis. *J Comp Pathol* 2014; 151 (4): 329–38. doi:10.1016/j.jcpa.2014.07.004

Willmann M, Yuzbasiyan-Gurkan V, Marconato L, et al. Proposed Diagnostic Criteria and Classification of Canine Mast Cell Neoplasms: A Consensus Proposal. *Front Vet Sci* 2021; 8: 755258. doi:10.3389/fvets.2021.755258