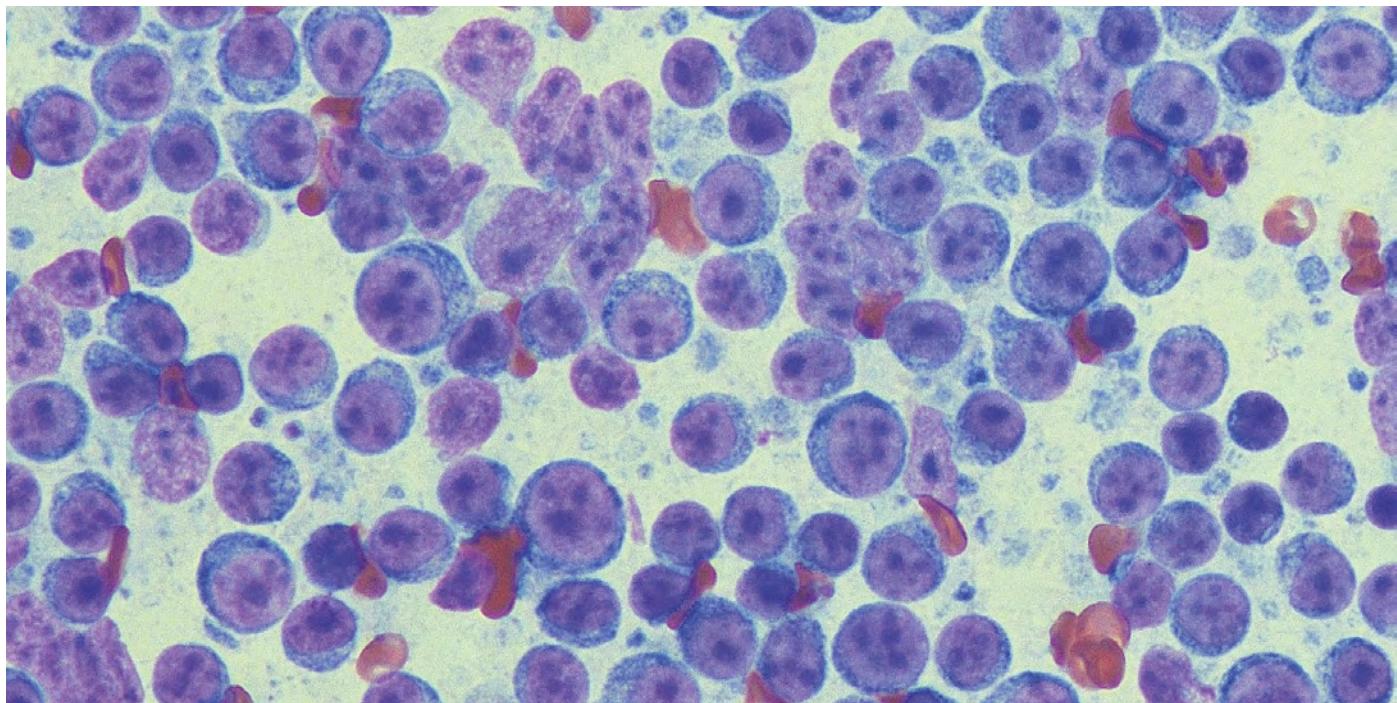


Die Laboklin Expertenrunde zum Lymphom



Bildquelle: Laboklin

Die Laboklin Expertenrunden mit ihren spannenden Themen und großartigen Experten erfreuen sich großer Beliebtheit. Wir haben aus den Antworten auf Ihre Fragen zum Thema Lymphom die wichtigsten für Sie herausgesucht.

Für die Expertenrunde standen zur Verfügung:
Prof. Dr. Carla Rohrer Bley, Dipl. ACVR (Radiation Oncology), Dipl. ECVDI (Add Rad Oncol), Direktorin der Klinik für Radio-Onkologie & Medizinische Onkologie des Universitären Tierspitals Zürich;
Dr. Heike Karpenstein-Klumpp, FTA Radiologie + bildgebende Verfahren, FTA Innere Medizin, Zentrum für Tiergesundheit Baden-Baden; Dr. Sandra Lapsina, Dipl. ECVCP, Labordiagnostik Laboklin mit Fokus Hämatologie/Lymphomdiagnostik; Dr. Jarno Schmidt, Dipl. ECVIM (Oncology), FTA Innere Medizin Klein-/Heimtiere, Master Mediation + Konfliktmanagement, IVC Evidensia Tierklinik Hofheim.

Prof. Dr. Rohrer Bley gibt eine einführende **Übersicht**. Sie erklärt, dass das Lymphom eine neoplastische Entartung von Lymphozyten ist, die generalisiert oder lokal auftreten kann. Anhand

ihrer Organzugehörigkeit werden unterschiedliche Lymphomarten unterschieden. Beim Hund wird besonders häufig das die Lymphknoten betreffende, generalisierte, multizentrische Lymphom gefunden. Mediastinale, kutane und intestinale Lymphome treten seltener auf. Bei der Katze sind Magen-Darm-Lymphome besonders oft vertreten, gefolgt von Lymphomen der Niere, der Nase und des Mediastinums. Eine weitere wichtige Einteilung erfolgt anhand des Ursprungs der Zellen, z. B. in B- oder T-Zell-Lymphom.

Nach **Rasseprädispositionen** gefragt, erklärt Dr. Schmidt, dass alle Rassen betroffen sein können. Allerdings scheint die Erkrankung bei einigen überproportional häufiger aufzutreten. Hierbei gibt es regionale Unterschiede. So wird in den USA der Golden Retriever sehr oft genannt, während es im europäischen Raum eher Boxer, Dobermann und Berner Sennenhunde sind.

Bezüglich der **Prognose** weiß Dr. Lapsina zu berichten, dass der Zelltyp eine Rolle spielt. So ist beim multizentrischen Lymphom des Hundes die Prognose für T-Zell-Lymphome oft schlechter als

für B-Zell-Lymphome. Zusätzlich können die Subtypen einen Ausschlag geben. Es kann also Sinn machen, nach Bestätigung der Diagnose eine weitere Klassifizierung des Lymphoms (z. B. anhand von Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie oder Immunhistochemie) durchzuführen. *Dr. Schmidt* bestätigt dies und ergänzt, dass einige anatomische Formen eine ungünstigere Prognose haben (z. B. felines renales Lymphom, canines intestinales Lymphom). Allerdings gibt es neben den aggressiven (high-grade) Lymphomen auch indolente oder low-grade Lymphome, bei denen die Prognose deutlich besser sein kann (z. B. felines kleinzelliges Darm-Lymphom).

Welche Befunde zu einem **Lymphomverdacht** führen, möchten die Teilnehmer wissen. *Dr. Karpenstein-Klumpp* achtet beim Hund auf vergrößerte periphere Lymphknoten. Auch bei einem Hund mit palpatorisch großer Milz oder einer Katze mit Renomegalie wird sie hellhörig. Bei der Katze führt sie gerne routinemäßig eine vorsichtige Kompression des cranialen Thorax durch. Die sonst bei der Katze sehr bewegliche Thoraxwand bleibt bei Vorhandensein von großen mediastinalen Massen starr. Weitere Trigger für die Initiierung einer Lymphomsuche können chronischer Gewichtsverlust, Polyurie/Polydipsie (PU/PD) oder Fieber unbekannter Genese sein.

Dr. Lapsina berichtet, dass **Blutbefunde** meist unspezifisch sind. Veränderungen, bei denen das Lymphom als Differentialdiagnose zu beachten ist, sind nicht regenerative Anämie, Thrombozytopenie, Lymphozytose, Eosinophilie, Hypercalcämie, Hyperglobulinämie und erhöhte Konzentrationen an Akute-Phase-Proteinen (Serum Amyloid A bei der Katze, C-reaktives Protein beim Hund). Eine Sonderstellung kommt der LDH zu. Sie kann beim Lymphom sehr hoch und sogar prognostisch relevant sein.

Zusätzlich können **Tumormarker** bestimmt werden. Allerdings, so gibt *Dr. Lapsina* zu bedenken, sind die aktuell verfügbaren eher zur Vorsorgeuntersuchung bei klinisch gesunden Hunden und zur Verlaufskontrolle geeignet. Hervorzuheben sind die Thymidinkinase und die Nukleosomen. Die Thymidinkinase wird bei Zellproliferation vermehrt nachgewiesen. Sie ist beim Lymphom (aber auch bei Entzündungen) erhöht. Interessant ist sie, weil sie beim caninen multizentrischen Lymphom nach/unter Therapie frühzeitig ein Rezidiv anzeigen kann, noch bevor eine klinisch erkennbare Lymphadenomegalie vorhanden ist. Die Bestimmung vor Start der Therapie kann somit für das spätere Monitoring

nützlich sein. Nukleosomen werden vermehrt bei Zelluntergang im Blut gefunden. Eine erhöhte Konzentration bei einem klinisch gesunden Hund kann als erstes Tumorscreening genutzt werden. Allerdings gilt unbedingt zu beachten, dass eine Beurteilung bei Hunden mit Fieber oder anderen klinischen Symptomen schwierig ist, weil der Marker nicht zwischen Entzündung und Neoplasie unterscheidet.

Dr. Karpenstein-Klumpp gibt uns im Schnelldurchlauf einen exzellenten Überblick über die hinweisenden Befunde in der **abdominalen Sonographie**. Beim Hund mit multizentrischem Lymphom findet sie oft eine vergrößerte Milz mit umschriebenen, hypoechogenen Bezirken (auch als Mottenfraß bezeichnet) und große, echoarme, runde abdominale Lymphknoten. Ein Lymphom in der Leber hingegen zeigt meist weniger typische Veränderungen und ist oft schwer zu erkennen. Das Nierenlymphom der Katze zeichnet sich durch eine Renomegalie mit häufig unregelmäßiger Oberfläche und einem hypoechogenem Randsaum aus. Ein großzelliges Lymphom des Gastrointestinaltraktes fällt bei Hund und Katze meist durch eine fokale, stark hypoechogene Wandverdickung mit vollständigem Schichtungsverlust auf. Die assoziierten abdominalen Lymphknoten sind in der Regel groß, rund und hypoechogen. Im Gegensatz dazu ist das bei der Katze häufige kleinzellige oder niedrig maligne intestinale Lymphom sonographisch von einer entzündlichen Darmerkrankung nicht unterscheidbar. Die Muskelschicht des Darms ist (ähnlich wie bei entzündlichen Erkrankungen) oft verbreitert und die Schichtung ist erhalten. Die intestinalen Lymphknoten sind zwar vergrößert und meist von reduzierter Echogenität, ihnen fehlt aber die klassische, starke Hypoechogenität und Formveränderung.

Dr. Lapsina betont, dass für die Abklärung eines Lymphoms die **Zytologie** ein zentrales Diagnostikum darstellt. Wird zytologisch eine sich stark ähnelnde (monomorphe) Lymphozytenpopulation gesehen und/oder zeigen die Lymphozyten Atypien, dann besteht ein hochgradiger Verdacht auf ein Lymphom. *Prof. Dr. Rohrer Bley* gibt in diesem Zusammenhang die klare Empfehlung, **keine „diagnostische“ Therapie** mit Glukokortikoiden zu starten. Die weitere Diagnostik, insbesondere die Zytologie, ist darunter meist nicht mehr aussagekräftig.

Für die Durchführung einer **Lymphknotenpunktion** und die Anfertigung eines gut auswertbaren Ausstrichs gibt *Dr. Lapsina* wertvolle Tipps. Die Punktion sollte möglichst ohne Aspiration erfolgen. Hierdurch wird eine übermäßige Blutkontamination als auch ein übermäßiger Zellgehalt auf dem Objekt-

träger vermieden. Das Lymphom neigt dazu, viele Zellen abzugeben, die auf dem Objektträger übereinander zu liegen kommen. Dies führt dazu, dass das Präparat nicht adäquat beurteilt werden kann. Oft gelingt eine Punktionsprobe gut, wenn nur die Kanüle ohne aufgesetzte Spritze genutzt wird. Das Kanülenlumen sollte eher klein gewählt werden (z. B. 22 Gauge). Das auf einen Objektträger abgesetzte Material wird mit einem zweiten Objektträger sehr sanft ausgestrichen. Lymphomzellen sind fragil und werden durch Druck schnell zerstört. Sie sind dann zytologisch nicht mehr auswertbar. Sind mehrere Lymphknoten vergrößert, empfiehlt es sich, die präskapulären oder poplitealen für die Punktionsprobe auszuwählen. Die mandibulären Lymphknoten werden oft durch Infektionen der Maulhöhle beeinflusst, wodurch die Diagnose erschwert werden kann. Zudem werden sie bei der Probenentnahme gerne mit der Speicheldrüse verwechselt.

An die Zytologie können sich eine **Immunophänotypisierung** mittels Durchflusszytometrie oder **PARR** (PCR for antigen receptor rearrangement) anschließen. *Dr. Lapsina* erklärt, was das ist und wofür die Verfahren jeweils eingesetzt werden. Die PARR ist eine PCR, die untersucht, ob die vorhandenen Lymphozyten einem gemeinsamen Klon angehören oder unterschiedlicher Abstammung sind. Sie gibt eine ja/nein Antwort bezüglich der Fragestellung, ob es sich bei dem untersuchten Material um ein Lymphom handelt, und wird somit vorrangig genutzt, wenn die Zytologie nicht eindeutig ist. Die PARR ist ein robustes Verfahren, für das jedes Material, inkl. bereits gefärbter Zellen auf einem Objektträger, genutzt kann. Im Gegensatz zur Immunophänotypisierung mittels Durchflusszytometrie ist aber keine Subtypenbestimmung möglich. Letztere ist eine für die weitere Klassifizierung und Prognose relevante Untersuchung. Sie benötigt frisches, flüssiges Material. Geeignet sind Blut und in einer Mischung aus 0,9 % NaCl und Patientenserum (Verhältnis 50:50) „ausgespülte“ Zellaspire. Alternativ erfolgt eine Immunhistochemie an Bioptaten. Diese Variante ist die zuverlässigste, benötigt aber mehr Zeit und ist in der Probenentnahme invasiver.

Nun sind die Teilnehmer an den Meinungen der Experten zum **Staging** interessiert. *Dr. Schmidt* berichtet, dass das multizentrische Lymphom des Hundes in fünf Stadien eingeteilt wird. Die meisten Hunde mit multizentrischem Lymphom werden im Stadium 3 (generalisierte periphere Lymphknotenbeteiligung) oder 4 (zusätzlich auch Leber und Milz verändert)

vorgestellt. Interessanterweise besteht zwischen den beiden Stadien kein prognostischer Unterschied. Bei typischen sonographischen Befunden (z. B. Mottenfraß-Milz) besteht *Dr. Schmidt* in der Regel nicht auf eine zytologische Untersuchung von Milz und Leber. Allerdings empfiehlt er immer eine vollständige Hämatologie inkl. der Beurteilung eines frisch angefertigten Blutausstriches. Sind hier viele vermehrt große und/oder atypische Lymphozyten vorhanden, ist ein Stadium 5 (Knochenmarksbeteiligung) wahrscheinlich. Die Prognose ist dann schlechter. Wichtig sind zudem die klinischen Substadien a) klinisch gutes Allgemeinbefinden und b) klinisch krank (z. B. Vomitus, PU/PD, Gewichtsverlust). Die Prognose ist im Substadium a) deutlich besser. *Prof. Dr. Rohrer Bley* weist darauf hin, dass die Situation bei Katzen mit nasalem Lymphom etwas anders gelagert ist. Das nasale Lymphom ist eine lokale Erkrankung, die mittels Strahlentherapie behandelt werden kann. Jegliche systemische Beteiligung sollte vorher durch ein gewissenhaftes Staging (Röntgen Thorax, Ultraschall Nieren und abdominale Lymphknoten, Zytologie aus veränderten Lymphknoten sowie aus Leber und Milz) ausgeschlossen werden.

Dr. Karpenstein-Klumpp kann bezüglich der ultraschallgeführten Punktionsnähen von inneren Organen beruhigen. Es ist gar nicht so schwer. Gerade die Milz ist gut erreichbar. Optimal wird in der Nähnadeltechnik (vor und zurück, nicht fächern) ohne Aspiration gearbeitet. Bei vielen Patienten gelingt die Punktionsprobe komplikationslos auch ohne Sedation. Allerdings sollte dies nach individueller Beurteilung des Patienten, eigener Expertise und zu punktierendem Organ entschieden werden.

Die **Therapie** richtet sich nach der Art des Lymphoms. Im Mittelpunkt steht die medikamentelle Therapie. Einige Lymphomarten, wie das nasale Lymphom der Katze, können (sofern sie tatsächlich auf die Nasenhöhle beschränkt sind) effektiv durch Strahlentherapie behandelt werden. Chirurgische Möglichkeiten sind begrenzt. Die Chirurgie kann bei singulären Hautknoten, einzeln betroffenen Lymphknoten und zur Beseitigung eines Ileus beim Darmlymphom zum Einsatz kommen, wird aber immer auch von einer medikamentellen Therapie begleitet. Insbesondere beim Nierenlymphom der Katze muss unbedingt beachtet werden, dass es sich um eine bilaterale Erkrankung handelt. Die einseitige Entfernung einer Niere ist sinnlos.

Dr. Schmidt rät eine ausführliche Aufklärung der Tierbesitzer in puncto Nebenwirkungen und Risiken an, ohne aber unnötige Ängste zu schüren. Da der

Begriff „Chemotherapie“ oft falsche Assoziationen weckt, spricht er bevorzugt von „medikamenteller Krebstherapie“. Als Prognose gibt er als Faustregel für das großzellige, multizentrische Lymphom des Hundes unter Chemotherapie folgende Zeiträume an: 50 % der behandelten Hunde mit B-Zell-Lymphom leben nach 12 Monaten noch, beim T-Zell-Lymphom nach 7 – 8 Monaten. Hierbei ist wichtig, dass es sich um statistische Werte handelt. Im Einzelfall können durchaus lange Überlebenszeiten, z. T. auch über mehrere Jahre, erzielt werden. Eine Heilung ist möglich, aber selten. Der alleinige Einsatz von Glukokortikoiden ist palliativ und die Hälfte der Hunde verstirbt innerhalb von 2 – 3 Monaten.

Ein vollständiger Zyklus einer Chemotherapie dauert in der Regel 4 – 5 Monate. Die meisten Protokolle enthalten Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid und Prednisolon (so genanntes CHOP-Protokoll). Für T-Zell-Lymphome wird gerne ein Lomustin enthaltener Protokoll gewählt (meist als LOPP bezeichnet). Bei Katzen wird oft lediglich Vincristin, Cyclophosphamid und Prednisolon (COP) eingesetzt. Die Wirkstoffe sind so ausgewählt, dass Stoffgruppen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen einander abwechseln, um ein möglichst breites Wirkungsspektrum zu erzielen. Doxorubicin und Vincristin müssen intravenös verabreicht werden, während Cyclophosphamid, Lomustin und Prednisolon als orale Medikation erhältlich sind. Allerdings ist das oft notwendige Teilen der Tabletten problematisch, weil die neuen gesetzlichen Regelungen, die zur Verfügungstellung von an die Tiermedizin angepassten Dosierungen erschweren. Eine reine „Tablettenchemo“ ist meist weniger effektiv, weil wichtige Wirkstoffe, wie Doxorubicin und Vincristin fehlen. Eine Ausnahme bildet hier sicherlich das kleinzellige intestinale Lymphom der Katze.

Mögliche Nebenwirkungen sind Appetitlosigkeit, Vomitus, Diarrhoe und Sekundärinfektionen durch Immunsuppression (Chemotherapie induzierte Leukopenie). Zudem kann es zu Gewebeschäden rund um den Venenzugang kommen, wenn das Chemotherapeutikum nicht korrekt appliziert wurde. Für Doxorubicin besteht die Besonderheit, dass es kardiotoxisch sein kann. Es sollte bei kardial vorbelasteten Patienten nicht eingesetzt werden. Viele Chemotherapeutika (z. B. Vincristin, Doxorubicin) sind bei Patienten mit MDR1-Defekt kontraindiziert.

In Bezug auf die Durchführung muss die Sicherheit des mit den Chemotherapeutika umgehenden Personals gewährleistet sein. Chemotherapeutika

dürfen nur auf einer speziellen Werkbank mit Abzug für die Applikation vorbereitet werden. Alternativ können sie in bestimmten Apotheken bestellt werden, die sie in einem geschlossenen System liefern. Die Aufklärung über den Umgang mit Chemotherapeutika von Personal als auch Tierhalter ist wichtig. Die Stoffe können über Harn, Kot und Speichel ausgeschieden werden. Inwiefern dies aber gesundheitlich bedenklich für im Kontakt befindliche Menschen und Tiere ist, bleibt unklar. Besondere Aufmerksamkeit gilt hier insbesondere Schwangeren und Kleinkindern. Blutproben, die kurz nach einer Chemotherapie entnommen werden, sollten mit Vorsicht gehandhabt werden.

Dr. Rohrer Bley erklärt, dass eine Besonderheit des Lymphoms seine Strahlensensitivität ist. Aufgrund des oft generalisierten Auftretens und/oder der intrathorakalen oder intraabdominalen Lokalisation ist die Strahlentherapie aber oft nicht sinnvoll durchführbar. Gute Resultate werden bei der Bestrahlung des nasalen Lymphoms der Katze erzielt. Ein klassisches Protokoll beinhaltet 10 Bestrahlungen über einen Zeitraum von zwei Wochen. Die klinische Verbesserung erfolgt sehr schnell bei mittleren Überlebenszeiten um 2 – 3 Jahre. Allerdings ist bei einem Drittel der Patienten mit einer späteren systemischen Erkrankung zu rechnen.

Ein weiteres Einsatzgebiet der Strahlentherapie ist das kutane Lymphom, solange solitäre Hautveränderungen früh genug entdeckt werden, bevor es zu einer großflächigen Ausbreitung gekommen ist, und/oder es auf die Maulhöhle beschränkt ist.

Bezüglich des Monitorings berichtet *Prof. Dr. Rohrer Bley*, dass sie weitestgehend darauf verzichtet. Vielmehr sensibilisiert sie ihre Kunden im Hinblick auf die möglichen Symptome, so dass die Patienten zeitnah vorgestellt werden, sobald eine erneute Progression stattfindet. *Dr. Schmidt* empfiehlt, Katzen regelmäßig zu wiegen und bei deutlichem Gewichtsverlust zur Untersuchung vorzustellen. *Dr. Karpenstein-Klumpp* geht gerne auf die Bedürfnisse der Tierhalter ein. Viele wünschen sich den regelmäßigen Besuch beim Tierarzt und manche auch die sonographische Untersuchung ihrer Tiere. Auch *Dr. Schmidt* bestätigt diesen Wunsch nach regelmäßiger Kontrolle seitens der Tierhalter. *Dr. Lapsina* erinnert an den möglichen Nutzen von kleineren (z. B. Hyperglobulinämie, Hypercalcämie, LDH) und größeren (z. B. Thymidinkinase) Tumormarkern in diesem Zusammenhang.