



## Mammatumoren beim Hund

**Dr. Martin Kessler**

**Tierklinik Hofheim**

Nach wie vor stellen Mammatumoren bei der Hündin eine der häufigsten Neoplasien dar, doch trotz ihrer Häufigkeit stellen sie in den/die Kleintierpraktiker(in) auf der Suche nach objektiven Behandlungsempfehlungen vor viele ungelöste Fragen. Das klinische Management von Mammatumoren bei der Hündin basiert vorwiegend auf Lehrmeinungen und tradierten, bisweilen anekdotischen, subjektiven Erfahrungen. Umfangreichere, wissenschaftlich fundierte Studien sind erstaunlich selten oder für einige Fragestellungen bislang nicht durchgeführt worden. Ziel dieses Vortrages ist es, den gegenwärtigen Wissenstand zu diesem Tumor zusammenzufassen, dem Praktiker die komplexe Nomenklatur der caninen Mammatumoren verständlich zu machen und aktuelle Empfehlungen zum klinischen Management zu geben.

### **Histologische Klassifikation:**

Jede der beiderseits je fünf Milchdrüsen der Hündin stellt eine modifizierte Schweißdrüse dar und entwickelt sich aus ektodermalen (epithelialen) Zellen. Die Milchdrüse ist ihrem Aufbau nach tubuloalveoläre Drüse und ihre Alveoli und Tubuli enthalten sekretorische Epithelzellen umgeben von spezialisierten, zur Kontraktion befähigten sogenannten Myoepithelzellen. Diese sind histogenetisch, trotz ihrer muskelartigen Kontraktionsfähigkeit, ein epitheliales Gewebe, und ihre Anwesenheit hat für die histologische Einteilung maßgebliche Bedeutung.

Im Gegensatz zum Menschen und zur Katze treten beim Hund ein Vielzahl verschiedener Typen von Mammatumoren auf. Diese Heterogenität ist der Hauptgrund für den Mangel an wissenschaftlich fundierter Literatur. Die neue histologische WHO-Klassifizierung der Mammatumoren (MISDORP ET AL. 1999) soll einerseits die histologische Befundung und Nomenklatur der Tumoren international standardisieren, zum anderen aber bei malignen Tumoren durch Berücksichtigung klinischer Verlaufsstudien einen besseren Zusammenhang zwischen Histologie und Prognose für den Kliniker erkennbar machen. Leider erfolgt die Befundung durch manche pathologische Institutionen noch nach älteren Einteilungskriterien und Nomenklaturen, was die Interpretation und die Vergleichbarkeit der Befundberichte seitens des Kliniklers erheblich erschwert.

In der neuen WHO-Klassifikation werden 3 Kategorien von Tumoren unterschieden: (I) maligne Tumoren, (II) benigne Tumoren, (III) nicht-klassifizierte Tumoren. Für den Kliniker bzw. die Prognose relevant sind nur maligne Tumoren, weshalb hierauf im Folgenden näher eingegangen werden soll. Die WHO-Einteilung unterscheidet 14 (!) verschiedene maligne Subtypen caniner Mammatumoren. Für den „Hausgebrauch“ lassen sich die wichtigsten Typen jedoch in 4 Malignitätsstufen oder –grade zusammenfassen, die von prognostischer Bedeutung sind. Entscheidend und für den Kliniker relevant ist hierbei das Verständnis des Aufbaus der Milchdrüse bzw. der stufenweise zunehmenden Veränderungen im Rahmen der tumorösen „Entdifferenzierung“.



## **Malignitätsstufe 1:**

Gleicht die Neoplasie in ihrem Aufbau weitgehend der physiologischen Milchdrüse, besteht sie also aus sekretorischem Epithel (Alveolen und Tubuli) und Myoepithelzellen, bezeichnet man sie als „komplexes (Adeno-)karzinom“ bzw. „(Adeno-)karzinom vom komplexen Typ“ oder auch als „zusammengesetztes (Adeno-)karzinom“. Dieser Subtyp wurde früher (und auch bisweilen heute noch) irreführend als „maligner Misch tumor“ bezeichnet, echte „Misch tumoren“ im Sinne der WHO bestehen aber aus epithelialen und echten mesenchymalen (nicht myoepithelialen!) Anteilen. Komplexe Karzinome sind beim Hund relativ häufig, sie verhalten sich wenig maligne, zeigen geringe Invasivität und metastasieren erst spät im Verlauf der Erkrankung. Die Prognose ist bei kompletter Entfernung allgemein als gut zu bezeichnen.

## **Malignitätsstufe 2:**

Besteht die Neoplasie ausschließlich aus epithelalem Anteil ohne Myoepithelzellen, spricht man von einem „einfachen (Adeno-)karzinom“ [„simple adenocarcinoma“]. In dieser Malignitätsstufe ist im Gewebe noch ein Drüsenaufbau erkennbar, der vom Pathologen je nach Hauptwuchsformen bzw. histologischem Bild als „alveolär“, „tubulär“, tubuloalveolär“, „papillär“ oder papillär-zystisch“ beschrieben wird. Alle einfachen Adenokarzinome haben „für den Hausgebrauch“ die gleiche Prognose. Sie können Invasivität zeigen und zur Metastasierung führen. Ihre Prognose ist abhängig hiervon noch günstig (keine Invasion oder Metastasen nachweisbar) andernfalls ist sie ungünstig.

## **Malignitätsstufe 3:**

Besteht die Neoplasie ausschließlich aus epithelalem Anteil (keine Myoepithelzellen) und kommt es nicht zur Ausbildung luminaler Strukturen (d.h. ein Drüsenaufbau ist nicht mehr erkennbar), spricht man von einem „soliden Karzinom“ [„solid carcinoma“]. Zu dieser Malignitätsstufe gehören auch die (seltenen) Plattenepithelkarzinome der Mamma. Diese Tumoren haben eine höhere Invasionsneigung und können bereits früh im Verlauf metastasieren, abhängig hiervon ist die Prognose vorsichtig bis ungünstig einzustufen.

## **Malignitätsstufe 4:**

Bei Tumoren dieser Malignitätsstufe ist ein geordneter Gewebeaufbau nicht mehr erkenntlich. Die Zellen sind sehr niedrig differenziert und zeigen ein heterogenes Erscheinungsbild („chaotischer Gewebeaufbau“). Diese undifferenzierten Karzinome werden auch als „anaplastische“ Karzinome bezeichnet. Sie haben eine starke Neigung zur Invasion der Lymph- und Blutgefäße und zur Metastasierung. Ausgeprägte lymphatische Infiltration führt zu einem „entzündlichen“ Erscheinungsbild der Haut, weshalb sie bei Vorhandensein dieses klinischen Erscheinungsbildes auch als „inflammatorische Karzinome“ [„inflammatory carcinoma“] oder „Mastitis karzinomatosa“ bezeichnet werden. Die Prognose anaplastische Karzinome ist selbst wenn noch keine Infiltration bzw. Metastierung nachweisbar ist, ungünstig, bei „inflammatorischem“ Erscheinungsbild ist sie infaust.

Mesenchymale Mammatumoren: In nur etwas über 3 % aller Fälle besteht die Neoplasie nur aus mesenchymalem Gewebe und wird dann als Sarkom bezeichnet. Am häufigsten finden sich hier Osteosarkome und Fibrosarkome, seltener auch andere Sarkome. Diese Tumoren zählen zur Malignitätsstufe 3.



Kommen neoplastische Zellen aus beiden Keimblättern (Epithel und Mesenchym) gemeinsam vor, liegt also ein „echter“ maligner Misch tumor vor, wird die Neoplasie als Karzinosarkom bezeichnet (nur 0,3% aller Mammatumoren). Diese Tumoren gehören üblicherweise zur Malignitätsstufe 4.

## **Epidemiologie:**

Der Anteil der Hündinnen mit bösartigen Neoplasien liegt bei 40-60 % aller Tumorträger. Das Risiko für Mammatumoren ist für verschiedene Rassen unterschiedlich und auch regionale Unterschiede durch genetische Faktoren in einzelnen Zuchtlinien kommen hierbei zum tragen. Spaniel-Rassen ebenso wie Dackel und Pudel sind überdurchschnittlich häufig betroffen, haben jedoch weniger als 40% Malignitätsanteil. Schäferhund, Rottweiler, Dobermann und Boxer hingegen haben überproportional häufiger maligne Tumoren. Mammatumoren finden sich selten vor dem vierten Lebensjahr, in der Altersgruppe bis 7 Jahren zeigt sich eine moderate Steigerung in der Inzidenz, die ab dem siebten Lebensjahr deutlich zunimmt und ihren Höhepunkt mit 10–14 Jahren hat. Rüden werden relativ selten von Mammatumoren betroffen, stellen jedoch ca. 1 % aller Tumorträger.

## **Klinisches Bild:**

Mammatumoren treten als solitäre oder multiple Tumoren auf. Die beiden kaudalen Milchdrüsenkomplexe sind aufgrund ihrer größeren Gewebemasse häufiger als die drei kranialen Komplexe betroffen. In ca. 50% der Fälle, kommt es schon zu Beginn oder im weiteren Verlauf zur Ausbildung multipler Tumoren, wobei die jede Neoplasie individuell zu beurteilen ist und multiple Tumoren üblicherweise verschiedenen histologischen Subtypen bzw. Dignität angehören.

## **Einfluss verschiedener Faktoren auf die Entwicklung von Mammatumoren:**

### ➤ **Zeitpunkt der Kastration**

Erfolgt die Kastration der Hündin vor der ersten Läufigkeit, wird das Mammatumorrisiko fast komplett eliminiert. Bei Kastration im Alter unter 2½ Jahren ist das Risiko für die Entwicklung von malignen Tumoren vierfach kleiner als bei unkastrierten Hündinnen, später durchgeführt, verschwindet dieser hemmende Einfluß. Auch das Risiko für benigne Tumoren ist bei kastrierten Hündinnen niedriger, im Gegensatz zu den malignen Tumoren ist hier die hemmende Effekt jedoch auch bei einer späteren Kastration vorhanden.

### ➤ **Läufigkeitsverhütung**

Bei Verabreichung von Geschlechtshormonen zeigt sich sowohl bei hoher Dosierung (in experimentellen Studien), als auch bei niedrigen Dosierungen, wie sie in der Praxis zur Läufigkeitsverhütung verwendet werden, ein vermehrtes Auftreten von Mammatumoren. Das Risiko maligner Tumoren steigt besonders bei Applikation von Östrogen-Gestagen-Kombinationen in hohen Dosierungen. Nach den Untersuchungen von MISDORP (1988) erhöht die hormonelle Läufigkeitsverhütung die Gefahr für benigne Tumoren um ungefähr 40 %, hat aber verglichen mit dem Risiko intakter, unbehandelter Hündinnen keinen Einfluß auf die Häufigkeit maligner Tumoren.

### ➤ **Trächtigkeit, Laktation und Scheinträchtigkeit**

Es gibt keinen Hinweis für ein erhöhtes Risiko der Mammatumorbildung bei der Hündin, allerdings können vorhandene Tumoren im Zusammenhang mit dem Zyklusgeschehen einen Wachstumsschub erfahren, sofern sie Rezeptoren für Sexualhormone aufweisen.



## ➤ **Kastration zum Zeitpunkt der Mammatumorentfernung**

Maligne Mammatumoren besitzen nur in etwa der Hälfte der Fälle Rezeptoren für Sexualhormone und, verglichen mit normalem Gewebe oder benignen Tumoren, auch nur in bedeutend niedrigerer Konzentration. Metastasen weisen nur sehr selten Steroidrezeptoren auf. Aus diesem Grund hat eine Kastration zum Zeitpunkt der Tumorentfernung auf den weiteren Verlauf der Erkrankung bzw. das Metastasenwachstum keinen Einfluß.

## ➤ **Diätetische Faktoren**

Viele Untersuchungen haben gezeigt, daß Nahrungsfaktoren bei Nagetieren und Menschen eine wichtige Rolle in der Ätiologie von Mammatumoren spielen. Ein hoher Fettverbrauch bzw. Fettsucht sind mit einem höheren Risiko verbunden. Der Einfluß von Übergewicht ist vor kurzem auch bei der Hündin nachgewiesen worden.

## **Richtlinien und Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen:**

Mammatumoren können stark in ihrer Größe variieren und es ist zumeist unmöglich klinisch-palpatorisch, bzw. anhand der Wachstumsgeschwindigkeit oder der Dauer der Erkrankung benigne von malignen Mammatumoren zu unterscheiden (!). Selbst sehr maligne Neoplasien können längere Zeit unverändert erscheinen und plötzlich ein sehr aggressives Verhalten entwickeln. Die zytologische Untersuchung von Feinnadelbiopsien besitzt keine ausreichende Sensitivität zur Unterscheidung zwischen benignen und primären malignen Mammatumoren. Daher sind nach Meinung des Referenten bei allen Mammatumoren größer als 0,5 cm therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Bei resezierbar erscheinenden Tumoren wird auf eine Biopsienahme verzichtet, da beim chirurgischen Vorgehen kein Unterschied zwischen benignen und malignen Tumoren gemacht wird. Bestehen Zweifel hinsichtlich der Resezierbarkeit oder klinische Hinweise auf eine Infiltration der Hautlymphgefäße („Mastitis karzinomatosa“), sollte anhand einer histologischen Gewebeprobe (Inzisionsbiopsie) die Dignität des Tumors ermittelt werden. In Fällen, in denen eine Verhärtung oder Vergrößerung der tributären Lymphknoten besteht, ist eine Feinnadelbiopsie des betroffenen Lymphknotens durchzuführen. Kommt es zu einer Ödembildung in den Hintergliedmaßen deutet dies auf eine Metastasierung in die Lnn inguinales profundes oder iliaci mediales hin.

Manche Karzinome und viele Sarkome können direkt hämatogen (ohne Beteiligung von Lymphknoten) metastasieren, wobei die Lunge das wichtigste Metastaseorgan darstellt. Nach der Erfahrung des Autors liegt die Wahrscheinlichkeit von sichtbaren Metastasen bei nicht mit der Umgebung verwachsenen Tumoren unter 1 cm Durchmesser ohne Lymphadenopathie unter 1 %.

## **Therapie:**

Die Therapie der Wahl beim Mammatumor ist die Chirurgie. Andere Therapieformen (Chemotherapie, Bestrahlung, Immunotherapie) haben keine oder keine reproduzierbare Wirkung bzw. es fehlen Studien zum Nachweis derselben. Auf die forensische Bedeutung der Anwendung zweifelhafter Therapiemethoden sei an dieser Stelle ausdrücklich hingewiesen.

Bei der chirurgischen Therapie von Mammatumoren lassen sich je nach Wahl der Resektionsebene der Operation mehrere Stufen unterscheiden. Wird nur die Umfangsvermehrung selbst, mit einem kleinen Saum gesunden Gewebes entfernt, spricht man von einer „Nodulektomie“, bei Resektion des kompletten Mammakomplexes von „einfacher Mastektomie“. Werden mehrere benachbarte Komplexe entfernt, wird die Operation als „regionale Mastektomie“, bei Entfernung der gesamten Mammaleiste als „radikale Mastektomie“ bezeichnet.



Die empfehlenswerte Resektionsebene ist in der Tiermedizin Gegenstand heftiger Diskussionen. Es gibt bis heute keine wissenschaftlich haltbare Untersuchung, auf welche die Therapieempfehlungen basieren könnten. Alle publizierten Meinungen (auch die hier dargelegte) sind daher als subjektive Empfehlungen des betreffenden Autors zu werten. Ich empfehle, den Umfang der chirurgischen Maßnahme für jeden Tumor und jedes Tier individuell festzulegen, wobei der Umfang der Resektionsebene gegen die Belastung für das Tier abzuwägen ist. Die Nodulektomie ist eher eine diagnostische als eine potentiell kurative Operationstechnik. Sie ist adäquat für benigne Tumoren und kleine Tumoren des Malignitätsgrades 1. Bei Tumoren des Malignitätsgrades 2 ist mindestens eine einfache Mastektomie, bei höhergradigen Tumoren eine regionale oder radikale Mastektomie zu empfehlen, vorausgesetzt, das Tumorstadium läßt eine kurative Operation zu. Bei einem Tumor in einem der inguinalen Komplexe ist bei einer regionalen Mastektomie (Extirpation der kaudalen drei Komplexe) das Risiko für eine Metastasierung oder Rezidivierung nur wenig größer, als wenn die gesamte Milchleiste entfernt wird. Allerdings bietet eine radikale Mastektomie die besten Prävention gegen die Entwicklung neuer Tumoren. Eine regionale oder radikale Mastektomie ist sinnvoll beim Vorliegen multipler Tumoren. Bei Tieren mit voraussichtlich geringerer Lebenserwartung ist es oft sinnvoll, eine regionale oder einfache Mastektomie einer größeren Operation vorzuziehen. Wenn aufgrund des histologischen Befundes bei einer Nodulektomie oder einfachen Mastektomie ein Risiko für ein Lokalrezidiv oder Metastasierung besteht (Tumorstadium 2-4, inkomplette Resektion, infiltratives Verhalten) sollte eine Nachoperation durchgeführt werden (mindestens regionale Mastektomie).

Jede Extirpation des inguinalen Komplexes umfasst auch die Lnn inguinales superficiales, die sich im Fettgewebe im Bereich der kaudalen Blutgefäßversorgung (A. und V. epigastrica. caudalis supf.) befinden. Die axillaren Lymphknoten werden nur extirpiert, wenn sie palpabel (also vergrößert) sind.

## **Prognose:**

Der Anteil der Hunde mit kleinen, umschrieben wachsenden und wenig invasiven malignen Tumoren (Grad 1-2), die innerhalb von zwei Jahren aufgrund eines Rezidivs sterben, liegt unter 25 %. Bei Tieren mit Sarkomen oder aggressiven Karzinomen (Grad 3-4) liegt das Risiko für Lokalrezidive und/oder Fernmetastasen innerhalb der ersten zwei Jahren nach der Operation bei 60–80 %. Nur 15 % der Tiere mit Fernmetastasen zur Zeit der Extirpation des Primärtumors überleben ein Jahr oder länger.

## **Empfohlene Literatur**

- Bostock DE: The prognosis following the surgical excision of canine mammary neoplasms. Eur J Cancer 1975; 11: 389–396.
- Brodey RS, Fidler IJ, Howson AE: The relationship of estrous irregularity, pseudopregnancy, and pregnancy to the development of canine mammary gland neoplasms. J Am Vet Med Assoc 1966; 149: 1047–1049.
- Casey HW, Giles RC, Kwapien RP: Mammary neoplasia in animals. Pathologic aspects and the effect of contraceptive steroids. Rec Res Cancer Res 1979; 66: 129–160.
- Gottwald D: Ein Beitrag zur Häufigkeit von Mammatumoren beim Hund. Statistische Auswertung der Einsendungen einer Praxis für Tierpathologie aus den Jahren 1990 bis 1995. Diss med vet, München 1998.



- Hellmén E, Bergström R, Holmberg L, et al.: Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study in 202 consecutive cases. *Vet Pathol* 1993, 30: 20–27.
- Kahn KA, Richardson RC, Knapp DW: Canine malignant mammary neoplasia: biological behavior, diagnosis, and treatment alternatives. *J Am Anim Hosp Assoc* 1992; 28: 251–256.
- Misdorp W: Canine mammary tumors: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. *Vet Q* 1988; 10: 26–33.
- Misdorp W, Else RW, Hellmén E, et al.: Histologic classification of mammary tumors of the dogs and the cats. *Armed Forces Institute of Pathology, Second Series, Vol VII*, Washington, USA 1999.
- Misdorp W, Hart AAM: Canine mammary cancer. II. Therapy and causes of death. *J Small Anim Pract* 1979; 20: 395–404.
- Rutteman GR: Contraceptive steroids and the mammary gland: is there a hazard? Insights from animal studies. *Breast Cancer Res Treat* 1992, 23: 29–41.
- Schneider R, Dorn CR, Taylor DON: Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43: 1249–1261.
- Yamagami T, Kobayashi T, Takahashi K, et al.: Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumors. *J Small Anim Pract* 1996, 37: 462–464.