Schweiz. Arch. Tierheilk.
© 2011 by Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern
L. Marconato, K. Ruess-Melzer, J. Buchholz, B. Kaser-Hotz, Band 153, Heft 8, August 2011, 351–360
DOI 10.1024/0036-7281/a000221

Neue Konzepte in der humanen Onkologie: Können sie in der Veterinärmedizin eingesetzt werden?

L. Marconato, K. Ruess-Melzer, J. Buchholz, B. Kaser-Hotz

Animal Oncology and Imaging Center, Hünenberg/ZG

Zusammenfassung

Neue Behandlungsstrategien auf der Basis des molekularen Targetings mittels kleiner Moleküle und monoklonalen Antikörpern sind in der humanmedizinischen Onkologie bereits im klinischen Einsatz. Antiangiogenetische Medikamente und die metronomische Anwendung von Chemotherapeutika finden ebenfalls breite Akzeptanz. Die Chemotherapie nimmt heute auch eine wichtige Rolle in der Behandlung vieler Tumorerkrankungen bei Kleintieren ein, obwohl neue Behandlungsstrategien (Tyrosinkinaseinhibitoren und Monoklonale Antikörper, Antiangiogenetische Strategien) auch in der Tiermedizin mehr und mehr an Bedeutung gewinnen. Ziel dieser Übersicht ist es, neue Medikamente sowie weniger bekannte Chemotherapeutika bei Hunden und Katzen mit Tumorerkrankungen vorzustellen und ihren Einsatz für die Veterinärmedizin zu werten.

Schlüsselwörter: Tyrosinkinaseinhibitoren, Monoklonale Antikörper, Chemotherapie, metronomisch, Antiangiogenese, Krebs

New concepts in human oncology: is it possible to adopt them in veterinary medicine as well?

In human oncology, novel targeted therapy focusing on monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors has become an attractive anticancer strategy. The introduction of antiangiogenetic drugs and metronomic chemotherapy has also increased the therapeutic arsenal. Chemotherapy still plays a key role in the treatment of many tumors affecting dogs and cats. However, novel anticancer strategies (including tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibodies, as well as antiangiogenetic treatments) are becoming relevant in veterinary medicine, too. The goal of this review is to describe new therapeutic strategies for cancer treatment in veterinary medicine, including less well-known chemotherapeutic drugs.

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, chemotherapy, metronomic, antiangiogenesis, cancer

Einleitung

Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts basierten die Kenntnisse auf dem Gebiet der Onkologie primär auf epidemiologischen und pathologischen Studien. Chirurgie und Strahlentherapie, die lokale beziehungsweise lokoregionale Behandlungsformen darstellen, waren die Hauptstrategien zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen. Erst später revolutionierte Farber die antitumoralen Behandlungsstrategien, indem er als Erster die Verwendung eines Antifolates zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie einsetzte. Dadurch begann die Entwicklung der Chemotherapeutika als systemische Behandlungsform von Tumorerkrankungen.

Durch die Erforschung von Onkogenen sowie verwandter Proteinprodukte wurden wichtige neue Erkenntnisse erworben. Auch das Verständnis für molekulare Vorgänge, welche in der Tumorprogression eine Rolle spielen, wie zum Beispiel Stoffwechselvorgänge, enzymatische Charakteristika, Rezeptoranordnung auf neoplastischen Zellen, sowie Lokalisation von Proliferationsmarkern im Tumorgewebe, hat sich verbessert. Zusätzliches neues Wissen bezüglich biologischer Charakteristika von Tumoren sowie der Mechanismen der lokalen Invasivität ermöglichten neue Antitumorstrategien. So wurden beispielsweise molekulare Therapeutika und Angiogeneseinhibitoren entwickelt. Das grundsätzliche Ziel dieser neuen Therapeutika ist es, das Krebswachstum

© 2011 by Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern

möglichst selektiv zu hemmen, ohne dabei schwere Nebenwirkungen des Organismus hervorzurufen.

Molekulare Therapien

Die onkologische Forschung hat in diesem Bereich während der letzten Jahre große Fortschritte gemacht, indem zelluläre «Targets» gefunden wurden, welche für neue Therapieansätze geeignet sind. Jüngste Entwicklungen molekularer Therapien sind ermöglicht worden durch ein vertieftes Wissen metabolischer Mechanismen, enzymatischer Charakteristika, Position der entsprechenden Rezeptoren auf den Tumorzellen und der kritischen, molekularen Proliferationsereignisse. Das Verständnis der Mechanismen, die verantwortlich sind für die Regulierung von Wachstum und Überleben, sowie die Fähigkeit der Invasivität, Metastasierung und Angiogenese der neoplastischen Zellen, ermöglichte die Entwicklung von Substanzen, welche die verschiedensten Wege blockieren.
Der große Vorteil der gezielten onkologischen Therapien liegt in der Selektivität: nur dem Tumor eigene, molekulare Mechanismen und/oder Proteine werden tangiert. Dies steht im Gegensatz zur klassischen, systemischen Chemotherapie, welche keine solche Selektivität aufweist. Die sogenannten pharmakologisch «intelligenten Moleküle» repräsentieren den Beginn der modernen Onkologie. Die Entwicklung dieser neuen Kategorie von Substanzen ist ein stufenweiser Prozess, wobei vorerst das «Target» auf respektiv in der Tumorzelle identifiziert wird und nachfolgend das Molekül gefunden und entwickelt werden muss, um dieses «Target» zu hemmen. Bis heute stellen Wachstumsfaktorrezeptoren mit Tyrosinkinaseaktivität, Signalübermittlungsmechanismen, Zellzyklusproteine und Rezeptoren, welche Angiogenese und Apoptose regulieren, die am häufigsten identifizierten «Targets» dar. Während die molekularen Therapien in der Humanmedizin bereits mit großem Enthusiasmus und Optimismus angepriesen und zum Teil sehr erfolgreich eingesetzt werden, befinden sie sich in der Tiermedizin noch in den Kinderschuhen (London, 2004; London, 2009a). Meist handelt es sich um kleine Moleküle («small molecules»; SM) mit hemmender Wirkung oder um monoklonale Antikörper (MAbs) (Cross, 2005; Adams und Weiner, 2005).

Kleine Moleküle mit hemmender Wirkung

SM zeichnen sich durch ein niedriges molekulares Gewicht aus (400 Da) und können daher auch oral verabreicht werden. Sie können in die Zellen eindringen und mit der intrazellulären Tyrosinkinasedomäne eines transmembranen Rezeptors interagieren (Abb. 1) (Cross, 2005). Tyrosinkinaserezeptoren stellen vorzügliche «Targets» im Rahmen der molekularen Therapien dar, da sie direkt an der Zellproliferation beteiligt sind und in malignen Tumoren häufig amplifiziert werden (London, 2004; Gschwind, 2004). Imatinib hemmt die Proteinkinasen BCR-ABL, PDGFR und KIT. Beim Menschen ist Imatinib für die Behandlung der chronischen myeloiden Leukämie (CML) mit aberranten Chromosomen (Philadelphia+) und für gastrointestinale Stromatumoren (GIST) mit punktförmigen Mutationen der Tyrosinkinaserezeptoren c-KIT oder PDGFR zugelassen (Gschwind, 2004; Cross, 2005). Imatinib ist auch zur Behandlung der chronisch myelomonozytischen Leukämie (mit chromosomaler Translokation im Bereich des PDGF Rezeptors) und des Hypereosinophilen Syndroms (mit Umstrukturierung des PDGF Rezeptors) indiziert.
In der Veterinärmedizin konnten mit dem Einsatz von SM ebenfalls Fortschritte erzielt werden (Abb. 2). Imatinib wurde erfolgreich beim Hund mit Mastzelltumoren mit Knochenmarksbeteiligung eingesetzt (Marconato et al., 2008b). Vor kurzem wurden zwei Substanzen in der Tiermedizin für rezidivierende nicht operable Mastzelltumoren zugelassen: Masitinib (Hahn et al., 2008) und Toceranib (London et al, 2009b). Es kommt zur Hemmung des KIT-Rezeptors, doch auch andere Rezeptoren, wie PDGFR, FGFR3 und Lyn werden damit gehemmt. In einer prospektiven, randomisierten Studie mit Kontrollgruppe (Hahn et al., 2008), konnte Masitinib die tumorfreie Zeit verlängern, vor allem wenn es bei Hunden mit Grad 2–3 Mastzelltumoren (rezidivierende oder inoperable Tumoren) und als «first line drug» verwendet wurde. Die c-kit Mutation war hingegen nicht entscheidend, um eine Antwort auf Masitinib zu erhalten, was darauf hinweist, dass das Medikament auch andere «Targets» hemmt (wie PDGF) oder dass «wild-type KIT» indirekt an Progression und Überleben von Mastzellen beteiligt ist. Toceranib zeigte Wirksamkeit mit einer Ansprechrate von 37.2 % bei rezidivierenden Grad 2 und 3 Mastzelltumoren (sowohl lokal als auch in Bezug auf Fernmetastasen). Hunde ohne Lymphknotenmetastasen und Hunde mit Mutation sprachen besser auf die Therapie an, dies geschah in der Regel innerhalb der ersten 3 Monate der Therapie (London et al., 2009b).
Leider neigen Tumorzellen dazu mit der Zeit gegen Tyrosinkinase Inhibitoren resistent zu werden. Dies geschieht aufgrund von Mutationen im Bereich der Bindungsstelle mit dem Medikament und führt zu geringerer Affinität zwischen dem Tyrosinkinase Inhibitor und seines «Targets». Weitere beschriebene Mechanismen sind Überexpression der Rezeptoren, wodurch der Effekt des Medikamentes reduziert wird, sowie Aktivierung alternativer Wege, die eine KIT Phosphorylierung verhindern. Daher sind neue Behandlungsstrategien beziehungsweise Kombinationen verschiedener Therapieformen notwendig, um dem Problem der Resistenzbildung entgegenzuwirken. Eine solche Kombination ist die Verabreichung von Tyrosinkinase-Inhibitoren und Chemotherapie. Auch beim Hund exprimierten GIST den KIT-Rezeptor und daher scheint eine Behandlung mit SM indiziert (Bettini et al., 2003).

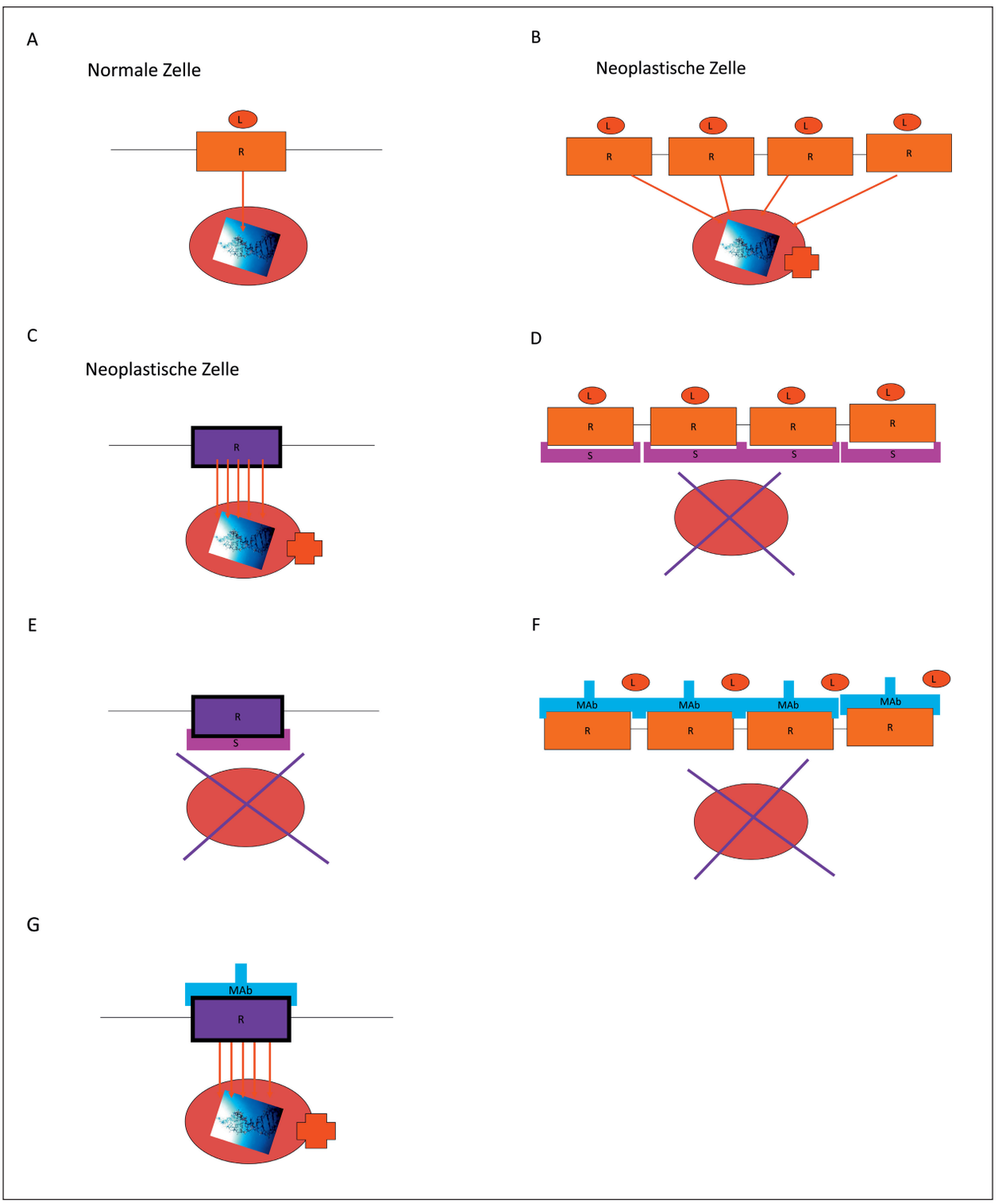

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkungsmechanismus der «small molecules (SM)» und monoklonalen Antikörper (MAbs). A: Nach dem Zusammenwirken zwischen dem Rezeptor (R) und dem Liganden (L) werden in der normalen Zelle die zytoplasmatischen Kinasen aktiviert und es kommt folglich zur zellulären Proliferation. Die neoplastische Zelle weist entweder Überexpression der Rezeptoren (B) oder kontinuierliche Aktivierung des Rezeptors in Abwesenheit des Liganden auf (C). D: Im Falle der Überexpression des Rezeptors binden sich die SM an die intrazytoplasmatische Domäne des Rezeptors und verhindern die zelluläre Proliferation. E: Auch im Falle der kontinuierlichen Aktivierung des Rezeptors verhindern die SM die zelluläre Proliferation. F: MAb bindet an die extrazytoplasmatische Domäne des Rezeptors und unterbindet, im Falle einer Überexprimierung des Rezeptors, die zelluläre Proliferation. G: Im Falle der kontinuierlichen Aktivierung des Rezeptors wird das Signal, unabhängig von der Anwesenheit des MAbs an den Zellkern geleitet.

© 2011 by Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern

Abbildung 2: Verwendung der «small molecules» (Erlotinib, 12.5 mg/kg täglich) bei einem Hund mit einem Plattenepithelkarzinom des Nasenspiegels. A: Bei Diagnosestellung; B: nach 4 Wochen Behandlung: Partielles Ansprechen.

Monoklonale Antikörper

MAbs werden von einem «unsterblichen» Plasmazell-Hybridom produziert, welche einen spezifisch gegen ein spezielles Protein gerichteten MAb produziert und zeichnen sich durch eine hohe Affinität und Spezifität für dieses spezifische Protein aus. MAbs sind große Moleküle mit hohem molekularem Gewicht und können deshalb sie nur parenteral verabreicht werden. Wiederum aufgrund ihrer Größe, können sie Zellen nicht penetrieren. MAbs sind daher gegen den extern gelegenen Teil des Rezeptors, der die neoplastische Regulierung steuert, gerichtet. Sobald die Domäne des Rezeptors vom MAb besetzt ist, steht sie dem natürlichen Liganden nicht mehr zur Verfügung; der Rezeptor wird nicht aktiviert und das zelluläre Wachstumssignal ist folglich ausgeschaltet (Abb. 1) (Cross, 2005).

In der Humanmedizin liegen für Trastuzumab, Cetuximab, Bevacizumab und Rituximab eindrückliche klinische Resultate. Trastuzumab ist ein humanisierter MAb, der sich mit der extrazellulären Domäne des HER2-Rezeptors verbindet. HER2 ist durch das Protoonkogen c-erbB-2 oder *Neu* genetisch kodiert. Da kein Ligand für HER2 bekannt ist, erklärt sich der Aktionsmechanismus des Trastuzumab nicht durch kompetitive Hemmung, sondern eher durch Internalisierung und nachfolgende Degradierung von HER2 (Adams und Weiner, 2005). Frauen mit Brustkrebs mit HER2-Überexpression haben eine schlechtere Prognose, da sie auch weniger gut auf Chemotherapie und Hormonbehandlung ansprechen (Adams und Weiner, 2005). Trastuzumab wird daher zur Behandlung von Brustkrebs mit HER2-Überexpression eingesetzt. Zirka 20 % der Hunde und Katzen mit malignen Mammatumoren (Ahern et al., 1996; De Las Mulas et al., 2003) und 40 % der Hunde mit Osteosarkomen (Flint et al., 2004) zeigen HER2-Überexpression und es wird angenommen, dass es sich auch hier um einen negativen prognostischen Faktor handelt. Leider können die humanisierten MAbs bei Hunden und Katzen nicht eingesetzt werden, da sich Tier-Anti-Mensch-Antikörper mit einer Allergisierung bilden würden.

Cetuximab bindet an die extrazelluläre Domäne des epithelialen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR), hemmt die Bindung zwischen dem Rezeptor und EGF (kompetitive Hemmung) und stellt dadurch das proliferative Signal ruhig. EGFR ist überexprimiert bei 40 % der Mammatumoren des Hundes, bei 50 % der Karzinome der Nasenhöhle des Hundes (Gama et al., 2009; Shiomitsu et al., 2009) sowie bei zirka 70 % der oralen Plattenepithelkarzinomen der Katze (Looper et al., 2006); bei letzteren nimmt man an, dass die Überexpression ein signifikanter negativer prognostischer Faktor ist (Sabattini et al., 2010). Beim Menschen ist Cetuximab unter anderem für die Behandlung metastatischer kolorektaler Karzinome sowie für Kopf-Hals-Tumore und Lungentumore zugelassen.

Bevacizumab wirkt direkt gegen den vaskulären Wachstumsfaktor VEGF, welcher ein wichtiger Angiogenesepromotor verschiedener Tumoren ist. Bevacizumab bindet die Liganden und hemmt so die Neoangiogenese. VEGF ist beim Hund bei den folgenden Tumoren überexprimiert: Intranasale Karzinome (90 %), Meningiome (90 %), Weichteilsarkome (65–90 %), inflammatorische Mammakarzinome (100 %) (Wergin et al., 2004a; Wergin et al., 2004b; Shiomitsu et al., 2009; Matiasek et al., 2009; Al-Dissi et al., 2009; de Queiroz et al., 2010; Millanta et al., 2010). Bei Katzen konnte eine VEGF-Überexpression bei Mammakarzinomen nachgewiesen werden und wird hier als signifikant negativ prognostischen Faktor angesehen (Millanta et al., 2002). Beim Menschen ist Bevacizumab für die Behandlung metastatischer kolorektaler Karzinome, Lungenkarzinome, Nierenkarzinome zugelassen (Adams und Weiner, 2005).

Rituximab ist ein chimärer anti-CD20 MAb, der die Art der Behandlung lymphoproliferativer Erkrankungen,

vor allem von B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen des Menschen, revolutioniert hat (Traulle et al, 2005). Durch Rituximab hat sich auch der Anteil geheilter Patienten erhöht. Die therapeutische Bedeutung von Rituximab wurde zur Behandlung caniner Lymphome in vitro evaluiert: Trotz CD20-Expression können sich MAb nicht an die neoplastischen Zellen binden und daher kann Rituximab in der Tiermedizin für diese Indikation nicht angewendet werden (Impellizzeri et al., 2006). Hingegen hat MAb 231 in der Tiermedizin zur Behandlung caniner Lymphome Bedeutung erlangt: In Kombination mit Polychemotherapie konnte das tumorfreie Intervall und die Überlebenszeit verbessert werden (Jeglum, 1996). MAb 231 ist leider nicht mehr kommerziell erhältlich.

Antiangiogenetische Therapie und Thalidomid

In den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts stellte Folkman (1971) die Theorie auf, dass Tumoren ohne adäquate Blutgefäßversorgung nicht grösser als 2–3 mm werden können. Heute ist allgemein anerkannt, dass sowohl das Wachstum des Primärtumors als auch Metastasen nur durch Blutgefäßneubildung geschehen kann. Zielzellen der antiangiogenetischen Therapie sind die tumoreigenen Gefäße, womit auf indirektem Weg der Tumor angegriffen werden kann (Scappaticci, 2002).
Thalidomid wurde 1956 zuerst auf dem deutschen Markt, später im restlichen Europa und in Kanada als sedatives Hypnotikum eingeführt. Forschungsergebnisse nach Einsatz des Thalidomids bei Labortieren stuften das Medikament als harmlos ein. Das barbiturat-freie Medikament wurde als absolut sicher und ohne jegliche Nebenwirkungen vermarktet. Die *Food and Drug Administration* (FDA) hingegen hatte die Anwendung des Medikaments in den USA nie genehmigt. 1961 wurde Thalidomid vom kommerziellen Markt genommen, da nach Einnahme des Medikaments durch Schwangere sich kongenitale Missbildungen zeigten (Contergan Skandal). Später wurde klar, dass die tragenden Versuchstiere den Wirkstoff in solch hohen Dosen zu einem Zeitpunkt erhielten, dass die Feten abstarben. Es konnte auch gezeigt werden, dass Thalidomid bei Affen, die das Medikament zwischen dem 23. und 31. Tag der Trächtigkeit erhielten zu identischen Malformationen führte (Hendrickx und Sawyer, 1978). Heute wird Thalidomid in der Humanonkologie aufgrund seiner antiangiogenetischen, immunomodulatorischen, antiinflammatorischen und immunosuppressiven Eigenschaften eingesetzt (D'Amato et al., 1994). Vorläufige Studien, bei denen Thalidomid zur Behandlung von Hunden und Katzen eingesetzt wurde, haben eine gute Verträglichkeit gezeigt (Teo et al., 2001). Insbesondere, in Kombination mit anderen Medikamenten scheint Thalidomid auch in der Tiermedizin wirksam zu sein.

Chemotherapie

Trotz neuerer Medikamente in der Onkologie bleibt die Chemotherapie die wichtigste und wirkungsvollste systemische Therapie. Bekanntlich wirkt Chemotherapie sowohl auf Tumorzellen, als auch auf Zellen gesunder Gewebe, was zu Nebenwirkungen führen kann. Chemotherapeutika zerstören Zellen, indem sie die DNS schädigen. Die Chemotherapie ist die Therapie der Wahl für systemische Tumorerkrankungen wie Lymphome und Leukämien. Auch kann sie, im Rahmen einer rein palliativen Behandlung für metastatische Geschehen in Erwägung gezogen werden. Des Weiteren kann sie adjuvant (nach Chirurgie und/oder Strahlentherapie) eingesetzt werden mit dem Ziel, zurückgebliebene Tumorzellen oder Mikrometastasen zu zerstören. Der neoadjuvante Einsatz der Chemotherapie kann bei einigen Tumortypen hilfreich sein, um große, inoperable Tumoren zu verkleinern («down-staging») um eine Operation zu ermöglichen. Kombiniert mit Strahlentherapie kann deren Wirkung potenziert werden (radiosensibilisierender Effekt). Einige neuere Chemotherapeutika haben die Möglichkeiten des medizinischen Onkologen bedeutend bereichert. Zu diesen gehören: Gemcitabin, Dacarbazin, Temozolomid, Ifosfamid, Taxane. Die veterinärmedizinische Literatur bietet bisher nur wenige Informationen bezüglich dieser nicht alltäglich verwendeten Medikamente.

Gemcitabin

Gemcitabin ist ein Antimetabolit (Gruppe der Pyrimininanaloga) und wird intravenös verabreicht (Perry, 2001; Moore und Kitchell, 2003; Vail und Thamm, 2005). Im Gegensatz zum Menschen (vor allem Myelosuppression) zeichnet es sich beim Hund und bei der Katze vor allem durch gastrointestinale Toxizität. Gemcitabin zeigt eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung von Karzinomen im Bereich der Harnorgane, Mamma (Abb. 3) und bei

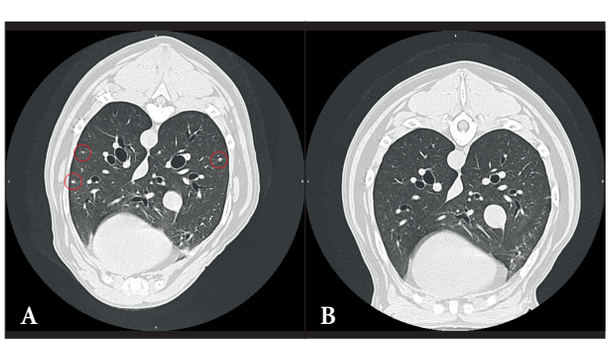

Abbildung 3: A: Transversales CT Bild (Lungenfenster) des Thorax einer Hündin mit anaplastischem Mammakarzinom mit Lungenmetastasen (Kreise) auf Höhe des Lobus accessorius. B: Komplette Remission der Lungenmetastasen nach systemischer Chemotherapie mit Gemcitabin (800 mg/m2 IV wöchentlich, insgesamt 6 Verabreichungen).

© 2011 by Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern

Plattenepithelkarzinomen (LeBlanc et al., 2004; Kosarek et al., 2005; Turner at al., 2006; Marconato et al., 2008a; Marconato et al., in press). Kombiniert mit Carboplatin zeigt es eine gute Verträglichkeit bei der Behandlung von Karzinomen verschiedensten Ursprungs beim Hund, doch war das Ansprechen der Tumoren eher enttäuschend (Dominguez et al., 2009). Auch bei Katzen mit Karzinomen verschiedensten Ursprungs wurde Gemcitabin alternierend mit Carboplatin verabreicht und auch hier war die Verträglichkeit gut, das Tumoransprechen jedoch schlecht. (Martinez-Ruzafa et al., 2009). Gemcitabin wirkt zudem radiosensibilisierend und die Kombination von Strahlentherapie und Gemcitabin wurde bereits bei Hunden und Katzen mit Karzinomen angewandt (Jones et al., 2003).

Dacarbazin und Temozolomid

Dacarbazin wurde ursprünglich als Antimetabolit zur Hemmung der Purinbiosynthese synthetisiert. Tatsächlich gehört es zur Gruppe der Alkylantien. Dacarbazin wird intravenös verabreicht. Temozolomid ist eine orale Formulierung von Dacarbazin. Dacarbazin wirkt stark emetisch und die Myelosuppression ist die dosislimitierende Toxizität.
Hauptindikationen für Dacarbazin, entweder als Monochemotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika (z. B. Doxorubizin), sind Sarkome, Lymphome (Rescue-Protokolle) und Melanome (Ahaus et al., 2000; Van Vechten et al., 1990; Dervisis et al., 2007; Flory et al., 2008; Griessmayr et al., 2009). Temozolomid wurde erfolgreich in Kombination mit Doxorubizin oder D-Actinomycin für die Behandlung von rezidivierenden Lymphomen bei Hunden eingesetzt. Dabei waren weniger hämatologische Nebenwirkungen feststellbar (Dervisis et al., 2007).

Ifosfamid

Ifosfamid (IFX) gehört zu den bifunktionalen Alkylantien und wird intravenös verabreicht. Analog zu Cylophosphamid hat es keine intrinsische alkylierende Aktivität, weshalb es erst nach Aktivierung in der Leber wirksam ist (Perry, 2001). Während IFX weniger myelosuppressiv wirkt als Cyclophosfamid, ist die urotheliale Toxizität häufig und gravierender. Daher muss IFX im Rahmen eines Diureseprotokolls und zusätzlich zusammen mit einem Uroprotektor (Mesna) gegeben werden, der die Harnblase vor gravierenden Veränderungen (Gefahr der sterilen hämorrhagischen Cystitis) schützt (Moore und Kitchell, 2003; Vail und Thamm, 2005). Mesna ist inaktiv im Plasma und wird nur im Urin in die aktive Form umgewandelt, ohne dabei die Zytotoxizität des IFX in anderen Gebieten zu beeinflussen. IFX wurde beim Hund zur Behandlung verschiedenster Sarkome, Karzinome und Lymphome eingesetzt; die Ergebnisse sind fragwürdig (Rassnick et al., 2000; Payne et al., 2003). Erst vor kurzem wurde der Einsatz beim injektions-assoziierten Sarkom der Katze beschrieben (Rassnick et al., 2006a; Rassnick et al., 2006b).

Taxane

Diese Gruppe schließt Derivate von *Taxus brevifolia* (Paclitaxel) und *Taxus baccata* (Docetaxel) ein. Es handelt sich um antimikrotubuläre Substanzen, die sich in einem anderen Bereich an das Tubulin binden als die Vincaalkaloide. Nachdem die Taxane in die Zelle eingedrungen sind, bilden sich Mikrotubuli-Aggregate und verhindern so die Depolymerisation und die normale, für die Zellteilung notwendige Degradierung (Perry, 2001). Nach intravenöser Verabreichung werden die Taxane in der Leber metabolisiert, ein Vorgang der Cytochrom P-450 abhängig ist. Sowohl Paclitaxel als auch Docetaxel gehören zur Gruppe der Resistenz-anfälligen Chemotherapeutika, weil sie durch p-Glycoprotein aus der Tumorzelle hinaus transportiert werden.
Die Formulierung von Paclitaxel, dem Prototyp der Taxane, beinhaltet einen Trägerstoff der zu allergischen Reaktionen führen kann (Cremofor EL) mit der Folge einer massiven Mastzelldegranulation (Poirier et al., 2004b). Paclitaxel kann nur intravenös verabreicht werden. Eine neue, Cremofor EL-freie Formulierung wird zur Zeit geprüft (Rivera et al., 2007). Docetaxel wird mit einem anderen Trägerstoff formuliert (Polysorbat 80), welcher auch zu allergischen Reaktionen führt. Docetaxel wird intravenös oder oral verabreicht. Die orale Bioverfügbarkeit ist gering; sie kann jedoch bei Mensch, Hund und Katze durch die gleichzeitige Verabreichung von Cyclosporin A verbessert werden (Simon et al., 2006; McEntee et al., 2006). Taxane weden bei epithelialen Neoplasien, vor allem Mammatumoren (Poirier et al., 2004b; Simon et al., 2006; McEntee et al., 2006) eingesetzt. Verschiedene klinische Studien befassen sich mit der Wirksamkeit bei anderer Tumoren zu studieren.

Metronomische Chemotherapie

Die Zielzellen der metronomischen Chemotherapie sind nicht die Tumorzellen selbst, sondern die Endothelzellen der tumoreigenen Gefäße. Bei der metronomischen Chemotherapie werden Chemotherapeutika kontinuierlich in niedrigen Dosierungen verabreicht. Die sonst üblichen Pausen zwischen den einzelnen Chemotherapie-Verabreichungen fallen damit weg (Vail und Thamm, 2005; Mutsaers, 2009). Eine solche Strategie widerspricht auf den ersten Blick völlig dem normalerweise üblichen Grundprinzip der Chemotherapie, welches besagt, dass die verwendete Substanz in der maximal tolerierbaren Dosierung gegeben werden sollte. Das Dosisintensitätskonzept basiert darauf, dass durch die Erhöhung der Dosis des Medikaments in exponentiellem Ausmaß die

Anzahl der neoplastischen Zellen zerstört wird. Es sind hauptsächlich die sich schnell teilenden Zellen wie zum Beispiel das Knochenmark und Zellen des Gastrointestinaltrakts, die solche dosisintensiven Protokolle einschränken. Wenngleich nützlich bei schnell proliferierenden Neoplasien (wie Lymphome, Leukämien, zumindest im Anfangsstadium) erscheint eine solche Strategie zur Behandlung solider, heterogener Tumoren mit chemoresistenten Zellen wenig sinnvoll (Gasparini, 2001).

Die metronomische Chemotherapie setzt eher auf das Prinzip der «Dosisdichte» wobei sie sich von dieser wiederum durch die verabreichte Totaldosis unterscheidet. Bei der metronomischen Chemotherapie wird der Abstand zwischen den einzelnen Verabreichungen verkürzt, die Dosis ist entsprechend reduziert. Grundsätzliche Vorteile der metronomischen Chemotherapie sind bessere Verträglichkeit und reduzierte Notwendigkeit für unterstützende Medikamente (Vail und Thamm, 2005; Mutsaers, 2009). Da Chemotherapeutika prinzipiell schnell proliferierende Zellen zerstören, handelt es sich um eine relativ wenig selektive Therapie. Wahrscheinlich haben Chemotherapeutika häufig eine antiangiogenetische Wirkung, da die Endothelzellen, die zur Vaskularisation des Tumors beitragen, rasch proliferierende Zellen sind. Die Endothelzellen der normalen, gesunden Gefäße hingegen vermehren sich relativ langsam. Es konnte gezeigt werden, dass Endothelzellen viel sensibler auf niedrig dosierte, aber kontinuierlich verabreichte Chemotherapie reagieren, als auf höhere, im Bolus verabreichte Dosen. Außerdem sind Endothelzellen deutlich weniger anfällig für genetische Mutationen als neoplastische Zellen, weswegen das Problem der Resistenzbildung nur eine sehr untergeordnete Rolle spielt (Mutsaers, 2009). Darüber hinaus verhindert die metronomische Chemotherapie die Mobilisierung der vom Knochenmark kommenden Vorläuferzellen des Endotheliums, welche kleine periphere Neonangiogeneseherde erreichen und so die Hauptquelle der sich im Rahmen des Tumorgeschehens neu bildenden Gefäße darstellen. Die metronomische Chemotherapie stimuliert zudem die Produktion endogener, antiangiogenetischer Substanzen, darunter Thrombospondin, und erniedrigt die Konzentration regulatorischer T-Zellen, welche wiederum wesentlich sind für das Phänomen der neoplastischen Toleranz.

Auch in der Tiermedizin wurden schon einige klinische Studien über die metronomische Chemotherapie veröffentlicht. Sie erzielte bei Hunden mit Hämangiosarkomen dieselben Resultate bezüglich Tumorkontrolle und Überlebenszeit wie die klassische hochdosierte intravenöse Chemotherapie mit Doxorubicin. (Lana et al., 2007). Bei inkomplett resezierten Sarkomen konnte ebenfalls eine verzögerte Tumorrezidivierung beobachtet werden. (Elmslie et al., 2008).

Schlussfolgerung

Es ist heute noch verfrüht zu beurteilen, ob die neuen Strategien beziehungsweise Pharmaka oder die neueren Chemotherapeutika in der Lage sind, die Prognose maligner Neoplasien signifikant zu verbessern. Bei vielen der neuen molekularen Therapien sowie der metronomischen Chemotherapie muss das Medikament lange, vielleicht auch lebenslang, verabreicht werden. Die Ausmerzung aller Tumorzellen und damit die Heilung des Patienten unter zum Teil deutlichen Nebenwirkungen steht nicht mehr im Vordergrund, sondern das Ziel verändert sich dahingehend, aus der neoplastischen Erkrankung eine «chronische» neoplastische Erkrankungen zu machen. Dies ist vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen, die ebenfalls dauerhafte Medikation benötigen. Neue Behandlungsstrategien werden in der Humanmedizin in der Regel in Kombination mit klassischen Therapien, vor allem der Chemotherapie, aber auch mit der Strahlentherapie angewandt, um so eine additive bis synergistische Wirkung zu erzielen. Auf diese Weise werden zytostatische und zytotoxische Mechanismen kombiniert. Für viele der neuen antineoplastischen Ansätze ist der Zelltod nicht das Hauptendziel, eher wird mit einer kontinuierlichen Hemmung eine individualisierte Tumorbehandlung angestrebt.

Nouveaux concepts en oncologie humaine: peuvent-ils être appliqués en médecine vétérinaire?

De nouvelles stratégies de traitement basées sur le ciblage moléculaire grâce à de petites molécules et des anticorps monoclonaux sont déjà en usage clinique en oncologie humaine. Des médicaments anti-angiogéniques et l'application métronomique de chimiothérapeutiques sont également largement acceptés. La chimiothérapie joue aujourd'hui un rôle important dans le traitement de nombreuses affections tumorales

Nuove idee in oncologia umana: quale impiego in medicina veterinaria?

Delle nuove strategie di trattamento basate sul targeting molecolare via piccole molecole e anticorpi monoclonali sono già utilizzate clinicamente nel ramo dell'oncologia medica umana. I farmaci antiangiogenici e l'impiego metronomico di agenti chemioterapici sono ampiamente accettate. Oggi la chemioterapia svolge un ruolo importante nel trattamento di molte malattie tumorali nei piccoli animali, anche se nuove strategie di trattamento (inibitori della tirosin-chinasi,

© 2011 by Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern

des petits animaux même si de nouvelles stratégies de traitement (inhibiteurs de la tyrosine kinase et anticorps monoclonaux, stratégies anti-angiogéniques) gagnent en importance en médecine vétérinaire. Le but de cette présentation est de présenter de nouveaux médicaments ainsi que des chimio-thérapeutiques peu connus chez les chiens et les chats atteints de tumeurs et d'évaluer leur utilisation en médecine vétérinaire.

anticorpi monoclonali e strategie antiangiogeniche) in medicina veterinaria, divengono sempre più importanti. L'obiettivo di questo riassunto è quello di presentare nuovi farmaci, nonché gli agenti chemioterapici meno conosciuti per cani e gatti affetti da malattie tumorali e di valutarne il loro utilizzo in medicina veterinaria.

Literatur

Adams G. P., Weiner L.M.: Monoclonal antibody therapy of cancer. Nat. Biotechnol. 2005, 23: 1147–1157.

Ahaus E.A., Couto C.G., Valerius K.D.: Hematological toxicity of doxorubicin-containing protocols in dogs with spontaneously occurring malignant tumors. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 2000, 36: 422–426.

Ahern T.E., Bird R.C., Bird A.E., Wolfe L.G.: Expression of the oncogene c-erbB-2 in canine mammary cancers and tumor-derived cell lines. Am. J. Vet. Res. 1996, 57: 693–696.

Al-Dissi A.N., Haines D.M., Singh B., Kidney B.A.: Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor in canine cutaneous fibrosarcomas. J. Comp. Pathol. 2009, 141: 229–236.

Bettini G., Morini M., Marcato P.S.: Gastrointestinal spindle cell tumours of the dog: histological and immunohistochemical-study. J. Comp. Path. 2003, 129: 283–293.

Cross S.S.: The molecular pathology of new anti-cancer agents. Curr. Diagn. Path. 2005, 11: 329–339.

D'Amato R.J., Loughnan M.S., Flynn E., Folkman J.: Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91: 4082–4085.

de las Mulas J., Ordas J., Millan Y., Fernández-Soria V., Ramón y Cajal S.: Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. Breast Cancer Res. Treat. 2003, 80: 363–367.

Dervisis N.G., Dominguez P.A., Sarbu L., Newman R.G., Cadile C.D., Swanson C.N., Kitchell B.E.: Efficacy of temozolomide or dacarbazine in combination with an anthracycline for rescue chemotherapy in dogs with lymphoma. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2007, 231: 563–569.

de Queiroz G.F., Dagli M.L., Fukumasu H., Zavala A.A., Matera J.M.: Vascular endothelial growth factor expression and microvascular density in soft tissue sarcomas in dogs. J. Vet. Diagn. Invest. 2010, 22: 105–108.

Dominguez P.A., Dervisis N.G., Cadile C.D., Sarbu L., Kitchell B.E.: Combined gemcitabine and carboplatin therapy for carcinomas in dogs. J. Vet. Intern. Med. 2009, 23:130–137.

Elmslie R.E., Glawe P., Dow S.W.: Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. J. Vet. Intern. Med. 2008, 22: 1373–1379.

Flint A.F., U'Ren L., Legare M.E., Withrow S.J., Dernell W., Hanneman W.H.: Overexpression of the erbB-2 proto-oncogene in canine osteosarcoma cell lines and tumors. Vet. Pathol. 2004, 41: 291–296.

Flory A.B., Rassnick K.M., Al-Sarraf R., Bailey D.B., Balkman C.E., Kiselow M.A., Autio K.: Combination of CCNU and DTIC chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs. J. Vet. Intern. Med. 2008, 22: 164–171.

Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N. Engl. J. Med. 1971, 285: 1182–1186.

Gama A., Gärtner F., Alves A., Schmitt F.: Immunohistochemical expression of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in canine mammary tissues. Res. Vet. Sci. 2009, 87: 432–437.

Gasparini G.: Metronomic scheduling: the future of chemotherapy? Lancet Oncol. 2001, 2: 733–740.

Griessmayr P.C., Payne S.E., Winter J.E., Barber L.G., Shofer F.S.: Dacarbazine as single-agent therapy for relapsed lymphoma in dogs. J. Vet. Intern. Med. 2009, 23: 1227–1231.

Gschwind A., Fischer O.M., Ullrich A.: The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. Nat. Rev. Cancer. 2004, 4: 361–370.

Hahn K.A., Ogilvie G., Rusk T., Devauchelle P., Leblanc A., Legendre A., Powers B., Leventhal P.S., Kinet J.P., Palmerini F., Dubreuil P., Moussy A., Hermine O.: Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. J. Vet. Intern. Med. 2008, 22: 1301–1309.

Hendrickx A.G., Sawyer R.H.: Developmental staging and thalidomide teratogenicity in the green monkey (Cercopithecus aethiops). Teratology. 1978, 18: 393–404.

Impellizeri J.A., Howell K., McKeever K.P., Crow S.E.: The role of rituximab in the treatment of canine lymphoma: an ex vivo evaluation. Vet. J. 2006, 171: 556–558.

Jeglum K.A.: Chemoimmunotherapy of canine lymphoma with adjuvant canine monoclonal antibody 231. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 1996, 26:73–85.

Jones P.D., de Lorimier L.P., Kitchell B.E., Losonsky J.M.: Gemcitabine as a radiosensitizer for nonresectable feline oral squamous cell carcinoma. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 2003, 39: 463–467.

Kosarek C.E., Kisseberth W.C., Gallant S.L., Couto C.G.: Clinical evaluation of gemcitabine in dogs with spontaneously occurring malignancies. J. Vet. Intern. Med. 2005, 19:81–86.

Lana S., U'ren L., Plaza S., Elmslie R., Gustafson D., Morley P., Dow S.: Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. J. Vet. Intern. Med. 2007, 21: 764–769.

LeBlanc A.K., LaDue T.A., Turrel J.M., Klein M.K.: Unexpected toxicity following use of gemcitabine as a radiosensitizer in head and neck carcinomas: a veterinary radiation therapy oncology group pilot study. Vet. Radiol. Ultrasound. 2004, 45:466–470.

London C.A.: Kinase inhibitors in cancer therapy. Vet. Comp. Oncol. 2004, 2: 177–193.

London CA.: Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. Top. Companion Anim. Med. 2009a, 24: 106–112.

London C.A., Malpas P.B., Wood-Follis S.L., Boucher J.F., Rusk A.W., Rosenberg M.P., Henry C.J., Mitchener K.L., Klein M.K., Hintermeister J.G., Bergman P.J., Couto G.C., Mauldin G.N., Michels G.M.: 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. 2009b, 15: 3856–3865.

Looper J.S., Malarkey D.E., Ruslander D., Proulx D., Thrall D.E.: Epidermal growth factor receptor expression in feline oral squamous cell carcinomas. Vet. Comp. Oncol. 2006, 4: 33–40.

Marconato L., Lorenzo M.R., Abramo F., Ratto, A., Zini E.: Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. Vet. Comp. Oncol. 2008a, 6:90–101.

Marconato L., Bettini G., Giacoboni C., Romanelli G., Cesari A., Zatelli A., Zini E.: Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumors and bone marrow involvement. J. Vet. Intern. Med. 2008b, 22: 1001–1007.

Marconato L., Zini E., Lindner D.L., Suslak-Brown L., Nelson V., Jeglum K.A.: Combined gemcitabine and piroxicam in 38 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: evaluation of toxicity and antitumor response. J. Am. Vet. Med. Assoc. In press.

Martinez-Ruzafa I., Dominguez P.A., Dervisis N.G., Sarbu L., Newman R.G., Cadile C.D., Kitchell B.E.: Tolerability of gemcitabine and carboplatin doublet therapy in cats with carcinomas. J. Vet. Intern. Med. 2009, 23:570–577.

Matiasek L.A., Platt S.R., Adams V., Scase T.J., Keys D., Miller J., Adamo F., Long S., Matiasek K.: Ki-67 and vascular endothelial growth factor expression in intracranial meningiomas in dogs. J. Vet. Intern. Med. 2009, 23: 146–151.

McEntee M.C., Rassnick K.M., Lewis L.D., Zgola M.M., Beaulieu B.B., Balkman C.E., Page R.L.: Phase I and pharmacokinetic evaluation of the combination of orally administered docetaxel and cyclosporin A in tumor-bearing dogs. Am. J. Vet. Res. 2006, 67:1057–1062.

Millanta F., Lazzeri G., Vannozzi I., Viacava P., Poli A.: Correlation of vascular endothelial growth factor expression to overall survival in feline invasive mammary carcinomas. Vet. Pathol. 2002, 39: 690–696.

Millanta F., Caneschi V., Ressel L., Citi S., Poli A.: Expression of vascular endothelial growth factor in canine inflammatory and non-inflammatory mammary carcinoma. J. Comp. Pathol. 2010, 142: 36–42.

Moore A.S., Kitchell B.E.: New chemotherapy agents in veterinary medicine. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 2003, 33: 629–649.

Mutsaers A.J.: Metronomic chemotherapy. Top. Comp. Anim. Med. 2009, 24: 137–143.

Payne S.E., Rassnick K.M., Northrup N.C., Kristal O., Chretin J.D., Cotter S.M., Kintzer P., Frimberger A.E., Morrison-Collister K.E., Wood C. A., Moore A.S.: Treatment of vascular and soft-tissue sarcomas in dogs using an alternating protocol of ifosfamide and doxorubicin. Vet. Comp. Oncol. 2003, 1: 171–179.

Perry M.C. In: The Chemotherapy Source Book. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Poirier V.J., Hershey A.E., Burgess K.E., Phillips B., Turek M.M., Forrest L.J., Beaver L., Vail D.M.: Efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine malignant tumors. J. Vet. Intern. Med. 2004, 18: 219–222.

Rassnick K.M., Frimberger A.E., Wood C.A., Williams L.E., Cotter S. M., Moore A.S.: Evaluation of ifosfamide for treatment of various canine neoplasms. J. Vet. Intern. Med. 2000, 14:271–276.

Rassnick K.M., Moore A.S., Northrup N.C., Kristal O., Beaulieu B. B., Lewis L.D., Page R.L.: Phase I trial and pharmacokinetic analysis of ifosfamide in cats with sarcomas. Am. J. Vet. Res. 2006a, 67:510–516.

Rassnick K.M., Rodriguez C.O., Khanna C., Rosenberg M.P., Kristal O., Chaffin K., Page R.L.: Results of a phase II clinical trial on the use of ifosfamide for treatment of cats with vaccine-associated sarcomas. Am. J. Vet. Res. 2006b, 67:517–523.

Rivera P., Haggstrom J., Nyman H.: Efficacy and toxicity of a new formulation of paclitaxel (Paclical® Vet) in a phase I + II study for the treatment of malignant tumours in dogs. Annual Congress of the European Society of Veterinary Oncology, Cambridge, 2007, p 26.

Sabattini S., Marconato L., Zoff A., Morini M., Scarpa F., Capitani O., Bettini G.: EGFR expression is predictive of poor prognosis in feline cutaneous squamous cell carcinoma. J. Feline Med. Surg. 2010, 12:760–768.

Scappaticci F.A.: Mechanisms and future directions for angiogenesis-based cancer therapies. J. Clin. Oncol. 2002, 20: 3906–3927.

Shiomitsu K., Johnson C.L., Malarkey D.E., Pruitt A.F., Thrall D.E.: Expression of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor in malignant canine epithelial nasal tumours. Vet. Comp. Oncol. 2009, 7: 106–114.

Simon D., Schoenrock D., Baumgartner W., Nolte I.: Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. J. Vet. Intern. Med. 2006, 20: 1184–1190.

© 2011 by Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern

Teo S.K., Evans M.G., Brockman M.J., Ehrhart J., Morgan J.M., Stirling D.I., Thomas S.D.: Safety profile of thalidomide after 53 weeks of oral administration in beagle dogs. Toxicol. Sci. 2001, 59: 160–168.

Traulle C., Coiffier B.B.: Evolving role of rituximab in the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma. Future Oncol. 2005, 1: 297–306.

Turner A.I., Hahn K.A., Rusk A., Gamblin R.M., Cosgrove S.B., Griffice K., Khanna C.: Single agent gemcitabine chemotherapy in dogs with spontaneously occurring lymphoma. J. Vet. Intern. Med. 2006, 20:1384–1388.

Van Vechten M., Helfand S.C., Jeglum K.A.: Treatment of relapsed canine lymphoma with doxorubicin and dacarbazine. J. Vet. Intern. Med. 1990, 4:187–191.

Wergin M.C., Kaser-Hotz B.: Plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) measured in seventy dogs with spontaneously occurring tumours. In Vivo. 2004a,18:15–9.

Wergin M.C., Ballmer-Hofer K., Roos M., Achermann R.E., Inteeworn N., Akens M.K., Blattmann H., Kaser-Hotz B.: Preliminary study of plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) during low- and high-dose radiation therapy of dogs with spontaneous tumors. Vet. Radiol. Ultrasound. 2004,45: 247–54.

Korrespondenz

Dr. med. vet. Dipl. ACVIM
(Medical Oncology and Small Animal Medicine)
Katja Ruess-Melzer
Animal Oncology and Imaging Center
Rothusstrasse 2a°
CH-6331 Hünenberg, Zug
E-Mail: ruess@aoicenter.ch

Manuskripteingang: 15. Oktober 2010
Angenommen: 22. Februar 2011