

Equines juveniles ossifizierendes mandibuläres Fibrom bei einem Vollblutfohlen behandelt mit Cisplatin

R. Pellmann, R. Jacobi und H. Jaugstetter

Pferdekl. Barkhof, Sottrum

Zusammenfassung

Vorgelegt wird das Krankheitsbild eines juvenilen ossifizierenden mandibulären Fibroms bei einem Vollbluthengstfohlen. Die Behandlung des Tumors erfolgte durch systemische und lokale Injektionen mit einem Zytostatikum (Cisplatin). 1,5 Jahre nach Behandlungsbeginn hatte sich der Tumor fast vollständig zurückgebildet.

Schlüsselwörter: Pferd, Tumor, ossifizierendes Fibrom, Cisplatin

Equine juvenile mandibular ossifying fibroma of a male thoroughbred foal treated with cisplatin

An equine juvenile mandibular ossifying fibroma of a male thoroughbred foal is presented. These tumors are rapidly growing fibro-osseous masses of young horses at the rostral mandible and maxilla. These ossifying fibromas are seen in young horses from birth to 12 month of age. Clinical signs develop only when the tumour becomes large enough to interfere with breathing or eating. The treatment regimes vary from surgical debulking - with radiation treatment or cryotherapy postoperatively - to hemimandibulectomy or hemimaxillectomy. The treatment in this case was performed by systemical and local injections of Cisplatin. One and a half year after the last treatment the tumor was almost fully resolved.

Key words: equine, tumor, ossifying fibroma, cisplatin

Einleitung

Ziel der Publikation ist es, das seltene Krankheitsbild des ossifizierenden mandibulären Fibroms beim Fohlen vorzustellen, seine Entwicklung zu beschreiben und Therapiemöglichkeiten zu erläutern. Unabhängig vom histologischen Erscheinungsbild ist das klinische Bild und das biologische Verhalten dieser Tumore beim Fohlen ähnlich. Diese Tumore werden in der Regel bei Fohlen von der Geburt an bis zu einem Alter von 1 Jahr festgestellt und sind Umfangsvermehrungen im Bereich des Unterkiefers und selten des Oberkiefers (Morse et al., 1988). Klinische Symptome werden dann beobachtet, wenn der Tumor ausgehend vom Unterkiefer die Nahrungsaufnahme stört oder ausgehend vom Oberkiefer die Atmung beeinträchtigt (Livesey und Wilkie, 1986). Die Tumore wachsen sehr schnell und sind lokal aggressiv, so dass es zu Zerstörungen und / oder Verlagerungen der Schneidezahnwurzeln kommen kann (Morse et al., 1988). Therapeutisch werden bei kleineren Tumoren die chirurgische Entfernung mit anschließender Kryotherapie oder radioaktiver Bestrahlung und bei größeren Tumoren die Hemimandibulektomie oder Hemimaxillektomie (Richardson et al., 1991; Kawcak et al., 1988) beschrieben. Obgleich der kosmetische Effekt nach Hemimandibulektomie von Richardson et al. (1991) als gut beschrieben wird, war unser therapeutisches Ziel die Erhaltung des Unterkiefers. Daher wurde eine systemische und lokale Behandlung mit einem Zytostatikum (Cisplatin) eingeleitet. Ein chirurgisches Vorgehen wäre auch zu einem späteren Zeitpunkt noch möglich gewesen.

Fallbericht

Seit ca. 7 Wochen wurde bei einem 3 Monate alten Vollbluthengstfohlen eine Umfangsvermehrung am Unterkiefer beobachtet, die beständig größer wurde. Diese Umfangsvermehrung befand sich rostral am Unterkiefer und umgab gleichmäßig den gesamten Unterkieferschneidezahn- und Alveolarbereich (Abb. 1). Ein Lippenschluss war nicht mehr möglich, die Unterlippe konnte die Zubildung nicht vollständig abdecken. Die Umfangsvermehrung war in einem 2 bis 3 cm breiten Streifen nicht mit Schleimhautepithel bedeckt und sah wie Granulationsgewebe aus. Zwei Monate später hatte die Umfangsvermehrung deutlich zugenommen und war fast vollständig mit Schleimhaut bedeckt (Abb. 2). Lediglich in rostralen Bereichen der Umfangsvermehrung bestanden Schleimhautläsionen.

Bei der röntgenologischen Untersuchung erscheint im latero-lateralen Strahlengang eine annähernd runde röntgendichte Umfangsvermehrung, die den gesamten rostralen Unterkiefer einbezieht. Sie weist deutliche trabekuläre Knochenstruktur auf, die eine z.T. radiäre Ausrichtung erkennen lässt (Abb. 4). Diese röntgendichte Umfangsvermehrung ist umgeben von einer ca. 1,5 cm dicken Weichteilschwellung. Im dorsoventralen Strahlengang wird eine enorme seitliche Ausdehnung des Tumors weit über die natürliche Grenze der Unterkieferäste und des Zahnfachs deutlich.

Die histopathologische Untersuchung einer Stanzprobe zeigte spongiöses Knochengewebe, welches vollständig ausgereift war. Anzeichen einer bösartigen Geschwulst konnten an

keiner Lokalisation nachgewiesen werden. Aufgrund der vorliegenden Befunde handelte es sich um ein gutartiges periostales Osteom. Auch ein sogenanntes ossifizierendes Fibrom konnte nicht ausgeschlossen werden konnte. Laut Gutachten handelte es sich um eine gutartige Gewebsneubildung. Aufgrund der vorliegenden Befunde lautete die klinische Diagnose „Equines juveniles ossifizierendes mandibuläres Fibrom



Abb. 1 und 2 Umfangsvermehrung am Unterkiefer eines Fohlen im Alter von 3 und 5 Monate vor der Behandlung mit Cisplatin
Swelling at the rostral mandible at a 3 and 5 months old foal before treatment with cisplatin



Die eingeleitete Therapie hatte zum Ziel, durch systemische und lokale Gabe eines Zytostatikums, die Umfangsvermehrung zu verkleinern. Als Zytostatikum wurde Cisplatin verwandt, da Erfahrungen mit Cisplatin bei lokalen Tumorbehandlungen beim Pferd in der Literatur vorhanden sind. Zur Objektivierung des Wachstums bzw. von Größenveränderungen wurde die Ausdehnung des Tumors gemessen. Mit einem Maßband wurde der Abstand der beiden 2. prämolaren Backenzähne gemessen. Dazu wurde das Maßband unterhalb der Schneidezähne im Bereich des Zahnfaches angelegt und vom 2. prämolaren Backenzahn der einen bis zur anderen Seite, d.h. im Bereich der größten Ausdehnung des Tumors, gemessen. Bei der zweiten Messung wurde die Entfernung von der Basis der Incisivi 1 (Zahnkrone) bis zum Umschlagspunkt der Lippenschleimhaut zur zahnseitigen Oberfläche der Maulschleimhaut gemessen.

Als Dosierung wurde eine Dosis von 60 mg Cisplatin / m² Körperoberfläche gewählt. Bei einem Gewicht des Fohlens von ca. 200 kg KGW und der nach der unten aufgeführten Formel berechneten Körperoberfläche von ca. 3,45 m² ergab sich eine Gesamtmenge von 200 mg Cisplatin pro Behandlung. Nach der Formel zur Berechnung der Körperoberfläche (KOF) (Plumb, 1999) ist die

$$\text{Körperoberfläche in m}^2 = \frac{10,1 \times (\text{Gewicht in g})^{2/3}}{10000}$$

Bei der Durchführung der Behandlung mit Cisplatin erfolgte jeweils vor der 1. und 2. Behandlung eine klinische Untersuchung. Ebenso wurde ein rotes und weißes Blutbild einschließlich Differentialblutbild angefertigt, die Parameter Harnstoff, Kreatinin, GGT, GOT und Bilirubin bestimmt und eine Blutgasanalyse sowie Elektrolytbestimmung (Kalium, Chlorid, Natrium) durchgeführt.

Am Behandlungstag wurden zur Anregung der Diurese und zur Prophylaxe von Nierenschädigungen 5 ltr. physiologische Kochsalzlösung über einen Venenverweilkatheter infundiert. Im Anschluss wurden 200 mg Cisplatin (Cisplatin 50 Hexal[®], Fa. Hexal) gelöst in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung und danach 10 Liter physiologische Kochsalzlösung infundiert. Die Infusion fand unter ständigem Monitoring der Vitalfunktionen statt. Am 1., 2. und 6. Tag nach der Behandlung wurden die o.g. Laborwerte erneut überprüft. In gleicher Weise wurde 3 Wochen später die 2. Behandlung mit Cisplatin durchgeführt. Außerdem wurde am 13. und 20. Tag nach der zweiten systemischen Applikation Cisplatin lokal auf 8–10 Stellen (ca. 6–8 mg) in die Umfangsvermehrung injiziert. Hierfür wurden 10 mg Cisplatin Trockensubstanz (Cisplatin[®], Fa. Medac) in 1 ml sterilem Wasser gelöst. Anschließend wurde diese Lösung mit 2 ml Sesamöl (Sesamöl n. DAB sterilfiltriert) gemischt, bis eine gleichmäßige Emulsion ent-



Abb. 3 Umfangsvermehrung am Unterkiefer 1 Jahr nach der Behandlung mit Cisplatin.
Swelling at the rostral mandible 1 year after treatment with cisplatin.

stand. Alle Arbeiten mit Cisplatin wurden mit Schutzhandschuhen, Mundschutz und Schutzbekleidung durch den behandelnden Tierarzt durchgeführt.

Im Verlaufe der Behandlung hatte sich 3 Wochen nach der 1. Behandlung mit Cisplatin der zu Beginn der Behandlung gemessene Umfang von 21,0 x 6,5 cm auf 19,0 x 5,0 cm reduziert. Nach der 2. Cisplatinbehandlung und den zwei fol-

genden lokalen Injektionen verringerte sich der Umfang von 19,0 x 5,0 cm innerhalb von 3 Monaten auf 17,5 x 4,0 cm. Zudem heilten die lokalen Schleimhautwunden ab.

Im Verlaufe eines Jahres wurde die Umfangsvermehrung stetig kleiner, die Schleimhautläsionen heilten ab, da der Lippenschluss beim Fressen wieder vollständig möglich war und somit das Aufnehmen der Nahrung jetzt nicht mehr durch ein Pressen der Oberlippe gegen die Umfangsvermehrung, sondern über den physiologischen Lippenschluss erfolgte. Außerdem verlagerte sich mit zunehmendem Wachstum die Schwellung. Es erschien, als würde der Unterkiefer aus der Schwellung herauswachsen, so dass sich die Schwellung nach distokaudal verschob und insgesamt abnahm (Abb. 3). Das Wachstum der Schneidezähne am Unterkiefer war unbeeinflusst.

Bei röntgenologischer Betrachtung hatte im laterolateralen Strahlengang der Anteil veränderten Knochengewebes bezogen auf die Größe des Unterkiefers abgenommen und es hatte sich eine gleichmäßige Knochentextur ausgebildet (Abb. 5). Im dorsoventralen Strahlengang hatte vor allem die seitliche Ausdehnung abgenommen. Das Weichteilgewebe (Schleimhaut), welches den Knochen umgibt, war ca. 2 bis 3 mm dick.

Während der Infusion von Cisplatin wurden keine Veränderungen der Vitalfunktionen festgestellt. Im weißen Blutbild stellte sich am 2. Tag nach der Behandlung eine geringgradige Kernlinksverschiebung dar. Diese blieb bis 3 Wochen nach der 2. Behandlung mit Cisplatin bestehen. Ca. 2 Monate nach der 2. Behandlung zeigte das Pferd eine gering- bis mittelgradige Schwellung der distalen Röhrbeinepiphysen aller 4 Gliedmaßen, sehr klammen gebundenen Gang und vor allem morgens den Unwillen aufzustehen bzw. große Probleme beim Aufstehen. Die Probleme beim Aufstehen waren über ca. 3 bis 4 Wochen zu beobachten. Der klamme Bewegungsablauf war über 3 bis 4 Monate vorhanden. Zudem konnte man ein verzögertes Wachstum feststellen, da das Fohlen im Vergleich mit anderen Altersgenossen deutlich kleiner war und weniger Körpermasse aufwies. Dies wurde aber im Beobachtungszeitraum bis zum Alter von 2 Jahren vollständig ausgeglichen.

Pharmakologie des Cisplatin

Cisplatin ist eine anorganische, Platin enthaltende, antineoplastische Substanz, deren exakter Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Cisplatin verhält sich ähnlich wie alkylierende Substanzen, die zu Quervernetzungen der DNA führen, ohne eine Spezifität für eine bestimmte Zyklusphase der Zelle aufzuweisen (Plumb, 1999).

Nach Applikation von Cisplatin reichert sich die Substanz zuerst in der Leber und den Nieren an. Cisplatin hat eine hohe Serumproteinbindung. Bei Hunden weist es eine biphasische Elimination auf. Die initiale Plasmahalbwertszeit beträgt nur 20 Minuten, aber die terminale Phase ist sehr lang und beträgt über 120 Stunden (Plumb, 1999). Beim Menschen beträgt die intrazelluläre Halbwertszeit ca. 30 Tage (Adams, 1995).

Diskussion

Die juvenilen ossifizierenden Fibrome beim Fohlen werden vorwiegend im angelsächsischen Schrifttum beschrieben (Bar-

ber et al., 1988; Kawcak et al. 1996, Livesey und Wilkie, 1986; Morse et al., 1988, Richardson, 1991, Schmotzer et al. 1987). Hinsichtlich der Benennung von schnellwachsenden Tumoren am Unter- oder Oberkiefer von Fohlen herrscht unter den verschiedenen Autoren keine Übereinstimmung, sie werden von Livesey und Wilkie (1986) und Hultgren et al. (1987) als Osteosarkome, von Schmotzer et al. (1987) als Fibrosarkome, von Barber et al. (1988) als schnell wachsender, zerstörender, oraler fibroblastischer Tumor oder auch als Osteom benannt. Aufgrund des Alters der betroffenen Pferde, der Lokalisation des Tumors, seines Aussehens und histologi-

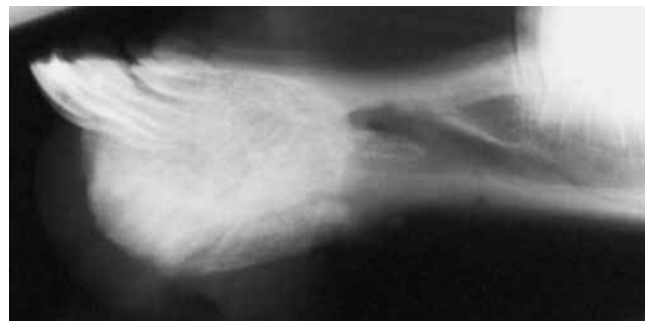


Abb. 4 und 5 Röntgenaufnahme des Unterkiefers im Alter von 3 Monaten sowie nach 1,5 Jahren.

X-Ray of the mandible of a horse aged 3 months and 1,5 years



schen Erscheinungsbildes erfolgt die Benennung dieser Erkrankung in Übereinstimmung mit Morse et al. (1988) und Kobluk et al. (1995) als equines juveniles mandibuläres ossifizierendes Fibrom. Diese Tumore werden in der Regel bei Fohlen von der Geburt an bis zu einem Alter von 1 Jahr festgestellt (Morse et al., 1988) und sind Umfangsvermehrungen vorwiegend im Bereich des Unterkiefers, werden aber auch am Oberkiefer beschrieben. Klinische Symptome werden dann beobachtet, wenn der Tumor ausgehend vom Unterkiefer die Nahrungsaufnahme stört oder ausgehend vom Oberkiefer die Atmung beeinträchtigt (Kobluk, 1995; Livesey und Wilkie, 1986). Diese Tumore wachsen sehr schnell und sind lokal aggressiv, so dass es zu Zerstörungen und / oder Verlagerungen der Schneidezahnwurzeln kommen kann (Barber et al., 1988; Kawcak et al., 1996). Auch bei dem von uns beschriebenen Fall liegt ein sehr schnell wachsender Tumor vor, der von Stallpersonal wahrgenommen wurde als das Fohlen 6 bis 7 Wochen alt war. Eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens wurde zu keiner Zeit festgestellt. Auffällig wurde diese Erkrankung durch die sichtbare Schwellung, die Schleimhautläsionen am Unterkiefer und der Unfähigkeit zum Lippenschluß. Zur Nahrungsaufnahme wurde das Futter zwischen Oberlippe und der Schwellung am Unterkiefer eingeklemmt, so dass durch die ständige Reizung Schleimhautläsionen entstanden. Dieses wird auch von Kobluk et al. (1995) und Livesey und Wilkie (1986) beschrieben. Ein Wachstum

des Tumors konnten wir bei dem Fohlen bis zum Alter von 5 Monaten feststellen. Danach setzten Therapiemaßnahmen ein, die geeignet waren, das Wachstum zu stoppen und im weiteren Verlauf trotz Wachstum des Fohlens die Größe des Tumors zu reduzieren. Im Schrifttum sind als Therapiemaßnahmen bei diesen Tumoren die radikale chirurgische Exzision des Tumors mit anschließender Kryotherapie (Barber et al., 1988) oder radioaktiver Bestrahlung beschrieben. Diese Art der Behandlung ist mit einer hohen Rezidivgefahr verbunden. Weiterhin wird die Hemimandibulectomie (Richardson et al., 1991) als erfolgversprechendste Therapieform genannt. Da der Tumor bei dem Fohlen den gesamten rostralen Unterkiefer erfasste, wäre nur eine Hemimandibulectomie zur vollständigen Entfernung tumorösen Gewebes in Frage gekommen. Obgleich der kosmetische Effekt als gut beschrieben wird, war unser Ziel die Erhaltung des Unterkiefers.

Systemische Tumorbehandlungen mit Cisplatin werden laut Plumb (1999) nur für den Hund beschrieben. Die Indikationen sehen u.a. Osteosarkome als Anwendungsgebiet vor (Adams, 1995; Plumb, 1999). Wichtige Nebenwirkungen sind u.a. eine akute Nephrotoxizität, Neurotoxizität und Oto-toxizität von Cisplatin. Zur Vermeidung von Nierenschäden sollte die Applikation von Cisplatin nicht als Bolus sondern langsam per Infusion erfolgen und zusätzlich sollte durch Infusionen mit Kochsalz vor und nach der Cisplatinapplikation die Diurese angeregt werden (Adams, 1995; Plumb, 1999). Aufgrund der geringen therapeutischen Breite - die minimal letale Dosis beim Hund wird mit 80 mg /m² KOF angegeben - ist bei der Dosisberechnung eine vorherige genaue Messung des Körpergewichtes notwendig. Eine Dosierung für Pferde bei systemischer Applikation ist nicht beschrieben, die Dosierungsanleitung für Hunde variiert von 30-70 mg/m² KOF i.v. alle 3 Wochen (Plumb, 1999) und 60 mg / m² KOF (Adams, 1995) und wird beim Menschen mit 50 bis 120 mg /m² (Rote Liste, 2000) angegeben. Aus Mangel an Dosierungsangaben für das Pferd haben wir eine Dosierung von 60 mg / m² KOF gewählt. Obgleich viele Nebenwirkungen beschrieben sind, wurden bei dem Fohlen akute Nebenwirkungen nicht beobachtet. Lediglich eine geringgradige Kernlinksverschiebung im weißen Blutbild wurde am 2. Tag nach der Behandlung festgestellt. Diese blieb bis zur 2. Behandlung mit Cisplatin ca. 3 Wochen später bestehen. Die gering- bis mittelgradige Schwellung vor allem der distalen Röhreinepiphysen und die Schmerzen in der Bewegung beruhen möglicherweise auf unerwünschten Wirkungen von Cisplatin im Bereich der Wachstumsfugen. Da Cisplatin den Zellzyklus hemmt und beim wachsenden Organismus im Bereich der Wachstumsfugen ein hohe Mitoserate vorhanden ist, muss hier möglicherweise von einer Störung des normalen Wachstums ausgegangen werden. Dieses könnte die Schwellung der distalen Röhreinepiphysen aber auch Schmerzen aus allen Wachstumsfugen ausgelöst haben. Alle beobachteten Nebenwirkungen waren vollständig reversibel. Im Alter von 2 Jahren wurde der Vollbluthengst in das Training gegeben. Die lokale Tumortherapie mit Cisplatin, wie sie auch von uns bei dem juvenilen mandibulären ossifizierenden Fibrom durchgeführt wurde, wird häufig bei Sarkomen und squamösen Zellkarzinomen eingesetzt (Goodrich und Semevolos, 2000; Theon et al., 1993, 1994, 1997). Für diese Behandlung wurde Cisplatin mit Sesamöl gemischt, um durch das Herstellen einer Emulsion eine längere lokale Verweildauer und eine protrahierte Freisetzung zu erzielen. Letztlich stellt sich die Frage, welchen Erfolg wir bei alleiniger

lokaler Therapie des Tumors erzielt hätten bei Vergleich mit der Kombination aus systemischer und lokaler Behandlung. Bei der Zubereitung und Applikation von Cisplatin sind die Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten. Die Zubereitung muss mit Schutzhandschuhen, Mundschutz und Schutzbekleidung erfolgen und sollte von Tierärzten durchgeführt werden. Für die Anwendung von Cisplatin beim Pferd sind die geltenden Rechtsvorschriften zu beachten. Wird der Wirkstoff an Pferde verabreicht, die zur Schlachtung bestimmt sind (siehe Equidenpass), so ist eine Wartezeit von 6 Monaten (bis zur Schlachtung/Gewinnung von Lebensmitteln) festzulegen. Die Anwendung muss im Equidenpass (Anhang III B) dokumentiert werden. Die Anwendung bei Pferden, die nach Anhang II des Equidenpasses nicht für die menschliche Ernährung geschlachtet werden, unterliegt arzneimittelrechtlich keinen weiteren Einschränkungen.

Danksagung

Wir danken der Firma König & Pavenstedt, Bremen für die Unterstützung dieser Studie.

Literatur

- Adams H. R. (1995): Veterinary pharmacology and therapeutics, 7th, Iowa State University Press / Ames 1045, 1045-1046
- Barber S.M., E. G. Clark und P.B. Fretz (1988): Fibroblastic tumor of the premaxilla in two horses. J. Am. Vet. Med. Assoc. 182, 700
- Goodrich L.R. und S.A. Semevolos (2000): How to prepare and inject cisplatin in oily emulsion to treat equine sarcomas and squamous cell carcinomas. AAEP- Proceedings 46; 173-175.
- Kawcak C.E., T.S. Stashak und R.W. Norrdin (1996): Treatment of ossifying fibroma in a horse by hemimaxillectomy. Equine Practice 18, 7-22
- Kobluk C.N., T.R. Ames und R.J. Geor (1995): The Horse: Disease and clinical management Oncology. W.B. Saunders Company
- Livesey M.A. und I.W. Wilkie (1986): Focal and multifocal osteosarcoma in two foals. Equine Vet. J., 18, 407-410
- Morse C.C., J.E. Saik, D. W. Richardson und A. W. Fetter (1988): Equine mandibular ossifying fibroma. Vet. Pathol 25, 415
- Plumb D.C. (1999): Veterinary Drug Handbook, 3rd edition, Iowa State University / Ames; 163-165
- Richardson D.W., L.H. Evans und E.P. Tulleners (1991): Rostral mandibulectomy in five horses. JAVMA 199,1179-1182
- Rote Liste (2000): Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Edition Cantor Verlag
- Schmotzer W.B., B.D. Hultgren und B.J. Watrous (1987): Nasomaxillary fibrosarcomas in three young horses. JAVMA 191, 437
- Theon A.P., J.R. Pascoe, G.P. Carlson und D.N. Krag (1993): Intratumoral chemotherapy with cisplatin in oily emulsion in horse. JAVMA 202, 261-267
- Theon A.P., J.R. Pascoe und D.M. Meagher (1994): Perioperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous tumors in equidae. JAVMA 205, 1170-1176
- Theon A.P., J.R. Pascoe, J.E. Madigan, G. Carlson und L. Metzger (1997): Comparison of intratumoral administration of cisplatin versus bleomycin for treatment of periorcular squamous cell carcinomas in horses. Am. J. Vet. Res. 58; 431-436

Dr. Ralf Pellmann
 Dr. Reinhard Jacobi
 Heinz Jaugstetter
 Pferdeklinik Barkhof
 Siemenstr. 4, 27367 Sottrum
 e-Mail: pferdeklinik-barkhof@t-online.de