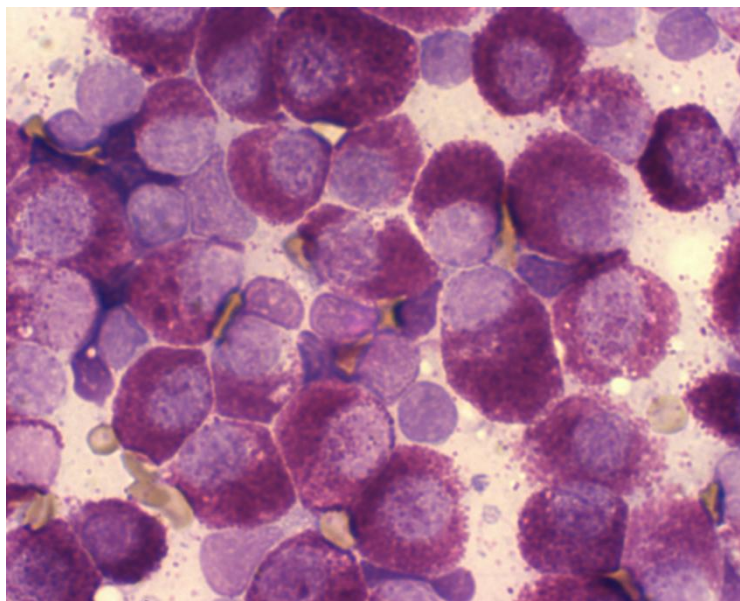


Koiran mastsolukasvaimet –

kirjallisuuskatsaus



ELK Saana Yli-Rantala

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

Pieneläinten sisätaudit

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

2010



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning - Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare – Author Saana Yli-Rantala			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Koiran mastsolukasvaimet – kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine - Läroämne – Subject Pieneläinten sisätaudit			
Työn laji - Arbetets art - Level Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma	Aika - Datum - Month and year 28.4.2010	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 63	
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>Mastsolukasvain on koiran yleisin ihokasvain ja toiseksi yleisin koirilla tavattavista pahanlaatuisista kasvaimista. Yleisyydestään huolimatta koiran mastsolukasvaimista on tällä hetkellä saatavilla hyvin niukasti suomenkielistä tietoa. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on kertoa koiran mastsolukasvainten esiintyvyydestä, riskitekijöistä, kliinisestä kuvasta, diagnostiikasta, hoitovaihtoehdoista sekä ennusteesta.</p> <p>Mastsolukasvain saa alkunsa elimistön mast- eli syöttösoluista. Valtaosa mastsolukasvaimista sijaitsee ihossa, mutta niitä voi esiintyä myös muualla elimistössä. Ihon mastsolukasvainten ulkonäkö vaihtelee huomattavasti ja saattaa muistuttaa mitä tahansa ihomuutosta. Mastsolukasvainta ei siksi koskaan voida diagnosoida pelkän ulkonäön perusteella. Sen sijaan kasvaimesta otetun ohutneulanäytteen avulla mastsolukasvain on helppo tunnistaa soluliman rakkuloidensa ansiosta.</p> <p>Mastsolukasvainten biologinen käyttäytyminen vaihtelee suuresti ja tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä on mastsolukasvaimen histologinen luokka. Mastsolukasvaimet jaetaan histologisessa luokituksessa hyvin, kohtalaisesti ja huonosti erilaistuneisiin. Hyvin erilaistuneiden kasvainten riski lähettää etäpesäkkeitä on noin 10 % ja kohtalaisesti erilaistuneiden riski lähettää etäpesäkkeitä vaihtelee matalasta kohtalaiseen. Huonosti erilaistuneet mastsolukasvaimet ovat biologisesti aggressiivisia ja lähettävät usein etäpesäkkeitä. Suurin osa mastsolukasvaimista lähettää etäpesäkkeitä ensin paikallisiin imusolmukkeisiin ja sieltä edelleen maksaan ja pernaan.</p> <p>Mastsolukasvainten ensisijainen hoito on kirurginen poisto laajoin marginaalein. Hyvin erilaistuneiden mastsolukasvainten osalta ennuste onnistuneen kirurgisen poiston jälkeen on erinomainen. Kohtalaisesti erilaistuneista kasvaimista 5 – 20 % uusiutuu tai leviää onnistuneen kirurgisen poiston jälkeen. Huonosti erilaistuneiden mastsolukasvainten hoidossa pelkällä kirurgialla saavutetaan keskimäärin vain noin kymmenen kuukauden elinajan leikkauksen jälkeen. Säteihoidon ja kirurgian yhdistelmä on hyvä vaihtoehto potilaille, joiden hyvin tai kohtalaisesti erilaistunutta kasvainta ei voida poistaa laajoin marginaalein tai jos leikkaushaavan marginaalit ovat jääneet epäpuhtauksiksi. Säteihoidon ja kirurgian yhdistelmällä saavutetaan yleensä usean vuoden tautivapaa ajanjakso.</p> <p>Huonosti erilaistuneiden ja levinneiden mastsolukasvainten hoidossa voidaan käyttää solunsalpaajia joko kirurgiaan yhdistettynä tai ainoana hoitona. Useiden eri solunsalpaajien ja hoitoprotokollien käyttöä mastsolukasvainten hoidossa on tutkittu, mutta yleisimmin käytössä ovat vinblastiini, lomustiini ja prednisoni erilaisina yhdistelminä. Hoitovaste eri solunsalpaajille saadaan noin 20 – 70 prosentilla potilaista hoitoprotokollasta riippuen. Potilaiden elinajan mediaani hoidon jälkeen on noin 5 – 20 kuukautta. Uutena hoitovaihtoehtona koiran mastsolukasvaimille ovat hiljattain käyttöön otetut tyrosiinikinaasin estäjät. Tyrosiinikinaasin estäjillä hoidetaan kohtalaisesti tai huonosti erilaistuneita mastsolukasvaimia, joita ei voida kirurgisesti poistaa. Tyrosiinikinaasin estäjillä hoidetuista potilaista noin 20 – 40 % vastaa hoitoon. Mediaaniaika kasvaimen etenemiseen hoidon jälkeen on noin 4 – 5 kuukautta.</p> <p>Vaihtelevan ulkonäkönsä ja biologisen käyttäytymisensä vuoksi mastsolukasvainten diagnostiikka ja hoito voi olla haastavaa. Toivon tästä kirjallisuuskatsauksesta olevan hyötyä eläinlääkäreille käytännön potilastyössä hoidettaessa mastsolukasvaimista kärsiviä koiria.</p>			
Avainsanat - Nyckelord – Keywords Mastsolukasvain, kasvainsairaus, syöpä, koira			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s) Johtaja Thomas Spillmann Ohjaaja Karoliina Autio			

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1 Esiintyvyys ja riskitekijät	2
2.2 Kliininen kuva	5
2.2.1 Kasvainten sijainti ja ulkonäkö	5
2.2.2 Paraneoplastiset oireyhtymät	6
2.2.3 Mastsolukasvainten biologinen käyttäytyminen.....	8
2.3 Ennusteeseen vaikuttavat tekijät	9
2.3.1 Histologinen luokitus	9
2.3.2 Kasvaimen sijainti ja koko	10
2.3.3 Kasvaimen kasvunopeus ja ulkonäkö	11
2.3.4 Rotu ja sukupuoli	11
2.3.5 Paraneoplastisten oireiden esiintyvyys.....	11
2.3.6 Levinneisyys ja kasvaimen paikallinen uusiutuminen	11
2.3.7 Leikkaushaavan marginaalien puhtaus	12
2.3.8 Kasvainsolujen proliferaatioaste	14
2.4 Diagnostiikka	16
2.4.1 Ohutneulanäyte	16
2.4.2 Levinneisyyskartoitus	18
2.4.3 Histologiset näytteet.....	21
2.5 Mastsolukasvainten hoito	21
2.5.1 Kirurgia	22
2.5.2 Sätehoito.....	24

2.5.2.1 Yleistä sädehoidosta.....	24
2.5.2.2 Sädehoidon vaikutus normaalikudoksiin	25
2.5.2.3 Sädehoidon jaksotus	26
2.5.2.4 Parantava sädehoito	27
2.5.2.5 Palliatiivinen sädehoito	28
2.5.2.6 Mastsolukasvainten sädehoito	28
2.5.3 Solunsalpaajahoito.....	31
2.5.3.1 Yleistä solunsalpaajista.....	31
2.5.3.2 Erityyppiset solunsalpaajat	33
2.5.3.3 Haittavaikutukset	37
2.5.3.4 Mastsolukasvainten hoito solunsalpaajilla	39
2.5.4 Tyrosiinikinaasin estäjät.....	47
2.5.4.1 Toseranibi	47
2.5.4.2 Masitinibi	49
2.5.5 Tukihoito.....	50
3 POHDINTA	51
4 KIITOKSET	54
5 LÄHDELUETTELO.....	55

1 JOHDANTO

Lemmikkien terveyden- ja sairaanhoidon kehityksen myötä koirat elävät nykyään yhä vanhemmiksi. Pidemmän eliniän myötä myös kasvainsairauksien esiintyminen koirilla on lisääntynyt, sillä kasvainsairaudet ovat suurelta osin vanhojen eläinten sairauksia.¹ Kasvainsairaudet ovatkin yksi yleisimmistä koirilla esiintyvistä sairauksista. Ne ovat myös erittäin merkittävä kuolinsyy lemmikeillä.²

Lemmikkien asema perheenjäsenenä ja merkitys omistajille ovat kasvaneet viime vuosien aikana. Tämän vuoksi, ja osaltaan myös ihmisten syöpähoitojen kehityksen myötä, lemmikkien omistajat toivovat ja vaativat lemmikeilleen yhä useammin hoitoa myös kasvainsairauksiin. Tämä asettaa eläinlääkärikunnalle haasteen ja tarpeen tarjota lemmikeille edistyksellistä ja uusimpiin tutkimustuloksiin perustuvaa hoitoa kasvainsairauksiin. Valitettavan usein huomaa eläinlääkäreiden osoittavan melko negatiivista suhtautumista etenkin pahanlaatuisten kasvainsairauksien hoitoon lemmikeillä. Eutanasia heti diagnoosin varmistuttua ei kuitenkaan kaikkien pahanlaatuistenkaan kasvainsairauksien osalta ole ainoa vaihtoehto.

Mastsolukasvain on koiran yleisin ihokasvain ja toiseksi yleisin koirilla tavattavista pahanlaatuisista kasvaimista.³⁻⁵ Mastsolukasvainten ulkonäkö ja biologinen käyttäytyminen vaihtelevat suuresti, mikä tekee niiden diagnosoinnista ja hoitamisesta haastavaa.

Yleisyydestään huolimatta mastsolukasvaimista ja pieneläinten kasvainsairauksista yleensä on tällä hetkellä saatavilla hyvin niukasti suomenkielistä tietoa. Mastsolukasvainten hoito rajoittuu usein kirurgiaan, vaikka etenkin aggressiivisten kasvainten hoidossa voidaan käyttää myös solunsalpaajia ja Suomen ulkopuolella sädehoitoa. Lisäksi mastsolukasvainten hoidossa on viime aikoina otettu käyttöön uusi lääkeryhmä, tyrosiinikinaasin estäjät, joihin kuuluvat masitinibi ja toseranibi ovat ensimmäiset eläimille kasvainsairauden hoitoon Euroopassa rekisteröidyt lääkeaineet.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on kertoa koiran mastsolukasvainten esiintyvyydestä, riskitekijöistä, kliinisestä kuvasta, patofysiologiasta, diagnostiikasta,

hoitovaihtoehtoista sekä ennusteesta käyttäen lähteenä ajankohtaista tutkimustietoa. Toivon tästä kirjallisuuskatsauksesta olevan hyötyä eläinlääkäreille käytännön potilastyössä hoidettaessa mastsolukasvaimista kärsiviä koiria.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Esiintyvyys ja riskitekijät

Mastsolukasvaimet ovat lähtöisin elimistön mast- eli syöttösoluista. Mastsolut saavat alkunsa luuytimen esiastesoluista ja jakautuvat edelleen eri kudoksiin elimistössä.⁶ Suuri osa mastsoluista sijaitsee ihossa ja ihonalaiskudoksessa, mutta mastsoluja esiintyy myös esimerkiksi keuhkoparenkyymissä, verisuonten ympärillä, ruuansulatuskanavassa ja maksassa.⁷ Mastsoluja tavataan satunnaisesti myös verenkierrossa ja luuytimessä.

Mastsolut osallistuvat elimistössä immuunipuolustukseen ja toimivat välittäjinä allergisissa sekä tulehdusreaktioissa.⁷ Kypsien mastsolujen solulima sisältää rakkuloita, joiden sisältö koostuu useista bioaktiivisista välittäjäaineista, kuten histamiinista, hepariinista, proteaaseista ja sytokiineista.⁷

Mastsolukasvain on yleisin koirilla esiintyvä ihokasvain, ja se kattaa 16 – 21 % kaikista koirien ihokasvaimista.^{3,4,8} Lisäksi mastsolukasvain on toiseksi yleisin koirilla esiintyvä pahanlaatuinen kasvain.⁵

Koiran mastsolukasvainten etiologia on suurelta osin tuntematon, mutta kuten useiden kasvainsairauksien kohdalla, myös mastsolukasvainten osalta monien eri tekijöiden uskotaan johtavan sairauden puhkeamiseen. Mastsolukasvaimia esiintyy kaiken ikäisillä koirilla, mutta yleisimpiä ne ovat vanhoilla eläimillä.¹ Keskimääräinen ikä sairastuessa on noin yhdeksän vuotta.^{1,9} Mastsolukasvaimia on todettu myös hyvin nuorilla, 4 – 6 kuukauden ikäisillä koirilla.^{10,11} Sukupuoli ei vaikuta merkittävästi sairastuvuuteen.^{12,13}

Mastsolukasvaimia esiintyy keskimääräistä enemmän tietyillä koiraroduilla. Perintötekijät todennäköisesti altistavat sairauden synnylle.^{14,15} Tyyppirotuja ovat bokseri, bostoninterrieri, bullterrieri, bullmastiffi, cockerspanieli, staffordshirenbulterrieri, kettuterrierit, englanninbulldoggi, mäyräkoirat, labradorinnoutaja, kultainenoutaja, beagle, mopsi, snautserit, shar pei, rhodesiankoira, weimarinseisoja ja australiankarjakoira.^{3,8,12-14,16} Boksereilla, mopseilla, weimarinseisojilla ja kultaisillanoutajilla esiintyy muita rotuja enemmän useita mastsolukasvaimia samanaikaisesti.¹⁷⁻¹⁹ Boksereilla, mopseilla ja mahdollisesti kultaisillanoutajilla mastsolukasvaimet ovat usein hyvin erilaistuneita ja vähemmän aggressiivisia, kun taas shar peilla mastsolukasvaimet ovat tyyppillisesti huonosti erilaistuneita ja biologisesti aggressiivisia.^{9,20}

Mastsolukasvainten synnyn taustalla olevia geneettisiä tekijöitä ei vielä täysin tunneta. p53 on solusyklin säätelyyn osallistuva kasvunrajoiteproteiini, jonka puuttuminen tai vioittuminen voi johtaa solunjakautumiseen DNA-vaurioista huolimatta.²¹ Osassa koirien mastsolukasvaimia on havaittu muutoksia p53- kasvunrajoiteproteiinin toiminnassa, mutta toistaiseksi ei ole löydetty tätä selittävää mutaatiota.²²⁻²⁴ Ihmisillä p53- kasvunrajoiteproteiinia koodaavan geenin mutaatio on yhdistetty useisiin syöpätyyppeihin.²⁵

Sykliinistä riippuvat kinaasin estäjät p21 ja p27 toimivat elimistössä solusyklin säätelijöinä.²⁶ p21 ja p27 ilmentymisessä on havaittu häiriöitä koiran mastsolukasvaimissa.²⁶ Tämän ilmiön merkitys koiran mastsolukasvainten patogeneesissä on vielä epäselvä, ja asia vaatii lisää tutkimuksia.

Kantasolutekijän reseptori (stem cell factor receptor) KIT on mukana koiran mastsolukasvainten etiologiassa.²⁷⁻²⁹ KIT on solun pinnalla toimiva kasvutekijäreseptori, jota esiintyy myös normaaleissa mastsoluissa.³⁰ KIT koostuu solun ulkopuolisesta ligandia sitovasta osasta, solukalvon läpäisevästä osasta sekä solulimassa olevasta osasta, jolla on tyrosiinikinaasiaktiivisuutta.¹⁵

KIT-reseptorin aktivoi kantasolutekijä (stem cell factor).^{31,32} Aktiivinen KIT toimii solussa signaalinvälittäjänä useissa biologisissa prosesseissa, kuten mastsolujen vaelluksessa, kypsymisessä ja proliferaatiossa.^{32,33} Proliferaatiolla tarkoitetaan solujen

lisääntyntä jakaantumista ja solujen lukumäärän kasvua.³⁴ KIT:tä koodaa esisyöpägeeni *c-kit*.³⁰

KIT:tä esiintyy sekä normaaleissa mastsoluissa että mastsolukasvaimissa, mutta sitä on enemmän huonosti erilaistuneissa kasvaimissa.²⁷⁻²⁹ KIT:n esiintyvyydessä on todettu eroja normaalien mastsolujen ja kasvainsolujen välillä, ja lisäksi *c-kit*-geenin mutaation aiheuttama lisääntynyt KIT-pitoisuus on liitetty kasvainsairauden huonoon ennusteeseen.^{28, 35,36}

Koiran mastsolukasvaimissa on useissa tutkimuksissa todettu mutaatioita *c-kit*-geenissä.^{29,36-38} Mutaatioita esiintyy etenkin eksonin 11 jukstamembraanialueella, mutta niitä on todettu myös eksoneissa 8 ja 9.³⁸⁻⁴¹

c-kit:n mutaatiot johtavat KIT:n jatkuvaan, ligandista riippumattomaan aktivaatioon, minkä puolestaan on todettu johtavan Ki67:n ja AgNORs:n (argyrophilic nucleolar organizer regions) lisääntyneeseen ilmentymiseen.^{35,39,42} Ki67:ta ja AgNORs:a esiintyy solujen jakautuessa.³⁵

KIT:n jatkuvan aktivaation ehkäiseminen tyrosiinikinaasin estäjillä vähentää kasvainsolujen proliferaatiota ja johtaa solusyklin pysähtymiseen sekä ohjelmoituun solukuolemaan eli apoptoosiin.^{43,44} Tämä on avannut uusia mahdollisuuksia mastsolukasvainten lääkehoitoon.

c-kit-mutaatioita on todettu 15 - 40 prosentissa koiran mastsolukasvaimista.^{37,39-42,45,46} Nämä mutaatiot on tutkimuksissa liitetty huonosti erilaistuneisiin ja aggressiivisiin mastsolukasvaimiin.^{40,41} Noin 60 prosentissa koiran mastsolukasvaimia ei ole todettu mutaatioita *c-kit*:ssä, joten muut geenit ja niiden mutaatiot todennäköisesti vaikuttavat koiran mastsolukasvainten patogeneesiin.^{14,15}

Virusperäistä etiologiaa on myös epäilty koiran mastsolukasvaimissa, koska eräissä tutkimuksissa mastsolukasvaimia on kyetty tartuttamaan kasvainsolujen tai solun osien avulla hyvin nuoriin koiriin tai koiriin, joiden immuunipuolustus on ollut puutteellinen.⁴⁷⁻⁴⁹ Yksiselitteinen näyttö virusperäisestä etiologiasta kuitenkin puuttuu.¹⁴

Harvoissa tapauksissa mastsolukasvainten on raportoitu esiintyneen kroonisen ihotulehduksen, arpimuodostuksen tai ihoärsytyksen yhteydessä.^{50,51}

Koiran mastsolukasvainten solulimasta on löydetty estrogeeni- ja progesteronireseptoreita.⁵² Niiden etiologisesta merkityksestä ei ole varmuutta, mutta ne saattavat vaikuttaa mastsolujen toimintaan.⁵³ Gerritsen ym. (1998) havaitsivat, että narttukoirilla, joita hoidetaan solunsalpaajilla mastsolukasvaimen takia on parempi ennuste kuin uroksilla.⁵⁴ Tämän perusteella sukupuolihormonit saattavat vaikuttaa mastsolukasvainten biologiseen käyttäytymiseen.⁵⁴

2.2 Kliininen kuva

2.2.1 Kasvainten sijainti ja ulkonäkö

Valtaosa koirien mastsolukasvaimista sijaitsee ihossa, ja tavallisesti niitä tavataan verinahassa ja ihonalaiskudoksessa (kuva 1).¹ Mastsolukasvaimia on raportoitu esiintyneen satunnaisesti silmän sidekalvolla, sylkirauhasessa, nenänielussa, kurkunpäässä, suuontelossa, ruuansulatuskanavassa, virtsanjohtimessa ja selkärangassa.⁵⁵⁻⁵⁷ Mastsolukasvaimet voivat esiintyä myös viskeraalisessa muodossa, jolloin sairaudesta käytetään yleensä nimitystä systeeminen tai levinnyt mastosytoosi.⁵⁸⁻⁶⁰ Koirilla viskeraalista muotoa edeltää lähes aina primaarinen ihokasvain.¹ Erittäin harvinainen sairauden muoto on primaari mastsoluleukemia.¹⁴

Ihon mastsolukasvainten ulkonäkö vaihtelee huomattavasti ja saattaa muistuttaa mitä tahansa ihomuutosta.⁶¹ Niinpä kaikki ihokasvaimet ovatkin mastsolukasvainten erotusdiagnooseja.⁶¹ Useimmissa tapauksissa kasvaimet ovat yksittäisiä, mutta noin 10 – 21 %:lle koirista kehittyy useita mastsolukasvaimia joko samanaikaisesti tai



ajan mittaan.^{1,17,50,62} Tällä hetkellä kasvainten ajatellaan olevan toisistaan riippumattomia ja

Kuva 1: Mastsolukasvain koiran reidessä (Kuva: ELT Anu Saikku-Bäckström)

erillisiä, eikä kyseessä todennäköisesti ole epätyypillinen etäpesäkkeiden muoto.¹⁵

Vaihtelevan ulkonäkönsä vuoksi mastsolukasvainta ei voi koskaan diagnosoida pelkän ulkonäön perusteella.

Kasvainten ulkonäön on todettu korreloivan jossain määrin erilaistumisasteeseen.⁶³ Hyvin erilaistuneet kasvaimet ovat tavallisesti yksittäisiä, 1 – 4 cm halkaisijaltaan olevia, koostumukseltaan kumimaisia ja hitaasti kasvavia.^{1,14} Hyvin erilaistunut kasvain on usein ollut koiralla kuukausia ennen diagnoosia.¹⁴ Hyvin erilaistuneiden kasvainten pinta saattaa olla karvaton, ja yleensä se ei ole haavautunut.¹ Jotkin ihonalaiskudoksen mastsolukasvaimet ovat koostumukseltaan pehmeitä ja lihamaisia, jolloin niitä luullaan herkästi lipoomiksi.¹ Huonosti erilaistuneet kasvaimet ovat usein nopeasti kasvavia, suuria, pinnaltaan haavautuneita ja kutisevia.^{1,14} Huonosti erilaistuneiden mastsolukasvainten ympärille saattaa myös muodostua pienempiä satelliittikasvaimia.¹ Kasvaimet eivät yleensä ole pigmentoituneita, mutta toisinaan kasvainten iho voi kuitenkin olla punertava tai pigmentoitunut.¹⁴ Mastsolukasvaimia ympäröivä iho saattaa olla tulehtunut, punainen ja turvoksissa ja kasvaimen koko saattaa myös vaihdella nopeasti jopa vuorokauden sisällä.^{1,9} Nämä oireet johtuvat kasvainsolujen soluliman rakkuloiden degranulaation aiheuttamasta tulehdusreaktiosta.⁹ Myös mastsolukasvainten palpaatio voi saada aikaan rakkuloiden degranulaation johtaan tyypilliseen punoitukseen (Darier's sign).^{1,9}

Ihon mastsolukasvaimet sijaitsevat yleisimmin vartalon alueella (50 – 60 %), ja seuraavaksi yleisimpiä ne ovat raajojen alueella (25 – 40 %).^{8,63-65} Noin 10 % ihon mastsolukasvaimista sijaitsee niskan ja pään alueella.^{8,63,65} Harvinaisempia paikkoja ovat häntä, kivespussi ja väliliha.¹⁸

Viskeraalista muotoa sairastavilla koirilla kliiniseen kuvaan voi liittyä imusolmukkeiden, pernan ja/tai maksan suureneminen.¹ Myös nesteen kertymistä keuhkopussiin ja vatsaonteloon on raportoitu.¹ Viskeraalisten mastsolukasvainten palpaatio saattaa aiheuttaa oksentelua ja kipua.⁶⁶

2.2.2 Paraneoplastiset oireyhtymät

Oireita, jotka johtuvat kasvaimen erittämistä aineista ja ilmenevät muualla elimistössä kuin itse kasvaimessa tai sen välittömässä ympäristössä, kutsutaan paraneoplastikseksi oireyhtymäksi.⁶⁷ Mastsolukasvaimiin yhdistetyt paraneoplastiset oireet johtuvat

pääasiassa bioaktiivisten aineiden, kuten histamiinin ja hepariinin, vapautumisesta.¹ Jopa puolella potilaista havaitaan bioaktiivisten aineiden aiheuttamia komplikaatioita.^{68,69}

Ruuansulatuskanavan haavaumat ovat yleisiä, ja ruumiinavauksessa niitä on todettu 35 – 83 %:lla mastsolukasvaimia sairastavista koirista.⁷⁰ Ruuansulatuskanavan haavaumien uskotaan johtuvan liiallisesta mahalaukun suolahapon erityksestä, ja siitä johtuvista verisuonivaurioista.⁷¹ Histamiini lisää suolahapon eritystä mahalaukussa stimuloimalla suolahappoa tuottavien parietaalisolujen H₂-reseptoreja.⁷² Mastsolukasvaimista kärsivien koirien veren histamiinipitoisuudet ovat normaalia korkeammat.⁷³ Etenkin sairauden loppuvaiheessa veren histamiinipitoisuus voi olla korkea ja siihen liittyvät oireet voivat heikentää potilaan elämänlaatua.^a Vastaavasti veren gastriinipitoisuudet ovat normaalia alhaisemmat.⁷¹ Gastriinipitoisuuden lasku selittyy runsaan suolahappoerityksen aiheuttamalla negatiivisella säätelyllä.⁷¹

Ruuansulatuskanavan haavaumat voivat aiheuttaa syömättömyyttä, oksentelua, verisiä ulosteita ja vatsanseudun kipua.^{1,15,70} Harvinaisissa tapauksissa mahalaukun tai suolen seinämä saattaa puhjeta, mikä voi johtaa vatsakalvontulehdukseen.¹⁴

Mastsolukasvaimista vapautuvat bioaktiiviset aineet voivat viivästyttää haavojen paranemista.^{1,15} Tämä johtuu todennäköisesti kasvainsoluista vapautuvista proteolyttisistä entsyymeistä ja vasoaktiivisista aineista.¹⁴ Hiirillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että histamiini sitoutuu makrofagien H₁- ja H₂-reseptoreihin, jolloin vapautuu fibroblasteja supressoivaa tekijää (fibroblastic supressor factor).⁷⁴ Fibroblastisen supressoritekijän vapautuminen johtaa normaalin sidekudosmuodostuksen häiriintymiseen ja edelleen haavan hidastuneeseen paranemiseen.⁷⁴ Histamiinin on osoitettu vähentävän myös keratinosyyttien proliferaatiota, mikä estää haavan epitelisaatiota.⁷⁵

Kasvainsoluista vapautunut hepariini voi aiheuttaa veren hyytymishäiriöitä.^{60,76} Vain pienellä osalla potilaista todetaan muutoksia laskimoveren hyytymistekijöissä, mutta

^a Kiselow M, Rassnick K, Bailey D, Balkman C, Flory A, Intile J, Autio K, Wakshlag J. Effect of cromolyn on plasma histamine concentration in dogs with mast cell tumors. Proceedings of the 27th Annual VCS Conference, Fort Lauderdale, FL, USA, 2007: 293

mastsolukasvaimen ympäristön veren hyytymisaika on usein pidentynyt.^{14,76} Etenkin kasvaimen manipulaatio voi saada aikaan hepariinin vapautumista.¹ Runsas verenvuoto kasvaimen kirurgisen poiston tai koepalan oton yhteydessä voi olla vakava komplikaatio, joten leikkaavan kirurgin tulee välttää mahdollisimman paljon kasvaimen manipulaatiota leikkauksen aikana.⁵³ Kaiken kaikkiaan vakava verenvuoto on harvinaista kirurgisen kasvaimen poiston yhteydessä.⁶⁵

Akuutti, potilaan henkeä uhkaava anafylaktinen shokki on harvinainen mastsolukasvainten paraneoplastinen oire, mutta sitä on raportoitu levinnyttä kasvainsairautta sairastavilla koirilla sekä kasvaimen poiston yhteydessä.^{14,15} Anafylaktinen shokki aiheutuu äkillisestä ja massiivisesta histamiinin vapautumisesta.¹⁴ Histamiinin vapautuminen aiheuttaa voimakkaan ja jopa hengenvaarallisen verenpaineen laskun.¹

2.2.3 Mastsolukasvainten biologinen käyttäytyminen

Sen lisäksi, että mastsolukasvaimet voivat näyttää lähes miltä tahansa, myös niiden biologinen käyttäytyminen vaihtelee suuresti.¹⁵ Käyttäytymisen kirjo vaihtelee lähes hyvänlaatuisista erittäin aggressiivisiin ja pahanlaatuisiin kasvaimiin.¹⁵

Mastsolukasvainten etäpesäkeriskistä ei ole olemassa varmaa tietoa, ja siksi kaikkia mastsolukasvaimia tulisikin pitää mahdollisesti pahanlaatuisina.^{1,77} On arvioitu, että hyvin erilaistuneiden kasvainten riski lähettää etäpesäkkeitä on noin 10 % ja kohtalaisesti erilaistuneiden kasvainten riski lähettää etäpesäkkeitä vaihtelee matalasta kohtalaiseen.^{1,62,78-80} Huonosti erilaistuneet kasvaimet tunkeutuvat ympäröiviin kudoksiin ja lähettävät usein etäpesäkkeitä.¹⁴ Tutkimuksissa huonosti erilaistuneiden kasvainten riski lähettää etäpesäkkeitä vaihtelee välillä 55 – 96 %.^{14,63,81}

Suurin osa mastsolukasvaimista lähettää etäpesäkkeitä ensin paikallisiin imusolmukkeisiin ja sieltä edelleen pernaan ja maksaan.^{1,68,77} Etäpesäkkeitä voi löytyä myös muista elimistä, mutta keuhkojen etäpesäkkeet ovat erittäin harvinaisia.¹ Systemistä mastsosytoosia sairastavilla eläimillä kasvainsoluja voi löytyä myös luuytimestä ja verenkierrosta.⁶⁰

2.3 Ennusteeseen vaikuttavat tekijät

Mastsolukasvainten ennustetta voidaan arvioida useiden eri tekijöiden avulla. Tärkein mastsolukasvainten ennusteeseen vaikuttava tekijä on histologinen luokka.^{14,53} Muita ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä ovat kasvaimen sijainti, kasvaimen koko, kasvaimen kasvunopeus, kasvaimen ulkonäkö, rotu, sukupuoli, ikä, paraneoplastisten oireiden esiintyvyys, levinneisyysluokitus, leikkaushaavan marginaalien puhtaus, kasvaimen paikallinen uusiutuminen leikkauksen jälkeen ja kasvainsolujen proliferaatioaste.^{1,9}

2.3.1 Histologinen luokitus

Mastsolukasvainten histologinen ulkonäkö vaihtelee suuresti, ja histologisen luokituksen on osoitettu olevan selkeä ennusteeseen vaikuttava tekijä.¹ Mastsolukasvaimet jaetaan histologisessa luokituksessa kolmeen ryhmään: hyvin (Patnaik luokka 1), kohtalaisesti (Patnaik luokka 2) ja huonosti erilaistuneisiin (Patnaik luokka 3).^{1,13} Eniten käytetty on Patnaikin ym. (1984) kehittämä luokitusjärjestelmä, joka on esitetty taulukossa 1.^{14,15} Eräissä tutkimuksissa 26 % mastsolukasvaimista oli hyvin, 58 % kohtalaisesti ja 16 % huonosti erilaistuneita.⁷⁹

Taulukko 1: Mastsolukasvainten histologinen luokitus (Patnaik ym. 1984)

Histologinen luokka	1	2	3
Kasvaimen ulottuvuus	Verinahka	Verinahka ja ihonalaiskudos	Tunkeutuu ihonalaiskudokseen ja syvempiin kudoksiin
Solukkuus	Mastsoluja ja kollageenikuituja	Solukkuus kohtalainen – korkea	Runsasti soluja
Solujen morfologia	Solut pyöreitä, samannäköisiä, solujen rajat selkeät, soluliman rakkulat keskikokoisia	Solujen muoto vaihtelee pyöreästä ovaaliin, jonkin verran vaihtelua ulkonäössä, jättisoluja, solujen rajat selkeät, soluliman rakkulat pieniä	Solujen muoto vaihtelee pyöreästä ovaaliin ja sukkulamaiseen, solut keskikokoisia, solujen ulkonäkö vaihtelee, solujen rajat epätarkat, soluliman rakkulat pieniä tai puuttuvat
Tuman morfologia	Pyöreä	Tuman muoto vaihtelee, yksi tumajyvänen, osalla soluista kaksi tumaa	Tuman koko ja muoto vaihtelee, yksi tai useampia tumajyväsiä, useilla soluilla useampi tuma

Mastsolukasvaimen histologinen luokka vaikuttaa merkittävästi ennusteeseen.¹³ Yhdeksänkymmentäkolme prosenttia koirista, joilta poistettiin leikkauksella hyvin erilaistunut mastsolukasvain, oli elossa neljän vuoden kuluttua leikkauksesta.¹³ Vastaavasti koirista, joilta poistettiin kohtalaisesti erilaistunut kasvain oli elossa 45 % ja koirista, joilta poistettiin huonosti erilaistunut kasvain, oli elossa ainoastaan 6 %.¹³

Yhdessä tutkimuksessa hyvin erilaistuneet kasvaimet uusiutuivat paikallisesti vain 1 %:lla koirista.⁷⁹ Vastaavasti, kohtalaisesti erilaistuneista kasvaimista uusiutui 6 % ja huonosti erilaistuneista 19 %. Samassa tutkimuksessa huonosti erilaistuneista mastsolukasvaimista kärsivien koirien keskimääräinen elinaika diagnoosin jälkeen oli alle kymmenen kuukautta, kun se hyvin tai kohtalaisesti erilaistuneista kasvaimista kärsivillä koirilla oli yli 3,5 vuotta.

Gerritsen ym. (1998) puolestaan havaitsivat, että huonosti erilaistuneet mastsolukasvaimet johtavat kuolemaan lähes neljä kertaa todennäköisemmin kuin muut mastsolukasvaimet.⁵⁴

Histologisessa luokittelussa on eroja eri patologioiden välillä tutkittaessa samaa mastsolukasvainta.⁸² Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että luokituksessa käytetään subjektiivisia käsitteitä.⁸² Hoitavan eläinlääkärin tulisi keskustella luokituksesta patologin kanssa, jos luokitus ei vastaa kliinistä kuvaa.⁹ Ongelmallisena histologisessa luokituksessa on pidetty myös sitä, että kirjaimellinen tulkinta Patnaikin luokituksesta sulkee luokituksen ulkopuolelle ihonalaiskudoksesta lähtöisin olevat mastsolukasvaimet.¹⁵ Histologisen luokituksen käyttökelpoisuus ennustetta arvioitaessa on heikoin kohtalaisesti erilaistuneiden mastsolukasvainten osalta, sillä niiden biologisessa käyttäytymisessä on suurta vaihtelua.^{62,83}

2.3.2 Kasvaimen sijainti ja koko

Suuontelon, kuonon, nivusten alueen, välilihan, esinahan ja limakalvojen kasvaimilla on usein huonompi ennuste kuin muualla esiintyvillä mastsolukasvaimilla.^{64,66,68} Viskeraalisten ja luuytimeen levinneiden kasvainten ennuste on huono.¹ Koirilla, joiden mastsolukasvain sijaitsee jaloissa ja jotka hoidettiin kirurgian ja sädehoidon yhdistelmällä, oli parempi ennuste kuin koirilla, joiden kasvain oli vartalossa.⁸⁴

Kasvaimen suuri koko heikentää ennustetta.⁸⁵

2.3.3 Kasvaimen kasvunopeus ja ulkonäkö

Kasvunopeus on merkittävä ennusteeseen vaikuttava tekijä.⁶³ Pitkään samankokoisina pysyneet kasvaimet ovat yleensä hyvänlaatuisia ja niillä on parempi ennuste.⁶³ Kasvaimen paikallinen haavautuminen, punoitus ja kutina on yhdistetty huonompaan ennusteeseen.^{85,86}

2.3.4 Rotu ja sukupuoli

Boksereilla mastsolukasvaimia tavataan yleensä nuoremmalla iällä kuin tavallisesti ja kasvaimet ovat usein histologiselta luokaltaan hyvin tai kohtalaisesti erilaistuneita.³ Boksereiden mastsolukasvainien ennuste onkin yleensä keskimääräistä parempi.³ Myös shar peilla mastsolukasvaimia esiintyy nuorilla yksilöillä, mutta kasvaimet ovat usein huonosti erilaistuneita ja aggressiivisia.²⁰

Yhdessä tutkimuksessa narttukoirilla todettiin olevan parempi ennuste urokseen verrattuna solunsalpaajahoitojen jälkeen.⁵⁴ Muissa tutkimuksissa tätä ei ole todettu.

2.3.5 Paraneoplastisten oireiden esiintyvyys

Paraneoplastiset oireet, kuten huono ruokahalu, oksentelu, veriset ulosteet, yleistynyt turvotus ja ruuansulatuskanavan haavaumat liittyvät yleensä levinneeseen ja aggressiiviseen kasvaimeen, jolloin ennuste on huonompi.^{66,68,85}

2.3.6 Levinneisyys ja kasvaimen paikallinen uusiutuminen

WHO:n (World Health Organisation) levinneisyysluokituksen kriteerit on esitetty taulukossa 2. Levinneisyysluokitusta on perinteisesti käytetty yhdessä histologisen luokituksen kanssa hoitosuosituksen antamiseen ja ennusteen arvioimiseen.^{15,66}

Levinneisyysluokan 0 tai I kasvaimilla on todettu olevan parempi ennuste muihin levinneisyysluokkiin verrattuna.^{54,63,84} Jos kasvain on ehtinyt lähettää etäpesäkkeitä, ennuste on huonompi.^{12,64,87} Eräessä tutkimuksessa todettiin, että paikallisiin imusolmukkeisiin levinneiden kasvainten ennuste on huonompi ja löydökset korreloivat hyvin histologisen luokan kanssa.⁸⁸

WHO:n levinneisyysluokituksen kriteereitä on viime vuosina kritisoitu useissa lähteissä.^{15,17,86,89} Kritiikki kohdistuu etenkin levinneisyysluokkaan III, joka luokittelee ”useat ihokasvaimet” ja ”suuren infiltroivan kasvaimen” samaan levinneisyysluokkaan.^{15,17,86,89} Kritiikki johtuu siitä, että useissa tutkimuksissa on osoitettu ennusteen olevan sama yhdestä tai useammasta samanaikaisesta mastsolukasvaimesta kärsivillä koirilla, jos kasvaimet kuuluvat samaan histologiseen luokkaan.^{17,19,85} Useat tutkijat ovat esittäneet, että maininta useista ihokasvaimista poistettaisiin levinneisyysluokasta III, ja kaikki mastsolukasvaimet luokiteltaisiin erikseen.^{1,15}

Kritiikkiä on kohdistettu myös termin ”infiltroiva” käyttöön, sillä jos Patnaikin histologisen luokituksen kriteereitä tulkitaan kirjaimellisesti, kaikki luokan 2 ja 3 mastsolukasvaimet tunkeutuvat ihonalaiskudokseen ja ovat näin ollen infiltroivia.^{14,15} Tällöin ne kuuluvat levinneisyysluokkaan III, vaikka ennuste histologiseen luokkaan 2 kuuluvien mastsolukasvainten kohdalla voi olla hyvä.¹⁵ Tästä johtuen merkittävää osaa histologisen luokan 2 mastsolukasvaimista kärsivistä koirista saatetaan hoitaa tarpeettoman aggressiivisesti.¹⁵

Uusiutuneella kasvaimella saattaa olla huonompi ennuste.⁸⁹

Taulukko 2: Mastsolukasvainten levinneisyysluokitus (World Health Organisation)

Levinneisyysluokka	Kuvaus
0	Yksi kasvain, joka epätäydellisesti poistettu ihosta, tunnistettu histologisesti, ei levinnyt paikalliseen imusolmukkeeseen a. Ei kliinisiä oireita b. Kliinisiä oireita
I	Yksi kasvain, rajoittunut ihoon, ei levinnyt paikalliseen imusolmukkeeseen a. Ei kliinisiä oireita b. Kliinisiä oireita
II	Yksi kasvain, rajoittunut ihoon, levinnyt paikalliseen imusolmukkeeseen a. Ei kliinisiä oireita b. Kliinisiä oireita
III	Useita kasvaimia ihossa tai suuri infiltroiva kasvain, levinnyt tai ei levinnyt paikalliseen imusolmukkeeseen a. Ei kliinisiä oireita b. Kliinisiä oireita
IV	Kasvain lähettänyt etäpesäkkeitä (mukaan lukien luuydin ja veri)

2.3.7 Leikkaushaavan marginaalien puhtaus

Kasvaimen kirurgisen poiston jälkeen arvioidaan yleensä myös leikkaushaavan marginaalien puhtaus.¹ Marginaalien puhtauden avulla arvioidaan, onko leikkauksessa

saatu poistettua kaikki kasvainsolut vai ulottuuko kasvainsoluja poiston reunoille.¹ Luokittelukriteerit marginaalien puhtaudelle vaihtelevat eri tutkimuksissa.

Marginaalien puhtauden vaikutuksesta ennusteeseen on olemassa useita eri näkökulmia. Perinteisesti marginaalien puhtauden on ajateltu parantavan ennustetta, ja mastsolukasvainten kirurgisen poiston yhteydessä on suositeltu 3 cm marginaaleja joka suunnassa.⁹⁰ Viimeaikaisten tutkimusten mukaan tämä ei kuitenkaan välttämättä ole aiheellista.¹⁵ Murphy ym. (2004) totesivat tutkimuksessaan, että puhtaat leikkausmarginaalit eivät ole hyvän hoitotuloksen edellytys hoidettaessa hyvin erilaistuneita mastsolukasvaimia kirurgisesti.⁷⁹ Tutkimuksessa marginaalit luokiteltiin puhtaksi, jos kasvainsolujen ympärillä oli yli 5 mm normaalia kudosta. Jos normaalia kudosta oli kasvainsolujen ympärillä alle 5 mm, marginaalit luokiteltiin puhtaksi, mutta kapeiksi. Jos kasvainsoluja esiintyi leikkaushaavan rajalla, marginaalit luokiteltiin epäpuhtaksi. Simpson ym. (2004) puolestaan osoittivat, että 75 % kohtalaisesti erilaistuneista kasvaimista saatiin täydellisesti poistettua 1 cm:n marginaaleilla ja 100 % 2 cm:n marginaaleilla.⁹¹

Nykyinen suositus on, että hyvin ja kohtalaisesti erilaistuneiden mastsolukasvainten poiston yhteydessä marginaalit ovat sivusuunnassa 2 cm ja syvyysuunnassa sisältävät yhden sidekudoskalvon (faskian).^{15,92}

Marginaalien puhtauden vaikutusta kasvainten uusiutumiseen on myös tutkittu. Murphyn ym. (2004) tutkimuksessa epäpuhtain marginaalein poistetuista kasvaimista uusiutui paikallisesti 17 %, kapein marginaalein poistetuista 5 % ja puhtain marginaalein poistetuista 3 %.⁷⁹ Marginaalien puhtaus ei vaikuttanut elinikään potilailla, joilla oli hyvin erilaistunut kasvain.⁷⁹

Grierin ym. (1995) tutkimuksessa 38 % puhtain marginaalein poistetuista kasvaimista uusiutui, kun taas 36 % epäpuhtain marginaalein poistetuista kasvaimista ei uusiutunut.⁹³ Michelsin ym. (2002) tutkimuksessa marginaalien puhtaus ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi ennusteeseen, vaikka leikkauksen jälkeinen elinaika oli pidempi koirilla, joiden mastsolukasvain oli poistettu puhtain marginaalein.⁹⁴ Otokoko tässä tutkimuksessa oli kuitenkin pieni, mikä saattoi vaikuttaa tuloksiin.

Tämänhetkisen tiedon valossa suuri osa epätäydellisesti poistetuista kasvaimista ei uusiudu paikallisesti.¹⁵ Toisaalta yhdessä tutkimuksessa etäpesäkkeitä todettiin enemmän koirilla, joiden mastsolukasvaimet oli poistettu epäpuhtain marginaalein.¹² Koska marginaalien puhtauden merkityksestä ennusteelle ei ole olemassa yksiselitteistä tietoa, suositellaan mastsolukasvaimet poistettavaksi laajoin marginaalein.^{9,79} Jos kuitenkin tiedetään, että mastsolukasvain on hyvin tai kohtalaisesti erilaistunut, ja kasvaimen poisto laajoin marginaalein on anatomisista tai leikkausteknisistä syistä vaikeaa, voidaan marginaalien laajuudesta mahdollisesti tinkiä.⁷⁹

2.3.8 Kasvainsolujen proliferaatioaste

Hallitsematon solunjakautuminen on yksi syövän keskeisimmistä tunnusmerkeistä, minkä vuoksi solujen proliferaatioasteen mittaamista ja vaikutusta ennusteeseen on tutkittu laajalti.^{14,15} Solujen proliferaatioastetta mitataan erilaisten proliferaatiomerkereiden avulla, joita ovat esimerkiksi AgNORs (argyrophilic nucleolar organizer regions), PCNA (proliferating cell nuclear antigen), Ki67, mitoottinen indeksi, KIT:n ilmentyminen, kasvaimen verisuonituksen tiheys ja DNA:n määrä.¹⁴

AgNORs ovat DNA-jaksoja, jotka sisältävät ribosomaalista RNA:ta koodaavia geenejä.⁹⁵ AgNORs:a käytetään lääketieteessä ja eläinlääketieteessä merkinä kasvaimen aineenvaihdunnan aktiivisuudesta.^{14,15} AgNORs sitovat hopeamolekyylejä, jolloin ne voidaan nähdä valomikroskoopilla kun käytetään hopeapohjaista histokemiallista värjäystä.⁹⁶

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että mastsolukasvainten korkeat AgNOR-pitoisuudet liittyvät lisääntyneeseen kuolleisuuteen, kasvaimen paikalliseen uusiutumiseen ja etäpesäkkeiden esiintymiseen.^{35,97-99} Scasen ym. (2006) tutkimuksen mukaan AgNORs ei kuitenkaan ole itsenäinen ennusteeseen vaikuttava tekijä, vaan se korreloi histologisen luokan kanssa.⁹⁸ Tämän vuoksi AgNORs-mittauksesta ei välttämättä saada merkittävää lisäinformaatiota histologiseen luokkaan verrattuna.

PCNA-proteiini on yksi DNA-polymeraasientsyymien alayksikkö, joka osallistuu DNA:n kahdentumiseen ja korjaamiseen.¹⁰⁰ PCNA:n esiintyminen mastsolukasvaimissa on yhdistetty lisääntyneeseen kuolleisuuteen kahdessa tutkimuksessa.^{35,99} Webster ym.

(2007) totesivat korkean PCNA-pitoisuuden liittyvän myös kasvainten paikalliseen uusimiseen ja etäpesäkkeiden esiintymiseen.³⁵ Sen sijaan kahdessa muussa tutkimuksessa ei todettu korrelaatiota PCNA:n määrän ja ennusteen välillä.^{98,101} Useissa tutkimuksissa on todettu, että PCNA ei ole itsenäinen ennusteeseen vaikuttava tekijä, mikä vähentää sen käyttökelpoisuutta ennusteen asettamisessa.^{35,99,98,101}

Ki67 on tuman proteiini ja antigeeni, joka esiintyy jakautuvissa soluissa.¹⁰² Ki67:n määrää voidaan mitata immunohistokemiallisesti.¹⁰² Ki67:n lisääntynyt määrä mastsolukasvaimissa on liitetty lisääntyneeseen kuolleisuuteen, kasvaimen paikalliseen uusimiseen ja etäpesäkkeiden esiintymiseen.^{35,98,101} Lisäksi Ki67:n on todettu olevan itsenäinen ennusteeseen vaikuttava tekijä, joka ei riipu histologisesta luokasta.^{35,98} Täten Ki67:ä voidaan käyttää objektiivisena ennusteeseen vaikuttavana mittarina koirien mastsolukasvaimissa.^{35,98}

Tutkimukset ovat osoittaneet, että mitoottinen indeksi vaikuttaa ennusteeseen koirien mastsolukasvaimissa.^{97,99,103,104} Mitoottisella indeksillä tarkoitetaan jakautuvien solujen osuutta histologisessa näytteessä.¹⁰³

Mitoottinen indeksi voidaan määrittää monella eri menetelmällä, mutta Romansikin ym. (2007) tutkimuksessa se tarkoitti mitoosissa olevien solujen lukumäärää kymmenessä neljäsatakertaisella suurennoksella tutkitussa mikroskoopin näkökentässä.¹⁰³ Tutkimuksessa elinaika koirilla, joiden mastsolukasvaimen mitoottinen indeksi oli yli 5, oli huomattavasti pidempi (70 kuukautta) kuin koirilla, joiden mitoottinen indeksi oli alle 5 (2 kuukautta). Korkea mitoottinen indeksi liittyi korkeampaan histologiseen luokkaan, lyhyempään elinaikaan ja etäpesäkkeiden esiintymiseen. Elstonin ym. (2009) tutkimuksessa elinaika oli lyhyempi koirilla, joiden mitoottinen indeksi oli 0 tai yli 7.¹⁰⁴ Korkea mitoottinen indeksi yhdistettiin korkeampaan histologiseen luokkaan ja lyhyempään elinaikaan. Koirat, joiden mitoottinen indeksi oli 1 - 7 elivät pidempään. Diagnoosin jälkeisen elinajan mediaani oli 18 kuukautta.

Mitoottisen indeksin määrittäminen on suhteellisen helppoa, eikä vaadi erikoisvälineitä.¹⁰³ Siksi se saattaisi soveltua muita proliferaatio-markkereita paremmin mastsolukasvainten rutiinidiagnostiikkaan.¹⁰³ Mitoottisen indeksin määrittämistä

saattaa kuitenkin vaikeuttaa mastsolujen soluliman rakkuloiden runsaus, jolloin ne peittävät näkyvyyden.¹⁴

Epänormaali KIT:n ilmentyminen on liitetty huonoon ennusteeseen, *c-kit*-mutaatioiden esiintymiseen, solujen lisääntyneeseen proliferaatioon ja kasvaimen paikalliseen uusiutumiseen.^{28,35,36,41} Lisäksi KIT:tä on enemmän huonosti erilaistuneissa kasvaimissa.^{27,29,36} Gil da Costan ym. (2007) tutkimuksessa KIT:n määrä korreloi histologisen luokan, Ki67:n ja AgNORs määrän kanssa.¹⁰⁵

Kasvaimen kyky muodostaa verisuonia (angiogeneesi) on sen leviämislle ja kasvulle elintärkeää.¹⁰⁶ Angiogeneesin tehokkuutta voidaan mitata määrittämällä kasvaimen verisuoniston tiheyttä (microvessel density).¹⁰⁷ Preziosin ym. (2004) tutkimuksessa lisääntynyt verisuoniston tiheys liittyi kasvaimen lisääntyneeseen invasiivisuuteen, paikalliseen uusiutumiseen, korkeampaan kuolleisuuteen ja korkeaan mitoottiseen indeksiin.¹⁰⁷

Ayl ym. (1992) tutkivat mastsolukasvainten DNA:n määrää.¹⁰⁸ Tutkimuksessa osoittautui, että noin 70 %:ssa kasvainsoluista DNA:n määrä oli normaali (diploidinen kromosomisto), kun taas n. 30 %:ssa kasvainsoluista se oli epänormaali (aneuploidinen kromosomisto). Koirat, joiden mastsolukasvaimen DNA:n määrä oli epänormaali, elivät lyhyemmän aikaa.

p53-kasvunrajoitegeenin, apoptoosin estäjä surviviinin ja kasvutekijä VEGF:n ei ole todettu vaikuttavan mastsolukasvainten ennusteeseen.^{22,98,109}

2.4 Diagnostiikka

2.4.1 Ohutneulanäyte

Mastsolukasvainten ulkonäkö ja biologinen käyttäytyminen vaihtelevat suuresti, joten diagnoosia ei voida tehdä pelkän kliinisen tutkimuksen perusteella. Sen sijaan ihon uudismuodostumasta otetun sytologisen ohutneulanäytteen avulla mastsolukasvain on yleensä helppo tunnistaa.⁹

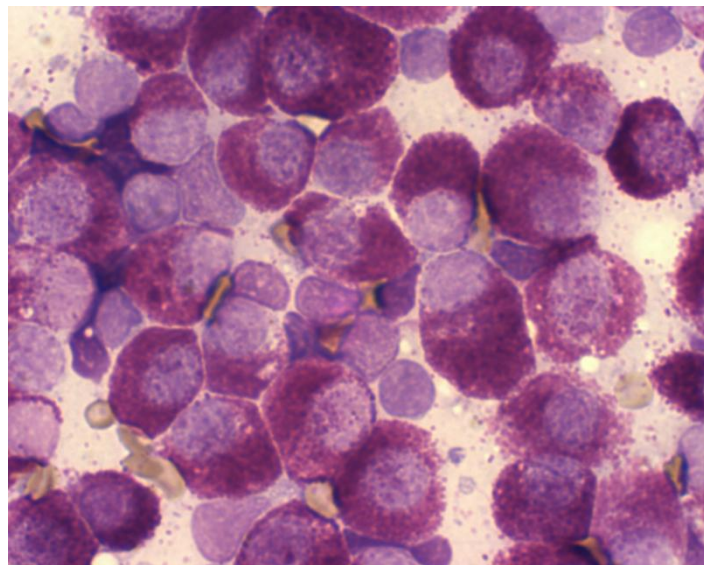
Ohutneulanäytteen otto on helppoa ja nopeaa, eikä yleensä vaadi eläimen rauhoitusta. Ohutneulanäyte otetaan 20 – 25 G neulalla.¹ Näyte voidaan ottaa joko

aspiraatiotekniikalla, jolloin käytetään neulan ja ruiskun yhdistelmää, tai pelkällä neulalla.¹ Uudismuodostuma pidetään paikoillaan toisella kädellä samalla, kun näyte otetaan.¹ Aspiraatiotekniikkaa käytettäessä neula pistetään uudismuodostumaan ja ruiskun avulla aspiroidaan muutamia kertoja.¹¹⁰ Tämän jälkeen neulan kulmaa muutetaan hieman ja aspirointi toistetaan.¹¹⁰ Negatiivinen paine vapautetaan ruiskusta ennen kuin neula vedetään pois uudismuodostumasta.¹¹⁰

Pelkällä neulalla näytettä otettaessa neula pistetään kasvaimen ja sitä liikutetaan nopealla edestakaisella liikkeellä useissa eri kulmissa.¹

Näytteenoton jälkeen neulan sisältö ruiskutetaan objektilasille ilmalla täytetyn ruiskun avulla.¹¹⁰ Näyte levitetään toista objektilasia apuna käyttäen ja ilmakeivataan.¹ Näyte voidaan värjätä useilla eri värjäystekniikoilla, joista tavallisimpia ovat pikavärjäys (Diff Quick) ja erilaiset hematologiset värjäykset (esimerkiksi Giemsa ja Wright's).¹⁴

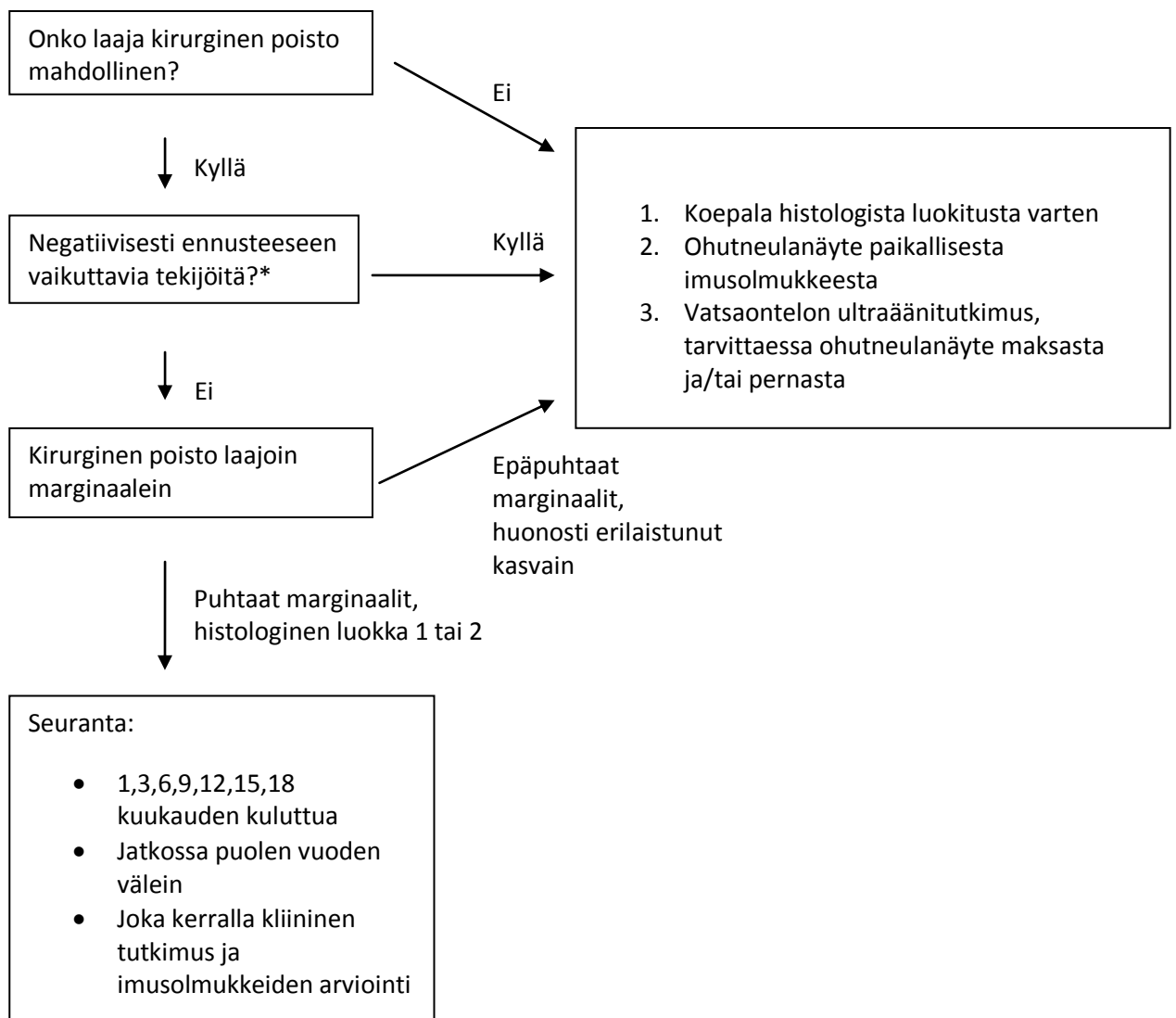
Tyypilliset mastsolut näyttävät mikroskoopilla tarkasteltaessa pieniltä tai keskikokoisilta pyörösoluilta, joiden solulimassa erottuu useita pieniä rakkuloita, jotka värjäytyvät violetin ja punaisen sävyillä (kuva 2).¹ Tuman muoto vaihtelee pyöreästä ovaaliin.¹⁴ Joidenkin mastsolujen soluliman rakkulat eivät värjäydy tai rakkuloita on vähän, jolloin mastsolut voi olla vaikea erottaa makrofageista ja epiteelisoluista.¹ Mastsolujen lisäksi mastsolukasvaimista otetuissa sytologisissa näytteissä voi näkyä eosinofiilejä ja fibroblasteja, sillä mastsolukasvaimista vapautuneet bioaktiiviset aineet houkuttelevat niitä paikalle.^{9,14}



Kuva 2: Mastsoluja sytologisessa näytteessä (Kuva: ELTDK, Keskuslaboratorio)

2.4.2 Levinneisyyskartoitus

Ohutneulanäytteen avulla saadun diagnoosin jälkeen potilaalle tehdään levinneisyyskartoitus.^{1,14} Levinneisyyskartoituksen avulla pyritään arvioimaan kasvainsairauden laajuutta, ja sitä käytetään pohjana sopivan hoitomuodon valinnassa.¹ Levinneisyyskartoituksen laajuus riippuu siitä, onko potilaalla todettavissa negatiivisia ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä.^{1,66} Kuvassa 3 on esitetty ihon mastsolukasvainten diagnostiikan kulku.



* Kasvain limakalvolla, kuonossa, nivusten alueella, välilihassa tai esinahassa, sarpeili-rotu, kasvain suurikokoinen ja/tai pinnaltaan haavautunut, satelliittikasvaimia, voimakas paikallinen turvotus, suurentuneet imusolmukkeet, paraneoplastisten oireiden esiintyminen

Kuva 3: Ihon mastsolukasvainten diagnostiikka (Withrow & Vail 2007)

Kasvaimen kirurginen poisto voidaan tehdä ilman jatkotutkimuksia, jos kasvain voidaan poistaa kirurgisesti laajoin marginaalein, eikä negatiivisesti ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä todeta.¹ Leikkauksen jälkeen kasvain toimitetaan kokonaisuutena histologiseen tutkimukseen, jotta saadaan tietää onko kasvain poistettu kokonaan sekä sen histologinen luokka.¹ Jatkotutkimuksia tehdään, jos kasvain osoittautuu huonosti erilaistuneeksi tai marginaalit ovat epäpuhtaat.^{1,14}

Jatkotutkimukset ovat tarpeen myös, mikäli kasvainta ei voida poistaa kirurgisesti riittävin marginaalein (esimerkiksi jos kasvain sijaitsee raajoissa), tai jos negatiivisesti ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä tulee ilmi esitiedoissa tai kliinisessä tutkimuksessa.¹ Tavallisimmat ja tärkeimmät jatkotutkimukset ovat paikallisten imusolmukkeiden ohutneulanäyte sekä vatsaontelon ultraäänitutkimus.^{1,14,66}

Paikallisista imusolmukkeista tulisi ottaa ohutneulanäyte, vaikka niiden koko olisi normaali.^{1,111} Imusolmukkeiden sytologisen näytteen arviointi on haastavaa, sillä mastsoluja voi esiintyä myös normaaleissa imusolmukkeissa.¹¹² Tämänhetkisten suositusten mukaan imusolmukkeen sytologisessa näytteessä tulee olla yli 3 % mastsoluja, jotta diagnoosi kasvaimen leviämisestä voidaan tehdä.^{15,113} Tätä suositusta käytettäessä kuitenkin jopa neljäsosa normaaleista näytteistä tulkitaan etäpesäkkeiksi.^{15,112} Mastsolujen esiintyminen kasoissa viittaa yleensä etäpesäkkeeseen.^{1,14} Epäselvissä tapauksissa imusolmukkeen kirurginen poisto ja histologinen tutkimus ovat suositeltavia.¹

Vatsaontelon ultraäänitutkimuksessa huomiota kiinnitetään erityisesti maksan, pernan ja lantion imusolmukkeiden kokoon.^{1,14} Näiden elinten suureneminen voi olla merkki etäpesäkkeistä.^{1,14,87} Myös maksan ja pernan kudoksen heterogeenisyyttä, paikallisia muutoksia ja kudosten kaikuisuuden muutoksia on kuvattu koirilla, joiden mastsolukasvain oli levinnyt maksaan ja/tai pernaan.⁸⁷ Toisaalta kaikkia edellä mainittuja ultraäänilöydöksiä voi esiintyä myös mastsolukasvaimesta kärsivillä koirilla, joilla ei todeta etäpesäkkeitä.⁸⁷ Mikäli etäpesäkkeitä epäillään, tulisi elimistä ottaa ohutneulanäyte sytologista tutkimusta varten ultraääniohjauksessa.^{1,87} Stefanellon ym. (2009) tutkimuksessa kaikilla koirilla, joilla sytologisen näytteen perusteella todettiin etäpesäkkeitä maksassa tai pernassa, havaittiin myös muutoksia ultraäänitutkimuksessa.⁸⁷ Vastaavasti yhdelläkään koiralla, jonka ultraäänitutkimus oli

normaali, ei todettu etäpesäkkeitä. Maksan ja pernan sytologisten näytteiden tulkintaa vaikeuttaa normaalien mastsolujen esiintyminen kyseisissä kudoksissa.^{1,114} Mastsolujen esiintyminen kasoissa tai huonosti erilaistuneiden mastsolujen esiintyminen viittaa yleensä etäpesäkkeeseen.^{87,115}

Rintaontelon röntgenkuvaus ei ole tarpeen mastsolukasvainten diagnostiikassa, sillä keuhkojen etäpesäkkeitä tavataan erittäin harvoin.^{1,14} Sen sijaan siitä voi olla hyötyä suljettaessa pois muita keuhkojen ja sydämen sairauksia vanhemmilla potilailla.¹ Rintaontelon röntgenkuvaus on suositeltavaa ennen suuria toimenpiteitä anestesia-riskin arvioimiseksi.¹

Verinäytteistä tutkitaan tavallisesti täydellinen verenkuva ja seerumin kliininen kemia.¹ Verinäytteiden avulla arvioidaan potilaan yleistä terveydentilaa ja elintoimintoja. Mastsolukasvaimiin liittyviä muutoksia verenkuvaissa voivat olla anemia sekä vasemmalle siirtymä eli left shift.⁹ Anemia on yleensä regeneratiivinen, mikrosyyttinen ja hypokrominen, jolloin punasolut ovat pienikokoisia, ja niiden verenpunan pitoisuus on laskenut.⁹ Tämän tyyppinen anemia liittyy yleensä krooniseen verenvuotoon.⁶⁷ Mastsolukasvainten yhteydessä anemia johtuu yleensä histamiinin aiheuttamista ruuansulatuskanavan haavaumista ja pitkään jatkuneesta verenvuodosta ruuansulatuskanavaan.⁹ Vasemmalle siirtymällä tarkoitetaan epäkypsien, sauvatumaisten neutrofiilien runsasta esiintymistä verinäytteessä.⁶⁷ Vasemmalle siirtymä viittaa tulehdusvasteeseen, ja sitä voi esiintyä mastsolukasvaimista kärsivillä koirilla mahalaukun tai suolen puhkeamisen ja siitä johtuvan vatsakalvontulehduksen yhteydessä.⁹

Veren buffy coat -näytteiden ja luuydinnäytteiden tutkimisella on perinteisesti pyritty selvittämään mastsolukasvainten levinneisyyttä.¹ Mastsolujen esiintymistä veressä on pidetty merkinä systeemisestä mastosytoosista.¹ Tutkimuksissa on kuitenkin todettu, että veren mastsolupitoisuudet ovat suuremmat tulehduksellisten sairauksien yhteydessä kuin mastsolukasvainten yhteydessä.¹¹⁶ Tämän vuoksi buffy coat -näytteiden tutkimista ei enää suositella osana mastsolukasvainten rutiinidiagnostiikkaa.^{1,14,15,66}

Systeemistä mastosytoosia sairastavista koirista 37 %:lla esiintyy mastsoluja buffy coat -näytteessä ja 56 %:lla luuydinnäytteessä.⁶⁸ Koska systeeminen mastosytoosi on

harvinainen ja usein nopeasti kuolemaan johtava sairaus, ei buffy coat -näytteen tai luumydinnäytteen tutkimisella saavuteta merkittävää hoitoon vaikuttavaa lisätietoa.^{1,14} Mastsolukasvainten leviäminen verenkiertoon tai luumytimeen on äärimmäisen epätodennäköistä ilman merkkejä imusolmukkeiden ja sisäelinten etäpesäkkeistä.^{1,15}

Kasvaimen marginaalien arvioinnissa voidaan tunnustelun lisäksi käyttää apuna ultraäänitutkimusta tai tietokonetomografiaa.¹ Yhdessä tutkimuksessa marginaalien arviointi täsmentyi 19 %:lla ultraäänellä tutkituista ja 65 %:lla tietokonetomografialla tutkituista potilaista.¹¹⁷ Tästä saattaa olla hyötyä leikkauksen tai sädehoidon suunnittelussa.¹ Näiden tutkimusten hyödyllisyys suhteessa kuluihin on kuitenkin aina syytä arvioida tapauskohtaisesti.¹ Eryistä hyötyä niistä saattaa olla, kun kyseessä on vaikeasti poistettava kasvain.¹

2.4.3 Histologiset näytteet

Koska histologinen luokka ja leikkausmarginaalien puhtaus ovat jatkohoidon suunnittelun ja ennusteen kannalta merkittäviä tekijöitä, tulisi kaikki mastsolukasvaimet tutkia histologisesti.^{1,14,15} Tavallisesti kasvain lähetetään histologiseen tutkimukseen kokonaisena kirurgisen poiston jälkeen.¹ Mikäli laajaa kirurgista poistoa on mahdotonta tehdä tai epäillään levinnyttä kasvainsairautta, kasvaimesta voidaan ottaa koepala histologista tutkimusta varten.^{1,14} Mastsolukasvainten diagnostiikassa koepala otetaan yleensä viiltotekniikalla.¹

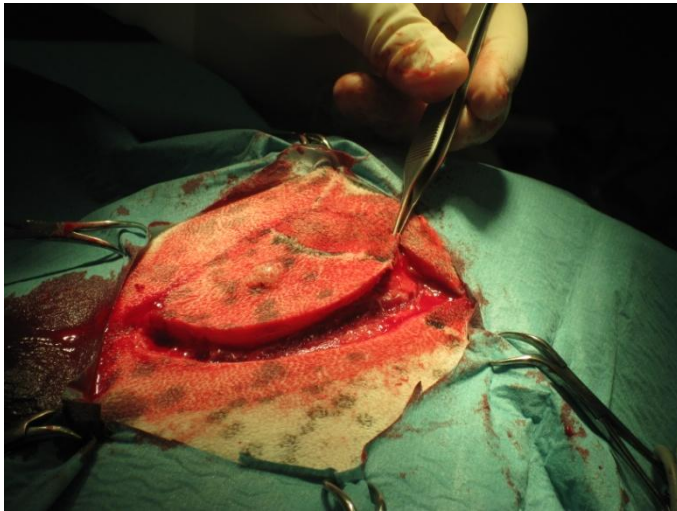
2.5 Mastsolukasvainten hoito

Mastsolukasvaimia voidaan hoitaa kirurgisesti, sädehoidolla, solunsalpaajilla, sekä näiden yhdistelmillä. Lisäksi mastsolukasvainten hoidossa on viime aikoina otettu käyttöön uusi lääkeryhmä, tyrosiinikinaasin estäjät. Sopiva hoitomuoto valitaan levinneisyystutkimuksen, potilaan kliinisen tilan ja ennusteeseen vaikuttavien tekijöiden perusteella. Tukihoitoa ei pidä unohtaa, mikäli potilaalla ilmenee paraneoplastisia oireita tai kipua.

2.5.1 Kirurgia

Kirurgia on mastsolukasvainten ensisijainen hoitomuoto, mikäli kasvain voidaan poistaa riittävän laajoin marginaalein, eikä merkkejä etäpesäkkeistä havaita.^{1,9} Leikkaus on parantava eli kuratiivinen. Ensimmäinen leikkaus on aina paras tilaisuus onnistuneelle hoidolle, joten siihen kannattaa panostaa.¹ Riittämättömän kirurgisen toimenpiteen jälkeinen kasvaimen paikallinen uusiutuminen on vaikeasti hoidettavissa.²¹ Jäljelle jäävä syöpäsolukko saattaa kasvaa ja levitä nopeammin kuin solut alkuperäisessä kasvaimessa.²¹

Ennen toimenpidettä potilaalta tutkitaan täydellinen verenkuvaa, seerumin kliininen



Kuva 4: Mastsolukasvaimen kirurginen poisto (Kuva: ELT Anu Saikku-Bäckström)

kemia ja virtsanäyte, joiden perusteella arvioidaan potilaan yleistä terveydentilaa ja anestesia-riskiä.¹ Kuten edellä on todettu, leikkausmarginaalien tulisi olla sivusuunnassa vähintään 2 cm ja syvyysuunnassa sisältää yhden sidekudoskalvon (kuva 4).⁹² Koska pahanlaatuiset solut kykenevät

tunkeutumaan tai implantoitumaan kudoksiin, on tärkeää poistaa kasvain yhtenä kokonaisuutena (en bloc).²¹ Kasvainta ei saa halkaista tai poistaa osina.²¹

Kasvainkudosta täytyy käsitellä leikkauksen aikana hellävaraisesti.¹ Tällä ehkäistään kasvainsolujen leviämistä leikkaushaavaan ja mastsolujen degranulaatiota.¹ Leikkausalueen huuhtelulla voidaan vähentää haavaan joutuneiden kasvainsolujen määrää, mutta se ei korvaa kudosten hellävaraista käsittelyä.¹ Mikäli samalla kertaa poistetaan useita kasvaimia, tulisi jokaiselle kasvaimelle käyttää omaa leikkaussarjaa.¹ Jos leikkauksen aikana on osuttu kasvainkudokseen, tulee leikkaussarja vaihtaa ennen haavan sulkua.¹ Leikkauksen jälkeen kasvain lähetetään histologiseen tutkimukseen.¹

Hyvin erilaistuneiden mastsolukasvainten ennuste onnistuneen kirurgisen poiston jälkeen on erinomainen.⁹ Täydellisen kirurgisen poiston jälkeen kohtalaisesti

erilaistuneista mastsolukasvaimista ainoastaan 5 – 10 % uusiutui paikallisesti ja 5 – 22 %:lla potilaista todettiin etäpesäkkeitä.¹⁴ Hyvin tai kohtalaisesti erilaistuneista mastsolukasvaimista kärsivät koirat eivät yleensä tarvitse jatkohoitoa kasvaimen täydellisen poiston jälkeen.^{1,9} Potilaita on kuitenkin seurattava säännöllisesti kasvaimen uusimisen tai leviämisen varalta.^{1,14} Kontrollikäyntiä suositellaan 1, 3, 6, 9, 12, 15 ja 18 kuukauden kuluttua leikkauksesta, ja tämän jälkeen puolen vuoden välein.¹ Kontrollikäynneillä tehdään kliininen yleistutkimus ja tarkastetaan leikkausalue sekä imusolmukkeet.¹ Lisäksi palpaatiolla pyritään löytämään mahdolliset uudet kasvaimet (K. Autio, henkilökohtainen tiedonanto).

Mikäli mastsolukasvain on huonosti erilaistunut tai potilaalla todetaan negatiivisesti ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä, elinaika pelkän kasvaimen kirurgisen poiston jälkeen jää keskimäärin 10 kuukauteen.⁷⁹ Leikkaus on suositeltava jos levinneisyyskartoituksessa ei todeta viitteitä etäpesäkkeistä.¹ Leikkauksen jälkeisenä jatkohoitona on solunsalpaajahoito ja/tai sädehoito.¹

Etäpesäkkeitä lähettäneen mastsolukasvaimen hoidossa kirurginen poisto voi tulla kyseeseen, mikäli kasvain on suuri, tulehtunut, haavautunut tai aiheuttaa muuten kipua tai ärsytystä.¹ Tällöin puhutaan palliatiivisesta kirurgiasta. Palliatiivisen leikkauksen tarkoitus ei ole kasvaimen radikaali poisto, vaan oireiden lievittäminen.²¹ Yleensä palliatiivisessa kirurgiassa tyydytään pienempään leikkaukseen, jolloin kasvainkudosta jää poistamatta joko kasvaimen invasiivisen kasvun tai leviämisen takia.²¹ Palliatiivisen leikkauksen tarkoituksena on potilaan elämänlaadun parantaminen, ei elinajan pidentäminen.²¹

Jos kasvainta ei sen sijainnin vuoksi voida poistaa laajoin marginaalein, tulisi siitä ottaa koepala ja odottaa histologisen tutkimuksen tuloksia ennen jatkohoitoa.¹ Jos kyseessä on hyvin tai kohtalaisesti erilaistunut kasvain, voidaan tehdä sytoreduktiivinen leikkaus.¹ Sytoreduktiivisessa kirurgiassa pääasiallisena päämääränä on kasvaimen massan pienentäminen, jolloin leikkaus voidaan tehdä kapein marginaalein.²¹ Jäljelle jäävä syöpäkudos hoidetaan sädehoidolla ja/tai solunsalpaajilla.²¹ Kasvaimen massan pienentämisellä pyritään saamaan parempi vaste muihin hoitomuotoihin.²¹ Raajojen kasvaimien osalta myös amputaatio on mahdollinen hoitomuoto, mutta sitä pidetään

usein liian radikaalina toimenpiteenä etenkin hyvin tai kohtalaisesti erilaistuneiden kasvainten hoidossa.^{1,14}

Uusintaleikkaus on suositeltava, mikäli ensimmäisessä leikkauksessa ei ole saavutettu puhtaita marginaaleja.¹ Leikkauksessa tulisi poistaa vanha leikkausarpi laajoin marginaalein (sivusuunnassa 2-3 cm, syvyysuunnassa yksi kudosterros).⁹

2.5.2 Sädehoito

2.5.2.1 Yleistä sädehoidosta

Sädehoidosta on kehittynyt kirurgian ohella toinen tärkeä kuratiivinen hoitomuoto ihmisten kasvainsairauksien hoidossa, ja sitä käytetään enenevässä määrin myös eläinpotilaille.^{1,21} Tutkimuksissa on todettu, että sädehoito on tehokas hoitomuoto useiden kasvainten kohdalla.¹ Tämän tutkielman kirjoitushetkellä sädehoitoa ei ole Suomessa tarjolla lemmikeille. Lähin sädehoitoa tarjoava klinikka sijaitsee Ruotsin Jönköpingissä, ja sellainen on tulossa myös Uppsalaan. Eläinten omistajille on tästä huolimatta tarjottava riittävästi tietoa myös sädehoitomahdollisuudesta, mikäli heidän lemmikkinsä kärsii kasvainsairaudesta, jonka hoidossa voitaisiin käyttää sädehoitoa. Mahdollisesta hoitoon hakeutumisesta ulkomaille päättää eläimen omistaja.

Sädehoidossa käytetään ionisoivaa säteilyä, joka jaetaan edelleen hiukkassäteilyyn ja sähkömagneettiseen säteilyyn.²¹ Kun ionisoiva säteily kohdistuu elävään kudokseen, se vaurioittaa solun toiminnalle tärkeitä molekyyliä ja rakenteita, erityisesti DNA:ta.²¹ Säteilyn aiheuttamat vauriot voivat syntyä suoralla tai epäsuoralla mekanismilla. Suorassa vaikutuksessa säteilyenergia tai sen synnyttämät sekundaarielektronit kohdistuvat suoraan molekyyliin ja aiheuttavat niissä rakennemuutoksia.²¹ Epäsuorassa vaikutuksessa säteilyenergia aiheuttaa ensisijaisesti solun sisältämien vesimolekyylien hajoamisen vapaiksi radikaaleiksi, jotka puolestaan reagoivat solun muiden yhdisteiden kanssa ja aiheuttavat niissä rakennemuutoksia.²¹

DNA:han kohdistuvista vaurioista tärkeimpiä ovat juosteiden katkokset.²¹ Solun omat korjausmekanismit pystyvät yleensä korjaamaan yhden juosteen katkokset, jolloin solu ei kuole ja vaurio on subletaali.²¹ Kahden juosteen katkeaminen lähellä toisiaan saattaa johtaa letaaliin vaurioon, jolloin solu menettää elinkelpoisuutensa.²¹ Tämä on tärkein

solukuolemaan johtava säteilyvaurio.²¹ Yleensä letaalin DNA-vaurion saanut solu kuolee vasta, kun se seuraavan kerran tulee mitoosivaiheeseen.²¹

Solukuolema saattaa tapahtua myös interfaasin aikana, kun solunsisäiset kontrollimekanismit tunnistavat niin vakavan DNA-vaurion, että solu ohjautuu apoptoosiin.²¹ Apoptoosi, eli ohjelmoitunut solukuolema, on elimistön keino tuhota vakavasti vaurioituneet solut. Solukuolema voi tapahtua myös vasta yhden tai muutaman solunjakautumisen jälkeen tytärsoluissa.²¹

Sädehoito voidaan antaa monella eri tavalla.²¹ Yleisin on ulkoinen sädehoito (teleterapia), joka annetaan lineaarikiihdyttimellä tai kobolttikanuunalla.²¹ Myös kudoksen sisäinen sädehoito (brakyterapia) on mahdollista.²¹ Brakyterapiassa kudoksen sisään sijoitetaan säteileviä implantteja.²¹ Sädehoidon absorboituneen annoksen yksikkö on Gy (gray).²¹

2.5.2.2 Sädehoidon vaikutus normaalikudoksiin

Sädehoidon kudosvaikutukset jaetaan varhaisiin ja myöhäisiin vaikutuksiin.^{1,21} Varhaiset vaikutukset ilmenevät jo sädehoidon aikana tai pian sen jälkeen, kun taas myöhäiset vaikutukset ilmaantuvat vasta kuukausien tai jopa vuosien kuluttua.²¹

Varhaiset sädereaktiot ilmenevät nopeasti jakautuvissa kudoksissa, kuten ihossa, limakalvoilla, luuytimessä ja silmän epiteelissä.^{1,21} Reaktiot rajoittuvat säteilyä saaneelle alueelle ja niiden vakavuus riippuu käytetystä säteilyannoksesta, jaksotuksesta, hoitoajasta ja kudosten sädeherkkyydestä.²¹ Varhaiset sädereaktiot ovat yleensä itsestään rajoittuvia ja paranevat melko nopeasti.¹ Ne voivat kuitenkin aiheuttaa potilaalle kipua ja ärsytystä, jolloin tukihoidoa on annettava tarvittaessa.¹

Ihossa karvanlähtö on tyypillinen reaktio.¹ Karvan takaisinkasvu voi kestää kuukausia, ja joskus karva ei kasva takaisin.¹ Melanosyyttien vauriot voivat johtaa ihon hyper- tai hypopigmentaatioon tai karvan värimuutoksiin.¹ Ihon kuivaa hilseilyä voi esiintyä samanaikaisesti karvanlähdön kanssa.¹

Muutaman viikon kuluttua hoidon aloittamisesta voi esiintyä kosteaa hilseilyä, jolloin iho kuoriutuu siten, että syntyy paljas, nestettä vuotava/tihkuva pinta.¹ Kosteaan hilseilyyn liittyy yleensä kutinaa, ja raapiminen pahentaa vaurioita.¹ Mikäli kosteaa hilseilyä esiintyy, vaurioaluetta voi puhdistaa hellävaraisesti lämpimällä vedellä.¹

Kostean hilseilyn tulisi loppua 2 – 4 viikon kuluttua sen alkamisesta.¹ Muita tyypillisiä varhaisia sädereaktioita ovat suun limakalvon tulehdus ja silmässä luomitulehdus, sidekalvon tulehdus ja kuivasilmäisyys.¹

Myöhäiset sädereaktiot ilmenevät hitaasti jakautuvissa kudoksissa, kuten keuhkoissa, hermokudoksessa, munuaisissa ja luussa.^{1,21} Ne ovat usein vakavia ja vaikeasti hoidettavia.¹ Myöhäiset sädereaktiot voivat johtaa kudosten sidekudostumiseen, kuolioitumiseen ja jopa potilaan kuolemaan.¹ Sädehoidon aiheuttamat vauriot terveissä kudoksissa ovat tärkein säteilyn kokonaisannosta rajoittava tekijä.²¹

2.5.2.3 Sädehoidon jaksotus

Sädehoidon päämääränä on tuhota kasvainsolut aiheuttamatta vakavia vaurioita normaaleille kudoksille.¹ Tämä päämäärä saavutetaan parhaiten sädehoidon jaksotuksella.¹ Sädehoidon jaksotus eli fraktiointi tarkoittaa kokonaissädeannoksen jakamista osiin.²¹ Fraktiointi säästää normaalikudosta, koska osa solujen subletaaleista vaurioista korjautuu fraktioiden välillä.^{1,21}

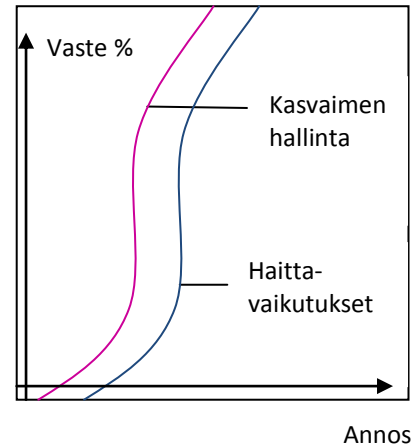
Pienet fraktion kerta-annokset säästävät hitaasti jakautuvia kudoksia verrattuna kasvainkudokseen ja nopeasti jakautuviin kudoksiin.¹ Fraktiointi lisää kasvainkudoksen vaurioita, koska kasvaimessa tapahtuu sekä uudelleen hapettumista (reoxygenation), että solujen uudelleen järjestäytymistä herkempiin solusyklin vaiheisiin (redistribution).^{1,21} Uudelleen hapettumisella tarkoitetaan hypoksisten solujen muuttumista aerobisiksi fraktioiden välillä.¹ Aerobiset solut ovat herkempiä säteilylle kuin hypoksiset, sillä soluissa liuenneena oleva vapaa happi reagoi voimakkaasti säteilyn synnyttämien vapaiden radikaalien kanssa.^{1,21}

Kokonaishoitoajan pituus vaikuttaa solujen uudelleenlisääntymiseen.^{1,21} Jos hoidon kesto on yli neljä viikkoa, kasvainsolujen uudelleenlisääntyminen (repopulation) voi heikentää hoitotulosta.¹ Kokonaishoitoajan pituus vaikuttaa myös nopeasti jakautuviin normaalikudoksiin.¹ Lyhyt kokonaishoitoaika voi aiheuttaa enemmän varhaisia sädereaktioita kuin pitkä.¹ Kokonaishoitoajan pituus ei vaikuta merkittävästi hitaasti jakautuviin kudoksiin, vaan fraktion kerta-annoksella on paljon suurempi merkitys.¹

Fraktioiden välisellä ajalla on merkitystä kudosten toipumisen vuoksi.¹ Fraktioiden välillä tulisi olla vähintään kuuden tunnin tauko, jotta normaalien solujen DNA-vauriot ehtivät korjaantua.¹

2.5.2.4 Parantava sädehoito

Sädehoidon vaikutukset riippuvat kokonaisannoksesta, jaksotuksesta, hoitoajasta, hoidetun alueen tilavuudesta sekä kudosten sädeherkkyydestä.²¹ Täydellistä sädehoitoprotokollaa ei ole olemassa ja hoito on usein tasapainoilua kasvainsolujen tuhoamisen ja haittavaikutusten välttämisen välillä.¹ Kasvainten ja terveiden kudosten annos-vastekuvaaja on sigmoidaalinen (kuva 5).²¹ Pahanlaatuisen kasvaimen paraneminen on siksi mahdollinen vasta tietyn annostason jälkeen, ja suuremmilla sädeannoksilla vaste paranee varsin nopeasti.²¹



Kuva 5: Sädehoidon annos-vastekuvaaja (Kuva: Saana Yli-Rantala)

Jaksotetussa sädehoidossa kasvainkudoksen ja normaalikudoksen annos-vastekuvaajat eroavat toisistaan.^{1,21} Tämän vuoksi kuratiivinen sädeannos voidaan antaa siten, että vakavien komplikaatioiden todennäköisyys on mahdollisimman pieni.²¹

Jaksotetussa sädehoidossa jokaisella annoksella kuolee yhtä suuri osuus kasvainsoluista.²¹ Vaikka eri kasvainten välinen vaihtelu on suurta, noin 2 Gy:n suuruinen kerta-annos tuhoaa keskimäärin puolet jakaantumiskykyisistä kasvainsoluista, mikä käytännössä kompensoi solujen yhden kahdentumisajan.²¹

Kasvaimen koko on paranemisen kannalta tärkeä tekijä.²¹ Suuren kasvaimen tuhoaminen vaatii suurempia kokonaissädeannoksia kuin pienen.^{1,21} Tekniikan kehityksen myötä sädehoidon tarkka kolmiulotteinen suunnittelu on tullut mahdolliseksi.^{1,21} Tämän tekniikan avulla sädehoito voidaan kohdistaa tarkemmin itse kasvaimeen, ja normaalikudos säästyy sädehoidon sivuvaikutuksilta.^{1,21} Normaalikudoksen vähäisempi sädealtistus puolestaan mahdollistaa sädeannoksen nostamisen, jolloin paraneminen on todennäköisempää.^{1,21} Syövän parantamiseen tarkoitettu sädehoito jaksotetaan useimmiten 2 – 8 viikon ajalle antamalla 1,8 – 2 Gy:n

suuruinen kerta-annos päivittäin viitenä päivänä viikossa.²¹ Tämä vaatii omistajalta huomattavaa hoitoon sitoutumista.

2.5.2.5 Palliatiivinen sädehoito

Palliatiivisen sädehoidon ensisijainen tavoite on lyhytkestoinen, oireita lievittävä hoito, joka tähtää potilaan elämänlaadun paranemiseen.^{1,21} Palliatiivisella sädehoidolla ei pyritä potilaan elinajan pidentämiseen, ja sitä käytetään potilailla, jotka sairastavat pitkälle edennyttä kasvainsairautta.¹ Sädehoidolla voidaan lievittää hyvin monenlaisia syövän aiheuttamia oireita, kuten kipua, verenvuotoa, ruuansulatuskanavan tai hengitysteiden tukkeutumista tai ihon haavautumista.²¹ Sädehoidon aiheuttaman kivunlievityksen taustalla olevaa mekanismia ei täysin tunneta.^{1,21} Kipu saattaa helpottaa välittömästi hoidon jälkeen tai vaikutus voi tulla jopa kahden viikon viiveellä.¹

Palliatiivinen sädehoito voidaan antaa esimerkiksi kerran viikossa kolmen viikon ajan.¹ Kerta-annokset ovat suuria, esimerkiksi 7 – 10 Gy.¹ Näin suuret annokset aiheuttavat huomattavia myöhäisiä sädereaktioita, mutta koska palliatiivista sädehoitoa saavien potilaiden jäljellä oleva elinaika on lyhyt, eivät myöhäiset sädereaktiot ehdi kehittyä.^{1,21} Palliatiivista sädehoitoa voidaan antaa tarvittaessa koko potilaan jäljellä olevan elinajan aikana.¹

2.5.2.6 Mastsolukasvainten sädehoito

Sädehoidon käytöstä mastsolukasvainten ainoana hoitona löytyy vaihtelevia tutkimustuloksia.^{1,84,118,119} Käytettäessä 40 – 45 Gy:n kokonaisannoksia makroskooppisille mastsolukasvaimille noin puolet (44 – 78 %) koirista oli tautivapaita vuoden kuluttua hoidosta.^{84,118,120} Suuremmat kokonaisannokset (48 – 57 Gy) saattavat johtaa parempiin hoitotuloksiin ja ovat käytössä useilla klinikoilla.¹ Tutkimuksissa mikroskooppisesta taudista (levinneisyysluokka 0) kärsivien koirien elinaika sädehoidon jälkeen on ollut huomattavasti pidempi kuin makroskooppisesta kasvaimesta kärsivien.^{9,84,121} Mikroskooppisessa taudissa näkyvää kasvainta ei ole, mutta kudoksessa on edelleen jakautumiskykyisiä kasvainsoluja.

LaDuen ym. (1998) tutkimuksessa 56 koiraa sai sädehoitoa.¹²¹ Sädetyksen kokonaisannos vaihteli 45 – 57 Gy:n välillä, hoidon kokonaispituus oli 14 – 28 päivää ja fraktion kerta-annos 3 – 4 Gy. Koirista 21 kärsi makroskooppisesta kasvaimesta ja 35

mikroskooppisesta. Makroskooppisesta taudista kärsivien koirien tautivapaan jakson mediaaniaika sädehoidon jälkeen oli 12 kuukautta, kun se mikroskooppisesta taudista kärsivillä oli 54 kuukautta.

Turrelin ym. (1988) tutkimuksessa 85 mastsolukasvaimista kärsivää koira sai sädehoitoa.⁸⁴ Kolmekymmentäkuusi koira hoidettiin myös sytoreduktiivisella leikkauksella ennen sädehoitoa, ja näiden koirien tautivapaa ajanjakso leikkauksen jälkeen oli huomattavasti pidempi kuin pelkkää sädehoitoa saaneiden. Tässä tutkimuksessa kaikista koirista 79 % oli tautivapaita yhden vuoden ja 77 % kahden vuoden kuluttua sädehoidosta, mikä osoittaa sädehoidolla olleen tehoa myös makroskooppisiin kasvaimiin. Pääsääntöisesti sädehoitoa tulee kuitenkin käyttää yhdessä kirurgian kanssa ja ainoana hoitona vain silloin, jos kasvainta ei voida leikata.¹

Sytoreduktiivisen leikkauksen yhdistäminen sädehoitoon on paras hoitovaihtoehto, mikäli hyvin tai kohtalaisesti erilaistunut mastsolukasvain sijaitsee alueella, jossa kasvaimen täydellinen kirurginen poisto on mahdotonta.^{1,9} Sädehoito voidaan yhdistää leikkaukseen myös silloin, jos kasvaimen täydellinen poisto johtaisi huonoon toiminnalliseen tai kosmeettiseen lopputulokseen.^{1,9} Sädehoitoa voidaan käyttää kasvaimen koon pienentämiseen ennen leikkausta, mikäli kasvain on hyvin suuri ja sen kirurginen poisto on mahdotonta.^{1,14} Sädehoitoa voidaan käyttää myös adjuvanttihoitona, mikäli leikkaushaavan marginaalit osoittautuvat histologisessa tutkimuksessa epäpuhtaksi.^{1,9,14} Kun sädehoito annetaan leikkauksen jälkeen, puhutaan adjuvanttihoitosta.¹²² Tällöin leikkauksella on poistettu kaikki näkyvä kasvainkudos, mutta mikroskooppisen taudin todennäköisyys on suuri.¹²²

Sytoreduktiivisen leikkauksen ja sädehoidon yhdistelmä on tehokas hoitomuoto ja johtaa yleensä pitkään tautivapaaseen ajanjaksoon.^{1,9} Al Sarrafin ym. (1996) tutkimuksessa epäpuhtain marginaalein poistettuja kohtalaisesti erilaistuneita mastsolukasvaimia hoidettiin leikkauksen jälkeen kobolttikanuunalla tuotetulla ulkoisella sädehoidolla 54 Gy:n kokonaisannoksella, ja 3 Gy:n fraktio-annoksella kuuden viikon ajan.¹²³ Sädehoitoa annettiin joka toinen arkipäivä. Vuoden kuluttua hoidosta 96 %, ja 2 – 5 vuoden kuluttua hoidosta 86 % koirista oli tautivapaita.

Frimbergerin ym. (1997) tutkimuksessa 37 koira sai sädehoitoa 46,2 – 48 Gy:n kokonaisannoksella. Kaikilla koirilla oli epäpuhtain marginaalein poistettu kohtalaisesti

erilaistunut mastsolukasvain. Vuoden kuluttua 97 % ja kolmen vuoden kuluttua 93 % koirista oli tautivapaita.¹¹⁹

Paikalliseen imusolmukkeeseen levinneiden mastsolukasvainten hoidossa on saatu hyviä tuloksia kirurgian ja sädehoidon yhdistelmällä.¹⁴ Chaffinin ym. (2002) tutkimuksessa saavutettiin 41 kuukauden tautivapaa aika.¹²⁴ Tutkimuksessa käytettiin sekä kasvaimille että imusolmukkeille 48 – 57 Gy:n kokonaissädeannosta. Sädehoito annettiin 3 Gy:n fraktioissa joka arkipäivä. Mastsolukasvainten sädehoidossa käytetään tavallisesti vähintään 3 cm marginaaleja kasvaimen ympärillä.¹⁴

Paikallisten imusolmukkeiden ennaltaehkäisevästä sädehoidosta on ristiriitaisia mielipiteitä.^{1,14} Poirierin ym. (2006) tutkimuksessa imusolmukkeiden sädehoito ei lisännyt potilaiden tautivapaata aikaa eikä elinaikaa hoidon jälkeen.¹²⁵ Korkeamman leviämiskorkeuden mastsolukasvaimilla paikallisen imusolmukkeen sädehoito saattaa olla hyödyllistä.⁸⁶ Imusolmukkeiden sädehoidossa käytetään tavallisesti 1 cm marginaaleja.¹⁴

Mastsolukasvaimia voidaan hoitaa myös kasvaimen sisäisellä sädehoidolla (brakyterapia).^{9,126} Brakyterapian ja kirurgian yhdistäminen ei Northrupin ym. (2004) tutkimuksessa kuitenkaan osoittautunut kovin tehokkaaksi hoidoksi, sillä lähes puolella potilaista kasvain uusiutui paikallisesti.¹²⁶ Otokoko tutkimuksessa oli pieni, vain 11 koiraa, joten luotettavampien tulosten saaminen vaatisi lisätutkimuksia. Tutkimuksessa käytettiin 47,2 – 63,3 Gy:n sädeannoksia, ja hoidon kesto oli 114 – 147,5 tuntia. Brakyterapia ei vaadi niin runsasta anesteettien käyttöä kuin ulkoinen sädehoito, joten se saattaa olla varteenotettava vaihtoehto korkean anestesariskin potilaille.⁹

Huonosti erilaistuneiden mastsolukasvainten kuratiivinen sädehoito on suositeltavaa vain, jos levinneisyyskartoituksessa ei todeta merkkejä etäpesäkkeistä.¹ Hahnin ym. (2004) tutkimuksessa huonosti erilaistuneita mastsolukasvaimia hoidettiin kirurgian ja sädehoidon yhdistelmällä.¹²⁷ Sädehoidossa käytettiin 52,2 Gy:n kokonaisannosta, joka oli jaettu kahdeksaantoista 2,9 Gy:n fraktioon. Hoito annettiin joka toinen arkipäivä. Leikkausalueen lisäksi sädehoidettiin myös paikallinen imusolmuke. Vuoden kuluttua hoidosta 71 % potilaista oli elossa ja 65 % remissiossa. Remission kesto oli keskimäärin 17 kuukautta. Tutkimuksessa oli mukana 31 koiraa, joista 17 kuoli tai lopetettiin

kasvaimen uusimisen tai leviämisen vuoksi tutkimuksen aikana. Tutkimuksen tulokset vahvistivat, että huonosti erilaistuneet mastsolukasvaimet ovat biologiselta käyttäytymiseltään aggressiivisia ja leviävät helposti. Kuudellatoista koiralla kasvain levisi imusolmukkeisiin.

Elämänlaadun parantamiseen tähtäävää palliatiivista sädehoitoa voidaan antaa huonosti erilaistuneesta mastsolukasvaimesta tai systeemisestä mastosytoosista kärsiville potilaille.^{1,9} Lisäksi se soveltuu potilaille, joiden kasvainta ei voida poistaa kirurgisesti ja/tai potilaille joiden omistaja ei ole halukas kuratiiviseen sädehoitoon.¹ Palliatiivinen sädehoito on kuratiivista sädehoitoa edullisempaa ja tarjoaa omistajalle mahdollisuuden viettää lemmikin kanssa enemmän yhteistä aikaa kuin kuratiivisen sädehoidon aikana.^{1,9} Neljän viikon välein annettu 8 Gy:n fraktio-annos vähentää sairauden oireita, mutta ei pidennä elinikää.⁹ Palliatiivinen sädehoito vähentää mastosytoosiin liittyvää ruuansulatuskanavan verenvuotoa, ja pienentää suurikokoista ja ärsyttävää kasvainta.⁹

Mastsolukasvainten kuratiivisen sädehoidon yhteydessä säteilyä saaneella alueella ilmenneitä varhaisia sädereaktioita ovat karvanlähtö, ihon punoitus ja turvotus, ihon kuiva hilseily, ihon kostea hilseily, silmän sidekalvon tulehdus sekä polkuanturoiden kuolioituminen.^{121,123-125} Joillain potilailla karvattomuus jäi pysyväksi tai hoidetun alueen karvat muuttuivat valkoisiksi.^{121,123,124}

Mastsolukasvainten sädehoidon varhaiset sädereaktiot ovat usein tavallista yleisempiä ja voimakkaampia.^{9,15} Tämä johtuu todennäköisesti sädehoidon aiheuttamasta mastsolujen degranulaatiosta ja proteolyyttisten entsyymien ja bioaktiivisten aineiden vapautumisesta.^{9,15} Varhaiset sädereaktiot paranevat yleensä kahden viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.⁹

2.5.3 Solunsalpaajahoito

2.5.3.1 Yleistä solunsalpaajista

Solunsalpaajahoito on koko elimistöön vaikuttava, eli systeeminen, syövän hoitomuoto.²¹ Solunsalpaajien sytotoksinen (soluja tappava) vaikutus kohdistuu pääasiassa jakautuviin soluihin.^{1,21} Lepovaiheessa oleviin soluihin solunsalpaajat vaikuttavat yleensä vain vähän.^{1,21} Solunsalpaajahoidon teho riippuu kasvainsolujen

jakautumisnopeudesta ja jakautuvien solujen osuudesta.²¹ Kasvaimissa, joissa jakautuvien solujen osuus on suuri, hoitovaste on usein parempi kuin kasvaimissa, joissa osuus on pieni.²¹

Jotkut solunsalpaajat vaikuttavat useissa solun jakautumiskierron vaiheissa, jolloin niitä kutsutaan non-faasispesifisiksi.¹²⁸ Toiset solunsalpaajat puolestaan vaikuttavat vain tietyssä jakautumiskierron vaiheessa, jolloin ne ovat faasispesifisiä.¹²⁸

Solunsalpaajat voivat vaikuttaa useisiin kasvainsolun rakenteisiin ja toimintoihin.¹²⁸ Tavallisia vaikutuskohteita ovat DNA, RNA, entsyymit, proteiinit ja kalvorakenteet.¹²⁸ Useimpien solunsalpaajien vaikutus välittyy lopulta apoptoosin kautta, joka käynnistyy solunsalpaajan aiheuttaman häiriön tai vaurion takia.¹²⁸ Monilla solunsalpaajilla on useita farmakologisia vaikutuksia, eikä aina tiedetä mikä niistä on hoidon tehon kannalta tärkein.¹²⁸

Solunsalpaajaherkkyys riippuu kasvaimen koosta.²¹ Kasvaimen varhainen kasvu on nopeaa ja kahdentumisaika lyhyt.²¹ Sen sijaan vanhemman ja kookkaamman kasvaimen kasvu ja kahdentumisnopeus hidastuvat.²¹ Tällöin solunsalpaajien teho heikkenee, sillä suuri osa soluista on lepoaiheessa.²¹ Muita solunsalpaajien tehoon vaikuttavia tekijöitä ovat kasvaimen lähtöelin ja histologinen tyyppi, solunsalpaajien annos ja antotiheys, solunsalpaajan farmakokinetiikka sekä mahdollinen resistenssi solunsalpaajille.²¹ Eläinlääketieteessä solunsalpaajahoidolla pyritään tavallisesti kasvainsairauden hallintaan, oireiden vähenemiseen, elinajan pidentämiseen sekä potilaan elämänlaadun parantamiseen.¹ Hoito on harvoin parantava.¹ On tärkeää, että eläimen omistaja ymmärtää eron täydellisen remission ja paranemisen välillä.¹

Täydellinen remissio tarkoittaa, että kaikki näkyvä kasvain on hävinnyt.²¹ Täydellinen remissio ei kuitenkaan merkitse täydellistä paranemista, sillä elimistössä voi olla pieni määrä syöpäsoluja ja lisääntyessään ne aiheuttavat kliinisen taudin uusiutumisen eli relapsin.²¹ Osittainen remissio merkitsee kaikkien mitattavien syöpäpesäkkeiden pisimpien halkaisijoiden summan pienenemistä vähintään 30 % hoitoa edeltäneestä tasosta.¹²⁹ Stabiilissa taudissa syöpäpesäkkeiden pisimpien halkaisijoiden summa on pienentynyt vähemmän kuin 30 % tai kasvanut vähemmän kuin 20 %.¹²⁹ Etenevässä taudissa syöpäpesäkkeiden pisimpien halkaisijoiden summa on kasvanut vähintään 20 % tai uusia pesäkkeitä on ilmennyt.¹²⁹

Useilla solunsalpaajilla on jyrkkä annos-vastekuvaaja, jolloin suhteellisen pieni annoksen lisäys parantaa merkittävästi hoitovastetta ja toisaalta vähäinenkin annoksen pienentäminen heikentää sitä selvästi.²¹ Solunsalpaajat vaikuttavat myös terveisiin kudoksiin ja niiden terapeuttinen leveys on kapea, minkä vuoksi ne aiheuttavat usein sivuvaikutuksia.¹²⁸

Joitain poikkeuksia lukuun ottamatta solunsalpaajia käytetään useamman lääkkeen yhdistelmähoitona.¹²⁸ Tavallisesti yhdistelmään valituilla lääkkeillä on eri vaikutusmekanismi ja ne tehoavat hoidettavaan kasvaimeen yksinäänkin.²¹ Antamalla eri solunsalpaajia samanaikaisesti tai sopivalla ajoituksella pyritään tavoittamaan eri jakautumisvaiheissa olevat syöpäsolut niiden lääkevaikutukselle herkässä vaiheessa.²¹ Yhdistelmähoidolla pyritään myös vähentämään lääkeresistenssin kehittymistä ja elimiin kohdistuvia haittavaikutuksia.¹²⁸

Solunsalpaajahoito yhdistetään usein paikallisiin hoitomuotoihin kuten kirurgiaan ja sädehoitoon.¹²⁸ Mikäli solunsalpaajahoito annetaan leikkauksen tai sädehoidon jälkeen, puhutaan adjuvanttihoidosta.¹²⁸ Tällöin paikallishoidolla on poistettu kaikki näkyvä kasvainkudos, mutta taudissa tiedetään suurella todennäköisyydellä olevan mikroskooppisia etäpesäkkeitä.¹²⁸ Mikäli solunsalpaajahoito annetaan ennen paikallishoitoa, puhutaan neoadjuvanttihoidosta.¹²² Hoidon tarkoitus on pienentää paikallista kasvainta, jolloin leikkaus tai sädehoito on useammin parantava ja kasvaimen leviäminen leikkauksen yhteydessä epätodennäköisempää.¹²²

2.5.3.2 Erityyppiset solunsalpaajat

Solunsalpaajat voidaan jakaa vaikutusmekanismiensa perusteella eri ryhmiin.^{1,128} Seuraavissa kappaleissa on esitelty mastsolukasvainten hoidossa käytettyjä solunsalpaajaryhmiä ja lääkkeitä.

Alkyloivat aineet

Alkyloivat aineet muodostavat alkyyliryhmien välityksellä kovalenttisia sidoksia solun DNA:n kanssa.¹²⁸ Tällöin uuden DNA:n ja RNA:n synteesi estyy tai johtaa rakennevirheisiin.¹²⁸ Sellaiset alkyloivat aineet, joissa on kaksi alkyyliryhmää, voivat muodostaa ristsidoksia kahden DNA-ketjun tai DNA:n ja proteiinin välille.¹²⁸ DNA-ketjujen välisten ristsidosten uskotaan olevan sytotoksisen vaikutuksen kannalta

tärkeimpiä.¹²⁸ Alkylaation seurauksena DNA-ketju voi myös katketa.¹²⁸ Alkylloivien aineiden sytotoksinen vaikutus ei ole faasispesifinen, mutta DNA alkyloituu helpommin yksisäikeisessä muodossa.¹²⁸ Alkylloivien aineiden vaikutus tulee helpommin esiin nopeasti jakautuvissa soluissa, koska alkylointituotteet eivät ehdi korjaantua ennen solun jakautumista.¹²⁸ Resistenssi alkyloivia aineita kohtaan voi johtua solun lisääntyneestä kyvystä korjata DNA-vaurioita tai alkyloivia aineita inaktivoivien proteiinien lisääntymisestä.¹²⁸

Lomustiini - CCNU

Lomustiini eli CCNU kuuluu nitrosourearyhmän solunsalpaajiin.¹²⁸ Rasvaliukoisuutensa ansiosta lomustiini pääsee hyvin kudoksiin ja läpäisee myös veri-aivoesteen.¹²⁸ Lomustiini hajoaa elimistössä ei-entsyymaattisesti, ja sen hajoamistuotteet alkyloivat DNA:ta.¹²⁸ Lomustiini annostellaan suun kautta ja tyypillinen annos koiralle on 60 – 90 mg/m² joka kolmas viikko.¹ Lomustiini metaboloituu maksassa ja erittyy munuaisten kautta virtsaan.¹ Lomustiinin yleisin haittavaikutus on luuydinsuppressio, joka koirilla havaitaan yleensä 7 – 14 vuorokauden kuluttua lääkkeen annosta.¹ Koirilla on esiintynyt myös myöhästynyttä ja kumulatiivista trombosytopeniaa eli verihitulekatoa sekä neutropeniaa eli neutrofiilien vähyyttä.¹³⁰ Lisäksi lomustiini on aiheuttanut koirille vakavia, jopa kuolemaan johtaneita, maksavaurioita.¹³¹ Lomustiinia saavien koirien maksa-arvoja on seurattava hoidon aikana ja lääkityksen anto on lopetettava, jos maksa-arvot nousevat yli viiterajojen.¹

Klorambusiili

Klorambusiili annostellaan suun kautta ja se imeytyy suhteellisen hyvin ruuansulatuskanavasta.¹²⁸ Imeytymisen jälkeen klorambusiili metaboloidaan nopeasti aktiiviseen muotoon.¹ Se erittyy inaktiivisina aineenvaihduntatuotteina virtsaan ja ulosteeseen.¹ Klorambusiilin annostus vaihtelee hoitoprotokollasta riippuen. Sitä voidaan käyttää myös syklofosfamidin sijaan yhdistelmähoidoissa, jos syklofosfamidi on aiheuttanut hemorragisen rakkotulehduksen.¹ Haittavaikutuksina voi esiintyä luuydinsuppressiota, pahoinvointia ja oksentelua.¹ Klorambusiilin aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleensä lieviä.¹

Mitoosinestäjät – vinka-alkaloidit

Mitoosia estävien solunsalpaajien vaikutus kohdistuu solun sukkularihmaston, jonka tehtävänä on vetää kahdentuneet vastinkromosomit erilleen ennen solunjakautumista.¹²⁸ Mikrotubulukset ovat sukkularihmaston keskeinen osa ja ne muodostuvat mm. tubuliiniproteiineista.¹²⁸ Vinka-alkaloidit sitoutuvat tubuliiniproteiiniin ja estävät sukkularihmaston rakentumisen, jolloin solunjakautuminen pysähtyy.¹²⁸ Solunjakautumisen häiriö aiheuttaa solujen kuoleman.¹²⁸ Vinka-alkaloidien vaikutus on faasispesifinen.¹²⁸ Myös muut solujen toiminnot, kuten solun muodon ylläpito ja solunsisäinen kuljetus vaativat mikrotubuluksia.¹²⁸ Osa vinka-alkaloidien haittavaikutuksista johtuu näihin toimintoihin kohdistuneista vaurioista.¹²⁸ Resistenssi vinka-alkaloideja kohtaan voi johtua tubuliiniproteiinin rakennemuutoksesta, jolloin vinka-alkaloidien sitoutuminen tubuliiniproteiiniin on heikentynyt.¹²⁸ Myös P170-glykoproteiinin välittämä resistenssi vinka-alkaloideille on yleistä.¹²⁸

Vinblastiini

Vinblastiini jakautuu suurelta osin kudoksiin, mutta pääsee huonosti keskushermostoon.¹²⁸ Vinblastiini metaboloidaan maksassa ja eritetään sapen mukana ulosteeseen.^{1,128} Vinblastiini annostellaan suonensisäisesti ja tyyppillinen annos koiralle on 2 mg/m² joka toinen viikko.¹ Vinblastiini on yleensä hyvin siedetty.¹ Haittavaikutuksina voi esiintyä lievää luuydinsuppressiota tai ruuansulatuskanavaoireita.¹ Vinblastiinin anto suonen ulkopuolelle eli ekstravasaatio aiheuttaa vakavan kudsvaurion, joten kanyyli pitää saada suoneen ensimmäisellä pistolla.¹

Antimetaboliitit

Antimetaboliitit muistuttavat rakenteeltaan elimistön normaaleja aineenvaihduntatuotteita.¹²⁸ Ne estävät elimistön omien normaalien aineenvaihduntatuotteiden käyttöä DNA:n ja RNA:n synteessissä.²¹ Antimetaboliittihoido voi aiheuttaa jonkin DNA:n tai RNA:n synteessissä tarvittavan ainesosan puutoksen tai keskeisen entsyymin inhibition.²¹ Jotkin antimetaboliitit liitetään DNA:han tai RNA:han, jolloin niiden toiminta häiriintyy, ja ne vaurioituvat

tavallista herkemmin.²¹ Eräissä hoidoissa puriiniemästen katabolia estyy, ja soluihin kertyy toksinen määrä aineenvaihduntatuotteita.²¹

Hydroksiurea

Hydroksiurea on faasispesifinen solunsalpaaja.¹²⁸ Se estää DNA:n synteesiä inhiboimalla ribonukleotidireduktaasientsyymiä, jolloin ribonukleotidien muuttuminen vastaaviksi deoksiribonukleotideiksi estyy.¹²⁸ Hydroksiurea heikentää myös DNA-vaurioita korjaavien entsyymien toimintaa.¹²⁸ Solu voi hankkia resistenssin hydroksiureaa vastaan lisäämällä reduktaasientsyymien määrää tai valmistamalla poikkeavaa reduktaasientsyymiä.¹²⁸

Hydroksiurea imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta.¹²⁸ Se metaboloituu maksassa ja eritetään munuaisten kautta virtsaan.¹ Hydroksiurea annostellaan suun kautta ja tyyppillinen annos koiralle on 50 mg/kg kerran päivässä tai 25 mg/kg kahdesti päivässä.¹ Annosta vähennetään puoleen kun sairaus on remissiossa.¹ Hydroksiurean haittavaikutuksia ovat luuydinsupressio ja ruuansulatuskanavaoireet.¹ Pitkäaikaisessa käytössä voi ilmetä kynsivaurioita.¹

Hormonit

Prednisoni

Glukokortikoidit ovat lisämunuaisen kuorikerroksen tuottamia katabolisia steroidihormoneja.¹²⁸ Prednisoni on synteettinen, lyhytvaikutteinen glukokortikoidi.¹²⁸ Glukokortikoidit sitoutuvat steroidireseptoriin kohdesolujen solulimassa.¹²⁸ Sitoutumisen jälkeen hormoni-reseptorikompleksi siirtyy tumaan ja kiinnittyy DNA:han.¹²⁸ Kiinnittyminen voi johtaa joko geenin aktivoitumiseen tai sammumiseen.¹²⁸ Syövän hoidossa glukokortikoideja käytetään mm. niiden sytotoksisen ja solujen jakautumista estävän vaikutuksen vuoksi.²¹ Glukokortikoidit myös pienentävät kasvaimen kokoa ja helpottavat sairauden oireita.²¹ Nämä vaikutukset perustuvat pääosaltaan glukokortikoidien anti-inflammatoriseen ja solujen aineenvaihduntaa estävään vaikutukseen.²¹

Prednisoni annostellaan tavallisesti suun kautta, mutta se voidaan antaa myös injektiona.¹ Aloitusannos on 2 mg/kg päivittäin.¹ Annosta vähennetään asteittain, ja

lopulta lääkkeen anto lopetetaan.¹ Prednisonia voidaan käyttää syövän hoidossa yksinään, mutta yleensä se on osa yhdistelmähoitoa.¹ Glukokortikoidien pitkäaikainen käyttö voi johtaa iatrogeenisen Cushingin oireyhtymän kehittymiseen.¹²⁸ Sen oireita ovat lisääntynyt juominen, virtsaaminen ja syöminen sekä karvanlähtö ja lihasten kuihtuminen.¹ Glukokortikoidit voivat aiheuttaa mahalaukun limakalvon atrofiaa, jolloin mahahaavan riski kasvaa.¹²⁸ Glukokortikoidien haittavaikutukset eivät yleensä ole hengenvaarallisia, ja ne katoavat, kun lääkitys lopetetaan.¹

2.5.3.3 Haittavaikutukset

Solunsalpaajat vaikuttavat kasvainsolujen ohella myös terveisiin kudoksiin, ja niiden terapeuttinen leveys on kapea.¹²⁸ Herkimpiä solunsalpaajien aiheuttamille haittavaikutuksille ovat nopeasti jakautuvat luuytimen ja ruuansulatuskanavan epiteelin solut.²¹ Luuydinsuppressio ja ruuansulatuskanavaoireet ovatkin yleisimpiä solunsalpaajien haittavaikutuksia.¹¹⁰ Suurin osa koirien solunsalpaajahoidossa käytettävistä lääkkeistä ja hoitoprotokollista on hyvin siedettyjä.¹ Haittavaikutuksia ilmenee keskimäärin 5 – 40 %:lla potilaista.¹¹⁰ Suomessa lymfooman hoitoon solunsalpaajia saaneista koirista haittavaikutuksia esiintyi kuitenkin jopa 97 %:lla.¹³² Alle 5 %:a potilaista joudutaan hoitamaan sairaalaolosuhteissa haittavaikutusten vuoksi ja kuolleisuus haittavaikutuksiin on alle 1 %.¹ Valtaosalla potilaista elämänlaatu on solunsalpaajahoitojen aikana hyvä.^{110,132}

Luuydinsuppressio on solunsalpaajien yleisin haittavaikutus.¹¹⁰ Se on seurausta nopeasti jakautuvien luuytimen kantasolujen vaurioista.¹ Ensimmäisenä havaitaan neutropenia, sillä neutrofiilit elävät veressä vain 4 – 6 tuntia.¹¹⁰ Neutropeniaa seuraa trombosytopenia, joka ei tavallisesti ole kliinisesti merkittävä.¹¹⁰ Verihiutaleet elävät veressä keskimäärin 4 – 6 päivää.¹¹⁰ Anemia on erittäin harvinaista, koska punasolut ovat pitkäikäisiä ja elävät veressä 120 päivää.¹¹⁰

Neutropenia on luuydinsuppression seurauksista merkittävin, sillä se heikentää immuunipuolustusta ja altistaa sepsikselle eli bakteerien aiheuttamalle yleisinfektioille.¹¹⁰ Sepsistä edeltää usein ruuansulatuskanavan limakalvon vaurioituminen, jonka seurauksena suolistobakteerit pääsevät leviämään verenkiertoon.¹¹⁰ Neutrofiilien määrä on matalimmillaan tavallisesti 5 – 7 päivää lääkkeen annon jälkeen ja normalisoituu 36 – 72 tunnin kuluttua.¹¹⁰ Solunsalpaajia

saavilta potilailta tulee tutkia täydellinen verenkuvat (tai joka toinen viikko hoitoprotokollasta riippuen).¹¹⁰ Hoito tulee tilapäisesti keskeyttää, mikäli neutrofiilien määrä putoaa alle 2 solua/l tai trombosyyttien määrä on alle 50 solua/l.¹¹⁰ Sepsistä esiintyy harvoin potilailla, joiden neutrofiilien määrä on yli 1 solua/l.¹¹⁰ Omistajan on kuitenkin seurattava koiran vointia ja mitattava sen ruumiinlämpö päivittäin.¹¹⁰

Mikäli potilaan neutrofiilien määrä on alle 1 solua/l, mutta potilas on kuumeeton, oireeton ja virkeä, hoidoksi riittää yleensä laajakirjoinen antibioottikuuri suun kautta.¹¹⁰ Trimetopriimi-sulfonamidi on suositeltava antibiootti, sillä se ei vaikuta suoliston aerobiseen normaalimikrobistoon.¹¹⁰ Mikäli potilaalla on neutropenian lisäksi kuumetta tai merkkejä sepsiksestä (heikkous, sydämen tiheälyöntisyys, tiilenpunaiset limakalvot), se tarvitsee välitöntä ja aggressiivista hoitoa.¹¹⁰ Hoidon perustan muodostavat suonensisäinen nesteytys sekä suonensisäisesti annettavat laajakirjoiset antibiootit.¹¹⁰ Antibioottien tulee tehotta sekä gram-positiivisiin että gram-negatiivisiin bakteereihin.¹ Ampisilliinin ja enrofloksasiinin yhdistelmä on yleisesti käytössä.¹¹⁰ Tavallisesti neutrofiilien määrä normalisoituu ja potilas on kliinisesti oireeton 72 – 96 tunnin kuluttua hoidon alusta.¹¹⁰

Ruuansulatuskanavan haittavaikutukset ovat melko yleisiä solunsalpaajia saavilla potilailla.¹¹⁰ Oireet ovat kuitenkin usein lieviä ja rajoittuvat yleensä itsestään. Oireina voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja syömättömyyttä.¹¹⁰ Lääkkeenantopäivänä alkava akuutti oksentelu ja pahoinvointi johtuvat joko solunsalpaajien vaikutuksesta aivojen kemotriggerialueeseen (chemo trigger zone) tai perifeerisestä vaikutuksesta.¹³³ Muutaman päivän (1 - 5) kuluttua hoidosta alkavalle viivästyneelle pahoinvoinnille ja oksentelulle on monia syitä.¹³³ Se voi johtua esimerkiksi ruuansulatuskanavan limakalvon vaurioista tai suoliston motiliteetin hidastumisesta.¹³³ Oksentelun ja pahoinvoinnin hoitoon voidaan käyttää mm. maropitanttia, metoklopramidia, ondansetronia tai butorfanolia.¹³³ Ripulin hoidossa voidaan käyttää lopreamidia, metronidatsolia sekä ripulin hoitoon tarkoitettuja käsikauppavalmisteita. Mikäli ruuansulatuskanavan oireet aiheuttavat kuivumistilan, potilas tarvitsee nestehoitoa.¹¹⁰ Syömättömälle potilaalle voidaan antaa syproheptadiinia ruokahalua lisäämään.¹¹⁰ Vakavia ruuansulatuskanavaoireita saaneelle potilaalle on suositeltavaa antaa pahoinvoinnineläkeä profylaktisesti

ennen seuraavaa solunsalpaajahoidoa ja solunsalpaajan annosta tulisi laskea noin 20 %.¹

Vinka-alkaloidit aiheuttavat vakavan kudosisvaurion, jos ne annostellaan vahingossa suonon ulkopuolelle.¹¹⁰ Ekstravasaatiota voidaan ennaltaehkäistä käyttämällä pieniä (22 tai 23 G:n) kanyylejä ja laimentamalla lääkkeitä.¹¹⁰ Lääkkeen annon aikana potilasta on seurattava ja säännöllisesti aspiroimalla varmistuttava, että kanyyli on koko ajan suonessa.¹¹⁰ Mikäli ekstravasaatio varotoimenpiteistä huolimatta tapahtuu, on heti yritettävä imeä mahdollisimman paljon lääkkeestä takaisin kanyylin kautta sekä neulan ja ruiskun avulla. Keittosuolaliuosta voidaan antaa vaurioalueelle kanyylin kautta ja ihonalaisilla injektioilla.¹¹⁰ Tämä laimentaa lääkkeen pitoisuutta kudoksissa.¹¹⁰ Pitkävaikutteisen kortisonin injektioimisesta vaurioalueelle saattaa olla apua.¹¹⁰ Vaurioaluetta lämmitetään 15 – 20 minuutin ajan neljä kertaa päivässä kahden päivän ajan.¹ Lämmön avulla pyritään parantamaan kudoksen verenkiertoa.¹

Ekstravasaation aiheuttamat kudosisreaktiot havaitaan yleensä 1 – 7 päivän kuluttua vinka-alkaloidien antamisesta.¹¹⁰ Oireina esiintyy ihon punoitusta, kutinaa, kipua ja kosteaa hilseilyä.¹¹⁰ Kudosisvaurioiden paikallishoidossa voidaan käyttää antibioottisalvoja joko ilman kortisonia tai sen kanssa.¹¹⁰ Koiraa on estettävä nuolemasta vaurioaluetta siteen ja/tai kaulurin avulla.¹¹⁰ Mikäli vaurioalueelle kehittyy kuolio, kuolioitunut kudos voidaan joutua poistamaan kirurgisesti, ja pahimmassa tapauksessa amputoidaan koko raaja.¹¹⁰

Karvanlähtöä solunsalpaajahoidon haittavaikutuksena ilmenee roduilla, joiden turkki kasvaa jatkuvasti.¹¹⁰ Karva kasvaa kuitenkin takaisin hoitojen lopettamisen jälkeen.¹¹⁰ Karvanlähtöä yleisempää on karvojen hidastunut takaisinkasvu esim. karvojen ajelun jälkeen.¹¹⁰ Todennäköisimmin karvanlähtöä aiheuttavat syklofosfamidi, doksorubisiini ja hydroksiurea.¹¹⁰

2.5.3.4 Mastsolukasvainten hoito solunsalpaajilla

Solunsalpaajilla hoidetaan pääasiassa huonosti erilaistuneita mastsolukasvaimia sekä jo systeemisesti levinnyttä kasvainsairautta.^{1,14,15} Solunsalpaajilla voidaan hoitaa myös mastsolukasvaimia, joita ei voida poistaa kirurgisesti, tai niitä voidaan käyttää neoadjuvanttihoitona ennen leikkausta tai sädehoitoa kasvaimen pienentämiseksi.¹⁴ Huonosti erilaistuneiden mastsolukasvainten solunsalpaajahoidon tarkoituksena on

ennaltaehkäistä kasvaimen systeemistä leviämistä, ja sitä käytetään tavallisesti yhdessä kirurgisen poiston kanssa.^{1,15} Mikäli kasvain on jo lähettänyt etäpesäkkeitä, solunsalpaajahoidolla pyritään pidentämään jäljellä olevaa elinaikaa ja helpottamaan sairauden oireita.^{1,110}

Hoito yksittäisellä solunsalpaajalla

Prednisoni

Prednisonin käytöstä koiran mastsolukasvainten ainoana hoitona on tehty yksi kontrolloitu tutkimus. McCaw:n ym. (1994) tutkimuksessa 21 koira sai prednisonia suun kautta 1 mg/kg päivittäin 28 päivän ajan.¹³⁴ Tutkimuksen koirien mastsolukasvaimet olivat kohtalaisesti tai huonosti erilaistuneita. Ainoastaan viisi koira saavutti remission, joista yksi oli täydellinen ja neljä osittaista. Osittaisen remission saavuttaneet koirat elivät hoidon jälkeen 3 – 7,5 kuukautta ja täydellisen remission saavuttanut yli 28 kuukautta.

Prednisonia on käytetty myös neoadjuvanttihoitona ennen leikkausta tai sädehoitoa kasvaimen pienentämiseksi.^{120,135} Dobsonin ym. (2004) tutkimuksessa koirat saivat prednisonia 40 mg/m² suun kautta päivittäin, 10 – 14 päivää ennen sädehoitoa.¹²⁰ Tutkimuksessa oli mukana koiria, joilla oli kasvaimia kaikista histologisista luokista. Kahdestakymmenestä neljästä kasvaimesta 14:n (75 %) koko pieneni prednisonihoidon aikana. Stancliftin ym. (2008) tutkimuksessa 49 koira sai prednisonia 0,5 – 2,2 mg/kg kerran päivässä keskimäärin viikon ajan ennen leikkausta.¹³⁵ Seitsemänkymmentä prosenttia koirista saavutti remission, joista 13 % oli täydellisiä ja 57 % osittaisia. Annoksen suuruus ei tutkimuksessa vaikuttanut merkittävästi hoitovasteeseen.

Glukokortikoidien tarkkaa vaikutusmekanismia mastsoluihin ei tunneta, mutta koiran mastsolujen solulimasta on löydetty glukokortikoidireseptoreita.¹³⁶ Hiirillä tehdyissä tutkimuksissa glukokortikoidien on osoitettu estävän koiran mastsolujen proliferaatiota ja mahdollisesti aiheuttavan kasvainsolujen apoptoosia.¹³⁶

Vinblastiini

Rassnick ym. (2008) tutkimuksen koirat saivat vinblastiinia ainoana solunsalpaajana.¹³⁷ Tutkimuksessa hoidettiin 51 koira, joilla oli joko kohtalaisesti tai huonosti erilaistunut

mastsolukasvain, jota ei voitu poistaa kirurgisesti. Kaksikymmentäviisi koira sai vinblastiinia annoksella 2 mg/m² kerran viikossa neljä kertaa, ja sen jälkeen kerran viikossa joka toinen viikko neljä kertaa. Kaksikymmentäkuusi koira sai vinblastiinia annoksella 3,5 mg/m² kerran viikossa joka toinen viikko viisi kertaa.

Alhaisemmalla vinblastiiniannoksella hoidetuista koirista kolme (12 %) saavutti osittaisen remission, jonka keston mediaani oli 77 päivää. Korkeammalla vinblastiiniannoksella hoidetuista koirista yksi (4 %) saavutti täydellisen remission, jonka kesto oli 63 päivää. Kuusi koira (23 %) saavutti osittaisen remission, jonka keston mediaani oli 28 päivää.

Alhaisemmalla annoksella hoidetuilla koirilla vinblastiinin haittavaikutukset olivat lieviä ja itsestään rajoittuvia. Korkeammalla annoksella hoidetuista koirista kahdellatoista (46 %) esiintyi vakavaa neutropeniaa (neutrofiilit alle 0,5 solua/l) viikon kuluttua hoidosta. Kahdelle koirista kehittyi neutropenian yhteydessä kuume.

Lomustiini

Rassnick ym. (1999) tutkivat lomustiinin käyttöä ainoana solunsalpaajana koiran mastsolukasvainten hoidossa.¹³⁸ Tutkimuksessa oli mukana 23 koira, joilla oli pääasiassa kohtalaisesti tai huonosti erilaistuneita kasvaimia. Koiria hoidettiin lomustiinilla annoksella 90 mg/m² kerran viikossa kolmen viikon välein. Hoitokertojen määrä vaihteli yhdestä kahteentoista (keskimäärin kolme hoitokertaa). Hoitovaste voitiin arvioida 19 koiralta. Yksi koirista (5 %) saavutti täydellisen remission, jonka kesto oli 440 päivää. Seitsemän koira (37 %) saavutti osittaisen remission, jonka keston mediaani oli 77 päivää. Haittavaikutuksista yleisin ja merkittävin oli neutropenia. Neutrofiilien kokonaismäärä oli alle 1 solua/l 41 %:lla koirista viikon kuluttua hoidosta. Neljällä koiralla todettiin kuumetta ja sepsiksen oireita ensimmäisen hoitokerran jälkeen. Kaikilla näillä koirilla todettiin myös neutropenia. Koirat toipuivat tukihoidoilla.

Yhdistelmähoito

Mastsolukasvainten yhdistelmähoidolle solunsalpaajilla on kuvattu monta eri hoitoprotokollaa. Yleisesti ottaen yhdistelmähoito on osoittautunut tehokkaammaksi kuin yhden solunsalpaajan käyttö koiran mastsolukasvainten hoidossa.¹

Vinblastiini ja prednisoni

Thamm ym. (1999) tutkivat vinblastiinin ja prednisonin yhdistelmää koirien mastsolukasvainten hoidossa.⁸⁹ Tutkimukseen osallistui 41 koiraa, joilla oli kohtalaisesti tai huonosti erilaistunut mastsolukasvain. Kaksikymmentäkolme koiraa sai solunsalpaajahoitoa leikkauksen jälkeen ja 18 koiraa ainoana hoitona.

Prednisoni annosteltiin suun kautta aloitusannoksella 2 mg/kg kerran päivässä. Prednisonin annosta alennettiin asteittain ja lopetettiin lopulta kokonaan 12 – 26 viikon kuluessa. Vinblastiinin annos oli 2 mg/m² 1 – 2 viikon välein. Suurin osa koirista sai neljä hoitokertaa viikon välein ja neljä hoitokertaa kahden viikon välein.

Koirista, jotka saivat solunsalpaajia ainoana hoitona, 15 koiran hoitovaste kyettiin arvioimaan. Viisi koiraa (33 %) saavutti täydellisen remission ja kaksi (13 %) osittaisen remission. Remission keston mediaani oli 154 päivää. Koirista, jotka saivat solunsalpaajahoitoa kasvaimen epätäydellisen kirurgisen poiston jälkeen, 57 % oli tautivapaita kahden vuoden kuluttua hoidosta. Kaikkiaan tutkimuksen koirista, joilla oli huonosti erilaistunut mastsolukasvain, 45 % oli elossa 2 vuoden kuluttua hoidosta ja elinajan mediaani hoidon jälkeen oli 331 päivää.

Kahdella koiralla ilmeni vakavia haittavaikutuksia, jotka koostuivat vakavasta neutropeniasta (neutrofiilit alle 0,5 solua/l), kuumeesta ja voimakkaasta oksentelusta. Lieviä haittavaikutuksia ilmeni noin viidesosalla potilaista.

Davies ym. (2004), Thamm ym. (2006), Hayes ym. (2007) ja Webster ym. (2008) ovat tutkineet vinblastiinin ja prednisonin/prednisolonin yhdistelmähoitoa mastsolukasvainten epätäydellisen kirurgisen poiston jälkeen.^{86,139-141}

Daviesin ym. tutkimuksessa 27 koiraa hoidettiin vinblastiinin ja prednisolonin yhdistelmällä.¹³⁹ Valtaosalta koirista oli poistettu epäpuhtain marginaalein kohtalaisesti erilaistunut mastsolukasvain. Kolmelta koiralta oli poistettu epäpuhtain marginaalein huonosti erilaistunut mastsolukasvain. Hoitoprotokolla oli sama kuin Thamm ym. tutkimuksessa. Kahdeltakymmeneltä koiralta arvioitiin hoitovaste. Arviointi tapahtui aikaisintaan vuoden kuluttua hoidosta. Neljätöistä koiraa (70 %) oli arviointihetkellä täydellisessä remissiassa. Näistä koirista yhdeltä oli poistettu huonosti

erilaistunut mastsolukasvain. Solunsalpaajien haittavaikutukset olivat yleisesti ottaen lieviä, mutta yksi koira menehtyi hoidon aikana sepsikseen.

Thammin ym. tutkimuksessa 61 koira sai vinblastiinin ja prednisonin yhdistelmää leikkauksen jälkeen.⁸⁶ Osa koirista sai myös sädehoitoa. Tutkimuksen koirien mastsolukasvaimet olivat joko kohtalaisesti tai huonosti erilaistuneita, ja niillä ajateltiin olevan korkea riski lähettää etäpesäkkeitä (mm. limakalvolla sijaitsevat ja imusolmukkeeseen levinneet kasvaimet). Solunsalpaajien hoitoprotokolla oli sama kuin edellisissä tutkimuksissa.

Koirien tautivapaan jakson mediaani hoidon jälkeen oli 1305 päivää. Kahdellakymmenelläneljällä koiralla (39 %) tauti eteni hoidosta huolimatta. Kaikki koirat, joilla oli kohtalaisesti erilaistunut mastsolukasvain, olivat elossa kolmen vuoden kuluttua hoidosta. Huonosti erilaistuneesta kasvaimesta kärsivistä koirista 53 % oli elossa kolmen vuoden kuluttua hoidosta ja elinajan mediaani hoidon jälkeen oli 1374 päivää. Solunsalpaajien haittavaikutukset olivat pääasiassa lieviä, mutta neljälle koirista kehittyi vakava neutropenia ja sepsis, joka johti yhden potilaan kuolemaan.

Websterin ym. tutkimuksessa 28 koira sai vinblastiinin ja prednisonin yhdistelmää leikkauksen jälkeen.¹⁴⁰ Osa koirista sai myös sädehoitoa. Kymmenellä koiralla oli huonosti erilaistunut kasvain, loppuilla koirista oli kohtalaisesti erilaistuneita kasvaimia. Hoitoprotokolla oli sama kuin edellisissä tutkimuksissa. Tutkimuksessa verrattiin hoitotuloksia pelkällä leikkauksella hoidettuihin koiriin. Huonosti erilaistuneista mastsolukasvaimista kärsivät koirat hyötyivät solunsalpaajahoidosta huomattavasti verrattuna pelkällä kirurgialla hoidettuihin koiriin. Huonosti erilaistuneista mastsolukasvaimista kärsivien koirien tautivapaan jakson mediaaniaika hoidon jälkeen oli seitsemän kuukautta ja elinajan mediaani hoidon jälkeen oli 9,2 kuukautta. Pelkällä leikkauksella hoidetuilla koirilla näiden molempien keston mediaani oli vain yksi kuukausi.

Hayesin ym. tutkimuksessa 14 koira, joilta oli kirurgisesti poistettu huonosti erilaistunut mastsolukasvain, sai vinblastiinin ja prednisolonin yhdistelmähoitoa.¹⁴¹ Hoitoprotokollassa prednisolonin aloitusannos oli 1 mg/kg, muuten protokolla oli samanlainen kuin edellisissä tutkimuksissa. Neljä koira (29 %) kuoli tai lopetettiin hoidon aikana sairauden etenemisen vuoksi. Jäljelle jääneiden kymmenen koiran

tautivapaan jakson mediaani hoidon jälkeen oli 491 päivää. Haittavaikutuksia ilmeni neljällä koiralla ja neutropenia oli niistä yleisin.

Trumel ym. (2005) ja Vickery ym. (2008) tutkivat haittavaikutusten ilmenemistä mastsolukasvaimista kärsivillä koirilla, joita hoidettiin vinblastiinin ja prednisonin/prednisolonin yhdistelmällä.^{142,143} Molemmissa tutkimuksissa haittavaikutukset olivat pääasiassa lieviä.

Lomustiini ja vinblastiini

Cooper ym. (2009) tutkivat lomustiinin ja vinblastiinin yhdistelmää koiran mastsolukasvainten hoidossa.¹⁴⁴ Tutkimukseen osallistui 57 koiraa, joista 20 sai solunsalpaajahoitoa leikkauksen jälkeen ja 37 ainoana hoitona. Ryhmässä, joka sai solunsalpaajia ainoana hoitona, 12 koiralla (32 %) oli kohtalaisesti ja 17 koiralla (46 %) huonosti erilaistunut mastsolukasvain. Kahdeksan koiran (22 %) mastsolukasvaimen histologinen luokka ei ollut tiedossa. Ryhmässä, joka sai solunsalpaajia leikkauksen jälkeen, kahdeksalla koiralla (40 %) oli kohtalaisesti ja 11 koiralla (55 %) huonosti erilaistunut kasvain. Yhden koiran (5 %) kasvaimen histologinen luokka ei ollut tiedossa.

Hoitoprotokollassa koirat saivat vuorotellen lomustiinia ja vinblastiinia. Lomustiinin annos oli keskimäärin 59 mg/m^2 ($27 - 90 \text{ mg/m}^2$) suun kautta annettuna. Vinblastiinin annos oli 2 mg/m^2 suonensisäisesti annettuna. Lääkkeet annettiin kahden viikon välein, ja tarkoituksena oli antaa molemmat lääkkeet 4 – 6 kertaa. Osalla potilaista hoito jouduttiin keskeyttämään ennen tätä haittavaikutusten, sairauden etenemisen tai taloudellisten syiden vuoksi.

Pelkillä solunsalpaajilla hoidetussa ryhmässä yhdeksän koiraa (24 %) saavutti täydellisen remission ja 12 koiraa (32 %) saavutti osittaisen remission. Remission keston mediaani oli 52 viikkoa. Ryhmän keskimääräinen elinaika hoidon jälkeen oli 75 viikkoa.

Solunsalpaajia leikkauksen jälkeen saaneiden koirien mediaaniaika kasvaimen etenemiseen oli 35 viikkoa. Keskimääräinen elinaika hoidon jälkeen oli 90 viikkoa. Huonosti erilaistuneesta kasvaimesta kärsivien koirien keskimääräinen elinaika leikkauksen jälkeen oli 39 viikkoa.

Yli puolet koirista sai haittavaikutuksia solunsalpaajista. Kaksikymmentäviisi koira (44 %) kärsi luuydinsupressiosta ja 10 koira (18 %) ruuansulatuskanavan oireista. Yhdellä koiralla esiintyi maksaan, yhdellä munuaiseen ja yhdellä molempiin elimiin kohdistuvia haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset liittyivät lomustiinin antoon. Neljää koira jouduttiin hoitamaan neutropenian vuoksi sairaalaolosuhteissa, mutta kaikki koirat selvisivät suonensisäisellä nesteytyksellä ja antibioottihoidolla. Lomustiini aiheutti haittavaikutuksia vinblastiinia useammin.

Lomustiini ja prednisoni

Hosoya ym. (2009) tutkivat lomustiinin ja prednisonin yhdistelmää 12 koiralla, joilta oli poistettu kohtalaisesti erilaistunut mastsolukasvain epätäydellisin marginaalein.¹⁴⁵ Prednisonin aloitusannos oli 40 mg/m² päivittäin. Viikon jälkeen annos puolitettiin ja annosteltiin joka toinen päivä. Lomustiinin aloitusannos oli noin 60 mg/m², ja se annosteltiin kolmen viikon välein 4 – 6 kuukauden ajan. Kasvain ei uusiutunut paikallisesti tai levinnyt tutkimuksen seuranta-aikana (mediaani 620 päivää) yhdelläkään koiralla.

Luuytimeen ja ruuansulatuskanavaan kohdistuvat haitat olivat pääosin lieviä. Kahdelle koiralle kehittyi kuolemaan johtanut maksavaurio. Näiden koirien lisäksi yhdeksällä koiralla (75 %) seerumin ALAT-aktiivisuudet olivat voimakkaasti koholla.

Klorambusiili ja prednisoni

Taylor ym. (2009) käyttivät tutkimuksessaan klorambusiilin ja prednisolonin yhdistelmää.¹⁴⁶ Tutkimukseen osallistui 21 koira, joiden mastsolukasvainten kirurginen poisto oli mahdotonta. Mastsolukasvaimista kuusi oli huonosti erilaistuneita, 13 kohtalaisesti erilaistuneita ja kahden histologista luokkaa ei tiedetty.

Prednisolonin aloitusannos oli 40 mg/m² kerran päivässä suun kautta kahden viikona ajan, minkä jälkeen annos laskettiin 20 mg/m² kerran päivässä joka toinen päivä. Klorambusiilin annos oli 5 mg/m² suun kautta kerran päivässä joka toinen päivä.

Kolme koira (14 %) saavutti täydellisen remission ja kuusi koira (29 %) osittaisen remission. Remission saavuttaneiden koirien mediaaniaika kasvaimen etenemiseen oli

533 päivää. Kaikkien koirien elinajan mediaani hoidon jälkeen oli 140 päivää. Yhdelläkään koiralla ei ilmennyt solunsalpaajien haittavaikutuksia.

Vinblastiini, syklofosfamidi ja prednisoni

Camps-Palau ym. (2007) tutkivat vinblastiinin, syklofosfamidin ja prednisonin yhdistelmää koiran mastsolukasvainten hoidossa.¹⁴⁷ Tutkimukseen osallistui 35 koiraa, joista 11 sai solunsalpaajia ainoana hoitona ja 24 leikkauksen jälkeen. Ryhmässä, joka sai solunsalpaajia ainoana hoitona, neljällä koiralla oli kohtalaisesti ja seitsemällä huonosti erilaistunut kasvain. Ryhmässä, joka sai solunsalpaajia leikkauksen jälkeen, 22 koiralla oli kohtalaisesti ja kahdella huonosti erilaistunut kasvain.

Prednisonin aloitusannos oli 1 mg/kg suun kautta kerran päivässä viikon ajan, jonka jälkeen annostusta laskettiin ja lääkitys lopetettiin 24 – 32 viikon kuluessa. Vinblastiinin annos oli 2 – 2,2 mg/m² suonensisäisesti kolmen viikon välein. Syklofosfamidin annos oli 200 – 250 mg/m² kolmen viikon välein ja se annosteltiin joko suun kautta tai suonensisäisesti. Kaikki koirat, jotka saivat syklofosfamidin suonensisäisesti, lääkittiin myös furosemidilla steriilin hemorragisen virtsarakon tulehduksen ennaltaehkäisemiseksi.

Solunsalpaajia ainoana hoitona saaneista koirista viisi (46 %) saavutti täydellisen remission ja kaksi (18 %) saavutti osittaisen remission. Mediaaniaika kasvaimen etenemiseen oli 74 päivää. Ryhmän elinajan mediaani hoidon jälkeen oli 145 päivää. Leikkauksen jälkeen solunsalpaajia saaneiden koirien mediaaniaika kasvaimen etenemiseen oli 865 päivää ja elinajan mediaani leikkauksen jälkeen oli yli 2092 päivää. Luuytimeen ja ruuansulatuskanavaan kohdistuneet haittavaikutukset olivat lieviä. Yksi koira sairastui steriiliin hemorragiseen virtsarakon tulehdukseen, minkä seurauksena lääkitys lopetettiin. Yksi koirista sai perifeerisen neuropatian oireita, jotka hävisivät lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Vinkristiini, syklofosfamidi, hydroksiurea ja prednisoni

Gerritsenin ym. (1998) tutkimuksessa 15 koiraa hoidettiin vinkristiinin, syklofosfamidin, hydroksiurean ja prednisolonin yhdistelmällä.⁵⁴ Neljä koiraa (27 %) saavutti täydellisen ja viisi koiraa (33 %) osittaisen remission. Remission keston mediaani oli 53 päivää. Kolmella täydellisen remission saavuttaneella koiralla remission kesto oli yli kaksi

vuotta. Elinajan mediaani hoidon jälkeen oli remission saavuttaneilla koirilla 97 päivää ja muilla 39 päivää. Seitsemän koiraa vaihdettiin kesken hoitoprotokollan doksorubisiinin ja prednisolonin yhdistelmälle huonon hoitovasteen vuoksi. Lisäksi kaksi koiraa sai doksorubisiinia ja prednisolonia alun perin. Doksorubisiinille siirretyistä koirista yksikään ei vastannut hoitoon. Alun perin doksorubisiinilla hoidetuista koirista toinen saavutti osittaisen remission.

2.5.4 Tyrosiinikinaasin estäjät

Tyrosiinikinaasin estäjien käyttö koiran mastosolukasvainten hoidossa perustuu pääasiassa näiden molekyylien kykyyn estää KIT:n ligandista riippumatonta ja pysyvää aktivaatiota kasvainsoluissa.^{43,148-150} KIT:n jatkuva aktivaatio aiheutuu *c-kit*-geenin mutaatioista.^{39,42} Aktivaation estäminen johtaa kasvainsolujen proliferaation ja solusyklin pysähtymiseen sekä lopulta apoptoosiin.^{43,44}

Jotkin tyrosiinikinaasin estäjät vaikuttavat KIT:n lisäksi myös muihin kinaasireseptoreihin, kuten endoteelikasvutekijän reseptoriin (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR2) ja verihiutalekasvutekijän reseptoriin (platelet derived growth factor receptor, PDGFR).^{148,149} Näiden reseptorien aktivaation estäminen häiritsee kasvaimen angiogeneesiä.¹⁵¹

Useat tyrosiinikinaasin estäjät estävät laboratorio-olosuhteissa mastosolukasvainten kasvainsolujen jakautumista.^{43,148-150} Kliinisissä kokeissa mastosolukasvaimista kärsivillä koirilla imatinibin, masitinibin ja toseranibin on todettu tehoavan mastosolukasvaimiin.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Masitinibi (Masivet®) ja toseranibifosfaatti (Palladia®) ovat Euroopassa ensimmäiset eläinten kasvainsairauden hoitoon rekisteröidyt lääkeaineet.

2.5.4.1 Toseranibi

Toseranibi estää useiden kinaasireseptoreiden tyrosiinikinaasiaktiivisuutta.¹⁴⁸ Näitä reseptoreja ovat KIT, VEGFR2 ja PDGFR.¹⁴⁸ Toseranibin käyttöindikaatiot koiran mastosolukasvainten hoidossa ovat kohtalaisesti tai huonosti erilaistuneet uusiutuvat mastosolukasvaimet, joita ei voida kirurgisesti poistaa.

Toseranibin käyttöä koiran mastosolukasvainten hoidossa on tutkittu lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa monikeskuskenttätutkimuksessa.¹⁵⁴ Tutkimukseen osallistui 151 koiraa, joilla oli

leikkauksen jälkeen uusiutunut mastsolukasvain. Valtaosalla koirista oli kohtalaisesti tai huonosti erilaistunut mastsolukasvain, ja osalla kasvain oli levinnyt paikalliseen imusolmukkeeseen.

Tutkimus koostui kuuden viikon mittaisesta lumekontrolloidusta kaksoissokkoutetusta vaiheesta ja tätä seuranneesta sokkouttamattomasta vaiheesta, jossa kaikki koirat saivat toseranibia. Sokkoutetussa vaiheessa 86 koira sai toseranibia ja 63 koira lumelääkettä. Toseranibia saaneiden koirien kasvaimista 69 (80 %) oli kohtalaisesti ja 17 (20 %) huonosti erilaistuneita. *c-kit*-mutaatio todettiin 20 kasvaimessa (23 %) ja kahden kasvaimen mutaatiostatusta ei tutkittu. Lopuissa 64 kasvaimessa (74 %) ei todettu *c-kit*-mutaatiota.

Toseranibi annosteltiin joka toinen päivä suun kautta annoksella 3,25 mg/kg. Toseranibia saaneista koirista seitsemän (8 %) saavutti täydellisen ja 25 (29 %) osittaisen remission. Mediaaniaika kasvaimen etenemiseen toseranibia saaneilla koirilla oli yli kuusi viikkoa. Koirat, joiden kasvaimessa todettiin *c-kit*-mutaatio, vastasivat todennäköisemmin hoitoon kuin koirat, joiden kasvaimessa ei ollut mutaatiota.

Lumelääkettä saaneista koirista viisi (8 %) saavutti osittaisen remission, mikä kertoo mastsolukasvainten taudinkuvan vaihtelusta myös ilman lääkityksiä. Mediaaniaika kasvaimen etenemiseen lumelääkettä saaneilla koirilla oli kolme viikkoa.

Sokkoutetussa vaiheessa toseranibia saaneista koirista 53 koira (61 %) ja lumelääkettä saaneista koirista 58 koira (91 %) jatkoivat sokkouttamattomaan vaiheeseen.

Kaiken kaikkiaan toseranibia tutkimuksen aikana sai 145 koira. Lääkityksen keskimääräinen kesto oli 144 päivää. Kaikista toseranibilla hoidetuista koirista 21 koira (14 %) saavutti täydellisen remission ja 41 (28 %) osittaisen remission. Koirat, joilla oli *c-kit*-mutaatio, vastasivat paremmin hoitoon. *c-kit*-mutaation omaavilla koirilla hoitovaste oli 69 % (20/29), kun taas koirilla, joilla ei ollut *c-kit*-mutaatiota, se oli 37 % (42/114). Remission keston mediaaniaika oli 12 viikkoa, ja se oli pidempi kohtalaisesti erilaistuneista mastsolukasvaimista kärsivillä koirilla verrattuna huonosti erilaistuneista mastsolukasvaimista kärsiviin koiriin.

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat ripuli (59 %), oksentelu (48 %), veriset ulosteet (19 %), syömättömyys ja ruokahalun huonontuminen (50 %), painon lasku (21 %), kuivuminen (15 %), kutina (12 %), ontuminen (23 %), neutropenia (45 %), trombosytopenia (28 %), alentunut seerumin albumiinipitoisuus (28 %), kohonnut seerumin ALAT-aktiivisuus (28 %) ja kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus (14 %).

Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia, mutta vaikea-asteista ripulia, oksentelua ja syömättömyyttä esiintyi vajaalla kymmenellä prosentilla potilaista. Toseranibin annosta tulisi laskea heti, jos havaitaan lieviäkin haittavaikutuksia (C. London, henkilökohtainen tiedonanto). Myös lumelääkettä saaneilla koirilla esiintyi erityisesti ruuansulatuskanavan haittavaikutuksia, todennäköisesti paraneoplastisena oireena. Toseranibin haittavaikutusten erottaminen mastsolukasvainten paraneoplastisista oireista on haastavaa.

2.5.4.2 Masitinibi

Masitinibi on valikoivasti KIT:n aktivaatiota estävä tyrosiinikinaasin estäjä.¹⁵⁰ Se inhiboi myös verihitulekasvutekijän reseptoria (PDGFR) ja fibroblastikasvutekijäreseptoria (FGFR3).¹⁵⁰ Masitinibin käyttöindikaatiot koiran mastsolukasvainten hoidossa ovat kohtalaisesti ja huonosti erilaistuneet mastsolukasvaimet, joita ei voida poistaa kirurgisesti ja joissa on osoitettu *c-kit*-mutaatio.

Masitinibin käyttöä koiran mastsolukasvainten hoidossa on tutkittu kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa.¹⁵³ Tutkimukseen osallistui 202 koiraa. Valtaosalla koirista (86 %) oli kohtalaisesti ja loppuilla (14 %) huonosti erilaistunut kasvain. Suurella osalla koirista (65 %) oli mastsolukasvain, jota ei voitu poistaa kirurgisesti, ja osa koirista (58 %) oli saanut aikaisempaa lääkehoitoa mastsolukasvaimeensa. Loppuilla kasvain oli uusiutunut leikkauksen jälkeen. Viidelläkymmenellä koiralla todettiin *c-kit*-mutaatio.

Satakuusikymmentäyksi koiraa sai masitinibia ja 41 koiraa lumelääkettä. Masitinibi annosteltiin suun kautta päivittäin annoksella 12,5 mg/kg kuuden kuukauden ajan. Masitinibin antaminen ensimmäisenä kasvaimen lääkehoitona lisäsi kasvaimen etenemisen mediaaniaikaa 253 päivään riippumatta kasvainten *c-kit*-mutaatiostatuksesta. Mediaaniaika kasvaimen etenemiseen masitinibia saaneilla koirilla oli 118 päivää ja lumelääkettä saaneilla 75 päivää. Masitinibi lisäsi hoidon

jälkeistä elinaikaa koirilla, joilla oli *c-kit*-mutaatio. Remission saavuttamisessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa masitinibin ja lumelääkkeen välillä.

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat ripuli (37 %), oksentelu (36 %), karvanlähtö (16 %) ja turvotus (9 %). Haittavaikutukset olivat pääosin lieviä ja itsestään rajoittuvia.

2.5.5 Tukihoito

Tukihoitoa annetaan tavallisesti potilaille, joilla esiintyy mastsolujen degranulaatiosta johtuvia systeemisiä tai paikallisia oireita, sekä potilaille joiden kasvainta joudutaan manipuloimaan normaalia enemmän leikkauksen aikana.¹ Tukihoito on usein tarpeen myös, kun makroskooppista kasvainta hoidetaan sädehoidolla tai solunsalpaajilla, sillä hoidot voivat aiheuttaa mastsolujen runsasta degranulaatiota.¹ Tukihoidon pääasiallisena tarkoituksena on estää histamiinin vapautumisesta aiheutuvien ruuansulatuskanavan haavaumien kehittyminen, ja hoitaa jo olemassa olevia haavaumia.⁹ Lisäksi tukihoidolla voidaan helpottaa histamiinin vapautumisesta aiheutuvia paikallisia oireita, kuten ihon turvotusta ja punoitusta.¹

Histamiinin vaikutuksia elimistössä voidaan vähentää antamalla potilaalle H₁- ja H₂-reseptorinsalpaajia.^{1,128} H₁-reseptoria salpaavat antihistamiinit estävät histamiinin sitoutumisen reseptoriinsa, jolloin sen biologiset vaikutukset allergisessa- ja tulehdusreaktiossa estyvät.¹²⁸

H₂-reseptorinsalpaajat puolestaan vähentävät suolahapon eritystä mahalaukussa ja ehkäisevät näin haavaumien syntyä.¹²⁸ H₂-salpaajista käytössä ovat simetidiini, ranitidiini ja famotidiini.⁹ Protonipumpun estäjät, kuten omepratsoli, vähentävät suolahapon eritystä mahalaukussa, joten niitä voidaan myös käyttää ruuansulatuskanavan haavaumien hoidossa.¹²⁸ Mikäli potilaalla epäillään ruuansulatuskanavan haavaumaa, hoitoon tulee lisätä myös mahalaukun limakalvoa suojaava sukralfaatti.¹

H₁- ja H₂-reseptorinsalpaajat saattavat vähentää myös histamiinin negatiivista vaikutusta haavojen paranemiseen.⁵³ Hepariinin vapautumisesta aiheutuvien leikkauksen aikaisten hyytymishäiriöiden hoitoon on käytetty hepariinin antagonistia protamiinisulfaattia.⁶⁸

3 POHDINTA

Koiran mastsolukasvaimet ovat erittäin yleisiä ja tästä johtuen myös osa pieneläinpraktikoiden arkea. Vaihtelevan ulkonäkönsä ja biologisen käyttäytymisensä vuoksi mastsolukasvainten diagnostiikka, hoito ja ennusteen asettaminen saattavat olla haasteellisia.

Mastsolukasvain voi muistuttaa ulkonäältään lähes mitä tahansa ihomuutosta, joten diagnoosia ei voida tehdä pelkän kliinisen tutkimuksen perusteella. Sen sijaan sytologisesta näytteestä mastsolukasvain on helppo tunnistaa soluliman rakkuloidensa ansiosta. Solukuva on yleensä niin tyypillinen, että praktikko varmasti muutamia näytteitä katsottuaan oppii tunnistamaan mastsolukasvaimen, eikä sytologista näytettä välttämättä tarvitse lähettää patologin tutkittavaksi. Ohutneulanäytteen otto on lisäksi yksinkertaista ja nopeaa, eikä yleensä vaadi eläimen rauhoitusta. Vaikka diagnoosin saaminen on ohutneulanäytteen avulla helppoa, täytyy muistaa, ettei kasvaimen histologista luokkaa voi arvioida sytologisesta näytteestä.

Levinneisyyskartoituksen laajuuden tarpeesta on kirjallisuudessa ristiriitaista tietoa. Uusimpien suositusten mukaan kirurginen poisto voidaan tehdä ilman tarkempaa levinneisyyskartoitusta, mikäli negatiivisesti ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä ei havaita ja kasvain voidaan poistaa riittävin marginaalein. Mikäli negatiivisesti ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä todetaan tai kirurginen poisto riittävin marginaalein ei ole mahdollista, tehdään tarkempi levinneisyyskartoitus. Mielestäni tämä on perusteltua, sillä suurin osa hyvin tai kohtalaisesti erilaistuneista mastsolukasvaimista ei vaadi kirurgian lisäksi muuta hoitoa.

Mastsolukasvainten levinneisyyskartoitus on haastavaa. Paikallisten imusolmukkeiden sytologisten näytteiden tutkimista vaikeuttaa normaalien mastsolujen esiintyminen imusolmukkeissa. Nykyistenkin tulkintakriteereiden mukaan noin neljäsosa normaaleista imusolmukkeista tulkitaan etäpesäkkeiksi. Vatsaontelon ultraäänitutkimuksen yhteydessä tulisi muuttuneista elimistä ottaa ohutneulanäyte, sillä etäpesäkkeitä ei voida tunnistaa pelkän ultraäänitutkimuksen perusteella. Myös maksan ja pernan ohutneulanäytteiden tutkimista vaikeuttaa normaalien mastsolujen

esiintyminen. Perinteisesti levinneisyyskartoitukseen on kuulunut myös buffy coat-näytteen ja luuydinnäytteen tutkiminen, mutta nykytiedon valossa näistä tutkimuksista ei ole juurikaan hyötyä. Itse asiassa buffy coat-näytteissä todetaan mastsoluja useammin tulehdusreaktioissa kuin mastsolukasvainten yhteydessä. Buffy coat-näytteiden ja luuydinnäytteiden tutkiminen ei mielestäni ole aiheellista mastsolukasvainten rutiinidiagnostiikassa.

Levinneisyysluokittelussa käytetään WHO:n luokituskriteereitä. Uusimmassa kirjallisuudessa esitetään kuitenkin runsaasti kritiikkiä tätä luokitusjärjestelmää kohtaan. ”Suuren infiltratiivisen kasvaimen” ja ”useiden ihon kasvainten” luokittelu samaan levinneisyysluokkaan ei ole perusteltua, sillä useilla kasvaimilla ei ole todettu olevan huonompi ennuste kuin yksittäisillä kasvaimilla. Lisäksi kritiikkiä on kohdistettu termin ”infiltratiivinen” käyttöön, sillä Patnaikin histologisen luokittelun kriteerien kirjaimellinen tulkinta luokittelee myös histologisen luokan 2 kasvaimet infiltratiivisiksi. Kuitenkin histologisen luokan 2 kasvaimilla on yleensä hyvä ennuste. Näistä ristiriitaisuuksista johtuen monet ovat luopuneet WHO:n levinneisyysluokituksen käytöstä. Mielestäni edellä mainittujen ristiriitaisuuksien vuoksi WHO:n levinneisyysluokituksen uudistaminen on aiheellista.

Mastsolukasvainten ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä on runsaasti tutkimuksia. Histologinen luokka on edelleen tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä. Kohtalaisesti erilaistuneet mastsolukasvaimet ovat kuitenkin ongelmallisia, sillä niiden biologinen käyttäytyminen vaihtelee hyvänlaatuisesta aggressiiviseen. Lisäksi eri patologioiden välillä on todettu eroja samojen kasvainten histologisessa luokituksessa. Tämä johtuu siitä, että luokituksessa käytetään subjektiivisia kriteerejä. Yhteistyö patologin kanssa ja histologisen tutkimuksen tuloksen vertaaminen kliiniseen kuvaan on tärkeää. Näiden ongelmien vuoksi histologisen luokituksen rinnalle on koetettu löytää objektiivisia keinoja arvioida ennustetta. Erilaisia kasvainsolujen proliferaatio-markkereita on tutkittu viime vuosina runsaasti. Näistä useiden on todettu vaikuttavan ennusteeseen, mutta melko harva on ollut histologisesta luokituksesta itsenäinen ennusteeseen vaikuttava tekijä. Tutkimustulosten tulkintaa ja käyttökelpoisuutta praktiikassa vaikeuttaa myös se, että tutkimuksissa on käytetty erilaisia raja-arvoja. Tällä hetkellä kasvainten proliferaatioasteen määrittäminen ei ole osa mastsolukasvainten rutiinidiagnostiikkaa. Kaikkien proliferaatio-markkereiden osalta tarvitaan vielä lisää

tutkimuksia, ennen kuin niitä voidaan soveltaa peruspraktiikassa. Tulevaisuudessa niiden käyttö tulee kuitenkin todennäköisesti lisääntymään.

Sädehoidon ja solunsalpaajien käytöstä mastsolukasvainten hoidossa on julkaistu niin paljon tutkimuksia, että saattaa helposti unohtua, että kirurginen poisto on mastsolukasvainten ensisijainen hoitomuoto. Suurin osa hyvin ja kohtalaisesti erilaistuneista mastsolukasvaimista paranee leikkauksella. Leikkaushaavan marginaalien puhtauden merkityksestä kasvaimen uusiutumiseen ja ennusteeseen on olemassa ristiriitaisia tuloksia. Nykytiedon valossa suuri osa epätäydellisesti poistetuista hyvin ja kohtalaisesti erilaistuneista kasvaimista ei uusiudu paikallisesti. Leikkaushaavan marginaalien puhtauden vaikutuksesta ennusteeseen tarvitaan lisää tutkimuksia.

Vaikka eläinten sädehoito ei tällä hetkellä ole Suomessa mahdollista, halusin liittää sen osaksi tätä tutkielmaa, jotta eläinlääkärit osaisivat kertoa myös tästä hoitomuodosta lemmikkien omistajille. Moni omistaja ei varmastikaan ole valmis lähtemään sädehoitoa varten ulkomaille, mutta mahdollisuutta on silti aina muistettava tarjota. Mastsolukasvainten hoidossa sädehoito soveltuu etenkin kohtalaisesti erilaistuneiden mastsolukasvainten leikkauksen jälkeisen mikroskooppisen taudin hoitoon. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole käytetty kontrolliryhmää, joka olisi saanut pelkästään kirurgisen hoidon. Tämä vaikeuttaa tulosten tulkintaa, sillä kuten edellä todettiin, kaikki epätäydellisesti poistetut kohtalaisesti erilaistuneet mastsolukasvaimet eivät uusiudu. Kontrolloitujen ja sokkoutettujen tutkimusten avulla saataisiin luotettavampia tuloksia.

Mastsolukasvainten solunsalpaajahoidoista on julkaistu useita tutkimuksia, mutta valitettavasti suuressa osassa tutkimuksista otoskoot ovat olleet pieniä, eikä tutkimuksissa ole käytetty kontrolliryhmää. Valtaosa tutkimuksista on luonteeltaan retrospektiivisiä, jolloin tutkimukset perustuvat aikaisemmin hoidettujen koirien potilastietoihin. Monissa tutkimuksissa on ollut mukana mastsolukasvaimia kaikista histologisista luokista ja potilaita eri levinneisyysluokista, mikä vaikeuttaa tulosten tulkintaa. Lisäksi osa potilaista on saattanut saada aikaisempaa säde- tai solunsalpaajahoidoa kasvaimeensa, mikä edelleen vaikeuttaa tulosten arviointia. Suuressa osassa tutkimuksista on hoidettu koiria, joilla on ollut epätäydellisesti

poistettu kohtalaisesti erilaistunut mastsolukasvain. Tämä on ristiriidassa sen kanssa, että solunsalpaajia pitäisi käyttää pääasiassa huonosti erilaistuneista ja levinneestä kasvaimesta kärsiville koirille. Tutkimustulosten tulkintaa vaikeuttaa kontrolliryhmän puuttuminen jo edellä mainituista syistä. Kontrolliryhmän käyttö tämänkaltaisissa tutkimuksissa on toki arveluttavaa, sillä lumelääkkeen antaminen syöpää sairastaville eläimille ei ole eettisesti oikein. Kaiken kaikkiaan solunsalpaajahoidoista tarvitaan uusia, suuremmilla otoskoilla tehtyjä ja potilasaineistoltaan yhtenäisempiä, prospektiivisiä, kontrolloituja ja sokkoutettuja tutkimuksia.

Tyrosiinikinaasien estäjien käyttö koiran mastsolukasvaimien hoidossa on tätä tutkielmaa kirjoitettaessa vasta alkumetreillä ja tulevaisuus näyttää, millaisia hoitotuloksia sen avulla saavutetaan. Uusia tutkimuksia varmasti julkaistaan lähitulevaisuudessa ja uusia molekyylijä kehitellään. Jo julkaistujen tutkimusten valossa tyrosiinikinaasien estäjien käyttö hidastaa sairauden etenemistä suurella osalla potilaista.

On tärkeää muistaa, että koiran elämänlaatu on aina tärkein asia ja se tulisi ottaa huomioon hoitomuotoa valittaessa. Elämää pitkittäviin hoitoihin ei tule ryhtyä, mikäli koiran elämänlaatu on niiden aikana heikentynyt. Koko sairastamisprosessin aikana on koiran käyttäytymistä ja vointia tarkkailtava. Tukihoitoa ja kipulääkitystä on annettava tarvittaessa. Kun tukihoidoista ja kipulääkityksestä ei enää ole riittävästi apua, on eutanasia usein koiran kannalta paras ratkaisu.

Valtaosalla mastsolukasvaimista kärsivistä koirista ennuste onnistuneen hoidon jälkeen on hyvä tai erinomainen.

4 KIITOKSET

Lämmin kiitos ohjaajalleni eläinlääkäri Karoliina Autiolle kannustavasta ja asiantuntevasta työn ohjauksesta. Kiitän myös ELT Anu Saikku-Bäckströmiä ja Keskuslaboratorion Merja Rantaa valokuvista, joita olen saanut käyttää tutkielmassani. Lisäksi kiitokset kaikille läheisilleni tuesta ja kannustuksesta.

5 LÄHDELUETTELO

1. Withrow SJ, Vail DM. Small animal clinical oncology. 4. p. Saunders Elsevier, St. Louis 2007.
2. Bronson RT. Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *Am J Vet Res* 1982, 43: 2057-2059.
3. Bostock DE. Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *Br Vet J* 1986, 142: 1-19.
4. Finnie JW, Bostock DE. Skin neoplasia in dogs. *Aust Vet J* 1979, 55: 602-604.
5. Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JL. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J Small Anim Pract* 2002, 43: 240-246.
6. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev* 1997, 77: 1033-1079.
7. Galli SJ, Tsai M. Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *J Dermatol Sci* 2008, 49: 7-19.
8. Rothwell TL, Howlett CR, Middleton DJ, Griffiths DA, Duff BC. Skin neoplasms of dogs in Sydney. *Aust Vet J* 1987, 64: 161-164.
9. Ogilvie GK, Moore AS. Managing the canine cancer patient: a practical guide to compassionate care. 1. p. Veterinary Learning Systems, 2006.
10. Davis BJ, Paige R, Sannes PL, Meuten DJ. Cutaneous mastocytosis in a dog. *Vet Pathol* 1992, 29: 363-365.
11. Mukaratirwa S, Chipunza J, Chitanga S, Chimonyo M, Bhebbe E. Canine cutaneous neoplasms: prevalence and influence of age, sex and site on the presence and potential malignancy of cutaneous neoplasms in dogs from Zimbabwe. *J S Afr Vet Assoc* 2005, 76: 59-62.
12. Baker-Gabb M, Hunt GB, France MP. Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery. *Aust Vet J* 2003, 81: 732-738.
13. Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol* 1984, 21: 469-474.
14. Welle MM, Bley CR, Howard J, Rufenacht S. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Vet Dermatol* 2008, 19: 321-339.
15. Dobson JM, Scase TJ. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *J Small Anim Pract* 2007, 48: 424-431.
16. Peters JA. Canine mastocytoma: excess risk as related to ancestry. *J Natl Cancer Inst* 1969, 42: 435-443.
17. Murphy S, Sparkes AH, Blunden AS, Brearley MJ, Smith KC. Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous mast cell tumours. *Vet Rec* 2006, 158: 287-291.
18. Goldschmidt MH, Shofer SF. Skin tumors of the dog and cat. 1. p. Pergamon Press, Oxford 1992.
19. McNiel EA, Prink AL, O'Brien TD. Evaluation of risk and clinical outcome of mast cell tumours in pug dogs. *Vet Com Oncol* 2006, 4: 2-8.
20. Miller DM. The occurrence of mast cell tumors in young Shar-Peis. *J Vet Diagn Invest* 1995, 7: 360-363.

21. Joensuu H, Roberts PJ, Teppo L, Tenhunen M. *Syöpätaudit*. 3. p. Duodecim, Helsinki 2007.
22. Ginn PE, Fox LE, Brower JC, Gaskin A, Kurzman ID, Kubilis PS. Immunohistochemical detection of p53 tumor-suppressor protein is a poor indicator of prognosis for canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol* 2000, 37: 33-39.
23. Jaffe MH, Hosgood G, Taylor HW, Kerwin SC, Hedlund CS, Lopez MK, Davidson JR, Miller DM, Paranipe M. Immunohistochemical and clinical evaluation of p53 in canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol* 2000, 37: 40-46.
24. Mayr B, Reifinger M, Brem G, Feil C, Schleger W. Cytogenetic, ras and p53: studies in cases of canine neoplasms (hemangiopericytoma, mastocytoma, histiocytoma, chloroma). *J Hered* 1999, 90: 124-128.
25. Batsakis JG, El-Naggar AK. p53: fifteen years after discovery. *Adv Anat Pathol* 1995, 2: 71-88.
26. Wu H, Hayashi T, Inoue M. Immunohistochemical expression of p27 and p21 in canine cutaneous mast cell tumors and histiocytomas. *Vet Pathol* 2004, 41: 296-299.
27. London CA, Kisseberth WC, Galli SJ, Greissler EN, Helfand SC. Expression of stem cell factor receptor (c-kit) by the malignant mast cells from spontaneous canine mast cell tumours. *J Comp Pathol* 1996, 115: 399-414.
28. Webster JD, Kiupel M, Kaneene JB, Miller R, Yuzbasiyan-Gurkan V. The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol* 2004, 41: 371-377.
29. Reguera MJ, Rabanal RM, Puigdemont A, Ferrer L. Canine mast cell tumors express stem cell factor receptor. *Am J Dermatopathol* 2000, 22: 49-54.
30. Galli SJ, Zsebo KM, Geissler EN. The kit ligand, stem cell factor. *Adv Immunol* 1994, 55: 1-96.
31. Huang E, Nocka K, Beier DR, Chu TY, Buck J, Lahm HW, Wellner D, Leder P, Besmer P. The hematopoietic growth factor KL is encoded by the Sl locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the W locus. *Cell* 1990, 63: 225-233.
32. Zsebo KM, Williams DA, Geissler EN, Broudy VC, Martin FH, Atkins HL, Hsu RY, Birkett NC, Okino KH, Murdock DC. Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell* 1990, 63: 213-224.
33. Serve H, Yee NS, Stella G, Sepp-Lorenzino L, Tan JC, Besmer P. Differential roles of PI3-kinase and Kit tyrosine 821 in Kit receptor-mediated proliferation, survival and cell adhesion in mast cells. *EMBO J* 1995, 14: 473-483.
34. Nienstedt W, Alho A. *Lääketieteen termit: Duodecimin selittävä suursanakirja*. 4. p. Duodecim, Helsinki 2002.
35. Webster JD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Miller RA, Kaneene JB, Kiupel M. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: association with c-KIT and its role in prognostication. *Vet Pathol* 2007, 44: 298-308.
36. Webster JD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kaneene JB, Miller RA, Resau JH, Kiupel M. The role of c-KIT in tumorigenesis: evaluation in canine cutaneous mast cell tumors. *Neoplasia* 2006, 8: 104-111.
37. Jones CL, Grahn RA, Chien MB, Lyons LA, London CA. Detection of c-kit mutations in canine mast cell tumors using fluorescent polyacrylamide gel electrophoresis. *J Vet Diagn Invest* 2004, 16: 95-100.
38. Letard S, Yang Y, Hanssens K, Palmerini F, Leventhal PS, Guery S, Moussy A, Kinet JP, Hermine O, Dubreuil P. Gain-of-function mutations in the extracellular domain of KIT are common in canine mast cell tumors. *Mol Cancer Res* 2008, 6: 1137-1145.

39. Ma Y, Longley BJ, Wang X, Blount JL, Langley K, Caughey GH. Clustering of activating mutations in c-KIT's juxtamembrane coding region in canine mast cell neoplasms. *J Invest Dermatol* 1999, 112: 165-170.
40. Downing S, Chien MB, Kass PH, Moore PE, London CA. Prevalence and importance of internal tandem duplications in exons 11 and 12 of c-kit in mast cell tumors of dogs. *Am Vet Res* 2002, 63: 1718-1723.
41. Zemke D, Yamini B, Yuzbasiyan-Gurkan V. Mutations in the juxtamembrane domain of c-KIT are associated with higher grade mast cell tumors in dogs. *Vet Pathol* 2002, 39: 529-535.
42. London CA, Galli SJ, Yuuki T, Hu, ZQ, Helfand SC, Geissler EN. Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. *Exp Hematol* 1999, 27: 689-697.
43. Gleixner KV, Rebuzzi L, Mayerhofer M, Gruze A, Hadzijasufovic E, Sonneck K, Vales A, Kneidinger M, Samorapoompichit P, Thaiwong T, Pickl WF, Yuzbasiyan-Gurkan V, Sillaber C, Willmann M, Valent P. Synergistic antiproliferative effects of KIT tyrosine kinase inhibitors on neoplastic canine mast cells. *Exp Hematol* 2007, 35: 1510-1521.
44. Liao AT, Chien MB, Shenoy N, Mendel DB, McMahon G, Cherrington JM, London CA. Inhibition of constitutively active forms of mutant kit by multitargeted indolinone tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2002, 100: 585-593.
45. Webster JD, Kiupel M, Yuzbasiyan-Gurkan V. Evaluation of the kinase domain of c-KIT in canine cutaneous mast cell tumors. *BMC Cancer* 2006, 6: 85.
46. Riva F, Brizzola S, Stefanello D, Crema S, Turin L. A study of mutations in the c-kit gene of 32 dogs with mastocytoma. *J Vet Diagn Invest* 2005, 17: 385-388.
47. Bowles CA, Kerber WT, Rangan SR, Kwapien R, Woods W, Jensen EM. Characterization of a transplantable, canine, immature mast cell tumor. *Cancer Res* 1972, 32: 1434-1441.
48. Nielsen SW, Cole CR. Homologous transplantation of canine neoplasms. *Am J Vet Res* 1961, 22: 663-672.
49. Lombard LS, Moloney JB, Rickard CG. Transmissible canine mastocytoma. *Ann N Y Acad Sci* 1963, 108: 1086-1105.
50. Hottendorf GH, Nielsen SW. Pathologic survey of 300 extirpated canine mastocytomas. *Zentralbl Veterinarmed A* 1967, 14: 272-281.
51. Peterson SL. Scar-associated canine mast cell tumor. *Can Pract* 1985, 12: 23-29.
52. Elling H, Ungemach FR. Sexual hormone receptors in canine mast cell tumour cytosol. *J Comp Pathol* 1982, 92: 629-630.
53. Macy DW. Canine and feline mast cell tumors: biologic behavior, diagnosis and therapy. *Semin Vet Med Surg* 1986, 1: 72-83.
54. Gerritsen RJ, Teske E, Kraus JS, Rutteman GR. Multi-agent chemotherapy for mast cell tumours in the dog. *Vet Q* 1998, 20: 28-31.
55. Iwata N, Ochiai K, Kadosawa T, Takiguchi M, Umemura T. Canine extracutaneous mast-cell tumours consisting of connective tissue mast cells. *J Comp Pathol* 2000, 123: 306-310.
56. Moore LE, Garrett LD, Debey B, Biller DS. Spinal mast cell tumor in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002, 38: 67-70.
57. Steffey M, Rassnick KM, Porter B, Njaa BL. Ureteral mast cell tumor in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004, 40: 82-85.

58. Takahashi T, Kadosawa T, Nagase M, Matsunaga S, Mochizuki M, Nishimura R, Sasaki N. Visceral mast cell tumors in dogs: 10 cases (1982-1997). *J Am Vet Med Assoc* 2000, 216: 222-226.
59. Allan GS, Watson AD, Duff BC, Howlett CR. Disseminated mastocytoma and mastocytosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1974, 165: 346-349.
60. O'Keefe DA, Couto CG, Burke-Schwartz C, Jacobs RM. Systemic mastocytosis in 16 dogs. *J Vet Intern Med* 1987, 1: 75-80.
61. Muller GH, Scott DW, Miller WH Jr, Griffin GE. *Small animal dermatology*. 6. p. Saunders, Philadelphia 2001.
62. Seguin B, Leibman NF, Bregazzi VS, Ogilvie GK, Powers BE, Dernell WS, Fettman MJ, Withrow SJ. Clinical outcome of dogs with grade-II mast cell tumors treated with surgery alone: 55 cases (1996-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2001, 218: 1120-1123.
63. Bostock DE. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. *J Small Anim Pract* 1973, 14: 27-41.
64. Sfiligoi G, Rassnick KM, Scarlett JM, Northrup NC, Gieger TL. Outcome of dogs with mast cell tumors in the inguinal or perineal region versus other cutaneous locations: 124 cases (1990-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2005, 226: 1368-1374.
65. Brodey RS. Canine and feline neoplasia. *Adv Vet Sci Comp Med* 1970, 14: 309-354.
66. Govier SM. Principles of treatment for mast cell tumors. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003, 18: 103-106.
67. Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat*. 6. p. Elsevier Saunders, St. Louis 2005.
68. O'Keefe DA. Canine mast cell tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1990, 20: 1105-1115.
69. Teske E, Kirpensteijn J, Rutteman GR. A mastocytoma in a dog. *Tijdschr Diergeneeskd* 2007, 132: 122-126.
70. Howard EB, Sawa TR, Nielsen SW, Kenyon AJ. Mastocytoma and gastroduodenal ulceration. Gastric and duodenal ulcers in dogs with mastocytoma. *Pathol Vet* 1969, 6: 146-158.
71. Fox LE, Rosenthal RC, Twedt DC, Dubielzig RR, MacEwen EG, Grauer GF. Plasma histamine and gastrin concentrations in 17 dogs with mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 1990, 4: 242-246.
72. Sjaastad ØV, Hove K, Sand O. *Physiology of Domestic Animals*. 1. p. Scandinavian Veterinary Press, Oslo 2003.
73. Ishiguro T, Kadosawa T, Takagi S, Kim G, Ohsaki T, Bosnakovski D, Okumura M, Fujinaga T. Relationship of disease progression and plasma histamine concentrations in 11 dogs with mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2003, 17: 194-198.
74. Kenyon AJ, Ramos L, Michaels EB. Histamine-induced suppressor macrophage inhibits fibroblast growth and wound healing. *Am J Vet Res* 1983, 44: 2164-2166.
75. Huttunen M, Hyttinen M, Nilsson G, Butterfield JH, Horsmanheimo M, Harvima IT. Inhibition of keratinocyte growth and cell culture and whole skin culture by mast cell mediators. *Exp Dermatol* 2001, 10: 184-192.
76. Hottendorf GH, Nielsen SW, Kenyon AJ. Canine mastocytoma. Blood coagulation time in dogs with mastocytoma. *Pathol Vet* 1965, 33: 129-141.
77. Gross TH. *Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathological diagnosis*. 2. p. Blackwell Science, Oxford 2005.

78. Cahalane AK, Payne S, Barber LG, Duda LE, Henry CJ, Mauldin GE, Frimberger AE, Cotter SM, Moore AS. Prognostic factors for survival of dogs with inguinal or perineal mast cell tumors treated surgically with or without adjunctive treatment: 68 cases (1994-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2004, 225: 401-408.
79. Murphy S, Sparkes AH, Smith KC, Blunden AS, Brearley MJ. Relationship between the histological grade of cutaneous mast cell tumors in dogs, their survival and the efficacy of surgical resection. *Vet Rec* 2004, 154: 743-746.
80. Seguin B, Besancon MF, McCallan JL, Dewe LL, Tenwolde MC, Wong EK, Kent MS. Recurrence rate, clinical outcome, and cellular proliferation indices as prognostic indicators after incomplete surgical excision of cutaneous grade II mast cell tumors: 28 dogs (1994-2002). *J Vet Intern Med* 2006, 20: 933-940.
81. Hottendorf GH, Nielsen SW. Pathologic report of 29 necropsies on dogs with mastocytoma. *Pathol Vet* 1968, 5: 102-121.
82. Northrup NC, Harmon BG, Gieger TL, Brown CA, Carmichael KP, Garcia A, Latimer KS, Munday JS, Rakich PM, Richey LJ, Stedman NL, Cheng AL, Howerth EW. Variation among pathologists in histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors. *J Vet Diagn Invest* 2005, 17: 245-248.
83. Weisse C, Shofer FS, Sorenmo K. Recurrence rates and sites for grade II canine cutaneous mast cell tumors following complete surgical excision. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002, 38: 71-73.
84. Turrel JM, Kitchell BE, Miller LM, Theon A. Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1988, 193: 936-940.
85. Mullins MN, Dernel WS, Withrow SJ, Ehrhart EJ, Thamm DH, Lana SE. Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2006, 228: 91-95.
86. Thamm DH, Turek MM, Vail DM. Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumors: 61 cases. *J Vet Med Sci* 2006, 68: 581-587.
87. Stefanello D, Valenti P, Faverzani S, Bronzo V, Fiorbianco V, Pinto da Cunha N, Romussi S, Cantatore M, Caniatti M. Ultrasound-guided cytology of spleen and liver: a prognostic tool in canine cutaneous mast cell tumor. *J Vet Intern Med* 2009, 23: 1051-1057.
88. Krick EL, Billings AP, Shofer FS, Watanabe S, Sorenmo KU. Cytological lymph node evaluation in dogs with mast cell tumours: association with grade and survival. *Vet Comp Oncol* 2009, 7: 130-138.
89. Thamm DH, Mauldin EA, Vail DM. Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor: 41 cases (1992-1997). *J Vet Intern Med* 1999, 13: 491-497.
90. Herman LH, Slaughter LJ, Martin DP. Malignant mastocytoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1967, 151: 1322-1324.
91. Simpson AM, Ludwig LL, Newman SJ, Bergman PJ, Hottinger HA, Patnaik AK. Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004, 224: 236-240.
92. Fulcher RP, Ludwig LL, Bergman PJ, Newman SJ, Simpson AM, Patnaik AK. Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006, 228: 210-215.
93. Grier RL, Di Guardo G, Myers R, Merkley DF. Mast cell tumour destruction in dogs by hypotonic solution. *J Small Anim Pract* 1995, 36: 385-388.
94. Michels GM, Knapp DW, DeNicola DB, Glickman N, Bonney P. Prognosis following surgical excision of canine cutaneous mast cell tumors with histopathologically tumor-free versus nontumor-free margins: a retrospective study of 31 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002, 38: 458-466.

95. Derenzini M. The AgNORs. *Micron* 2000, 31: 117-120.
96. Ploton D, Menager M, Jeannesson P, Himber G, Pigeon F, Adnet JJ. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer regions at the optical level. *Histochem J* 1986, 18: 5-14.
97. Bostock DE, Crocker J, Harris K, Smith P. Nucleolar organiser regions as indicators of post-surgical prognosis in canine spontaneous mast cell tumours. *Br J Cancer* 1989, 59: 915-918.
98. Scase TJ, Edwards D, Miller J, Henley W, Smith K, Blunden A, Murphy S. Canine mast cell tumors: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis. *J Vet Intern Med* 2006, 20: 151-158.
99. Simoes JP, Schoning P, Butine M. Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods. *Vet Pathol* 1994, 31: 637-647.
100. Bravo R, Frank R, Blundell PA, Macdonald-Bravo H. Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase-delta. *Nature* 1987, 326: 515-517.
101. Abadie JJ, Amardeilh MA, Delverdier ME. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999, 215: 1629-1634.
102. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000, 182: 311-322.
103. Romansik EM, Reilly CM, Kass PH, Moore PF, London CA. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol* 2007, 44: 335-341.
104. Elston LB, Sueiro FA, Cavalcanti JN, Metze K. The importance of the mitotic index as a prognostic factor for survival of canine cutaneous mast cell tumors: a validation study. *Vet Pathol* 2009, 46: 364.
105. Gil da Costa RM, Matos E, Rema A, Lopes C, Pires MA, Gartner F. CD117 immunoexpression in canine mast cell tumours: correlations with pathological variables and proliferation markers. *BMC Vet Res* 2007, 3: 19.
106. Aznavoorian S, Murphy AN, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA. Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer* 1993, 71: 1368-1383.
107. Preziosi R, Sarli G, Paltrinieri M. Prognostic value of intratumoral vessel density in cutaneous mast cell tumors of the dog. *J Comp Pathol* 2004, 130: 143-151.
108. Ayl RD, Couto CG, Hammer AS, Weisbrode S, Ericson JG, Mathes L. Correlation of DNA ploidy to tumor histologic grade, clinical variables, and survival in dogs with mast cell tumors. *Vet Pathol* 1992, 29: 386-390.
109. Rebuzzi L, Willmann M, Sonneck K, Gleixner KV, Florian S, Kondo R, Mayerhofer M, Vales A, Gruze A, Pickl WF, Thalhammer JG, Valent P. Detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors Flt-1 and KDR in canine mastocytoma cells. *Vet Immunol Immunopathol* 2007, 115: 320-333.
110. Nelson RW, Couto CG. *Small animal internal medicine*. 4. p. Mosby/Elsevier, St. Louis 2009.
111. Gieger TL, Theon AP, Werner JA, McEntee MC, Rassnick KM, DeCock HE. Biologic behavior and prognostic factors for mast cell tumors of the canine muzzle: 24 cases (1990-2001). *J Vet Intern Med* 2003, 17: 687-692.
112. Bookbinder PF, Butt MT, Harvey HJ. Determination of the number of mast cells in lymph node, bone marrow, and buffy coat cytologic specimens from dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992, 200: 1648-1650.
113. Cowell RL. *Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat*. 3. p. Mosby Elsevier, St. Louis 2008.

114. Finora K, Leibman NF, Fettman MJ, Powers BE, Hackett TA, Withrow SJ. Cytological comparison of fine-needle aspirates of liver and spleen of normal dogs and of dogs with cutaneous mast cell tumours and an ultrasonographically normal appearing liver and spleen. *Vet Comp Oncol* 2006, 4: 178-183.
115. Ballegeer EA, Forrest LJ, Dickinson RM, Schutten MM, Delaney FA, Young KM. Correlation of ultrasonographic appearance of lesions and cytologic and histologic diagnoses in splenic aspirates from dogs and cats: 32 cases (2002-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2007, 320: 690-696.
116. McManus PM. Frequency and severity of mastocytosis in dogs with and without mast cell tumors: 120 cases (1995-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1999, 215: 355-357.
117. Hahn KA, Lantz GC, Salisbury SK, Blevins WE, Widmer WR. Comparison of survey radiography with ultrasonography and x-ray computed tomography for clinical staging of subcutaneous neoplasms in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1990, 196: 1795-1798.
118. Allan GS, Gillette EL. Response of canine mast cell tumors to radiation. *J Natl Cancer Inst* 1979, 63: 691-694.
119. Frimberger AE, Moore AS, LaRue SM, Gliatto JM, Bengtson AE. Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog: 37 cases (1989-1993). *J Am Anim Hosp Assoc* 1997, 33: 320-324.
120. Dobson J, Cohen S, Gould S. Treatment of canine mast cell tumours with prednisolone and radiotherapy. *Vet Comp Oncol* 2004, 2: 132-141.
121. LaDue T, Price GS, Dodge R, Page RL, Thrall DE. Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors. *Vet Radiol Ultrasound* 1998, 39: 57-62.
122. Roberts PJ, Teppo L, Joensuu H. *Syöpätaudit*. 2. p. Duodecim, Helsinki 1999.
123. AlSarraf R, Mauldin GN, Patnaik AK, Meleo KA. A prospective study of radiation therapy for the treatment of grade 2 mast cell tumors in 32 dogs. *J Vet Intern Med* 1996, 10: 376-378.
124. Chaffin K, Thrall DE. Results of radiation therapy in 19 dogs with cutaneous mast cell tumor and regional lymph node metastasis. *Vet Radiol Ultrasound* 2002, 43: 392-395.
125. Poirier VJ, Adams WM, Forrest LJ, Green EM, Dubielzig RR, Vail DM. Radiation therapy for incompletely excised grade II canine mast cell tumors. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006, 42: 430-434.
126. Northrup NC, Roberts RE, Harrell TW, Allen KL, Howerth EW, Gieger TL. Iridium-192 interstitial brachytherapy as adjunctive treatment for canine cutaneous mast cell tumors. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004, 40: 309-315.
127. Hahn KA, King GK, Carreras JK. Efficacy of radiation therapy for incompletely resected grade-III mast cell tumors in dogs: 31 cases (1987-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2004, 224: 79-82.
128. Koulu M, Tuomisto J, Airas L. *Farmakologia ja toksikologia*. 7. p. Medicina, Kuopio 2007.
129. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke L, Van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 205-216.
130. Moore AS, London CA, Wood CA, Williams LE, Cotter SM, L'Hereux DA, Frimberger AE. Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *J Vet Intern Med* 1999, 13: 395-398.
131. Kristal O, Rassnick KM, Gliatto JM, Northrup NC, Chretien JD, Morrison-Collister K, Cotter SM, Moore AS. Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. *J Vet Intern Med* 2004, 18: 75-80.
132. Pihlman H. *Lymfooma koirilla -kirjallisuuskatsaus*. Omistajien näkemys solunsalpaajahoitoista ja niiden vaikutuksista lymfoomaa sairastavien koirien elämänlaatuun –retrospektiivinen tutkimus. Helsingin yliopisto, 2009.

133. Elwood C, Devauchelle P, Elliott J, Freiche V, German AJ, Gualtieri M, Hall E, den Hertog E, Neiger R, Peeters D, Roura X, Savary-Bataille K. Emesis in dogs: a review. *J Small Anim Pract* 2010, 51: 4-22.
134. McCaw DL, Miller MA, Ogilvie GK, Withrow SJ, Brewer WG Jr, Klein MK, Bell FW, Anderson SK. Response of canine mast cell tumors to treatment with oral prednisone. *J Vet Intern Med* 1994, 8: 406-408.
135. Stanclift RM, Gilson SD. Evaluation of neoadjuvant prednisone administration and surgical excision in treatment of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2008, 232: 53-62.
136. Takahashi T, Kadosawa T, Nagase M, Mochizuki M, Matsunaga S, Nishimura R, Sasaki N. Inhibitory effects of glucocorticoids on proliferation of canine mast cell tumor. *J Vet Med Sci* 1997, 59: 995-1001.
137. Rassnick KM, Bailey DB, Flory AB, Balkman CE, Kiselow MA, Intile JL, Autio K. Efficacy of vinblastine for treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2008, 22: 1390-1396.
138. Rassnick KM, Moore AS, Williams LE, London CA, Kintzer PP, Engler SJ, Cotter SM. Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine). *J Vet Intern Med* 1999, 13: 301-605.
139. Davies DR, Wyatt KM, Jardine JE, Robertson ID, Irwin PJ. Vinblastine and prednisolone as adjunctive therapy for canine cutaneous mast cell tumors. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004, 40: 124-130.
140. Webster JD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Thamm DH, Hamilton E, Kiupel M. Evaluation of prognostic markers for canine mast cell tumors treated with vinblastine and prednisone. *BMC Vet Res* 2008, 4: 32.
141. Hayes A, Adams V, Smith K, Maglennon G, Murphy S. Vinblastine and prednisolone chemotherapy for surgically excised grade III canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Comp Oncol* 2007, 5: 168-176.
142. Trumel C, Bourges-Abella N, Touron C, Lanore D, Geffre A, Diquelou A, Guelfi JF, Braun JP. Adverse haematological effects of vinblastine, prednisolone and cimetidine treatment: a retrospective study in fourteen dogs with mast cell tumours. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2005, 52: 275-279.
143. Vickery KR, Wilson H, Vail DM, Thamm DH. Dose-escalating vinblastine for the treatment of canine mast cell tumor. *Vet Comp Oncol* 2008, 6: 111-119.
144. Cooper M, Tsai X, Bennett B. Combination CCNU and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumours: 57 cases. *Vet Comp Oncol* 2009, 7: 196-206.
145. Hosoya K, Kisseberth WC, Alvarez FJ, Lara-Garcia A, Beamer G, Stromberg PC, Couto CG. Adjuvant CCNU (lomustine) and prednisone chemotherapy for dogs with incompletely excised grade 2 mast cell tumors. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009, 45: 14-18.
146. Taylor F, Gear R, Hoather T, Dobson J. Chlorambucil and prednisolone chemotherapy for dogs with inoperable mast cell tumours: 21 cases. *J Small Anim Pract* 2009, 50: 284-289.
147. Camps-Palau MA, Leibman NF, Elmslie R, Lana SE, Plaza S, McKnight JA, Risbon R, Bergman PJ. Treatment of canine mast cell tumours with vinblastine, cyclophosphamide and prednisone: 35 cases (1997-2004). *Vet Comp Oncol* 2007, 5: 156-167.
148. Pryer NK, Lee LB, Zadovaskaya R, Yu X, Sukbuntherng J, Cherrington JM, London CA. Proof of target for SU11654: inhibition of KIT phosphorylation in canine mast cell tumors. *Clin Cancer Res* 2003, 9: 5729-5734.
149. Kobie K, Kawabata M, Hioki K, Tanaka A, Matsuda H, Mori T, Maruo K. The tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) induces regression of xenografted canine mast cell tumors in SCID mice. *Res Vet Sci* 2007, 82: 239-241.
150. Dubreuil P, Letard S, Ciufolini M, Gros L, Humbert M, Casteran N, Borge L, Hajem B, Lermet A, Sippl W, Voisset E, Arock M, Auclair C, Leventhal PS, Mansfield CD, Moussy A, Hermine O. Masitinib (AB1010), a potent and selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT. *PLoS One* 2009, 4: 7258.

151. Patyna S, Laird AD, Mendel DB, O'Farrell AM, Liang C, Guan H, Vojtkovsky T, Vasile S, Wang X, Chen J, Grazzini M, Yang CY, Haznedar JO, Sukbuntherng J, Zhong WZ, Cherrington JM, Hu-Lowe D. SU14813: a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor with potent antiangiogenic and antitumor activity. *Mol Cancer Ther* 2006, 5: 1774-1782.
152. Isotani M, Ishida N, Tominaga M, Tamura K, Yagihara H, Ochi S, Kato R, Kobayashi T, Fujita M, Fujino Y, Setoguchi A, Ono K, Washizu T, Bonkobara M. Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med* 2008, 22: 985-988.
153. Hahn KA, Ogilvie G, Rusk T, Devauchelle P, Leblanc A, Legendre A, Powers B, Leventhal PS, Kinet JP, 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.
154. London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, Boucher JF, Rusk AW, Rosenberg MP, Henry CJ, Mitchener KL, Klein MK, Hintermeister JG, Bergman PJ, Couto CG, Mauldin GN, Michels GM. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toseranib 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* 2009, 15: 3856-3865.