

Katrin-Maraïke Köhler

Tumorprognosen häufiger Tumoren bei Haustieren

—

eine Literaturstudie



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Institut für Veterinär-Pathologie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. M. Reinacher

Tumorprognosen häufiger Tumoren bei Haustieren – eine Literaturstudie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von

Katrin-Maraike Köhler

Tierärztin aus Würzburg (Bayern)

Gießen 2015

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

Gutachter: Prof. Dr. M. Reinacher
Prof. Dr. M. Kressin

Tag der Disputation: 30.06.2015

Meinen Eltern

und den Tieren

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht.....	3
2.1 Prognosen	3
2.2 Prognostische Untersuchungskriterien	3
2.3 Mathematische Berechnung von Median und arithmetischem Mittel	7
2.4 Tumorarten	8
2.4.1 Plattenepithelkarzinom	8
2.4.1.1 Hund.....	8
2.4.1.2 Katze	9
2.4.1.3 Pferd.....	10
2.4.1.4 Rind.....	12
2.4.2 Maligne Mammatumoren.....	15
2.4.2.1 Hund.....	15
2.4.2.2 Katze	16
2.4.3 Malignes Melanom	19
2.4.3.1 Hund.....	19
2.4.3.2 Katze	22
2.4.3.3 Pferd.....	22
2.4.4 Fibrosarkom	24
2.4.4.1 Hund.....	24
2.4.4.2 Katze	25
2.4.5 Osteosarkom.....	29
2.4.5.1 Hund.....	29
2.4.5.2 Katze	35
2.4.6 Hämatopoetische Neoplasien	37
2.4.6.1 Hund.....	37
2.4.6.2 Katze	43
2.4.7 Mastzelltumor.....	46

2.4.7.1 Hund.....	46
2.4.7.2 Katze	50
3. Material und Methoden	53
3.1 Literaturrecherche	53
3.2 Auswahlkriterien der Suchergebnisse	54
3.3 Arten ausgewerteter Literatur	55
3.4 Datenerfassung und -Darstellung.....	56
4. Ergebnisse	59
4.1 Plattenepithelkarzinom.....	59
4.1.1 Hund.....	59
4.1.2 Katze	66
4.1.3 Pferd.....	73
4.1.4 Rind.....	81
4.2 Maligne Mammatumoren	85
4.2.1 Hund.....	85
4.2.2 Katze	96
4.3 Malignes Melanom	104
4.3.1 Hund.....	104
4.3.2 Katze	117
4.3.3 Pferd.....	119
4.4 Fibrosarkom.....	121
4.4.1 Hund.....	121
4.4.2 Katze	126
4.5 Osteosarkom	135
4.5.1 Hund.....	135
4.5.2 Katze	153
4.6 Hämatopoetische Neoplasien.....	154
4.6.1 Hund.....	155

4.6.1.1	Akute lymphoblastische und chronische lymphatische Leukämie, Plasmozytome und multiple Myelome, kutane epitheliotrope T-Zell-Lymphome, intestinale, hepatische und kardiale maligne Lymphome	156
4.6.1.2	Malignes Lymphom.....	160
4.6.2	Katze	175
4.6.2.1	Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	175
4.6.2.2	Malignes Lymphom.....	176
4.6.3	Pferd.....	184
4.7	Mastzelltumor	186
4.7.1	Hund.....	186
4.7.1.1	Viszerale Mastzelltumoren.....	187
4.7.1.2	Kutane Mastzelltumoren	187
4.7.2	Katze	201
5.	Diskussion.....	207
5.1	Allgemeine Anmerkung zu den ausgewerteten Daten	207
5.2	Erörterung der Ergebnisse	214
5.2.1	Plattenepithelkarzinom	214
5.2.1.1	Hund.....	214
5.2.1.2	Katze	218
5.2.1.3	Pferd.....	223
5.2.1.4	Rind.....	225
5.2.2	Maligne Mammatumoren.....	228
5.2.2.1	Hund.....	228
5.2.2.2	Katze	234
5.2.3	Malignes Melanom	239
5.2.3.1	Hund.....	239
5.2.3.2	Katze	248
5.2.3.3	Pferd.....	250
5.2.4	Fibrosarkom	252
5.2.4.1	Hund.....	252

5.2.4.2	Katze	254
5.2.5	Osteosarkom.....	258
5.2.5.1	Hund.....	258
5.2.5.2	Katze	268
5.2.6	Hämatopoetische Neoplasien	270
5.2.6.1	Hund.....	270
5.2.6.2	Katze	282
5.2.6.3	Pferd.....	290
5.2.7	Mastzelltumor.....	291
5.2.7.1	Hund.....	291
5.2.7.2	Katze	301
5.3	Vergleich der Aussagen anderer Autoren mit den Ergebnissen der hier vor- gelegten Arbeit.....	305
5.3.1	Plattenepithelkarzinom	305
5.3.1.1	Hund.....	305
5.3.1.2	Katze	306
5.3.1.3	Pferd.....	306
5.3.1.4	Rind.....	309
5.3.2	Maligne Mammatumoren.....	310
5.3.2.1	Hund.....	310
5.3.2.2	Katze	311
5.3.3	Malignes Melanom	312
5.3.3.1	Hund.....	312
5.3.3.2	Katze, Pferd	313
5.3.4	Fibrosarkom	314
5.3.4.1	Hund.....	314
5.3.4.2	Katze	315
5.3.5	Osteosarkom.....	317
5.3.5.1	Hund.....	317
5.3.5.2	Katze	321
5.3.6	Hämatopoetische Neoplasien	323

5.3.6.1 Hund.....	323
5.3.6.2 Katze	328
5.3.6.3 Pferd.....	331
5.3.7 Mastzelltumor.....	332
5.3.7.1 Hund.....	332
5.3.7.2 Katze	336
6. Zusammenfassung.....	337
6.1 Summary.....	347
7. Literaturverzeichnis.....	355
8. Anhang	443
8.1 Abkürzungsverzeichnis und Fachbegriffe	443
8.2 Tabellenverzeichnis zu 4. Ergebnisse (siehe beigefügte CD Innenseite Rück- deckel)	448
8.3 Tabellen zu 4. Ergebnisse (siehe beigefügte CD Innenseite Rückdeckel)	461

1. Einleitung

Die Prognose, welche der praktizierende Tierarzt nach klinischer Untersuchung eines Tumorpatienten stellt oder die von einem Pathologen nach histologischer Untersuchung eingesandter Neoplasien erhoben wird, ist wichtig für die Aufklärung des Patientenbesitzers und richtungsweisend für die durchgeführte Therapie des erkrankten Tieres. Von besonderem Interesse sind die quantitativ prognostischen Daten maligner Tumoren, wie Überlebenszeit, Remissionsdauer oder Metastasierungsrate, welche konkrete Hinweise auf den Krankheitsverlauf geben. Erkrankte im Jahre 1970 ein Hund an einem Osteosarkom der Vordergliedmaße, betrug seine Überlebenszeit nach Amputation etwa 100 Tage. Heute könnte dieser Hund mit gliedmaßenhaltender Therapie und adjuvanter Chemotherapie an die drei Jahre überleben. Dieser Unterschied ist beachtlich und auch für den Tierbesitzer von wachsendem Interesse. Aufgrund des steigenden Wohlstandes hat sich die Beziehung zu unseren Haustieren vor allem in der westlichen Welt verändert. Hund und Katze werden nicht mehr als Nutztiere, sondern als soziale Partner angesehen. Folglich nimmt die Frage nach ihrer Sterblichkeit für den Tierliebhaber einen höheren Stellenwert ein. Um das Leben des geschätzten Tieres zu verlängern, wächst vor allem bei Kleintierbesitzern die Akzeptanz, auch adjuvante Therapiemethoden, wie eine Strahlen- oder Chemotherapie, in Betracht zu ziehen. Da in der reinen Nutztierhaltung der wirtschaftliche Aspekt und die uneingeschränkte Verzehrbarkeit des Fleisches im Vordergrund stehen, spielen bei Pferd, Rind und Schwein neben der chirurgischen Resektion vor allem kostengünstige und lokale adjuvante Therapiemethoden eine Rolle. Patientenbesitzer, die Pferde dagegen ausschließlich zur Freizeitgestaltung halten, weisen wie Kleintierbesitzer ebenfalls ein gesteigertes Interesse für komplexere Therapiemethoden auf.

Die Prognosen für Tumoren unserer Haustiere haben sich aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und Therapiemethoden, die früher ausschließlich dem Menschen vorbehalten waren, in den letzten 50 Jahren erheblich verändert. Ziel der hier vorgelegten Arbeit ist es, einen Überblick über den heutigen Wissensstand quantitativer Prognosen häufiger maligner Tumorarten von Hund, Katze, Pferd, Rind und Schwein zu geben, die Wirksamkeit verschiedener Therapiemethoden darzulegen und die Aussagekraft von Prognoseindikatoren zu beleuchten. Dabei wird sowohl auf tumorspezifische und tierartliche Unterschiede eingegangen als auch auf neue vielversprechende Therapiemethoden hingewiesen.

2. Literaturübersicht

2.1 Prognosen

Die Prognose dient der Vorhersage des Krankheitsverlaufs und gibt einen ersten Überblick über die Aussichten in Bezug auf das Leben (quoad vitam), die Gesundheit (quoad valetudinem) und die Wiederherstellung (quoad restitutionem) des Patienten [947]. Dabei wird zwischen der qualitativen und quantitativen Prognose unterschieden. Die qualitative Prognose ist eine beschreibende Aussage. Sie wird als gut (bona), schlecht (mala), sehr schlecht (pessima), verzweifelt (infausta), zweifelhaft (dubia) oder ungewiss (incerta) bezeichnet [947]. Der quantitativen Prognose liegen konkrete Zahlenwerte verschiedener prognostischer Untersuchungskriterien zugrunde.

2.2 Prognostische Untersuchungskriterien

Überlebenszeit

Die Überlebenszeit kann entweder der Zeitraum von Diagnosestellung oder der Zeitraum von Therapiebeginn bis zum Tode des erkrankten Tieres sein. Dies wird je nach Studie unterschiedlich definiert. Sie wird meist in Tagen oder Monaten angegeben. Problematisch bei der Betrachtung der Überlebenszeit ist, dass sie sich auf den Todeszeitpunkt bezieht; denn der Tod kann durch eine Euthanasie der Tiere vorzeitig herbeigeführt und die Überlebenszeit künstlich verkürzt werden. Daher bevorzugen viele Autoren die krankheitsfreie Zeit oder Remissionsdauer, um die Effektivität einer Therapiemethode zu beurteilen. Sie werden durch den künstlich herbeigeführten Tod eines kranken Tieres nicht beeinflusst.

Krankheitsfreie Zeit

Die krankheitsfreie Zeit ist der Zeitraum von Therapiebeginn bis zum erneuten Auftreten tumorbedingter Krankheitssymptome, wie lokale Rezidive oder Metastasen. Sie wird meist in Tagen oder Monaten angegeben und spielt bei Tumoren eine Rolle, die chirurgisch entfernt werden können.

Dauer bis zum Remissionseintritt

Die Dauer bis zum Remissionseintritt ist der Zeitraum von Therapiebeginn bis zum Eintritt einer Remission. Sie wird meist in Tagen angegeben. Die Dauer bis zum Remissionseintritt wird nur vereinzelt genannt und bezieht sich auf Tumoren, die nicht oder nur teilweise chirurgisch entfernt werden können, wie z. B. bei hämatopoetischen Neoplasien.

Remissionsdauer

Die Remissionsdauer ähnelt der krankheitsfreien Zeit. Sie ist der Zeitraum vom Eintritt der Remission bis zum erneuten Proliferieren des Tumors oder bis zum Auftreten tumorbedingter Krankheitssymptome. Sie wird meist in Tagen oder Monaten angegeben. Im Gegensatz zur krankheitsfreien Zeit bezieht sich die Remissionsdauer auf Tumoren, die nicht oder nur teilweise chirurgisch entfernt werden können, wie z. B. hämatopoetische Neoplasien. Die Tumoremision erfolgt durch nicht-chirurgische Therapiemethoden wie eine Chemo- oder Strahlentherapie.

Remissionsrate

Die Remissionsrate stellt die Anzahl der Tiere in Prozent dar, bei denen mittels einer nicht-chirurgischen Therapiemethode innerhalb eines bestimmten Zeitraumes eine Remission eintritt. Die Art der Remission wird entweder nach den WHO-Kriterien [774] oder den RECIST-Richtlinien [1162] angegeben. Bei einer totalen Remission bildet sich der Tumor vollständig zurück (100 %) und es liegen keine Anzeichen einer neoplastischen Erkrankung mehr vor. Bei einer partiellen Remission erfolgt eine ≥ 50 %ig bzw. ≥ 30 %ig und < 100 %ige Volumenverminderung des Tumors. Ein gleichbleibender Krankheitsverlauf ist eine Volumenverminderung des Tumors von ≥ 1 % bis < 50 % bzw. < 30 %. Keine Remission ist eine Volumenverminderung des Tumors von < 1 %. Ein progressiver Krankheitsverlauf beschreibt eine Volumenvergrößerung des Tumors um ≥ 25 % bzw. ≥ 20 %. Die Remissionsrate bezieht sich auf Tumoren, die nicht oder nur teilweise chirurgisch entfernt werden können, wie z. B. das multizentrische maligne Lymphom.

Rezidivrate

Die Rezidivrate stellt die Anzahl der Tiere in Prozent dar, bei denen nach einer bestimmten Therapiemethode und einem definierten Zeitraum ein Rezidiv eines vorher an gleicher Stelle vollständig verschwundenen Tumors auftritt.

Metastasierungsrate

Die Metastasierungsrate stellt die Anzahl der Tiere in Prozent dar, bei denen nach einer bestimmten Therapiemethode und einem definierten Zeitraum Metastasen auftreten. In einigen Studien werden die Daten von Tieren mit lokalen Rezidiven und die Daten von Tieren mit Metastasen in einer gemeinsamen Rückfallrate zusammengefasst. Bei Mastzelltumoren kommt dies häufiger vor, da nicht immer eindeutig nachgewiesen werden kann, ob es sich um ein lokales Rezidiv, einen neuen Tumor im Operationsfeld oder eine Metastase handelt.

Heilungsrate

Die Heilungsrate stellt die Anzahl der Tiere in Prozent dar, die nach einer bestimmten Therapiemethode und einem definierten Zeitraum keine tumorbedingten Krankheitssymptome mehr aufweisen. Heilungsraten werden bei Tieren eher selten genannt, da die meisten Therapiemethoden nicht kurativ, sondern palliativ eingesetzt werden. Tiere, die zwei Jahre nach Therapiebeginn immer noch gesund sind, werden als Langzeitüberlebende bezeichnet.

Überlebensrate

Die Überlebensrate stellt die Anzahl der Tiere in Prozent dar, die nach einer bestimmten Therapiemethode und einem definierten Zeitraum noch am Leben sind.

Todesrate

Die Todesrate stellt die Anzahl der Tiere in Prozent dar, die nach einer bestimmten Therapiemethode und einem definierten Zeitraum gestorben sind. Zur Todesrate können je nach Studie drei unterschiedliche Angaben vorliegen. Dabei wird unterschieden, ob die Tiere aufgrund des Tumors oder aufgrund einer anderen Ursache verstorben sind. Mitunter werden beide Angaben in einer gemeinsamen Todesrate zusammengefasst.

Prognoseindikatoren

Prognoseindikatoren können tierartspezifische, tumorspezifische oder therapiespezifische Variablen sein, die auf eine gute oder schlechte Prognose hinweisen. Ihr prognostischer Einfluss wird mittels uni- oder multivariater Analyse überprüft. Aussagekräftiger sind Prognoseindikatoren, die mittels multivariater Analyse bestimmt werden.

Zu den tierartspezifischen Prognoseindikatoren zählen z. B.: Rasse, Alter, Geschlecht und Gewicht der Tiere.

Zu den tumorspezifischen Prognoseindikatoren zählen z. B.: Tumorlokalisation, Tumorgröße, klinisches Tumorstadium, histologischer Tumorgrad, Rezidive und Metastasen, körpereigene Bildungsprodukte wie z. B. Tumormarker oder Tumorantigene und histologische Veränderungen im Tumorgewebe wie z. B. Gefäßdichte, Mitoserate oder Gefäßeinbrüche.

Zu den therapiespezifischen Prognoseindikatoren zählen z. B.: die Art der Remission oder die Durchführung einer bestimmten Therapiemethode.

Erfüllen Prognoseindikatoren gewisse Anforderungen, dürfen sie auch als Prognosefaktoren bezeichnet werden. Wichtig dabei ist ihr unabhängiger Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Die UICC hat 1995 für Prognosefaktoren eine Einteilung in gesicherte und wahrscheinliche

vorgenommen [986]. Als gesichert werden diejenigen Faktoren bezeichnet, die durch adäquate multivariate Analysen großer Datensätze von mindestens zwei verschiedenen Institutionen identifiziert wurden und in der klinischen Praxis allgemein akzeptiert sind. Als wahrscheinliche Prognosefaktoren werden solche bezeichnet, die als wichtig eingestuft wurden, aber nur durch die Ergebnisse einer einzigen multivariaten Studie gestützt werden.

2.3 Mathematische Berechnung von Median und arithmetischem Mittel

Der Zeitraum der oben genannten prognostischen Untersuchungskriterien wird in den klinischen Studien entweder als Durchschnitt (mean) oder Median (median) angegeben. Letzterer wird in der Regel mittels Kaplan-Meier Analyse ermittelt.

Median (Zentralwert)

Der Median \tilde{x} einer Stichprobe teilt die Stichprobenwerte in zwei Hälften: In der einen Hälfte sind die Werte höchstens so groß wie der Median, in der anderen Hälfte mindestens so groß [1227]. Um den Median einer Stichprobe zu ermitteln, werden die Werte der Größe nach sortiert. Bei einer ungeraden Anzahl von Stichprobenwerten ist der Median derjenige Wert, der in der Mitte liegt. Bei einer geraden Anzahl von Stichprobenwerten, berechnet man den Median durch das arithmetische Mittel der beiden mittleren Werte:

$$\tilde{x} = \begin{cases} x_{\frac{q+1}{2}} & q \text{ ungerade} \\ \frac{1}{2} \left(x_{\frac{q}{2}} + x_{\frac{q}{2}+1} \right) & q \text{ gerade,} \end{cases}$$

wobei q die Anzahl der Stichprobenwerte und x_q der q -te Stichprobenwert ist.

Der Median von 1, 2 und 3 ist demnach 2.

Der Median von 1, 2, 3 und 4 ist demnach: $\frac{2+3}{2} = 2,5$.

Arithmetische Mittel (Durchschnitt)

Das arithmetische Mittel \bar{x} ist die Summe der Stichprobenwerte, geteilt durch die Anzahl der Stichprobenwerte q :

$$\bar{x} = \frac{1}{q} \sum_{i=1}^q x_i = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_q}{q},$$

wobei x_i der i -te Stichprobenwert ist.

Das arithmetische Mittel von 1, 2 und 3 ist demnach: $\frac{(1+2+3)}{3} = 2$.

2.4 Tumorarten

Im Nachfolgenden werden diejenigen Tumorarten von Hund, Katze, Pferd, Rind und Schwein beschrieben, zu denen in der hier vorgelegten Arbeit quantitativ prognostische Daten zusammengetragen und ausgewertet wurden. Die entsprechenden Tumorarten sind: Plattenepithelkarzinom, maligne Mammatumoren, malignes Melanom, Fibrosarkom, Osteosarkom, hämatopoetische Neoplasien und Mastzelltumor.

2.4.1 Plattenepithelkarzinom

2.4.1.1 Hund

Plattenepithelkarzinome stellen beim Hund die zweithäufigste Tumorart von Maulhöhle und Haut dar [358, 407a, 498, 1216]. Orale Plattenepithelkarzinome machen 20-30 % aller oralen Tumoren aus [1252, 1254b], kutane Plattenepithelkarzinome 4-5 % aller kutanen Tumoren [88a]. Plattenepithelkarzinome wachsen lokal invasiv [622]. Häufig sind angrenzende Knochen befallen [1151b, 1254b]. Metastasen kommen selten vor [450, 622, 1254a, 1254b], vornehmlich in regionären Lymphknoten und Lunge [450, 1151b, 1254a]. Ausgenommen sind tonsillare und digitale/subunguale Plattenepithelkarzinome, die vermehrt zu Rezidivierung und Metastasierung neigen [121, 688, 703, 720, 1228a, 1254b]. Aus diesem Grund sterben die meisten Hunde mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen bereits innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung [1041]. Das Durchschnittsalter erkrankter Hunde liegt bei 9-10 Jahren [109, 263, 498, 1174, 1252].

Die Einteilung in klinische Tumorstadien (Staging) erfolgt nach der WHO-Klassifikation gemäß Owen (1980). Die Einteilung kutaner Plattenepithelkarzinome in histologische Tumorgrade (Grading) kann nach dem Klassifizierungsschema gemäß Goldschmidt und Shofer (1992d) oder auf der Basis des Klassifizierungsschemas der WHO nach Weiss und Frese (1974a) erfolgen. Zur histologischen Gradeinteilung oraler Plattenepithelkarzinome liegt bis heute kein einheitliches Klassifizierungsschema vor.

Die gängigste Therapieform ist die weite chirurgische Resektion. Diese erfolgt bei oralen Plattenepithelkarzinomen meist in Form einer partiellen oder totalen Maxillektomie (Resektion des Oberkiefers) oder Mandibulektomie (Resektion des Unterkiefers) [588, 1023, 1218, 1236, 1237, 1237]. Bei Plattenepithelkarzinomen der Gliedmaßen oder Zehe erfolgt eine Amputation [696, 720, 860]. Bei inoperablen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen bietet sich eine alleinige oder adjuvante Strahlentherapie an [178, 240, 400, 607, 622, 1159b, 1168]. Aufgrund der geringen Metastasierungsrate wird eine Chemotherapie selten eingesetzt, zumal

die Ergebnisse nicht zufriedenstellend waren [482, 579, 868, 869b, 1068a]. Vereinzelt liegen auch Berichte über eine photodynamische Therapie [52, 747, 1214] oder eine Hyperthermie [240] vor.

Quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien zusammengefasst wurden, liegen für Plattenepithelkarzinome beim Hund keine vor.

Aufgrund der starken Neigung tonsillärer und digitaler Plattenepithelkarzinome, Rezidive und Metastasen auszubilden [121, 688, 703, 720, 1228a, 1254b], wird die Tumorlokalisation als wichtiger Prognoseindikator angesehen.

2.4.1.2 Katze

Kutane Plattenepithelkarzinome stellen mit 15-50 % einen der häufigsten Hauttumoren der Katze dar [88a, 127, 775, 867]. Sie bilden sich vermehrt auf leicht- oder unpigmentierter Haut mit weißer Behaarung [301, 867, 1188]. Typische Lokalisationen sind Nasenrücken und/oder Nasenspiegel sowie Ohren, Augenlider und Lippen [127, 388, 426, 775, 867, 1188]. Eine Induktion durch erhöhte UV-Strahlung wird angenommen [301, 739]. Orale Plattenepithelkarzinome sind die häufigsten oralen Tumoren der Katze [185, 263, 1254b]. Plattenepithelkarzinome der Zehe kommen selten vor [391, 932]. Sie können mehrere Zehen betreffen [123] und bereits frühzeitig metastasieren [932]. Plattenepithelkarzinome anderer Lokalisationen wachsen lokal invasiv [340, 386c, 867, 1107], metastasieren kaum [610, 1107] und erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf [386c, 867, 1107, 1238]. Das Durchschnittsalter erkrankter Katzen liegt bei 10-13 Jahren [127, 762, 775, 847, 1022, 1107].

Die Einteilung in klinische Tumorstadien kutaner und oraler Plattenepithelkarzinome orientiert sich in der Regel an der WHO-Klassifikation gemäß Owen (1980). Zur Einteilung in histologische Tumorgrade liegt für Plattenepithelkarzinome der Katze kein eigenes Klassifizierungsschema vor.

Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen wurden mit den unterschiedlichsten Therapiemethoden wie z. B. einer chirurgische Resektion [610, 1257, 1263], Strahlentherapie [314, 315, 426, 762, 1157], Chemotherapie [882, 1158], Hyperthermie [401a] oder einer Kombination dieser Therapiemethoden [219, 871b] behandelt. Bei kleinen Plattenepithelkarzinomen oder oberflächliche kutane Tumoren wurden eine photodynamische Therapie [69, 348, 348, 904, 1110] oder Kryotherapie [163, 610] durchgeführt. Bei Plattenepithelkarzinomen der Zehe erfolgte eine Amputation [1263]. Die Therapie oraler Plattenepithelkarzinome gestaltet sich schwierig. Da

sie in der Regel im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf diagnostiziert werden, sind sie chirurgisch nicht mehr zugänglich [528, 937] oder können nur inkomplett entfernt werden [98, 502, 855, 862]. Des Weiteren sprechen sie nicht gut auf eine Strahlen- oder Chemotherapie an [102a, 129, 185, 190, 340, 737b, 871b, 937, 1254b], geschweige denn auf eine Kombinationstherapie, bestehend aus chirurgischer Resektion, Strahlentherapie, Chemotherapie oder Hyperthermie [340].

Die Prognose von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen gilt als zweifelhaft bis schlecht [61, 315, 447b, 528]. Verantwortlich hierfür ist eine meist späte Diagnose im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf [528], eine schnelle Tumorausbreitung und eine geringe Therapieantwort auf verschiedenste Therapiemethoden [937, 1107]. Quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien zusammengefasst wurden, liegen bisher nur zur Überlebenszeit von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen vor.

Fox und Kollegen (2000) fassten für Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode eine **Überlebenszeit** von ungefähr 60 Tagen zusammen [98, 302, 502, 909, 937, 1107, 1178, 1252, 1255].

Northrup und Kollegen (2006) nannten für Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen nach Mandibulektomie eine mediane Überlebenszeit von 165 Tagen [98, 99, 909].

Eindeutige Prognoseindikatoren für Plattenepithelkarzinome der Katze sind bis heute keine bekannt. Allerdings beschrieb Steinhauer (1999) einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer FIV-Infektion und dem Auftreten epithelialer Tumoren in Maulhöhlen-, Nasenhöhlen- und Lungenbereich.

2.4.1.3 Pferd

Plattenepithelkarzinome stellen, mit rund 20 % aller Tumoren, die zweithäufigste Tumorart beim Pferd dar [183, 812, 958, 1128]. Am häufigsten kommen sie okulär bzw. periokulär vor [77, 269, 270a, 625], treten aber auch kutan, vor allem am äußeren Genitale, auf [183, 184, 748, 1117, 1128, 1200b]. Selten werden Plattenepithelkarzinome des Magens, im Bereich des Kehlkopfes oder Rachens beschrieben [526, 752, 878, 1139a, 1141]; noch seltener orale oder nasale Plattenepithelkarzinome [96, 451, 1045]. Ihre Prognose gilt als schlecht [96] und quantitativ prognostischen Daten größerer Untersuchungsgruppen liegen keine vor. Plattenepithelkarzinome wachsen lokal invasiv [183, 334, 707, 751, 1025a]. Bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf können sie

in regionäre Lymphknoten, Speicheldrüsen, Thorax, Lunge und Leber metastasieren [203, 269, 334, 369, 370, 559, 625, 707].

Pferde mit okulären Plattenepithelkarzinomen sind im Durchschnitt 10-13 Jahre alt [270a, 536, 708, 901, 1053, 1195]. Tiere mit genitalen Plattenepithelkarzinomen sind meist älter und erkranken im Durchschnitt mit 17-20 Jahren [721, 721, 1117, 1200b]. Häufig sind Pferde mit heller Fellfarbe, unpigmentierten Konjunktiven, Augenlidern oder Genitalien, wie Appaloosa, Schecken und Kaltblutrassen betroffen [270a, 367, 534, 536, 822, 1040, 1049, 1053].

Klassifizierungsschemata zur Einteilung equiner Plattenepithelkarzinome in klinische Tumorstadien und histologische Tumorgade liegen keine vor. Diesbezügliche Versuche wurden in nur wenigen Studien [270b, 707, 1159a, 1161, 1200a] unternommen.

Die gängigste Therapieform ist die weite chirurgische Resektion. Sie kann bei Plattenepithelkarzinomen am Auge in Form einer Enukleation (chirurgische Resektion des Augapfels) bzw. Exenteration (chirurgische Resektion des Augapfel und der Adnexen) [49, 270b, 778, 822, 968] erfolgen. Für Tumoren im Genitalbereich empfiehlt sich eine partielle oder totale Phallextomie (Penisamputation) [495, 721, 1151a]. Bei inkomplett resezierten oder rezidierten Plattenepithelkarzinomen bietet sich eine adjuvante Strahlen- oder Chemotherapie an [342, 464, 478, 495, 708, 822, 967, 968, 1154, 1156]. In einigen Fällen wurden Tiere auch mittels Hyperthermie [270b, 401b], photodynamischer Therapie [381] oder Immuntherapie [270b, 743, 1053] behandelt. Zu vielen Therapieformen gibt es jedoch keine standardisierten Therapieprotokolle.

Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, beziehen sich auf Rezidiv-, Metastasierungs- und Heilungsrate von Pferden mit okulären bzw. periokulären und kutanen (genitalen) Plattenepithelkarzinomen.

Van Den Top und Kollegen (2010) fassten für Pferde mit genitalen Plattenepithelkarzinomen unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine **Rezidivrate** von 11-28 % [259, 495, 707, 721, 1200b] und eine **Metastasierungsrate** von 13-17 % [495, 707, 1200b] zusammen.

Malalana et al. (2010) sowie Smith et al. (2008) nannten für Pferde mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen unabhängig von der angewandten Therapiemethode Rezidivraten von 12-67 % [559, 640, 822, 929, 1053] und 25-44 % [369, 822, 1053].

Giuliano und Kollegen (2008) unterschieden zwischen den Therapiemethoden und gaben für Pferde mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen 1-jährige Rezidivraten nach chirurgischer Resektion von 50 % und 67 % an und nach Kombination aus Strahlentherapie,

Hyperthermie oder Kryotherapie von 25-67 % [401b, 559, 1246]. Unabhängig von der angewandten Therapiemethode und Lokalisation betragen die Metastasierungsraten bis zu 18 % [495, 559, 912, 1053].

Payne und Kollegen (2009) sprachen unabhängig von der angewandten Therapiemethode bei Pferden mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen von einer **Heilungsrate** um die 90 % [269, 559, 1040].

Sandmeyer und Kollegen (2008b) nannten für Pferde mit okulären Plattenepithelkarzinomen nach adjuvanter Strahlentherapie eine Heilungsrate um die 83 % [877, 929, 968].

Bosch und Kollegen (2005) nannten für Pferde mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen nach oberflächlicher Keratektomie und Strahlentherapie eine Heilungsrate von 50-100 % [288, 437, 532, 559, 1217].

Prognoseindikatoren für Plattenepithelkarzinome beim Pferd sind bis heute keine bekannt. Allerdings scheinen sowohl die Tumorgröße als auch die Tumorlokalisierung [203, 495, 1025a] eine prognostische Rolle zu spielen.

2.4.1.4 Rind

Okuläre und periokuläre Plattenepithelkarzinome sind die häufigsten Tumoren beim Rind [1113]. Prävalenzraten verschiedener Rinderherden reichen von 0,2-5,6 % [19, 100, 410, 423, 1010, 1011, 1151a, 1266]. Innerhalb der Tumorgenese werden vier Formen unterschieden: Epidermale Plaques, Epidermale Papillome, Plattenepithelfrühkarzinome und Plattenepithelkarzinome [177, 227a]. Epidermale Plaques, epidermale Papillome und Plattenepithelfrühkarzinom sind gutartig, können sich aber zu malignen Plattenepithelkarzinomen ausbilden [177, 227a]. Für alle vier Formen liegen Berichte über spontane Rückbildungen vor [539, 572, 1097, 1098, 1136]. Aufgrund ihrer Lokalisation kann bei okulären Plattenepithelkarzinomen zwischen einer bulbären Form, einer palpebralen Form und den Nickhauttumoren unterschieden werden [589]. Als mögliche Ursachen für ihre Bildung werden eine hohe UV-Belastung bei Weidetieren [164, 587, 587], pigmentlose Augenlider [17, 345, 660, 1010, 1011, 1181b] und Viren [24, 252, 289, 331, 1130, 1135] in Betracht gezogen. Cofaktoren können eine dauerhafte Irritation durch Staub, Sand, Chemikalien und Insekten sein [1247]. Studien erfolgten häufig an Rindern der Rasse Hereford [74, 576, 587, 1011, 1080] oder dem Deutschen Fleckvieh [589]. Beide weisen pigmentlose Augenlider auf. Okuläre Plattenepithelkarzinome metastasieren vorwiegend in regionäre Lymphknoten (Parotideal-, Mandibular- und Retropharyngeallymphknoten) und Lunge aber

auch in Herz, Leber und Niere [227a, 577b, 1010]. Metastasen wurden erst im späteren Krankheitsstadium nachgewiesen [793]. Die Metastasierungsrate der bulbären Form scheint geringer zu sein als diejenige der palpebralen Form und der Nickhauttumoren [573, 1136]. Okuläre Plattenepithelkarzinome treten bei Rindern vorwiegend zwischen dem 5. und 12. Lebensjahr auf [18, 74, 227b, 577b, 1004, 1010, 1011, 1097]. Plattenepithelkarzinome der Vulva wurden vermehrt in Afrika bei Kühen der Rasse Ayrshire beobachtet [47, 880]. In einigen Studien wurden Plattenepithelkarzinome der Vormägen beschrieben [68, 139, 516]. Diese entwickeln sich aufgrund der Nahrungsaufnahme von Adlerfarn und seinem kanzerogenen Zusammenspiel mit dem Bovinen Papillomavirus Typ 4. Allerdings wurden keine quantitativ prognostischen Daten genannt, die für die hier vorgelegte Arbeit relevant waren.

Ein einheitliches Klassifizierungsschema für Plattenepithelkarzinome beim Rind zur Einteilung in klinische Tumorstadien existiert nicht. Diesbezügliche Vorschläge finden sich bei Misdorp (1976) sowie Misdorp et al. (1985). Die Einteilung in histologische Tumorgrade spielt für Plattenepithelkarzinome beim Rind bisher keine prognostische Rolle.

Bei Rindern mit bulbären Plattenepithelkarzinomen wird meist eine chirurgische Resektion in Form einer Enukleation bzw. Exenteration [71, 483, 572] durchgeführt. Bei periokulären Plattenepithelkarzinomen wurde häufiger eine Immuntherapie eingesetzt. Diese erfolgte entweder mittels intratumoralen Injektionen von Lebend- oder Totimpfstoff aus BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) [576, 1015, 1016b] oder intratumoralen Injektionen von IL-2 und IL-12 [226, 227a, 1113]. Bei inoperablen, periokulären oder kleineren Plattenepithelkarzinomen wurden auch Behandlungen mittels Kryotherapie [309, 880] oder Hyperthermie [401b, 539] durchgeführt. Bisher liegen zu diesen Therapieformen jedoch keine standardisierten Therapieprotokolle vor.

Im Gegensatz zu Plattenepithelkarzinomen am korneoskleralen Übergang wurde die Prognose von Rindern mit Plattenepithelkarzinomen der Nickhaut, aufgrund ihres destruktiven Wachstums und der Bildung von Metastasen, als verhältnismäßig schlecht eingeschätzt [1010, 1151c]. Quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien zusammengefasst wurden, liegen bisher nur vereinzelt zu Remissions-, Metastasierungs- und Heilungsrate von Rindern mit okulären Plattenepithelkarzinomen vor.

Stewart und Kollegen (2005) fassten für Rinder mit okulären Plattenepithelkarzinomen nach intratumoraler IL-2-Therapie eine **Remissionsrate** um die 69 % zusammen [226, 227a, 1015, 1111].

Fisher (1994) nannte unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine **Metastasierungsrate** von 5-15 % [21, 423, 1010].

Rutten und Kollegen (1991b) gaben eine **Heilungsrate** nach intratumoraler BCG-Therapie von 60-70 % an [572, 575, 576, 793].

Prognoseindikatoren für okuläre Plattenepithelkarzinome beim Rind sind bis heute unbekannt.

2.4.2 Maligne Mammatumoren

2.4.2.1 Hund

Mammatumoren sind eine der häufigsten Tumorarten der Hündin [275, 798, 1087]. An die 40-50 % der Tumoren sind maligne [91, 275, 457]. Häufig kommen sie multipel vor [118, 338, 829]. Einige Tiere leiden bereits zum Diagnosezeitpunkt an lokalen Lymphknotenmetastasen sowie an Einbrüchen ins Lymphgefäßsystem [154, 215, 510, 544, 770b, 908, 976, 995, 1075b]. Maligne Mammatumoren metastasieren lymphogen oder hämatogen [317, 1087], bevorzugt in benachbarte Lymphknoten und Lunge, seltener in Leber, Niere oder andere Organe [790, 791, 792, 829, 1274a].

Meist erkranken ältere Tiere zwischen 9,5 und 14 Jahren [790, 791, 792, 829, 1088, 1089]. Überdurchschnittlich häufig sind Spaniel-Rassen, aber auch Dackel und Pudel betroffen [1013]. Um das Risiko einer Tumorerkrankung zu verringern, bewährt sich eine Kastration vor oder kurz nach dem ersten Östrus [1043, 1137].

Zur klinischen Stadieneinteilung und histologischen Bestimmung der malignen Mammatumoren sind an die 20 Klassifizierungsschemata verschiedenster Autoren bekannt: Moulton (1954), Cotchin (1958), Moulton (1970), Misdorp (1971), Misdorp (1972), Misdorp (1973), Fowler et al. (1974), Hampe und Misdorp (1974), Bostock (1975), Mulligan (1975), Misdorp und Hart (1976), Monlux et al. (1977), Misdorp und Hart (1979), Misdorp und Hart (1979a), Owen (1980), Gilbertson et al. (1983), Moulton (1990), Rosen und Oberman (1993), Misdorp et al. (1999) sowie Rutteman et al. (2001). Das gebräuchlichste ist jedoch das WHO-Klassifizierungsschema von Misdorp et al. (1999). Nach diesem werden maligne Mammatumoren in einfache, komplexe, solide und anaplastische Karzinome, Spindelzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, muzinöse Karzinome, Mischtumoren, Karzinosarkome und Sarkome (Osteosarkome, Fibrosarkome, Chondrosarkome, Liposarkome) unterschieden.

Die Einteilung in histologische Tumorgade erfolgt meist nach der Nottingham Methode von Elston und Ellis (1996), die vom Menschen auf den Hund übertragen wurde. In einzelnen Fällen erfolgt sie nach dem Klassifizierungsschema von Bloom und Richardson (1957), Scarff und Torlioni (1968), Misdorp (1987a) oder Lagadic und Estrada (1990).

Die vorherrschende Therapieform maligner Mammatumoren beim Hund ist die chirurgische Resektion [786, 1013, 1087]. Dabei wird zwischen Nodulektomie/Lumpektomie (chirurgische Resektion der Umfangsvermehrung mit einem kleinen Saum gesunden Gewebes), einfacher

Mastektomie (chirurgische Resektion des kompletten Mammakomplexes), regionaler/modifizierter radikaler Mastektomie (chirurgische Resektion mehrerer benachbarter Mammakomplexe, die durch die gleichen Lymphgefäße versorgt werden und die chirurgische Resektion der benachbarten Lymphknoten) und radikaler Mastektomie (chirurgische Resektion der gesamten Mammaleiste und der benachbarten Lymphknoten) [537, 1013] unterschieden. Bis heute liegen nur sehr wenige Studien größerer Untersuchungsgruppen zu adjuvanter Chemo- und Immuntherapie [91, 543, 784b, 868, 979, 1075b, 1145] vor. Die Effektivität der Chemotherapie konnte jedoch nicht geklärt werden. Studien größerer Untersuchungsgruppen, in denen die Tiere strahlentherapeutisch behandelt wurden, liegen keine vor.

Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, beziehen sich größtenteils auf Metastasierungs-, Überlebens- und Todesrate. Leider geben nicht alle Autoren an, aus welchen Publikationen sie ihre Aussagen zusammengefasst haben.

Misdorp und Hart (1979a) nannten für Hündinnen mit Mammakarzinomen unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine **Metastasierungsrate** um die 83 %.

Hellmén (2005) gab für Hündinnen mit Mammakarzinomen eine Metastasierungsrate von 30 % an und für Tiere mit Mammasarkomen eine höhere Metastasierungsrate von 75 %.

Itoh und Kollegen (2005) sprachen von einer 2-jährigen **Überlebensrate** nach chirurgischer Resektion unter 50 % [93, 458, 788, 920, 1088].

Misdorp und Hart (1979a) nannten eine **Todesrate** nach chirurgischer Resektion von 46 %.

Bostock (1986b) fasste eine 2-jährige Todesrate nach chirurgischer Resektion von 65-80 % zusammen.

Als bedeutende Prognoseindikatoren für maligne Mammatumoren der Hündin werden Tumorgröße, klinisches Tumorstadium, histologischer Tumorgrad, histologischer Tumortyp und Vorhandensein von Metastasen zum Diagnosezeitpunkt [335, 336, 376, 673a, 784a, 788, 795, 875, 915, 1014] diskutiert.

2.4.2.2 Katze

Mammatumoren machen etwa 12 % aller felines Tumoren aus und sind nach hämatopoetischen Tumoren und Hauttumoren die dritthäufigste Tumorart der Katze [145, 265, 786, 1014]. An

die 80-90 % der Tumoren verhalten sich maligne [446, 533, 1014]. Häufig kommen sie multipel vor [15, 1061]. Mit über 80 % sind Adenokarzinome am häufigsten vertreten [446]. Aufgrund ihres schnellen, infiltrativen Wachstums und der frühen Metastasierung in benachbarte Lymphknoten, Lunge, Leber, Milz, Niere, Nebenniere und Zwerchfell gelten sie als sehr aggressive Tumoren [150c, 444, 446, 697a, 795, 1014]. Meist leiden erkrankte Tiere schon zum Diagnosezeitpunkt an lokalen Lymphknotenmetastasen [15, 770b, 1226].

In der Regel erkranken ältere Tiere, im Durchschnitt mit 10-12 Jahren [15, 145, 324, 509, 1059]. Für Siamkatzen und gewöhnliche Hauskatzen wurde eine Prädisposition beschrieben [15, 446, 677b, 723, 1175]. Um das Risiko einer Tumorerkrankung zu verringern, bewährte sich in einigen Studien [265, 723, 794, 885] eine frühzeitige Kastration (chirurgische Resektion der Keimdrüsen) bzw. Ovariohysterektomie (chirurgische Resektion der Eierstöcke und der Gebärmutter) der Tiere.

Die Einteilung in klinische Tumorstadien erfolgt meist nach einem modifizierten Klassifizierungsschema der WHO gemäß Ruttemann und Kollegen (2001). Seltener nach einem modifizierten Klassifizierungsschema von Ito und Kollegen (1996), MacEwen und Withrow (2001) oder Lana und Kollegen (2007). Zur histologischen Einteilung der Tumoren wird meist das internationale Klassifizierungsschema der WHO für maligne Mammatumoren von Hund und Katze gemäß Misdorp et al. (1999) herangezogen, gegebenenfalls erweitert durch die Klassifizierung komplexer und mikropapillärer Karzinome von Seixas und Kollegen (2007, 2008b). Die Einteilung in histologische Tumorgrade erfolgt in der Regel nach der Nottingham Methode von Elston und Ellis (1991, 1996, 1998), die vom Menschen auf den Hund und die Katze übertragen wurde.

Die vorherrschende Therapieform maligner Mammatumoren der Katze ist die chirurgische Resektion. Wie beim Hund wird zwischen Nodulektomie, einfacher Mastektomie, regionaler/modifizierter radikaler Mastektomie und radikaler Mastektomie unterschieden. Aufgrund des aggressiven Verhaltens feliner maligner Mammatumoren wird von mehreren Autoren [445, 677b, 858, 1226] zu einem möglichst radikalen, chirurgischen Vorgehen in Form einer uni- oder bilateralen radikalen Mastektomie geraten. Bis heute liegen weniger als zehn Studien größerer Untersuchungsgruppen zur palliativen oder adjuvanten Chemotherapie vor [15, 509, 520, 737b, 757, 858]. Die Effektivität der Therapie ist jedoch fraglich. Studien größerer Untersuchungsgruppen zur Strahlen- oder Immuntherapie wurden bei malignen Mammatumoren der Katze nicht durchgeführt.

Aufgrund ihres aggressiven Verhaltens gilt die Prognose von Katzen mit malignen Mammatumoren als schlecht [697a, 795, 1014, 1060a]. Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, liegen bisher nur zu Überlebenszeit und Prognoseindikatoren (Tumorgröße) vor.

Seixas und Kollegen (2008a) fassten für Katzen mit Mammakarzinomen eine durchschnittliche **Überlebenszeit** von weniger als 180-360 Tagen zusammen [150c, 768b, 1014].

Als **Prognoseindikatoren** für maligne Mammatumoren der Katze werden **Tumorgröße**, klinisches Tumorstadium, histologischer Tumorgrad, Radikalität des chirurgischen Eingriffs, Vorkommen von Lymphknoten- und Fernmetastasen, histologischer Tumortyp, mitotischer Index, Ki-67- und AgNOR-Wert [150a, 150b, 150c, 445, 509, 677b, 858, 940, 1060a, 1210] diskutiert.

Viste und Kollegen (2002) sprachen von einer schlechteren Prognose bei Katzen, deren maligne Mammatumoren > 3 cm im Durchmesser waren, da sie eine mediane und durchschnittliche Überlebenszeit von nur 120-360 Tagen aufwiesen [509, 677b, 1225, 1226].

McNeill und Kollegen (2009) nannten für Katzen, deren maligne Mammatumoren < 2 cm im Durchmesser waren, Überlebenszeiten bis zu 54 Monaten (1620 Tage/4,5 Jahre). Viele Katzen mit größeren Tumoren starben aufgrund von Metastasen bereits innerhalb eines Jahres nach erfolgter Operation. Diese Aussagen basierten auf den quantitativ prognostischen Daten verschiedener Studien [677b, 1078, 1210, 1225].

2.4.3 Malignes Melanom

2.4.3.1 Hund

Melanozytische Tumoren machen etwa 3 % aller Neoplasien beim Hund aus und etwa 7 % aller malignen Tumoren [180]. Am häufigsten kommen beim Hund orale maligne Melanome vor, die gleichzeitig die häufigste Tumorart der Mundhöhle darstellen [263, 490, 1081, 1174, 1213]. Sie sind vor allem am Oberkiefer und harten Gaumen lokalisiert [834, 1174]. Seltener werden kutane, mukokutane, subunguale oder okuläre maligne Melanome beschrieben [386b, 594, 720, 1047]. Maligne Melanome sind fleischige, häufig ulzerierende und nekrotisierende Zubildungen. Viele sind teilweise oder vollständig pigmentiert, seltener kommen pigmentlose oder pigmentarme maligne Melanome vor [552a]. Kutane oder okuläre Melanome sind für gewöhnlich benigne und rezidivieren und/oder metastasieren selten [79, 87, 111a, 134, 346, 724, 1017]. Zahlreiche Autoren weisen darauf hin, dass alle Melanome der Mundhöhle und der Lippe aufgrund ihres infiltrativen Wachstums und der hohen Rezidiv- und Metastasierungsraten als maligne eingestuft werden sollten [87, 385, 390, 442, 449, 1081, 1174, 1228b]. Dennoch liegen Studien vor, in denen orale Melanome nicht ausschließlich ein malignes Verhalten aufwiesen [229, 291, 390, 415b, 834, 1047, 1093]. Ähnlich wie die meisten oralen malignen Melanome zeigen auch subunguale maligne Melanome ein schnelles und invasives Wachstum mit hoher Metastasierungsneigung [29, 720]. Metastasen treten vor allem in den regionären Lymphknoten und der Lunge auf, wurden aber auch in Leber, Niere, Knochen und Gehirn nachgewiesen [113, 586, 1051a, 1174].

Meist erkranken ältere Tieren mit einem Durchschnittsalter von 9-11 Jahren [552b, 960, 1174]. Vermehrt werden sie beim Dackel, Cockerspaniel, Pudel, Terrier und Schnauzer beschrieben [553, 960, 1174, 1213].

Die Einteilung oraler maligner Melanome in klinische Tumorstadien erfolgt entweder nach der TNM-Klassifikation der WHO gemäß Owen (1980) in fünf Tumorstadien oder nach der Klassifikation von Hahn und Kollegen (1994b) in vier Tumorstadien. Hahn und Kollegen (1994b) integrierten in ihr Klassifizierungsschema noch den mitotische Index und Tumorsublokalisierungen innerhalb der Mundhöhle. Hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft weisen jedoch beide Systeme Schwächen auf. Für maligne Melanome anderer Lokalisationen liegen bisher keine offiziell anerkannten Klassifizierungsschemata zur Einteilung in klinische Tumorstadien vor. Bei Manley und Kollegen (2011) bewährte sich für digitale maligne Melanome eine abgewandelte Form des Klassifizierungsschemas für orale maligne Melanome ge-

mäß Owen (1980). Die Einteilung in histologische Tumorgrade spielt bei kaninen malignen Melanomen eine untergeordnete Rolle.

Die gängigste Therapieform für maligne Melanome beim Hund ist die weite chirurgische Resektion [8, 684]. Bei oralen Tumoren kann sie in Form einer partiellen oder totalen Maxillektomie oder Mandibulektomie durchgeführt werden [415b, 588, 1051a, 1237]. Bei digitalen bzw. subungualen malignen Melanomen erfolgt meist eine Amputation der betroffenen Zehe [720, 1047], bei intraokulären malignen Melanomen eine Enukeation bzw. Exenteration [380, 1037, 1242]. Eine Behandlung mit palliativer oder adjuvanter Strahlen-, Chemo-, Immun- oder Gentherapie erfolgt selten [8, 65, 75, 321, 344, 684, 960]. Maligne Melanome werden in der Regel hypofraktioniert mit Dosen von 4-9 Gray bestrahlt [48b, 75, 344]. Angewandte Chemotherapeutika sind Cisplatin, Carboplatin, Melphalan, Dacarbazin oder Bleomycin [81, 377, 946, 960, 1100b]. Bisher fielen die therapeutischen Ergebnisse mit Standardprotokollen jedoch nicht zufriedenstellend aus, so dass maligne Melanome mehrfach als strahlen- oder chemoresistent beschrieben wurden [65, 240, 498, 1212].

Die Prognose von Haustieren mit malignen Melanomen gilt als schlecht bis sehr schlecht [498, 1081]. Allerdings liegen in Bezug auf ihre anatomische Lokalisation prognostische Abstufungen vor. Schultheiss (2006) fasste zusammen, dass die meisten oralen Melanome und Melanome des Nagelbetts maligne sind und mit einer schlechten Prognose einhergehen, während die meisten kutanen Melanome gutartig sind und eine gute Prognose nach sich ziehen. Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, beziehen sich meist auf Überlebenszeit, Rezidiv-, Metastasierungs- und Todesrate von Hunden mit oralen malignen Melanomen. Nur zwei Aussagen beziehen sich auf Überlebenszeit, Metastasierungs- und Überlebensrate von Hunden mit digitalen malignen Melanomen.

Proulx und Kollegen (2003) fassten für Hunde mit **oralen malignen Melanomen** eine mediane **Überlebenszeit** nach konservativer Chirurgie von 90-120 Tagen zusammen [87, 346, 1174].

Rassnick und Kollegen (2001) beschrieben eine mediane Überlebenszeit nach chirurgischer Resektion von etwa 240 Tagen [442, 679, 1051a, 1051b, 1218].

MacEwen und Kollegen (1999) nannten eine mediane Überlebenszeit nach chirurgischer Resektion von 135-300 Tagen [48b, 442, 588, 679, 1023, 1051a, 1051b, 1218, 1237].

Bergman und Kollegen (2003) nannten für Hunde mit fortgeschrittenem Krankheitsbild (II., III. oder IV. klinisches Tumorstadium) nach radikaler chirurgischer Resektion eine mediane Überlebenszeit von < 150 Tagen [87, 442, 679].

Grosenbaugh und Kollegen (2011) fassten für Hunde mit oralen malignen Melanomen des II. und III. klinischen Tumorstadiums nach radikaler chirurgischer Resektion des Primärtumors (bei Stadium II) und der regionalen Lymphknoten (bei Stadium III) eine mediane Überlebenszeit von < 150 bis knapp 360 Tagen zusammen [87, 442, 679, 684].

Alexander und Kollegen (2006) nannten unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine Überlebenszeit um die 165 Tage [48b, 442, 679, 1023].

Spugnini und Kollegen (2006b) nannten eine Überlebenszeit von 120-210 Tagen [48b, 75, 679].

Rassnick und Kollegen (2001) gaben unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine **Rezidivrate** von 8-85 % und eine **Metastasierungsrate** um die 59 % an. Diese Aussagen basierten auf den quantitativ prognostischen Daten von fünf Untersuchungen [79, 806, 1051a, 1051b, 1218].

Proulx und Kollegen (2003) nannten eine Rezidivrate nach konservativer Therapie von ≥ 70 % [87, 346, 1174] und bezeichneten die hohe Metastasierungsrate von 44-58 % [48b, 75, 1159b] als signifikant limitierenden Faktor der Strahlentherapie.

Alexander und Kollegen (2006) sprachen von einer 1-jährigen **Todesrate** nach konventioneller Therapie um die 75-80 % [48b, 442, 679, 1023].

Manley und Kollegen (2011) fassten für Hunde mit **digitalen** malignen **Melanomen** nach alleiniger chirurgischer Resektion (Amputation der Zehe) eine **Überlebenszeit** von etwa 360 Tagen [720, 1263] zusammen sowie eine 1- und 2-jährige **Überlebensrate** von 42-57 % und 11-36 % [29, 467, 720, 1263].

Wobeser und Kollegen (2007) nannten eine **Metastasierungsrate** von 38-58 % und eine 1-jährige **Überlebensrate** von 42-70 % [29, 467, 720, 1093].

Für maligne Melanome beim Hund wurden die verschiedensten tierartspezifischen Prognoseindikatoren wie Alter, Geschlecht und Gewicht [81, 346, 1093] aber auch tumor- und therapie-spezifische Prognoseindikatoren untersucht. Das Hauptaugenmerk lag auf Tumorlokalisierung, klinischem Tumorstadium, Tumorgröße, Einfluss von Ulzerationen und Metastasen, Pigmentation und Invasivität maligner Melanome, histologischem Zelltyp, Zellkernatypien, mitotischem Index, Proliferationsindex (Ki-67-Index/MIB-1-PI/Labeling Index), Radikalität der

Therapie und Therapieantwort [8, 48b, 62, 75, 87, 156, 242, 346, 380, 415b, 490, 561, 617, 684, 768a, 831, 946, 956, 987, 1017, 1024, 1047, 1093, 1159b, 1242].

2.4.3.2 Katze

Katzen erkranken selten an malignen Melanomen. Bei der Untersuchung von 468 feline Tumoren machten maligne Melanome nur einen Anteil von 0,65 % aus [945]. Am häufigsten sind Studien größerer Untersuchungsgruppen [211, 541, 898, 1038, 1038, 1044], in denen Tiere mit okulären malignen Melanomen untersucht werden. Kutane oder orale maligne Melanome werden in einigen dieser Studien zwar in geringerer Anzahl erwähnt, meist handelt es sich jedoch um Einzelfallbeschreibungen. Maligne Melanome metastasieren in regionäre Lymphknoten, Lunge und Leber [54, 541, 898, 1202]. In der Regel erkranken ältere Katzen mit einem Durchschnittsalter von 10-12 Jahren [541, 776, 1044].

Die gängigste Therapiemethode maligner Melanome ist die weite chirurgische Resektion [439, 898, 1202]. Bei okulären malignen Melanomen erfolgt diese in Form einer Enukleation oder Exenteration [439, 541]. In zwei Studien [307, 667] wurden einzelne Tiere auch bestrahlt oder chemotherapeutisch behandelt.

Die Prognose von Katzen mit kutanen malignen Melanomen gilt als schlecht [1202]. Patnaik und Mooney (1988) beschrieben für okuläre und orale maligne Melanome, aufgrund höherer Metastasierungs- und Todesraten, ein maligneres Verhalten als für kutane maligne Melanome. Quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien zusammengefasst wurden, liegen für maligne Melanome der Katze bisher nicht vor.

Über Prognoseindikatoren maligner Melanome der Katze ist bis heute nur wenig bekannt. Studien beschäftigten sich mit dem histologischen Nachweis von Malignität, dem histologischen Zelltyp, dem mitotischen Index und dem prognostischen Einfluss pigmentierter oder ulzerierter maligner Melanome [271, 667, 776, 1044, 1202].

2.4.3.3 Pferd

Melanozytische Tumoren machen beim Pferd etwa 15 % aller Tumoren aus [524]. Daten über maligne Melanome größerer Untersuchungsgruppen sind noch relativ jung und stammen aus den letzten dreißig Jahren. In den meisten Studien sind ältere Schimmel zwischen 13-17 Jahren betroffen; Nicht-Schimmel nur in Einzelfällen [686, 1062, 1194]. Es wird angenommen, dass

die Ausbildung von Melanomen beim Schimmel mit der im Alter fortschreitenden Depigmentierung einhergeht [13, 742, 978]. Typische Lokalisationen sind der Kopf, hier vor allem die Periorbital- und Parotisregion, der Hals sowie die Regionen der Genitalien, des Afters und des Schwanzes [478, 686, 1062, 1194]. Anhand des klinischen Erscheinungsbildes melanozytärer Tumoren unterschied Valentine (1995) zwischen dermalem Nävus, dermalem Melanom, dermaler Melanomatose und anaplastischem Melanom. Dermale Nävi sind solitäre, gut abgrenzbare auf die obere Hautschicht begrenzte Tumoren, die bei jungen Schimmeln und Nicht-Schimmeln vorkommen. Dermale Melanome sind meist solitär auftretende, gut abgrenzbare Tumoren unterschiedlichster Lokalisationen, welche die tieferen Hautschichten von Schimmeln betreffen. Unter dermaler Melanomatose versteht man multiple dermale Melanome, die weniger gut voneinander abgrenzbar sind. Sie kommen bei älteren Schimmeln über 15 Jahre vor und sind meist an Schwanzunterseite, Perineum und externen Genitalien lokalisiert. Anaplastische Melanome wurden bei älteren Nicht-Schimmeln beschrieben. Dermale Melanome, dermale Melanomatose sowie anaplastische Melanome können metastasieren. So wurden dermale Melanome beschrieben, die über ein bis sechs Jahre hinweg bestehen blieben, ohne zu metastasieren und erst dann Metastasen ausbildeten [686]. Aus diesem Grund rät Moulton (1961) auch gutartige Melanome als potentiell maligne einzustufen, da sie nach einiger Zeit maligne werden können. Metastasen wurden in Lymphknoten, Lunge, Leber und Milz nachgewiesen aber auch in Skelettmuskulatur, Knochen und Gehirn [686, 824].

Da die chirurgische Resektion das Wachstum verbleibender Tumoren oder Metastasen stimulieren kann [454, 1005, 1161], wird sie ungern durchgeführt. Weitere Therapieformen neben der chirurgischen Resektion sind die intratumorale oder orale chemotherapeutische Behandlung mittels Cisplatin oder Cimetidin oder die Kombination aus chirurgischer Resektion und Chemotherapie [382, 686, 1161, 1194]. In seltenen Fällen wurden maligne Melanome auch mittels Immuntherapie behandelt [454, 686].

Die Prognose von Pferden mit dermalen Melanomen wird besser eingeschätzt als diejenige von Tieren mit dermaler Melanomatose oder anaplastischen Melanomen. Letztere zeigten bei Valentine (1995) eine aggressivere Metastasierungsneigung. Quantitativ prognostische Daten über maligne Melanome beim Pferd liegen bisher nur lückenhaft oder in Form von Einzelfallbeschreibungen vor.

Prognoseindikatoren für maligne Melanome beim Pferd sind bis heute keine bekannt.

2.4.4 Fibrosarkom

2.4.4.1 Hund

Das Fibrosarkom zählt zu der Gruppe der Weichteilsarkome, die ein ähnliches klinisches Verhalten aufweisen [6]. Fibrosarkome können beim Hund oral oder kutan vorkommen und machen etwa 35-45 % aller kaninen Weichteilsarkome aus [90, 600]. Sie wachsen lokal invasiv [673b, 1063, 1254b] und weisen eine hohe Rezidiv- und geringe Metastasierungsrate in regionäre Lymphknoten und Lunge auf [43, 90, 600, 1254b]. Weichteilsarkome des Kopfes, besonders im Ober- und Unterkiefer, verhalten sich, im Gegensatz zu Tumoren anderer Lokalisationen, aggressiver als ihr histologisches Aussehen dies vermuten lässt [38]. Die Metastasierungsrate liegen über 70 %. Das Durchschnittsalter erkrankter Hunde beträgt 8-9 Jahre [90, 117, 931a, 1159b].

Die Einteilung in klinische Tumorstadien erfolgt nach der WHO-Klassifikation gemäß Owen (1980). Ein einheitliches Klassifizierungsschema zur Einteilung in histologische Tumorgrade liegt nicht vor. Sie erfolgt entweder nach einem Klassifizierungsschema von Bostock und Dye (1980), von Powers und Kollegen (1995) oder von Kuntz und Kollegen (1997). Diese wurden von einem Klassifizierungsschema für Weichteilsarkome des Menschen nach Coindre et al. (1988) abgeleitet und zur Anwendung auf den Hund übertragen.

Die gängigste Therapieform für Fibrosarkome beim Hund ist die weite chirurgische Resektion; vor allem bei Tumoren I. und II. Grades [1043]. Bei oralen Fibrosarkomen kann sie in Form einer partiellen oder totalen Maxillektomie bzw. Mandibulektomie erfolgen [588, 1218, 1237], bei digitalen Tumoren mittels einer Amputation der betroffenen Gliedmaße [90]. Eine Strahlentherapie wird bei inkomplett entfernten oder inoperablen Tumoren empfohlen [276b], eine Chemotherapie bei Tumoren III. Grades aufgrund ihrer hohen Metastasierungsrate [276b]. Bisher liegen keine standardisierten Therapieprotokolle zur Behandlung von Weichteilsarkomen beim Hund vor [753] und die Resultate nach Strahlen- und Chemotherapie sind nicht zufriedenstellend [673b].

Die einzigen Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, stammen aus einer jüngeren Studie und beziehen sich auf Überlebenszeit, Rezidiv- und Metastasierungsrate von Hunden mit oralen Fibrosarkomen.

Frazier und Kollegen (2012) fassten für diese eine **Überlebenszeit** und **Rezidivrate** nach chirurgischer Resektion von 210-366 Tagen und 32-57 % zusammen [383, 588, 1023, 1051a, 1051b, 1218].

Eine **Metastasierungsrate** reichte von 0-20 % [162, 588, 1023, 1051a, 1218, 1255].

Der histologische Tumorgrad gilt als einer der bedeutendsten Prognoseindikatoren für Weichteilsarkome beim Hund [230, 298a, 600, 1171]. Als weitere Prognoseindikatoren werden Tumorgroße, freie Tumorränder, mitotischer Index, Ki-67- und AgNOR-Wert [298a, 298a, 299, 600, 685, 1171] diskutiert.

2.4.4.2 Katze

Fibrosarkome zählen zu den häufigsten Weichteilsarkomen der Katze [231]. Sie machen 6-12 % aller felines Tumoren aus [433b]. Neben dem Plattenepithelkarzinom stellen sie die häufigste Tumorart der Mundhöhle [805, 1254c] und die zweithäufigste Tumorart der Haut dar [101, 484, 864, 1272]. Fibrosarkome können durch das feline Sarkom-Virus (FeSV) hervorgerufen werden, idiopathisch oder Vakzinationsstellen-assoziiert vorkommen [101, 122, 359, 463b, 1205]. Virusinduzierte multizentrische Fibrosarkome sind selten und treten bei Tieren unter fünf Jahren auf [431, 433b, 435, 883, 887, 905]. Idiopathische Fibrosarkome kommen vor allem bei älteren Tieren, mit einem Durchschnittsalter von 10-12 Jahren vor [122, 407b, 433b, 463b, 775, 905]. Sie machen etwa 12-25 % aller Hauttumoren aus [407b] und werden als solitäre, langsam wachsende, meist gut differenzierte Tumoren beschrieben [122, 433b, 448]. Häufig sind sie an Kopf, Rücken oder Gliedmaßen lokalisiert [89, 122, 407b, 775]. Während nach chirurgischer Resektion der Fibrosarkome sehr häufig lokale Rezidive auftreten, entwickeln sich selten Metastasen [89, 191, 231, 258, 407b, 463b, 1205]. Letztere kommen in regionären Lymphknoten, Lunge, Mediastinum, Augen, Haut und vielen weiteren Lokalisationen vor [89, 191, 292, 463b, 476, 691, 930, 1007].

Im Jahre 1991 thematisierten Hendrick und Goldschmidt (1991) zum ersten Mal die steigende Rate von Fibrosarkomen bei Katzen und nannten einen möglichen Zusammenhang mit der vermehrten Durchführung von Tollwutimpfungen. Es folgten zahlreiche Studien [293, 462, 463b, 545], die sich speziell mit Vakzinationsstellen-assoziierten Sarkomen befassten. Neben Impfungen können Vakzinationsstellen-assoziierte Sarkome auch durch Injektionen mit Penicillin, Methylprednisolon [546], Lufenuron [294], nicht resorbierbares Nahtmaterial [131] oder implantierte Mikrochips [202] hervorgerufen werden. Unter den Vakzinationsstellen-assoziierten Sarkomen sind Fibrosarkome am stärksten vertreten [192, 258, 884]. Betroffen sind vor allem jüngere Tiere um die acht Jahre [247, 463b, 463b, 582]. Ihr Vorkommen beläuft sich auf

1-10 Fällen pro 10.000 geimpfter Katzen [195, 461, 462, 545]. Vakzinationsstellen-assoziierte Fibrosarkome können innerhalb von drei Monaten aber auch bis zu drei Jahren nach Injektion [463b] an bevorzugten Impflokalisationsstellen wie Interskapularregion, seitlicher Thorax- und Abdominal- oder Femoralisregion auftreten [293, 461, 462, 463a]. Bei Diagnosestellung sind sie meist größer, erscheinen histologisch maligner und klinisch aggressiver als idiopathische Fibrosarkome [101, 222, 258, 258, 463b, 1205]. Ihr infiltratives Wachstum und die Bildung einer Pseudokapsel [197, 231, 1256] erschweren eine komplette Tumorresektion.

Im Jahre 1996 bildete sich die Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force (VAFSTF), die Empfehlungen für Impf-, Diagnose- und Behandlungsstrategien herausgibt und jährlich über neue Forschungsergebnisse informiert. Sie empfiehlt, jegliche Schwellungen an Injektionsstellen post Vakzination als potentiell maligne einzustufen und weiter zu kontrollieren [23, 820, 1184]. Bilden sich diese nach spätestens drei Monaten nicht zurück, sind größer als zwei Zentimeter im Durchmesser oder nehmen vier Wochen später in der Größe zu, sollte mittels einer Biopsie die Malignität ausgeschlossen werden. Handelt es sich um ein Sarkom, wird eine möglichst radikale multimodale Therapie empfohlen, um die Rezidivierung so lange wie möglich zu verhindern oder ganz zu unterbinden.

Zur Einteilung in klinische Tumorstadien und histologische Tumorgrade liegen für Fibrosarkome der Katze bis heute keine einheitlichen Klassifizierungsschemata vor. Die Einteilung in klinische Tumorstadien kann nach einer modifizierten Klassifizierung von Hirschberger und Kessler (2001) mit der Bestimmung des Tumolvolumens nach Chou und Kollegen (1997) oder nach einem Klassifizierungsschema von Withrow und MacEwen (2001) erfolgen. Zur histologischen Einteilung in Tumorgrade werden Klassifizierungsschemata von Bostock und Dye (1980), Powers und Kollegen (1995), Kuntz und Kollegen (1997) oder von Couto und Kollegen (2002) herangezogen. Diese wurden, zur Anwendung beim Hund, von einem Klassifizierungsschema für Weichteilsarkome des Menschen gemäß Coindre et al. (1988) abgeleitet und weiter auf die Katze übertragen.

Bis heute liegen keine standardisierten Therapieprotokolle zur Behandlung von Weichteilsarkomen der Katze vor. Die vorherrschende Therapieform ist die weite chirurgische Resektion, mit einem Sicherheitsabstand von 3-5 cm um den Tumor ins gesunde Gewebe hinein bis mindestens eine Faszie unterhalb des Tumors [89, 122, 141, 197, 208, 210a, 231, 476, 484, 736]. Bei oralen Fibrosarkomen kann sie in Form einer partiellen oder totalen Mandibulektomie erfolgen [855]. Bei digitalen Tumoren auch mittels einer Amputation der betroffenen Gliedmaße [208, 476, 582, 993]. Da die chirurgische Resektion selten zu einer Heilung der Tiere führt [476], wird,

vor allem bei Tieren mit inkomplett entfernten Tumoren, eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen [196, 197, 208, 210a, 476, 484, 582]. Ende der 90er Jahre und Anfang 2000 erfolgten die ersten Studien, in denen die Wirkung einer alleinigen und adjuvanten Chemotherapie untersucht wurde. Allerdings waren die Resultate wechselhaft und bei vielen Katzen nicht zufriedenstellend [42, 102b, 168, 191, 231, 304, 582, 618, 723, 864, 866b, 930, 1033]. Daher bleibt der Behandlungsvorteil einer Chemotherapie fraglich. In einigen Fällen wurden Katzen auch mittels alleiniger oder adjuvanter Hyperthermie, Immun- oder Gentherapie behandelt [239, 240, 440, 462, 484, 558].

Da das Interesse für feline Fibrosarkome, aufgrund des seltenen Vorkommens bei vorwiegend älteren Tieren, bis zum Jahre 1991 gering war, liegen vor 1991 nur drei Studien größerer Untersuchungsgruppen vor [89, 122, 240], in denen quantitativ prognostische Daten über idiopathische und virusinduzierte Fibrosarkome der Katze genannt wurden. Obwohl seit 1991 bereits mehr als 20 Jahre vergangen sind und in den letzten Jahren viel über Vakzinationsstellen-assoziierte Fibrosarkome diskutiert wurde, mangelt es bis heute an Studien, in denen quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen erhoben werden. Die wenigen Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, beziehen sich auf Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Rezidiv- und Metastasierungsrate von Vakzinationsstellen-assoziierten Weichteilsarkomen, bei denen es sich jedoch meist um Fibrosarkome handelte.

Katayama und Kollegen (2004) fassten eine mediane **Überlebenszeit** nach chirurgischer Resektion von 360-570 Tagen zusammen [191, 476].

Kleiter und Kollegen (2010) gaben eine mediane Überlebenszeit nach adjuvanter Strahlentherapie von 600-842 Tagen [102b, 168, 197, 419] an und nannten eine mediane **krankheitsfreie Zeit** von 405-986 Tagen [102b, 168, 197, 582].

Phelps und Kollegen (2011) sprachen ebenfalls von einer medianen Überlebenszeit nach adjuvanter Strahlentherapie von 600-842 Tagen [102b, 168, 197, 419].

Dieselben Autoren fassten unabhängig von der angewandten Therapiemethode für Katzen mit Vakzinationsstellen-assoziierten Sarkomen eine **Rezidivrate** von 26-59 % zusammen [102b, 168, 197, 208, 340, 379, 419, 582, 723, 930, 993]. Nach alleiniger chirurgischer Resektion betrug die Rezidivrate 35-59 % [340, 379, 723] und nach adjuvanten Therapiemethoden wie prä- oder postoperativer Strahlen- und Chemotherapie 26-52 % [102b, 168, 197, 208, 419, 582, 723, 930, 993].

Martano und Kollegen (2005) nannten weitgefächerte Rezidivraten nach chirurgischer Resektion von 30-70 % [191, 749], die sich nach Kombination aus adjuvanter Strahlentherapie und/oder Chemotherapie auf 41-46 % einengten [168, 582, 930].

Martano und Kollegen (2005) sowie Katayama und Kollegen (2004) fassten unabhängig von der angewandten Therapiemethode für Katzen mit Vakzinationsstellen-assoziierten Sarkomen eine **Metastasierungsrate** von 5-25 % zusammen. Diese Aussagen basierten auf den quantitativ prognostischen Daten von vier [168, 191, 930, 1056a] und drei Studien [191, 463b, 476].

Phelps und Kollegen (2011) gaben eine fast identische Metastasierungsrate von 6-23 % an [168, 476, 582, 930, 993].

Davis und Kollegen (2007b) nannten unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine ähnliche Metastasierungsrate von 11-22,5 % [122, 168, 197, 476, 582].

Hampel und Kollegen (2007) sprachen unabhängig von der angewandten Therapiemethode von einer Metastasierungsrate von 10-20 % [168, 293, 476, 691].

Als bedeutende Prognoseindikatoren für Vakzinationsstellen-assoziierte Weichteilsarkome der Katze werden vor allem tumorspezifische wie Tumorlokalisation, Tumorgröße, histologischer Tumorgrad [89, 168, 476, 582, 646, 723, 962, 993] und therapiespezifische wie Art der Tumorresektion (komplett/inkomplett), Radikalität der Therapie, Anzahl chirurgischer Eingriffe oder Wirkung adjuvanter Therapiemethoden (Strahlen- und/oder Chemotherapie) [39, 102b, 168, 197, 246, 476, 723, 930, 1101] diskutiert.

2.4.5 Osteosarkom

2.4.5.1 Hund

Osteosarkome machen 4-6 % der malignen Tumoren beim Hund aus [285, 1260]. Unter den malignen Knochentumoren ist das Osteosarkom mit 50-90 % am häufigsten vertreten [115, 174, 233, 285, 740]. Aufgrund ihrer Lokalisation unterscheidet man zwischen appendikularen, axialen und extraskelettalen Osteosarkomen. Etwa 70-77 % der Osteosarkome treten im appendikularen Skelettsystem auf [112, 115, 479, 619]. Am häufigsten ist die Metaphysenregion langer Röhrenknochen und die Vordergliedmaße zweimal häufiger als die Hintergliedmaße betroffen [285, 581, 647b]. Etwa 25 % der Osteosarkome entspringen im axialen Skelettsystem der flachen Schädelknochen, Rippen, Wirbelsäule, dem Becken oder im Brustbein [244, 425]. Extraskelettale Osteosarkome in viszeralen Organen wie Leber, Niere, Nebenniere, Milz oder der Mamma sind seltener (13 %) und treten im Vergleich zu appendikularen und axialen Osteosarkomen vorwiegend bei älteren Hunden auf (im Median 11-12 Jahre). Ihre Prognose ist meist schlechter als diejenige von Tieren mit skelettalen Osteosarkomen [601b, 615, 897]. Osteosarkome metastasieren vor allem in die Lunge [115, 789b, 1095b]. Metastasen wurden aber auch in regionären Lymphknoten, Leber, Milz, Niere, Knochen und anderen Organen beschrieben [114, 480, 871a, 984]. Lungenmetastasen können zum Diagnosezeitpunkt bei weniger als 15 % der Tiere röntgenologisch nachgewiesen werden [94, 233, 1095b, 1164]. Trotzdem leiden bereits 90-95 % dieser Hunde an Mikrometastasen [112, 619, 671, 1253, 1260]. Aufgrund dieser sterben mehr als 90 % der Tiere innerhalb eines Jahres nach alleiniger chirurgischer Resektion [114, 619, 861, 1095b, 1164]. Für Hunde mit axialen Osteosarkomen wurde eine geringere Metastasierungsrate beschrieben als für Tiere mit appendikularen Osteosarkomen. Dickerson und Kollegen (2001) fassten aus zahlreichen Studien eine Metastasierungsrate von 68-87 % zusammen [56, 57, 58b, 63, 737a, 956, 1068b, 1123]. Axiale Osteosarkome der Rippen, die vor allem bei jüngeren Hunden im Alter von 4,5-5,4 Jahren auftreten, sollen häufiger als axiale Osteosarkome anderer Lokalisationen metastasieren [311, 425, 479]. Demgegenüber stehen Osteosarkome des Unterkiefers, mit einer geringen Metastasierungsrate und einer längeren Überlebensrate als axiale Osteosarkome anderer Lokalisationen [425, 479, 1124].

An Osteosarkomen erkranken meist mittelalte bis alte Hunde, im Median im Alter von 7-10 Jahren [33, 94, 115, 158, 1095b]. Seltener erkranken junge Hunde im Alter von 1,5-2 Jahren [115]. Osteosarkome kommen gehäuft bei Groß- und Riesenrassen, wie Bernhardiner, Rottweiler,

Dogge, Leonberger, Irischer Setter, Deutscher Schäferhund und Boxer vor [115, 244, 262, 756, 1006, 1173].

Die Einteilung in klinische Tumorstadien kaniner Osteosarkome erfolgt nach der TNM-Klassifikation gemäß Owen (1980). Zur histologischen Klassifizierung der Tumoren werden die Klassifizierungsschemata gemäß Misdorp und Hart (1979b) bzw. Patnaik und Kollegen (1984a) für skelettale und extraskelettale Osteosarkome herangezogen. Zur Einteilung in histologische Tumorgrade liegt bis heute kein einheitliches Klassifizierungsschema vor. In einigen Studien erfolgte eine Einteilung in histologische Tumorgrade gemäß den Klassifizierungsschemata nach Straw und Kollegen (1996) [662, 1124], nach Kirpensteijn und Kollegen (2002) [562b, 1064] sowie nach einer älteren oder eigenen Variante [332, 425, 922]. Allerdings waren die Ergebnisse widersprüchlich. Daher ist die prognostische Bedeutung des Tumorgrades für Osteosarkome beim Hund bis heute ungeklärt.

Die aussichtsreichste Therapie für Hunde mit Osteosarkomen ist die vollständige chirurgische Resektion des Primärtumors in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie. Dadurch wurden die längsten Überlebenszeiten erzielt [33, 160b, 623, 648, 816, 836, 984, 1209]. Bei Tieren mit appendikularen Osteosarkomen erfolgt meist eine Amputation der betroffenen Gliedmaße [33, 114, 813, 1095b]. In einigen Fällen, vor allem am distalen Radius, bietet sich eine gliedmaßenerhaltende Therapie an [57, 550, 601a, 814, 1230]. Chemotherapeutika, die sich einzeln oder in Kombination als wirksam erwiesen haben, sind Cisplatin, Carboplatin und Doxorubicin [57, 58b, 234, 592, 737a, 1123, 1164]. Die Wahl der Operationstechnik, Amputation versus gliedmaßenerhaltende Therapie [57, 619, 1121], oder das chemotherapeutische Protokoll [59, 63, 1068b, 1123, 1164] wirken sich dabei nicht signifikant unterschiedlich auf die Überlebenszeit aus. Trotz adjuvanter Chemotherapie ist die hohe pulmonale Metastasierungsrate immer noch einer der Hauptgründe für mangelnde Therapieerfolge. Sie ist bis heute die häufigste Todesursache bei Hunden mit Osteosarkomen [56, 58b, 529, 556, 592, 1068b, 1095b]. Da sich Osteosarkome gegenüber Bestrahlung als resistent erwiesen [306, 1212], wird diese in der Regel palliativ zur Behandlung von Tumorschmerzen und krankheitsbedingter Lahmheit eingesetzt [44, 624, 740, 750, 830, 955]. Versuche die Überlebenszeit mittels adjuvanter Immuntherapie [51, 681, 763, 888] oder Genterapie [267] positiv zu beeinflussen, führten nicht zu den erhofften Resultaten und rückten als Behandlungsstrategie in den Hintergrund.

Die Prognose von Hunden mit extraskelettalen Osteosarkomen scheint hinsichtlich ihrer Überlebenszeit und der Metastasierungsrate deutlich schlechter zu sein als diejenige von Tieren mit skelettalen Osteosarkomen [601b, 615, 897, 1166]. Aufgrund der unspezifischen Symp-

tome extraskelettaler Osteosarkome werden betroffene Hunde häufig erst vorgestellt, wenn die Tumorerkrankung bereits weit fortgeschritten und eine chirurgische Therapie schwierig bis unmöglich ist [601b, 615].

Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, beziehen sich auf Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs-, Überlebens- und Todesrate von Hunden mit appendikularen Osteosarkomen. Leider geben nicht alle Autoren an, aus welchen Publikationen sie ihre Aussagen zusammengefasst haben.

Selvarajah und Kollegen (2009) sprachen von einer schlechten Prognose bei Hunden ohne chirurgische Resektion und adjuvante Chemotherapie, die eine mediane **Überlebenszeit** von nur 30-90 Tagen aufwies [114, 1068b, 1095b].

Morello et al. (2010) sowie Bailey et al. (2003) fassten aus mehreren Studien mediane Überlebenszeiten nach alleiniger chirurgischer Resektion von 103-175 Tagen zusammen. Selvarajah et al. (2009) und andere nannten mediane Überlebenszeiten nach Amputation von 20-175 Tagen. Die zusammengefassten medianen Überlebenszeiten nach adjuvanter Chemotherapie lagen bei 104-540 Tagen und nach adjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin bei 130-413 Tagen (Tabelle 2.4.1).

Tabelle 2.4.1: Mediane Überlebenszeit (MST) nach chirurgischer Resektion, Amputation und adjuvanter Chemotherapie für appendikulare Osteosarkome beim Hund

Studie	Therapie	MST (d)	Zusammengefasste Studien
Morello et al. (2010)	chirurgische Resektion	103-175	[57, 114, 737a, 1068b, 1095b, 1123, 1164]
Bailey et al. (2003)	chirurgische Resektion	134-175	[737a, 1068b, 1095b, 1164]
Selvarajah et al (2009)	Amputation	30-120	[114, 1068b, 1095b]
Vail et al. (2002)	Amputation	90-120	keine weiteren Angaben
Visonneau et al. (1999)	Amputation	90-120	[737a, 1164]
Phillips et al. (2009)	Amputation	102-175	[737a, 1068b, 1095b, 1123, 1164]
Liptak et al. (2004b)	Amputation	103-175	[562b, 737a, 1068b, 1095b, 1123, 1164]

Fortsetzung Tabelle 2.4.1: Mediane Überlebenszeit (MST) nach chirurgischer Resektion, Amputation und adjuvanter Chemotherapie für appendikuläre Osteosarkome beim Hund

Studie	Therapie	MST (d)	Zusammengefasste Studien
Liptak et al. (2006)	Amputation	119-168	[36, 57, 58b, 63, 160b, 550, 737a, 1068b, 1123, 1164]
Kent et al. (2004)	Amputation	126-133	[57, 592, 1068b, 1123, 1164]
Bacon et al (2008)	Amputation	134-175	[737a, 1068b, 1095b, 1164]
O'Donoghue et al. (2010)	Amputation	134-175	[33, 160b, 737a, 1068b, 1095b]
Bacon et al (2008)	adjuvante Chemotherapie	104-413	[57, 58b, 63, 592, 699, 1068b, 1123, 1164]
Liptak et al. (2006)	adjuvante Chemotherapie	235-366	[36, 57, 58b, 63, 160b, 550, 737a, 1068b, 1123, 1164]
Lane et al. (2010)	adjuvante Chemotherapie	235-413	[33, 36, 57, 58b, 59, 63, 160b, 161, 550, 592, 922, 1123, 1164]
McMahon et al. (2011)	adjuvante Chemotherapie	240-360	[36, 63, 161, 550, 813, 922]
Rodriguez et al. (2010)	adjuvante Chemotherapie	240-420	[57, 58a, 63, 592, 814, 1068b, 1123, 1164]
Bailey et al. (2003)	adjuvante Chemotherapie	262-413	[57, 58a, 63, 592, 814, 1068b, 1123, 1164]
Chun et al. (2005)	adjuvante Chemotherapie	262-413	[59, 63, 151, 160b, 237, 737a, 1068b, 1123, 1164]
Mullins et al. (2004)	adjuvante Chemotherapie	262-540	[58a, 233, 761, 1123]
Visonneau et al. (1999)	adjuvante Chemotherapie	270	[737a, 1068b, 1123]
Moore et al. (2007)	adjuvante Chemotherapie (Cisplatin)	120-390	[57, 592, 1068b, 1123, 1164]
Chun et al. (2000b)	adjuvante Chemotherapie (Cisplatin)	261-413	[57, 592, 1068b, 1123, 1164]
Kent et al. (2004)	adjuvante Chemotherapie (Cisplatin)	262-413	[57, 592, 1068b, 1123, 1164]

Fortsetzung Tabelle 2.4.1: Mediane Überlebenszeit (MST) nach chirurgischer Resektion, Amputation und adjuvanter Chemotherapie für appendikuläre Osteosarkome beim Hund

Studie	Therapie	MST (d)	Zusammengefasste Studien
Phillips et al. (2009)	adjuvante Chemotherapie (Cisplatin)	262-413	[592, 737a, 1068b, 1123]
Vail et al. (2002)	adjuvante Chemotherapie (Cisplatin)	330	keine weiteren Angaben
Moore et al. (2007)	adjuvante Chemotherapie (Carboplatin)	315	[63, 1192]

(d): Tage

Morello und Kollegen (2010) nannten eine mediane Überlebenszeit nach adjuvanter Chemotherapie und/oder Strahlentherapie von 262-450 Tagen [57, 114, 737a, 1068b, 1095b, 1123, 1164].

Bacon und Kollegen (2008) nannten eine mediane **krankheitsfreie Zeit** nach adjuvanter Chemotherapie aus Cisplatin, Carboplatin oder Doxorubicin von 73-257 Tagen [63, 699, 1123].

Visonneau und Kollegen (1999) gaben eine mediane krankheitsfreie Zeit nach Amputation und Cisplatin-Chemotherapie von 210-225 Tagen an [672, 737a, 1068b, 1123, 1164].

Chun und Kollegen (2000b) beschrieben eine ähnliche mediane krankheitsfreie Zeit nach Amputation und Cisplatin-Chemotherapie von 165-225 Tagen [57, 592, 1068b, 1123, 1164].

O'Donoghue und Kollegen (2010) fassten nach Amputation, in Abhängigkeit des angewandten chemotherapeutischen Protokolls und der Studiengröße, eine mediane krankheitsfreie Zeit von 165-470 Tagen zusammen [33, 160b, 737a, 1068b, 1095b].

Withrow und Kollegen (1991) nannten eine **Rezidivrate** nach gliedmaßenerhaltender Therapie von 20 %.

Withrow und Kollegen (1993) gaben eine Rezidivrate nach gliedmaßenerhaltender Therapie von 30-50 % an [474, 619, 1122, 1206].

Bitetto und Kollegen (1987) fassten für Hunde mit oder ohne Amputation eine 9-monatige **Metastasierungsrate** von 58-85 % zusammen [115, 116, 643].

Withrow und Kollegen (1991) nannten eine 1-jährige Metastasierungsrate nach chirurgischer Resektion von 90 %.

Lascelles et al. (2005), Morello et al. (2010) und Phillips et al. (2009) fassten aus mehreren Studien 1-jährige **Überlebensraten** nach alleiniger chirurgischer Resektion oder Amputation von 10-21 % zusammen. Die zusammengefassten 1- und 2-jährigen Überlebensraten nach adjuvanter Chemotherapie erstreckten sich von 30-63% und von 7-26% (Tabelle 2.4.2).

Tabelle 2.4.2: Überlebensrate (SR) nach chirurgischer Resektion, Amputation und adjuvanter Chemotherapie für appendikulare Osteosarkome beim Hund

Studie	Therapie	SR (%)	Zusammengefasste Studien
Lascelles et al. (2005)	chirurgische Resektion	10 (x) ¹	[57, 58b, 59, 63, 619, 737a, 1068b, 1095b]
Morello et al. (2010)	chirurgische Resektion	11-20 (1) 2-4 (2)	[57, 1095b, 1123, 1164]
Phillips et al. (2009)	Amputation	12-21 (1)	[737a, 1068b, 1095b, 1123, 1164]
Mullins et al. (2004)	adjuvante Chemotherapie	30-50 (1)	[58a, 233, 761, 1123]
Lascelles et al. (2005)	adjuvante Chemotherapie	40-50 (1)	[57, 58b, 59, 63, 619, 737a, 1068b, 1095b]
Morello et al. (2010)	adjuvante Chemotherapie	31-48 (1) 10-26 (2)	[57, 1095b, 1123, 1164]
Kent et al. (2004)	adjuvante Chemotherapie (Cisplatin)	33-62 (1)	[57, 592, 1068b, 1123, 1164]
Moore et al. (2007)	adjuvante Chemotherapie (Cisplatin)	30-63 (1) 7-21 (2)	[57, 592, 1068b, 1123, 1164]
Moore et al. (2007)	adjuvante Chemotherapie (Carboplatin)	35 (1)	[63, 1192]
Chun et al. (2000b)	adjuvante Chemotherapie (Carboplatin)	< 50 (1)	[57, 58b, 63, 1123]

(x)¹: Der Zeitraum, in dem die Überlebensrate bestimmt wurde, in Jahren.

Chun et al. (2000b) sowie Chun et al. (2005) nannten eine 2-jährige **Todesrate** nach Amputation und Chemotherapie von > 80 %, bedingt durch Metastasen, basierend auf den quantitativ prognostischen Daten von sieben [57, 63, 592, 737a, 1068b, 1123, 1164] und neun Studien [59, 63, 151, 160b, 237, 737a, 1068b, 1123, 1164].

McMahon und Kollegen (2011) fassten ebenfalls eine 2-jährige Todesrate nach adjuvanter Chemotherapie aus Cisplatin-, Carboplatin- oder Doxorubicin, bzw. einer diesbezüglichen Kombination von > 80 % zusammen [36, 63, 161, 550, 813, 922].

Als bedeutende Prognoseindikatoren für Osteosarkome beim Hund werden tierartspezifische wie Alter und Gewicht der Tiere [425, 550, 1006, 1095b], tumorspezifische wie Tumorgröße [332, 623, 789b], Tumorlokalisation [33, 789b, 955, 1124], histologischer Tumorgrad [562b, 662], Vorhandensein von Metastasen zum Diagnosezeitpunkt [94, 615], AP-Wert vor Therapiebeginn [277, 562a, 813, 1192] und therapiespezifische wie Art der Tumoresektion (komplett/inkomplett) [425, 601a, 1262] oder Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie [33, 94, 432, 836] diskutiert.

2.4.5.2 Katze

Osteosarkome sind die häufigsten Knochentumoren der Katze und stellen etwa 70-80 % aller primären Knochentumoren dar [652, 952]. Wie beim Hund, wird auch bei der Katze zwischen skelettalen und extraskelettalen Osteosarkomen unterschieden. Extraskelettale Osteosarkome machen etwa 40 % aller Osteosarkome aus [247, 455]. Bevorzugt kommen sie an Impflokalisationsstellen wie Interskapularregion oder Flanke vor, können aber auch in Mammakomplexen auftreten [247, 455, 476, 758, 884]. Vorwiegend erkranken Katzen mit einem Durchschnittsalter von 8-11 Jahren [247, 455, 554, 1179].

Die Einteilung in klinische Tumorstadien erfolgt nach der TNM-Klassifikation der WHO gemäß Owen (1980). Die Einteilung in histologische Tumorgrade spielt bei Osteosarkomen der Katze lediglich eine untergeordnete Rolle und wird kaum durchgeführt.

Die Therapiemethode der Wahl ist die weite chirurgische Resektion [455]. Bei Katzen mit appendikularen Osteosarkomen ist die Prognose nach Amputation recht gut [73, 243a, 455, 554]. Die Wirkung einer Strahlen- oder Chemotherapie ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Diesbezügliche Studien beschränken sich meist auf die Behandlung einzelner Tiere.

Für Katzen mit extraskelettalen und axialen Osteosarkomen wurde eine schlechtere Prognose beschrieben [73, 273, 455, 773, 1115, 1179, 1267] als für Tiere mit appendikularen Osteosarkomen. Heldmann und Kollegen (2000) ermittelten für Katzen mit extraskelettalen Osteosarkomen

eine bessere Prognose als für Tiere mit axialen Osteosarkomen. Im Vergleich zum Hund soll die Prognose von Katzen mit appendikularen Osteosarkomen besser ausfallen [73, 952, 1179]. Dimopoulou und Kollegen (2008) führten dies vor allem auf eine geringere **Metastasierungsrate** von 5-10 % zurück, die sie aus verschiedenen Studien [73, 455, 1179] zusammenfassten. Weitere Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen liegen nicht vor.

Prognoseindikatoren für Osteosarkome der Katze sind bis heute keine bekannt.

2.4.6 Hämatopoetische Neoplasien

2.4.6.1 Hund

Maligne Lymphome sind häufige Tumoren beim Hund [1258]. Sie bedingen 5-24 % aller malignen Tumoren und stellen etwa 83 % aller hämatopoetischen Neoplasien dieser Tierart dar [198, 243b, 256, 999, 1189]. Leukämien machen dagegen lediglich 3-5 % der hämatopoetischen Neoplasien beim Hund aus. Nach dem vorherrschenden Zelltyp und dem klinischen Verlauf wird zwischen der akuten lymphoblastischen und der chronischen lymphatischen Leukämie unterschieden [1129]. Aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation wird bei malignen Lymphomen zwischen multizentrischen, intestinalen, mediastinalen und kutanen malignen Lymphomen unterschieden [1012]. Am häufigsten erkranken Hunde an der multizentrischen Form (80-85 %), die durch eine generalisierte Schwellung peripherer Lymphknoten gekennzeichnet ist [1012, 1152]. Aufgrund ihres Immunphänotyps werden maligne Lymphome in B- und T-Zell-Lymphome eingeteilt. Etwa 20-30 % aller malignen Lymphome sind T-Zell-Lymphome, die verglichen mit B-Zell-Lymphomen mit signifikant kürzeren Remissions- und Überlebenszeiten einhergehen [50, 243b, 256, 567, 668, 1142b, 1186, 1189, 1193, 1245].

An malignen Lymphomen erkranken vornehmlich mittelalte Hunde, im Median im Alter von 6,5-7 Jahren [14, 76, 811, 1207, 1248]. In seltenen Fällen sind Tiere betroffen, die jünger sind als ein Jahr [264, 1233]. Maligne Lymphome können bei allen Rassen auftreten. Gehäuft werden sie beim Deutschen Schäferhund, Boxer, Basset Hound, Bernhardiner, Bulldogge, Airedale und Scotch Terrier [518, 999, 1258] beschrieben.

Die Einteilung in klinische Tumorstadien maligner Lymphome beim Hund erfolgt nach den Angaben der WHO gemäß Owen (1980). Zur histologischen Klassifizierung und zur Einteilung in histologische Tumorgrade liegen verschiedene Klassifizierungsschemata vor, die vom Menschen auf den Hund übertragen wurden. Zu den bekanntesten zählen Rappaport-Klassifikation [957], Lukes-Collins-Klassifikation [666], Kiel-Klassifikation [636, 637] und Working Formulation des National Cancer Instituts 1982 [22]. Die meisten Hunde werden mit malignen Lymphomen hohen Malignitätsgrades vorgestellt [264, 895, 895, 1142b, 1144].

Die vorherrschende Therapieform für maligne Lymphome beim Hund ist die Chemotherapie in Form einer Kombinationschemotherapie. In mehreren Studien [160a, 362, 549, 935, 943, 971, 1072, 1090, 1116, 1144, 1190, 1241] wurde nachgewiesen, dass mit Kombinationsprotokollen basierend auf Doxorubicin die längsten Überlebenszeiten, Remissionsdauer und höchsten Remissionsraten erzielt werden. So fassten Hosoya und Kollegen (2007) aus zahlreichen Studien

eine kürzere mediane Remissionsdauer nach COP-Chemotherapie von 99-180 Tagen und eine fast doppelt so lange medianen Remissionsdauer nach CHOP-Chemotherapie von 150-327 Tagen zusammen (COP: Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid, Vincristin (**Oncovin**[®]) und Prednison/Prednisolon; CHOP: Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid, **Hydroxydaunorubicin** (Doxorubicin), Vincristin (**Oncovin**[®]) und Prednison/Prednisolon). Eine Lymphomtherapie beim Hund erfolgt heutzutage meist in Form einer Kombinationschemotherapie aus CHOP oder aus daran angelehnten Therapieprotokollen, welche mit L-Asparaginase, Lomustin, Mitoxantron oder Methotrexat [50, 119, 443, 540, 695, 786, 970, 1076b] erweitert werden. Therapieprotokolle mit L-Asparaginase (L), scheinen sich besonders gut zu bewähren. Mehrere Autoren [327, 1248, 1279] fassten nach L-CHOP-Chemotherapie noch längere mediane Remissionsraten von insgesamt 228-390 Tagen zusammen als nach CHOP-Chemotherapie und nannten ebenfalls gute Remissionsraten von 65-89 %. Inwieweit eine Erhaltungskemotherapie von prognostischem Vorteil ist, konnte bis heute nicht eindeutig bestimmt werden, da Studien diesbezüglich verschiedene Ergebnisse hervorbrachten. Als Zweit- oder Rescue-Therapie nach Rezidiv, bei resistenten malignen Lymphomen oder bei schon sehr weit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf kommen Therapien aus einem oder zwei Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Dactinomycin, Dacarbacin, Mitoxantron, L-Asparaginase, Lomustin, Temozolomid oder Prednison [235, 328, 665, 669, 810, 844, 869b, 1020, 1204] zum Einsatz. Quantitativ prognostische Daten von Studien, in denen die Chemotherapie mit anderen Therapiemethoden wie chirurgischer Resektion, Strahlentherapie, Hyperthermie, Immuntherapie oder autologer Knochenmarktransplantation kombiniert wurde [31, 120, 199, 349, 412, 443, 523, 894], sind selten. Da ihre Resultate im Vergleich zur Kombinationschemotherapie gar nicht oder nur in einzelnen Fällen besser ausfielen, rückten sie als Therapiemöglichkeit in den Hintergrund.

Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, beziehen sich größtenteils auf Überlebenszeit, Remissionsdauer und Remissionsrate nach Kombinationschemotherapie von Hunden mit multizentrischen malignen Lymphomen sowie auf Prognoseindikatoren (Immunphänotyp, klinisches Substadium). Leider geben nicht alle Autoren an, aus welchen Publikationen sie ihre Aussagen zusammengefasst haben.

Sauerbrey und Kollegen (2007) ermittelten nach Monotherapie bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin oder Mitoxantron eine mediane **Überlebenszeit** von 52-230 Tagen [810, 819, 866a, 935, 1104].

Lori und Kollegen (2010) beschrieben nach Monotherapie mit Doxorubicin eine etwas längere mediane Überlebenszeit von 171-270 Tagen.

Dobson (2004) fasste nach Kombinationschemotherapie die größte Anzahl an Studien zusammen und nannte eine mediane Überlebenszeit von 180-450 Tagen [147, 186b, 254, 414, 549, 676, 694, 935]. Die Angaben anderer Autoren zu entsprechenden medianen Überlebenszeiten [362, 523, 1106, 1275] lagen näher beieinander, fielen aber meist kürzer aus (Tabelle 2.4.3).

Tabelle 2.4.3: Mediane Überlebenszeit (MST) nach Kombinationschemotherapie für maligne Lymphome beim Hund

Studie	MST (d)	Zusammengefasste Studien
Dobson (2004)	180-450	[147, 186b, 254, 414, 549, 676, 694, 935]
Jeglum et al. (1988)	180-300	[186b, 519, 676, 694]
Garrett et al. (2002)	182-357	[46, 97, 160a, 811, 844, 923, 1190]
Yamazaki et al. (2010)	210-450	[491, 963, 1072, 1076b]
Starrak et al. (1997)	250-300	[441, 1000, 1142a]

(d): Tage

Lurie und Kollegen (2009) fassten eine mediane Überlebenszeit nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie von 384-560 Tagen zusammen [412, 963, 1248].

Simon und Kollegen (2008b) fassten nach Monotherapie mit Doxorubicin eine mediane **Remissionsdauer** von etwa 210 Tagen zusammen [147, 843, 935].

Rassnick und Kollegen (2002) fassten aus zahlreichen Studien [46, 97, 147, 160a, 549, 923, 943, 1116, 1279] eine mediane Remissionsdauer nach Kombinationschemotherapie von 120-420 Tagen zusammen. Die entsprechenden Angaben anderer Autoren [14, 669, 1282] lagen näher beieinander und fielen kürzer aus (Tabelle 2.4.4).

Tabelle 2.4.4: Mediane Remissionsdauer (MRD) nach Kombinationschemotherapie für maligne Lymphome beim Hund

Studie	MRD (d)	Zusammengefasste Studien
Rassnick et al. (2002)	120-420	[46, 97, 147, 160a, 549, 923, 943, 1116, 1279]
Alvarez et al. (2006)	120-270	[46, 97, 147, 160a, 549, 844, 923, 943, 1116, 1279]
Zenker et al. (2010)	140-385	[160a, 362, 670, 811, 923, 1075a, 1279]
Lurie et al. (2009)	219-360	[844, 963, 1116, 1279]

(d): Tage

Lurie und Kollegen (2009) fassten eine mediane Remissionsdauer nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie von 209-455 Tagen zusammen [412, 963, 1248].

Sauerbrey und Kollegen (2007) fassten nach Monotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin oder Mitoxantron eine **Remissionsrate** von 25-76 % zusammen [810, 819, 866a, 935, 1104].

Simon und Kollegen (2008b) fassten nach Monotherapie mit Doxorubicin eine Remissionsrate von 59-85 % zusammen [147, 843, 935].

Beaver et al. (2010) beschrieben eine fast identische Remissionsrate von 59-81 % [147, 843, 935, 1186].

Garrett und Kollegen (2002) fassten eine Remissionsrate nach Kombinationschemotherapie von 65-90 % zusammen [46, 97, 160a, 811, 844, 923, 1190]. Die Angaben anderer Autoren zu entsprechenden Remissionsraten und totalen Remissionen [14, 160a, 253, 362, 961, 1031, 1106] lagen in einem ähnlichen Bereich (Tabelle 2.4.5).

Tabelle 2.4.5: Remissionsrate (RMR) und totale Remission (CR) nach Kombinationschemotherapie für maligne Lymphome beim Hund

Studie	RMR (%)	Zusammengefasste Studien
Garrett et al. (2002)	65-90	[46, 97, 160a, 811, 844, 923, 1190]
Sato et al. (2011)	69-95	[147, 362, 811]
Dobson (2004)	75-90	[147, 186b, 254, 414, 549, 676, 694, 935]
Rassnick et al. (2002)	> 80	[46, 97, 147, 160a, 549, 923, 943, 1116, 1279]
Studie	CR (%)	Zusammengefasste Studien
Alvarez et al. (2006)	70-90	[46, 97, 147, 160a, 549, 844, 923, 943, 1116, 1279]
Starrak et al. (1997)	75-90	[441, 1000, 1142a]
Chun et al. (2000a)	≥ 90	[147, 414, 549, 935, 943, 1116, 1144, 1190]

Lurie und Kollegen (2009) bemerkten, dass durch eine Veränderung der Standard-CHOP-Therapieprotokolle bezüglich der Chemotherapeutika und/oder der verabreichten Dosen in verschiedenen Studien [97, 160a, 540, 821, 884] keine klinisch relevante Verbesserung der ersten Remissionsdauer (168-270 Tagen) und der ersten Remissionsrate (70-88 %) mehr erzielt werden konnte.

Fast alle therapierten Hunde erleiden ein Rezidiv und sterben aufgrund des fortschreitenden Krankheitsverlaufs [41, 843, 1031]. Die zweite Remissionsdauer und Remissionsrate von Hunden mit Rezidiven fallen nach Zweittherapie im Allgemeinen kürzer und geringer aus als nach Ersttherapie [1031].

Rassnick et al. (2002), Bannink et al. (2008) sowie Griessmayr et al. (2009) fassten für Hunde mit rezidierten malignen Lymphomen eine **zweite mediane Remissionsdauer** nach Chemotherapie von je 30-150 Tagen zusammen. Diese identischen Aussagen basieren auf den quantitativ prognostischen Daten von vier [424, 665, 810, 1204], dreizehn [14, 137, 235, 424, 486, 611, 622, 629, 665, 807a, 807b, 961, 1019] und acht Studien [14, 137, 327, 424, 665, 810, 961, 1204].

Alvarez und Kollegen (2006) nannten eine zweite mediane Remissionsdauer nach Chemotherapie von lediglich 45-86 Tagen [424, 665, 810, 961, 1204].

Bannink und Kollegen (2008) sprachen von einer zweiten totalen medianen Remissionsdauer nach Chemotherapie von 63-129 Tagen [14, 137, 235, 629, 961, 1019, 1204].

Alvarez und Kollegen (2006) fassten für Hunde mit rezidierten malignen Lymphomen eine **zweite Remissionsrate** nach Chemotherapie von 28-65 % zusammen [137, 424, 665, 810, 961, 1204]. Die Angaben anderer Autoren zu entsprechenden zweiten Remissionsraten stiegen sogar auf 87 %. Angaben zur zweiten totalen Remission, die von verschiedenen Autoren zusammengefasst wurden, erstreckten sich von 7-63 % (Tabelle 2.4.6).

Tabelle 2.4.6: Zweite Remissionsrate (RMR) und zweite totale Remission (CR) nach Chemotherapie für maligne Lymphome beim Hund nach Rezidiv

Studie	RMR (%)	Zusammengefasste Studien
Alvarez et al. (2006)	28-65	[137, 424, 665, 810, 961, 1204]
Rassnick et al. (2002)	30-50	[424, 665, 810, 1204]
Griessmayr et al. (2009)	30-72	[14, 137, 327, 424, 665, 810, 961, 1204]
Bannink et al. (2008)	33-87	[14, 137, 235, 629, 961, 1019, 1204]
Studie	CR (%)	Zusammengefasste Studien
Alvarez et al. (2006)	7-33	[137, 424, 810, 961, 1204]
Madewell (1999)	10-40	keine genaueren Angaben
Bannink et al. (2008)	31-63	[14, 137, 235, 629, 961, 1019, 1204]

Als bedeutende negative **Prognoseindikatoren** werden für maligne Lymphome beim Hund der T-Zell-Immunphänotyp, ein höheres klinisches Tumorstadium und das klinische Substadium b beschrieben [50, 50, 119, 186b, 253, 970]. (Anmerkung: Die klinischen Tumorstadien können weiter unterteilt werden in Substadium a (ohne klinische oder systemische Symptomatik) und in Substadium b (mit klinischer oder systemischer Symptomatik).)

Brodsky und Kollegen (2009) nannten für Hunde mit **T-Zell-Lymphomen** kurze Überlebenszeiten von 90-111 Tagen. Des Weiteren überlebten Hunde mit T-Zell-Lymphomen nach CHOP-Chemotherapie im Median nicht einmal halb so lang wie Hunde mit B-Zell-Lymphomen (120-165 Tage versus 330-390 Tage). Diese Aussagen basierten auf den quantitativ prognostischen Daten zahlreicher Studien [362, 399, 998, 1001, 1009, 1106, 1142b, 1190, 1235]. Die mediane Remissionsdauer von Hunden mit T-Zell-Lymphomen betrug lediglich 51-150 Tage und stieg bei Hunden mit B-Zell-Lymphomen auf 150-330 Tage an [160a, 1009, 1190].

Brodsky und Kollegen (2009) fassten aus mehreren Studien [383, 1190, 1248] für Hunde, deren maligne Lymphome als **klinisches Substadium b** klassifiziert wurden, eine mediane Überlebenszeit von gerade mal 44-137 Tagen und eine ähnlich lange mediane Remissionsdauer von 37-165 Tagen zusammen.

Als weitere potentielle Prognoseindikatoren werden eine Hyperkalzämie vor Therapiebeginn, eine dauerhafte Kortikosteroid-Therapie, ein hoher mitotischer Index sowie ein hoher Ag-NOR-Wert [197, 253, 566, 623, 1009, 1032, 1189] diskutiert.

2.4.6.2 Katze

Maligne Lymphome sind die häufigsten Tumoren der Katze. Sie stellen ein Drittel aller feline Tumoren dar und machen etwa 90 % aller hämatopoetischen Neoplasien dieser Tierart aus [264, 265, 827]. Zwei Haupttypen maligner Lymphome der Katze sind bekannt: Die einen sind virusassoziiert, bedingt durch das Feline Leukämievirus (FeLV), die anderen sind nicht-viralen Ursprungs [434]. Durch die Entwicklung sicherer Diagnose- und damit auch Prophylaxemöglichkeiten sowie einer FeLV-Impfung wurden virusassoziierte maligne Lymphome in den Hintergrund gedrängt, so dass heute maligne Lymphome nicht viralen Ursprungs vorherrschen. Aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation wird, wie beim Hund, zwischen multizentrischen, intestinalen, mediastinalen und extranodalen malignen Lymphomen und einigen Sonderformen unterschieden [298b, 433a, 802]. Zu Letzteren zählen vor allem nasale, zervikale, renale und kutane maligne Lymphome. Wurden in älteren Studien vermehrt mediastinale und multizentrische maligne Lymphome beschrieben, sind es heute vor allem intestinale maligne Lymphome [298b, 522, 663, 1076a].

Einerseits treten maligne Lymphome bei jungen Katzen im Alter von 1-4 Jahren auf, andererseits sind ältere Tiere von 10-12 Jahren betroffen. Jüngere Katzen sind häufig FeLV-positiv und leiden vorwiegend an mediastinalen malignen Lymphomen. Ältere Tiere sind meist FeLV-negativ und leiden vermehrt an intestinalen malignen Lymphomen [189, 413, 710, 1076a, 1146, 1191b]. Ein gehäuftes Vorkommen maligner Lymphome (mediastinal) wurde bei Siamkatzen und deren Mischlinge beschrieben [188, 351, 663, 710].

Die Einteilung in klinische Tumorstadien maligner Lymphome der Katze erfolgt nach den Angaben der WHO gemäß Owen (1980). Zur histologischen Klassifizierung und zur Einteilung in histologische Tumorgrade wird meist die Working Formulation des National Cancer Instituts gemäß Rosenberg und Kollegen (1982) herangezogen. Nach dieser werden etwa

90 % der feline malignen Lymphome als mittel- bis hochgradig maligne klassifiziert [352, 487, 1191b, 1198].

Die vorherrschende Therapieform für maligne Lymphome der Katze ist die Chemotherapie in Form einer Kombinationschemotherapie. Wie beim Hund, für den in mehreren Studien nachgewiesen wurde [160a, 362, 549, 935, 943, 971, 1072, 1090, 1116, 1144, 1190, 1241], dass mit Kombinationsprotokollen basierend auf Doxorubicin die längsten Überlebenszeiten, Remissionsdauern und höchsten Remissionsraten erzielt werden, wurde ein derartiger Behandlungsvorteil auch für die Katze nachgewiesen [738, 809, 1191b, 1285]. Kristal und Kollegen (2001) fassten, aus verschiedenen Studien [186a, 702, 809], nach COP-Chemotherapie eine mediane totale Remissionsdauer von 83, 150 und 213 Tagen zusammen. Nach Kombinationschemotherapie mit Doxorubicin nannten sie, aus verschiedenen Studien [738, 1191b, 1285], eine verbesserte mediane totale Remissionsdauer von 150, 273 und 280 Tagen. Nach COP-Chemotherapie in Kombination mit Methotrexat, L-Asparaginase, Cytosinarabinosid oder Idarubicin erstreckte sich die mediane totale Remissionsdauer von 83-213 Tage [433a, 522, 803, 804, 808]. Ähnliches war auch für die totale Remission ersichtlich. Diese betragen nach COP-Chemotherapie 32 %, 47 % und 79 % [186a, 702, 809]. Nach Kombinationschemotherapie mit Doxorubicin verbesserten sich die totalen Remissionen auf 38 %, 60 % und 67 % [738, 1191b, 1285]. Nach COP-Chemotherapie in Kombination mit Methotrexat, L-Asparaginase, Cytosinarabinosid oder Idarubicin erstreckten sich die totalen Remissionen von 32-79 % [433a, 522, 803, 804, 808]. Obwohl maligne Lymphome strahlensensitiv sind, liegen bisher nur wenige Studien größerer Untersuchungsgruppen [103, 281, 429, 896, 1067, 1251] bezüglich einer Kombinationstherapie aus Chemo- und Strahlentherapie oder alleiniger Strahlentherapie vor. Studien, in denen die Katzen mit chirurgischer Resektion oder einer Immuntherapie behandelt wurden [286, 438, 527, 653a, 653b, 1079, 1084], liegen ebenfalls nur vereinzelt vor. Da ihre Resultate im Vergleich zur Kombinationschemotherapie gar nicht oder nur in einzelnen Fällen besser ausfielen, rückten sie als Therapiemöglichkeit in den Hintergrund.

Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, bezogen sich auf Überlebenszeit, Remissionsdauer und Remissionsrate von Katzen nach Kombinationschemotherapie.

Malik und Kollegen (2001) fassten für Katzen mit malignen Lymphomen nach Kombinationschemotherapie eine mediane **Überlebenszeit** von 50-281 Tagen zusammen [186a, 281, 522, 613, 702, 738, 803, 804, 809, 959a, 1095a, 1191b, 1285].

Day und Kollegen (2004) nannten für Katzen mit nasalen Lymphomen eine mediane Überlebenszeit nach Chemotherapie von 98-358 Tagen [459, 574, 1146].

Williams und Kollegen (2010) fassten eine **Remissionsdauer** nach Kombinationschemotherapie von 180-300 Tagen zusammen [186a, 329, 351, 522, 598, 709, 804, 903, 1146, 1191b, 1285].

Simon und Kollegen (2008a) nannten für Katzen, bei denen nach Kombinationschemotherapie eine totale Remission eingetreten war, eine totale mediane Remissionsdauer von 112-281 Tagen [186a, 522, 709, 809, 1146, 1191b].

Williams und Kollegen (2010) fassten eine **Remissionsrate** nach Kombinationschemotherapie von 30-65 % zusammen [186a, 329, 351, 522, 598, 709, 804, 903, 1146, 1191b, 1285].

Parshley und Kollegen (2011) nannten eine Remissionsrate nach Kombinationschemotherapie von 50-75 % [329, 413, 563, 598, 644, 781, 809, 1076a, 1146, 1191b, 1285].

Malik und Kollegen (2001) gaben eine **totale Remission** nach Kombinationschemotherapie von 50-87 % an [186a, 281, 522, 613, 702, 738, 803, 804, 809, 959a, 1095a, 1191b, 1285].

Simon und Kollegen (2008a) nannten eine totale Remission nach COP-Chemotherapie von 47-79 % [186a, 809, 1146, 1191b] und gaben für andere Kombinationschemotherapien eine totale Remission von 17-80 % [522, 645, 709, 781] an.

Als potentielle Prognoseindikatoren für maligne Lymphome der Katze werden FeLV-Status, klinisches Tumorstadium, Rasse, anatomische Tumorlokalisation, Dauer der Krankheitsanzeichen vor Diagnosestellung und Art der Remission nach Chemotherapie [186a, 281, 522, 613, 645, 702, 803, 959a, 1146, 1191b, 1285] diskutiert.

2.4.7 Mastzelltumor

2.4.7.1 Hund

Mastzelltumoren kommen beim Hund häufig vor [656, 689, 787]. Sie befallen vor allem die Haut gelegentlich auch viszerale Organe wie Leber, Milz und Magendarmtrakt oder führen in seltenen Fällen zu einer systemischen Mastzell-Leukose [255, 689, 755, 787, 1132]. Viszerale Mastzelltumoren sind aufgrund ihrer unspezifischen klinischen Krankheitsanzeichen schwer zu diagnostizieren und das schnelle Fortschreiten der Erkrankung führt meist zu einer Überlebenszeit von nur wenigen Monaten [1132]. Die Prognose von Hunden mit viszeralen und systemischen Mastzelltumoren gilt als schlecht bis sehr schlecht [193, 837, 874, 891, 1132, 1180]. Kutane Mastzelltumoren machen beim Hund etwa 7-21 % aller Hauttumoren [88a, 111b, 167, 172, 255, 265, 319, 689, 692, 698, 944, 1003, 1185, 1270] und 11-27 % aller malignen Hauttumoren aus [690, 874, 1133, 1147]. Sie treten beim Hund in der Regel als solitäre Tumoren auf, die jedoch bei 5-31 % der betroffenen Tiere auch multipel vorkommen können [172, 408, 493, 635, 837, 841b, 850, 907, 1055, 1057, 1074, 1133, 1147, 1229]. Fünfzig bis sechzig Prozent der kutanen Mastzelltumoren sind am Rumpf lokalisiert, 25-40 % an den Gliedmaßen und um die 10 % im Kopf- und Halsbereich [45, 84, 690, 850, 1003, 1066, 1147]. Weniger häufig betroffen sind Skrotum, Perineum, Rücken und Schwanz der Tiere [386a]. Mastzelltumoren können sich sowohl benigne als auch hoch maligne verhalten [84, 899b, 1280]. Sie metastasieren vor allem in regionale Lymphknoten, Leber und/oder Milz [88a].

Hunde erkranken meist in einem Durchschnittsalter von 7,5-11 Jahren [899b, 1074, 1231]. Eine hohe Prävalenz kutaner Mastzelltumoren wurde bei jungen Hunden der Rasse Boxer und Mops beobachtet [38, 55, 84, 767]. Dabei handelt es sich vor allem um gut differenzierte Mastzelltumoren mit guter Prognose [55, 84, 88a]. Beim chinesischen Faltenhund (Shar Pei) und beim Labrador dagegen scheinen sich Mastzelltumoren aggressiver als in anderen Rassen zu verhalten [772, 841b].

Die Einteilung in klinische Tumorstadien (I-IV) erfolgt nach den Angaben der WHO für Mastzelltumoren gemäß Owen (1980). Allerdings mehren sich die Stimmen, die Einteilung multipler Mastzelltumoren ins III. klinische Tumorstadium zu überdenken, da in mehreren Studien kein prognostischer Unterschied zwischen Tieren mit solitären und multiplen Tumoren nachgewiesen werden konnte [209, 745, 907, 1150]. Zur Einteilung kaniner Mastzelltumoren in histologische Tumorgrade liegen verschiedene Klassifizierungsschemata wie das von Hottendorf und Nielsen (1967), das von Bostock (1973) und das von Patnaik und Kollegen

(1984b) vor. Das Verhalten von Mastzelltumoren II. Grades kann mithilfe dieser Klassifizierungsschemata jedoch nicht zufriedenstellend vorhergesagt werden [1035, 1231]. Aus diesem Grund wurde in verschiedenen Studien versucht [2, 848, 1035, 1058, 1074, 1221], die prognostischen Vorhersagen mittels weiterer Prognoseindikatoren wie dem Ki-67-, dem PCNA- oder dem AGNOR-Wert zu präzisieren. Des Weiteren schlugen Kiupel und Kollegen (2004, 2011) die Umstellung von einem dreistufigen auf ein zweistufiges Klassifizierungsschema vor, indem nur noch zwischen Mastzelltumoren mit einem geringen oder hohen Malignitätsgrad unterschieden wird.

Die vorherrschende Therapieform bei Mastzelltumoren aller histologischen Tumorgrade ist die weite chirurgische Resektion. Sie sollte mit einem Sicherheitsabstand von 2-3 cm um den Tumor ins gesunde Gewebe hinein oder inklusive der nächsten Faszie erfolgen [350, 353, 656, 787, 1077, 1147]. Bei Tumoren höherer Grade, inkomplett resezierten Tumoren oder bestehenden Metastasen wird eine adjuvante Strahlentherapie, Chemotherapie oder beides empfohlen [135, 140, 209, 1149, 1150, 1151]. Therapieversuche mit Tyrosinkinase-Inhibitoren [508, 631, 658, 715b], Glukokortikoiden [745, 1132], destilliertem oder isotonischem Wasser (Ringer-Laktat-Lösung) [107, 403], Hyperthermie [240] oder Immuntherapie [468] wurden nur vereinzelt durchgeführt und führten zu einigen Teilerfolgen.

Eine gute Prognose wurde für Hunde mit langsam wachsenden Mastzelltumoren [84], mit vollständig resezierten Tumoren II. Grades [1057, 1229] und mit Tumoren I. und II. Grades nach adjuvanter Strahlentherapie [152, 606, 872, 1180] beschrieben. Als ungünstig gilt die Prognose bei metastasierten und sich progressiv ausbreitenden Mastzelltumoren [135, 392, 656, 656, 787, 990] sowie bei ulzerierten Tumoren mit entzündlicher Rötung und Juckreiz [837, 1150]. Eine schlechte Prognose haben Hunde mit Tumoren III. Grades [86, 152, 378, 606, 872, 1180]. Schwierig gestaltet sich, die Prognose von Tieren mit Mastzelltumoren II. Grades festzulegen, welche sich wie Tumoren I. oder III. Grades verhalten können [2, 84, 92, 1057, 1229]. In zahlreichen Büchern und Reviews steht, dass die Prognose von Hunden mit Mastzelltumoren bestimmter Regionen wie Mundhöhle, Muskulatur, Nagelbett, Präputial-, Perineal- oder Inguinalregion und Mastzelltumoren mukokutaner Übergänge schlechter sei als die Prognose von Tieren mit Mastzelltumoren anderer Lokalisationen [179, 375, 392, 690, 755, 872, 959b, 1133, 1147, 1150]. Allerdings häufen sich immer mehr Studien, in denen sich diese Aussagen nicht bestätigen [135, 569, 606, 1058, 1066].

Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zu-

sammengefasst wurden, beziehen sich auf Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Heilungs-, Todesrate und Prognoseindikatoren (histologischer Tumorgrad).

Welle und Kollegen (2008) fassten eine mediane **Überlebenszeit** nach chirurgischer Resektion um die 105 Tage und nach adjuvanter Strahlentherapie um die 600 Tage zusammen [418, 840, 899b, 1074].

Hahn und Kollegen (2004) nannten eine mediane **krankheitsfreie Zeit** nach adjuvanter Strahlentherapie von etwa 1800 Tagen [7, 152, 347, 606, 1180].

Thamm und Kollegen (2006) fassten eine **Remissionsrate** nach Chemotherapie von 7-78 % zusammen [280, 373, 745, 746, 959b, 1148].

Powers und Kollegen (1995) sowie Spugnini und Kollegen (2011b) sprachen von einer Remissionsrate nach adjuvanter Chemotherapie von 28-53 %, zusammengefasst aus fünf [373, 745, 746, 959b, 1150] und drei Studien [606, 767, 1149, 1150].

Baker-Gabb und Kollegen (2003) fassten unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine **Rezidivrate** von 29-53 % zusammen [84, 402, 403, 690].

Poirier und Kollegen (2006b) nannten unabhängig von der angewandten Therapiemethode und Zeit eine „lokale Rezidivrate“ von 6-50 % [9, 84, 767, 840, 899b].

Spugnini und Kollegen (2011b) gaben eine Rezidivrate nach chirurgischer Resektion von 22-54 % an [767, 1058, 1149].

Welle und Kollegen (2008) beschrieben eine „lokale Rezidivrate“ nach chirurgischer Resektion von 5-23 % [1057, 1058, 1229] und gaben die Bildung neuer Tumoren mit bis zu 44 % an [152, 350, 837, 931b, 1058].

Fulcher und Kollegen (2006) sprachen davon, dass 0-50 % der Hunde nach chirurgischer Resektion „lokale Rezidive“ ausbildeten [84, 690, 1077, 1229] und 11-38 % der Tiere „entferntere Rezidive“ oder neue Tumoren [767, 1057, 1077, 1229].

Hosoya und Kollegen (2009) nannten eine Rezidivrate nach inkompletter Tumorresektion und adjuvanter Strahlentherapie von 5-20 % [7, 347, 606, 931b, 1180].

Pelt und Kollegen (1986) fassten eine 1-jährige **Heilungsrate** nach Strahlentherapie von 48-77 % zusammen [689, 1133, 1169].

Thamm und Kollegen (1999) nannten eine 1- bis 2-jährige Heilungsrate nach adjuvanter Strahlentherapie von 85-95 % [7, 347, 606].

Poirier und Kollegen (2006b) gaben eine **Todesrate** von 5-56 % an [7, 84, 92, 899b, 1057, 1180].

Für Mastzelltumoren beim Hund wurden zahlreiche **Prognoseindikatoren** untersucht. Zu den tierartsspezifischen zählten Rasse, Alter und Geschlecht der Hunde [38, 55, 88a, 135, 209, 373, 569, 767, 841b, 899b]. Zu den tumorspezifischen zählten Anzahl der Tumoren, Tumorgöße, klinisches Tumorstadium, Tumorlokalisation, histologischer Tumorgrad, Auftreten von Rezidiven und Metastasen, Wachstumsrate, mitotischer Index, Ki-67-, PCNA- oder AGNOR-Wert sowie Vorkommen von c-Kit-Mutationen im Tumorgewebe [2, 84, 92, 135, 373, 392, 418, 512a, 569, 690, 837, 849, 892, 941a, 942, 1035, 1074, 1133, 1149, 1150, 1151, 1219, 1220a, 1221]. Zu den therapie-spezifischen Prognoseindikatoren zählten die Art der Tumorresektion (komplett/inkomplett) [38, 135, 378, 837, 892, 899b].

Welle und Kollegen (2008) nannten für Hunde mit klinisch sichtbaren Mastzelltumoren nach Strahlentherapie eine 1-jährige Heilungsrate von 44-78 % [9, 257, 1180]. Für inkomplett resezierte Tumoren II. Grades jeglicher Lokalisationen nach adjuvanter Strahlentherapie gaben sie eine 1- bis 2-jährige Heilungsrate von 81-95 % an [7, 347, 606, 931b, 1180].

Für die meisten der oben erwähnten Prognoseindikatoren ist bis heute nicht bekannt, wie stark sie die Prognose von Hunden mit Mastzelltumoren beeinflussen. Nur beim **histologischen Tumorgrad** ist man sich sicher, dass er beim Hund einen der aussagekräftigsten Prognoseindikatoren darstellt [2, 84, 378, 494, 512b, 690, 899b, 1074].

Romansik und Kollegen (2007) berichteten von Langzeitüberlebenden mit Mastzelltumoren I. Grades und nannten für Hunde mit Tumoren III. Grades eine mediane Überlebenszeit von lediglich 180 Tagen [84, 656, 692, 899b, 1074, 1147].

Simpson und Kollegen (2004) gaben an, dass Hunden mit Mastzelltumoren III. Grades trotz kompletter Tumorresektion aufgrund von systemischer Tumorausbreitung innerhalb von 180 Tagen starben [84, 690, 899b, 1147].

Preziosi und Kollegen (2007) nannten für Hunde mit Mastzelltumoren eine „lokale Rezidivrate“ nach chirurgischer Resektion von 10-50 % [84], die für Tiere mit Mastzelltumoren II. Grades auf bis zu 50 % anstieg [7, 690, 690].

Stanclift und Kollegen (2008) gaben für Hunde mit Mastzelltumoren II. Grades eine Rezidiv- und Metastasierungsrate nach chirurgischer Resektion von 16-54 % [767, 1057, 1058, 1229] und eine „lokale Rezidivrate“ von 5-26 % an [767, 1057, 1058, 1229].

Welle und Kollegen (2008) beschrieben für Hunde mit Mastzelltumoren I. Grades eine Metastasierungsrate von < 10 % und für Tiere mit Tumoren III. Grades eine Metastasierungsrate von 55-96 % [84, 494, 635, 1148].

Hume und Kollegen (2011) nannten für Hunde mit Mastzelltumoren III. Grades unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine Metastasierungsrate von 25-96 % [84, 493, 899b, 1149].

2.4.7.2 Katze

Mastzelltumoren der Katze sind selten und machen etwa 1-9 % aller Tumoren dieser Tierart aus [1232]. Sie befallen die Haut und/oder die viszerale Organe oder führen in seltenen Fällen zu einer systemischen Mastzell-Leukose. Viszerale Mastzelltumoren machen etwa die Hälfte aller feline Mastzelltumoren aus und befallen vor allem die Milz und den Darmtrakt [310, 1185]. Im Gegensatz zu kutanen Mastzelltumoren neigen viszerale Tumoren zu infiltrativem Wachstum und der Bildung von Metastasen in umliegende und/oder entferntere Organe, wie Lymphknoten, Leber, Lunge oder Knochenmark [12, 110, 145, 497, 902, 1079]. Kutane Mastzelltumoren stellen die zweit- bis vierthäufigste Tumorart der Katze dar und machen 2-21 % aller Hauttumoren aus [88a, 287, 488, 530, 690, 693, 775, 1054, 1114]. Meist sind sie am Kopf- und Halsbereich, seltener am Rumpf oder den Gliedmaßen lokalisiert [128, 361, 488, 693, 697b, 775, 832, 1054, 1147, 1271]. Scott (1980) beschrieb kutane Mastzelltumoren der Katze als hochmaligne und schnell in benachbarte Lymphknoten und innere Organe metastasierende Tumoren. In zahlreichen anderen Studien wurde ihnen ein eher benignes Verhalten ohne Metastasierung in lokale Lymphknoten oder innere Organe zugeschrieben [128, 361, 488, 525, 639, 650, 799, 801, 1147, 1271].

Das Alter der betroffenen Katzen liegt im Durchschnitt bei 7-11 Jahren [408, 775, 847]. Eine Prädisposition für kutane Mastzelltumoren wurde bei Siamkatzen beobachtet [533, 692, 697b, 775]. Für ältere männliche Tiere wurde in einigen Studien ebenfalls eine Prädisposition beschrieben [128, 361, 690, 825], die in anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden konnte [386a, 488, 775, 799, 1054, 1244].

Die Einteilung in klinische Tumorstadien I-IV erfolgt nach den Angaben der WHO gemäß Owen (1980). Zur Einteilung in histologische Tumorgrade liegt für Mastzelltumoren der Katze kein eigenes Klassifizierungsschema vor. Daher wurde in verschiedenen Studien versucht [128, 525, 639, 799], das Klassifizierungsschema für Hunde von Patnaik und Kollegen (1984b) auf kutane Mastzelltumoren der Katze zu übertragen. Da der histologische Tumorgrad nicht

mit der Prognose korrelierte [128, 525, 799], spielt die histologische Einteilung in Tumorgade bei Mastzelltumoren der Katze nur eine untergeordnete Rolle. Wilcock und Kollegen (1986) unterschieden zwischen zwei häufig auftretenden histologischen Tumortypen von Mastzelltumoren: dem Mastzell-Typ (mastocytic) und dem Histiozytischen-Typ (histiocytic). Beim Mastzell-Typ handelt es sich um einzelne, auf die Dermis begrenzte Tumoren, die nach chirurgischer Resektion nur selten rezidivieren oder sich ins umliegende Gewebe ausbreiten. Der histiozytische Tumortyp kommt multipel vor, breitet sich in die Subkutis aus, verhält sich meist gutartig und spontane Remissionen sind möglich.

Die vorherrschende Therapieform ist die weite chirurgische Resektion. Vor allem bei kutanen Mastzelltumoren, die sich häufig benigne verhalten, scheint sie meist ausreichend zu sein [128, 525, 799]. Bei Mastzelltumoren der Milz wird von Liska et al. (1979) und Vail (1996) eine Splenektomie empfohlen. Die Wirkung einer Strahlen- oder Chemotherapie ist bis heute relativ unerforscht. Therapieversuche mit Vincristin, Vinblastin, Cyclophosphamid, Imatinib, Lomustin, Prednison oder Prednisolon wurden zwar vereinzelt durchgeführt [507, 650, 964a], brachten jedoch nicht den erhofften Erfolg.

Aussagen hinsichtlich der Prognose feliner Mastzelltumoren sind selten. Für Katzen mit Mastzelltumoren vom kutanen histiozytischen und gemischten Tumortyp sowie vom kompakten nodularen Mastzell-Typ wurde eine gute Prognose beschrieben, im Gegensatz zu Tieren mit Mastzelltumoren vom kompakten infiltrativen oder diffusen Mastzell-Typ [639]. Günstig soll die Prognose von Katzen mit kutanen periokulären Mastzelltumoren vom Mastzell-Typ trotz inkompletter Tumorresektion sein [801, 847]. Dagegen gilt die Prognose von Tieren mit multiplen kutanen Mastzelltumoren, rezidivierten Tumoren und primären Mastzelltumoren in Milz oder Lymphknoten als zweifelhaft [964a]. Ebenso verhält es sich bei der Prognose von Tieren mit einer sklerosierenden Variante intestinaler Mastzelltumoren, die eine große Metastasierungsneigung aufwiesen [422].

Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, beschränken sich auf Überlebenszeit, Rezidiv- und Metastasierungsrate. Leider geben nicht alle Autoren an, aus welchen Publikationen sie ihre Aussagen zusammengefasst haben.

Allan und Kollegen (2000) nannten für Katzen mit viszeralen Mastzelltumoren oder systemischer Mastzell-Leukose unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine **Überlebenszeit** von 0-34 Monaten (0-1020 Tagen/0-2,8 Jahre) [11, 171, 409, 411, 649].

Johnson und Kollegen (2002) fassten für Katzen mit kutanen Mastzelltumoren eine **Rezidivrate** nach chirurgischer Resektion von 13-56 % zusammen [128, 488, 799, 1244].

Yager und Scott (1985) sowie Carpenter und Kollegen (1987) gaben unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine **Rezidiv- und Metastasierungsrate** von 25-50 % und 22 % an.

Über Prognoseindikatoren feliner Mastzelltumoren ist bis heute nur wenig bekannt. Untersucht wurden tierartspezifische Prognoseindikatoren wie Rasse, Alter und Geschlecht [799], tumorspezifische wie Anzahl der Tumoren, klinisches Tumorstadium, histologischer Tumorgrad und Tumortyp, Wachstumsmuster, mitotischer Index bzw. mitotische Aktivität, Ki-67-Wert sowie c-Kit im Tumorgewebe [128, 507, 525, 639, 639, 650, 799, 985, 1021]. Des Weiteren wurden therapiespezifische wie die Art der Tumorresektion (komplett/inkomplett) untersucht [128, 650, 799, 801]. Von all diesen scheint der mitotische Index die größte prognostische Relevanz aufzuweisen [525].

3. Material und Methoden

3.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte in erster Linie in der Online-Datenbank PubMed. Aufgrund der großen Anzahl themenbezogener Fachartikel (> 50.000 Suchergebnisse), wurde die hier vorgelegte Arbeit auf die quantitativen Tumorprognosen der Tierarten Hund, Katze, Pferd, Rind und Schwein sowie auf die häufigsten malignen Tumorarten zu diesem Themengebiet eingegrenzt. Hierzu zählen: Plattenepithelkarzinom, maligne Mammatumoren, malignes Melanom, Fibrosarkom, Osteosarkom, hämatopoetische Neoplasien und Mastzelltumor.

Der Begriff „malignes Lymphom“ wird in der hier vorgelegten Arbeit als Synonym für die ältere Bezeichnung „Lymphosarkom“ verwendet.

Für jede Tier- und Tumorart erfolgte eine spezielle Suche in PubMed, die beide Merkmale miteinander verband. Im Nachfolgenden sind die Sucheingaben zu den jeweiligen Tumorarten am Beispiel des Hundes dargestellt:

- (dog OR cani*) AND (squamous cell carcinoma)
- (dog OR cani*) AND (mammary gland tumor OR mammary carcinoma)
- (dog OR cani*) AND melanoma
- (dog OR cani*) AND fibrosarcoma
- (dog OR cani*) AND osteosarcoma
- (dog OR cani*) AND (lymphoma OR lymphosarcoma OR leukosis OR leukemia OR plasmacytoma OR myeloma)
- (dog OR cani*) AND (mast cell tumor)

Die Suchen für die anderen vier Tierarten erfolgten nach demselben Schema:

- Für die Katze: (cat OR feli*)... und speziell zum Fibrosarkom noch
(cat OR feli*) AND (vaccine associated sarcoma).
- Für das Pferd: (horse OR equi*)...
- Für das Rind: (cow OR bovi*)...
- Für das Schwein: (pig OR porci*)... mit dem Ausschluss des Meerschweinchens am Ende der Sucheingabe mit: ... NOT (guinea pig).

Die Inhaltsverzeichnisse der selektierten Fachartikel wurden nach weiteren Publikationen durchsucht.

3.2 Auswahlkriterien der Suchergebnisse

Das wichtigste Auswahlkriterium zur weiteren Selektion der Suchergebnisse war die Untersuchung und Darstellung folgender quantitativ prognostischer Untersuchungskriterien:

- Die mediane oder durchschnittliche Überlebenszeit (MST, meanST),
- die mediane oder durchschnittliche krankheitsfreie Zeit (MDFI, meanDFI),
- die mediane oder durchschnittliche Dauer bis zum Remissionseintritt (MRE, meanRE),
- die mediane oder durchschnittliche Remissionsdauer (MRD, meanRD),
- die Remissionsrate (RMR),
- die Art der Remission (AdR) dargestellt als:
 - totale Remission (CR),
 - partielle Remission (PR),
 - keine Remission (NR),
 - gleichbleibender Krankheitsverlauf (SD) und
 - progressiver Krankheitsverlauf (PD),
- die Rezidivrate (RR),
- die Metastasierungsrate (MR),
- die Rückfallrate (RR+MR),
- die Heilungsrate (DFIR),
- die Überlebensrate (SR),
- die Todesrate (TR) und
- Prognoseindikatoren,

welche mit den zuvor genannten quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien mittels univariater oder multivariater Analyse korrelierten.

Prognoseindikatoren, wie sie in der hier vorgelegten Arbeit untersucht wurden, sind nicht zu verwechseln mit Prognosefaktoren. Letztere wurden von der UICC im Jahre 1995 aufgrund

ihrer multivariaten Erhebung in gesicherte und wahrscheinliche Prognosefaktoren eingeteilt (siehe Kapitel 2.2 Prognostische Untersuchungskriterien: Prognoseindikatoren). Diese Definition trifft jedoch nicht auf alle der hier genannten Prognoseindikatoren zu.

Die Abkürzungen für die quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien wurden teilweise aus der englischsprachigen Literatur übernommen, davon abgeleitet oder selbst festgelegt.

Um die Anzahl der Suchergebnisse weiter einzuschränken und die statistische Aussagekraft der quantitativ prognostischen Daten zu erhöhen, wurde die Gruppengröße der untersuchten Tiere berücksichtigt. Beim Hund, zu dem die meisten Suchergebnisse für die sieben Tumorarten vorlagen, wurden in der Regel nur Studien mit mindestens zehn Tieren in die Auswertung mit einbezogen (Ausnahmen: Plattenepithelkarzinom, Fibrosarkom, maligne Mammatumoren). Für Tumor- und Tierarten, zu denen nur wenige Suchergebnisse vorlagen, wurden auch Studien zur Auswertung herangezogen, in denen mindestens fünf Tiere untersucht wurden. Dies traf vor allem auf die Tumorarten der Nutztiere sowie auf das Osteosarkom und den Mastzelltumor der Katze zu. Wurden innerhalb der ausgewählten Studien quantitativ prognostische Daten von weniger als zehn oder fünf Tieren erhoben, flossen diese Daten der Vollständigkeit halber trotzdem ins Ergebnis ein.

3.3 Arten ausgewerteter Literatur

Die Literatur, die in der hier vorgelegten Arbeit ausgewertet wurde, setzt sich aus englisch- und deutschsprachigen Publikationen einschlägiger veterinärmedizinischer Fachzeitschriften der Jahre 1950-2012 zusammen. Fachartikel anderer Sprachen mit englischsprachiger Zusammenfassung wurden ebenfalls berücksichtigt. Den größten Anteil an ausgewerteter Literatur bildeten klinische Studien. Meist handelte es sich dabei um retrospektive Studien, prospektive Studien lagen seltener vor. Des Weiteren flossen Daten aus Übersichtsarbeiten und Tagungsberichten in die Auswertung mit ein. In geringem Maße wurden Einzelfallbeschreibungen, Kommentare und Anmerkungen zu Originalarbeiten berücksichtigt sowie Inhalte einschlägiger veterinärmedizinischer Fachbücher herangezogen. Die Literaturzitate zu den jeweiligen Tumorarten lagen meist in abnehmender Reihenfolge für die Tierarten Hund, Katze, Pferd, Rind und Schwein vor. Ausnahmen hiervon bildeten z. B. das maligne Melanom und das Fibrosarkom. Beim malignen Melanom lagen mehr Zitate für das Pferd als für die Katze vor und zum Fibrosarkom gab es mehr Zitate für die Katze als für den Hund.

Die Literaturrecherche wurde am 01.04.2012 beendet.

3.4 Datenerfassung und -Darstellung

Die ausgewählten Suchergebnisse (2613) wurden als Literaturzitate im Literaturverwaltungsprogramm VCH Biblio gespeichert und verwaltet. Die Volltexte wurden in elektronischer Form oder als Papierkopie festgehalten. Die Darstellung der Daten erfolgte mit dem Textverarbeitungsprogramm Microsoft Word.

In den Ergebnissen werden die quantitativ prognostischen Daten der ausgewerteten Studien für jeden Tumor und die jeweilige Tierart beschrieben. Quantitativ prognostische Daten, die sich auf Zeiträume beziehen, sind in Tagen angegeben. Daten mit einer Kommastelle < 5 wurden abgerundet und Daten mit eine Kommastelle ≥ 5 aufgerundet. Angaben in Monaten oder Jahren wurden in Tage umgerechnet, indem sie mit 30 oder 360 multipliziert wurden. Quantitativ prognostische Daten, die sich auf Raten bezogen, wurden in Prozent angegeben und in Abhängigkeit der in den Studien genannten Zeiträume dargestellt. Da in vielen Studien die Raten nur in Textform beschrieben wurden, diese Daten aber nicht verworfen werden sollten, wurden sie anhand der aufgeführten Informationen über betroffene Tiere in Bezug auf die gesamte Untersuchungsgruppe selbst errechnet. Trat z. B. bei fünf von zehn Tieren ein Rezidiv auf, so wurde eine Rezidivrate von 50 % ($100/10 \cdot 5 = 50$) angenommen. Dabei wurde nicht berücksichtigt, inwieweit die Daten zensiert oder gestutzt waren. Zum einen fehlten in den meisten Studien die hierfür notwendigen Angaben. Zum anderen wurde in vielen anderen Studien, die zum Vergleich herangezogen werden sollten, ebenfalls nicht berücksichtigt, dass die Daten zensiert oder gestutzt waren. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass durch dieses Vorgehen, sämtliche Raten tendenziell unterschätzt werden. (Anmerkung: Zensierte Daten, sind Daten, bei denen das Ereignis in Abhängigkeit einer bestimmten Schwelle nicht in allen Fällen eingetreten ist und somit ein Teil der Werte unbekannt ist. Dennoch werden diese unbekanntenen Werte mithilfe statistischer Methoden in die Berechnung des Endergebnisses mit einbezogen (z. B. Mediane Überlebenszeit). Bei gestutzten Daten werden die Werte, die außerhalb der Schwelle liegen, weggelassen und fließen nicht in die Berechnung des Endergebnisses mit ein (z. B. Todesrate von Tieren, die nur aufgrund des Tumors gestorben sind).)

Zur Todesrate lagen je nach Studie drei unterschiedliche Angaben vor. Dabei wurde unterschieden, ob die Tiere aufgrund des Tumors oder aufgrund einer anderen Ursache verstorben waren. Mitunter wurden beide Angaben in einer gemeinsamen Todesrate zusammengefasst. Das Hauptaugenmerk der hier vorgelegten Arbeit liegt auf der tumorbedingten Todesrate. Sie wurde in den ausgewerteten Studien am häufigsten genannt und wird in der hier vorgelegten

Arbeit in Tabellenform dargestellt. Die beiden übrigen Angaben zur Todesrate werden der Vollständigkeit halber in zusammengefasster Form erwähnt.

Die Prognoseindikatoren wurden in tierart-, tumor- und therapiespezifische Prognoseindikatoren untergliedert. Wurde in einer Studie eine uni- und eine multivariate Analyse der Prognoseindikatoren durchgeführt, flossen in die Ergebnisse nur diejenigen Prognoseindikatoren ein, die auch nach multivariater Analyse mit den oben genannten Untersuchungskriterien korrelierten.

Um die quantitativ prognostischen Daten zu gruppieren, wurden sie den oben erläuterten quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien zugeordnet und in Abhängigkeit der angewandten Therapiemethoden in Form von Tabellen dargestellt (siehe beigefügte CD). Studien, in denen die Untersuchungstiere nicht einheitlich therapiert wurden, aber mehr als 50 % der Tiere eine bestimmte Therapie erhielten, wurden dieser Therapiemethode zugeordnet. Wenn einige der Tiere noch eine zusätzliche Therapie erhielten, die genaue Tieranzahl jedoch nicht genannt wurde, wurde die zusätzliche Therapiemethode mit „+/-“ gekennzeichnet. Ist die Anzahl „n“ der Untersuchungstiere mit „-“ angegeben, dann wurde sie in der entsprechenden Studie nicht genannt oder ging aus dieser nicht eindeutig hervor.

Aufgrund der hier zusammengetragenen quantitativ prognostischen Daten, würde sich zum Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Therapiemethoden prinzipiell ihre graphische Darstellung in Form von Boxplots anbieten. Da zur Darstellung von Boxplots mindestens fünf Werte benötigt werden, diese zu den meisten Therapiemethoden jedoch nicht vorlagen, wurde diese Art der Darstellung wieder verworfen. Stattdessen wurde aus den zusammengehörigen quantitativ prognostischen Daten ein Gesamtmedian gebildet. In der hier vorgelegten Arbeit versteht man unter Gesamtmedian einen Median, gebildet aus den zusammengetragenen quantitativ prognostischen Daten eines quantitativ prognostischen Untersuchungskriteriums, welches sich auf eine bestimmte Therapiemethode bezieht (siehe Kapitel 2.3 Mathematische Berechnung von Median und arithmetischem Mittel: Median (Zentralwert)).

Zum malignen Lymphom bei Hund und Katze lagen vermehrt Studien vor, die ihre quantitativ prognostischen Daten ausschließlich auf diejenigen Tiere bezogen, bei denen eine totale Remission eingetreten war. Um diese Daten ebenfalls nennen zu können, wurden in einigen Fällen zwei Gesamtmedianwerte zur selben Therapiemethode gebildet. Der erste Gesamtmedian (ohne Kennzeichnung) setzt sich aus den quantitativ prognostischen Daten von Tieren zusammen, bei denen eine totale und partielle Remission eingetreten war (je nach Studie unter Berücksichtigung zensierter oder gestutzter Daten von Tieren ohne Remission, mit gleichblei-

bendem sowie progressivem Krankheitsverlauf). Der zweite Gesamtmedian (+cr) beinhaltet auch diejenigen quantitativ prognostischen Daten von Tieren mit ausschließlich totaler Remission.

In einzelnen Fällen werden quantitativ prognostische Daten von untherapierten Tieren oder einer palliativen Therapie aus Kortikosteroiden, Antibiotika oder Nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) dargestellt. Die meisten quantitativ prognostischen Daten lagen für die chirurgische Resektion, die Strahlen- und Chemotherapie oder eine Kombination dieser Therapiemethoden vor. Seltener bezogen sich die quantitativ prognostischen Daten auf eine Hyperthermie, Immuntherapie, Gentherapie, Knochenmarktransplantation oder eine diesbezügliche Kombinationstherapie. Eine weitere Untergliederung in spezifische strahlen- oder chemotherapeutische Therapieprotokolle beispielsweise nach der Anwendung gleicher Chemotherapeutika, der Verabreichung einer gleichen Strahlengesamtdosis oder der Einhaltung gleicher Behandlungsintervalle, wurde zur Wahrung der Übersichtlichkeit unterlassen. Fiel eine bestimmte Therapiemethode durch ihre guten Ergebnisse jedoch besonders positiv auf, wird in der Diskussion näher darauf eingegangen.

In der Diskussion erfolgt neben der Erörterung eigener Ergebnisse auch ein Vergleich mit zusammengefassten quantitativ prognostischen Daten, die bereits von anderen Autoren genannt wurden. Da das Augenmerk hierbei aber nicht auf den jeweiligen Einzeldaten der ausgewerteten Studien liegt, sondern auf den Aussagen anderer Autoren, die in ähnlicher Weise, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren ausgewerteten Studien zusammengefasst wurden, wurde davon abgesehen in den entsprechenden Abschnitten der Literaturübersicht näher auf die Tieranzahl dieser zusammengefassten Studien einzugehen. Zum einen spielt sie hierbei nur eine untergeordnete Rolle, zum anderen würde die zusätzliche Nennung der Tieranzahl nicht zum besseren Verständnis der zusammengefassten quantitativ prognostischen Daten beitragen.

4. Ergebnisse

Dieser Literaturstudie liegen mehrere 10.000 Publikationen zugrunde, von denen 2613 zur näheren Ansicht selektiert wurden und 1285 zitiert werden. Retrospektive und prospektive Studien flossen am häufigsten in die Auswertung mit ein. Zu keiner der hier beschriebenen Tumorarten wurde je eine Auswertung quantitativ prognostischer Daten dieser Größenordnung durchgeführt.

4.1 Plattenepithelkarzinom

Zur näheren Ansicht bezüglich quantitativ prognostischer Daten wurden zum Plattenepithelkarzinom insgesamt 418 Publikationen ausgewertet. Von diesen bezog sich ein Drittel auf den Hund (139), gefolgt von der Katze (110), dem Rind (101), Pferd (98) und Schwein (3). Quantitativ prognostische Daten flossen für den Hund aus 41 Studien, für die Katze aus 53 Studien, für das Pferd aus 38 Studien und für das Rind aus 35 Studien ins Ergebnis ein. Zum Schwein liegen keine quantitativ prognostischen Daten von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren vor. Die Publikationen in Fachzeitschriften beschränken sich auf Einzelfallbeschreibungen, die nicht den Auswahlkriterien der hier vorgelegten Arbeit entsprachen.

4.1.1 Hund

Quantitativ prognostische Daten zum Plattenepithelkarzinom beim Hund lagen für Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für einige Prognoseindikatoren vor. Um die Anzahl der quantitativ prognostischen Daten über Plattenepithelkarzinome beim Hund zu erhöhen, wurden auch Daten von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren in das Ergebnis aufgenommen. Die meisten Daten stammten von Hunden mit oralen nicht-tonsillaren Plattenepithelkarzinomen, gefolgt von kutanen Plattenepithelkarzinomen an Nase, Gliedmaßen und Zehen sowie tonsillaren Plattenepithelkarzinomen.

Die Einteilung in klinische Tumorstadien erfolgte nach der WHO-Klassifikation gemäß Owen (1980). Für nasale Plattenepithelkarzinome zogen Theon und Kollegen (1993a) ein modifiziertes Klassifizierungsschema heran, welches von Correa und Kollegen (2003) übernommen wurde. Die Einteilung in histologische Tumorgrade spielte prognostisch eine untergeordnete Rolle und wurde nur vereinzelt [622, 704, 705] durchgeführt. Dabei erfolgte die Gradeinteilung kutaner Plattenepithelkarzinome in vier Tumorgrade gemäß Goldschmidt und Shofer (1992d) oder auf der Basis des Klassifizierungsschemas der WHO nach Weiss und Frese (1974a).

Die gängigste Therapieform war die weite chirurgische Resektion. Diese erfolgte bei oralen Plattenepithelkarzinomen in Form einer partiellen oder totalen Maxillektomie bzw. Mandibulektomie [588, 1023, 1236]. Inoperable, rezidierte oder metastasierte Plattenepithelkarzinome wurden mittels Strahlentherapie, Chemotherapie oder einer Kombinationstherapie behandelt [81, 178, 220, 240, 565, 607, 622, 1159b, 1168]. Chemotherapeutika, die entweder einzeln oder in Kombination verabreicht wurden, waren Cisplatin [81, 565], Carboplatin [220] oder 5-Fluorouracil [565]. Vereinzelt wurden Hunde auch mittels Hyperthermie [240, 607], photodynamischer Therapie [52, 747], Piroxicam [580, 1041] oder Etretnat (synthetisches Vitamin A Derivat) [722] behandelt.

Mediane Überlebenszeit (MST)

Die MSTs von Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 372 Tage [588, 1023, 1174, 1218, 1236] (Tabelle 4.1.1). Eine MST nach Strahlentherapie lag bei 450 Tagen [607] und sank nach Chemotherapie auf 237 Tage [81].

Eine MST von Hunden mit nasalen Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion und adjuvanter Strahlentherapie 182 und 63 Tage [622]. Die MSTs nach alleiniger Strahlentherapie lagen im Gesamtmedian bei 142,5 Tagen [4, 178, 622, 1155a].

Eine MST von Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion, adjuvanter Strahlentherapie und nach adjuvanter Chemotherapie 60, 110 und 105 Tage [121, 688, 1174]. Die MSTs nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 240,5 Tage [121, 841a]. Eine MST von 44 Hunden betrug nach den verschiedensten Therapiemethoden 179 Tage [729].

Durchschnittliche Überlebenszeit (meanST)

Die meanSTs von acht und sechs Hunden mit nasalen Plattenepithelkarzinomen betragen ohne Therapie bzw. nach chirurgischer Resektion oder Strahlentherapie 90 Tage [992] und 162 Tage [991].

Mediane krankheitsfreie Zeit (MDFI)

Eine MDFI von 24 Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion 780 Tage [588] (Tabelle 4.1.2). Die MDFIs nach Strahlentherapie lagen im Gesamtmedian bei vergleichbaren 722,5 Tagen [607, 1159b].

Eine MDFI von sieben Hunden mit nasalen Plattenepithelkarzinomen betrug nach adjuvanter Strahlentherapie nur 63 Tage [622].

Eine MDFI von 13 Hunden mit kutanen Plattenepithelkarzinomen betrug nach Chemotherapie 153 Tage [565].

Durchschnittliche krankheitsfreie Zeit (meanDFI)

Eine meanDFI von 39 Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen betrug nach Megavolt-Strahlentherapie 1530 Tage (4,3 Jahre) [1159b].

Eine meanDFI von acht Hunden mit nasalen Plattenepithelkarzinomen betrug nach Orthovolt-Strahlentherapie nur 87 Tage [1168].

Remissionsrate (RMR)

Die RMRs von insgesamt 49 Hunden und Katzen mit oralen und kutanen Plattenepithelkarzinomen betragen nach Strahlentherapie und nach Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie 18 % und 22 % [240]. Die entsprechenden totalen Remissionen (CR) und partiellen Remissionen (PR) betragen 11 %, 15 % und je 7 % (Tabelle 4.1.3, Tabelle 4.1.4).

Die RMRs von Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen stiegen nach Chemotherapie im Gesamtmedian auf 63 % [81, 220]. Die entsprechenden CRs und PRs betragen im Gesamtmedian 39,5 % und 23,5 %.

Eine RMR von 13 Hunden mit kutanen Plattenepithelkarzinomen stieg nach Chemotherapie sogar auf 100 % [1265]. Die entsprechende CR auf 54 %.

Eine RMR von 22 Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen betrug nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie ebenfalls sehr gute 78 % [729]. Die entsprechende CR und PR betragen 55 % und 23 %.

Rezidivrate (RR)

In keiner Studie wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Rezidive auftraten.

Die RRs ohne Zeitangabe bei Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 8 % [588, 1119, 1218] (Tabelle 4.1.5).

Eine RR ohne Zeitangabe bei Hunden mit nasalen Plattenepithelkarzinomen stieg nach chirurgischer Resektion und nach adjuvanter Strahlentherapie auf 33 % und 100 % [622].

Eine RR ohne Zeitangabe bei 21 Hunden mit digitalen Plattenepithelkarzinomen sank nach Amputation auf 0 % [860].

Eine RR ohne Zeitangabe bei Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion und nach adjuvanter Strahlentherapie 100 % und 86 % [688, 1174].

Metastasierungsrate (MR)

In keiner Studie wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Metastasen auftraten.

Die MRs ohne Zeitangabe bei Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 9,5 % [588, 1119] (Tabelle 4.1.6). Eine MR ohne Zeitangabe bei 39 Hunden betrug nach Strahlentherapie 23 % [1159b].

Die MRs ohne Zeitangabe bei Hunden mit digitalen Plattenepithelkarzinomen stiegen nach Amputation im Gesamtmedian auf 45 % [467, 860].

Eine MR ohne Zeitangabe bei Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion und nach Kombination aus chirurgischer Zytoreduktion, Strahlen- und Chemotherapie 63 % und 0 % [841a, 1174].

Heilungsrate (DFIR)

Eine DFIR ohne Zeitangabe betrug nach chirurgischer Resektion oraler Plattenepithelkarzinome 39 % [1174] (Tabelle 4.1.7). Eine 1- und eine 2-jährige DFIR von 39 Hunden stiegen nach Megavolt-Strahlentherapie auf 72 % und 55 % [1159b].

Eine DFIR ohne Zeitangabe bei 21 Hunden mit digitalen Plattenepithelkarzinomen betrug nach Amputation 43 % [860].

Eine 2,3-jährige DFIR von fünf Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen betrug nach Kombination aus chirurgischer Zytoreduktion, Strahlen- und Chemotherapie fast identische 40 % [841a].

Überlebensrate (SR)

Die 1-jährigen SRs von Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 82 % [588, 1214, 1218, 1237] (Tabelle 4.1.8).

Die 1- und 2-jährigen SRs von Hunden mit digitalen Plattenepithelkarzinomen betrug nach Amputation im Gesamtmedian 68 % und 43,5 % [467, 720, 860].

Eine 2,3-jährige SR von fünf Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen betrug nach Kombination aus chirurgischer Zytoreduktion, Strahlen- und Chemotherapie 40 % [841a]. Eine 1-, 2- und 3-jährige SR von 44 Hunden sanken nach den verschiedensten Therapiemethoden auf 11 %, 11 % und 6 % [729].

Todesrate (TR)

In keiner Studie wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Todesrate bestimmt wurde. Die TRs von Tieren, die im Verlauf der Studien wegen verschiedenster Todesursachen gestorben waren, lagen bei 55-100 % [121, 300, 729, 860]. Von diesen starben etwa 18-40 % der Tiere nicht aufgrund der Tumoren [121, 300, 729].

Eine TR von 33 Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen betrug nach Orthovolt-Strahlentherapie 42 % [300].

Eine TR von sechs Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen betrug nach Kombination aus chirurgischer Zytoreduktion, Strahlen- und Chemotherapie 67 % [121]. Eine TR von 44 Hunden betrug nach den verschiedensten Therapiemethoden (keine, NSAID, chirurgische Resektion, Chemotherapie, Chemotherapie mit Strahlentherapie) 37 % [729].

Prognoseindikatoren

Über Prognoseindikatoren für Plattenepithelkarzinome beim Hund ist bis heute nur wenig bekannt. Zu einigen Prognoseindikatoren lagen lediglich qualitative Aussagen vor. So korrelierte ein Matrix-Metalloproteinase-2-Anstieg bei Hunden mit nasalen Plattenepithelkarzinomen mit einer schnelleren Ausbildung von Lymphknoten- und Fernmetastasen [846]. Ein höheres klinisches Tumorstadium war nachteilig mit der Überlebenszeit von Hunden mit oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen verbunden [490]. Eine Anorexie oder Lethargie bei Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen war mit einer schlechteren Prognose assoziiert [729]. Keine prognostische Rolle spielten Rasse, Geschlecht und Gewicht der Tiere [81, 300, 607], ebenso wenig eine Lymphknoten- oder Knochenbeteiligung oraler Plattenepithelkarzinome [300, 729, 1159b] sowie der histologische Tumorgrad und mitotische Index nasaler Plattenepithelkarzinome [622]. Prognostisch irrelevant waren auch Dauer der klinischen Anzeichen vor Behandlungsbeginn [178, 607], vorherige Behandlungen [607, 1041], Größe des Bestrahlungsfeldes [178] oder Anzahl der Bestrahlungsfractionen [607].

Prognoseindikatoren, zu denen in fünf verschiedenen Studien quantitativ prognostische Daten vorlagen, waren Alter der Tiere, Tumorlokalisation, Tumorgröße, Art der Remission, Eintreten eines Rückfalls und Art der Therapiemethode (Chirurgische Resektion, Chemotherapie, Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie).

- **Ein Prognoseindikator, der in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle spielte: Art der Remission**

Art der Remission

In zwei Studien war eine totale oder partielle Remission positiv mit der Überlebenszeit sowie der krankheitsfreien Zeit verbunden [81, 1041]. In einer Studie [1041] wurde dies auch quantitativ dargestellt. Von insgesamt 17 Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen wiesen Tiere, bei denen sich nach Behandlung mit Piroxicam eine Remission einstellte, eine längere mediane krankheitsfreie Zeit auf als Tiere ohne Remission (180 versus 102 Tage).

- **Prognoseindikatoren, zu denen etwa gleich viele Studien ausgewertet wurden, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten oder zu denen nur eine einzige Studie vorlag: Alter, Eintreten eines Rückfalls und Art der Therapiemethode (Chirurgische Resektion, Chemotherapie, Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie)**

Alter

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden gleich viele Studien ausgewertet (jeweils 2), in denen das Alter eine oder keine prognostische Rolle spielte. In zwei Studien [300, 607] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Die medianen Überlebens- und krankheitsfreien Zeiten von insgesamt 14 Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen fielen nach Strahlentherapie für Tiere > 9 Jahre signifikant kürzer aus als für Tiere ≤ 9 Jahre (315 und 210 Tage versus 1080 und 470 Tage) [607].

Die durchschnittlichen Überlebenszeiten von 24 Hunden > 6 Jahre fielen ebenfalls signifikant kürzer aus als von Tieren ≤ 6 Jahre (294 versus 1170 Tage) [300].

In zwei Studien übte das Alter von Hunden mit oralen oder nasalen Plattenepithelkarzinomen keine negativ-prognostische Rolle auf die Überlebenszeit aus [81, 178].

Eintreten eines Rückfalls

In einer Studie fiel die durchschnittliche Überlebenszeit von 13 Rückfall-Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen nach Strahlentherapie deutlich kürzer aus als diejenige von 20 gesunden Tieren (213 versus 870 Tage) [300].

Art der Therapiemethode

In einer Studie fiel die mediane Überlebenszeit von zwölf Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen ohne Therapie (chirurgische Resektion, Chemo- und/oder Strahlentherapie) signifikant kürzer aus als diejenige von 32 Tieren mit Therapie (65 versus 222 Tage) [729].

Innerhalb der einzelnen Therapiemethoden lagen ebenfalls Unterschiede vor. So stiegen die medianen Überlebenszeiten von zehn, elf und zehn Hunden nach chirurgischer Resektion, Chemotherapie oder einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie stetig an (137 Tage, 212 Tage, 355 Tage).

• **Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keine prognostische Rolle spielten: Tumorlokalisation und Tumorgröße**

Tumorlokalisation

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in vier von fünf ausgewerteten Studien (4/5), in denen für Hunde mit oralen Tumoren, die entweder rostral oder kaudal in der Mundhöhle bzw. in der Maxilla oder Mandibula lokalisiert waren, kein prognostischer Unterschied in Bezug auf Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions- und Metastasierungsrate nachgewiesen [81, 607, 1041, 1159b].

In einer Studie dagegen überlebten Hunde nach Strahlentherapie oraler Plattenepithelkarzinome mit rostral gelegenen Tumoren im Durchschnitt deutlich länger als Tiere mit kaudalen Tumoren (840 versus 300 Tage). Auch Hunde mit Tumoren der Maxilla blieben im Durchschnitt länger gesund als Tiere mit Tumoren der Mandibula (360 versus 102 Tage) [300].

Tumorgröße

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in vier von sechs ausgewerteten Studien nachgewiesen (4/6), dass größere Tumoren in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit und Rezidivrate von Hunden mit nasalen oder oralen Tumoren standen [178, 607, 622, 729].

In zwei Studien dagegen war die Größe der Tumoren nachteilig mit der krankheitsfreien Zeit sowie der Heilungsrate verbunden [1041, 1159b]. In einer Studie [1159b] wurde dies auch quantitativ dargestellt. So sanken die 1- und 3-jährigen Heilungsraten von Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen mit steigendem Tumordurchmesser (< 2 cm, 2-4 cm, > 4 cm: 89 %, 83 %, 41 % und 74 %, 53 %, 27 %).

4.1.2 Katze

Quantitativ prognostische Daten über Plattenepithelkarzinome der Katze lagen für Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für einige Prognoseindikatoren vor. Um die Anzahl der quantitativ prognostischen Daten über Plattenepithelkarzinome der Katze zu erhöhen, wurden auch Daten von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren in das Ergebnis mit aufgenommen. Die meisten Daten stammten, im Gegensatz zum Hund, von Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen an Nase, Ohr, Auge und Gliedmaße, gefolgt von oralen Plattenepithelkarzinomen. In der Regel litten die untersuchten Katzen an einem solitären Plattenepithelkarzinom ohne Metastasen zu Therapiebeginn.

Die Einteilung in klinische Tumorstadien kutaner und oraler Plattenepithelkarzinome erfolgte in zahlreichen Studien [69, 127, 144, 200, 219, 315, 340, 388, 426, 502, 700, 762, 904, 1102, 1103b, 1110, 1157, 1203] entweder nach der WHO-Klassifikation gemäß Owen (1980) oder modifiziert nach Magne et al. (1997). Die Einteilung in histologische Tumorgrade spielte prognostisch eine untergeordnete Rolle und wurde nur vereinzelt [762, 1022, 1157] erwähnt.

Die gängigste Therapieform bei Katzen mit kutanen (v.a. nasalen) und oralen Plattenepithelkarzinomen war nicht wie sonst üblich die chirurgische Resektion, sondern die Strahlentherapie [144, 200, 314, 315, 388, 426, 762, 1157]. Sie wurde in einigen Fällen mit einer chirurgischen Resektion [502], Chemotherapie [219, 528, 620, 628, 871b, 936], Hyperthermie [735, 936] oder photodynamischen Therapie [313, 981] kombiniert. Kleine oder oberflächliche kutane Tumoren wurden mittels alleiniger oder adjuvanter photodynamischer Therapie [69, 153, 217, 313, 348, 904, 981, 1110] oder Kryotherapie [30, 163, 610] behandelt. Als photodynamische Substanzen kamen Photofrin, m-THPC, 5-ALA, CASPc, AL-PCTS und EtNBS zum Einsatz. In zwei Studien [502, 855] wurden orale Plattenepithelkarzinome mit einer totalen oder partiellen Mandibulektomie chirurgisch entfernt. Bei digitalen Plattenepithelkarzinomen erfolgte eine Amputation der betroffenen Gliedmaße [1263]. Inoperable, rezidierte oder bereits metastasierte Tumoren wurden auch mittels palliativer Strahlen- oder Chemotherapie behandelt [302, 426, 882, 1102, 1158]. Chemotherapeutika, die entweder einzeln oder in Kombination verabreicht wurden, waren Cisplatin, Carboplatin, Mitoxantron, Ethanidazol, Gemcitabin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Bleomycin [102a, 219, 302, 528, 620, 628, 737b, 871b, 882, 1102, 1158].

Mediane Überlebenszeit (MST)

Die MSTs von Katzen mit nasalen Plattenepithelkarzinomen betragen nach Strahlentherapie im Gesamtmedian 863 Tage [200, 314, 388, 426] (Tabelle 4.1.9).

Eine MST von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion nur 45 Tage [936] und stieg nach adjuvanter Strahlentherapie auf 420 Tage [502]. Die MSTs nach alleiniger Strahlentherapie betragen im Gesamtmedian 90 Tage [315, 735, 936], nach Chemotherapie ähnliche 88 Tage [302, 340]. Die MSTs nach einer Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie stiegen im Gesamtmedian auf 139 Tage [735, 936] und nach einer Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie auf ähnliche 137,5 Tage [316, 528, 620, 936].

Durchschnittliche Überlebenszeit (meanST)

Eine meanST von 15 Katzen mit nasalen Plattenepithelkarzinomen betrug nach Strahlentherapie 803 Tage [314] (Tabelle 4.1.10). Der geringe Unterschied zwischen dem Gesamtmedian der MSTs und meanST belegt, dass die zweiten 50 % der Tiere nicht länger überlebten als die ersten.

Eine meanST von sieben Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen betrug nach adjuvanter Strahlentherapie 450 Tage [502]. Nach einer Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie 319 Tage [316] und nach Chemotherapie nur noch 54 Tage [340]. Auch hier überlebten die zweiten 50 % der Tiere nicht viel länger als die ersten.

Mediane krankheitsfreie Zeit (MDFI)

Die MDFIs von Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 374,5 Tage [501, 610, 1022, 1263] (Tabelle 4.1.11). Die MDFIs nach Strahlentherapie stiegen im Gesamtmedian auf 459 Tage [314, 426, 610, 762, 1157] und sanken nach photodynamischer Therapie auf 167 Tage [127, 348]. Je eine MDFI von Katzen, bei denen eine totale Remission eingetreten war, betrug nach Strahlentherapie und nach photodynamischer Therapie 652 Tage sowie 147 und 157 Tage [69, 388, 1110].

Eine MDFI von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen betrug nach adjuvanter Strahlentherapie 330 Tage [502]. Die MDFIs nach einer Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie sanken im Gesamtmedian auf 90 Tage [528, 620, 628].

Durchschnittliche krankheitsfreie Zeit (meanDFI)

Die meanDFIs von Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen betragen nach Strahlentherapie im Gesamtmedian 828 Tage [314, 1157, 1203] (Tabelle 4.1.12). Da der Gesamtmedian der

meanDFIs nach Strahlentherapie fast doppelt so lang war wie derjenige der MDFIs, blieben die zweiten 50 % der Katzen wesentlich länger gesund als die ersten. Eine meanDFI von 23 Katzen sank nach Chemotherapie auf 480 Tage [1158]. Die meanDFIs von Katzen, bei denen eine totale Remission eingetreten war, betragen nach Strahlentherapie und nach photodynamischer Therapie 390 und 510 Tage sowie 187 Tage [144, 1110].

Über die verschiedenen Therapiemethoden hinweg fielen die medianen Überlebenszeiten oder ihre Gesamtmedianwerte bei Katzen mit kutanen und oralen Plattenepithelkarzinomen länger aus als die entsprechenden medianen krankheitsfreien Zeiten oder ihre Gesamtmedianwerte (Tabelle 4.1.9, Tabelle 4.1.11). Bei den Durchschnittswerten waren sie nach Strahlentherapie fast identisch (Tabelle 4.1.10, Tabelle 4.1.12).

Remissionsrate (RMR) und die Art der Remission dargestellt als totale Remission (CR) und partielle Remission (PR)

Die RMRs von Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen betragen nach Strahlentherapie im Gesamtmedian 93 % [200, 314, 426] (Tabelle 4.1.13). Die RMRs nach adjuvanter photodynamischer Therapie lagen im Gesamtmedian bei ähnlichen 94,5 % [313, 981] und sanken nach alleiniger photodynamischer Therapie auf 83 % [69, 348, 700, 904, 981]. Eine RMR von neun Katzen betrug nach alleiniger Chemotherapie nur noch 67 % [1102].

Eine RMR von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen betrug nach Strahlentherapie 100 % [315]. Die RMRs nach Kombination aus Strahlen- und adjuvanter Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 75 % [316, 528, 871b].

Die CRs und PRs von Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen betragen nach Strahlentherapie im Gesamtmedian 61,5 % und 22,5 % [144, 200, 314, 388, 426, 762, 1157] (Tabelle 4.1.14). Nach photodynamischer Therapie ähnliche 63 % und 25 % [69, 217, 348, 700, 904, 981, 1110] und nach adjuvanter photodynamischer Therapie 44,5 % und 50 % [313, 981]. Die CRs nach alleiniger Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 73 % [882, 1102, 1158] und eine CR nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie stieg auf 100 % [219].

Eine CR und PR von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen betragen nach Strahlentherapie 33 % und 67 % [315]. Eine PR nach Chemotherapie lag bei 100 % [302]. Die CRs und PRs nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie betragen 52 % und 22 % [316, 455, 871b].

Rezidivrate (RR)

Eine 2-jährige RR von Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion 32 % [1022] (Tabelle 4.1.15). Die RRs ohne Zeitangabe und die 2-jährigen RRs betragen nach Strahlentherapie im Gesamtmedian 27,5 % und 35 % [144, 200, 426, 762]. Eine RR ohne Zeitangabe nach Chemotherapie lag bei 30 % [1158]. Die RRs ohne Zeitangabe nach photodynamischer Therapie betragen im Gesamtmedian 38 % [69, 127, 981, 1110].

Eine RR ohne Zeitangabe bei sieben Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion 38 % [855]. Eine 1- und eine 2-jährige RR nach adjuvanter Strahlentherapie stiegen auf 43 % und 71 % [502].

Metastasierungsrate (MR)

In lediglich einer Studie [1022] wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Metastasierungsrate bestimmt wurde (Tabelle 4.1.16). Eine 2-jährige MR von Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion nur 0 % [1022]. Die MRs ohne Zeitangabe nach Strahlentherapie lagen im Gesamtmedian bei 29 % [762, 1157].

Heilungsrate (DFIR)

Die 1- und 2-jährigen DFIRs von Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen betragen nach Strahlentherapie im Gesamtmedian 64 % und 38,5 % [144, 200, 314, 762, 1157] (Tabelle 4.1.17). Die 1-jährigen DFIRs nach photodynamischer Therapie betragen im Gesamtmedian ähnliche 62 % [127, 700, 981, 1056b]. Eine 1-jährige DFIR nach Chemotherapie sank auf 55 % [1158].

Eine 1- und eine 2-jährige DFIR von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen betragen nach Mandibulektomie 51 % und 43 % [855].

Überlebensrate (SR)

Die 1- und 2-jährigen SRs von Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen betragen nach Strahlentherapie im Gesamtmedian 62 % und 57,5 % [194, 314, 426] (Tabelle 4.1.18).

Eine 1- und eine 2-jährige SR von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen betragen nach Mandibulektomie 43 % [855]. Eine 1-jährige SR nach adjuvanter Strahlentherapie lag bei 57 % [502].

Todesrate (TR)

Die TRs von Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen, die im Verlauf der Studien wegen verschiedenster Todesursachen gestorben waren, lagen bei 16-78 % [69, 388, 426, 700, 1022, 1110]

und für Tiere mit oralen Plattenepithelkarzinomen bei 74 % und 89 % [315, 316]. Von diesen starben etwa 8-53 % [69, 315, 316, 426, 528, 700, 1022, 1110] der Tiere nicht aufgrund der Tumoren.

Eine 2-jährige TR von 19 Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion 47 % [1022] (Tabelle 4.1.19). Eine TR ohne Zeitangabe bei Katzen nach alleiniger Strahlentherapie und nach adjuvanter Strahlentherapie betrug 14 % und 58 % [316, 426]. Die TRs ohne Zeitangabe nach photodynamischer Therapie sanken im Gesamtmedian auf 8,5 % [700, 1110]. Eine 3-jährige TRs nach Chemotherapie betrug 22 % [1102].

Eine 1- und eine 2-jährige TR von sieben Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen betrug nach adjuvanter Strahlentherapie 43 % und 86 % [502]. Eine TR ohne Zeitangabe nach alleiniger Strahlentherapie stieg auf 78 % [315].

Prognoseindikatoren

Über Prognoseindikatoren für Plattenepithelkarzinome der Katze ist bis heute nur wenig bekannt. Zu einigen Prognoseindikatoren lagen lediglich qualitative Aussagen vor. So hing eine komplette Tumorresektion positiv-prognostisch mit der Überlebenszeit sowie der Rezidiv- und Heilungsrate von Katzen mit nasalen Plattenepithelkarzinomen zusammen [144, 610]. Ein höherer histologischer Tumorgrad stand zwar in einer negativ-prognostischen Verbindung mit der medianen krankheitsfreien Zeit von Tieren mit kutanen Plattenepithelkarzinomen nach chirurgischer Resektion [1022], nicht aber nach Strahlentherapie [762, 1157]. Einerseits wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer FIV-Infektion und dem Auftreten epithelialer Tumoren in Maul-, Nasenhöhlen- und Lungenbereich beschrieben [1109], andererseits konnte kein Zusammenhang zwischen dem FIV-Status und der Prognose nachgewiesen werden [426, 1157]. Keine prognostische Rolle spielten Geschlecht der Katzen [61], Fellfarbe und multiple Tumoren im Gesicht [1157], mitotischer Index [1022], VEF-Wert [1110], Anzahl der Bestrahlungen oder Strahlengesamtdosis [316, 426] sowie das Auftreten von Nebenwirkung bei photodynamischer Therapie und Strahlentherapie [316, 1110].

- **Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle spielten: Art der Remission, Tumorgröße und klinisches Tumorstadium (T-Stage) sowie Tumorlokalisation (oral)**

Art der Remission

In vier Studien wiesen Katzen mit kutanen oder oralen Plattenepithelkarzinomen, bei denen sich nach strahlentherapeutischer Behandlung eine totale Remission einstellte, signifikant

längere Überlebens- und krankheitsfreie Zeiten auf als Tiere mit partieller Remission [315, 316, 426, 871b]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.1.20 dargestellt.

Tumorgröße und klinisches Tumorstadium (T-stage)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in acht von zwölf ausgewerteten Studien nachgewiesen (8/12), dass Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, totale Remission und Heilungsrate bei Katzen mit größeren und invasiveren kutanen Plattenepithelkarzinomen an Nase, Ohr und Augensid signifikant schlechter ausfielen als bei Tieren mit kleineren und nichtinvasiven Tumoren [144, 153, 348, 535, 700, 762, 904, 1157]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.1.21 dargestellt.

In vier Studien stand die Tumorgröße in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit oder Remissions- und Heilungsrate [200, 316, 426, 1110].

Tumorlokalisation (oral)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in vier von sechs ausgewerteten Studien nachgewiesen (4/6), dass orale Tumorlokalisation und Überlebenszeit miteinander assoziiert waren. Allerdings stimmten die Aussagen nicht in allen Bereichen überein.

In einer Studie wiesen 23 Katzen mit sublingualen Plattenepithelkarzinomen nach vorwiegend medikamentöser Therapie eine signifikant länger mediane Überlebenszeit auf als 16 Tiere mit mandibularen Tumoren (64 versus 35 Tage) [61].

In einer anderen Studie überlebten drei Katzen mit sublingualen Plattenepithelkarzinomen nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie ebenfalls länger als ein Tier mit maxillarem Tumor (362, 458, 759 Tage versus 82 Tage) [719].

Dies widersprach jedoch der Aussage einer Studie, in der gerade die Prognose von Katzen mit sublingualen Plattenepithelkarzinomen schlechter ausfiel als diejenige von Tieren mit Plattenepithelkarzinomen anderer oraler Lokalisationen [302].

In einer weiteren Studie fiel die mediane Überlebenszeit von vier Katzen mit linguale Plattenepithelkarzinomen kürzer aus als von fünf Tieren mit Plattenepithelkarzinomen anderer oraler Lokalisationen (68 versus 237 Tage) [315].

In noch einer weiteren Studie lag zwar kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Tumorlokalisationen vor, wurden die Tiere jedoch in zwei Gruppen eingeteilt, wiesen fünf Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen der Tonsillen und der Backe eine signifikant län-

gere mediane Überlebenszeit auf als Tiere mit oralen Plattenepithelkarzinomen der Zunge sowie des Ober- und Unterkiefers (> 724 versus 141 Tage) [316].

In zwei Studien spielte die Tumorlokalisation oraler und nasaler Plattenepithelkarzinome keine prognostische Rolle [447b, 1110].

- **Prognoseindikatoren, zu denen etwa gleich viele Studien ausgewertet wurden, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten: EGFR-Expression und Ki-67-Wert**

EGFR-Expression

In einer Studie fiel die 2-jährige Todesrate von 14 Katzen, deren Plattenepithelkarzinome eine hohe **EGFR-Expression** aufwiesen, signifikant schlechter aus als von fünf Tieren ohne EGFR-Expression (64 % versus 0 %) [1022].

In einer anderen Studie lag dagegen ein positiver Trend hinsichtlich einer längeren Überlebenszeit für Katzen mit einer höheren EGFR-Expression vor [61].

Ki-67-Wert

In einer Studie war ein höherer **Ki-67-Wert** nachteilig mit der Überlebenszeit von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen nach medikamentöser Therapie verbunden [61].

In einer anderen Studie dagegen wies eine Katze mit nasalem Plattenepithelkarzinom und einem geringen Ki-67-Wert von 1 eine krankheitsfreie Zeit nach Strahlentherapie von nur 21 Tagen auf. Neun Katzen mit nasalen Plattenepithelkarzinomen und einem geringeren Ki-67-Wert von 2 hatten ebenfalls eine signifikant kürzere mediane krankheitsfreie Zeit nach Strahlentherapie als sieben Tiere mit einem hohen Ki-67-Wert von 3 (487 Tage versus 1129 Tage) [762].

4.1.3 Pferd

Quantitativ prognostische Daten über Plattenepithelkarzinome beim Pferd lagen für Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv- Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für einige Prognoseindikatoren vor. Um die Anzahl der quantitativ prognostischen Daten über Plattenepithelkarzinome beim Pferd zu erhöhen, flossen auch Daten von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren in das Ergebnis ein. Vorwiegend stammten die Daten von Pferden mit okulären oder periokulären Plattenepithelkarzinomen. Daten über kutane Plattenepithelkarzinome, meist genitale, waren seltener. Drei Studien [526, 878, 1139a] lieferten quantitativ prognostische Daten über Plattenepithelkarzinome im Magen sowie im Bereich des Larynx oder Pharynx. Quantitativ prognostische Daten über orale oder nasale Plattenepithelkarzinome größerer Untersuchungsgruppen lagen keine vor. Teilweise litten die Pferde an multiplen Tumoren.

Die Einteilung in klinische Tumorstadien und histologische Tumorgrade spielte prognostisch eine untergeordnete Rolle und wurde nur vereinzelt erwähnt [270b, 707, 1159a, 1161, 1200a]. Théon und Kollegen (2007) nutzen ein modifiziertes TNM-Klassifizierungsschema gemäß Owen (1980). Van den Top und Kollegen (2008a) orientierten sich zur Einteilung kutaner Plattenepithelkarzinome in vier Tumorgrade an einem humanen Graduierungssystem von Broders (1928).

Die gängigste Therapieform kutaner Plattenepithelkarzinome war die weite chirurgische Resektion. Bei Tumoren im Genitalbereich erfolgte sie häufig in Form einer totalen oder partiellen Phallextomie [495, 707, 721]. Bei okulären oder periokulären Plattenepithelkarzinomen wurde meist eine adjuvante Strahlen- oder Chemotherapie durchgeführt [342, 708, 822, 967, 968, 1217]. Seltener eine alleinige Strahlen- oder Chemotherapie [366, 559, 708, 1154, 1155b]. Chemotherapeutika, die intratumoral verabreicht wurden, waren Cisplatin [478, 1155b, 1159a, 1160, 1161], Bleomycin [1159a], Fluorouracil [334] oder Mitomycin-C [708, 967]. In je einer Studie wurden die Tiere mittels Hyperthermie [401b] oder adjuvanter photodynamischer Therapie [381] behandelt. In zwei Studien [877, 929] wurde bei Pferden mit okulären Plattenepithelkarzinomen eine Transplantation einer permanenten Hornhaut oder Amnionmembran durchgeführt.

Mediane Überlebenszeit (MST)

Eine MST von 125 Pferden mit okulären und/oder periokulären Plattenepithelkarzinomen, behandelt mit verschiedenen Therapiemethoden wie chirurgische Resektion, Kryo-, Strahlen- oder Immuntherapie, betrug 1410 Tage (3,9 Jahre) [270b].

Die Überlebenszeiten von Pferden mit Plattenepithelkarzinomen im Magen oder im Bereich des Larynx bzw. Pharynx betragen meist nur wenige Wochen bis Monate.

Eine MST von 19 Tieren mit Plattenepithelkarzinomen im Magen betrug seit Beginn der Krankheitsanzeichen nur 28 Tage [1139a].

Die Überlebenszeit von vier Pferden mit bereits metastasierten Magentumoren lag bei 14-60 Tagen, einzig ein Tier überlebte mehrere Jahre [878].

Zehn von elf Pferden mit Plattenepithelkarzinomen im Larynx bzw. Pharynx wurden entweder gleich nach Diagnosestellung oder innerhalb von 10 Tagen nach chirurgischer Resektion euthanasiert. Einzig ein Tier überlebte 180 Tage [526].

Mediane krankheitsfreie Zeit (MDFI)

Eine MDFI von 22 Pferden mit Plattenepithelkarzinomen der Nickhaut betrug nach chirurgischer Resektion 2268 Tage (6,3 Jahre) [604].

Eine MDFI von acht Pferden mit insgesamt zehn Plattenepithelkarzinomen der Cornea betrug nach Keratektomie und anschließender Chemotherapie mit Mitomycin C 435 Tage [967].

Eine MDFI von sieben Pferden mit kutanen Plattenepithelkarzinomen lag nach intratumoralen Cisplatin-Injektionen bei ähnlichen 420 Tagen [1155b].

Durchschnittliche krankheitsfreie Zeit (meanDFI)

Eine meanDFI von Pferden mit insgesamt 19 periokulären Plattenepithelkarzinomen betrug nach adjuvanter Strahlentherapie 1277 Tage (3,5 Jahre) [342].

Eine meanDFI von Pferden mit insgesamt zehn periokulären Plattenepithelkarzinomen betrug nach adjuvanter photodynamischer Therapie 1350 Tage (3,8 Jahre) [381].

Eine meanDFI von Pferden mit insgesamt zwölf corneolimbale Plattenepithelkarzinomen betrug nach adjuvanter Strahlentherapie mit Transplantation einer Amnionmembran nur 226 Tage (3,8 Jahre) [877].

Remissionsrate (RMR)

Eine Remissionsrate ohne Zeitangabe bei Pferden mit insgesamt neun okulären Plattenepithelkarzinomen lag nach adjuvanter Chemotherapie mit Mitomycin C bei 78 % [708]. Eine Remissionsrate ohne Zeitangabe bei elf Pferden mit genitalen Plattenepithelkarzinomen stieg nach adjuvanter Chemotherapie aus 5-Fluorouracil sogar auf 100 % [334].

Eine Remissionsrate ohne Zeitangabe bei Pferden mit insgesamt acht okulären Plattenepithelkarzinomen lag nach alleiniger Chemotherapie aus Mitomycin C bei 75 % [708].

Eine 0,2-jährige Remissionsrate von Pferden mit insgesamt acht okulären Plattenepithelkarzinomen stieg nach Hyperthermie ebenfalls auf 100 % [401b]. Die totale und partielle Remission betragen 75 % und 25 %.

Eine totale Remission von sieben Pferden mit kutanen Plattenepithelkarzinomen lag nach intratumoralen Cisplatin-Injektionen bei 71 % [1155b].

Rezidivrate (RR)

Die RRs betragen unabhängig von der Zeit, Lokalisation und Therapiemethode 0-60 %, meist jedoch < 45 % [83, 270b, 342, 381, 559, 604, 707, 708, 721, 744, 766, 822, 967, 968, 1053, 1154, 1217] (Tabelle 4.1.22).

Die RRs ohne Zeitangabe bei Pferden mit okulären oder periokulären Plattenepithelkarzinomen betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 29,5 % [559, 604, 766, 1053]. Die RRs ohne Zeitangabe bei Pferden mit kutanen Plattenepithelkarzinomen sanken im Gesamtmedian auf 20,5 % [707, 744].

Die RRs ohne Zeitangabe bei Pferden mit okulären oder periokulären Plattenepithelkarzinomen betragen nach adjuvanter Strahlentherapie im Gesamtmedian 12 % [822, 968]. Die 2-jährigen RRs von Pferden mit periokulären Plattenepithelkarzinomen stiegen im Gesamtmedian auf 23 % [1217].

Die RRs ohne Zeitangabe bei Pferden mit okulären Plattenepithelkarzinomen betragen nach adjuvanter Chemotherapie im Gesamtmedian 31 % [708, 967].

Die RRs ohne Zeitangabe bei Pferden mit okulären oder periokulären Plattenepithelkarzinomen betragen nach alleiniger Strahlentherapie im Gesamtmedian 21,5 % [559, 1154].

Eine RR ohne Zeitangabe bei Pferden mit acht okulären Plattenepithelkarzinomen betrug nach alleiniger Chemotherapie ähnliche 25 % [708].

Metastasierungsrate (MR)

Eine MR ohne Zeitangabe bei 33 Pferden mit okulären Plattenepithelkarzinomen betrug nach chirurgischer Resektion 6 % [1053] (Tabelle 4.1.23).

Eine 2-jährige MR von zwölf Tieren mit kutanen Plattenepithelkarzinomen stieg nach adjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin auf 17 % [1160].

Eine MR ohne Zeitangabe bei Pferden mit 26 periokulären Plattenepithelkarzinomen betrug nach alleiniger Chemotherapie aus Cisplatin oder Bleomycin 8 % [1159a].

Die MRs ohne Zeitangabe bei Pferden mit Plattenepithelkarzinomen im Magen oder im Larynx bzw. Pharynx fielen nach keiner, palliativer Therapie aus Antibiose oder NSAIDs oder nach chirurgischer Resektion mit 68 % und 80 % deutlich schlechter aus [526, 1139a].

Heilungsrate (DFIR)

Die DFIRs betragen unabhängig von der Zeit, Lokalisation und Therapiemethode $\geq 55-95$ % [83, 165, 342, 366, 478, 559, 641, 707, 708, 721, 766, 929, 967, 968, 1154, 1155b, 1159a, 1160, 1161, 1217] (Tabelle 4.1.24).

Die DFIRs ohne Zeitangabe bei Pferden mit okulären Plattenepithelkarzinomen betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 55 % [83, 559]. Eine 1-jährige DFIR von 31 Pferden mit kutanen Plattenepithelkarzinomen stieg auf 80 % [707].

Die 1-jährigen DFIRs von Pferden mit okulären oder periokulären Plattenepithelkarzinomen betragen nach adjuvanter Strahlentherapie im Gesamtmedian 86 % [342, 968]. Die 2-jährigen DFIRs von Pferden mit periokulären Plattenepithelkarzinomen sanken im Gesamtmedian auf 75 % [1217].

Die DFIRs ohne Zeitangabe bei Pferden mit okulären (corneolimbal) Plattenepithelkarzinomen betragen nach adjuvanter Chemotherapie im Gesamtmedian 86 % [165, 766]. Eine 1-jährige DFIR von Pferden mit okulären Plattenepithelkarzinomen lag ebenfalls bei 86 % [967]. Die 2- und 4-jährigen DFIRs von Pferden mit periokulären Plattenepithelkarzinomen betragen im Gesamtmedian immer noch 77,5 % und 84 % [478, 1160, 1161].

Die 1-jährigen DFIRs von Pferden mit periokulären Plattenepithelkarzinomen betragen nach alleiniger Strahlentherapie im Gesamtmedian 78 % [366, 1154].

Eine 1-jährige DFIR von sieben Pferden mit kutanen Plattenepithelkarzinomen betrug nach alleiniger Chemotherapie mit Cisplatin 65 % [1155b]. Die 1- und 2-jährige DFIRs von Pferden mit 26 periokulären Plattenepithelkarzinomen betragen nach alleiniger Chemotherapie aus Cisplatin oder Bleomycin 87 % und 72 % [1159a].

Überlebensrate (SR)

Eine 1-6-jährige SR von 31 Pferden mit Plattenepithelkarzinomen an Penis und Präputium, bei denen meist eine Penisamputation durchgeführt wurde, betrug 71 % [707]. Eine $> 1,5$ -jährige SR von Pferden mit Plattenepithelkarzinomen am Penis ohne Beteiligung der Urethra

war nach Penisamputation mehr als doppelt so hoch wie bei Tumoren mit Beteiligung der Urethra (66 % zu 29 %) [495].

Todesrate (TR)

Die TRs von Tieren, die im Verlauf der Studien wegen verschiedenster Todesursachen gestorben waren, betragen für elf Pferde mit okulären Plattenepithelkarzinomen nach chirurgischer Resektion und Kryotherapie 45 % [83] und für elf Tiere mit kutanen Plattenepithelkarzinomen nach Implantation einer Cisplatinperle 18 % nach 2 Jahren [478]. Eine 3,4-jährige TR von 21 Tieren mit Plattenepithelkarzinomen des dritten Augenlides, die nicht tumorbedingt starben, betrug nach chirurgischer Resektion 29 % [901].

Eine TR ohne Zeitangabe und eine 1-jährige TR von 31 und 10 Pferden mit genitalen Plattenepithelkarzinomen betragen nach chirurgischer Resektion (Penisamputation) 16 % und 20 % [707, 721].

Eine TR ohne Zeitangabe bei 125 Pferden mit okulären und/oder periokulären Plattenepithelkarzinomen, behandelt mit verschiedenen Therapiemethoden wie chirurgische Resektion, Kryo-, Strahlen- oder Immuntherapie, betrug ähnliche 22 % [270b].

Prognoseindikatoren

Über Prognoseindikatoren für Plattenepithelkarzinome beim Pferd ist bis heute nur wenig bekannt. Zu einigen Prognoseindikatoren lagen lediglich qualitative Aussagen vor. Vollblüter und Tiere mit rotbrauner Fellfarbe wiesen in einer Studie eine höhere Rezidivrate auf [822]. In einer anderen hingen multiple Tumoren zwar negativ-prognostisch mit der Rezidivrate zusammen, nicht aber mit der Überlebenszeit [270b]. Keine prognostische Rolle spielten bei Pferden mit okulären oder periokulären Plattenepithelkarzinomen nichtpigmentierte Augenlider [1159a] und vorherige Behandlungen [270b] bzw. die Art der Ersttherapie [1053].

Prognoseindikatoren, zu denen vereinzelt quantitativ prognostische Daten vorlagen, waren Alter der Tiere, Tumorlokalisation, Tumorgröße, histologischer Tumorgrad, Proliferationsfraktionsindex (Ki-67-Index) und Art der Therapiemethode (chirurgische Resektion, adjuvante Strahlentherapie).

- **Ein Prognoseindikator, der in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle spielte: Tumorgröße**

Tumorgröße

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden fünf Studien ausgewertet [83, 270b, 1025a, 1160, 1161], in denen die Größe der Tumoren nachteilig mit der Rezidiv- und/oder Heilungsrate verbunden war. In zwei Studien [83, 1161] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

In der einen konnten Pferde mit acht kleineren okulären Plattenepithelkarzinomen von 1 cm² mittels Keratektomie und anschließender Kryotherapie geheilt werden, drei Tiere mit größeren Tumoren von 2 cm² jedoch nicht [83].

In der anderen fiel die 2-jährige Heilungsrate nach intratumoraler Cisplatin-Behandlung okulärer und kutaner Plattenepithelkarzinome von 17 Tieren mit größeren Tumoren (2-5 cm) signifikant schlechter aus als diejenige von 23 Pferden mit kleineren Tumoren (< 2 cm) (88 % versus 100 %) [1161].

- **Prognoseindikatoren, zu denen etwa gleich viele Studien ausgewertet wurden, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten oder zu denen nur eine einzige Studie vorlag: Tumorlokalisation, Proliferationsfraktionsindex (Ki-67-Index), Art der Therapiemethode (chirurgische Resektion, adjuvante Strahlentherapie), Alter und histologischer Tumorgrad**

Tumorlokalisation

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden gleich viele Studien ausgewertet (jeweils 2), in denen die Tumorlokalisation eine oder keine prognostische Rolle spielte.

In zwei Studien [270b, 822] wurde dies auch quantitativ dargestellt. Die höchsten Rezidivraten hatten Pferde mit Tumoren am Limbus oder der bulbären Konjunktiva (46 %), gefolgt von Tumoren am dritten Augenlid (33 %), den Augenlidern (39 %), der Cornea (28 %) und der palpebralen Konjunktiva (23 %) [822].

In einer anderen Studie stieg die Überlebenschance für Pferde mit Plattenepithelkarzinomen am Limbus im Vergleich zu Tieren mit Tumoren an den Augenlidern um das 3,8-fache an [270b].

In ebenfalls zwei Studien spielte die Tumorlokalisation bei Pferden mit okulären oder kutanen Plattenepithelkarzinomen keine prognostische Rolle [1053, 1160].

Proliferationsfraktionsindex (Ki-67-Index)

In einer Studie hing ein hoher Proliferationsfraktionsindex nachteilig mit der Prognose zusammen. Die 1-jährigen Heilungsraten von Pferden mit periokulären Plattenepithelkarzinomen fielen nach intratumoraler Chemotherapie aus Cisplatin oder Bleomycin bei Tieren mit höherem Proliferationsfraktionsindex von $> 28 \%$ geringer aus als bei Tieren mit niedrigerem Proliferationsfraktionsindex von $\leq 28 \%$ (84 % oder 60 % versus 100 % oder 100 %) [1159a].

In einer weiteren Studie wurde eine prognostische Rolle des Proliferationsfraktionsindex bei Tieren mit kutanen Plattenepithelkarzinomen nur univariat, nicht aber multivariat nachgewiesen [1160]. Allerdings wurde bei Tumoren mit hohem Proliferations(fraktions)index empfohlen, baldmöglichst mit der adjuvanten Cisplatin-Chemotherapie zu beginnen. Dies führe auch nicht zu erhöhten Wundheilungsstörungen.

Art der Therapiemethode

In einer Studie [822] wurden die Rezidivraten von Pferden mit okulären Plattenepithelkarzinomen in Abhängigkeit der angewandten Therapiemethode untersucht. Dabei fielen die Rezidivraten verschiedener Lokalisationen am Auge nach adjuvanter Strahlentherapie signifikant geringer aus als nach alleiniger chirurgischer Resektion: Tumoren am Limbus oder der bulbären Konjunktiva (31 % versus 52 %), am dritten Augenlid (13 % versus 40 %), den Augenlidern (0 % versus 54 %), der Cornea (0 % versus 36 %) und der palpebralen Konjunktiva (20 % versus 33 %).

In einer anderen [604] erfolgte die chirurgische Resektion bei 26 Pferden mit Plattenepithelkarzinomen der Nickhaut entweder unter lokaler Anästhesie mit Sedation (10 Tiere mit kleineren Tumoren) oder systemischer Anästhesie (16 Tiere mit größeren Tumoren). Dabei rezidierte keines der Plattenepithelkarzinome von den zehn Pferden der ersten Gruppe. Von den 16 Pferden der zweiten Gruppe rezidierten zwei Tumoren (13 %). Dennoch war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

Alter

In einer Studie war ein höheres Alter nachteilig mit der Rezidivrate verbunden. Pferde mit okulären oder periokulären Plattenepithelkarzinomen im Alter von > 20 -25 Jahren hatten eine höhere Rezidivrate als jüngere Tiere von 5-20 Jahren (50 % versus 36 %) [822].

Histologischer Tumorgrad

In einer Studie war ein höherer histologischer Tumorgrad nachteilig mit der Rezidivrate verbunden. Die Rezidivraten nach chirurgischer Resektion von Pferden mit 61 genitalen Platten-

epithelkarzinomen betragen bei Tiere mit Tumoren I., II. und III. Grades 23 %, 29 % und 33 % [1200a].

4.1.4 Rind

Quantitativ prognostische Daten über Plattenepithelkarzinome beim Rind lagen für Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate vor. Um die Anzahl der quantitativ prognostischen Daten über Plattenepithelkarzinome beim Rind zu erhöhen, flossen auch Daten von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren in das Ergebnis ein. Die meisten Daten stammten von Rinden mit okulären oder periokulären Plattenepithelkarzinomen der Rasse Hereford [74, 576, 587, 1011, 1080] oder dem Deutschen Fleckvieh [589]. Aus einer Studie [880] stammen Daten von Kühen mit Plattenepithelkarzinomen der Vulva. Quantitativ prognostische Daten über Plattenepithelkarzinome des Magens lagen keine vor. Teilweise waren die Rinder an multiplen Tumoren erkrankt.

Eine Einteilung in klinische Tumorstadien wurde nur in zwei Studien durchgeführt [485, 793]. Hoffmann und Kollegen (1981) richteten sich dabei nach einem Klassifizierungsschema von Misdorp (1976). Misdorp und Kollegen (1985) zogen ein eigenes Klassifizierungsschema heran. Eine Einteilung in histologische Tumorgrade wurde nicht vorgenommen.

Die gängigste Therapieform war die Immuntherapie mittels intratumoraler Injektionen von Lebend- oder Todimpfstoff aus BCG, gefolgt von IL-2 oder IL-12. Die BCG-Injektionen erfolgten in den jeweiligen Studien 1-5mal [576, 1015, 1016b]. Die Interleukin-Injektionen bis zu 10mal, von Montag bis Freitag in zwei aufeinanderfolgenden Wochen [226, 227a, 1113]. Nur wenige quantitativ prognostische Daten stammten aus Studien, in denen die Tumoren chirurgisch entfernt wurden. Bei bulbären Plattenepithelkarzinomen erfolgte dies meist in Form einer radikalen Exzision des Augapfels mit Resektion der Adnexen [483, 573, 793], teilweise noch mit der Resektion benachbarter Lymphknoten und der Parotis [71, 572]. Inoperable, periokuläre oder kleinere Plattenepithelkarzinome des Augapfels oder der Adnexen wurden neben der Immuntherapie oder der chirurgischen Resektion auch mittels Kryotherapie [309, 880], Strahlentherapie (radioaktive Goldimplantate) [40] oder Hyperthermie [401b, 539] behandelt.

Durchschnittliche Überlebenszeit (meanST)

Eine meanST von 15 Kühen betrug nach Resektion des Augapfels (Bulbusextirpation) 450 Tage [483].

Eine meanST von neun Kühen betrug nach Immuntherapie mit intratumoralen Injektionen von BCG-Todimpfstoff fast identische 451 Tage [576]. In derselben Studie stieg die meanST

von 23 Tieren nach Immuntherapie mit intratumoralen Injektionen von BCG-Lebendimpfstoff auf 675 Tage und

die meanST von neun unbehandelten Kontrolltieren war mit 395 Tagen am kürzesten.

Durchschnittliche krankheitsfreie Zeit (meanDFI)

Eine meanDFI von 30 Kühen betrug nach Immuntherapie mit intratumoralen Injektionen von BCG-Lebend- oder -Todimpfstoff 180 Tage [460].

Remissionsrate (RMR)

Spontane Remissionen unbehandelter Plattenepithelkarzinome traten bei 20 % und 57 % der Tumoren auf [572, 1080].

Eine 1,7-jährige RMR nach intratumoralen Injektionen von Lösungsmittel belief sich auf 14 % [1113] (Tabelle 4.1.25).

Die RMRs ohne Zeitangabe nach Kryotherapie betragen im Gesamtmedian 80 % [309, 1080].

Die $\leq 0,5$ -jährigen RMRs nach Strahlentherapie und Hyperthermie stiegen sogar auf 90-100 % [40, 401b, 539].

Die RMRs ohne Zeitangabe nach Immuntherapie mit intratumoralen BCG- oder IL-2-Injektionen waren geringer und betragen im Gesamtmedian nur 59 % und 65 % [226, 571, 1015, 1016b]. Die RMRs um die 2 Jahre lagen mit 63 % in einem ähnlichen Bereich [572, 1112] und sanken nach Kombination aus IL-2- und IL-12-Injektionen auf 51 % [1112].

Die totalen Remissionen (CR) nach Kryo-, Strahlentherapie und Hyperthermie waren ähnlich hoch wie die RMRs und lagen bei 66-100 % [40, 309, 401b, 539, 880] (Tabelle 4.1.26). Die partiellen Remissionen (PR) betragen 6-23 %.

Die CRs nach Immuntherapie mit intratumoralen BCG-Injektionen waren meist geringer und betragen im Gesamtmedian 56 % (22-70 %) [572, 575, 576, 577a, 1016b]. Höhere CRs wurden vor allem nach Injektion mit BCG-Lebendimpfstoff erzielt [572, 1016b]. Die PRs betragen im Gesamtmedian 17 % [575, 1016b]. Keine Therapieantwort zeigten im Gesamtmedian 33 % der Tiere [572, 575, 577a, 1016b].

Die CRs nach Immuntherapie mit intratumoralen IL-2-Injektionen betragen im Gesamtmedian 58 % (31-67%) [227a, 1015, 1112, 1113]. Eine CR nach Kombination aus IL-2- und IL-12-Injektionen sank auf 34 % [1112].

Tiere, bei denen nach Ersttherapie keine oder lediglich eine partielle Remission eingetreten war, wurden in vier Studien erneut therapiert. Dabei stellten sich sowohl nach Kryotherapie als auch nach Hyperthermie zweite totale Remissionen von 65 %, 77 % und 97 % ein [309, 401b, 539] (Tabelle 4.1.27).

Rezidivrate (RR)

Eine 1-jährige RR von 62 Kühen mit Plattenepithelkarzinomen der Vulva betrug nach Kryotherapie nur 6 % [880] (Tabelle 4.1.28).

Die RRs ohne Zeitangabe und die 1-1,2-jährigen RRs nach chirurgischer Resektion lagen im Gesamtmedian bei 42,5 % und 20 % [71, 483, 538, 572, 573, 577a]. Dabei fielen die RRs von 0 % nach radikaler chirurgischer Resektion des Augapfels mit Resektion benachbarter Lymphknoten und der Parotis am geringsten aus [71, 572].

Die 1-1,3-jährigen RRs nach Immuntherapie mit intratumoralen BCG-Injektionen stiegen im Gesamtmedian auf 41 % [572, 1016b].

Metastasierungsrate (MR)

In keiner Studie wurde ein Zeitraum angegeben, in dem die Metastasen auftraten.

Die MRs ohne Zeitangabe bei unbehandelten Kontrolltieren betrugen im Gesamtmedian 47 % [572, 793].

Eine MR ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion sank auf 10 % [793] (Tabelle 4.1.29).

Die MRs ohne Zeitangabe nach Immuntherapie mit intratumoralen BCG-Injektionen stiegen im Gesamtmedian auf 31,5 % [572, 576, 793, 1016b].

Heilungsrate (DFIR)

Die 1-jährigen DFIRs nach Kryotherapie lagen um die 90 % [532, 880] (Tabelle 4.1.30).

Die $\leq 0,5$ -jährigen DFIRs nach Strahlentherapie und Hyperthermie ebenfalls [40, 538].

Die $\leq 0,5$ -jährigen DFIRs nach chirurgischer Resektion sanken im Gesamtmedian auf 31 % [538, 1278]. Die 2- und 2,5-jährigen DFIRs betrugen im Gesamtmedian 75 % und 38 % [572, 573, 577a, 589].

Die 2-jährigen DFIRs nach Immuntherapie mit intratumoralen BCG-Injektionen betrugen im Gesamtmedian 46,5 % [572, 1016b]. Dabei fielen die DFIRs nach Injektionen mit BCG-Lebendimpfstoff [572, 1016b] besser aus als mit Totimpfstoff [572, 1016b].

Eine DFIR ohne Zeitangabe und eine 0,25-jährige DFIR nach Immuntherapie mit intratumoralen IL-2-Injektionen betragen 60 % und 50 % [225, 1112].

Überlebensrate (SR)

Eine $\geq 2,5$ -jährige SR von 23 Kühen betrug nach Immuntherapie mit intratumoralen Injektionen von BCG-Lebendimpfstoff 26 % und sank bei sechs unbehandelten Kontrolltieren auf 6 % [576].

Todesrate (TR)

Die 1,7-jährigen TRs von acht bzw. neun Kühen nach Immuntherapie mit intratumoralen Injektionen von IL-2, IL-12 oder einer Kombination aus IL-2 und IL-12 betragen 0 %, 50 % und 39 % [1112].

Prognoseindikatoren

Prognoseindikatoren für Plattenepithelkarzinome beim Rind sind bis heute keine bekannt. Zwar wurde in einigen Studien darauf hingewiesen, dass kleinere Tumoren besser auf Kryotherapie [308, 880], Immuntherapie [308, 485, 880] oder Hyperthermie [401b] ansprechen als größere, aber es lagen keine quantitativ prognostischen Daten hinsichtlich der Tumorgroße oder anderer Prognoseindikatoren vor.

4.2 Maligne Mammatumoren

Zur näheren Ansicht bezüglich quantitativ prognostischer Daten wurden für maligne Mammatumoren insgesamt 331 Publikationen ausgewertet. Von diesen bezogen sich über die Hälfte auf den Hund (270), gefolgt von Katze (119), Pferd (5), Rind (2) und Schwein (1). Quantitativ prognostische Daten flossen für den Hund aus 109 Studien und für die Katze aus 41 Studien ins Ergebnis ein. Über maligne Mammatumoren bei Pferd, Rind und Schwein liegen keine quantitativ prognostischen Daten von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren vor. Die Publikationen in Fachzeitschriften beschränken sich auf Einzelfallbeschreibungen, die nicht den Auswahlkriterien der hier vorgelegten Arbeit entsprachen.

4.2.1 Hund

Quantitativ prognostische Daten über maligne Mammatumoren beim Hund lagen für Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für verschiedene Prognoseindikatoren vor. Um die Anzahl der quantitativ prognostischen Daten über maligne Mammatumoren beim Hund zu erhöhen, wurden in einzelnen Fällen auch Daten von Studien aufgenommen mit Untersuchungsgruppen aus mindestens fünf Tieren. Die Daten stammten ausschließlich von weiblichen Tieren. Beschreibungen von malignen Mammatumoren männlicher Tiere sind sehr selten und flossen nicht in die Auswertung ein. Studien über hormonabhängige maligne Mammatumoren werden nur am Rande erwähnt, da es sich meist um Einzelfallbeschreibungen handelte. Die quantitativ prognostischen Daten fast aller ausgewerteter Studien stammten von Untersuchungsgruppen, die sich aus Tieren mit malignen Mammatumoren unterschiedlicher histologischer Tumortypen zusammensetzten. Dabei waren invasive Karzinome oder Adenokarzinome vorherrschend. Seltener wurden solide oder anaplastische Karzinome, maligne Mischtumoren, muzinöse Karzinome, Plattenepithelkarzinome, Spindelzellkarzinome oder Sarkome beschrieben. In einigen Studien [85, 149, 215, 458, 544, 792, 796, 920, 1036, 1071, 1274a] wurden quantitativ prognostische Daten für spezielle Tumortypen genannt (siehe Kapitel 4.2.1 Hund: Prognoseindikatoren, Histologischer Tumortyp). Einige Hündinnen litten an multiplen Tumoren. In zahlreichen Studien [154, 215, 510, 544, 770b, 908, 976, 995, 1075b] wiesen die erkrankten Tiere bereits zum Diagnosezeitpunkt lokale Lymphknotenmetastasen sowie Einbrüche ins Lymphgefäßsystem auf.

Zur klinischen Stadieneinteilung und histologischen Bestimmung der malignen Mammatumoren wurden verschiedenste Klassifizierungsschemata von Cotchin (1958), Fowler et al. (1974), Hampe und Misdorp (1974), Monlux et al. (1977), Owen (1980), Gilbertson et al.

(1983), Moulton (1990), Rosen und Oberman (1993), Misdorp et al. (1999) und von Rutteman et al. (2001) herangezogen. Die Einteilung in histologische Tumorgrade erfolgte meist nach der Nottingham Methode von Elston und Ellis (1996), die vom Menschen auf den Hund übertragen wurde.

Die vorherrschende Therapieform war die weite chirurgische Resektion. Dabei wurde zwischen Nodulektomie, einfacher Mastektomie, regionaler/modifizierter radikaler Mastektomie und radikaler Mastektomie unterschieden. In nur vier Studien [543, 716, 868, 1075b] wurden einzelne oder alle Tiere mittels palliativer oder adjuvanter Chemotherapie behandelt. Chemotherapeutika, die entweder einzeln oder in Kombination verabreicht wurden, waren Doxorubicin, Docetaxel, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Carboplatin oder Cisplatin. Drei Studien befassten sich mit adjuvanter Immuntherapie. Dabei erfolgten entweder intravenöse Gaben von BCG-Vakzine [91], lokale Injektionen von CP-Vakzine (*Corynebakterium-Parvum*) [784b] oder intravenöse Gaben von L-MTP-PE (liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine) [1145]. Studien, in denen Tiere größerer Untersuchungsgruppen mittels Strahlentherapie behandelt wurden, lagen keine vor.

Mediane Überlebenszeit (MST)

Die MSTs nach chirurgischer Resektion waren weit gestreut und betragen im Gesamtmedian 285 Tage [85, 91, 472, 473, 543, 626, 1075b, 1145] (Tabelle 4.2.1).

Die MSTs nach perioperativer Behandlung mit Desmopressin stiegen im Gesamtmedian auf 704,5 Tage [472, 473].

Die MSTs nach adjuvanter Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 475,5 Tage [543, 1075b].

Die MSTs nach adjuvanter Immuntherapie betragen im Gesamtmedian 572 Tage [91, 1145].

Durchschnittliche Überlebenszeit (meanST)

Die meanSTs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 582 Tage [125, 143, 154, 790, 995, 1026b, 1071] (Tabelle 4.2.2). Der Unterschied zwischen den beiden Gesamtmedianwerten der MSTs und der meanSTs belegt, dass die zweiten 50 % der Tiere wesentlich länger überlebten als die ersten.

Mediane krankheitsfreie Zeit (MDFI)

Die MDFIs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 88 Tage [472, 473, 543, 1075b, 1145] (Tabelle 4.2.3).

Die MDFIs nach perioperativen Behandlung mit Desmopressin stiegen im Gesamtmedian auf 608 Tage [472, 473].

Die MDFIs nach adjuvanter Chemotherapie betrug 295,5 Tage [543, 1075b].

Eine MDFI nach adjuvanter Immuntherapie lag bei 165 Tagen [1145].

Die Gesamtmedianwerte der MDFIs nach chirurgischer Resektion, perioperativer Behandlung mit Desmopressin und nach adjuvanter Chemotherapie waren um die 100-200 Tage kürzer als die entsprechenden Gesamtmedianwerte der MSTs (Tabelle 4.2.3, Tabelle 4.2.1).

Durchschnittliche krankheitsfreie Zeit (meanDFI)

Eine meanDFI von sieben Hündinnen mit inflammatorischen Mammakarzinomen nach alleiniger Therapie mit Piroxicam betrug 171 Tage [216].

Remissionsrate (RMR)

Die RMR von acht Tieren nach Chemotherapie mit Doxorubicin betrug 25 % [868].

Von 43 Hündinnen mit inflammatorischen Mammakarzinomen, die entweder untherapiert blieben, mit Piroxicam, Chemotherapie oder chirurgischer Resektion behandelt wurden, wiesen nur 5 % einen gleichbleibenden und 95 % einen progressiven Krankheitsverlauf auf [716].

Alle neun Tiere mit hormonabhängigen malignen Mammatumoren (Östrogen-Hormonrezeptor-Gehalt ≥ 5 Fentomol/mg Zytosol-Protein im Tumorgewebe) zeigten nach 3-monatiger Behandlung mit Goserelin-Injektionen (GnRH-Agonisten) eine deutlich sichtbare Reduktion der Tumorgröße [655].

Rezidivrate (RR)

Die RRs ohne Zeitangabe betrug nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 42 % [472, 473, 784b, 1071, 1075b] (Tabelle 4.2.4). Die 1- und 2-jährigen RRs sanken im Gesamtmedian auf 27 % und 19 % [91, 368, 376, 543, 1182].

Eine RR ohne Zeitangabe nach perioperativer Behandlung mit Desmopressin sank auf 9 % [472].

Eine RR ohne Zeitangabe und eine 2-jährige RR nach adjuvanter Chemotherapie betrug 25 % und 33 % [543, 1075b].

Eine RR ohne Zeitangabe und eine 2-jährige RR nach adjuvanter Immuntherapie betrug 82 % und 15 % [91, 784b].

Metastasierungsrate (MR)

Die MRs ohne Zeitangabe betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 47 % [472, 548, 1075b] (Tabelle 4.2.5). Die 1- und 2-jährigen MRs betragen im Gesamtmedian 13,5 % und 51,5 % [91, 368, 543, 544, 976, 1182].

Eine MR ohne Zeitangabe nach perioperativer Behandlung mit Desmopressin sank auf 27 % [472].

Eine MR ohne Zeitangabe und eine 2-jährige MR nach adjuvanter Chemotherapie betragen 33 % und 0 % [543, 1075b].

Eine 2-jährige MR nach adjuvanter Immuntherapie lag bei 23 % [91].

Eine 1- und eine 1,5-jährige MR von neun Tieren mit hormonabhängigen malignen Mammatumoren betragen nach Goserelin-Injektionen 0 % und 15 % [655].

Heilungsrate (DFIR)

Die 1-jährigen DFIRs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 29 % [124, 1075b] (Tabelle 4.2.6). Allerdings lagen im Zeitraum < 1,5 Jahren auch deutlich höhere DFIRs von 61-70 % vor [852, 908, 1283]. Die 2-jährigen DFIRs betragen im Gesamtmedian 37 % [376, 543, 544, 1075b]. Eine 3-jährige DFIR lag bei 49 % [1075b].

Eine 1-jährige DFIR nach adjuvanter Chemotherapie betrug 83 % [1075b]. Die 2-jährigen DFIRs stiegen im Gesamtmedian auf 91,5 % [543, 1075b]. Eine 3-jährige DFIR sank wieder auf 63 % [1075b].

Eine 2-jährige DFIR von neun Tieren mit hormonabhängigen malignen Mammatumoren betrug nach Goserelin-Injektionen 88 % [655].

Überlebensrate (SR)

Die SRs ohne Zeitangabe betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 42 % [951, 1071] (Tabelle 4.2.7). Die 1-, 2- und 3-jährigen SRs betragen im Gesamtmedian 56 %, 52,5 % und 22,5 % [125, 143, 368, 510, 543, 544, 770b, 770c, 975, 1026b, 1075b, 1274b].

Eine 1- und eine 2-jährige SR nach adjuvanter Chemotherapie lagen bei 46 % und 100 % [543].

Todesrate (TR)

Die TRs von Tieren, die im Verlauf der Studien wegen verschiedenster Todesursachen gestorben waren, lagen bei 17-100 % [91, 215, 458, 473, 908, 920, 1071, 1075b]. Von diesen starben etwa 8-23 % der Tiere nicht aufgrund der Tumoren [91, 215, 458, 626, 908, 1071, 1075b].

Die TRs ohne Zeitangabe betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 48 % [458, 510, 920, 951, 1071, 1075b] (Tabelle 4.2.8). Die 1- und 2-jährigen TRs lagen im Gesamtmedian bei 39 % und 44,5 % [85, 368, 496, 543, 544, 769a, 770b, 788, 975, 1026b].

Eine TR ohne Zeitangabe und eine 2-jährige TR nach adjuvanter Chemotherapie betragen 67 % und 0 % [543, 1075b].

Eine 1-jährige TR nach adjuvanter Immuntherapie sank auf 15 % [91].

Prognoseindikatoren

Zu keinem anderen in der hier vorgelegten Arbeit beschriebenen Tumor wurden so viele verschiedene tierart-, tumor- und therapiespezifische Prognoseindikatoren untersucht wie für maligne Mammatumoren der Hündin. Gerade in den letzten zehn Jahren haben diesbezügliche Untersuchungen stark zugenommen. Leider lagen zu vielen dieser Prognoseindikatoren nur qualitative Aussagen vor. Eine hohe COX-2-Expression war in fünf Studien nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs-, Überlebens- und Todesrate verbunden [626, 627, 770c, 949, 951]. In vier Studien spielte der Ploidie-Status eine prognostische Rolle [458, 510, 913, 914]. In drei Studien spielten T-Zellen (CD3+, CD4+, CD8+) oder das CD4+/CD8+-Verhältnis eine prognostische Rolle. Eine erhöhte Anzahl an CD3+- oder CD4+-T-Zellen im Tumorgewebe hing in zwei Studien nachteilig mit der Überlebenszeit zusammen [148, 296]. In einer dieser Studien korrelierte die Überlebenszeit positiv mit einer höheren Anzahl an CD8+-T-Zellen [296]. In einer weiteren Studie wiesen Hündinnen mit einem CD4+/CD8+-Verhältnis von > 1.8 eine kürzere durchschnittliche Überlebenszeit und eine geringere Überlebensrate auf als Tiere mit einem CD4+/CD8+-Verhältnis von ≤ 1.8 [297]. Des Weiteren fielen auch die Metastasierungsraten für Hündinnen mit einem höheren CD4+/CD8+-Verhältnis schlechter aus [296]. In je einer Studie war eine erhöhte Expression von alpha-Enolase, KLF4 und IL-8 nachteilig mit der Überlebensrate verbunden [159a, 159b, 368]. In neun von zwölf Studien (9/12) wurde ein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen einem höheren Alter der Hunde und Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Metastasierungs- und/oder Überlebensrate nachgewiesen [85, 458, 544, 852, 908, 914, 1043, 1075b, 1283]. In drei Studien war dies jedoch nicht der Fall [154, 920, 1071].

Prognoseindikatoren, deren prognostische Rolle bis heute ungeklärt ist, da zu ihnen widersprüchliche Aussagen vorliegen, die aber in mehreren Studien mit diversen Malignitätskriterien (Tumorgroße, Tumorstadium, Tumorgrad, mitotischer Index, Invasivität) korrelierten, sind hoher PCNA-Index [654], gesteigerte EGFR-Expression [356], erhöhte p35-Expression [632, 633, 838, 910, 1215], geringe Konzentration an E-Cadherin- und β -Catenin [126, 730, 973, 983, 1028] und sinkende Expression von Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren [155, 215, 727, 910]. Von diesen hing ein höherer PCNA-Index in einer Studie nachteilig mit der krankheitsfreien Zeit zusammen [654], in einer anderen jedoch nicht [908]. Eine p53-Überexpression hing in zwei Studien nachteilig mit Überlebenszeit, Rezidiv- und Todesrate zusammen [633, 1215] und in einer anderen Studie nicht [1036]. Für die Abnahme von E-Cadherin- und β -Catenin im Tumorgewebe konnten in ebenfalls zwei Studien geringere Überlebenszeiten und krankheitsfreie Zeiten nachgewiesen werden [354, 1026a], in einer jedoch nicht [126]. Eine geringe Expression von Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren führte in vier Studien zu schlechteren Überlebenszeiten, krankheitsfreien Zeiten, Metastasierungs- und Überlebensraten [155, 725, 852, 1029], in zwei Studien jedoch nicht [215, 769a].

Keine prognostische Rolle spielten Anzahl der Tumoren [920], Dickleibigkeit zum Diagnosezeitpunkt [920], molekularer Subtyp [1030], VEGF-Wert [548, 770b] und COX-1-Expression [951].

Prognoseindikatoren, zu denen quantitativ prognostische Daten vorlagen, waren Gewicht und Körpergröße der Tiere, Tumorgroße, klinisches Tumorstadium, histologischer Tumortyp, histologischer Tumorgrad, Bildung von Rezidiven (R), Lymphknotenmetastasen (Lnn-M) und Fernmetastasen (M), Bildung von Tumornekrosen und Tumorulzerationen, Tumorausbreitung (invasiv versus nicht invasiv/infiltrativ), Caveolin-1-Expression, AgNOR- und Ki-67-Wert, MVD, HER-2-Expression, Zeitpunkt der Ovariohysterektomie, Art der Tumorresektion (komplett/inkomplett), Radikalität der Tumorresektion (Nodulektomie, einfache Mastektomie, regionale/modifizierte radikale Mastektomie versus radikale Mastektomie) sowie Protein/Fett-Verhältnis der Nahrung.

- **Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle spielten: histologischer Tumorgrad, klinisches Tumorstadium, Bildung von Tumornekrosen und Tumorulzerationen, Bildung von Rezidiven (R), Lymphknotenmetastasen (Lnn-M) und Fernmetastasen (M), histologischer Tumortyp und Tumorgröße**

Histologischer Tumorgrad

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden elf Studien ausgewertet, in denen ein höherer histologischer Tumorgrad nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs-, Überlebens- und Todesrate verbunden war [215, 376, 458, 473, 543, 544, 788, 914, 920, 1030, 1071]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.2.9 dargestellt.

Klinisches Tumorstadium

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zehn Studien ausgewertet, in denen ein höheres klinisches Tumorstadium nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs-, Überlebens- und Todesrate verbunden war [133, 154, 376, 499, 510, 788, 1030, 1071, 1075b, 1274a]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.2.10 dargestellt.

Bildung von Tumornekrosen und Tumorulzerationen

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden fünf Studien ausgewertet, in denen Nekrosen und Ulzerationen der malignen Mammatumoren nachteilig mit krankheitsfreier Zeit, Metastasierungs- und Heilungsrate verbunden waren [215, 458, 908, 914, 1283]. In zwei Studien [215, 908] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

In der einen Studie fiel die 1,5-jährige Metastasierungsrate von insgesamt 96 Hündinnen bei denjenigen Tieren mit ulzerierten Tumoren signifikant schlechter aus als bei Tieren ohne Tumorulzeration (54 % versus 19 %) [908].

In der anderen Studie fiel die 1,5-jährige Heilungsrate von 45 Hündinnen mit nekrotischen Tumoren schlechter aus als von 39 Tieren ohne Tumornekrose (62 % versus 85 %) [215].

Bildung von Rezidiven (R), Lymphknotenmetastasen (Lnn-M) und Fernmetastasen (M)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 15 von 17 ausgewerteten Studien (15/17) ein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen Bildung von Rezidiven, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen sowie Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Heilungs-, Überlebens- oder Todesrate nachgewiesen [215, 458, 499, 544, 654, 791, 852, 908, 914, 920, 1071, 1075b, 1131, 1274a,

1274b]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.2.11 dargestellt.

In zwei Studien standen Lymphknotenmetastasen in keiner negativ-prognostischen Verbindung mit Überlebenszeit, Rezidiv- und Metastasierungsrate [788, 1029].

Histologischer Tumortyp

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 14 von 16 ausgewerteten Studien (14/16) ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem histologischen Tumortyp und Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs-, Überlebens- und Todesrate nachgewiesen [85, 458, 499, 544, 654, 788, 792, 796, 829, 920, 1026b, 1036, 1071, 1274a]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.2.12 dargestellt. Dabei hatten Hündinnen mit Adenokarzinomen nach chirurgischer Resektion eine bessere Prognose als Tiere mit soliden oder anaplastischen Karzinomen und Hündinnen mit komplexen (Adeno)karzinomen eine bessere Prognose als Tiere mit einfachen (Adeno)karzinomen.

In einer weiteren Studie wurden Tiere mit invasiven mikropapillären Mammakarzinomen untersucht. Eine mediane Überlebenszeit und eine mediane krankheitsfreie Zeit von fünf Hündinnen betragen nach chirurgischer Resektion gerade mal 159 und 156 Tage [355]. Diese zählen zu den kürzesten medianen Überlebens- und krankheitsfreien Zeiten, wie sie auch für inflammatorische [216] oder anaplastische maligne Mammatumoren [85, 920] beschrieben wurden (Tabelle 4.2.1, Tabelle 4.2.3).

In zwei Studien spielte der histologische Tumortyp keine prognostische Rolle [215, 1284]. In der einen lag zwar ein Unterschied zwischen der 1,5-jährigen Heilungsrate von Hündinnen mit komplexen und einfachen Karzinomen vor, dieser war statistisch jedoch nicht signifikant [215].

Tumorgröße

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 12 von 17 ausgewerteten Studien nachgewiesen (12/17), dass die Größe der Tumoren (> 3 cm) nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs- und/oder Überlebensrate verbunden war [85, 154, 215, 499, 678b, 788, 908, 914, 920, 1274a, 1283, 1284]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.2.13 dargestellt.

In fünf Studien wiesen größere Tumoren keinen negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit oder Todesrate auf [458, 510, 544, 1071, 1075b]. In der einen Studie fiel die 2-jährige Überlebensrate nach chirurgischer Resektion von Tieren mit größeren Tumoren zwar

geringer aus als diejenige von Tieren mit kleineren Tumoren, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (≥ 3 cm: 42 % versus < 3 cm: 76 %) [510].

- **Prognoseindikatoren, zu denen etwa gleich viele Studien ausgewertet wurden, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten oder zu denen nur eine einzige Studie vorlag: Caveolin-1-Expression, Zeitpunkt der Ovariohysterektomie, AgNOR- und Ki-67-Wert, MVD, HER-2-Expression, Tumorausbreitung (invasiv versus nicht invasiv/infiltrativ), Gewicht und Körpergröße der Tiere, Art der Tumorresektion (komplett/inkomplett) und Protein/Fett-Verhältnis der Nahrung**

Caveolin-1-Expression

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zwei Studien ausgewertet, in denen eine erhöhte Caveolin-1-Expression im Tumorgewebe nachteilig mit der Überlebenszeit und/oder der Metastasierungsrate verbunden war [16, 911].

In einer Studie dagegen hing eine erhöhte Caveolin-1-Expression positiv mit der Überlebensrate zusammen [1284]. Die 1,5-jährige Überlebensrate von sechs Hündinnen mit einer starken Caveolin-1-Expression war signifikant höher als diejenige von 44 Tieren mit einer geringen oder keiner Caveolin-1-Expression (33 % versus 18 %).

Zeitpunkt der Ovariohysterektomie

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden gleich viele Studien ausgewertet (jeweils 4), in denen eine Ovariohysterektomie vor oder während der Tumorresektion entweder positiv mit der Überlebenszeit sowie der Überlebensrate zusammenhing [154, 499, 785, 1088] oder in denen sie keine prognostische Rolle spielte [818, 920, 1043, 1274b].

In einer Studie wurde für Hündinnen, bei denen < 2 Jahre vor der Tumorchirurgie eine Ovariohysterektomie durchgeführt wurde, eine längere mediane Überlebenszeit ermittelt als für Tiere, deren Ovariohysterektomie > 2 Jahre vor der Tumorchirurgie erfolgte (755 versus 301 Tage) [1088].

In einer anderen Studie fielen die Überlebenszeiten nach chirurgischer Resektion nur länger aus für Hündinnen mit komplexen Karzinomen und gleichzeitiger Ovariohysterektomie, nicht aber für Tiere mit einfachen Karzinomen und Ovariohysterektomie [154].

AgNOR-, Ki-67-Wert, MVD und HER-2-Expression

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden verschiedene Studien ausgewertet, in denen ein höherer **AgNOR-** und **Ki-67-Wert** sowie eine hohe **MVD** im Tumorgewebe nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Metastasierungs-, Überlebens- oder Todesrate verbunden waren [93, 324, 627, 770b, 852, 908, 1026b, 1283]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutli-

chen, sind in Tabelle 4.2.14 dargestellt. Neben diesen Studien lagen noch fünf weitere Studien vor [393, 405, 976, 977, 1085], in denen die oben genannten Prognoseindikatoren, besonders die MVD, mit zunehmenden Malignitätskriterien der malignen Mammatumoren anstiegen.

In lediglich einer Studie hatte ein höherer Ki-67-Wert keinen negativ-prognostischen Zusammenhang mit der Überlebenszeit [654].

In einer weiteren Studie fiel die 1-jährige Todesrate für Hündinnen mit einer **HER-2-Expression** im Tumorgewebe signifikant geringer aus als für Tiere ohne Expression (11 % versus 26 %) [499] (Tabelle 4.2.14). Des Weiteren lagen noch vier Studien vor, in denen die HER-2-Expression mit zunehmenden Malignitätskriterien der malignen Mammatumoren korrelierte [5, 272, 726, 842].

Tumorausbreitung (invasiv versus nicht invasiv/infiltrativ)

In einer Studie wurde ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen invasiver Mammakarzinome und einer kürzeren medianen und durchschnittlichen Überlebenszeit (MST, meanST) nachgewiesen. Die MST und meanST von 82 Hündinnen mit invasiven Mammakarzinomen fielen signifikant kürzer aus als diejenigen von 60 Tieren mit nicht infiltrativen Mammakarzinomen (354 und 483 Tage versus 870 und 738 Tage) [1071].

In einer anderen Studie fiel die 2-jährige Todesrate für Hündinnen mit invasiven Tumoren ebenfalls schlechter aus als für Tiere mit nicht invasiven Tumoren, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant [818].

Gewicht und Körpergröße

In einer Studie fiel die durchschnittliche Überlebenszeit von fünf Hündinnen, die ein Jahr vor ihrer Tumordiagnose dünn waren, signifikant kürzer aus als diejenige von 138 Tieren, die normalgewichtig oder übergewichtig waren (240 Tage zu 606 Tagen) [1071].

In einer anderen Studie fiel die 2-jährige Überlebensrate von 23 Hündinnen größerer Hunderassen (Ø 19 kg) signifikant niedriger aus als von 14 Tieren kleinerer Hunderassen (Ø 4 kg) [510].

In zwei weiteren Studien spielte die Hunderasse keine negativ-prognostische Rolle [920, 1071]. Allerdings wurden hier die jeweiligen Rassen nicht nach ihrer Größe bzw. ihrem Gewicht unterteilt.

Art der Tumorresektion (komplett/inkomplett)

In einer Studie korrelierte eine inkomplette Tumorresektion nachteilig mit der medianen und durchschnittlichen Überlebenszeit (MST, meanST). Die MST und meanST von sieben Hündinnen mit inkomplett resezierten malignen Mammatumoren fielen signifikant kürzer aus als diejenigen von 77 Tieren mit komplett resezierten Tumoren (246 und 294 Tage versus 753 und 690 Tage) [1071].

Protein/Fett-Verhältnis der Nahrung

In einer Studie korrelierte die mediane Überlebenszeit von Tieren mit einem geringen Fettgehalt in der Nahrung (< 39 %) positiv mit einem steigenden Proteingehalt (< 23 %, 23-27 %, > 27 % zu 0,5 Jahre, 1,2 Jahre, 3 Jahre). Solch ein Unterschied war jedoch nicht mehr ersichtlich bei einem Fettgehalt von ≥ 39 %.

- **Ein Prognoseindikator, der in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keine prognostische Rolle spielte: Radikalität der Tumorresektion (Nodulektomie, einfache Mastektomie, regionale/modifizierte radikale Mastektomie versus radikale Mastektomie)**

Radikalität der Tumorresektion

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in acht von neun ausgewerteten Studien nachgewiesen (8/9), dass eine radikale Tumorresektion in Form einer radikalen Mastektomie keine positive Auswirkung auf die Überlebenszeit oder krankheitsfreie Zeit hatte als eine Nodulektomie, eine einfache Mastektomie oder eine regionale/modifizierte radikale Mastektomie [154, 678b, 788, 1029, 1043, 1071, 1088, 1274a].

Lediglich in einer Studie überlebten Tiere nach radikaler Mastektomie länger als Tiere, bei denen nur eine Nodulektomie oder einfache Mastektomie erfolgte [133].

4.2.2 Katze

Quantitativ prognostische Daten über maligne Mammatumoren der Katze lagen für Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für verschiedene Prognoseindikatoren vor. Um die Anzahl der quantitativ prognostischen Daten über maligne Mammatumoren der Katze zu erhöhen, wurden in einzelnen Fällen auch Daten von Studien aufgenommen mit Untersuchungsgruppen aus mindestens fünf Tieren. Die Daten stammten vorwiegend von weiblichen Tieren. Beschreibungen über maligne Mammatumoren männlicher Tiere sind sehr selten und werden nur am Rande erwähnt. Die quantitativ prognostischen Daten fast aller ausgewerteter Studien stammten von Untersuchungsgruppen, die sich aus Tieren mit malignen Mammatumoren unterschiedlicher histologischer Tumortypen zusammensetzten. Adenokarzinome waren vorherrschend. In nur wenigen Studien [768b, 1059, 1060a, 1060b] wurden quantitativ prognostische Daten für spezielle Tumortypen genannt (siehe Kapitel 4.2.2 Katze: Prognoseindikatoren, Histologischer Tumortyp). Einige Katzen litten an multiplen Tumoren und wiesen bereits zum Diagnosezeitpunkt lokale Lymphknotenmetastasen auf (23 %, 31 %, 38 %, 42 %, 57 %, 65 %) [15, 757, 769b, 975, 1059, 1061].

Die Einteilung in klinische Tumorstadien erfolgte meist nach einem für die Katze modifizierten Klassifizierungsschema der WHO gemäß Ruttemann und Kollegen (2001); seltener nach einem modifizierten Schema von Ito und Kollegen (1996), MacEwen und Withrow (2001) oder Lana und Kollegen (2007). Zur histologischen Einteilung der Tumoren wurde meist das internationale Klassifizierungsschema der WHO für maligne Mammatumoren von Hund und Katze gemäß Misdorp et al. (1999) herangezogen, gegebenenfalls erweitert durch die Klassifizierung komplexer und mikropapillärer Karzinome von Seixas und Kollegen (2007, 2008b). Die Einteilung in histologische Tumorgrade erfolgte meist nach der Nottingham Methode von Elston und Ellis (1991, 1996, 1998), die vom Menschen auf den Hund und die Katze übertragen wurde.

Die vorherrschende Therapieform war die weite chirurgische Resektion. Dabei wurde, wie beim Hund, zwischen Nodulektomie, einfacher Mastektomie, regionaler/modifizierter radikaler Mastektomie und radikaler Mastektomie unterschieden. In nur sieben Studien [15, 82, 509, 520, 737b, 757, 858] wurden einzelne oder alle Tiere mittels palliativer oder adjuvanter Chemotherapie behandelt. Chemotherapeutika, die entweder einzeln oder in Kombination verabreicht wurden, waren Doxorubicin, Cyclophosphamid oder Vincristin. Studien, in denen Tiere grö-

ßerer Untersuchungsgruppen mittels Strahlen- oder Immuntherapie behandelt wurden, lagen keine vor.

Mediane Überlebenszeit (MST)

Die MSTs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 240 Tage [509, 757, 1061, 1225] (Tabelle 4.2.15).

Die MSTs nach adjuvanter Chemotherapie stiegen im Gesamtmedian auf 460 Tage [82, 757, 858].

Eine sehr schlechte Prognose hatten drei Katzen mit postoperativen inflammatorischen Mammakarzinomen, die bereits 10, 15 und 45 Tage nach Diagnosestellung eingeschläfert wurden [1063].

Durchschnittliche Überlebenszeit (meanST)

Die meanSTs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 349 Tage [15, 1061]. Der Unterschied zwischen den beiden Gesamtmedianwerten der MSTs und der meanSTs belegt, dass die zweiten 50 % der Tiere im Median an die 100 Tage länger überlebten als die ersten (Tabelle 4.2.16, Tabelle 4.2.15).

Eine meanST nach adjuvanter Chemotherapie betrug dagegen nur 193 Tage [15] und lag an die 270 Tage unter dem Gesamtmedian der MSTs. Demnach überlebten die zweiten 50 % der Tiere nicht länger als die ersten.

Mediane krankheitsfreie Zeit (MDFI)

Die MDFIs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 306 Tage [757, 1061] (Tabelle 4.2.17).

Die MDFIs nach adjuvanter Chemotherapie sanken im Gesamtmedian auf 269 Tage [82, 757, 858].

Der Gesamtmedian der MDFIs nach chirurgischer Resektion war etwa 60 Tage höher als derjenige der MSTs. Im Gegensatz hierzu war der Gesamtmedian der MDFIs nach adjuvanter Chemotherapie an die 200 Tage kürzer als derjenige der MSTs (Tabelle 4.2.17, Tabelle 4.2.15).

Remissionsrate (RMR)

Eine partielle Remission von 14 Katzen mit inoperablen malignen Mammatumoren betrug nach palliativer Kombinationschemotherapie aus Doxorubicin und Cyclophosphamid 50 %. Die restlichen 50 % der Tiere sprachen nicht auf die Therapie an [737b].

Die RMR von elf Katzen mit bereits metastasierten und zum Teil inoperablen oder rezidivierten malignen Mammatumoren betrug nach palliativer Kombinationschemotherapie aus Doxorubicin und Cyclophosphamid 45 % [520]. Die totale und partielle Remission betrug 27 % und 18 %. Einen gleichbleibenden Krankheitsverlauf zeigten 18 % der Katzen und bei 36 % blieb eine Remission ganz aus.

Rezidivrate (RR)

Eine RR ohne Zeitangabe bei 37 Katzen betrug nach chirurgischer Resektion 49 % [757]. Eine 4-monatige RR von 18 Katzen betrug nach chirurgischer Resektion 6 % [1210].

Eine RR ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie sank auf 36 % [757].

Metastasierungsrate (MR)

Eine MR ohne Zeitangabe bei 53 Katzen betrug nach chirurgischer Resektion 55 % [509].

Eine MR ohne Zeitangabe bei 67 Katzen betrug nach adjuvanter Chemotherapie vergleichbare 52 % [858].

Eine MR ohne Zeitangabe bei 19 Katzen, die entweder mit chirurgischer Resektion, adjuvanter Chemotherapie oder alleiniger Chemotherapie behandelt wurden, lag bei 21 % [15].

Heilungsrate (DFIR)

Eine DFIR ohne Zeitangabe bei 18 Katzen betrug nach chirurgischer Resektion 17 % [1210].

Eine 2-jährige DFIR von 39 Katzen sank nach chirurgischer Resektion auf 9 % [1061].

Je eine 2-, 3-, 4- und 5-jährige DFIR von 67 Katzen betrug nach adjuvanter Chemotherapie 39 %, 39 %, 31 % und 10 % [858].

Überlebensrate (SR)

Die SRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betrug im Gesamtmedian 25 % [757, 1210, 1225]. Die 1- und 2-jährigen SRs lagen im Gesamtmedian bei 48,5 % und 33 % [150a, 150b, 150c, 509, 768c, 769b, 770b, 940, 975, 1061] (Tabelle 4.2.18).

Eine SR ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie stieg auf 42 % [757]. Eine 1- und eine 2-jährige SR lagen bei 59 % und 37 % [858].

Todesrate (TR)

Die TRs von Tieren, die im Verlauf der Studien wegen verschiedenster Todesursachen gestorben waren, betragen 46-81 % [150c, 509, 757, 768b, 768c, 1210]. Von diesen starben etwa 0-33 % der Tiere nicht aufgrund der Tumoren [15, 757, 1210].

Die TRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 39,5 % [757, 1210, 1225]. Die 1- und 2-jährigen TRs lagen im Gesamtmedian bei 50 % und 59 % [150a, 150b, 769b, 770b, 940, 975, 1061] (Tabelle 4.2.19).

Eine TR ohne Zeitangabe betrug nach adjuvanter Chemotherapie 44 % [757].

Maligne Mammatumoren bei Katern

In einer Studie [1078] wurden maligne Mammatumoren bei 27 Katern beschrieben. Von diesen wiesen 44 % bereits zum Diagnosezeitpunkt Lymphknotenmetastasen auf. Die **MST** und **MDFI** betragen nach vorwiegend chirurgischer Resektion 344 und 310 Tage. Eine **RR**, **SR** und **TR** ohne Zeitangabe betragen 45 %, 41 % und 33 %. Vergleicht man diese Daten mit denjenigen weiblicher Katzen, fiel die mediane Überlebenszeit von Katern etwa 100 Tage länger aus als der Gesamtmedian weiblicher Tiere und auch die Überlebensrate ohne Zeitangabe war 16 % höher als der Gesamtmedian bei Katzen (Tabelle 4.2.15, Tabelle 4.2.18). Die mediane krankheitsfreie Zeit und Todesrate ohne Zeitangabe lagen in einem ähnlichen Bereich wie die entsprechenden Gesamtmedianwerte weiblicher Tiere und auch die entsprechenden Rezidivraten lagen sehr dicht beieinander (Tabelle 4.2.17, Tabelle 4.2.19). Als negative Prognoseindikatoren wurden wie für maligne Mammatumoren weiblicher Tiere auch das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und die Tumorgöße ermittelt. Dieser Datenvergleich unterstützt die Aussage von Skorupski und Kollegen (2005), dass maligne Mammatumoren von Katern viele Gemeinsamkeiten mit denjenigen weiblicher Tiere haben.

Prognoseindikatoren

Für maligne Mammatumoren der Katze wurden verschiedene tierart-, tumor- und therapie-spezifische Prognoseindikatoren untersucht. Zu einigen Prognoseindikatoren lagen lediglich qualitative Aussagen vor. Die Invasivität der Tumoren [1240], Tumornekrosen [1225], Tumorzellulzerationen, multiple Tumoren [15], eine inkomplette Resektion der Primärtumoren [1225], die Expression phosphorylierter Proteinkinase B [712] und COX-2 im Tumorgewebe [770c] korre-

lierten in je einer Studie mit einer negativen Prognose. Die prognostische Bedeutung bezüglich der Radikalität des chirurgischen Eingriffes konnte bis heute nicht eindeutig geklärt werden. In einer Studie war ein radikales chirurgisches Vorgehen signifikant positiv mit der Überlebenszeit der Katzen verbunden [858]. In einer anderen Studie hing ein radikales chirurgisches Vorgehen zwar ebenfalls positiv mit der Überlebenszeit, nicht aber mit der Rezidivrate zusammen [757]. In einer dritten Studie war ein radikales chirurgisches Vorgehen ausschließlich mit der krankheitsfreien Zeit positiv verbunden, nicht aber mit der Überlebenszeit [677b]. In einer vierten Studie konnten weder die Überlebenszeit noch die krankheitsfreie Zeit positiv beeinflusst werden [509]. Das Alter und die Rasse der Tiere standen in acht von zwölf ausgewerteten Studien (8/12) in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit und krankheitsfreier Zeit [150a, 150b, 150c, 509, 677a, 677b, 768b, 770a, 1061, 1091a, 1225, 1226]. Keine prognostische Rolle spielten Geschlecht der Katzen [509, 1210], abnehmende Östrogen- oder Progesteronrezeptor-Expression [769a, 770a], gesteigerte Apoptoserate im Tumorgewebe [1027] und MVD [768c, 770b].

Prognoseindikatoren, zu denen quantitativ prognostische Daten vorlagen, waren Tumorgröße, klinisches Tumorstadium, histologischer Tumortyp, histologischer Tumorgrad, Bildung von Lymphknoten- und Fernmetastasen, Art der Remission, AgNOR- und VEGF-Wert, mitotischer Index, Ki-67-Index und HER-2-Expression.

- **Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle spielten: Bildung von Lymphknoten- und Fernmetastasen, Tumorgröße, histologischer Tumorgrad und klinisches Tumorstadium**

Bildung von Lymphknoten- und Fernmetastasen

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden neun Studien ausgewertet, in denen vor allem die Bildung von Lymphknotenmetastasen aber auch die von Fernmetastasen negativ mit der Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit verbunden war [15, 150b, 509, 677b, 858, 940, 1061, 1225, 1226]. In drei Studien [858, 940, 1061] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

In einer Studie wiesen Katzen mit Gefäßeinbrüchen und Lymphknotenmetastasen eine kürzere durchschnittliche Überlebenszeit auf als Tiere mit lokal beschränkten malignen Mammatumoren (390 versus 660 Tage) [940].

In einer anderen Studie starben alle 34 Katzen, die zum Diagnosezeitpunkt Lymphknotenmetastasen aufwiesen, innerhalb von 270 Tagen [1061].

In einer weiteren Studie fielen mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit für 27 Katzen, die postoperativ Metastasen entwickelten, deutlich schlechter aus als für 40 Tiere, die keine Metastasen aufwiesen (331 und 183 Tage versus > 2100 und > 1700 Tage) [858].

In derselben Studie konnte auch bezüglich der Lokalisation, an welcher die Metastasen auftraten, ein negativ-prognostischer Zusammenhang ermittelt werden. Die längste mediane Überlebens- und krankheitsfreie Zeit hatten Katzen mit Lymphknotenmetastasen (1534 und 1122 Tagen), gefolgt von Tieren mit Lungenmetastasen (331 und 183 Tage) und Tieren mit pleuralen Metastasen (188 und 115 Tage).

Tumorgröße

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in acht von neun ausgewerteten Studien nachgewiesen (8/9), dass vor allem Tumoren > 3 cm/> 3 cm³ nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit und Rezidivrate zusammenhingen [15, 509, 677a, 677b, 858, 1061, 1225, 1226]. Diese Tiere überlebten im Median und im Durchschnitt nicht länger als ein Jahr [509, 677b, 858, 1210, 1226]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.2.20 dargestellt.

In einer Studie hatten Katzen mit Tumoren > 3 cm ebenfalls die kürzeste mediane Überlebenszeit, allerdings lag keine Signifikanz zwischen der Tumorgröße und der Überlebenszeit vor [1210].

Histologischer Tumorgrad

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden fünf Studien ausgewertet, in denen ein höherer histologischer Tumorgrad nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate verbunden war [150b, 768b, 770a, 1061, 1226]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.2.21 dargestellt.

Klinisches Tumorstadium

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in vier von fünf ausgewerteten Studien (4/5) ein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen einem höheren klinischen Tumorstadium und Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit sowie Überlebensrate nachgewiesen [15, 509, 1027, 1061]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.2.22 dargestellt.

In einer Studie wies ein höheres klinisches Tumorstadium keinen negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit und krankheitsfreier Zeit auf [858].

- **Prognoseindikatoren, zu denen etwa gleich viele Studien ausgewertet wurden, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten oder zu denen nur eine einzige Studie vorlag: histologischer Tumortyp, AgNOR- und VEGF-Wert, mitotischer Index, Ki-67-Index, HER-2-Expression und Art der Remission**

Histologischer Tumortyp

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in fünf von acht ausgewerteten Studien nachgewiesen (5/8), dass der histologische Tumortyp eine prognostische Rolle hinsichtlich Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Heilungs- und Überlebensrate spielte [768b, 858, 1059, 1060a, 1061]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.2.23 dargestellt. Diese zeigen deutlich, dass die Prognose von Katzen mit komplexen Karzinomen wesentlich besser ausfällt als diejenige von Tieren mit invasiven einfachen Karzinomen und dass die Prognose von Tieren mit invasiven mikropapillären Karzinomen am schlechtesten ist.

Komplexe Karzinome treten bei der Katze in annähernd 10 % der Fälle auf [1060a]. Sie zeichneten sich durch einen geringeren histologischen Tumorgrad, eine geringere Invasivität in Lymphknoten und Muskulatur und weniger ausgedehnte Tumornekroseareale aus als dies bei invasiven Karzinomen der Fall war. Die Proliverationsraten gemessen an der Anzahl von Mitosefiguren und an den Ki-67-positiven Zellen waren ebenfalls geringer.

Invasive mikropapilläre Karzinome waren gekennzeichnet durch größere Tumoren, einen höheren histologischen Tumorgrad (alle Grad III) und eine stärkere lymphovaskuläre und muskuläre Infiltration als dies bei invasiven Karzinomen der Fall war [1059].

In einer weiteren Studie betrug eine mediane krankheitsfreie Zeit nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin von Katzen mit papillären oder tubulären Adenokarzinomen > 1131 Tage (der Median konnte bis zum Ende der Studie nicht ermittelt werden, da noch mehr als 50 % der Tiere gesund waren) [858]. Für Tiere mit duktulären Adenokarzinomen sank die mediane krankheitsfreie Zeit auf 306 Tage und für Katzen mit anaplastischen Karzinomen oder Karzinomen hohen Tumorgrades auf 95 Tage.

In einer jüngeren Studie [1061] konnten die oben genannten Aussagen bestätigt werden. Es wurden zwar keine quantitativ prognostischen Daten genannt, allerdings hatten Katzen mit tubulopapillären und komplexen Karzinomen die längsten Überlebenszeiten und Tiere mit einfachen und mikropapillären Karzinomen die kürzesten. Die krankheitsfreien Zeiten von Katzen mit mikropapillären Karzinomen fielen ebenfalls am kürzesten aus.

In drei Studien wies der histologische Tumortyp keinen negativ-prognostischen Zusammenhang mit der Überlebenszeit auf [150a, 150b, 150c].

AgNOR- und VEGF-Wert, mitotischer Index, Ki-67-Index und HER-2-Expression

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden neun Studien ausgewertet, in denen ein höherer AgNOR- und VEGF-Wert, ein höherer mitotischer Index und Ki-67-Index sowie eine HER-2-Expression im Tumorgewebe nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Überlebens- oder Todesrate verbunden waren [150a, 150b, 150c, 768c, 769b, 770b, 940, 1027, 1225]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.2.24 dargestellt.

In einer Studie hing ein höherer Ki-67-Index zwar mit einer kürzeren Überlebenszeit, nicht aber mit einer kürzeren krankheitsfreien Zeit zusammen [1061]. In zwei Studien wies ein höherer MIB-1-PI keine negativ-prognostische Verbindung mit der Überlebenszeit auf [768b, 940].

Art der Remission

In einer Studie wurde nachgewiesen, dass Katzen mit einer totalen oder partiellen Remission nach palliativer Chemotherapie aus Cyclophosphamid und Doxorubicin länger überlebten als Tiere ohne Remission [520]. Drei Katzen mit einer totaler Remission überlebten mit 180, 283 und 344 Tagen am längsten, zwei Katzen mit partieller Remission dagegen nur 45 und 149 Tage, zwei Tiere mit gleichbleibendem Krankheitsverlauf 170 und 182 Tage und vier Tieren ohne Remission lediglich 4, 47, 67 und 106 Tage [520].

Trotzdem konnte die prognostische Bedeutung einer Chemotherapie bis heute nicht eindeutig geklärt werden. In einer Studie hatten Katzen bei Beendigung der initialen Chemotherapie zwar einen prognostischen Vorteil hinsichtlich ihrer Überlebenszeit [858], in zwei Studien dagegen konnte mittels einer adjuvanten Chemotherapie die Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit der Tiere nicht positiv beeinflusst werden [509, 757].

4.3 Malignes Melanom

Zur näheren Ansicht bezüglich quantitativ prognostischer Daten wurden zum malignen Melanom insgesamt 256 Publikationen ausgewertet. Von diesen bezog sich über die Hälfte auf den Hund (164), gefolgt von der Katze (45), dem Pferd (47), Schwein (27) und Rind (12). Quantitativ prognostische Daten flossen für den Hund aus 57 Studien, für die Katze aus neun und für das Pferd aus sechs Studien ins Ergebnis ein.

Melanome beim **Rind** sind meist gutartig [182] und sehr selten. In Schlachthofsektionen waren gerade mal 0,2-0,5 % [20, 945] aller untersuchten Tumoren beim Rind Melanome. Quantitativ prognostische Daten für maligne Melanome größerer Untersuchungsgruppen liegen bisher nicht vor. Die Publikationen in Fachzeitschriften beschränken sich auf Einzelfalluntersuchungen, die nicht den Auswahlkriterien der hier vorgelegten Arbeit entsprachen.

Melanome beim **Schwein** sind ebenfalls selten [20]. Spontane Melanome treten beim Hauschwein hauptsächlich bei Neonaten und Fressern auf [360]. In den meisten Studien [325, 489, 1118, 1163] wurden Melanome beim Sinclair Minischwein und der Rasse Duroc-Jersey beschrieben. Seitdem Oxenhandler und Kollegen (1979) auf Parallelen der spontanen Regression maligner Melanome beim Sinclair Minischwein zur Regression humaner Melanome hinwiesen, beziehen sich jüngeren Studien [67, 130, 591, 638] häufig auf die detailliertere Erforschung der Regressionsvorgänge. Damit sich die Untersuchungstiere noch besser für Vergleichsstudien eignen, wurde das Vorkommen maligner kutaner Melanome beim Sinclair Minischwein züchterisch erhöht. Aufgrund der Erkrankung sterben jedoch nur 5-10 % der Tiere [638]. Weitere quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen liegen bisher nicht vor.

4.3.1 Hund

Quantitativ prognostische Daten über maligne Melanome beim Hund lagen für Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für verschiedene Prognoseindikatoren vor. Die meisten Daten stammten von Hunden mit oralen malignen Melanomen, gefolgt von Tieren mit malignen Melanomen unterschiedlicher anatomischer Lokalisationen und kutanen malignen Melanomen. Quantitativ prognostische Daten über digitale bzw. subunguale und okuläre maligne Melanome lagen nur vereinzelt vor. In der Regel litten die untersuchten Hunde an einem solitären malignen Melanom.

Die Einteilung in klinische Tumorstadien oraler maligner Melanome erfolgte in einigen Studien nach der WHO-Klassifikation gemäß Owen (1980) in fünf Stadien oder nach der Klassifikation von Hahn und Kollegen (1994b) in vier Stadien. Für kutane oder okuläre maligne Melanome liegen bisher keine etablierten Klassifizierungsschemata zur Stadieneinteilung der Tumoren vor. Die Einteilung in histologische Tumorgrade oder histologische Tumortypen spielte prognostisch eine untergeordnete Rolle und wurde nicht durchgeführt.

Die gängigste Therapieform maligner Melanome beim Hund war die weite chirurgische Resektion. Diese erfolgte bei Tieren mit oralen malignen Melanomen auch in Form einer partiellen Mandibulektomie [415b, 588], bei digitalen bzw. subungualen malignen Melanomen mittels einer Amputation der betroffenen Zehe [720, 1047] und bei intraokulären malignen Melanomen durch eine Enukleation [380, 1037, 1242]. Inoperable, rezidierte oder metastasierte maligne Melanome wurden mittels Strahlentherapie, Chemotherapie Immuntherapie, Hyperthermie, Genterapie oder einer Kombinationstherapie behandelt [8, 64, 65, 75, 321, 344, 406, 684, 960]. Die Strahlentherapie erfolgte meist hypofraktioniert in Dosen von 4-9 Gray [48b, 75, 344]. Chemotherapeutika, die entweder einzeln oder in Kombination verabreicht wurden, waren Cisplatin, Carboplatin, Melphalan oder Bleomycin [81, 946, 960, 1100b].

Mediane und durchschnittliche Überlebenszeit (MST, meanST)

• MST für orale maligne Melanome beim Hund

Die MSTs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 249 Tage [291, 346, 588, 679, 1093, 1218] (Tabelle 4.3.1). Die längste MST hiervon betrug 1020 Tage (2,8 Jahre) und stammte von Hunden mit histologisch gut differenzierten melanozytischen Tumoren [291].

Je eine MST nach adjuvanter Immuntherapie und nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie stiegen auf knapp ein Jahr [344, 679].

Die MSTs nach Chemotherapie sanken im Gesamtmedian auf 149 Tage [81, 1100b].

• MeanST für orale maligne Melanome beim Hund

Die meanSTs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 188,5 Tage [291, 768a, 956, 1024] und waren kürzer als der Gesamtmedian der entsprechenden MSTs (Tabelle 4.3.2, Tabelle 4.3.1). Demnach überlebten die zweiten 50 % der Tiere nicht viel länger als die ersten. Die längste meanST von 681 Tagen stammte wieder von Hunden mit histologisch gut differenzierten melanozytischen Tumoren [291].

Eine meanST von zehn Hunden betrug nach Elektrochemotherapie 484 Tage [1100b] und war länger als die dazugehörige MST. Demnach überlebten die zweiten 50 % der Tiere länger als die ersten.

- **MST für kutane maligne Melanome und maligne Melanome unterschiedlicher Lokalisationen beim Hund**

Die MSTs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 300 Tage [87, 321, 346, 720, 1093, 1263] (Tabelle 4.3.3).

Eine MST von 58 Hunden mit digitalen malignen Melanomen stieg nach adjuvanter Immuntherapie auf 476 Tage [713].

Eine MSTs nach alleiniger Gentherapie sank auf 160 Tage [321].

Die MSTs nach alleiniger Immuntherapie stiegen im Gesamtmedian auf 389 Tage [8, 64, 65].

- **MeanST für kutane maligne Melanome und malignen Melanome unterschiedlicher Lokalisationen beim Hund**

Eine meanST von 24 Hunden mit kutanen malignen Melanomen betrug nach chirurgischer Resektion 342 Tage [768a] und von 13 Hunden mit malignen Melanomen unterschiedlicher Lokalisationen nur 126 Tage [987].

Mediane und durchschnittliche krankheitsfreie Zeit (MDFI, meanDFI)

- **MDFI für orale maligne Melanome beim Hund**

Die MDFIs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 67,5 Tage [960, 1093] (Tabelle 4.3.4).

Eine MDFI von 38 Hunden stieg nach Strahlentherapie auf 237 Tage [1159b].

- **MeanDFI für orale maligne Melanome beim Hund**

Die meanDFIs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 617,5 Tage [291, 960] und waren länger als der Gesamtmedian der entsprechenden MDFIs (Tabelle 4.3.5, Tabelle 4.3.4). Demnach blieben die zweiten 50 % der Tiere wesentlich länger gesund als die ersten (550 Tage). Die längste meanDFI von 936 Tagen wurde wieder bei Hunden mit histologisch gut differenzierten melanozytischen Tumoren erzielt [291].

Eine meanDFI von 38 Hunden betrug nach Strahlentherapie 534 Tage [1159b] und war länger als die dazugehörige MDFI. Demnach überlebten die zweiten 50 % der Tiere länger als die ersten.

• MDFI für maligne Melanome unterschiedlicher Lokalisationen beim Hund

Die MDFIs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 133 Tage [320, 321, 1093] (Tabelle 4.3.6).

Eine MDFI von drei Hunden lag nach Chemotherapie bei ähnlichen 120 Tagen [893].

Eine MDFI nach adjuvanter Gen- Immuntherapie stieg auf herausragende 1312 Tage (3,6 Jahre) [320].

• MeanDFI für digitale maligne Melanome beim Hund

Eine meanDFI von 52 Hunden mit digitalen malignen Melanomen betrug nach chirurgischer Resektion 322 Tage [1263].

Vergleicht man den Gesamtmedian der MSTs nach chirurgischer Resektion mit dem Gesamtmedian der entsprechenden MDFIs von Hunden mit oralen malignen Melanomen, fällt Ersterer wesentlich länger aus als Letzterer (249 versus 67,5 Tage) [291, 346, 588, 679, 960, 1093, 1218] (Tabelle 4.3.1, Tabelle 4.3.4). Dies bedeutet, dass Hunde mit rezidierten malignen Melanomen nicht sofort euthanasiert wurden oder starben, sondern einige der Tiere trotz Rezidiv noch bis zu einem halben Jahr am Leben blieben. Für Hunde mit kutanen malignen Melanomen und malignen Melanomen unterschiedlicher Lokalisationen verhielt es sich fast genauso. Auch hier blieben Tiere trotz Rezidiv nach chirurgischer Resektion noch knapp ein halbes Jahr am Leben (300 versus 133 Tage) [87, 320, 321, 346, 720, 1093, 1263] (Tabelle 4.3.3, Tabelle 4.3.6).

Remissionsrate (RMR)**• RMR für orale maligne Melanome beim Hund**

Die RMRs nach Strahlentherapie betragen im Gesamtmedian 83 % [48b, 75, 960] und waren am höchsten (Tabelle 4.3.7).

Die RMRs nach Immuntherapie sanken im Gesamtmedian auf 39,5 % [266, 806].

Die RMRs nach Chemotherapie sanken im Gesamtmedian auf 28 % [81, 564, 869b, 960, 1100b].

Die totalen und partiellen Remissionen nach Strahlentherapie betragen im Gesamtmedian 41 % und 29 % [48b, 75, 242, 960] (Tabelle 4.3.8). Die totalen und partiellen Remissionen nach Chemotherapie betragen im Gesamtmedian etwas geringere 36,5 % und 15 % [81, 564, 960, 1100b].

• **RMR für maligne Melanome unterschiedlicher Lokalisationen beim Hund**

Die RMRs nach Strahlentherapie betragen im Gesamtmedian 68 % [240, 241, 586] und waren am höchsten (Tabelle 4.3.9).

Die RMRs nach genterapeutischer Behandlung betragen knapp 50 % [320, 321].

Die RMRs nach alleiniger Chemo- und Immuntherapie sanken unter 30 % [8, 893].

Die totalen Remissionen nach Strahlentherapie betragen im Gesamtmedian 16,5 % [240, 241, 242] und stiegen nach Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie im Gesamtmedian auf 88 % [240, 241, 242] (Tabelle 4.3.10).

Rezidivrate (RR)

In keiner Studie wurde der Zeitraum angegeben in dem die Rezidive auftraten.

• **RR für orale maligne Melanome beim Hund**

Die RRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 53,5 % [588, 956, 960, 1024, 1093, 1218] (Tabelle 4.3.11).

Je eine RR ohne Zeitangabe nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie und nach alleiniger Strahlentherapie sanken auf 15 % und 26 % [344, 1159b].

• **RR für kutane maligne Melanome und maligne Melanome unterschiedlicher Lokalisationen beim Hund**

Die RRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 40 % [29, 1047, 1093, 1263]. Eine RR ohne Zeitangabe bei 24 Hunden mit kutanen malignen Melanomen betrug 54 % [1047]. Eine RR ohne Zeitangabe bei 68 Hunden mit malignen Melanomen verschiedener Lokalisationen sank auf 38 % [1093]. Je eine RR ohne Zeitangabe bei 14 und 52 Hunden mit digitalen malignen Melanomen lagen nach Amputation bei 14 % und 42 % [29, 1263].

• **RR für okulären maligne Melanome beim Hund**

Eine RR ohne Zeitangabe bei 13 Hunden und zwei Katzen mit limbalen malignen Melanomen betrug nach Photokoagulation mittels Laser 20 % [1127].

Eine RR ohne Zeitangabe bei 30 Hunden mit limbalen malignen Melanomen sank nach lamellarer Resektion und adjuvanter ⁹⁰Strontium-Plesiotherapie (Nahbestrahlung auf kleinem Raum) auf 3 % [260].

Metastasierungsrate (MR)

In keiner Studie wurde der Zeitraum angegeben in dem die Metastasen auftraten.

• MR für orale maligne Melanome beim Hund

Die MRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 38 % [960, 1024] (Tabelle 4.3.12).

Je eine MR ohne Zeitangabe nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie und nach alleiniger Strahlentherapie stiegen auf 51 % und 47 % [344, 1159b].

• MR für digitale maligne Melanome beim Hund

Eine MR ohne Zeitangabe bei 52 Hunden mit digitalen malignen Melanomen betrug nach Amputation 50 % [1263].

• MR für okuläre maligne Melanome beim Hund

Die MRs ohne Zeitangabe für intraokuläre, meist uveale maligne Melanome betragen in drei Studien nach Enukleation des Augapfels 5 % (22 Hunde), 19 % (16 Tumoren) und 28 % (36 Hunde), im Gesamtmedian 19 % [380, 1037, 1242].

Heilungsrate (DFIR)**• DFIR für orale maligne Melanome beim Hund**

Die DFIRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 53,5 % [291, 956] (Tabelle 4.3.13).

Therapieunabhängig lagen die 1-jährigen DFIRs bei 31-40 % [48b, 1047, 1100b, 1159b], wobei eine DFIR nach Elektrochemotherapie [1100b] am höchsten ausfiel.

• DFIR für kutane maligne Melanome und maligne Melanome unterschiedlicher Lokalisationen beim Hund

Die 1-jährigen DFIRs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 46 % [768a, 1047] (Tabelle 4.3.14).

Eine DFIR ohne Zeitangabe bei 45 Hunden stieg nach Genterapie auf 76 % [321].

Überlebensrate (SR)

• SR für orale maligne Melanome beim Hund

Die 1-jährigen SRs und eine 2-jährige SR nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 29 % und 12 % [60, 588, 1047, 1093, 1218] (Tabelle 4.3.15).

Eine 1-jährige SR von zehn Hunden stieg nach Elektrochemotherapie auf 40 % [1100b].

• SR für kutane maligne Melanome und maligne Melanome unterschiedlicher Lokalisationen beim Hund

Die 1- und 2-jährigen SRs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 46 % und 24,5 % [720, 768a, 1047, 1093, 1263] (Tabelle 4.3.16).

Eine 1- und eine 2-jährige SR von 58 Hunden stiegen nach adjuvanter Immuntherapie auf 63 % und 32 % [713].

Die SRs ohne Zeitangabe nach Immuntherapie betragen im Gesamtmedian 41 % [8, 65].

• SR für okuläre maligne Melanome beim Hund

Eine 1-jährige SR von 36 Hunden mit intraokulären, meist uvealen malignen Melanomen, betrug nach Enukleation des Augapfels 50 % [380].

Todesrate (TR)

• TR für orale maligne Melanome beim Hund

Die TRs von Tieren, die im Verlauf der Studien wegen verschiedenster Todesursachen gestorben waren, betragen 47-77 % [266, 291, 406, 1100b]. Von diesen starben etwa 20-42 % der Tiere nicht aufgrund der Tumoren [291, 406, 1100b].

Die TRs ohne Zeitangabe sowie die 1- und 2-jährige TRs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 52 %, 54 % und 88 % [60, 87, 291, 346, 588, 679, 956, 1024, 1047, 1093, 1218] (Tabelle 4.3.17). Die geringste TR von gerade mal 7 % wurde bei Hunden mit histologisch gut differenzierten melanozytischen Tumoren erzielt [291].

Je eine TR ohne Zeitangabe nach alleiniger Strahlen-, Chemo- und Immuntherapie lagen bei 69 %, 50 % und 64 % [75, 266, 1100b].

- **TR für kutane maligne Melanome und maligne Melanome unterschiedlicher Lokalisationen beim Hund**

Die TRs von Tieren, die im Verlauf der Studien wegen verschiedenster Todesursachen gestorben waren, betragen 32-76 % [8, 768a, 989]. Von diesen starben etwa 2 % der Tiere nicht aufgrund der Tumoren [8].

Die 0,5- und 2-jährigen TRs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 42,5 % und 66 % [87, 346, 831, 1047] (Tabelle 4.3.18).

Eine TR ohne Zeitangabe nach Immuntherapie stieg auf 74 % [8].

- **TR für okuläre maligne Melanome beim Hund**

Eine 1-jährige TR (jeglicher Grund) von 36 Hunden mit intraokulären, meist uvealen malignen Melanomen, betrug nach Eukleation des Augapfels 50 % [380]. Aufgrund von Metastasen starben 28 % der Hunde.

Prognoseindikatoren

Für maligne Melanome beim Hund wurden verschiedene tierart-, tumor- und therapie-spezifische Prognoseindikatoren untersucht. Zu einigen Prognoseindikatoren lagen lediglich qualitative Aussagen vor. So war eine erhöhte Fascin-1-Expression in einer Studie nachteilig mit der Überlebenszeit verbunden [1273]. Dasselbe galt für eine bereits eingetretene Osteolyse [946], Nekrose und Entzündung [1093]. Die Invasivität der malignen Melanome, bereits ulzerierte Tumoren, eine junktionale Aktivität oder die Radikalität des chirurgischen Eingriffs hingen in etwa gleich vielen Studien mit der Prognose zusammen [346, 415b, 617, 987, 1093], wie sie es in anderen Studien nicht taten [29, 346, 415b, 684, 831, 1047]. Keine prognostische Rolle spielten Alter, Geschlecht und Gewicht der Hunde [29, 60, 81, 346, 415b, 617, 684, 960], ebenso wenig histologischer Zelltyp [346, 415b, 768a, 987, 1242], erhöhte Kit-Expression [839] oder inkomplette Tumorränder [406].

Prognoseindikatoren, zu denen quantitativ prognostische Daten vorlagen, waren Tumorlokalisierung, Tumorgröße, klinisches Tumorstadium, Pigmentation der malignen Melanome, Bildung von Metastasen, Zellkernatypien, COX-2-Expression, mitotischer Index, Proliferationsindex (MIB-1-PI) und Art der Remission.

- **Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle spielten: Proliferationsindex (MIB-1-PI), Bildung von Metastasen, Art der Remission, mitotischer Index und klinisches Tumorstadium**

Proliferationsindex (MIB-1-PI)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden vier Studien ausgewertet, in denen ein höherer MIB-1-PI und Ki-67-Wert bei Hunden mit oralen und kutanen malignen Melanomen nachteilig mit Überlebenszeit, Rezidiv-, Metastasierungs- und Überlebensrate verbunden waren. In zwei Studien [60, 768a] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

In der einen Studie fiel die durchschnittliche Überlebenszeit bei 19 Hunden mit einem MIB-1-PI von $> 4,5\%$ signifikant kürzer aus als bei 19 Hunden mit einem MIB-1-PI von $\leq 4,5\%$ (264 versus 315 Tage) [768a].

In der anderen Studie wiesen 35 Hunde mit einem Ki-67-Wert von $\geq 19,5$ eine höhere 1-jährige Todesrate auf als 44 Hunde mit einem Ki-67-Wert von $< 19,5$ (83 % versus 11 %) [60].

In zwei weiteren Studien korrelierte ein höherer MIB-1-PI ($> 15\%$) mit einer verringerten 2-jährigen Überlebensrate [617] und ein höherer Ki-67-Wert (> 30) mit einer beschleunigten Rezidivierung und Metastasierung [1024].

Bildung von Metastasen

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden drei Studien ausgewertet, in denen Metastasen zu Therapiebeginn oder das Auftreten von Metastasen während des Untersuchungszeitraumes nachteilig mit der Überlebenszeit verbunden waren [415b, 713, 1093]. In einer Studie [713] wurde dies auch quantitativ dargestellt. So fiel die mediane Überlebenszeit von 16 Hunden mit Metastasen zu Therapiebeginn einer adjuvanten Gentherapie signifikant kürzer aus als diejenige von 42 Tieren ohne Metastasen (105 versus 533 Tage). Dasselbe galt für die Bildung von Metastasen nach Beendigung der adjuvanten Gentherapie (238 versus ≥ 1152 Tage).

Art der Remission

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in acht von elf ausgewerteten Studien nachgewiesen (8/11), dass eine totale oder partielle Remission positiv mit der Überlebens- und krankheitsfreien Zeit korrelierte [8, 48b, 75, 81, 415b, 442, 564, 960]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.3.19 dargestellt. Hunde, bei denen nach Immun- oder Chemotherapie eine Remission einsetzte, überlebten im Median 4-5mal länger als Hunde ohne Remission [8, 564] und die mediane krankheitsfreie Zeit von Tieren mit totaler Remission war fast sechsmal länger als von Tieren mit partieller Remission [960].

In drei Studien hing eine gute Remissionsrate nach Strahlentherapie in Kombination mit Hyperthermie in keinem positiv-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Metastasierungs- oder Überlebensrate [240, 241, 242].

Mitotischer Index (MI)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in neun von 15 ausgewerteten Studien (9/15) ein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen einem höheren mitotischen Index und der Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Metastasierungs-, Überlebens- und Todesrate nachgewiesen [60, 87, 156, 415b, 617, 768a, 1024, 1093, 1242]. In vier Studien [60, 87, 415b, 1024] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

In der ersten Studie fiel die krankheitsfreie Zeit von vier Hunden mit dem höchsten MI von $\geq 3,8$ signifikant kürzer aus als diejenige von drei Hunden mit dem kleinsten MI von $\leq 1,8$ (60 versus > 180 Tage) [1024].

In der zweiten Studie fielen mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit von 20 Hunden mit einem hohen MI von > 3 signifikant kürzer aus als diejenige von zwölf Hunden mit einem kleinen MI von ≤ 3 (193 und 79 Tage versus 718 und 653 Tage) [415b].

In der dritten Studie wiesen 35 Hunde mit einem MI von ≥ 4 eine höhere 1-jährige Todesrate auf als 41 Hunde mit einem MI von < 4 (86 % versus 10 %) [60].

In der vierten Studie hatten 26 Hunde mit einem MI von ≥ 3 eine höhere 2-jährige Todesrate als 59 Hunde mit einem MI von ≤ 2 (73 % versus 10 %) [87].

In sechs Studien wies ein hoher mitotischer Index keinen negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, Überlebensrate oder biologischem Verhalten auf [346, 380, 442, 728, 956, 1047].

Klinisches Tumorstadium

Da für kutane oder okuläre maligne Melanome bisher keine etablierten Klassifizierungsschemata zur Stadieneinteilung vorliegen, spielte das klinische Tumorstadium als Prognoseindikator einzig bei oralen malignen Melanomen eine Rolle. Für die Einteilung in fünf Tumorstadien (0-IV) wurde das Schema der WHO gemäß Owen (1980) herangezogen und für die Einteilung in vier Tumorstadien (0-III) das Schema von Hahn und Kollegen (1994b).

Unabhängig von dem angewandten Klassifizierungsschema lag in vier von fünf ausgewerteten Studien der hier vorgelegten Arbeit (4/5) ein deutlicher Unterschied zwischen medianer Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Remissions- und Heilungsrate von Tieren mit malignen

Melanomen I. und III. bzw. IV. klinischen Tumorstadiums vor [266, 406, 415b, 1159b]. Hunde mit Tumoren I. Stadiums überlebten im Median meist doppelt so lange oder noch länger als Tiere mit Tumoren III. oder IV. Stadiums (Tabelle 4.3.20). Hahn und Kollegen (1994b) konnten für 24 Hunde nach chirurgischer Resektion oraler maligner Melanome, deren Tumoren nach der WHO-Klassifikation in fünf Tumorstadien eingeteilt wurden, keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich Überlebenszeit und krankheitsfreier Zeit nachweisen, wohl aber, wenn dieselben Tumoren nach ihrem eigenen Klassifizierungsschema in vier Tumorstadien eingeteilt wurden.

In einer Studie wies ein höheres klinisches Tumorstadium keinen negativ-prognostischen Zusammenhang mit der Überlebensrate auf [684].

- **Prognoseindikatoren, zu denen etwa gleich viele Studien ausgewertet wurden, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten oder zu denen nur eine einzige Studie vorlag: Tumorgröße, Tumorlokalisation, Zellkernatypien, COX-2-Expression und Pigmentation der malignen Melanome**

Tumorgröße

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in sieben von dreizehn ausgewerteten Studien (7/13) ein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Überlebenszeit sowie der Todesrate nachgewiesen [75, 346, 415b, 442, 1093, 1159b, 1218]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.3.21 dargestellt.

In einer Studie hing die Größe der Tumoren zwar nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit und Metastasierungsrate zusammen, nicht aber mit der Rezidivrate [946].

In sechs Studien lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Überlebensrate vor [87, 380, 490, 960, 987, 1047].

Tumorlokalisation

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in zwei von drei ausgewerteten Studien beschrieben (2/3), dass Hunde mit kutanen malignen Melanomen eine bessere Überlebenszeit und Todesrate aufwiesen als Tiere mit oralen Tumoren. In beiden Studien [87, 768a] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

In der einen Studie hatten 24 Hunde mit kutanen malignen Melanomen eine signifikant längere durchschnittliche Überlebenszeit als 14 Tiere mit oralen malignen Melanomen (342 versus 202 Tage) [768a].

In der anderen Studie fiel die Todesrate von Hunden mit kutanen malignen Melanomen signifikant besser aus als diejenige von Tieren mit malignen Melanomen der Lippe und der Mundhöhle (45 % versus 90 %) [87].

In einer Studie lag kein prognostischer Unterschied zwischen Hunden mit kutanen und oralen malignen Melanomen vor [728].

Im Gegensatz zur oralen Tumorlokalisation spielte die intraorale Tumorlokalisation in fünf von sieben ausgewerteten Studien (5/7) keine prognostische Rolle [81, 442, 684, 956, 1159b].

In zwei Studien dagegen führte eine rostrale Tumorlokalisation zu längeren Überlebens- und krankheitsfreien Zeiten [415b, 946]. In einer Studie [415b] wurde dies auch quantitativ dargestellt. So fielen mediane Überlebens- und krankheitsfreie Zeit von sieben Hunden mit rostralen malignen Melanomen der Mandibula signifikant länger aus als diejenigen für sieben Tiere mit kaudalen malignen Melanomen (je 706 Tage versus 161 und 105 Tage). Allerdings galt dies nicht für die Maxilla.

Zellkernatypien

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in zwei von drei ausgewerteten Studien nachgewiesen (2/3), dass vorhandene Zellkernatypien nachteilig mit der Überlebenszeit sowie der Todesrate verbunden waren [60, 1093]. In einer Studie [60] wurde dies auch quantitativ dargestellt. So wiesen 32 Hunde mit einer Zellkernatypie von ≥ 4 eine höhere 1-jährige Todesrate auf als 41 Hunde mit einer Zellkernatypie von < 4 (84 % versus 15 %).

In einer Studie wiesen Zellkernatypien keinen negativ-prognostischen Zusammenhang mit der Rezidiv- und Metastasierungsrate auf [1024].

COX-2-Expression

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde eine Studie [728] ausgewertet, in der eine höhere COX-2-Expression bei Hunden mit malignen Melanomen verschiedener Lokalisationen nachteilig mit Rezidiv-, Metastasierungs- und Todesrate verbunden war. So fielen Rezidiv- und Metastasierungsrate von 20 Hunden mit hoher oder moderater COX-2-Expression signifikant höher aus als diejenigen von 21 Tieren mit geringer oder keiner COX-2-Expression (50 % und 35 % versus 5 % und 5 %). Die 1-jährige Todesrate von insgesamt zwölf Hunden mit hoher COX-2-Expression betrug 67 %. Die 1-jährigen Todesraten von je acht Hunden mit moderater und geringer COX-2-Expression sanken auf 36 % und 25 % und die 1-jährige Todesrate von 13 Tieren ohne COX-2-Expression auf 0 %.

Pigmentation der malignen Melanome

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in drei von fünf ausgewerteten Studien nachgewiesen (3/5), dass kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen einer geringeren Pigmentation der malignen Melanome und einer kürzeren Überlebenszeit vorlag [87, 346, 831].

In zwei Studien dagegen war eine geringere Pigmentation der malignen Melanome mit einer geringeren Überlebens- und höheren Todesrate verbunden [60, 617]. In einer Studie [60] wurde dies auch quantitativ dargestellt. So fiel die 1-jährige Todesrate von 57 Hunden mit moderater, geringer oder keiner Pigmentation der malignen Melanome höher aus als diejenige von 20 Tieren mit hoher Pigmentation (56 % versus 10 %).

4.3.2 Katze

Maligne Melanome wurden für die Katze zwar beschrieben, doch quantitativ prognostische Daten lagen in nur neun verschiedenen Studien vor. Meist in Form von Einzeldaten bezogen sie sich auf Überlebenszeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs- Überlebens- und Todesrate (Tabelle 4.3.22). Um die Anzahl der quantitativ prognostischen Daten über maligne Melanom der Katze zu erhöhen, wurden auch Daten von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren in das Ergebnis aufgenommen. Die Daten stammten von Katzen mit kutanen, oralen und periokulären bzw. okulären malignen Melanomen. In der Regel litten die Tiere an einem solitären Tumor. Die Einteilung feliner maligner Melanome in klinische Tumorstadien und histologische Tumorgrade spielte eine untergeordnete Rolle und wurde nur in zwei Studien [307, 541] durchgeführt. In der Regel wurden die malignen Melanome chirurgisch entfernt [439, 898, 1044, 1202]. In zwei Studien [307, 667] wurden einzelne Tiere auch bestrahlt oder chemotherapeutisch behandelt.

Eine **mediane Überlebenszeit** von fünf Katzen mit oralen malignen Melanomen betrug nach Strahlentherapie 146 Tage [307].

Die **durchschnittlichen Überlebenszeiten** von Katzen mit kutanen und okulären malignen Melanomen betragen nach chirurgischer Resektion 135 und 330 Tage [1044, 1202].

Eine **Rezidivrate** ohne Zeitangabe bei 13 Katzen mit okulären malignen Melanomen betrug nach chirurgischer Resektion 31 % [1044].

Die **Metastasierungsraten** (MR) ohne Zeitangabe bei Tieren mit okulären und oralen malignen Melanomen reichten nach chirurgischer Resektion von 23-80 % [898, 1044]. Die MR von fünf Katzen mit oralen malignen Melanomen betrug nach Strahlentherapie 20 % [307].

Die **Heilungsraten** von Katzen mit okulären und kutanen malignen Melanomen erstreckten sich nach chirurgischer Resektion von 18-60 % [898, 1202].

Die 1-jährigen **Überlebensraten** von Katzen mit okulären und kutanen malignen Melanomen betragen nach chirurgischer Resektion 18 % und 25 % [439, 1202].

Die **Todesraten** (TR) ohne Zeitangabe bei Katzen mit oralen, okulären oder kutanen malignen Melanomen reichten nach chirurgischer Resektion von 20-80 % [898, 1044]. Eine 1-jährige TR von 45 Katzen mit kutanen malignen Melanomen betrug 82 % [1202]. Eine 1-jährige TR von fünf Tieren mit oralen malignen Melanomen stieg nach Strahlentherapie auf 100 % [307].

Über **Prognoseindikatoren** für maligne Melanome der Katze ist bis heute nur wenig bekannt. Bisher liegen ausschließlich qualitative Aussagen aus vier verschiedenen Studien vor. Ein höherer **mitotischer Index** hing mit einer schlechteren Prognose bei Katzen mit kutanen und intraokulären malignen Melanomen zusammen [271, 776]. Eine **junktionale Aktivität** war in einer Studie zwar positiv mit dem klinischen Verhalten feliner kutaner maligner Melanome assoziiert [776], in einer anderen zeigte sie jedoch keine prognostische Bedeutung [667]. Keine prognostische Rolle spielten der **histologische Nachweis von Malignität** [667, 776] sowie der **histologische Zelltyp** [667, 776, 1202].

4.3.3 Pferd

Maligne Melanome wurden beim Pferd zwar beschrieben, doch quantitativ prognostische Daten lagen in nur fünf verschiedenen Studien [478, 833, 1005, 1161, 1194] der letzten 16 Jahre vor. Da aus älteren Studien nicht immer eindeutig hervorging, ob es sich um benigne oder maligne Melanome handelte, wurden sie nicht in die hier vorgelegte Untersuchung mit aufgenommen. Die quantitativ prognostischen Daten beschränkten sich auf Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs- und Überlebensrate. Von malignen Melanomen betroffen waren vor allem ältere Schimmel zwischen 13 und 17 Jahren. Maligne Melanome bei Pferden anderer Fellfärbungen wurden nur vereinzelt erwähnt. In der Regel litten die Tiere an mehreren kutanen malignen Melanomen. Als Therapie wurde entweder eine chirurgische Resektion, eine lokale chemotherapeutische Behandlung mittels Cisplatin, eine Kombination beider Therapieformen oder eine Immun-Gentherapie durchgeführt.

Remissionsrate

Eine Remissionsrate bei 17 Pferden mit bereits metastasierten malignen Melanomen betrug nach intratumoralen Injektionen von IL-12 oder IL-18 kodierender Plasmid-DNA 100 %. Leider wurde keine Dauer der Remission angegeben [833].

Rezidivrate

In zwei Studien [1005, 1161] konnte die lokale Rezidivierung zwar verhindert werden, nicht aber die Bildung neuer Tumoren an anderen Lokalisationen.

In der einen Studie [1005] wurden elf Pferde mit dermalen Melanomatose chirurgisch behandelt, deren Tumoren eine physikalische Obstruktion der Perianal- oder Perirektalregion verursachten. Keines der Tiere entwickelte im Operationsfeld ein Rezidiv. Allerdings kam es bei fünf Tieren (45 %) in unmittelbarer Umgebung des Operationsfeldes oder an entfernteren Lokalisationen zu einem Anstieg der Tumorzahl oder der Tumorgröße. Keines der Pferde wies jedoch klinische Anzeichen für innere Metastasen auf.

In der anderen Studie [1161] wurde ähnliches beschrieben. Keines der 13 Pferde entwickelte innerhalb von zwei Jahren nach intratumoraler Cisplatin-Injektion Rezidive im Operationsfeld. Aber auch hier bildeten alle Tiere im Verlauf der Therapie neue Tumoren an anderen Lokalisationen aus.

Metastasierungsrate (MR)

Eine MR ohne Zeitangabe bei sechs Schimmeln mit dermalen Melanomen betrug nach chirurgischer Resektion 33 % [1194]. In derselben Studie lag die MR ohne Zeitangabe bei zwölf Tieren mit dermalen Melanomatose nach postmortaler pathologischer Untersuchung bei 50 % und zwei Nicht-Schimmel mit anaplastischem Melanom bildeten postoperativ innerhalb von 10 Monaten Metastasen aus.

Heilungsrate (DFIR)

Eine DFIR ohne Zeitangabe bei sechs Pferden mit dermalen Melanomen betrug nach chirurgischer Resektion 67 % [1194].

Eine 2-jährige DFIR von 14 Pferden mit malignen Melanomen verschiedener Lokalisationen betrug nach intratumoraler Implantation einer resorbierbaren Cisplatin-Perle, bei einigen Pferden noch kombiniert mit einer partiellen Tumorsektion, 86 % [478].

Eine 2-jährige DFIR von 13 Pferden mit dermalen und subkutanen malignen Melanomen betrug nach intratumoraler Cisplatin-Injektion 100 % [1161]. In derselben Studie betrug die 4-jährige DFIR von 16 dieser Tumoren noch 88 %.

Überlebensrate (SR) und Todesrate

Eine SR von zwölf Schimmeln mit dermalen Melanomatose betrug nach chirurgischer Resektion 16 % [1194]. Von diesen starben 16 % der Tiere aufgrund von Metastasen, 33 % nicht aufgrund des Tumors und das Verbleiben der restlichen Tiere war unbekannt.

Eine SR von elf Schimmeln mit dermalen Melanomatose betrug nach chirurgischer Resektion, in drei Fällen noch kombiniert mit intratumoraler Cisplatin-Gabe, 82 % [1005]. Die Euthanasie der verstorbenen Tiere erfolgte tumorunabhängig.

Prognoseindikatoren

Prognoseindikatoren für maligne Melanome beim Pferd sind bis heute keine bekannt. In einer Studie [988] wurde die prognostische Rolle des Proliferationsindex (Ki-67-Index), des S-Phase-Index und des p53-Index untersucht. Allerdings konnte kein Zusammenhang mit dem klinischen Verhalten von malignen Melanomen hergestellt werden.

4.4 Fibrosarkom

Zur näheren Ansicht bezüglich quantitativ prognostischer Daten wurden zum Fibrosarkom insgesamt 279 Publikationen ausgewertet. Von diesen bezogen sich fast zwei Drittel auf die Katze (173), gefolgt von Hund (97), Pferd (16), Rind (5) und Schwein (4). Quantitativ prognostische Daten flossen für den Hund aus 23 Studien und für die Katze aus 42 Studien ins Ergebnis ein. Über Fibrosarkome bei Pferd, Rind und Schwein liegen keine quantitativ prognostischen Daten von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren vor. Die Publikationen in Fachzeitschriften beschränken sich auf Einzelfallbeschreibungen, die nicht den Auswahlkriterien der hier vorgelegten Arbeit entsprachen.

4.4.1 Hund

Quantitativ prognostische Daten über Fibrosarkome beim Hund lagen für Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für einige Prognoseindikatoren vor. Um die Anzahl der quantitativ prognostischen Daten über Fibrosarkome beim Hund zu erhöhen, wurden auch Daten von Studien aufgenommen mit Untersuchungsgruppen aus mindestens fünf Tieren. Daten von Studien mit verschiedenen Weichteilsarkomen wurden ebenfalls aufgenommen, wenn der Anteil der Fibrosarkome $\geq 50\%$ ausmachte oder innerhalb der Studien gesondert Daten für Fibrosarkome bestimmt wurden. Daten über Spirocerca Lupi induzierte Fibrosarkome wurden nicht berücksichtigt. Quantitativ prognostische Daten solcher Fibrosarkome lagen entweder als Einzelfallbeschreibungen vor oder der Anteil der Fibrosarkome innerhalb einer Studie lag unter 50%. Die meisten Daten stammten von oralen Fibrosarkomen, gefolgt von kutanen Fibrosarkomen und Fibrosarkomen der Wirbelsäule oder den Rippen.

Die Einteilung in klinische Tumorstadien erfolgte nach der WHO-Klassifikation gemäß Owen (1980). Die Einteilung in histologische Tumorgrade erfolgte entweder nach einem Klassifizierungsschema von Bostock und Dye (1980), von Powers und Kollegen (1995) oder von Kuntz und Kollegen (1997).

Die gängigste Therapieform für Fibrosarkome beim Hund war die weite chirurgische Resektion. Diese erfolgte bei oralen Fibrosarkomen in Form einer partiellen oder totalen Maxillektomie bzw. Mandibulektomie [588, 1051a, 1051b, 1218, 1237]. Inoperable, rezidierte oder metastasierte Fibrosarkome wurden mittels Strahlen-, Chemotherapie, Hyperthermie [868, 869b, 931a, 1159b, 1167] oder einer Kombinationstherapie [106, 232, 333, 1063] behandelt. Verabreichte Chemotherapeutika waren Doxorubicin [868, 1063] und Mitoxantron [869b].

Mediane Überlebenszeit (MST)

Die MSTs von Hunden mit oralen Fibrosarkomen betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 324 Tage [343, 588, 1023, 1051a, 1051b, 1218]. Dabei fielen fast alle MSTs von Hunden mit oralen Fibrosarkomen kürzer aus als die einer kutanen Untersuchungsgruppe von 560 Tagen [90] (Tabelle 4.4.1).

Die MSTs von Hunden mit oralen Fibrosarkomen sanken nach Strahlentherapie im Gesamtmedian auf 257 Tage [931a, 1167].

Eine MST von sechs Hunden mit Fibrosarkomen der Wirbelsäule war nach chirurgischer Resektion, bei einigen Tieren noch kombiniert mit Strahlen- und/oder Chemotherapie, mit 113 Tagen am kürzesten [232].

Eine MST von 13 Hunden mit Tumoren verschiedener Lokalisationen war nach adjuvanter Strahlentherapie mit > 914 Tagen am längsten [333].

Durchschnittliche Überlebenszeit (meanST)

Die meanSTs von sechs Hunden mit Fibrosarkomen im Bereich der Rippen lag nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian bei 235 Tagen [37, 925].

Eine meanST von sechs Hunden mit Fibrosarkomen der Wirbelsäule betrug nach chirurgischer Resektion, bei einigen Tieren noch kombiniert mit Strahlen- und/oder Chemotherapie 180 Tage [232]. Der Unterschied zwischen MST und meanST belegt, dass einige der zweiten 50 % länger überlebten als die ersten.

Eine meanST von zehn Hunden mit oralen und nasalen Fibrosarkomen betrug nach Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie 398 Tage [106].

Mediane krankheitsfreie Zeit (MDFI)

Eine MDFI von 29 Hunden mit oralen Fibrosarkomen betrug nach chirurgischer Resektion > 653 Tage [343] (Tabelle 4.4.2).

Die MDFIs von Hunden mit oralen Fibrosarkomen betragen nach Strahlentherapie im Gesamtmedian 205 Tage [931a, 1159b, 1167]. Der Gesamtmedian der MDFIs nach Strahlentherapie fiel knapp zwei Monate kürzer aus als der Gesamtmedian der MSTs.

Eine MDFI von 13 Hunden mit Tumoren verschiedener Lokalisationen war nach adjuvanter Strahlentherapie mit 1368 Tagen am längsten [333].

Durchschnittliche krankheitsfreie Zeit (meanDFI)

Eine meanDFI von zehn Hunden mit oralen und nasalen Fibrosarkomen betrug nach Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie 343 Tage [106] und fiel ebenfalls knapp zwei Monate kürzer aus als die entsprechende meanST.

Remissionsrate (RMR)

Eine RMR von zehn Hunden mit oralen und nasalen Fibrosarkomen betrug nach Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie 90 % [106] (Tabelle 4.4.3).

Eine RMR von zwölf Hunden mit Tumoren unterschiedlicher Lokalisationen betrug nach adjuvanter Strahlentherapie nur 33 % [558].

Die RMRs von Hunden mit Tumoren unterschiedlicher Lokalisationen sanken nach Chemotherapie im Gesamtmedian auf 14,5 % [868, 869b].

Rezidivrate (RR)

Meist wurde kein Zeitraum angegeben, in dem die Rezidive auftraten. Lokalisations- und therapieunabhängig betrug die RRs < 60 % [38, 90, 106, 333, 343, 588, 1023, 1051a, 1051b, 1218, 1237] (Tabelle 4.4.4).

Die RRs ohne Zeitangabe bei Hunden mit oralen Fibrosarkomen betrug nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 33 % [343, 588, 1023, 1051a, 1051b, 1218, 1237]. Dabei fielen die RRs bei Hunden mit oralen Fibrosarkomen schlechter aus als die einer gemischten und kutanen Untersuchungsgruppe.

Eine RR ohne Zeitangabe bei 13 Hunden mit Tumoren unterschiedlicher Lokalisationen lag nach adjuvanter Strahlentherapie bei vergleichbaren 30 % [333].

Eine RR ohne Zeitangabe bei zehn Hunden mit oralen und nasalen Fibrosarkomen stieg nach Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie auf 50 % [106].

Metastasierungsrate (MR)

Meist wurde kein Zeitraum angegeben, in dem die Metastasen auftraten. Lokalisations- und therapieunabhängig betrug die MRs \leq 35 % [90, 333, 343, 931a, 1159b, 1174, 1237] (Tabelle 4.4.5).

Die MRs ohne Zeitangabe bei Hunden mit oralen Fibrosarkomen betrug nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 27 % [343, 1174, 1237]. Geringer fiel eine 3-jährige MR bei 74 Hunden mit kutanen Fibrosarkomen mit 9 % aus [90].

Die MRs ohne Zeitangabe bei Hunden mit oralen Fibrosarkomen sanken nach Strahlentherapie im Gesamtmedian auf 19 % [931a, 1159b].

Eine MR ohne Zeitangabe bei 13 Hunden mit Tumoren unterschiedlicher Lokalisationen lag nach adjuvanter Strahlentherapie bei vergleichbaren 15 % [333].

Heilungsrate (DFIR)

Eine 1- und eine 2-jährige DFIR von Hunden mit oralen Fibrosarkomen betragen nach chirurgischer Resektion 72 % und 50 % [343] (Tabelle 4.4.6).

Eine 1- und 2-jährige DFIR von 13 Hunden mit Tumoren unterschiedlicher Lokalisationen betragen nach adjuvanter Strahlentherapie 57 % und 50 % [333].

Die 1-jährigen DFIRs von Hunden mit oralen Fibrosarkomen betragen nach alleiniger Strahlentherapie im Gesamtmedian 52,5 % [931a, 1159b].

Eine 1-jährige DFIR von zehn Hunden mit oralen und nasalen Fibrosarkomen betrug nach Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie vergleichbare 50 % [106].

Überlebensrate (SR)

Die 1-jährigen SRs und eine 2-jährige SR von Hunden mit oralen Fibrosarkomen betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 50 % und 58 % [343, 588, 1237] (Tabelle 4.4.7). Geringer fiel eine 3-jährige SR bei 74 Hunden mit kutanen Fibrosarkomen mit 16 % aus [90].

Eine 1- und eine 2-jährige SR von Hunden mit oralen Fibrosarkomen betragen nach adjuvanter Strahlentherapie 69 % und 54 % [333].

Eine 1-jährige SR nach alleiniger Strahlentherapie betrug nur 40 % [931a].

Todesrate (TR)

Die TRs ohne Zeitangabe bei Hunden mit oralen Fibrosarkomen betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 58 % [588, 1218] (Tabelle 4.4.8). Geringer fiel eine 3-jährige TR bei 74 Hunden mit kutanen Fibrosarkomen mit 27 % aus [90].

Eine TR ohne Zeitangabe bei Hunden mit oralen Fibrosarkomen betrug nach alleiniger Strahlentherapie 61 % [931a].

Eine 2-jährige TR nach adjuvanter Strahlentherapie lag bei 46 % [333].

Prognoseindikatoren

Für Fibrosarkome beim Hund wurden nur wenige tierart-, tumor- und therapiespezifische Prognoseindikatoren untersucht. Zu einigen Prognoseindikatoren lagen lediglich qualitative Aussagen vor. Die Rasse Golden Retriever war in einer Studie nachteilig mit der krankheitsfreien Zeit sowie der Rezidivrate verbunden [343]. Eine inkomplette Tumorresektion wies in zwei Studien zwar einen negativ-prognostischen Zusammenhang mit der Rezidivrate auf [38, 343], in einer der Studien jedoch nicht mit der Überlebenszeit [70]. Keine prognostische Rolle spielten Alter [90, 343, 931a], Geschlecht [343], histologischer Tumorgrad [343, 931a], orale Tumorkomlokalisierung [343, 931a, 1218], Art der partiellen Mandibulektomie bzw. Maxillektomie [588, 1218], Art der Therapiemethode (chirurgische Resektion, adjuvante Strahlentherapie) [343] und Strahlengesamtdosis [931a].

• Quantitativ prognostische Daten über Prognoseindikatoren für Fibrosarkome beim Hund: mitotischer Index und klinisches Tumorstadium (T-stage 1-3)

Mitotischer Index (MI)

In einer Studie war ein höherer mitotischer Index im Tumorgewebe nachteilig mit Überlebenszeit, Rezidiv- und Metastasierungsrate verbunden. Von insgesamt 180 Hunden fiel die mediane Überlebenszeit von Tieren mit einem MI von ≥ 9 kürzer aus als von Tieren mit einem MI von < 9 (330 versus 840 Tage). Die 3-jährige Rezidiv- und Metastasierungsrate lagen mit einem MI von ≥ 9 bei 62 % und 15 % und sanken mit einem MI von < 9 auf 25 % und 2 % [90].

Klinisches Tumorstadium (T-stage 1-3)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in vier von fünf ausgewerteten Studien (4/5), kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen dem klinischen Tumorstadium (T-stage 1-3) bzw. der TumorgroÙe (Volumen/Durchmesser) und Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit sowie Rezidivrate nachgewiesen [90, 343, 931a, 1218].

In einer Studie dagegen war das klinische Tumorstadium (T-stage 1-3) nachteilig mit der krankheitsfreien Zeit sowie der Heilungsrate verbunden. Von insgesamt 28 Hunden mit oralen Fibrosarkomen, fielen mediane krankheitsfreie Zeit sowie 1- und 3-jährige Heilungsrate nach Strahlentherapie bei Tieren mit T3-Fibrosarkomen signifikant kürzer und geringer aus als bei Tieren mit T1-Fibrosarkomen (210 versus 1350 Tage; 38 % und 13 % versus 100 % und 67 %) [1159b].

4.4.2 Katze

Quantitativ prognostische Daten zum Fibrosarkom der Katze lagen für Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für verschiedene Prognoseindikatoren vor. Um die Anzahl der quantitativ prognostischen Daten über Fibrosarkome der Katze zu erhöhen, wurden auch Daten von Studien aufgenommen mit Untersuchungsgruppen aus mindestens fünf Tieren. Daten von Studien mit verschiedenen Weichteilsarkomen wurden ebenfalls aufgenommen, wenn der Anteil der Fibrosarkome $\geq 50\%$ ausmachte oder innerhalb der Studien gesondert Daten für Fibrosarkome bestimmt wurden. Dies traf auf fast alle Studien zu, in denen Vakzinationsstellen-assoziierte Sarkome untersucht wurden. Die meisten Daten stammten von Vakzinationsstellen-assoziierten Fibrosarkomen. Daten über idiopathische Fibrosarkome lagen nur vereinzelt vor [246, 531, 775, 855, 953]. Daten über virusinduzierte Fibrosarkome flossen nicht in das Ergebnis ein. In der Regel litten die untersuchten Katzen an einem solitären Fibrosarkom ohne Metastasen vor Therapiebeginn.

Wenige Studien machten Angaben zum klinischen Tumorstadium und/oder dem histologischen Tumorgrad und noch seltener wurden diese Merkmale auf ihre prognostische Auswirkung hin untersucht. Die Einteilung in klinische Tumorstadien erfolgte entweder nach einer modifizierten Klassifizierung von Hirschberger und Kessler (2001) mit der Bestimmung des Tumolvolumens nach Chou und Kollegen (1997) oder nach einem Klassifizierungsschema von Withrow und MacEwen (2001). Zur histologischen Einteilung in Tumorgrade wurden Klassifizierungsschema von Bostock und Dye (1980), Powers und Kollegen (1995), Kuntz und Kollegen (1997) oder von Couto und Kollegen (2002) herangezogen. Diese wurden zur Anwendung beim Hund von einem Klassifizierungssystem für Weichteilsarkome des Menschen [169] abgeleitet und weiter auf die Katze übertragen.

Die vorherrschende Therapieform war die weite chirurgische Resektion (3-5 cm). Diese erfolgte bei oralen Fibrosarkomen in Form einer partiellen oder totalen Mandibulektomie [855] und bei digitalen Tumoren auch mittels einer Amputation der betroffenen Gliedmaße [208, 476, 582, 993]. Inoperable, rezidierte oder metastasierte Fibrosarkome wurden mittels alleiniger oder adjuvanter Strahlen- und/oder Chemotherapie behandelt. Gängige Chemotherapeutika, die entweder einzeln oder in Kombination verabreicht wurden, waren Doxorubicin und Cyclophosphamid [42, 102b, 168, 419, 578, 723, 930], seltener Bleomycin, Ifosfamid oder Imatinib [782, 1101] [605, 962]. In einigen Studien wurden Katzen auch mittels alleiniger oder adjuvanter Immun-, Gentherapie oder Hyperthermie behandelt [240, 428, 514, 531, 953].

Mediane Überlebenszeit (MST)

Die MSTs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 608 Tage [208, 246, 476, 919] (Tabelle 4.4.9).

Die MSTs nach adjuvanter Strahlentherapie waren weit gestreut und betragen im Gesamtmedian 560 Tage [102b, 197, 208, 419, 741, 953].

Die MSTs nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei ähnlichen 581,5 Tagen [102b, 419].

Eine MST nach Kombination aus palliativer Strahlen- und Chemotherapie betrug nur 324 Tage [578].

Eine MST nach alleiniger Chemotherapie war mit 61 Tagen am kürzesten [52].

Durchschnittliche Überlebenszeit (meanST)

Die Überlebenszeit von acht und elf unbehandelten Katzen betrug nach Diagnosestellung < 30 Tage [208, 782]. Auf einem Kongress der Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force 2005, gab McEntree für unbehandelte Katzen eine durchschnittliche Überlebenszeit von 0-180 Tagen nach Diagnosestellung an [1184]. Gleichzeitig merkte er an, dass diese jedoch stark von den klinischen Begleiterkrankungen der betroffenen Tiere abhängig sei, sowie von der Bereitschaft der Tierbesitzer, die Tiere nach Diagnosestellung einzuschläfern, oder sie eines natürlichen Todes sterben zu lassen.

Eine meanST von 17 Katzen mit Vakzinationsstellen-assoziierten Fibrosarkomen betrug nach chirurgischer Resektion 812 Tage und eine meanST von 35 Katzen derselben Studie nach neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin betrug fast identische 814 Tage [723].

Mediane krankheitsfreie Zeit (MDFI)

Die MDFIs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 150 Tage [208, 476, 1101, 1103a] (Tabelle 4.4.10).

Die MDFIs nach adjuvanter Strahlentherapie waren weit gestreut und stiegen im Gesamtmedian auf 462 Tage [196, 197, 208, 419, 582, 760].

Die MDFIs nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie stiegen weiter auf einen Gesamtmedian von 561,5 Tage [102b, 419].

Die MDFIs nach adjuvanter Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 388 Tage [930, 1101].

Eine MDFI nach Kombination aus palliativer Strahlen- und Chemotherapie betrug nur 117 Tage [578].

Die MDFIs nach alleiniger Chemotherapie waren mit einem Gesamtmedian von 76,5 Tagen am kürzesten [52, 962].

Eine zweite MDFI von vier Katzen nach Elektrochemotherapie betrug 300 Tage [1103a].

Durchschnittliche krankheitsfreie Zeit (meanDFI)

Die meanDFIs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 604 Tage [379, 723, 1103a] (Tabelle 4.4.11).

Die meanDFIs nach adjuvanter Chemotherapie stiegen im Gesamtmedian auf 668 Tage [723, 1103a].

Die meanDFIs nach alleiniger Chemotherapie waren mit einem Gesamtmedian von 91 Tagen am geringsten [42, 605].

Die Unterschiede zwischen den Gesamtmedianwerten der MDFIs und meanDFIs belegen, dass über die verschiedenen Therapiemethoden hinweg die zweiten 50 % der Tiere zum Teil deutlich länger gesund blieben als die ersten.

Vergleicht man die Gesamtmedianwerte der MSTs und meanSTs mit den Gesamtmedianwerten der entsprechenden MDFIs und meanDFIs, fallen, über die verschiedenen Therapiemethoden hinweg, die Gesamtmedianwerte der MSTs und meanSTs meist deutlich länger aus als diejenigen der MDFIs und meanDFIs (20,5-458 Tage).

Remissionsrate (RMR)

Je eine Remissionsrate nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie oder nach Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie betragen um die 70 % [240, 578] (Tabelle 4.4.12).

Eine RMR nach alleiniger Strahlentherapie stieg auf 89 % [240].

Die RMRs nach Chemotherapie waren im Gesamtmedian mit 40 % am geringsten [42, 52, 930, 962].

Je eine totale Remission (CR) fiel nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie (50 %) [578] oder nach Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie (43 %) [240] am besten aus (Tabelle 4.4.13). Eine CR nach alleiniger Strahlentherapie sank auf 33 % [240]. Die CRs nach Chemotherapie waren am geringsten (≤ 15 %) [930, 962].

Rezidivrate (RR)

Meist wurde kein Zeitraum angegeben, in dem Rezidive auftraten.

Die RRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 35 % [208, 379, 723, 919, 930, 993, 1103a] (Tabelle 4.4.14). Eine 1-jährige RR nach chirurgischer Resektion stieg auf 100 % [1101].

Die RRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Strahlentherapie betragen im Gesamtmedian ebenfalls 35 % [102b, 197, 208, 419, 953, 993]. Eine 1-jährige RR nach adjuvanter Strahlentherapie stieg auf 61 % [515].

Die RRs ohne Zeitangabe nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie sanken im Gesamtmedian auf 29 % [102b, 419].

Die RRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie stiegen im Gesamtmedian auf 44,5 % [723, 1101, 1103a].

Eine RR ohne Zeitangabe nach Kombination aus palliativer Strahlen- und Chemotherapie stieg sogar auf 90 % [578].

Eine 2-monatige RR nach alleiniger Chemotherapie betrug sogar 100 % [605].

Metastasierungsrate (MR)

Meist wurde kein Zeitraum angegeben, in dem Metastasen auftraten. Therapieunabhängig betragen die MRs meist < 25 % [39, 89, 102b, 168, 197, 208, 419, 428, 476, 503, 578, 582, 723, 919, 930, 993, 1101] und nach chemotherapeutischen Behandlungen < 15 % [102b, 168, 419, 578, 723, 1101] (Tabelle 4.4.15).

Die MRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 19 % [208, 476, 723, 919, 930, 993].

Die MRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Strahlentherapie betragen im Gesamtmedian vergleichbare 21 % [197, 208, 419, 582].

Die MRs ohne Zeitangabe nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie sanken im Gesamtmedian auf 1,5 % [102b, 419].

Die MRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 6,5 % [723, 1101].

Eine MR ohne Zeitangabe nach Kombination aus palliativer Strahlen- und Chemotherapie betrug 10 % [578].

Heilungsrate (DFIR)

Eine DFIR ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betrug 64 % [208] (Tabelle 4.4.16). Die 1-jährigen DFIRs nach chirurgischer Resektion lagen weit auseinander und betragen im Gesamtmedian 39 % [476, 855]. Eine 2-jährige DFIR betrug 67 % [855].

Die DFIRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Strahlentherapie sanken im Gesamtmedian auf 26 % [208, 419]. Eine 1,4-jährige DFIR von Tieren mit rezidivierten Vakzinationsstellen-assoziierten Fibrosarkomen der seitlichen Brustwand lag nach adjuvanter Strahlentherapie sogar bei 100 % [642].

Eine 1- und eine 2-jährige DFIR nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie betragen 51 % und 33 % [419].

Überlebensrate (SR)

Eine SR ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion lag bei 51 % [993] (Tabelle 4.4.17). Eine 1-jährige SR bei 67 % [855] und die 2-jährigen SRs betragen im Gesamtmedian 40,5 % [476, 855].

Eine 1- und eine 2-jährige SR nach adjuvanter Strahlentherapie betragen fast identische 62 % und 42 % [741].

Eine 1- und eine 2-jährige SR nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie lagen bei ähnlichen 53 % und 44 % [419].

Eine SR ohne Zeitangabe nach palliativer Strahlen- und Chemotherapie betrug 20 % [578].

Todesrate (TR)

Meist wurde kein Zeitraum angegeben, in die Todesrate bestimmt wurde. Die TRs von Katzen, die insgesamt im Verlauf der Studien wegen verschiedenster Todesursachen gestorben waren, lagen therapieunabhängig um die 53 % [723, 723, 993]. Von diesen starben etwa 7-17 % der Tiere nicht aufgrund der Tumoren [723, 723, 993, 1103a].

Die TRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 42 % [723, 919, 993] (Tabelle 4.4.18).

Eine TR ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie lag bei 37 % [723].

Eine TR ohne Zeitangabe nach Kombination aus palliativer Strahlen- und Chemotherapie stieg auf 70 % [578].

Prognoseindikatoren

Für Fibrosarkome der Katze wurden verschiedenste tierart-, tumor- und therapiespezifische Prognoseindikatoren untersucht. Zu einigen Prognoseindikatoren lagen lediglich qualitative Aussagen vor. Prognostisch nachteilig waren eine moderate bis stark ausgeprägte Anämie vor Therapiebeginn [741] und ein langer Zeitraum zwischen chirurgischer Resektion und adjuvanter Strahlentherapie [168, 741]. Rasse, Alter und Geschlecht spielten meist keine prognostische Rolle [208, 919, 1103a]. Einzig in einer Studie [168] wiesen sterilisierte weibliche Katzen eine signifikant längere mediane Überlebenszeit auf als kastrierte männliche Tiere. Klinisches Tumorstadium [419], histologischer Tumorgrad [208, 919, 993, 1083], Impf- oder FeLV-Status [208], Zeit des Tumorwachstums vor Diagnosestellung [89, 775, 919, 962], Ausbreitung einer Tumornekrose [379], c-Kit-Expression [1083] oder hoher KI-67-Wert [274] standen nicht negativ-prognostisch mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Remissions- und Rezidivrate in Zusammenhang.

Prognoseindikatoren, zu denen quantitativ prognostische Daten vorlagen, waren Tumorlokalisierung, Tumorgröße (Volumen/Durchmesser), klinisches Tumorstadium (T-stage 1-3), Bildung von Rezidiven und Metastasen, mitotischer Index, p53, Art der Tumorresektion (komplett/inkomplett), Anzahl der chirurgischen Tumorresektionen und Wirkung einer Strahlen- oder Chemotherapie.

- **Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle spielten: Bildung von Rezidiven und Metastasen, p53 und Art der Tumorresektion (komplett/inkomplett)**

Bildung von Rezidiven und Metastasen

In vier Studien hing die Bildung von Rezidiven und Metastasen negativ mit der Überlebenszeit sowie der krankheitsfreien Zeit zusammen [168, 919, 993, 1091b]. In drei Studien [168, 919, 993] wurde dies auch quantitativ dargestellt (Tabelle 4.4.19).

p53

In zwei Studien spielte p53 eine prognostische Rolle [39, 477].

In der einen Studie ging der somatische Verlust der Heterozygotie an der p53-Gensequenz im Tumorgewebe einher mit einer kürzeren Überlebenszeit und einer früheren Bildung von Rezidiven und/oder Metastasen [39]. Die 10-monatige Rezidiv- und/oder Metastasierungsrate nach chirurgischer Resektion von zwölf Katzen mit Veränderung an der p53-Gensequenz war signifikant höher als diejenige von acht Tieren ohne Veränderung (100 % versus 38 %).

In der anderen Studie blieben von insgesamt 80 Katzen diejenigen Tiere, bei denen p53 vermehrt im Zellkern lokalisiert war, wesentlich länger gesund als Tiere, bei denen p53 vermehrt im Zytoplasma vorkam (325 versus 135 Tage) [477].

Art der Tumorsektion (komplett/inkomplett)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in sechs von zehn ausgewerteten Studien nachgewiesen (6/10), dass eine komplette Tumorsektion positiv mit medianer Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate verbunden war [39, 197, 274, 379, 476, 930] (Tabelle 4.4.20).

In vier Studien korrelierte eine komplette Tumorsektion nicht positiver mit der Überlebenszeit oder der Rezidivrate als eine inkomplette [168, 246, 723, 993].

In zwei weiteren Studien war eine komplette Tumorsektion zwar positiv mit der krankheitsfreien Zeit [582] oder Rezidivrate [208] verbunden, nicht aber mit der Rezidivrate oder Überlebenszeit.

• Prognoseindikatoren, zu denen etwa gleich viele Studien ausgewertet wurden, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten oder zu denen nur eine einzige Studie vorlag: mitotischer Index und Tumorlokalisierung

Mitotischer Index (MI)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in zwei von drei ausgewerteten Studien nachgewiesen (2/3), dass ein höherer mitotischer Index nachteilig mit Überlebenszeit und Rezidivrate verbunden war [89, 775]. In einer Studie [89] wurde dies auch quantitativ dargestellt. Die mediane Überlebenszeit von insgesamt 35 Katzen fiel bei Tieren mit einem MI von ≥ 6 signifikant kürzer aus als bei Tieren mit einem MI von < 6 (112 versus 896 Tage).

In einer Studie lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen einem höheren mitotischen Index und der Rezidivrate vor [379].

Tumorlokalisierung

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden gleich viele Studien ausgewertet (jeweils 4), in denen die Tumorlokalisierung eine oder keine prognostische Rolle spielte. In vier Studien waren Tumorlokalisationen wie Ohrtrand oder Gliedmaße, aus denen die Fibrosarkome chirurgisch gut reseziert werden konnten, positiv mit medianer Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit oder Todesrate verbunden [89, 476, 775, 993]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.4.21 dargestellt.

In ebenfalls vier Studien lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Überlebenszeit und/oder krankheitsfreier Zeit vor [208, 246, 419, 1103a].

- **Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keine prognostische Rolle spielten: Tumorgröße (Volumen/Durchmesser) und klinisches Tumorstadium (T-stage 1-3), Anzahl der chirurgischen Tumorresektionen und Wirkung einer Strahlen- oder Chemotherapie**

Tumorgröße (Volumen/Durchmesser) und klinisches Tumorstadium (T-stage 1-3)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 10 von 14 ausgewerteten Studien nachgewiesen (10/14), dass die Tumorgröße nicht negativ-prognostisch mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit oder Remissionsrate verbunden war [89, 197, 419, 582, 723, 775, 919, 962, 993, 1103a].

In drei Studien dagegen überlebten Katzen mit kleineren Tumoren deutlich länger und blieben länger gesund als Tiere mit größeren Tumoren [168, 246, 274, 1101]. In drei Studien [246, 274, 1101] wurde dies auch quantitativ dargestellt (Tabelle 4.4.22).

Anzahl der chirurgischen Tumorresektionen

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in sieben von acht ausgewerteten Studien nachgewiesen (7/8), dass die Anzahl der chirurgischen Tumorresektionen in keinem prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Remissions- und Rezidivrate stand [102b, 197, 246, 723, 962, 993, 1101].

In einer Studie dagegen fielen die Therapieergebnisse nach adjuvanter Strahlentherapie besser aus, wenn die Anzahl vorheriger chirurgischer Resektionen gering war [274].

In einer weiteren Studie [168] korrelierte eine erneute chirurgischer Resektion von rezidivierten Vakzinationsstellen-assoziierten Fibrosarkomen zwar signifikant negativ mit krankheitsfreier Zeit und Rezidivrate, nicht aber mit der Überlebenszeit.

Nach erster chirurgischer Resektion von insgesamt 45 Tumoren fielen mediane krankheitsfreie Zeit und Rezidivrate der Tiere schlechter aus als nach zweiter chirurgischer Resektion von 18 Tumoren (345 Tage, 55 % versus 496 Tage, 31 %.)

Wirkung einer Strahlen- oder Chemotherapie

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in sechs von sieben ausgewerteten Studien nachgewiesen (6/7), dass der Einsatz einer adjuvanten Strahlen- oder Chemotherapie keinen prognostischen Vorteil erbrachte [102b, 168, 197, 208, 723, 775].

In einer Studie dagegen fielen die Therapieergebnisse nach adjuvanter Elektrochemotherapie mittels Cisplatin signifikant besser aus als nach alleiniger chirurgischer Resektion [1103a].

In einer weiteren Studie bewährte sich eine Elektrochemotherapie mittels Bleomycin [782]. Die durchschnittliche Überlebenszeit von zwölf Katzen mit bereits rezidierten Weichteilsarkomen fiel nach Elektrochemotherapie im Vergleich zu untherapierten Tieren wesentlich besser aus (183 versus 24 Tage).

In einer anderen Studie wurde die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie bei Tieren mit großen Tumoren empfohlen, da die mediane Überlebenszeit von fünf Katzen deutlich länger ausfiel als diejenige von zwölf Tieren, welche keine adjuvante Chemotherapie erhielten (870 versus 150 Tage) [274].

In einer weiteren Studie wiesen Katzen mit inoperablen Fibrosarkomen, die auf eine Kombinationschemotherapie aus Doxorubicin und Cyclophosphamid ansprachen, eine signifikant längere mediane Überlebenszeit auf als Tiere, die nicht auf die Therapie ansprachen (242 versus 83 Tage) [42].

Zum effektivsten Zeitpunkt einer Strahlentherapie gab es ebenfalls zwei verschiedene Ansichten. In der einen Studie wurde eine präoperative Strahlentherapie vor allem für Katzen, deren Tumoren vollständig chirurgisch entfernt werden konnten, als effektiv betrachtet [582].

In der anderen Studie fielen mediane Überlebenszeit sowie 1- und 2-jährige Überlebensrate von Katzen mit präoperativer Strahlentherapie signifikant kürzer aus als diejenigen von Tieren, die postoperativ bestrahlt wurden (310, 42 %, 29 % versus 705 Tage, 70 %, 47 %).) [741].

4.5 Osteosarkom

Zur näheren Ansicht bezüglich quantitativ prognostischer Daten wurden zum Osteosarkom insgesamt 278 Publikationen ausgewertet. Von diesen bezogen sich fast alle auf den Hund (249), gefolgt von Katze (28), Pferd, Rind und Schwein (11). Quantitativ prognostische Daten flossen für den Hund aus 113 und für die Katze aus sechs Studien ins Ergebnis ein. Über Osteosarkome bei Pferd, Rind und Schwein liegen keine quantitativ prognostischen Daten von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren vor. Die Publikationen in Fachzeitschriften beschränken sich auf Einzelfallbeschreibungen, die nicht den Auswahlkriterien der hier vorgelegten Arbeit entsprachen.

4.5.1 Hund

Quantitativ prognostische Daten zum Osteosarkom beim Hund lagen für Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für verschiedene Prognoseindikatoren vor. Entsprechend ihrer Häufigkeit stammten die Daten vorwiegend von Hunden mit appendikularen Osteosarkomen, gefolgt von Daten über axiale und extraskelletale Osteosarkome. Auf Osteosarkome der Speiseröhre, durch *Spirocerca Lupi* induziert, wird in der hier vorgelegten Arbeit, aufgrund der geringen Datenmenge, nicht näher eingegangen. In der Regel litten die Hunde an einem solitären Tumor und wiesen, besonders vor adjuvanter Chemotherapie, keine Metastasen zu Therapiebeginn auf.

Die Einteilung in klinische Tumorstadien kaniner Osteosarkome erfolgte nach der TNM-Klassifikation gemäß Owen (1980). Eine Einteilung in histologische Tumorgrade erfolgte in lediglich sieben Studien gemäß den Klassifizierungsschemata nach Straw und Kollegen (1996) [662, 1124], Kirpensteijn und Kollegen (2002) [562b, 1064] sowie nach einer älteren oder eigenen Variante [332, 425, 922].

Bei Tieren mit appendikularen Osteosarkomen erfolgte meist eine Amputation der betroffenen Gliedmaße in Kombination mit einer Chemotherapie [33, 160b, 623, 648, 816, 836, 984, 1209]. Seltener wurde eine gliedmaßenerhaltende Therapie durchgeführt [57, 550, 601a, 647c, 814]. Chemotherapeutika, die entweder einzeln oder in Kombination verabreicht wurden, waren Cisplatin, Carboplatin und Doxorubicin, in einigen Fällen auch Cyclophosphamid oder Laboplatin [57, 58b, 399, 466, 592, 737a, 1123, 1164]. Eine alleinige Strahlentherapie wurde in der Regel palliativ zur Behandlung von Tumorschmerzen und krankheitsbedingter Lahmheit durchgeführt [1, 44, 750, 830, 955]. In vier Studien wurden Hunde mit adjuvanter Immuntherapie aus BCG-

Injektionen [51, 763, 888, 1223] oder L-MTP-PE [681] behandelt. In einer Studie erfolgte eine Kombination aus Immun- und Gentherapie mittels Infusionen aus IL-2-LDCs (Liposomen-DNA-Komplexe) [267].

Mediane und durchschnittliche Überlebenszeit (MST, meanST)

• MST für appendikuläre Osteosarkome beim Hund

Die MSTs nach chirurgischer Resektion zählten zu den kürzesten und betrug im Gesamtmedian 96,5 Tage [51, 94, 114, 417, 681, 737a, 888, 1068b, 1095b, 1123, 1164, 1276] (Tabelle 4.5.1).

Die MSTs nach adjuvanter Chemotherapie zählten zu den längsten und stiegen im Gesamtmedian auf 280 Tage [33, 36, 57, 58b, 63, 72, 94, 160b, 161, 248, 363, 417, 466, 550, 557, 592, 601a, 603, 614, 623, 647b, 647c, 648, 683, 699, 737a, 754, 813, 814, 815, 836, 922, 984, 1018, 1065, 1068b, 1123, 1164, 1192, 1262].

Die MSTs nach adjuvanter Strahlentherapie und nach adjuvanter Immuntherapie betrug im Gesamtmedian 180 und 222 Tage [51, 681, 763, 888, 955, 1170, 1223].

Die MSTs nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 269 Tagen [647a, 938]. Die MSTs nach Kombination aus adjuvanter Chemo- und Immuntherapie stiegen im Gesamtmedian auf 333,5 Tage [603, 1209].

Die MSTs nach alleiniger Strahlentherapie sanken im Gesamtmedian auf 125 Tage [1, 44, 94, 244, 397, 750, 830] und nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie auf vergleichbare 130 Tage [94, 306, 453, 830, 955].

• MeanST für appendikuläre Osteosarkome beim Hund

Die meanSTs nach chirurgischer Resektion zählten zu den kürzesten und betrug im Gesamtmedian 190 Tage [737a, 1095b, 1164] (Tabelle 4.5.2).

Die meanSTs nach adjuvanter Chemotherapie zählten zu den längsten und stiegen im Gesamtmedian auf 415 Tage [416, 737a, 814, 815, 1164].

Eine meanST nach adjuvanter Immuntherapie betrug nur 175 Tage [889] und eine meanST nach Kombination aus adjuvanter Chemo- und Immuntherapie stieg auf 351 Tage [938].

Die meanSTs nach alleiniger Strahlentherapie betrug im Gesamtmedian 201,5 Tage [1, 397, 750, 888]. Eine meanST nach Kombination aus Strahlen- und Immuntherapie 133 Tage [888].

Vergleicht man die Gesamtmedianwerte der MSTs und meanSTs miteinander, fällt auf, dass außer nach adjuvanter Immuntherapie, die meanSTs länger waren als die entsprechenden

MSTs und demnach einige der zweiten 50 % der Tiere mehrere Monate länger überlebten als die ersten 50 %.

• MST für axiale und extraskelettale Osteosarkome beim Hund

Die MSTs von Hunden mit axialen und extraskelettalen Osteosarkomen betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 119,5 Tage [37, 425, 479, 588, 601b, 731, 1094, 1218] (Tabelle 4.5.3).

Je eine MST nach adjuvanter Chemotherapie und alleiniger Strahlentherapie stiegen auf 146 und 162 Tage [397, 601b].

Unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode lagen die MSTs von Tieren mit extraskelettalen Osteosarkomen meist unter 100 Tagen [601b, 615, 1094].

• MeanST für axiale und extraskelettale Osteosarkome beim Hund

Eine meanST von neun untherapierten Hunden mit extraskelettalen Osteosarkomen betrug 23 Tage [897].

Eine meanST von acht Hunden mit extraskelettalen Osteosarkomen stieg nach chirurgischer Resektion auf 87 Tage [1094].

Eine meanST von elf Hunden mit axialen Osteosarkomen betrug nach alleiniger Strahlentherapie 169 Tage [397].

Mediane und durchschnittliche krankheitsfreie Zeit (MDFI, meanDFI)

• MDFI für appendikuläre Osteosarkome beim Hund

Die MDFIs nach chirurgischer Resektion waren am kürzesten und betragen im Gesamtmedian nur 53 Tage [417, 681] (Tabelle 4.5.4).

Die MDFIs nach adjuvanter Chemotherapie zählten zu den längsten und stiegen im Gesamtmedian auf 211 Tage [33, 36, 59, 63, 72, 160b, 161, 187, 417, 550, 557, 603, 614, 623, 647b, 648, 754, 814, 815, 836, 871a, 922, 984, 1018, 1065, 1070, 1092, 1123, 1192, 1262].

Eine MDFI nach adjuvanter Immuntherapie betrug 168 Tage [681].

Die MDFIs nach Kombination aus adjuvanter Chemo- und Immuntherapie stiegen im Gesamtmedian auf 327 Tage [603, 1209].

Eine MDFI nach alleiniger Strahlentherapie sank auf 95 Tage [397].

Die MDFIs nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 125 Tage [453, 955].

• **MeanDFI für appendikuläre Osteosarkome beim Hund**

Die meanDFIs nach adjuvanter Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 356 Tage [814, 815, 1262] (Tabelle 4.5.5). Der Unterschied zwischen den beiden Gesamtmedianwerten der MDFIs und der meanDFIs belegt, dass zumindest einige der zweiten 50 % der Tiere mehrere Monate länger gesund blieben als die ersten 50 %.

Eine meanDFI nach Strahlentherapie betrug nur 163 Tage [397].

Vergleicht man die Gesamtmedianwerte der MSTs und meanSTs von Hunden mit appendikulären Osteosarkomen mit den Gesamtmedianwerten der entsprechenden MDFIs und meanDFIs, fallen, über die verschiedenen Therapiemethoden hinweg, die Gesamtmedianwerte der MSTs und meanSTs nur wenig länger aus als diejenigen der MDFIs und meanDFIs (5-71 Tage) (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.2, Tabelle 4.5.4, Tabelle 4.5.5).

• **MDFI für axiale Osteosarkome beim Hund**

Eine MDFI von 25 Hunden mit axialen Osteosarkomen der Rippen betrug nach chirurgischer Resektion 60 Tage und stieg bei neun Tieren nach adjuvanter Chemotherapie auf 225 Tage [925].

Eine MDFI von 22 Hunden mit axialen Osteosarkomen, die entweder mit alleiniger chirurgischer Resektion, Strahlentherapie, Chemotherapie oder einer Kombination dieser Therapiemethoden behandelt wurden, lag bei 49 Tagen [244].

Eine MDFI von elf Hunden mit axialen Osteosarkomen betrug nach Strahlentherapie 82 Tage [397].

• **MeanDFI für axiale Osteosarkome beim Hund**

Eine meanDFI von elf Hunden mit axialen Osteosarkomen betrug nach Strahlentherapie 114 Tage [397]. Der Unterschied zwischen der entsprechenden MDFI und meanDFI belegt, dass einige der zweiten 50 % der Tiere mehrere Tage länger gesund blieben als die ersten 50 %.

Remissionsrate (RMR)

• **RMR für appendikuläre Osteosarkome beim Hund**

Ende der 90iger Jahren wurden zwei Studien veröffentlicht, in denen Hunde mit pulmonal-metastasierten Osteosarkomen mittels Inhalationstherapie behandelt wurden. In der einen

konnte bei drei von zehn Hunden (30 %) mit der Inhalation von Paclitaxel oder Doxorubicin eine Remission der Lungenmetastasen induziert werden [475]. In der anderen wurde bei zwei von vier Hunden (50 %) mittels Inhalation von IL-2-Liposomen eine totale Remission für mehr als 360 und 600 Tage erzielt [556]. In einer jüngeren Studie wurde die Wirksamkeit von Gemcitabin-Inhalation bei Lungenmetastasen beschrieben [984] aber keine quantitativ prognostischen Daten genannt.

Eine totale und partielle Remission von Lungenmetastasen konnten bei 3 von 20 Hunden (15 %) auch mit einer intravenösen Gabe von IL-2-LDCs hervorgerufen werden [267]. Zusätzlich überlebten diese Hunde signifikant länger als Tiere einer vergleichbaren historischen Kontrollgruppe.

Da sich Osteosarkome gegenüber Bestrahlung als resistent erwiesen [306, 1212], wird diese in der Regel palliativ zur Behandlung von Tumorschmerzen und krankheitsbedingter Lahmheit inoperabler Osteosarkome eingesetzt, um die Lebensqualität betroffener Tiere zu verbessern. Studien, in denen die Hunde bestrahlt und teilweise noch mittels Chemotherapie behandelt wurden, stellten bei 74-100 % der Tiere eine Verbesserung der Lebensqualität fest, die im Median 53-130 Tage [306, 397, 750, 830, 955] und im Durchschnitt 116 und 163 Tage [397, 750] andauerte. Eine totale Remission konnte bei 37 % und 74 % der bestrahlten Tiere verzeichnet werden und eine partielle Remission bei 13 % und 63 % [48a, 830]. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen der Remissionsdauer von Tieren mit größeren bzw. kleineren Tumoren oder appendikularen bzw. axialen Osteosarkomen vor [397].

In vier Studien wurden Hunde mit Knochentumoren (meist Osteosarkome) mittels intravenöser Gabe von Samarium Sm 153 Lexidronam bzw. 153Sm-EDTMP behandelt. Eine Verbesserung der Lebensqualität stellte sich bei 11-80 % der Tiere ein [1, 44, 624, 780]. Eine totale und partielle Remission von insgesamt 15 Hunden betrug 33 % und 27 % [1]. Die totale, partielle und keine Remissionsrate von insgesamt 40 Hunden betrug 18 %, 63 % und 20 %. Die durchschnittlichen Überlebenszeiten dieser Tiere lagen bei 807, 156 und 21 Tagen [624].

Eine Schmerzreduktion wurde auch mittels intravenöser Gabe von Pamidronat (Bisphosphonat) in Kombination mit NSAIDs bei 12 von 43 Hunden (28 %) erreicht, welche im Median 231 Tage andauerte. Hunde mit positiver Therapieantwort wiesen mit 251 Tagen eine deutlich länger mediane Überlebenszeit auf als Tiere ohne Therapieantwort, da die mediane Überlebenszeit aller 43 Tiere nur 91 Tage betrug [305].

Rezidivrate (RR)

• RR für appendikuläre Osteosarkome beim Hund

In gerade mal zwei Studien [474, 1170] wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Rezidive auftraten (Tabelle 4.5.6). In vier Studien wurden alle oder einige der Hunde nicht nur mittels gliedmaßenerhaltender Therapie sondern auch mittels Amputation behandelt [59, 332, 550, 1209]. Dies spiegelte sich, im Gegensatz zu Untersuchungsgruppen, in denen alle Tiere mit gliedmaßenerhaltender Therapie behandelt wurden, meist in geringeren RRs wider. Unabhängig von der Therapiemethode betragen alle RRs bis auf eine $\leq 28\%$ [57, 59, 332, 474, 550, 601a, 647a, 648, 814, 815, 938, 1170, 1209, 1261, 1262].

Eine 6- und 7-monatige RR nach chirurgischer Resektion und nach adjuvanter Strahlentherapie betragen vergleichbare 21 % und 24 % [474, 1170].

Die RRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie sanken im Gesamtmedian auf 15 % [57, 59, 550, 601a, 648, 814, 815, 1261, 1262].

Die RRs ohne Zeitangabe nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie stiegen im Gesamtmedian auf 22 % [647a, 938] und eine RR ohne Zeitangabe nach Kombination aus adjuvanter Chemo- und Immuntherapie sank auf 4 % [603].

• RR für axiale und extraskellettale Osteosarkome beim Hund

In keiner Studie wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Rezidive auftraten. Die RRs ohne Zeitangabe bei Tieren mit axialen oder extraskellettalen Osteosarkomen betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 33 % [425, 479, 601b, 1124, 1218] (Tabelle 4.5.7).

Metastasierungsrate (MR)

• MR für appendikuläre Osteosarkome beim Hund

In nur einer Studie [51] wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Metastasen auftraten (Tabelle 4.5.8).

Die MRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion lagen im Gesamtmedian bei 72 % [114, 737a, 1068b, 1095b].

Die MRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie betragen im Gesamtmedian vergleichbare 68 % [33, 36, 57, 59, 160b, 161, 187, 550, 601a, 603, 647b, 647c, 648, 699, 737a, 754, 814, 815, 1018, 1068b, 1262].

Eine MR ohne Zeitangabe nach adjuvanter Strahlentherapie stieg auf 100 % [1170] und betrug nach adjuvanter Immuntherapie 67 % [888].

Die MRs ohne Zeitangabe nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie sanken im Gesamtmedian auf 61 % [647a, 938] und nach Kombination aus adjuvanter Chemo- und Immuntherapie auf fast identische 60,5 % [603, 1209].

Die MRs ohne Zeitangabe nach alleiniger Strahlentherapie betrugen im Gesamtmedian 57 % [1, 888]. Nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie sanken die MRs ohne Zeitangabe im Gesamtmedian auf 54 % [453, 830] und nach Kombination aus Strahlen- und Immuntherapie auf 50 % [888].

• MR für axiale und extraskellettale Osteosarkome beim Hund

In keiner Studie wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Metastasen auftraten. Die MRs ohne Zeitangabe bei Tieren mit axialen oder extraskellettalen Osteosarkomen waren trotz verschiedenster Therapiemethoden weit gestreut und lagen zwischen 13 % und 100 %, in den meisten Fällen jedoch über 50 % [232, 244, 601b, 615, 731, 897, 899a, 1094] (Tabelle 4.5.9).

Heilungsrate (DFIR) für appendikuläre Osteosarkome beim Hund

Eine 2-jährige DFIR nach chirurgischer Resektion war am geringsten und betrug nur 3 % [114] (Tabelle 4.5.10).

Die DFIRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 13 % [58b, 59, 614, 623, 648, 754, 1192]. Die 1-, 2- und 3-jährigen DFIRs betrugen im Gesamtmedian 25,5 %, 11 % und 9 % [36, 63, 160b, 363, 550, 814, 922, 1092].

Eine 1- und eine 2-jährige DFIR nach adjuvanter Immuntherapie lagen bei vergleichbaren 29 % und 14 % [681].

Die DFIRs ohne Zeitangabe nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie zählten zu den höchsten und betrugen im Gesamtmedian 62,5 % [647a, 938].

Eine > 1-jährige DFIR nach Kombination aus adjuvanter Chemo- und Immuntherapie betrug 39 % [1209].

Eine DFIR ohne Zeitangabe nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie stieg auf 75 % [453].

Überlebensrate (SR)

• SR für appendikuläre Osteosarkome beim Hund

Die 1-jährigen SRs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 17 % [1068b, 1095b, 1164, 1276] und eine 2-jährige SR sank auf 2 % [114] (Tabelle 4.5.11).

Die SRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 24 % [557, 1262]. Die 1-, 2- und 3-jährigen SRs betragen im Gesamtmedian 36 %, 19 % und 14,5 % [33, 57, 58b, 59, 63, 160b, 161, 363, 417, 466, 550, 562a, 592, 603, 614, 737a, 754, 813, 814, 815, 922, 1018].

Die 1-jährigen SRs und eine 2-jährige SR nach adjuvanter Immuntherapie betragen im Gesamtmedian 23 % und 14 % [681, 763, 889, 1223].

Eine > 1-jährige SR nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie betrug ebenfalls 23 % [647a].

Eine SR ohne Zeitangabe sowie eine 1- und eine 2-jährige SR nach Kombination aus adjuvanter Chemo- und Immuntherapie zählten zu den höchsten und lagen bei 44 %, 65 % und 27 % [603, 1209].

Eine SR ohne Zeitangabe nach alleiniger Strahlentherapie betrug nur 4 % [397]. Die 1-jährigen SRs lagen im Gesamtmedian bei 18 % und eine 2-jährige SR bei 9 % [44, 306].

Eine 1-jährige SR nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie stieg auf 25 % [453].

• SR für axiale und extraskeletale Osteosarkome beim Hund

Die 1-jährigen SRs von Tieren mit axialen und extraskeletalen Osteosarkomen betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 30,5 % [479, 588, 1124, 1218, 1237] und eine 2-jährige SR lag bei 18 % [479] (Tabelle 4.5.12).

Todesrate (TR)

• TR für appendikuläre Osteosarkome beim Hund

Die TRs von Tieren, die im Verlauf der Studien wegen verschiedenster Ursachen gestorben waren, lagen bei 67-100 % [36, 58b, 160b, 357, 397, 550, 614, 836, 955, 1018, 1261]. Von diesen starben etwa 5-38 % der Tiere nicht aufgrund der Tumoren [36, 58b, 160b, 397, 550, 614, 830, 836, 1018, 1095b] und 7-31 % aus unbekannter Ursache [830, 836, 955, 1095b].

In nur einer Studie [115] wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Todesrate bestimmt wurde. Unabhängig von der Therapiemethode lagen die TRs ohne Zeitangabe bei 45-100 % [33,

36, 58b, 72, 160b, 218, 332, 397, 550, 601a, 603, 647a, 647b, 648, 750, 830, 836, 955, 1095b, 1192, 1262] (Tabelle 4.5.13).

Eine TR ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betrug 70 % [1095b].

Die TRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei vergleichbaren 75,5 % [33, 36, 58b, 72, 160b, 550, 601a, 603, 614, 647b, 648, 836, 1018, 1192, 1262].

Eine TR ohne Zeitangabe nach adjuvanter Strahlentherapie sank auf 60 % [955] und eine TR ohne Zeitangabe nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie betrug 54 % [647a].

Die TRs ohne Zeitangabe nach alleiniger Strahlentherapie stiegen im Gesamtmedian auf 77,5 % [397, 750] und sanken nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie im Gesamtmedian auf 50,5 % [218, 830].

• TR für axiale und extraskellettale Osteosarkome beim Hund

Die TRs von Tieren mit axialen und extraskellettalen Osteosarkomen, die im Verlauf der Studien wegen verschiedenster Todesursachen gestorben waren, betrugen 88 % und 100 % [244, 1094]. Von diesen starben 25 % und 27 % der Tiere nicht aufgrund der Tumoren [244, 1094].

Die TRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betrugen von 20 Tieren mit Osteosarkomen der Mandibula 45 % [588] und von acht Hunden mit Osteosarkomen in der Milz 63 % [1094], im Gesamtmedian demnach 54 %.

Prognoseindikatoren

Für Osteosarkome beim Hund wurden verschiedene tierart-, tumor- und therapiespezifische Prognoseindikatoren meist für appendikulare Osteosarkome untersucht. Zu einigen Prognoseindikatoren lagen lediglich qualitative Aussagen vor. So waren in einzelnen Fällen eine höhere MVD [175], ein hoher Gehalt an Hsp72 [996], MMP-2 [813], EGFR [1065] und VEGF [1152b] im Tumorgewebe sowie ein verringertes CD8+/Treg-Verhältnis [72] nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit und Metastasierungsrate verbunden.

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in vier von fünf ausgewerteten Studien nachgewiesen (4/5), dass kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen dem histologischen Tumortyp und Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit sowie Metastasierungsrate vorlag [332, 562b, 813, 922]. In einer Studie dagegen hatten Hunde mit Osteosarkomen vom fibrosarkomatösen Typ die beste Prognose [789b].

Das Geschlecht der erkrankten Hunde [36, 114, 161, 417, 550, 603, 614, 789b, 813, 830, 922, 925, 1018, 1064, 1092, 1095b], die Dauer der Erkrankung oder eine Lahmheit vor Therapiebeginn spielten in den meisten Studien keine prognostische Rolle [33, 36, 114, 614, 789b, 830, 922, 1018].

Prognoseindikatoren, zu denen quantitativ prognostische Daten vorlagen, waren Rasse, Alter und Gewicht der Tiere, Tumorgröße, Tumorlokalisation, histologischer Tumorgrad, bestehende Lymphknoten- und Fernmetastasen, Art der Therapiemethode (adjuvante oder palliative Chemotherapie bzw. Strahlentherapie), Art der Tumorresektion (Amputation versus gliedmaßenhaltende Therapie, komplett/inkomplett), vorzeitige Beendigung der Chemotherapie, Infektionen und Konstruktionsfehler, Tumornekrose, Proteinurie vor Therapiebeginn, AP-Wert, mitotischer Index, COX-2-Expression, PCNA-Wert, Anzahl an Monozyten und Lymphozyten im Blut sowie Mikrokernfrequenz in Lymphozyten.

- **Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle spielten: Lymphknoten- und Fernmetastasen, Infektionen und Konstruktionsfehler, PCNA-Wert, Art der Therapiemethode (adjuvante oder palliative Chemotherapie bzw. Strahlentherapie), Art der Tumorresektion (Amputation versus gliedmaßenhaltende Therapie, komplett/inkomplett) und Tumornekrose**

Lymphknoten- und Fernmetastasen

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden fünf Studien ausgewertet, in denen Lymphknoten- und Fernmetastasen negativ mit der Überlebenszeit und krankheitsfreien Zeit verbunden waren [94, 480, 562a, 615, 861]. In zwei Studien [480, 861] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Zehn Hunde mit Lymphknotenmetastasen zu Therapiebeginn wiesen eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit auf als 218 Tiere ohne Lymphknotenmetastasen (59 und 48 Tage versus 318 und 238 Tage) [480].

Von insgesamt 36 Hunden, zeigten diejenigen Tiere eine deutlich kürzere mediane krankheitsfreie Zeit, deren Metastasen ≤ 300 Tage nach Diagnosestellung auftraten im Gegensatz zu denjenigen Tieren, deren Metastasen > 300 Tage auftraten (58 versus 128 Tage) [861].

In einer jüngeren Studie wiesen fünf Hunde mit Gefäßeinbrüchen eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit auf als 33 Tiere ohne Gefäßeinbrüche (175 versus 273 Tage) [1018].

In einer anderen Studie wurde die Überlebenszeit von Tieren in Abhängigkeit der Lokalisation der Metastasen untersucht. Hunde mit Knochenmetastasen hatten eine signifikant längere mediane Überlebenszeit als Tiere, deren Metastasen nur die Lymphknoten, nur die Lunge oder die Lunge und andere Lokalisationen befallen hatten (132 Tage versus 57, 59 und 19 Tage) [94].

In einer weiteren Studie wurde ebenfalls beschrieben, dass die mediane Überlebenszeit von Hunden mit Knochenmetastasen länger war als diejenige von Tieren mit Lungenmetastasen (200 versus 127 Tage). Allerdings war der Unterschied nicht signifikant [417].

Infektionen und Konstruktionsfehler

In vier Studien verlängerte sich durch das Auftreten von Infektionen und Konstruktionsfehlern nach gliedmaßenhaltender Therapie appendikularer Osteosarkome die mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit um das Doppelte [623, 648, 1170, 1262]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.5.14 dargestellt.

PCNA-Wert

In zwei Studien war ein steigender PCNA-Wert im Tumorgewebe nachteilig mit der Überlebenszeit verbunden [425, 557]. In einer Studie [557] wurde dies auch quantitativ dargestellt. Von insgesamt 44 Hunden fiel die mediane Überlebenszeit von Tieren mit einem hohen PCNA-Wert kürzer aus als von Tieren mit einem geringen oder keinem PCNA-Wert (117 versus 247 Tage).

Art der Therapiemethode (adjuvante oder palliative Chemotherapie bzw. Strahlentherapie)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in fünf von sechs ausgewerteten Studien nachgewiesen (5/6), dass eine adjuvante Chemotherapie positiv mit der Überlebenszeit und krankheitsfreien Zeit verbunden war [57, 58b, 63, 813, 1164].

In einer Studie dagegen war eine adjuvante Chemotherapie nicht positiv mit der Überlebenszeit verbunden [1064].

In drei Studien führte auch eine palliative Chemotherapie in Kombination mit Strahlentherapie zu den längsten Überlebenszeiten und krankheitsfreien Zeiten. In zwei Studien [94, 955] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Die medianen Überlebenszeiten von insgesamt 90 Hunden betragen nach Kombination aus palliativer Chemo- und Strahlentherapie 130 Tage und sanken nach alleiniger Chemotherapie auf 78 Tage und nach alleiniger chirurgischer Resektion auf 3 Tage [94].

Die mediane krankheitsfreie Zeit von 45 Hunden betrug nach Kombination aus palliativer Chemo- und Strahlentherapie 62 Tage und von 42 Tieren nach alleiniger Strahlentherapie nur 12 Tage [955].

Allerdings lagen ebenfalls drei Studien vor, in denen eine Kombination aus palliativer Strahlen- und Chemotherapie, im Vergleich zur alleinigen palliativen Strahlentherapie, keinen pro-

gnostischen Vorteil hinsichtlich der Überlebenszeit, krankheitsfreien Zeit und Überlebensrate erbrachte [397, 453, 830].

In einer weiteren Studie [1261] wurde eine positive Abhängigkeit zwischen der 1-jährigen Rezidivrate und einer höheren Strahlengesamtdosis bei Hunden mit präoperativer Cisplatin-Chemotherapie und Strahlentherapie vor gliedmaßenerhaltender Chirurgie beschrieben. Einnundzwanzig Hunde, die eine Strahlengesamtdosis von ≥ 32 Gy erhielten, hatten eine geringere 1-jährige Rezidivrate als 28 Tiere, die eine geringere Strahlendosis von ≤ 28 Gy erhielten (8 % versus 50 %).

Art der Tumorsektion (Amputation versus gliedmaßenerhaltende Therapie, komplett/inkomplett)

In drei Studien lag kein prognostischer Unterschied zwischen einer Amputation oder einer gliedmaßenerhaltenden Therapie hinsichtlich der Überlebenszeit vor [57, 550, 619].

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in fünf von sechs ausgewerteten Studien nachgewiesen (5/6), dass eine inkomplette Tumorsektion nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs- und/oder Überlebensrate verbunden war [425, 601a, 1170, 1259, 1262]. In drei Studien [1170, 1259, 1262] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Von insgesamt 80 Hunden wiesen Tiere mit inkompletter Tumorsektion eine signifikant kürzere mediane krankheitsfreie Zeit auf als Tiere mit kompletter Tumorsektion (256 versus 832 Tage) [1262].

Elf Hunde mit inkompletter Tumorsektion wiesen eine höhere Rezidivrate auf als 25 Tiere mit kompletter Tumorsektion (45 % versus 12 %) [1259] und acht Hunde mit inkompletter Tumorsektion hatten eine Rezidivrate von 50 %, wohingegen alle neun Tiere mit kompletter Tumorsektion gesund blieben [1170].

In einer Studie lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen einer inkompletten Tumorsektion und der Rezidivrate vor [1261].

Tumornekrose

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in vier von fünf ausgewerteten Studien nachgewiesen (4/5), dass ausgedehntere Tumornekroseareale ($> 75/90$ %) der resezierten Osteosarkome positiv mit krankheitsfreier Zeit und/oder Rezidivrate und Heilungsrate verbunden waren [860, 938, 1259, 1261]. In zwei Studien [1259, 1261] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Dreiunddreißig Hunde, deren resezierte Osteosarkome eine Tumornekrose von > 75 % aufwiesen, hatten eine geringere 1-jährige Rezidivrate als 14 Tiere mit einer Tumornekrose von < 75 % (15 % versus 65 %) [1261].

Sechzehn Hunde, deren resezierte Osteosarkome eine Tumornekrose von > 90 % aufwiesen, hatten eine höhere Heilungsrate ohne Zeitangabe als 20 Tiere mit einer Tumornekrose von < 90 % (100 % versus 60 %) [1259]. Allerdings hingen ausgedehntere Tumornekroseareale nicht gleichzeitig auch mit einer längeren Überlebenszeit zusammen.

In einer Studie lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen ausgedehnten Tumornekrosearealen und der Überlebenszeit sowie der krankheitsfreien Zeit vor [1170].

In einer weiteren Studie zogen ausgedehntere Tumornekroseareale sogar kürzere Überlebenszeiten nach sich als dies bei Tieren mit weniger ausgedehnten Tumornekrosearealen der Fall war [562a].

- **Prognoseindikatoren, zu denen etwa gleich viele Studien ausgewertet wurden, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten oder zu denen nur eine einzige Studie vorlag: vorzeitige Beendigung der Chemotherapie, Tumorgröße, histologischer Tumorgrad, mitotischer Index, Tumorlokalisierung, AP-Wert, Proteinurie, COX-2-Expression, Anzahl an Monozyten und Lymphozyten im Blut sowie Mikrokernfrequenz in Lymphozyten**

Vorzeitige Beendigung der Chemotherapie

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in sieben von dreizehn ausgewerteten Studien nachgewiesen (7/13), dass eine vorzeitige Beendigung der Chemotherapie nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv- und Überlebensrate zusammenhing [33, 161, 550, 614, 836, 1018, 1262]. In fünf Studien [33, 550, 614, 836, 1018] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Für 25 Hunde, bei denen die adjuvante Chemotherapie vorzeitig abgebrochen werden musste, fiel die mediane Überlebenszeit signifikant kürzer aus als für 40 Tiere, die alle Zyklen absolvierten (125 versus 393Tage) [1018].

Von insgesamt 33 Hunden fiel die mediane Überlebenszeit von Tieren, bei denen die adjuvanten Chemotherapie vorzeitig abgebrochen werden musste, signifikant kürzer aus als bei Tieren, die alle Zyklen absolvierten (108 versus 289Tage) [614].

Von insgesamt 44 Hunden fiel die mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit bei Tieren, die weniger als fünf Zyklen einer adjuvanten Doxorubicin-Chemotherapie absolvierten

signifikant kürzer aus als bei Tieren, die alle fünf Zyklen absolvierten (113 und 71 Tage versus 423 und 296 Tage) [836].

Von insgesamt 32 Hunden fiel die mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit bei Tieren, die weniger als drei Zyklen einer adjuvanten Carboplatin-Doxorubicin-Chemotherapie absolvierten signifikant kürzer aus als bei Tieren, die alle drei Zyklen absolvierten (144 und 102 Tage versus 553 und 320 Tage) [550].

Von insgesamt 50 Hunden fiel die mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit bei Tieren, die weniger als sechs Zyklen einer adjuvanten Carboplatin-Doxorubicin-Chemotherapie absolvierten signifikant kürzer aus als bei Tieren, die alle sechs Zyklen absolvierten (156 und 106 Tage versus 507 und 295 Tage) [33].

In sechs Studien lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen vorzeitiger Beendigung der Chemotherapie und Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit sowie Metastasierungsrate vor [57, 244, 417, 614, 922, 925].

Tumorgröße

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in sechs von elf ausgewerteten Studien nachgewiesen (6/11), dass die Größe der Tumoren nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit oder Metastasierungsrate verbunden war [332, 601a, 615, 623, 789b, 955]. In zwei Studien [623, 955] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Von insgesamt 47 Hunden mit Osteosarkomen des distalen Radius hatten Tiere mit Tumoren, die > 29 % der Gesamtlänge des Knochens ausmachten eine kürzere mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit als Tiere, deren Tumoren < 29 % der Gesamtlänge des Knochens ausmachten (364 und 289 Tage versus 621 und 810 Tage) [623].

36 Hunde mit appendikularen Osteosarkomen, deren Tumoren > 42 % der Gesamtlänge des Knochens ausmachten, hatten eine kürzere mediane krankheitsfreie Zeit als 40 Tiere, deren Tumoren < 42 % der Gesamtlänge des Knochens ausmachten (20 versus 44 Tage) [955].

In fünf Studien lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit oder Remissionsrate vor [417, 731, 750, 925, 1218].

Histologischer Tumorgrad

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in sechs von elf ausgewerteten Studien nachgewiesen (6/11), dass ein höherer histologischer Tumorgrad nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Metastasierungs- und Überlebensrate verbunden war [562a, 562b, 662, 1018, 1070,

1124]. In einer Studie [1018] wurde dies auch quantitativ dargestellt. So wiesen zwölf Hunde mit einem hohen Tumorgrad (III) die kürzeste mediane Überlebenszeit auf im Vergleich zu 18 und 8 Tieren mit Tumoren I. und II. Grades (162 Tage versus 298 und 415 Tage).

In fünf Studien lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen histologischem Tumorgrad und Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Metastasierungs- und Überlebensrate vor [332, 425, 813, 922, 1064].

Mitotischer Index (MI)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in zwei von drei ausgewerteten Studien (2/3) ein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen einem höheren mitotischen Index und der Todesrate nachgewiesen [813, 1018]. In einer Studie [1018] wurde dies auch quantitativ dargestellt. So wiesen drei Hunde mit einem hohen MI von > 20 eine kürzere mediane Überlebenszeit auf als 10 und 22 Tiere mit einem niedrigeren MI von $5-20 / < 5$ (193 Tage versus 193 und 415 Tage).

In einer Studie lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen dem mitotischen Index und der Prognose vor [789b].

Tumorlokalisation

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden gleich viele Studien ausgewertet (jeweils 10), in denen die Tumorlokalisation eine oder keine prognostische Rolle spielte.

In zehn Studien korrelierten Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Metastasierungs- und Überlebensrate nachteilig oder positiv mit Lokalisationen wie Hintergliedmaße [789b], Humerus (v.a. proximal) [63, 601a, 754, 922, 955, 1092], Radius [33] und Mandibula [425, 1124]. In fünf Studien [33, 754, 922, 955, 1092] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Von insgesamt 50 Hunden fielen mediane Überlebenszeit und mediane krankheitsfreie Zeit für Tiere mit radialen Osteosarkomen länger aus als für Tiere mit appendikularen Osteosarkomen anderer Lokalisationen (596 und 468 Tage versus 232 und 187 Tage) [33].

Vierzig Hunde mit Osteosarkomen des proximalen Humerus hatten eine kürzere mediane Überlebenszeit und mediane krankheitsfreie Zeit als 115 Tiere mit appendikularen Osteosarkomen anderer Lokalisationen (201 und 177 Tage versus 336 und 218 Tage) [922].

Vierzehn Hunde mit Osteosarkomen des proximalen Humerus hatten eine kürzere mediane krankheitsfreie Zeit als 36 Tiere mit appendikularen Osteosarkomen anderer Lokalisationen (121 versus 220 Tage) [754].

Einundzwanzig Hunde mit Osteosarkomen des Humerus hatten ebenfalls eine kürzere mediane krankheitsfreie Zeit als 48 Tiere mit appendikularen Osteosarkomen anderer Lokalisationen (194 versus 383 Tage) [1092].

Dagegen fiel in einer weiteren Studie die mediane krankheitsfreie Zeit von Hunden mit Osteosarkomen des proximalen Humerus länger aus als von Tieren mit appendikularen Osteosarkomen anderer Lokalisationen (48 versus 25 Tage) [955].

In ebenfalls zehn Studien lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen Tumorklassifikation und Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit sowie Überlebensrate vor [94, 114, 161, 603, 614, 813, 830, 1018, 1095b, 1218].

Alkalische Phosphatase (AP)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden gleich viele Studien ausgewertet (jeweils 9), in denen ein erhöhter AP-Wert vor Therapiebeginn eine oder keine prognostische Rolle spielte.

In neun Studien hing ein erhöhter AP-Wert vor Therapiebeginn nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit und Überlebensrate zusammen [277, 363, 480, 562a, 562b, 813, 922, 1070, 1192]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.5.15 dargestellt.

In ebenfalls neun Studien lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen einem prätherapeutisch erhöhten AP-Wert und der Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit sowie der Überlebensrate vor [33, 161, 550, 614, 830, 836, 1018, 1064, 1092].

Proteinurie

In einer Studie war eine Proteinurie vor Therapiebeginn nachteilig mit der Überlebenszeit verbunden [1018]. Sechs Hunde mit einer Proteinurie hatten eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit als zehn Tiere ohne Proteinurie (149 versus 372 Tage).

COX-2-Expression

In einer Studie hing eine gesteigerte COX-2-Expression im Tumorgewebe nachteilig mit der medianen Überlebenszeit zusammen. Vier, elf, neunzehn und zehn Tiere mit einer starken, mäßigen, geringen und keiner COX-2-Expression überlebten 86, 370, 399 und 423 Tage [836].

Anzahl an Monozyten und Lymphozyten im Blut

In einer Studie hing eine höhere Anzahl an Monozyten und Lymphozyten im Blut vor Therapiebeginn mit einer kürzeren krankheitsfreien Zeit und geringeren Heilungsrate zusammen [1092]. Vierunddreißig Hunde mit einer Anzahl an Monozyten von $> 0,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Blut hat-

ten eine signifikant kürzere mediane krankheitsfreie Zeit und signifikant geringere 1- und 2-jährige Heilungsrate als 35 Hunde mit einer Anzahl an Monozyten von $\leq 0,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Blut (202 Tage, 25 % und 11 % versus 466 Tage, 54 % und 27 %).

Auch fünf Hunde mit einer erhöhten Anzahl an Monozyten über dem Referenzwert ($> 1 \times 10^3/\mu\text{l}$) hatten eine signifikant kürzere mediane krankheitsfreie Zeit als 59 Hunde mit einer normalen Anzahl an Monozyten im Blut (84 versus 194 Tage).

Dreiunddreißig Hunde mit einer Anzahl an Lymphozyten von $> 1 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Blut hatten eine signifikant kürzere mediane krankheitsfreie Zeit und 1- und 2-jährige Heilungsrate als 36 Hunde mit einer Anzahl an Lymphozyten von $\leq 1 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Blut (267 Tage, 35 % und 8 % versus 291 Tage, 45 % und 16 %).

In derselben Studie hatten von insgesamt 21 Hunden einer Kontrollgruppe, diejenigen Hunde mit einer Anzahl an Monozyten von $> 0,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ und einer Anzahl an Lymphozyten von $> 1 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Blut eine signifikant kürzere mediane krankheitsfreie Zeit als Tiere mit einer Anzahl an Monozyten von $\leq 0,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ und einer Anzahl an Lymphozyten von $\leq 1 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Blut (200 und 221 Tage versus 595 und 470 Tage).

Mikrokernfrequenz in Lymphozyten

In einer Studie war eine Mikrokernfrequenz (Mikrokerne/2000 zweikernige Zellen) in Lymphozyten von $> 10 \%$ nach einer Dosis Cisplatin positiv mit der medianen Überlebenszeit sowie der krankheitsfreien Zeit verbunden [416]. Von insgesamt 13 Hunden hatten diejenigen mit einer Mikrokernfrequenz von $> 10 \%$ eine längere mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit als Tiere mit einer Mikrokernfrequenz von $< 10 \%$ (553 und 478 Tage versus 125 und 99 Tage).

• Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keine prognostische Rolle spielten: Rasse, Alter und Gewicht der Tiere

Rasse

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in acht von neun ausgewerteten Studien (8/9) kein prognostischer Zusammenhang zwischen Hunderasse und Überlebenszeit und/oder krankheitsfreier Zeit nachgewiesen [94, 614, 789b, 813, 830, 922, 1018, 1092].

In einer Studie dagegen wiesen Mischlingshunde eine längere mediane Überlebenszeit auf als reinrassige Hunde und Retriever (264 Tage versus 182 und 100 Tage) [244].

Alter

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 12 von 19 ausgewerteten Studien (12/19) kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen einem höheren Alter (> 10 Jahre) und der Überlebenszeit, krankheitsfreien Zeit, Metastasierungs- und/oder Überlebensrate nachgewiesen [33, 36, 94, 114, 417, 550, 603, 614, 925, 1018, 1064, 1092].

In sieben Studien dagegen hing ein höheres Alter nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit und/oder Überlebensrate zusammen [550, 648, 662, 789b, 813, 922, 1095b]. In einer Studie [922] wurde dies auch quantitativ dargestellt. So fielen mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit von 132 Tieren > 5 Jahre signifikant kürzer aus als von 23 Hunden < 5 Jahre (293 und 241 Tage versus 1236 und 1035 Tage).

Gewicht

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in acht von dreizehn ausgewerteten Studien (8/13) kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen einem höheren Gewicht und Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit oder Überlebensrate nachgewiesen [33, 36, 417, 648, 830, 922, 925, 1018].

In fünf Studien dagegen war ein höheres Gewicht nachteilig mit der Überlebenszeit sowie der Rezidivrate verbunden [63, 425, 614, 623, 813]. In zwei Studien [614, 623] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Von insgesamt 47 Hunden hatten schwerere Tiere mit einem Gewicht von > 49 kg eine kürzere mediane Überlebenszeit als leichtere Hunden von < 49 kg (298 versus 567 Tage) [623].

Siebzehn schwerere Hunde mit einem Gewicht von ≥ 34 kg hatten ebenfalls eine kürzere mediane Überlebenszeit als 16 leichtere Hunden von < 34 kg (151 versus 447 Tage) [614].

4.5.2 Katze

Quantitativ prognostische Daten über Osteosarkome der Katze lagen in nur sechs verschiedenen Studien vor. Diese bezogen sich auf Überlebenszeit, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate. Um die Anzahl der quantitativ prognostischen Daten über Osteosarkome der Katze zu erhöhen, wurden auch Daten von Studien aufgenommen mit Untersuchungsgruppen aus mindestens fünf Tieren. Die Daten stammten vorwiegend von Tieren mit appendikularen Osteosarkomen, seltener von Katzen mit axialen oder extraskelletalen Osteosarkomen.

Die Einteilung feliner Osteosarkome in klinische Tumorstadien und in histologische Tumorgrade spielte prognostisch eine untergeordnete Rolle und wurde lediglich in zwei Studien [247, 855] durchgeführt.

Die gängigste Therapieform war die weite chirurgische Resektion. In einer Studie [855] wurden einzelne Tiere auch bestrahlt oder chemotherapeutisch behandelt.

Nach chirurgischer Resektion lagen mediane und durchschnittliche **Überlebenszeiten** von Katzen mit appendikularen Osteosarkomen bei 1476 und 354 Tagen, von Katzen mit axialen Osteosarkomen bei 165 und 183 Tagen und von Katzen mit extraskelletalen Osteosarkomen bei 381 Tagen [73, 455] (Tabelle 4.5.16). Unabhängig von Lokalisation und Zeit betragen die **Metastasierungsraten** 5-20 % [73, 247, 652, 952]. Die **Überlebensraten** lagen zwischen 19 % und 50 % [73, 247, 455] und die **Todesraten** bei 50 % [247, 455].

Prognoseindikatoren für Osteosarkome der Katze sind bis heute keine bekannt. In einer Studie hing nach multivariater Analyse eine **inkomplette chirurgische Resektion** der Tumoren, ein höherer histologischer **Tumorgrad** und **mitotischer Index** nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit und Rezidivrate zusammen [247].

4.6 Hämatopoetische Neoplasien

Zur näheren Ansicht bezüglich quantitativ prognostischer Daten wurden zu den hämatopoetischen Neoplasien insgesamt 758 Publikationen ausgewertet. Von diesen bezogen sich knapp die Hälfte auf den Hund (381), gefolgt von der Katze (238), dem Rind/Schaf (115), Pferd (45) und Schwein (37). Quantitativ prognostische Daten flossen für den Hund aus 163 Studien, für die Katze aus 58 Studien und für das Pferd aus 14 Studien ins Ergebnis ein. Um die Anzahl der quantitativ prognostischen Daten über maligne Lymphome bei Rind/Schaf, Pferd und Schwein zu erhöhen, wurden für diese Tierarten auch Publikationen mit Untersuchungsgruppen aus mindestens fünf Tieren ausgewertet.

Beim **Rind** wird zwischen der enzootischen und der sporadischen Leukose unterschieden. Die meisten Fachartikel beschreiben die enzootischen Rinder-Leukose, welche durch das Bovine Leukose-Virus (BLV) hervorgerufen wird. Da die enzootische Rinderleukose zu erheblichen wirtschaftlichen Einbußen führt (Tiere mit persistierender Lymphozytose weisen eine im Durchschnitt 3-10 % geringere Milchleistung auf als seronegative Tiere und werden früher geschlachtet [104, 201, 1172]) erfolgt in vielen Ländern der Europäischen Union (EU) ihre radikale Bekämpfung. Demnach befassen sich Fachartikel aus Ländern der EU nicht mit Therapieversuchen größerer Untersuchungsgruppen. Vereinzelte Studien aus Israel, Japan oder den USA [104, 504, 506, 881, 948] liefern ebenfalls keine quantitativ prognostischen Daten. Die sporadische Form der Rinderleukose macht ihrem Namen alle Ehre, da sie auch in der Fachliteratur nur sporadisch erwähnt wird. Schweizer und Kollegen (2003) beschrieben für neun Rinder mit kutanen Lymphomen eine Erkrankungsdauer von 0-57 Monaten. Dabei wiesen sieben von neun Tieren zusätzlich neoplastische Veränderungen in inneren Organen wie Herz, Lunge, Leber, Niere, Milz und Lymphknoten auf. Studien über Lymphome beim **Schaf** thematisierten in der Regel mittels BLV induzierte Neoplasien. Bis zu 50 % der Schafe erkrankten innerhalb von sechs Jahren an einem tödlich endenden malignen Lymphom [250, 251, 364, 551, 879, 1183]. Im Gegensatz hierzu erkrankten weniger als 10 % der seropositiven Rinder nach natürlicher Infektion innerhalb von 1-8 Jahren [132, 206, 295, 452, 948, 972, 1050]. Demnach entwickelten Schafe nach induzierter BLV-Infektion deutlich schneller und fünfmal häufiger ein Lymphom als Rinder. Die einzige quantitativ prognostische Aussage über eine natürliche Infektion von Schafen mit enzootischer Rinderleukose stammt von Green und Kollegen (1988), die für 481 Schafe eine 1-jährige Todesrate von 10 % nannten.

Zum **Schwein** liegen keine quantitativ prognostischen Daten von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren vor. Die Publikationen in Fachzeitschriften beschränken sich auf Ein-

zelfallbeschreibungen erkrankter Tiere oder auf pathologische Untersuchungsergebnisse sezierter Schlachttiere. Beides entsprach nicht den Auswahlkriterien der hier vorgelegten Arbeit.

4.6.1 Hund

Quantitativ prognostische Daten über hämatopoetische Neoplasien beim Hund lagen für Überlebenszeit, Dauer bis zum Remissionseintritt, Remissionsdauer, Remissions-, Rezidiv-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für verschiedene Prognoseindikatoren vor. Quantitativ prognostische Daten über akute lymphoblastische und chronische lymphatische Leukämien, kutane epitheliotrope T-Zell-Lymphome, Plasmozytome und multiple Myelome sowie Daten von Hunden mit intestinalen, hepatischen und kardialen malignen Lymphomen werden nur kurz beschrieben. Diesbezüglich lagen nur 24 Studien vor, in denen Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren untersucht wurden. Vorwiegend stammten die Daten von Hunden mit multizentrischen malignen Lymphomen (139). In der Regel litten die untersuchten Tiere an malignen Lymphomen mittleren oder hohen Malignitätsgrades des klinischen Tumorstadiums III-V.

Die Einteilung maligner Lymphome beim Hund in klinische Tumorstadien I-V erfolgte nach den Angaben der WHO gemäß Owen (1980). Die Einteilung in histologische Tumorgrade wurde nur in wenigen Studien erwähnt [256, 337, 399, 717, 797, 844, 894, 921, 1144, 1190, 1235]. Sie erfolgte hauptsächlich nach den Kriterien der Working Formulation des National Cancer Instituts 1982, gemäß Rosenberg und Kollegen (1982) oder nach der Kiel-Klassifikation von Lennert und Kollegen (1978) bzw. ihrer überarbeiteten Version von Lennert und Feller (1991).

Die vorherrschende Therapieform für maligne Lymphome beim Hund war die Chemotherapie. Diese erfolgte meist in Form einer Kombinationschemotherapie aus CHOP oder aus einer daran abgeleiteten Kombinationschemotherapie, die mit L-Asparaginase, Lomustin, Mitoxantron oder Methotrexat erweitert wurde [50, 119, 443, 540, 695, 821, 970, 1076b]. Als Zweittherapie nach Rezidiv, bei resistenten malignen Lymphomen oder bei sehr weit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf, kamen Therapieprotokolle aus einem oder zwei Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Dactinomycin, Dacarbacin, Mitoxantron, L-Asparaginase, Lomustin, Temozolomid, Mechlorethamin, Procarbacin oder Prednison zum Einsatz [235, 303, 328, 629, 665, 669, 810, 844, 869b, 961, 1020, 1204]. In seltenen Fällen lagen auch quantitativ prognostische Daten über eine Kombination aus Chemotherapie und anderen Therapiemethoden wie chirurgischer Resektion, Strahlentherapie, Hyperthermie, Immuntherapie oder autologer Knochenmarktransplantation vor [31, 120, 199, 349, 412, 443, 523, 894].

4.6.1.1 Akute lymphoblastische und chronische lymphatische Leukämie, Plasmozytome und multiple Myelome, kutane epitheliotrope T-Zell-Lymphome, intestinale, hepatische und kardiale maligne Lymphome

Für die hier vorgelegte Arbeit lagen lediglich vier Studien vor, in denen quantitativ prognostische Daten zur akuten lymphoblastischen und chronischen lymphatischen Leukämie von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren genannt wurden.

Neun Hunde mit **akuter lymphoblastischer Leukämie**, die entweder mit Prednison oder Cyclophosphamid behandelt wurden oder untherapiert blieben, wiesen Überlebenszeiten von 1-60 Tagen auf [733]. Einundzwanzig Hunde derselben Studie, die mittels einer Chemotherapie aus Vincristin und Prednison behandelt wurden, zeigten eine mediane und durchschnittliche **Überlebenszeit** (MST, meanST) von 19 und 68 Tagen. Bei je 19 % der Tiere konnte eine **totale** oder **partielle Remission** (CR, PR) erzielt werden. Hunde, die eine Remission aufwiesen, hatten eine MST und meanST von 120 und 115 Tagen.

Siebzehn Hunde mit **chronischer lymphatischer Leukämie**, die mittels einer Chemotherapie aus Vincristin, Chlorambucil und Prednison behandelt wurden, wiesen eine **MST** und **meanST** von 348 und 452 Tagen auf [634]. Bei 70 % der Tiere stellte sich eine **Remission** (RMR) ein, bei 20 % nicht. Die 1- und 2-jährigen **Überlebensraten** (SR) betragen 53 % und 29 %. Als negative **Prognoseindikatoren** wurden die Diagnose von mediastinalen Geschwülsten und das klinische Substadium b mit gleichzeitiger renaler Schädigung ermittelt.

Hämatopoetische Neoplasien wie die akute lymphoblastische Leukämie, die chronische lymphatische Leukämie und maligne Lymphome mit zirkulierenden neoplastischen Zellen gehen mit einer Lymphozytose einher, so dass eine diagnostische Abgrenzung schwierig sein kann. Aus diesem Grund wurde versucht [1250] über den Immunphänotyp der Tumorzellen diagnostische und prognostische Unterschiede herzuleiten. Dafür wurde zwischen vier verschiedenen Hauptklassen an Immunphänotypen unterschieden: CD8+ (T-Zell-Typ), CD21+ (B-Zell-Typ), CD4-8-5+ (abweichender T-Zell-Typ) und CD34+ (undifferenzierter Progenitor-Zell-Typ). Sechsendneunzig Tiere erhielten entweder eine Kombinationschemotherapie aus CHOP, eine Kombinationstherapie aus Prednison und Chlorambucil, nur Prednison oder keine Therapie. Die schlechteste Prognose und die kürzeste MST von gerade mal 16 Tagen zeigten zwölf Hunde mit einem CD34+ Immunphänotyp. Die MSTs von 17, 34 und 33 Hunden der anderen drei Phänotypen CD4-8-5+, CD21+ und CD8+ waren deutlich länger und betragen 289, 394 und 474 Tage. Die Unterschiede untereinander waren jedoch nicht signifikant. Signifikant prognostische Unterschiede lagen allerdings innerhalb der einzelnen Phänotypen vor. Unab-

hängig von der jeweiligen Therapiemethode war die MST bei Hunden mit CD8+ und einer Lymphozytose von > 30.000 Lymphozyten/ μ l signifikant kürzer als bei Tieren mit < 30.000 Lymphozyten/ μ l (131 versus 1098 Tage). Hunde mit einer CD21+-Lymphozytose bestehend aus großen Zellen hatten eine kürzere MST als Tiere mit einer Lymphozytose bestehend aus kleinen Zellen (129 Tage versus einer MST, die nicht erreicht wurde). Innerhalb dieses Phänotyps überlebten Hunde mit Lymphadenopathie (krankhafte Vergrößerung der Lymphknoten) signifikant kürzer als Tiere ohne (173 versus 666 Tage). Ähnlich verhielt es sich bei Hunden mit Thrombozytopenie.

In einer jüngeren Studie [170] wurden prognostische Aussagen ebenfalls anhand von Immunphänotypen bei Hunden mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) hergeleitet. Dafür wurden drei verschiedene Hauptklassen an Immunphänotypen herangezogen: CD3+ CD8+ (T-CLL), CD21+ (B-CLL), CD3- CD8+; CD3+ CD4- CD8-; CD3+ CD4+ CD8+ und CD3+ CD21+ (atypische CLL). Im Gegensatz zu obiger Studie, in der die Unterschiede der MST von den drei Immunphänotypen CD4-8-5+, CD21+ und CD8+ nicht signifikant waren, korrelierten in dieser Studie einzig die Immunphänotypen mit dem Überleben der Hunde. Dreiundvierzig Hunde erhielten entweder eine Kombinationschemotherapie aus Prednison und Chlorambucil, Doxorubicin oder Melphalan, nur Prednison oder keine Therapie. Unabhängig von der Therapiemethode betrug die MSTs für sieben Hunde mit atypischer CLL, für 17 Hunde mit B-CLL und für 19 Hunde mit T-CLL 22, 480 und 930 Tage. Die jeweiligen Überlebensraten (SR) betrug 14 %, 35 % und 47 % und die Todesraten (TR) 86 %, 65 % und 37 %. Dabei zeigte die atypische CLL einen besonders progressiven Krankheitsverlauf. Die Wahrscheinlichkeit zu überleben, war bei Hunden mit T-CLL etwa 3mal so hoch wie bei Tieren mit B-CLL und etwa 19mal höher als von Tieren mit atypischer CLL. Alte Hunde, die an B-CLL erkrankten, überlebten signifikant länger als junge Hunde. Bei Tieren mit T-CLL spielte das Alter keine prognostische Rolle. Allerdings überlebten anämische Hunde mit T-CLL signifikant kürzer als nicht anämische Tiere.

In sieben Studien lagen quantitativ prognostische Daten über Hunde mit kutanen, mukokutanen, oralen und kolorektalen Plasmozytomen aus Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren vor. In mehreren Studien [34, 602, 664, 928, 954] wurde für **Plasmozytome** beim Hund ein benignes Verhalten mit guter Prognose nach kompletter Tumoresektion beschrieben, da in den meisten Fällen keine oder nur wenige **Rezidive** und **Metastasen** auftraten (≤ 22 %). Die **MSTs** nach chirurgischer Resektion betrug im Gesamtmedian 462 Tage [602, 1269] (Tabelle 4.6.1). Die **SRs** und **Todesraten** (TR) ohne Zeitangabe lagen im Gesamtmedian bei 31 % und

11 % [142, 602, 954, 1269]. Die Tumorlokalisation, die Tumorgröße, multiple Tumoren und der histologische Tumorgrad spielten keine prognostische Rolle [34, 1269]. Allerdings hing eine inkomplette Tumorresektion nachteilig mit der Rezidivrate zusammen [602, 1269]. Zwei Studien [34, 1269] konnten keinen Zusammenhang zwischen oralen und kolorektalen Plasmozytomen als frühe Vorstufe multipler Myelome nachweisen.

Im Gegensatz zu solitären Plasmozytomen der oben beschriebenen Lokalisationen, die nicht als frühe Vorstufe **multipler Myelome** angesehen wurden, vermuteten Rusbridge und Kollegen (1999) einen diesbezüglichen Zusammenhang solitärer Plasmozytome der knöchernen Wirbelsäule. Vier von acht Hunden mit vertebrealen Plasmozytomen (50 %) wurden gleich nach Diagnosestellung euthanasiert. Einer von zwei therapierten Hunden mit solitärem Plasmozytom überlebte nach einer Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie 120 Tage. Der andere überlebte mit gleicher Therapie bis zur Bildung eines multiplen Myeloms sogar 1950 Tage (5,4 Jahre). Die zwei übrigen Hunde mit multiplen Myelomen überlebten nach Chemotherapie 510 und 780 Tage. Dass sich eine Chemotherapie bei Hunden mit multiplen Myelomen positiv auf die Prognose auswirkte, wurde auch in zwei anderen Studien beschrieben [732, 734]. Von 60 therapierten Hunden, stellte sich bei 90 % der Tiere eine Remission nach Chemotherapie ein, und die MST betrug 540 Tage [734].

In sechs Studien lagen quantitativ prognostische Daten über Hunde mit kutanen **epitheliotropen T-Zell-Lymphomen** aus Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren vor.

Unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode lag eine **MST** von 18 Hunden bei 180 Tagen [330]. Ohne signifikanten Unterschied betragen die MSTs von fünf untherapierten Hunden 90 Tage, von sechs Hunden nach Prednison-Gabe 128 Tage und von sieben Hunden nach Behandlung mit Lomustin 180 Tage.

Da in einer anderen Studie [1243] die Therapiemethode ebenfalls in keinem prognostischen Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf stand, wurde die **meanST** anhand dreier Syndrome angegeben. Diese betrug für zehn Hunde mit generalisiertem Erythroderm 183 Tage, für vier Tiere mit einzelnen kutanen Tumoren 189 Tage und für elf Tiere mit mukokutanen Ulzera 291 Tage.

Hunde, meist mit bereits rezidierten kutanen epitheliotropen T-Zell-Lymphomen, die mittels Lomustin behandelt wurden, erzielten in zwei Studien eine vergleichbare **Remissionsrate** (RMR) und mediane **Remissionsdauer** (MRD).

In der einen Studie [1249] wiesen 36 Hunde eine RMR von 78 % auf. Die totale Remission (CR) und die partielle Remission (PR) betragen 17 % und 61 %. Die MRD von 28 Hunden lag bei 106 Tagen. Die MRD für Tiere mit totaler Remission konnte nicht ermittelt werden, da noch mehr als 50 % der Tiere nach Studienende gesund waren. Die MRD für Tiere mit partieller Remission betrug 88 Tage.

In der anderen Studie [980] wiesen 46 Hunde eine RMR von 83 % auf. Die CR und PR betragen 33 % und 50 %. Die MRD von 38 Hunden lag bei 94 Tagen und die MRDs für Tiere mit totaler und partieller Remission bei 132 und 94 Tagen. Die SR- und TR betragen 11 % und 63 %.

Eine gute RMR von 75 % zeigten acht Hunde nach oraler Gabe von Linolsäure (zu 76 % in Distelöl enthalten) [511].

Die geringste RMR von 43 % wiesen 14 Hunde nach Therapie von Isotretinoin (13-cis-Retinsäure) oder Etretinat auf [1239].

In nur zwei Studien lagen quantitativ prognostische Daten von Hunden mit **intestinalen malignen Lymphomen** aus Untersuchungsgruppen mit mehr als zehn Tieren vor.

In der einen Studie [341] wiesen 30 Hunde unabhängig von der Therapiemethode (meist chirurgische Resektion +/- Chemotherapie oder alleinige Chemotherapie) eine MST von 13 Tagen auf. Die SR betrug 7 % und die TR 93 % (jeglicher Grund).

In der anderen Studie [965] zeigten 18 Hunde eine MST nach Kombinationschemotherapie von 77 Tagen und eine MRD von 86 Tagen. Die RMR betrug 56 %, mit einer CR und PR von 50 % und 6 %. Die restlichen 44 % der Tiere erlitten einen **Rückfall** oder ihr Zustand verschlechterte sich zunehmend. Die 0,5-jährige **Heilungsrate** (DFIR) betrug 17 % und die 1-jährige SR 18 %. Die TR lag bei 89 %. Als **Prognoseindikatoren** wurden die Art der Remission und Diarrhö zum Diagnosezeitpunkt ermittelt. Acht Hunde, die nicht auf die Chemotherapie ansprachen, wiesen eine kürzere MST auf als zehn Hunde, die auf die Therapie ansprachen (10 Tage versus 117 Tage). Dreizehn Hunde, die zum Diagnosezeitpunkt an Diarrhö litten, hatten eine deutlich kürzere MST als fünf Hunde ohne Diarrhö (70 Tage versus 700 Tage). Sechs Hunde mit B-Zell-Lymphomen hatten zwar eine längere MST von 106 Tagen, im Vergleich zu 22 Tagen von zehn Tieren mit T-Zell-Lymphomen, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.

In einer Studie [205] wurden 18 Hunde mit primären **hepatischen malignen Lymphomen** untersucht. Die MST und **meanST** nach Kombinationschemotherapie betrug 63 und 124 Ta-

ge. Die **MRD** von zwölf Hunden, bei denen entweder eine totale oder partielle Remission eingetreten war, betrug 98 Tage. Die **RMR** lag bei 66 %. Die **CR** und **PR** sowie die Rate des progressiven Krankheitsverlaufes betrugen 44 %, 22 % und 33 %. Die **RR** von zwölf Hunden, bei denen eine Remission eingetreten war, lag bei 58 %. Die **TR** betrug 100 %. Von diesen starben 89 % der Tiere tumorbedingt und 11 % der Tiere aufgrund anderer Ursache. Als **Prognoseindikatoren** wurden die Art der Remission und die Albuminkonzentration im Blutserum zu Therapiebeginn ermittelt. Zehn Hunde, bei denen nach Kombinationschemotherapie keine totale Remission eingetreten war, wiesen eine signifikant kürzere MST auf als acht Tiere mit totaler Remission (13 versus 283 Tage). Neun Hunde, die zu Therapiebeginn eine Hypoalbuminämie (< 2,5 g/dl) aufwiesen, hatten eine signifikant kürzere MST als neun Tiere, deren Albuminwerte im Normbereich lagen (10 versus 128 Tage).

In einer Studie [687] wurden zwölf Hunde mit **kardialen malignen Lymphomen** untersucht. Unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode betrug die **MST** aller Hunde 41 Tage. Die MST von sieben Hunden ohne Therapie, nach palliativer Therapie aus Perikardiozentese und Furosemid bzw. Prednison oder nach partieller Perikadektomie lag bei 22 Tagen. Die MST von fünf Hunden nach Kombinationschemotherapie stieg auf 157 Tage. Der Unterschied zwischen beiden Ergebnissen war jedoch nicht signifikant.

4.6.1.2 Malignes Lymphom

Mediane und durchschnittliche Überlebenszeit

• Mediane Überlebenszeit (MST)

Die Überlebenszeit von untherapierten Hunden betrug 28-90 Tage [523, 675, 682, 1072, 1106].

Die MSTs nach Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 278,5 Tagen [46, 97, 119, 160a, 207, 279a, 326, 362, 365, 398, 399, 443, 491, 513, 523, 540, 549, 670, 678a, 680a, 682, 694, 715a, 717, 797, 821, 843, 844, 921, 970, 971, 1009, 1032, 1072, 1076b, 1086, 1090, 1143, 1190, 1191a, 1196, 1197, 1264] (Tabelle 4.6.2).

Die MSTs nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie und nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie stiegen im Gesamtmedian auf 560 und 599,5 Tage [31, 412, 521, 669, 1090].

Eine MST nach Kombination aus Chemotherapie und Knochenmarktransplantation betrug vergleichbare 589 Tage [349]. Eine MST nach Kombination aus Chemo-, Strahlentherapie und Knochenmarktransplantation sank auf 21 Tage [221].

• Durchschnittliche Überlebenszeit (meanST)

Die meanSTs nach Chemotherapie lagen im Gesamtmedian mit 287 Tagen [326, 523, 843, 1153, 1264] in einem ähnlichen Bereich wie der Gesamtmedian der MSTs (Tabelle 4.6.3, Tabelle 4.6.2).

Die meanSTs nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie stiegen im Gesamtmedian auf 341 Tage [521, 523, 1153]. Dieser war jedoch mehr als 200 Tage kürzer als der Gesamtmedian der MSTs. Demnach überlebten die zweiten 50 % der Tiere nicht viel länger als die ersten 50 %.

• Zweite mediane und durchschnittliche Überlebenszeit nach Rezidiv

Die zweiten MSTs und eine zweite meanST nach Chemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betragen im Gesamtmedian 88 und 112 Tage [235, 844, 1204] (Tabelle 4.6.4).

Mediane und durchschnittliche Dauer bis zum Remissionseintritt

Die mediane und durchschnittliche Dauer bis zum Eintreten einer totalen Erstremission betragen nach Kombinationschemotherapie 11 und 18 Tage [328, 1075a] bzw. 15 und 16 Tage [811, 1279].

Die mediane Dauer bis zum Eintreten einer totalen Zweitremission nach Rezidiv betrug nach Kombinationschemotherapie 14 und 21 Tage [518, 1019, 1020].

Mediane und durchschnittliche Remissionsdauer**• Mediane Remissionsdauer (MRD)**

Die MRDs nach Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 175 Tagen [46, 97, 119, 160a, 207, 235, 326, 362, 365, 398, 443, 491, 513, 517, 523, 549, 670, 680b, 843, 844, 856, 869a, 921, 943, 961, 963, 970, 998, 1009, 1032, 1072, 1086, 1090, 1116, 1143, 1190, 1193, 1196, 1197] (Tabelle 4.6.5).

Die MRDs nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie und nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie stiegen im Gesamtmedian auf 311 und 224 Tage [31, 412, 521, 669, 963, 1090, 1248].

Eine MRD nach Kombination aus Chemotherapie und Knochenmarktransplantation betrug 186 Tage [349]. Die MRDs nach Kombination aus Chemo-, Strahlentherapie und Knochenmarktransplantation lagen im Gesamtmedian bei vergleichbaren 174,5 Tagen [221, 1224].

Über die verschiedenen Therapiemethoden hinweg fielen die MSTs oder ihre Gesamtmedianwerte meist deutlich länger aus als die entsprechenden MRDs oder ihre Gesamtmedianwerte (Tabelle 4.6.2, Tabelle 4.6.5).

• **Durchschnittliche Remissionsdauer (meanRD)**

Die meanRDs nach Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 203 Tagen [326, 523, 694, 843, 961, 998, 1032] (Tabelle 4.6.6).

Die meanRDs nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie sanken im Gesamtmedian auf 169 Tage [521, 523].

Während der Gesamtmedian der meanRDs nach Chemotherapie länger war als derjenige der MRDs und demnach zumindest einige der zweiten 50 % der Tiere mehrere Monate länger überlebten als die ersten 50 %, war dies nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie nicht der Fall.

Über die verschiedenen Therapiemethoden hinweg fielen die Gesamtmedianwerte der meanSTs länger aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte der meanRDs (Tabelle 4.6.3, Tabelle 4.6.6).

• **Zweite mediane und durchschnittliche Remissionsdauer nach Rezidiv**

Die zweiten MRDs und meanRDs nach Chemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betragen im Gesamtmedian 65 und 81 Tage [14, 235, 327, 404, 424, 665, 669, 768a, 807b, 810, 844, 856, 869b, 961, 1020, 1193] (Tabelle 4.6.7).

Remissionsrate (RMR)

Eine RMR nach Strahlentherapie betrug nur 36 % [609] (Tabelle 4.6.8).

Die RMRs nach Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 88,5 % [3, 46, 53, 97, 119, 221, 256, 290, 326, 328, 362, 365, 398, 399, 491, 513, 517, 549, 621, 670, 678a, 680a, 680b, 694, 807b, 811, 821, 843, 844, 869a, 870, 921, 933, 935, 971, 1032, 1072, 1075a, 1076b, 1106, 1116, 1143, 1144, 1190, 1191a, 1193, 1196, 1282].

Die RMRs nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie betragen im Gesamtmedian fast identische 86,5 % [918, 1153].

- **Zweite Remissionsrate nach Rezidiv**

Die zweiten RMRs nach Chemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betragen im Gesamtmedian 66 % [14, 235, 303, 327, 384, 398, 404, 424, 629, 810, 811, 844, 856, 868, 869b, 961, 1019, 1020, 1075a, 1193, 1204] (Tabelle 4.6.9).

- **Die Art der Remission dargestellt als totale Remission (CR), partielle Remission (PR), keine Remission (NR), gleichbleibender Krankheitsverlauf (SD) und progressiver Krankheitsverlauf (PD)**

Die CRs, PRs, NRs, SDs und PDs nach Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 77 %, 14 %, 9 %, 6 % und 6,5 % [3, 46, 53, 97, 119, 199, 221, 256, 290, 326, 328, 362, 365, 395, 398, 399, 491, 513, 517, 523, 540, 549, 670, 678a, 680a, 680b, 682, 694, 715a, 717, 811, 844, 851, 869a, 870, 894, 921, 923, 933, 963, 966a, 1032, 1072, 1075a, 1076b, 1116, 1144, 1190, 1191a, 1196, 1224, 1234a, 1235, 1248, 1279, 1282] (Tabelle 4.6.10).

Die CRs nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie und nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie lagen im Gesamtmedian bei 89,5 % und 62,5 % [31, 523, 669, 1153].

- **Die zweite Art der Remission dargestellt als totale Remission (CR), partielle Remission (PR), keine Remission (NR), gleichbleibender Krankheitsverlauf (SD) und progressiver Krankheitsverlauf (PD) nach Rezidiv**

Die zweiten CRs, PRs, NRs, SDs und PDs nach Chemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betragen im Gesamtmedian 50 %, 18 %, 16 %, 10 % und 19 % [14, 41, 235, 303, 327, 328, 362, 404, 540, 665, 807b, 810, 811, 844, 856, 869b, 961, 963, 1019, 1020, 1075a, 1193, 1204, 1234b, 1248] (Tabelle 4.6.11).

Eine CR nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie lag bei 85 % [1248].

Rezidivrate (RR)

In keiner Studie wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Rezidive auftraten.

Die RRs ohne Zeitangabe nach Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 60,5 % [199, 256, 326, 398, 717, 811, 1031, 1032, 1072, 1075a, 1090, 1191a, 1224, 1234a] (Tabelle 4.6.12).

Die RRs ohne Zeitangabe nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie betragen im Gesamtmedian vergleichbare 63 % und sanken nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie im Gesamtmedian auf 55,5 % [669, 1090, 1207, 1234a, 1248].

Eine RR ohne Zeitangabe nach Kombination aus Chemotherapie und Knochenmarktransplantation betrug nur 14 % [349]. Die RRs ohne Zeitangabe nach Kombination aus Chemo-, Strahlentherapie und Knochenmarktransplantation stiegen im Gesamtmedian auf 45 % [27, 1224].

Eine RR ohne Zeitangabe nach Kombination aus Chemo-, Strahlentherapie und Stammzelltransplantation betrug fast identische 41 % [28].

• **Zweite Rezidivrate nach Rezidiv**

Die zweiten RRs ohne Zeitangabe nach Chemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betrugen im Gesamtmedian 76 % [235, 1193] (Tabelle 4.6.13).

Heilungsrate (DFIR)

Die DFIRs ohne Zeitangabe sowie die 1- und 2-jährigen DFIRs nach Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 23 %, 19 % und 21 % [97, 256, 326, 523, 680b, 717, 718, 821, 844, 966a, 1031, 1075a, 1076b, 1090, 1279, 1282] (Tabelle 4.6.14).

Eine DFIR ohne Zeitangabe, eine 1- und eine 2-jährige DFIR nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie betrugen 29 %, 54 % und 42 % [669, 1248].

Eine DFIR ohne Zeitangabe nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie sank auf gerade mal 3 % [523].

Eine 1- und eine 2-jährige DFIR nach Kombination aus Chemotherapie und Knochenmarktransplantation betrugen 25 % und 14 % [349] und eine 1- bis 2-jährige DFIR nach Kombination aus Chemo-, Strahlentherapie und Knochenmark-Transplantation fast identische 24 % [1224].

• **Zweite Heilungsrate nach Rezidiv**

Die zweiten DFIRs ohne Zeitangabe nach Chemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betrugen im Gesamtmedian 5,5 % [14, 41, 1020, 1193]. Eine 1- und eine 2-jährige DFIR lagen bei 31 % und 10 % [328] (Tabelle 4.6.15).

Überlebensrate (SR)

Die SRs ohne Zeitangabe sowie die 1- und 2-jährigen SRs nach Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 23,5 %, 38,5 % und 15 % [97, 119, 199, 256, 326, 491, 523, 680a, 680b, 717, 718, 821, 844, 851, 923, 998, 1032, 1072, 1076b, 1090, 1144, 1190] (Tabelle 4.6.16).

Eine 1- und eine 2-jährige SR nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie stiegen auf 66 % und 47 % [669].

Eine SR ohne Zeitangabe nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie sank auf gerade mal 3 % und die 1- und 2-jährigen SRs stiegen im Gesamtmedian auf 63 % und 38,5 % [521, 523, 1090].

Eine 1- und eine 2-jährige SR nach Kombination aus Chemotherapie und Knochenmarktransplantation betragen sogar 71 % und 36 % [349].

• **Zweite Überlebensrate nach Rezidiv**

Die zweiten SRs ohne Zeitangabe nach Chemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betragen im Gesamtmedian 17 % [470, 1193] (Tabelle 4.6.17).

Todesrate (TR)

In keiner Studie wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Todesrate bestimmt wurde. Die TRs von Tieren, die im Verlauf der Studien wegen verschiedenster Todesursachen gestorben waren, lagen bei 42-96 % [97, 678a, 717, 1020, 1072, 1090, 1235]. Von diesen starben etwa 2-33 % der Tiere nicht aufgrund der Tumoren [97, 119, 540, 678a, 717, 1020, 1072, 1090, 1207, 1248].

Die TRs ohne Zeitangabe nach Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 57 % [97, 221, 326, 523, 540, 678a, 717, 1072, 1190] (Tabelle 4.6.18).

Die TRs nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie stiegen im Gesamtmedian auf 73 % [523, 1090] und sanken nach Kombination aus Chemo-, Strahlentherapie und Knochenmarktransplantation im Gesamtmedian auf 41,5 % [27, 221].

• **Zweite Todesrate nach Rezidiv**

Die zweiten TRs ohne Zeitangabe nach Chemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betragen im Gesamtmedian 72 % [327, 1020, 1193] (Tabelle 4.6.19).

Prognoseindikatoren

Für maligne Lymphome beim Hund wurden verschiedene tierart-, tumor- und therapie-spezifische Prognoseindikatoren untersucht. Zu einigen Prognoseindikatoren lagen lediglich qualitative Aussagen vor. So hingen in verschiedenen Studien erhöhte Kreatinin-Werte, eine erhöhte Konzentration an Neutrophilen, Monozyten und MCP-1 im Blut oder eine Hypoalbuminämie vor Therapiebeginn nachteilig mit medianer Überlebenszeit und/oder Remissionsdauer zusammen [917, 923, 943]. Die Bildung von chemoresistenten Tumoren, das Fortschreiten der Erkrankung nach Induktionschemotherapie und eine gastrointestinale Toxizität verschlechterten die Prognose ebenfalls [46, 609].

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in sechs von elf ausgewerteten Studien (6/11) kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen der Gabe von Prednison vor Kombinationschemotherapie und der Überlebenszeit, Remissionsdauer, Remissionsrate und/oder Überlebensrate nachgewiesen [46, 119, 540, 843, 1196, 1207]. In fünf Studien dagegen war eine Prednisongabe vor Kombinationschemotherapie nachteilig mit Überlebenszeit, Remissionsdauer, Remissionsrate und/oder Überlebensrate verbunden [41, 197, 365, 923, 1032].

In siebzehn von einundzwanzig ausgewerteten Studien wurde nachgewiesen (17/21), dass ein höheres Alter der Tiere in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate stand [256, 303, 349, 399, 414, 415c, 513, 521, 567, 678a, 680a, 921, 970, 1144, 1196, 1207, 1235]. In vier Studien dagegen hing ein höheres Alter nachteilig mit Überlebenszeit und/oder Remissionsdauer zusammen [235, 844, 844, 1279].

Keine prognostische Rolle spielten der radiologische Nachweis einer kranialen mediastinalen Geschwulst oder der PCNA-Wert [119, 566, 971].

Prognoseindikatoren, zu denen quantitativ prognostische Daten vorlagen, waren Geschlecht und Gewicht der Tiere, klinisches Tumorstadium und Substadium, histologischer Tumorgrad (morphologische Einteilung), Immunphänotyp, Art der Remission, Anorexie der Tiere zu Therapiebeginn, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Hyperkalzämie, Hypokobalaminämie, Laktatdehydrogenase- und Thymidinkinase-Wert, AgNOR- und VEGF-Wert, potentielle Tumorverdopplungszeit, Survivin-Konzentration und Labelling Index (Proliferationsindex).

- **Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle spielten: Art der Remission, Immunphänotyp und klinisches Substadium**

Art der Remission

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 24 von 27 ausgewerteten Studien nachgewiesen (24/27), dass eine totale oder partielle Remission positiv mit der Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Rezidivrate verbunden waren [14, 97, 160a, 235, 326, 327, 328, 399, 513, 567, 609, 676, 680a, 680b, 844, 856, 1019, 1020, 1075a, 1076b, 1143, 1153, 1196, 1235]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.6.20 dargestellt.

In drei Studien lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen der Art der Remission sowie der Überlebenszeit und/oder Remissionsdauer vor [3, 119, 303].

Immunphänotyp

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 21 von 32 ausgewerteten Studien nachgewiesen (21/32), dass der T-Zell-Immunphänotyp negativ mit Überlebenszeit, Remissionsdauer, Remissions-, Rezidiv- und/oder Überlebensrate verbunden war [26, 50, 235, 279a, 399, 567, 779, 807b, 921, 933, 934, 1009, 1072, 1075a, 1076b, 1106, 1144, 1190, 1193, 1245, 1248]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.6.21 dargestellt.

In elf Studien lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen T-Zell-Immunphänotyp und Überlebenszeit, Remissionsdauer, Remissions-, Rezidiv- und/oder Überlebensrate vor [14, 199, 303, 326, 328, 349, 414, 491, 665, 970, 1207].

In einer anderen Studie war der T-Zell-Immunphänotyp zwar nachteilig mit der medianen Überlebenszeit sowie der Remissionsdauer verbunden, nicht aber mit der Remissionsrate [256].

In noch einer weiteren Studie hing der T-Zell-Immunphänotyp zwar nachteilig mit der medianen Remissionsdauer zusammen, nicht aber mit der medianen Überlebenszeit [669].

Starrak und Kollegen (1997) untersuchten eine Vergrößerung der kranialen mediastinalen Lymphknoten in Abhängigkeit des Immunphänotyps und wiesen einen negativen Zusammenhang zwischen vergrößerten Lymphknoten beider Immunphänotypen und der Prognose nach. Einundsechzig Hunde mit B-Zell-Lymphomen und Lymphknoten normaler Größe hatten eine längere mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer als 29 Tiere mit B-Zell-Lymphomen und vergrößerten Lymphknoten (323 und 202 Tage versus 192 und 125 Tage). Und 15 Hunde mit T-Zell-Lymphomen und Lymphknoten normaler Größe hatten eine längere mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer als sieben Tiere mit T-Zell-Lymphomen und vergrößerten Lymphknoten (193 und 75 Tage versus 101 und 53 Tage).

Klinisches Substadium

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 32 von 38 ausgewerteten Studien (23/38) ein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen dem klinische Substadium b und Überlebenszeit, Remissionsdauer, Remissions-, Überlebens- und/oder Todesrate nachgewiesen [46, 147, 160a, 199, 207, 279a, 362, 513, 523, 549, 676, 844, 966a, 1075a, 1076b, 1086, 1144, 1153, 1190, 1196, 1248, 1264, 1279]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.6.22 dargestellt.

In 15 Studien stand das klinische Substadium b jedoch in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, Remissionsdauer, Remissionsrate und/oder Rezidivrate [3, 119, 256, 326, 328, 398, 414, 517, 665, 921, 971, 998, 1032, 1072, 1207].

In einer weiteren Studie war das klinische Substadium b zwar negativ mit der medianen Überlebenszeit, nicht aber mit der medianen Remissionsdauer verbunden [540]. In einer anderen Studie [669] verhielt es sich genau andersherum.

- **Prognoseindikatoren, zu denen etwa gleich viele Studien ausgewertet wurden, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten oder zu denen nur eine Studie vorlag: histologischer Tumorgrad (morphologische Einteilung), Thrombozytopenie, Anorexie der Tiere zu Therapiebeginn, Thymidinkinase-, VEGF- und Laktatdehydrogenase-Wert, Hypokobalaminämie, AgNOR-Wert, Labelling Index, potentielle Tumorverdopplungszeit, Survivin-Konzentration, Anämie und Neutropenie**

Histologischer Tumorgrad (morphologische Einteilung)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden sechs von zehn Studien ausgewertet (6/10), in denen der histologische Tumorgrad bzw. die morphologische Einteilung der malignen Lymphome eine prognostische Rolle hinsichtlich Überlebenszeit, Remissionsdauer und Remissionsrate spielten [399, 566, 797, 844, 934, 1144]. Allerdings lagen deutliche Unterschiede zwischen den jeweiligen Untersuchungskriterien vor. Während in einer Studie [566] Tiere mit malignen Lymphomen hohen Malignitätsgrades eine schlechtere Prognose aufwiesen als Tiere mit malignen Lymphomen geringen Malignitätsgrades, verhielt es sich in zwei weiteren Studien [399, 1144] genau andersherum.

Die medianen Überlebenszeiten ohne Therapie oder nach Chemotherapie von insgesamt 42 Hunden mit malignen Lymphomen hohen Malignitätsgrades (zentroblastisch/zentrozytoid, zentroblastisch/monomorph, zentroblastisch/polymorph; immunoblastisch) waren signifikant kürzer als diejenigen von acht Tieren mit malignen Lymphomen geringen Malignitätsgrades (zentroblastisch/zentrozytisch) (51 und 107 Tage versus 181 und 225 Tage) [566].

Dagegen war die mediane Remissionsdauer nach Chemotherapie von 25 Hunden mit malignen Lymphomen hohen Malignitätsgrades signifikant länger als diejenige von 48 Tieren mit malignen Lymphomen geringen Malignitätsgrades (369 versus 199 Tage) [399]. Dasselbe traf auch auf die mediane Überlebenszeit zu.

Die totale Remission nach Chemotherapie von 89 Hunden mit malignen Lymphomen hohen Malignitätsgrades war ebenfalls signifikant höher als diejenige von 26 Tieren mit malignen

Lymphomen geringen Malignitätsgrades (89 % versus 65 %) [1144]. Vermutet wurde, dass maligne Lymphome hohen Malignitätsgrades aufgrund ihrer höheren Wachstumsrate besser auf eine Chemotherapie ansprachen, aber auch schneller zur Resistenzbildung neigten.

In einer weiteren Studie [844] wurden ebenfalls prognostische Unterschiede von Tieren mit verschiedenen malignen Lymphomen hohen Malignitätsgrades festgestellt. Die mediane Überlebenszeit nach Chemotherapie von Hunden mit immunoblastischen malignen Lymphomen war signifikant länger als von Tieren mit lymphoblastischen malignen Lymphomen (301 und 42 Tage).

In vier Studien lag kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen histologischem Tumorgrad und Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate vor [119, 414, 415c, 1235].

Thrombozytopenie

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in drei von vier ausgewerteten Studien nachgewiesen (3/4), dass eine Thrombozytopenie vor Therapiebeginn nachteilig mit der Überlebenszeit oder Remissionsdauer verbunden war. In allen drei Studien [362, 811, 1279] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Hunde mit Thrombozytopenie hatten eine kürzere mediane Überlebenszeit als Tiere ohne Thrombozytopenie (303 und 641 Tage) [362].

Neunzehn Tiere mit Thrombozytopenie wiesen eine kürzere mediane Remissionsdauer auf als 63 Hunde ohne Thrombozytopenie (105 und 154 Tage) [811].

Dreiundzwanzig Tiere mit Thrombozytopenie hatten ebenfalls eine kürzere mediane Remissionsdauer als 75 Hunde ohne Thrombozytopenie (112 und 469 Tage) [1279].

In einer Studie dagegen wiesen von insgesamt 24 Hunden, diejenigen mit Thrombozytopenie eine längere mediane Überlebenszeit auf als diejenigen ohne Thrombozytopenie (323 versus 212 Tage) [971].

Anorexie der Tiere zu Therapiebeginn

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in zwei von drei ausgewerteten Studien nachgewiesen (2/3), dass eine Anorexie der Tiere zu Therapiebeginn nachteilig mit der Remissionsdauer oder Remissionsrate verbunden war. In beiden Studien [811, 821] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

So hatten anorektische Hunde eine kürzere mediane Remissionsdauer als nicht anorektische Tiere (140 Tage versus 364 Tage) [811].

Die totale Remission von 52 anorektischen Hunden fiel ebenfalls schlechter aus als diejenige von 40 nicht anorektischen Tieren (58 % versus 88 %) [821].

In einer Studie wies eine Anorexie keinen prognostischen Zusammenhang mit der Remissionsdauer auf [665].

Thymidinkinase-Wert (TK-Wert)

In einer Studie war ein erhöhter TK-Wert im Blutserum vor Therapiebeginn (Schwellenwert > 6,0 U/l) mit einer kürzeren medianen Überlebenszeit und Remissionsdauer verbunden [1211]. Vierundvierzig Hunde mit malignen Lymphomen hatten einen 2-180 x höheren TK-Wert als 21 gesunde Hunde. Zusätzlich war der TK-Wert betroffener Hunde drei Wochen vor und während eines Rückfalls deutlich erhöht und stieg auf > 30 U/l.

In einer anderen Studie stand ein erhöhter TK-Wert vor Therapiebeginn in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit medianer Überlebenszeit und Remissionsdauer [279b].

VEGF-Wert

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde eine Studie ausgewertet, in der ein höherer VEGF-Wert im Tumorgewebe nachteilig mit der Remissionsdauer zusammenhing [371]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.6.23 dargestellt.

In einer anderen Studie stand ein höherer VEGF-Wert in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit der Überlebenszeit [1264].

Laktatdehydrogenase-Wert (LDH-Wert)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden drei Studien ausgewertet, in denen unterschiedliche Aussagen zum LDH-Wert im Blut gemacht wurden. Während Zanatta und Kollegen (2003) für Hunde mit erhöhtem LDH-Wert vor Therapiebeginn eine signifikant geringere mediane Überlebenszeit als für Hunde mit normalem LDH-Wert beschrieben, konnten Greenlee und Kollegen (1990) keine negative Beeinflussung eines erhöhten LDH-Wertes vor Therapiebeginn auf die mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer nachweisen. Bei Marconato und Kollegen (2010) spielte der LDH-Wert zu Therapiebeginn ebenfalls keine prognostische Rolle. Aber Hunde, deren LDH-Wert nach Beendigung der Chemotherapie oder bereits einen Monat zuvor erhöht war, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nachfolgenden 45 Tage an einem Rezidiv zu erkranken.

Hypokobalaminämie

Auch wenn eine Hypokobalaminämie bei Hunden mit malignen Lymphomen nur selten auftrat, stand sie in einer Studie in negativ-prognostischem Zusammenhang mit der Überlebenszeit [173]. Von insgesamt 58 Hunden litten neun Tiere (16 %) an einer Hypokobalaminämie (< 252 ng/l). Drei von diesen neun Hunden (33 %) lebten noch 60 Tage nach Chemotherapie im Gegensatz zu 40 von 44 Hunden (91 %) ohne Hypokobalaminämie (≥ 252 ng/l).

AgNOR-Wert, Labelling Index, potentielle Tumorverdopplungszeit, Survivin-Konzentration

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden verschiedene Studien ausgewertet, in denen ein höherer AgNOR-Wert und Labelling Index, eine höhere potentielle Tumorverdopplungszeit und Survivin-Konzentration im Tumorgewebe nachteilig mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Überlebensrate verbunden waren [566, 567, 621, 970, 1190]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.6.23 dargestellt.

Anämie

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in drei von fünf ausgewerteten Studien nachgewiesen (3/5), dass eine Anämie vor Therapiebeginn ($Hkt \leq 37$ %) in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate steht [119, 811, 1279].

In zwei Studien dagegen war eine Anämie zu Therapiebeginn nachteilig mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate verbunden [3, 1248]. In beiden wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Vierundzwanzig anämische Hunde hatten eine kürzere mediane Überlebenszeit als 24 nicht anämische Tiere (101 versus 284 Tage). Des Weiteren erreichten 56 nicht anämische Hunde 4x häufiger eine totale Remission als 40 anämische Tiere [3].

Neun anämische Hunde hatten eine kürzere mediane Remissionsdauer als 43 nicht anämische Tiere (189 versus 347 Tage) [1248].

In zwei weiteren Studien war eine Anämie zwar nachteilig mit der medianen Überlebenszeit verbunden, nicht aber mit der medianen Remissionsdauer [669, 777].

Neutropenie

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zwei Studien ausgewertet, in denen eine Neutropenie nach Chemotherapie in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit der Überlebenszeit und/oder Remissionsdauer stand [119, 665].

In einer anderen Studie war eine Neutropenie nach Chemotherapie sogar positiv mit der Prognose verbunden. Fünfunddreißig Hunde mit Neutropenie III. oder IV. Grades hatten eine längere Erstremissionsdauer und eine höhere 1-jährige Überlebensrate als 27 Tiere ohne Neutropenie (365 Tage und 50 % versus 262 Tage und 26 %) [1207].

• **Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keine prognostische Rolle spielten: Geschlecht und Gewicht der Tiere, Hyperkalzämie zu Therapiebeginn und klinisches Tumorstadium**

Geschlecht

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 22 von 31 ausgewerteten Studien (22/31) keine negativ-prognostische Verbindung des männlichen Geschlechts mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate nachgewiesen [119, 147, 256, 349, 398, 399, 414, 415c, 513, 517, 540, 567, 669, 676, 844, 921, 935, 970, 1144, 1196, 1207, 1235].

In neun Studien dagegen war das männliche Geschlecht nachteilig mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate verbunden [303, 549, 678a, 680a, 998, 1032, 1072, 1106, 1190]. In vier Studien [260, 303, 1072, 1190] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Fünfundachtzig männliche Tiere hatten eine kürzere mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer als 62 weibliche Tiere (214 und 111 Tage versus 335 und 161 Tage) [260].

Zwölf kastrierte männliche Tiere hatten eine kürzere mediane Überlebenszeit als zwölf weibliche kastrierte Tiere (173 versus 488 Tage) [303].

Sechzehn kastrierte männliche Tiere hatten eine kürzere mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer als 28 kastrierte weibliche Tiere (162 und 185 Tage versus 401 und 306 Tage) [1190].

Elf kastrierte männliche Tiere hatten eine kürzerer mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer als 24 weibliche kastrierte Tiere (293 und 126 Tage versus > 601 und 420 Tage) [1072].

In einer weiteren Studie hatten elf unkastrierte männliche Tiere eine kürzere durchschnittliche Remissionsdauer als 35 kastrierte männliche und weibliche Tiere (178 versus 266 Tage) [894]. Unkastrierte weibliche Tiere wurden nicht behandelt.

Gewicht

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 16 von 21 ausgewerteten Studien nachgewiesen (16/21), dass ein höheres Gewicht der Tiere in keinem negativ-prognostischen Zusammen-

hang mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate stand [256, 303, 327, 328, 349, 414, 415c, 567, 678a, 680a, 811, 844, 921, 970, 1144, 1207].

In fünf Studien dagegen war ein höheres Gewicht (> 15 kg/ > 18 kg) nachteilig mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate verbunden [235, 362, 894, 1196, 1279]. In einer Studie [362] wurde dies auch quantitativ dargestellt. Hunde mit einem Gewicht von > 18 kg hatten eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit als Tiere mit einem Gewicht von ≤ 18 kg (303 versus 876 Tage).

Hyperkalzämie zu Therapiebeginn

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 11 von 13 ausgewerteten Studien nachgewiesen (11/13), dass eine Hyperkalzämie in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate stand [46, 119, 549, 844, 935, 943, 971, 998, 1072, 1211, 1235].

In zwei Studien dagegen hing eine Hyperkalzämie nachteilig mit der Überlebenszeit oder der Remissionsdauer zusammen [235, 1196].

In einer weiteren Studie war eine Hyperkalzämie zwar negativ mit der medianen Remissionsdauer, nicht aber mit der totalen Remission verbunden [540]. Während 64 normokalzämische Hunde mit totaler Remission eine mediane Remissionsdauer nach Chemotherapie von 296 Tagen aufwiesen, betrug diese bei elf hyperkalzämischen Hunden nur 139 Tage. Dennoch trat bei elf Tieren von insgesamt 15 hyperkalzämischen Hunden (73 %) eine totale Remission ein.

In drei weiteren Studien wurde von einem Zusammenhang zwischen einer Hyperkalzämie und dem T-Zell-Immunphänotyp berichtet [399, 1106, 1144], welcher in zahlreichen Studien ebenfalls mit einer schlechteren Prognose assoziiert wurde [26, 50, 235, 256, 399, 567, 669, 779, 807b, 921, 933, 934, 1009, 1072, 1075a, 1076b, 1106, 1144, 1190, 1193, 1245, 1248, 1248] (s.o.).

Klinisches Tumorstadium

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 25 von 47 ausgewerteten Studien nachgewiesen (25/47), dass ein höheres klinisches Tumorstadium in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, Remissionsdauer, Remissionsrate und/oder Rezidivrate stand [3, 119, 303, 326, 398, 399, 414, 415c, 517, 521, 567, 665, 669, 678a, 680a, 682, 844, 894, 921, 935, 971, 998, 1072, 1207, 1264].

In 22 Studien dagegen war ein höheres Tumorstadium nachteilig mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate verbunden [46, 147, 160a, 199, 235, 256, 349, 513, 540, 609, 676,

777, 811, 873, 943, 1104, 1144, 1153, 1197, 1211, 1224, 1279]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.6.22 dargestellt.

In einer weiteren Studie hing ein höheres klinisches Tumorstadium zwar nachteilig mit der medianen Überlebenszeit zusammen, nicht aber mit der medianen Remissionsdauer [1196].

4.6.2 Katze

Quantitativ prognostische Daten über hämatopoetische Neoplasien der Katze lagen für Überlebenszeit, Dauer bis zum Remissionseintritt, Remissionsdauer, Remissions-, Rezidiv-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für verschiedene Prognoseindikatoren vor. Um die Anzahl quantitativ prognostischer Daten für die Katze zu erhöhen, wurden auch Daten von Studien aufgenommen mit Untersuchungsgruppen aus mindestens fünf Tieren. In den meisten Studien wurde nicht zwischen malignen Lymphomen unterschiedlicher Lokalisationen oder leukämischen Formen unterschieden. Intestinale und mediastinale maligne Lymphome waren jedoch vorherrschend [298b, 522, 663, 781, 1076a, 1146].

Die Einteilung maligner Lymphome der Katze in klinische Tumorstadien erfolgte meist nach den Angaben der WHO gemäß Owen (1980). Einige Autoren bevorzugten jedoch die Methode von Mooney und Kollegen (1968) oder speziell für renale maligne Lymphome die Methode von Mooney und Kollegen (1987). Die Einteilung in histologische Tumorgrade wurde nur in wenigen Studien erwähnt [204a, 429, 563, 597, 644, 1095a] und erfolgte meist nach den Kriterien der Working Formulation des National Cancer Institutes gemäß Rosenberg und Kollegen (1982).

Die vorherrschende Therapieform für maligne Lymphome der Katze war, wie beim Hund, die Chemotherapie in Form einer Kombinationschemotherapie aus COP und CHOP oder daran angelehnte Therapieprotokolle. Obwohl maligne Lymphome strahlensensitiv sind, liegen nur wenige Studien größerer Untersuchungsgruppen [103, 281, 429, 896, 1067, 1251] zu einer Kombinationstherapie aus Chemo- und Strahlentherapie oder alleiniger Strahlentherapie vor. Studien, in denen Katzen mit chirurgischer Resektion oder Immuntherapie behandelt wurden [286, 438, 527, 653a, 653b, 1079, 1084], sind ebenfalls selten. Im Gegensatz zu malignen Lymphomen beim Hund liegen zur Katze kaum quantitativ prognostische Daten über eine Zweittherapie nach Rezidiv vor. Diese beschränkten sich auf die Überlebenszeit, Remissionsdauer und Remissionsraten.

4.6.2.1 Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Für die hier vorgelegte Arbeit lag eine Studie mit quantitativ prognostischen Daten einer größeren Untersuchungsgruppe aus 18 Katzen mit CLL vor. Siebzehn Katzen mit CLL, die vor allem mittels einer Chemotherapie aus Chlorambucil und Prednisolon behandelt wurden, wiesen eine mediane **Überlebenszeit** von 432 Tagen auf [138]. Die mediane **Remissionsdauer**,

die **Remissionsrate** sowie die **totale** und **partielle Remission** von allen 18 Tieren betragen 471 Tage, 83 %, 50 % und 33 %.

4.6.2.2 Malignes Lymphom

Mediane Überlebenszeit (MST)

Die MSTs von untherapierten Katzen und Katzen, die ausschließlich mit Kortikosteroiden behandelt wurden, betragen 28-66 Tage [459, 1139b, 1176] (Tabelle 4.6.24).

Die MSTs nach Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 143 Tage [146, 329, 413, 429, 459, 522, 563, 595, 598, 644, 702, 709, 781, 959a, 1076a, 1094, 1139b, 1146, 1191b, 1285].

Eine MST nach Strahlentherapie betrug 456 Tage [429].

Die MSTs nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie stiegen im Gesamtmedian auf 564,5 Tage [429, 1067].

Eine **zweite MST** von neun Katzen nach Kombinationschemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betrug 77 Tage [1285]. Eine zweite MST von elf Katzen nach abdominaler Strahlentherapie rezidivierter und resistenter maligner Lymphome stieg auf 335 Tage [896].

Durchschnittliche Überlebenszeit (meanST)

Die meanSTs von untherapierten Katzen betragen 19-56 Tage [189].

Die meanSTs nach Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 257,5 Tage [522, 598] (Tabelle 4.6.25). Der Unterschied zwischen den beiden Gesamtmedianwerten der MSTs und der meanSTs belegt, dass die zweiten 50 % der Tiere länger überlebten als die ersten 50 %.

Eine **zweite meanST** von 23 Katzen nach Doxorubicin-Chemotherapie rezidivierter und resistenter maligner Lymphome betrug 22 Tage [859].

Mediane Dauer bis zum Remissionseintritt (MRE)

In drei Studien wurde eine MRE nach Chemotherapie mit 5-14 Tagen angegeben [709, 1076a, 1184].

Mediane Remissionsdauer (MRD),

Die MRDs nach Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 145 Tage [186a, 522, 563, 598, 644, 702, 709, 781, 803, 809, 959a, 1095a, 1108, 1146, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.26).

Eine MRD nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie lag bei 945 Tagen und eine MRD nach Immuntherapie betrug > 210 Tage [653a, 1067].

Die **zweiten MRDs** nach Chemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betragen im Gesamtmedian 217 Tage [1076a, 1108] (Tabelle 4.6.28).

Durchschnittliche Remissionsdauer (meanRD)

Eine meanRD nach Chemotherapie lag bei 205 Tagen [598] (Tabelle 4.6.27).

Eine meanRD nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie betrug > 266 Tage [1251].

Eine **zweite meanRD** nach Kombinationschemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betrug 305 Tage [1076a] (Tabelle 4.6.28).

Remissionsrate (RMR) und die Art der Remission dargestellt als totale Remission (CR), partielle Remission (PR), keine Remission (NR), gleichbleibender Krankheitsverlauf (SD) und progressiver Krankheitsverlauf (PD)

Die RMRs nach Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 82 % [429, 430, 563, 595, 598, 630, 702, 781, 803, 804, 903, 959a, 1076a, 1094, 1108, 1139b, 1146, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.29).

Eine RMR nach Strahlentherapie lag bei 93 % [429].

Die RMRs nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 88 % [429, 1067, 1251].

Die RMRs nach Immuntherapie sanken auf 33 % [286, 438, 527, 653b, 1084].

Die CRs, PRs, NRs, SDs und PDs nach Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 52 %, 18 %, 22,5 %, 31 % und 39 % [186a, 413, 430, 522, 563, 595, 598, 630, 644, 702, 709, 781, 803, 804, 809, 903, 959a, 1076a, 1095a, 1139b, 1146, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.30).

Eine CR und PR nach Immuntherapie lagen bei 10 % und 14 % [653b].

Die **zweiten RMRs** nach Chemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betragen im Gesamtmedian 100 % und nach Strahlentherapie im Gesamtmedian 92 % [429, 781, 859, 896, 1108] (Tabelle 4.6.31).

Die **zweiten CRs, PRs und NRs** nach erneuter Chemotherapie rezidivierter maligner Lymphome betragen im Gesamtmedian 33 %, 9 % und 37,5 % [859, 1076a, 1285]. Eine CR und PR nach Strahlentherapie lagen bei 45 % und 55 % [896].

Rezidivrate (RR)

In keiner Studie wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Rezidive auftraten.

Die RRs ohne Zeitangabe nach Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 48 % [563, 598, 781, 1108, 1285] (Tabelle 4.6.32).

Die RRs ohne Zeitangabe nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie sanken im Gesamtmedian auf 33 % [1067, 1251].

Heilungsrate (DFIR)

Eine DFIR ohne Zeitangabe, die 1-jährigen DFIRs und eine 2-jährige DFIR nach Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 12 %, 42,5 % und 25 % [644, 709, 1076a] (Tabelle 4.6.33).

Eine DFIR ohne Zeitangabe nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie lag bei 21 % [1067].

Überlebensrate (SR)

Die SRs ohne Zeitangabe sowie die 1- und 2-jährigen SRs nach Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 6 %, 49 % und 34,5 % [429, 709, 804, 1108, 1139b, 1146, 1191b] (Tabelle 4.6.34).

Je eine SR ohne Zeitangabe sowie eine 1- und eine 2-jährige SR nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie betragen 10 %, 63 % und 57 % [429, 1067].

Todesrate (TR)

Die TRs von Tieren, die wegen verschiedenster Ursachen im Verlauf der Studien gestorben waren, lagen bei 25-90 % [429, 563, 598, 644, 803, 804, 1108, 1191b]. Von diesen starben etwa 9-42 % der Tiere nicht aufgrund der Tumoren [429, 563, 598, 644, 803, 804, 1191b].

Die TRs ohne Zeitangabe nach Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 75 % [429, 563, 598, 803, 804, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.35).

Eine TR ohne Zeitangabe nach alleiniger Strahlentherapie sank auf 37 % [429].

Die TRs ohne Zeitangabe nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie sanken im Gesamtmedian auf 33 % [429, 1251].

Prognoseindikatoren

Für maligne Lymphome der Katze wurden verschiedene tierart-, tumor- und therapie-spezifische Prognoseindikatoren untersucht. Zu einigen Prognoseindikatoren lagen lediglich qualitative Aussagen vor. So wiesen in einer Studie Katzen, die mit Kombinationsprotokollen

bestehend aus Doxorubicin therapiert wurden, eine längere mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer auf als Tiere, deren Kombinationsprotokolle kein Doxorubicin enthielten [804].

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in vier von fünf ausgewerteten Studien (4/5) kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen dem Immunphänotyp und der medianen Überlebenszeit sowie der Remissionsdauer nachgewiesen [204a, 900, 1191b, 1285]. In einer Studie dagegen überlebten Katzen mit T-Zell-Lymphomen länger als Tiere mit B-Zell-Lymphomen [709].

In den meisten Studien spielten Rasse, Alter und Geschlecht keine prognostische Rolle [598, 702, 781, 959a, 1076a, 1139b, 1285], ebenso wenig die Dauer der klinischen Anzeichen vor Therapiebeginn [896, 1076a] und der AgNOR-Wert im Tumorgewebe [959a, 1191b].

Prognoseindikatoren, zu denen quantitativ prognostische Daten vorlagen, waren Gewicht, Tumorlokalisation, klinisches Tumorstadium und Substadium, histologischer Tumorgrad bzw. Zelltyp, Art der Remission, FeLV- und FIV-Status, Anämie, Hepatomegalie und Laktatdehydrogenase-Wert.

• **Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle spielten: Art der Remission und Gewicht**

Art der Remission

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden 18 Studien ausgewertet, in denen eine totale oder partielle Remission vorteilhaft mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Rezidivrate verbunden war [186a, 204a, 429, 430, 598, 644, 709, 781, 803, 804, 859, 903, 959a, 1076a, 1139b, 1146, 1191b, 1285]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.6.36 dargestellt.

Milner und Kollegen (2005) wiesen in ihrer Studie nach, dass die Art der Erstremission auch mit der Prognose nach Zweittherapie zusammenhing. Die zweite mediane Remissionsdauer von insgesamt sechs Katzen fiel nach Kombinationschemotherapie für diejenigen Tiere deutlich länger aus, bei denen nach Ersttherapie bereits eine totale Remission eingetreten war und kürzer bei denjenigen Tieren mit partieller Remission (142 versus 31 Tage).

In einer weiteren Studie war die Art der Remission zwar signifikant positiv mit der medianen Remissionsdauer verbunden, nicht aber mit der medianen Überlebenszeit [563].

Gewicht

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in fünf von sieben ausgewerteten Studien nachgewiesen (5/7), dass ein zu geringes Gewicht (< 3,4 kg), ein geringer Body-Mass-Index (< 5), eine Ano-

rexie zum Diagnosezeitpunkt oder ein Gewichtsverlust vor und nach Beginn einer Chemotherapie nachteilig mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und Remissionsrate verbunden waren [35, 413, 429, 597, 896] (Tabelle 4.6.37).

In zwei Studien stand das Gewicht der Tiere in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und totaler Remission [598, 1285].

- **Prognoseindikatoren, zu denen etwa gleich viele Studien ausgewertet wurden, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten oder zu denen nur eine einzige Studie vorlag: Tumorlokalisation, klinisches Substadium, Anämie, Laktatdehydrogenase-Wert, Hepatomegalie, histologisches Tumorstadium, FeLV- und FIV-Status und histologischer Tumorgrad bzw. Zelltyp**

Tumorlokalisation

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in fünf von neun ausgewerteten Studien (5/9) nachgewiesen, dass die anatomische Tumorlokalisation prognostisch mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate verbunden war [522, 903, 1076a, 1146, 1191b]. Alle fünf Studien stellten Ihre Ergebnisse auch quantitativ dar. Allerdings widersprechen sich die Ergebnisse in gewissen Bereichen.

In der ersten Studie [903] wurden die Katzen mit alleiniger Doxorubicin-Chemotherapie behandelt. Bei allen vier Tieren mit multizentrischen malignen Lymphomen trat eine totale Remission ein und die Tiere überlebten nach Therapieende mindestens 180 Tage. Drei von vier Katzen mit intestinalen malignen Lymphomen sprachen nicht auf die Therapie an, ebenso wenig wie vier von sieben Katzen mit mediastinalen malignen Lymphomen.

Auch in der zweiten Studie [522] wiesen 16 Katzen mit multizentrischen malignen Lymphomen nach einer Kombinationschemotherapie aus Vincristin, Cyclophosphamid und Methotrexat die längste mediane Überlebenszeit und mediane Remissionsdauer von 540 und 750 Tagen auf.

In der dritten Studie [1191b] wurden die meisten Tiere mittels einer COP-Chemotherapie behandelt. Vierzehn Katzen mit nasalen malignen Lymphomen wiesen hier die längste mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer auf (456 und 380 Tage), gefolgt von 50 Tieren mit intestinalen malignen Lymphomen (213 und 227 Tage). Die Tumorlokalisation spielte jedoch nur univariat eine prognostische Rolle. Nach multivariater Untersuchung lag zwischen den einzelnen Lokalisationen kein signifikant prognostischer Unterschied mehr vor.

Ähnlich der dritten Studie, wiesen auch in der vierten Studie [1146] acht Katzen mit nasalen malignen Lymphomen nach COP-Chemotherapie eine der längsten medianen Überlebenszeit

und Remissionsdauer auf (je 358 Tage), ebenso wie sieben Katzen mit peripheren malignen Lymphomen (625 und 278 Tage). Die mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer von 22 Katzen mit mediastinalen malignen Lymphomen betragen 262 und 251 Tage. Die höchsten totalen Remissionen wurden ebenfalls bei Tieren mit peripheren, mediastinalen und nasalen malignen Lymphomen erzielt (86 %, 82 %, 75 %). Die kürzeste mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer wurde in dieser Studie jedoch für elf Tiere mit intestinalen malignen Lymphomen beschrieben (191 und 245 Tage).

Wie bereits in der vierten Studie, wiesen auch in der fünften Studie [1076a] fünf Katzen mit gastrointestinalen malignen Lymphomen nach alleiniger Kombinationschemotherapie (L-Asparaginase, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Methotrexat und Prednisolon) die geringste mediane Remissionsdauer von 52 Tagen auf und 17 Tiere mit mediastinalen und extranodalen malignen Lymphomen eine längere mediane Remissionsdauer von 522 und 264 Tagen. Da Katzen mit mediastinalen und extranodalen malignen Lymphomen in drei anderen Studien jedoch eine schlechtere Prognose aufwiesen [522, 1146, 1187], vermuteten Simon und Kollegen (2008a) einen Zusammenhang mit dem FeLV-Status der Tiere, da vor allem Katzen mit mediastinalen malignen Lymphomen, die FeLV-negativ waren bei Malik et al. (2001) und Teske et al. (2002) eine deutlich längere Überlebenszeit und Remissionsdauer aufwiesen als FeLV-positive Tiere.

In einer weiteren Studie war die nasale Tumorlokalisierung zwar signifikant positiv mit der medianen Überlebenszeit verbunden, nicht aber mit der Remissionsrate [804].

In vier Studien stand die Tumorlokalisierung in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und Remissionsrate [563, 702, 781, 1139b].

Klinisches Substadium

In einer Studie war das klinische Substadium b nachteilig mit der Überlebenszeit verbunden [103].

In einer anderen Studie war das klinische Substadium b zwar ebenfalls nachteilig mit der Überlebenszeit verbunden, nicht aber mit der Remissionsdauer [1191b] (Tabelle 4.6.38.)

Anämie

Die mediane Überlebenszeit von acht Katzen, die zum Diagnosezeitpunkt anämisch waren, war nach Strahlen- und/oder Chemotherapie signifikant kürzer als diejenige von 70 nicht anämischen Tieren (81 versus 268 Tage) [429]. In einer weiteren Studie wiesen anämische Katzen ebenfalls eine kürzere Überlebenszeit nach Strahlentherapie auf [896]. Allerdings er-

folgte diesbezüglich kein statistischer Nachweis. Auch Mooney und Kollegen (1987) vermuteten einen negativen Zusammenhang zwischen einer häufig auftretenden sekundären Anämie von Katzen mit malignen Lymphomen und einer schlechteren Prognose.

Laktatdehydrogenase-Wert (LDH-Wert) und Hepatomegalie

Die mediane Überlebenszeit von 13 Katzen mit einem erhöhten LDH-Wert im Blut vor Beginn der Chemotherapie war signifikant kürzer als diejenige von 20 Tieren mit physiologischem LDH-Wert (33 versus 91 Tage) [413]. In derselben Studie war eine Hepatomegalie zum Diagnosezeitpunkt nachteilig mit der Therapieantwort verbunden. Einzig bei einer von neun Katzen mit Hepatomegalie stellte sich eine totale Remission ein (11 %), während bei 16 von 32 Katzen mit einer physiologisch normal großen Leber eine totale Remission eintrat (50 %).

Klinisches Tumorstadium

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in sechs von zehn ausgewerteten Studien nachgewiesen (6/10), dass ein höheres klinisches Tumorstadium in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate stand [702, 781, 959a, 1076a, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.38).

In vier Studien dagegen war ein höheres klinisches Tumorstadium nachteilig mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate verbunden [103, 522, 803, 804].

FeLV- und FIV-Status

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in vier von sieben ausgewerteten Studien nachgewiesen (4/7), dass ein positiver FeLV-Status in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate stand [204a, 429, 702, 959a].

In drei Studien dagegen war ein positiver FeLV-Status nachteilig mit der Überlebenszeit und/oder der Remissionsdauer verbunden [803, 804, 1191b]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.6.39 dargestellt.

In einer weiteren Studie war ein positiver FeLV-Status zwar signifikant nachteilig mit der medianen Überlebenszeit verbunden, nicht aber mit der totalen Remission [598].

In zwei Studien konnte kein prognostischer Zusammenhang zwischen einem positiven FIV-Status und der Überlebenszeit sowie der Remissionsdauer betroffener Katzen nachgewiesen werden [709, 1285].

Histologischer Tumorgrad und Zelltyp

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in drei von fünf ausgewerteten Studien nachgewiesen (3/5), dass der histologische Tumorgrad oder Zelltyp keine negativ-prognostische Rolle hinsichtlich der Überlebenszeit spielte [204a, 429, 896].

In zwei Studien dagegen war der histologische Tumorgrad oder Zelltyp nachteilig mit der Überlebenszeit sowie der Remissionsrate verbunden [597, 859].

In der einen Studie fiel die mediane Überlebenszeit von 145 Katzen mit großzelligen malignen Lymphomen (hoher Malignitätsgrad) signifikant kürzer aus als von 47 Tieren mit kleinzelligen malignen Lymphomen (geringer Malignitätsgrad) (171 versus 633 Tage) [597].

In der anderen Studie zeigten Katzen mit malignen Lymphomen aus kleinen bis mittelgroßen Zellen eine bessere Therapieantwort als Tiere mit großzelligen malignen Lymphomen [859].

In einer weiteren Studie, in der Katzen mit multiplen Myelomen mittels Melphalan und Prednison behandelt wurden, wiesen Tiere aus einer „aggressiven Tumorgruppe“ kürzere mediane Überlebenszeiten auf als Katzen aus einer „weniger aggressiven Tumorgruppe“ (5 Tage versus 387 Tagen) [430].

• **Ein Prognoseindikator, der in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keine prognostische Rolle spielte: Behandlung mit Kortikosteroiden vor Chemotherapie**

Behandlung mit Kortikosteroiden vor Chemotherapie

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden drei Studien ausgewertet, in denen eine Behandlung mit Kortikosteroiden vor Chemotherapie in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, Remissionsdauer und/oder Remissionsrate stand [1076a, 1139b, 1285]. In einer Studie [1139b] wurde dies auch quantitativ dargestellt. Siebenunddreißig Katzen, bei denen eine totale Remission eintrat und die vor Beginn der Chemotherapie mit Kortikosteroiden behandelt wurden, zeigten eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit als 59 Tiere, die keine Kortikosteroide erhalten hatten (239 versus 563 Tage). Eine Behandlung mit Kortikosteroiden vor Chemotherapie beeinflusste die mediane Überlebenszeit ausschließlich bei Tieren mit totaler Remission nachteilig.

4.6.3 Pferd

Quantitativ prognostische Daten über hämatopoetische Neoplasien beim Pferd aus Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren lagen in lediglich sechs verschiedenen Studien vor. Diese bezogen sich hauptsächlich auf die Überlebenszeit von Pferden mit malignen Lymphomen unterschiedlicher Lokalisationen. Beim Pferd wird, ähnlich wie beim Hund, zwischen multizentrischen, mediastinalen, intestinalen und kutanen malignen Lymphomen unterschieden [969]. Die multizentrische Form mit Lymphknotenbeteiligung und Beteiligung der Brust- und Bauchhöhlenorgane tritt dabei am häufigsten auf [765, 927].

Die meisten Pferde mit **multizentrischen malignen Lymphomen** wurden aufgrund ihres schlechten Allgemeinbefindens wenige Wochen bis Monate nach Diagnosestellung euthanasiert [765]. Trotz Glukokortikoidtherapie starben alle sieben Tiere dieser Studie innerhalb von 1-8 Monaten nach Diagnosestellung.

Acht Pferde mit **intestinalen malignen Lymphomen** wiesen eine ähnlich lange Überlebenszeit von 1-6 Monaten auf [926].

In einer weiteren Studie wiesen 19 Pferde mit intestinalen malignen Lymphomen, seit Beginn der ersten klinischen Anzeichen bis hin zur Euthanasie oder ihrem Tod, eine mediane Überlebenszeit von 1,7 Monaten auf [1138]. Von 17 Pferden, die pathologisch untersucht wurden, hatten 79 % Lymphknotenbeteiligung und/oder Tumorzellinfiltrate in anderen Organen.

Neun Pferde mit nicht-intestinalen malignen Lymphomen zeigten dagegen Überlebenszeiten von gerade mal einer Woche bis zu 4 Monaten [927].

Im Gegensatz zu Pferden mit multizentrischen oder intestinalen malignen Lymphomen können Pferde mit **subkutanen malignen Lymphomen** mehrere Monate bis Jahre überleben [926]. Die mediane Überlebenszeit von fünf Pferden mit subkutanen malignen Lymphomen betrug 3,8 Jahre [214]. Dieselben Autoren fassten aus mehreren Studien [236, 372, 387, 469, 585, 651, 1069], bei denen es sich meist um Einzelfallstudien handelte, für Pferde mit subkutanen malignen Lymphomen Überlebenszeiten von 5 Monaten bis 11 Jahren zusammen.

Eine Studie [974] lieferte quantitativ prognostische Daten über sechs Pferde mit **lymphoider Leukämie** von T-Zell-Typ. Betroffen waren vor allem ältere Pferde um die 18 Jahre und es schien eine Prädisposition für männliche Pferde vorzuliegen. Die Überlebenszeiten nach Diagnosestellung waren weit gestreut und reichten von 3 Tagen bis zu 5 Jahren. Drei Pferde, die mit weit fortgeschrittenen Krankheitssymptomen vorgestellt wurden, starben bereits innerhalb einer Woche.

Prognoseindikatoren für Pferde mit hämatopoetischen Neoplasien sind bis heute keine bekannt.

4.7 Mastzelltumor

Zur näheren Ansicht bezüglich quantitativ prognostischer Daten wurden zum Mastzelltumor insgesamt 294 Publikationen ausgewertet. Von diesen bezogen sich über die Hälfte auf den Hund (227), gefolgt von Katze (68), Pferd (11), Rind (6) und Schwein (3). Quantitativ prognostische Daten flossen für den Hund aus 113 Studien und für die Katze aus 16 Studien ins Ergebnis ein. Über Mastzelltumoren bei Pferd, Rind und Schwein liegen keine quantitativ prognostischen Daten von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren vor. Die Publikationen in Fachzeitschriften beschränken sich auf Einzelfallbeschreibungen, die nicht den Auswahlkriterien der hier vorgelegten Arbeit entsprechen.

4.7.1 Hund

Quantitativ prognostische Daten über Mastzelltumoren beim Hund lagen für Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für verschiedene Prognoseindikatoren vor. Quantitativ prognostische Daten über viszerale Mastzelltumoren oder systemische Mastzell-Leukose werden nur kurz beschrieben, da lediglich drei Studien vorlagen, in denen Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren untersucht wurden. Vorwiegend stammten die Daten aus Studien (110) von Hunden mit kutanen Mastzelltumoren unterschiedlicher Lokalisationen, wie Rumpf, Kopf- und Halsbereich, Gliedmaßen bzw. Perineal- oder Inguinalregion. Meist wurden Hunde mit Mastzelltumoren unterschiedlicher anatomischer Lokalisationen, unterschiedlicher histologischer Tumorgrade und klinischen Tumorstadiums in einer einzigen Untersuchungsgruppe zusammengefasst. In der Regel litten die untersuchten Hunde an einem solitären Tumor. Bei multiplen Tumoren wurde derjenige Tumor mit dem höchsten histologischen Tumorgrad ausgewertet. Vorherrschend waren Studien mit Hunden, die an Mastzelltumoren II. Grades litten, welche mit 40-52 % den größten Anteil diagnostizierter Mastzelltumoren ausmachen [2, 899b, 1147].

Die Einteilung in klinische Tumorstadien I-IV erfolgte nach den Angaben der WHO für Mastzelltumoren gemäß Owen (1980). Zur Einteilung kaniner Mastzelltumoren in histologische Tumorgrade lagen drei verschiedene Klassifizierungsschemata von Hottendorf und Nielsen (1967), von Bostock (1973) sowie von Patnaik und Kollegen (1984b) vor. Letzteres wurde am häufigsten angewandt.

Die vorherrschende Therapieform war die weite chirurgische Resektion des Tumors. Eine adjuvante Strahlen- oder Chemotherapie oder eine Kombination aus adjuvanter Strahlen- und

Chemotherapie wurde bei Mastzelltumoren höheren Grades, inkomplett resezierten oder metastasierten Tumoren durchgeführt. Chemotherapeutika, die entweder einzeln oder in Kombination verabreicht wurden, waren Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin, Cyclophosphamid, Chlorambucil oder Lomustin [80, 140, 373, 394, 481, 492, 746, 959b, 966c, 1139c, 1150]. Jüngere Studien befassten sich mit der therapeutischen Wirkung von Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Toceranib/SU11654 [631, 658, 659], Masitinib [420, 421] oder Imatinib [508]. Glukokortikoide wie Prednisolon oder Prednison wurden in Kombination mit Chemotherapeutika neoadjuvant oder palliativ eingesetzt.

4.7.1.1 Viszerale Mastzelltumoren

Die Prognose von Hunden mit viszeralen und systemischen Mastzelltumoren gilt als schlecht bis sehr schlecht [193, 837, 874, 891, 1132, 1180]. Dies äußert sich in sehr kurzen Überlebens- und krankheitsfreien Zeiten von nur wenigen Tagen bis hin zu fünf Monaten [193, 715b, 1132].

Eine mediane Überlebenszeit (MST) von zehn Hunden betrug nach alleiniger Glukokortikoidtherapie nur 16 Tage [1132].

Die Überlebenszeiten dreier Hunde mit viszeralen Mastzelltumoren und Knochenmarkbeteiligung betrugen nach einer Chemotherapie aus Imatinib und Prednison 75, 117 und 159 Tage [715b]. Die krankheitsfreien Zeiten betrugen 75, 78 und 150 Tage. Bei allen drei Tieren stellte sich eine totale Remission ein.

In derselben Studie betrug eine MST von acht Hunden mit vergleichbarem Krankheitsbild nach Chemotherapie aus Lomustin und Prednison gerade mal 43 Tage. Nur ein Hund wies eine partielle Remission auf. Drei Hunde, die ausschließlich mit Prednison behandelt wurden, zeigten keine Besserung.

Eine 1-monatige Überlebensrate von 23 Hunden mit gastrointestinalen Mastzelltumoren betrug nach chirurgischer Resektion 39 % [891].

4.7.1.2 Kutane Mastzelltumoren

Mediane Überlebenszeit (MST)

Die MSTs nach chirurgischer Resektion waren weit gestreut (112 bis > 2092 Tage) und betrugen im Gesamtmedian 603 Tage [135, 140, 339, 350, 1058, 1074, 1077, 1126, 1229] (Tabelle 4.7.1).

Fast alle MSTs nach adjuvanten Therapiemethoden lagen über dem Gesamtmedian der chirurgischen Resektion und mehrfach wurden MSTs über 1000 Tage erreicht [107, 135, 481, 853].

Die MSTs nach adjuvanter Strahlentherapie stiegen im Gesamtmedian auf 910,5 Tage [418, 606, 853, 1180].

Die MSTs nach adjuvanter Chemotherapie fielen im Gesamtmedian auf 526 Tage [135, 500].

Eine MST nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie betrug 1381 Tage [135].

Die MSTs nach alleiniger Chemotherapie waren mit einem Gesamtmedian von 145 Tagen am kürzesten [80, 140, 1139c].

Die MSTs nach Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren betragen im Gesamtmedian 554 Tage [420, 421].

Durchschnittliche Überlebenszeit (meanST)

Die meanSTs nach chirurgischer Resektion waren weit gestreut (255-1199 Tage) und betragen im Gesamtmedian 680,5 Tage [135, 374, 378, 512a, 706, 837, 848, 1074] (Tabelle 4.7.2).

Fast alle meanSTs nach adjuvanten Therapiemethoden lagen über dem Gesamtmedian der chirurgischen Resektion und mehrfach wurden meanSTs über 1000 Tage erreicht [135, 347, 375, 1180].

Die meanSTs nach adjuvanter Strahlentherapie stiegen im Gesamtmedian auf 1403 Tage [418, 606, 853, 1180].

Eine meanST nach adjuvanter Chemotherapie betrug 904 Tage [135].

Eine meanST nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie betrug 1359 Tage [135].

Eine meanST nach alleiniger Chemotherapie war mit 223 Tagen am kürzesten [80].

Beim Vergleich der Gesamtmedianwerte der MSTs und meanSTs überlebten die zweiten 50 % der Tiere nach chirurgischer Resektion und nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie kaum länger als die ersten. Dies war jedoch der Fall nach adjuvanter Strahlentherapie, adjuvanter Chemotherapie und nach alleiniger Chemotherapie (Tabelle 4.7.1, Tabelle 4.7.2).

Mediane krankheitsfreie Zeit (MDFI)

Die MDFIs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 865 Tage [140, 350, 583, 837, 1058, 1066, 1077, 1165a, 1165b] (Tabelle 4.7.3).

Die MDFIs nach adjuvanter Strahlentherapie stiegen im Gesamtmedian auf 981 Tage [152, 418, 606, 853, 1180].

Die MDFIs nach adjuvanter Chemotherapie fielen im Gesamtmedian auf 687,5 Tage [135, 492, 500, 966c, 1150, 1151].

Eine MDFI nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie betrug 1541 Tage [135].

Eine MDFI nach präoperativer Prednisolon-Therapie und anschließender Strahlentherapie betrug 1031 Tage [257].

Die MDFIs nach alleiniger Chemotherapie waren mit einem Gesamtmedian von 80 Tagen am kürzesten [140, 959b, 964b, 1139c].

Eine MDFI nach Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren betrug 118 Tage [420].

Durchschnittliche krankheitsfreie Zeit (meanDFI)

Die meanDFIs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 552,5 Tage [135, 512a, 837, 1165b] (Tabelle 4.7.4).

Die meanDFIs nach adjuvanter Strahlentherapie stiegen im Gesamtmedian auf 1195,5 Tage [418, 1180].

Eine meanDFI nach adjuvanter Chemotherapie stieg auf 1590 Tage [1100a].

Eine meanDFI nach Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren sank auf 173 Tage [421].

Beim Vergleich der Gesamtmedianwerte der MDFIs und meanDFIs blieben die zweiten 50 % der Tiere nach chirurgischer Resektion nicht länger gesund als die ersten. Dies war jedoch der Fall nach adjuvanter Strahlentherapie, adjuvanter Chemotherapie und nach Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (Tabelle 4.7.3, Tabelle 4.7.4).

Die Gesamtmedianwerte der MSTs nach chirurgischer Resektion, adjuvanter Strahlentherapie, adjuvanter Chemotherapie und nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie waren kürzer als die entsprechenden Gesamtmedianwerte der MDFIs (Tabelle 4.7.5). Einzig nach alleiniger Chemotherapie und nach Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren fielen die Gesamtmedianwerte der MSTs länger aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte der

MDFIs. Der Gesamtmedian der meanSTs nach adjuvanter Chemotherapie war ebenfalls kürzer als der entsprechende Gesamtmedian der meanDFIs. Nur nach chirurgischer Resektion und nach adjuvanter Strahlentherapie fielen die Gesamtmedianwerte der meanSTs länger aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte der meanDFIs.

Remissionsrate (RMR)

In den meisten Studien wurde kein Zeitraum angegeben, in dem die Remissionsrate bestimmt wurde.

Die RMRs nach Gabe von Prednison/Prednisolon betragen im Gesamtmedian 40,5 % [745, 959b, 1105, 1140] (Tabelle 4.7.6).

Eine 1- und eine 2-jährige RMR nach adjuvanter Strahlentherapie lagen bei 65 % und 26 % [418].

Die RMRs nach adjuvanter Chemotherapie stiegen im Gesamtmedian auf 66 % [1100a, 1150].

Die RMRs nach alleiniger Chemotherapie waren weit gestreut (12-100 %) und betragen im Gesamtmedian 42 % [140, 373, 394, 468, 583, 715b, 959b, 964b, 966b, 966c, 1139c].

Die RMRs nach Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren betragen im Gesamtmedian ähnliche 48 % [420, 421, 508, 658, 659].

Je eine RMR nach alleiniger Strahlentherapie, nach präoperativer Prednisolon-Therapie und anschließender Strahlentherapie und nach Strahlentherapie mit Hyperthermie stiegen sogar auf 73 %, 89 % und 92 % [240, 257].

Eine RMR nach Immuntherapie sank auf 29 % [468].

• Die Art der Remission dargestellt als totale Remission (CR), partielle Remission (PR), keine Remission (NR), gleichbleibender Krankheitsverlauf (SD) und progressiver Krankheitsverlauf (PD)

Die CRs und PRs nach Gabe von Prednison/Prednisolon betragen im Gesamtmedian 8 % und 32,5 % [745, 959b, 1105, 1140] (Tabelle 4.7.7).

Die CRs und eine PR nach adjuvanter Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei 51,5 % und 13 % [209, 1150].

Die CRs, PRs, NRs, SDs und PDs nach alleiniger Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 11 %, 23,5 %, 36 %, 38 % und 18 % [80, 140, 140, 373, 394, 468, 583, 746, 959b, 964b, 966b, 966c, 1139c].

Die CRs und PRs nach Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren betragen im Gesamtmedian 12,5 % und 16,5 % [420, 421, 659].

Je eine CR und PR nach alleiniger Strahlentherapie, nach präoperativer Prednisolon-Therapie und anschließender Strahlentherapie und nach Strahlentherapie mit Hyperthermie betragen 33 %, 34 %, 77 % und 40 %, 54 % 15 % [240, 257].

Eine CR und PR nach Immuntherapie betragen je 14 % [468].

Rezidivrate (RR) und Metastasierungsrate (MR)

Die Schwierigkeit, bei Mastzelltumoren zwischen Rezidiven, neuen Mastzelltumoren und Metastasen zu unterscheiden, wird anhand verschiedener Definitionen deutlich (siehe Kapitel 4.7.1.2 Kutane Mastzelltumoren: Anmerkung). Entweder wurden beide Raten in einer Rückfallrate (RR+MR) zusammengefasst [1066], die Autoren unterschieden zwischen „lokalen“ und „entfernten (distant, different, de novo) Rezidivraten“ oder die Angaben zur Rezidiv- und Metastasierungsrate wurden nicht näher erläutert [107, 152, 569, 837, 1057, 1105].

Anmerkung

In den verschiedenen Studien lagen verschiedene Definitionen für „lokale“ und „entfernte (distant, different, de novo) Rezidive“ oder Metastasen vor:

- Séguin und Kollegen (2006) bezeichneten unter einem „lokalen Rezidiv“ die Bildung eines neuen Tumors direkt im Bereich oder in direkter Umgebung des ersten Tumors und unter einem „entfernten Rezidiv“ (different), die Bildung eines Tumors an anderer kutaner Lokalisation. Als Metastase wurde die Bildung eines Tumors in den regionären Lymphknoten, der Milz, der Leber oder im Knochenmark bezeichnet.
- Poirier und Kollegen (2006b) definierten ein „lokales Rezidiv“ als die Bildung eines neuen Tumors im Bereich oder in direkter Umgebung des Bestrahlungsfeldes und unter einem „entfernten Rezidiv“ (de novo) die Bildung eines Tumors außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Als Metastase wurde die Bildung eines Tumors in den regionären Lymphknoten verstanden.
- Weisse und Kollegen (2002) bezeichneten unter einem „lokalen Rezidiv“ die Bildung eines Tumors direkt im Bereich oder in direkter Umgebung des ersten Tumors und unter einem „entfernten Rezidiv“ (distant) die Bildung eines Tumors in den regionären Lymphknoten, an anderer kutaner Stelle oder an irgendeiner neuen Lokalisation.
- Jaffe und Kollegen (2000b) bezeichneten jeden Tumor, der innerhalb von ≤ 2 cm um den ersten Tumor auftrat als „lokales Rezidiv“ und alle anderen neu aufgetretenen Mastzelltumoren als Metastasen.

- Fulcher und Kollegen (2006) definierten ähnlich. Hier wurde jeder Tumor, der innerhalb von ≤ 2 cm um den ersten Tumor auftrat als „lokales Rezidiv“ bezeichnet und als „entferntes Rezidiv“ (de novo) ein kutaner Tumor, der > 2 cm um den alten Tumor auftrat. Als Metastase wurde ein neuer nichtkutaner Mastzelltumor verstanden.

- Davies und Kollegen (2004) bezeichneten jeden Tumor, der innerhalb von ≤ 2 cm um das Operationsfeld auftrat als „lokales Rezidiv“ und als „entferntes Rezidiv“ (distant) einen kutanen Tumor > 2 cm um das Operationsfeld. Als Metastase wurde ein Mastzelltumor in den regionären Lymphknoten bezeichnet oder eine systemische Mastozytose.

- Bei LaDue und Kollegen (1998) wurden unter regionären Metastasen regionäre Lymphknotenmetastasen verstanden.

• **Rezidivrate (RR)**

In den meisten Studien wurde kein Zeitraum angegeben, in dem die Rezidive auftraten.

Die RRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion waren weit gestreut (0-63 %) und betragen im Gesamtmedian 33 % [2, 38, 84, 403, 512a, 569, 706, 767, 837, 840, 1057, 1058, 1066, 1074, 1077, 1229] (Tabelle 4.7.8). Die 1-jährigen RRs und eine 2-jährige RR lagen im Gesamtmedian bei nahezu identischen 33,5 % und 30 % [784b, 941b, 942].

Die RRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Strahlentherapie betragen im Gesamtmedian ähnliche 35 % [152, 606, 853, 931b].

Die RRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie fielen im Gesamtmedian auf 18 % [209, 492, 1103b, 1150, 1151].

Eine RR ohne Zeitangabe nach präoperativer Prednisolon-Therapie und anschließender Strahlentherapie betrug ähnliche 17 % [257].

• **„Lokale“ und „entfernte (distant, different, de novo) Rezidivrate“ (RR)**

In keiner Studie wurde ein Zeitraum angegeben, in dem die Rezidive auftraten.

Die „lokalen“ und „entfernten RRs“ ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 11 % und 23 % [318, 350, 512b, 569, 570, 837, 1057, 1058, 1165a, 1229] (Tabelle 4.7.9).

Die „lokalen“ und „entfernten RRs“ ohne Zeitangabe nach adjuvanter Strahlentherapie betragen im Gesamtmedian 14 % und 16 % [152, 606, 931b].

Die „lokalen“ und „entfernten RRs“ ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie betragen im Gesamtmedian 5 % und 25 % [209, 492, 1150].

• Metastasierungsrate (MR)

In nur einer Studie [1048] wurde ein Zeitraum angegeben, in dem die Metastasen auftraten. Die MRs ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betrugen im Gesamtmedian 7,5 % [38, 318, 374, 512b, 837, 848, 1057, 1074, 1165a, 1165b] (Tabelle 4.7.10).

Die MRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Strahlentherapie sanken im Gesamtmedian auf 3,5 % [418, 931b].

Die MRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie stiegen im Gesamtmedian wieder auf 7,5 % [492, 1151].

Eine MR ohne Zeitangabe nach präoperativer Prednisolon-Therapie und anschließender Strahlentherapie stieg auf 14 % [257].

Heilungsrate (DFIR)

Die DFIRs ohne Zeitangaben, die 1-, 2- und 3-jährigen DFIRs nach chirurgischer Resektion und nach adjuvanten Therapiemethoden lagen alle in einem ähnlichen Bereich um die 70-80 % (Tabelle 4.7.11).

Die DFIRs ohne Zeitangabe, die 1- und 2-jährigen DFIRs nach chirurgischer Resektion betrugen im Gesamtmedian 86,5 %, 72 % und 70,5 % [135, 1057, 1165a, 1229].

Die 1-, 2- und 3-jährigen DFIRs nach adjuvanter Strahlentherapie betrugen im Gesamtmedian ähnliche 87,5 %, 77 % und 86 % [7, 347, 931b, 1180].

Eine DFIR ohne Zeitangabe, die 1- und 2-jährigen DFIRs nach adjuvanter Chemotherapie lagen im Gesamtmedian bei ebenfalls ähnlichen 78 %, 82 % und 67 % [135, 209, 492, 1103b, 1150].

Eine 1- und eine 2-jährige DFIR nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie betrugen 81 % und 70 % [135].

Je eine 1-jährige DFIR nach alleiniger Strahlentherapie und nach präoperativer Prednisolon-Therapie und anschließender Strahlentherapie betrugen 60 % und 68 % [9, 257].

Eine DFIR ohne Zeitangabe nach alleiniger Chemotherapie war mit 21 % am kürzesten [80].

Überlebensrate (SR)

Die SRs ohne Zeitangabe, die 1-, 2-, 3- und 5-jährigen SRs nach chirurgischer Resektion betrugen im Gesamtmedian 60 %, 87 %, 84 %, 73 % und 60 % [2, 135, 374, 512a, 837, 841b, 848, 1035, 1066, 1165a, 1165b] (Tabelle 4.7.12).

Eine SR ohne Zeitangabe, die 1-, 2- und 3-jährigen SRs nach adjuvanter Strahlentherapie betragen im Gesamtmedian 43 %, 83 %, 73 % und 97 % [7, 135, 418, 606, 931b, 1180].

Die 1-jährigen SRs und eine 2-jährige SR nach adjuvanter Chemotherapie sanken im Gesamtmedian auf 69,5 % und 50 % [135, 447a].

Eine 1- und eine 2-jährige SR nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie betragen 84 % und 70 % [135].

Eine SR ohne Zeitangabe nach alleiniger Chemotherapie war mit 24 % am kürzesten [322].

Eine 1- und eine 2-jährige SR nach Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren betragen 62 % und 40 % [421].

Todesrate (TR)

In nur wenigen Studien wurde der Zeitraum angegeben, in dem die Todesrate bestimmt wurde. Die TRs von Tieren, die im Verlauf der Studien wegen verschiedenster Todesursachen gestorben waren, lagen bei 19-60 % [38, 374, 481, 512b, 569, 570, 837, 1103b, 1165a, 1165b, 1219]. Von diesen starben etwa 3-36 % der Tiere nicht aufgrund der Tumoren [318, 374, 375, 481, 570, 1035, 1058, 1074, 1103b, 1139c, 1165a, 1165b].

Die TRs ohne Zeitangabe, die 1- und 4-jährigen TRs nach chirurgischer Resektion betragen im Gesamtmedian 25 %, 22 % und 30 % [2, 38, 84, 374, 512b, 569, 570, 706, 837, 840, 841b, 899b, 941b, 942, 1035, 1058, 1165a, 1165b, 1219] (Tabelle 4.7.13).

Die TRs ohne Zeitangabe nach adjuvanter Strahlentherapie stiegen im Gesamtmedian auf 36 % [418, 606, 853].

Eine TR ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie sank auf 16 % [1103b].

Die TRs ohne Zeitangabe nach alleiniger Chemotherapie waren im Gesamtmedian mit 67 % am höchsten [80, 322].

Eine TR ohne Zeitangabe, eine 1- und eine 2-jährige TR nach Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren betragen 9 %, 38 % und 60 % [420, 421].

Prognoseindikatoren

Für Mastzelltumoren beim Hund wurden verschiedene tierart-, tumor- und therapiespezifische Prognoseindikatoren untersucht. Zu einigen Prognoseindikatoren lagen lediglich qualitative Aussagen vor. So waren in mehreren Studien bereits ulzerierte Tumoren und gastrointestinale Krankheitsanzeichen zu Therapiebeginn negativ mit der Überlebenszeit sowie der krankheits-

freien Zeit verbunden [837, 849, 876, 1150]. Hunde, die einen Rückfall erlitten [135, 512a, 512b, 837, 849, 1058, 1066, 1150], an invasiven Mastzelltumoren [84, 512a, 941a, 942, 1165a] und Tumoren höheren klinischen Tumorstadiums [84, 373, 512b, 596, 1140, 1180, 1231] erkrankt waren, wiesen in den meisten Studien ebenfalls schlechtere Überlebenszeiten, krankheitsfreie Zeiten, Remissions-, Rezidiv-, Überlebens- und Todesraten auf. In einzelnen Fällen waren höhere tumoröse Gefäßdichte [941a], Zelldifferenzierung [941b, 942], Wachstumsrate [84, 92] oder höhere Histaminkonzentration im Plasma [505] nachteilig mit der Prognose assoziiert. Hunde der Rasse Boxer neigten zur Bildung neuer Mastzelltumoren [569]. Geschlecht und Gewicht der Tiere spielten meist keine prognostische Rolle [209, 375, 606, 899b, 1139c, 1140], ebenso wenig Ödeme, der Grad der Demarkation, eine nachgewiesene Aneuploidie, eine höhere Survivin-Konzentration oder höhere p53-Werte im Tumorgewebe [32, 378, 512b, 1035, 1048].

Prognoseindikatoren, zu denen quantitativ prognostische Daten vorlagen, waren Alter, Anzahl der Tumoren, Tumorgröße, Tumorlokalisation, Lymphknoten- und Fernmetastasen zu Therapiebeginn, histologischer Tumorgrad, Art der Tumorresektion (komplett/inkomplett), Art der Remission, c-Kit-Mutation, Kit-Expression und Kit-Lokalisation, mitotischer Index sowie Ki-67-, PCNA- und AgNOR-Wert.

- **Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle spielten: histologischer Tumorgrad, Lymphknoten- und Fernmetastasen zu Therapiebeginn, c-Kit-Mutation, Kit-Expression, Kit-Lokalisation, Ki-67- und AgNOR-Wert, mitotischer Index, Art der Remission und Tumorgröße**

Histologischer Tumorgrad

Der histologische Tumorgrad ist der am häufigsten untersuchte Prognoseindikator für Mastzelltumoren beim Hund. Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 27 von 33 ausgewerteten Studien nachgewiesen (27/33), dass ein höherer Tumorgrad nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Überlebens- und/oder Todesrate verbunden war [38, 84, 107, 135, 140, 373, 374, 375, 378, 512a, 512b, 570, 840, 841b, 899b, 941a, 941b, 942, 966c, 1035, 1066, 1074, 1140, 1150, 1151, 1180, 1222]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.7.14 dargestellt. Da sich der histologische Tumorgrad in mehreren Studien auch nach multivariater Analyse als unabhängiger Faktor herauskristallisierte [107, 140, 373, 1066, 1150], darf er sogar als gesicherter Prognosefaktor bezeichnet werden.

In sechs Studien wies ein höherer histologischer Tumorgrad keinen negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv- und/oder Todesrate auf [209, 257, 606, 767, 1103b, 1139c].

Lymphknoten- und Fernmetastasen zu Therapiebeginn

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 14 von 16 ausgewerteten Studien nachgewiesen (14/16), dass Lymphknoten- und Fernmetastasen zu Therapiebeginn nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Remissions-, Überlebens- und Todesrate verbunden waren [32, 80, 135, 373, 375, 481, 500, 606, 658, 841b, 1066, 1150, 1165a, 1180]. In drei Studien [80, 481, 500] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

Sechszwanzig Hunde mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen zu Therapiebeginn hatten eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit von 420 Tagen als zehn Tiere ohne Metastasen, deren mediane Überlebenszeit bis zum Ende der Studie nicht bestimmt werden konnte, da noch mehr als 50 % der Tiere am Leben waren [481].

Zweiundzwanzig Hunde mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen zu Therapiebeginn hatten eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit als 21 Tiere ohne Metastasen (176 und 77 versus 503 und 349 Tage) [500].

Sieben Hunde mit zytologisch nachgewiesenen Milzmetastasen zu Therapiebeginn hatten eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit als zwölf Tiere ohne Metastasen (100 versus 291 Tage) [80]. In derselben Studie hatten drei Hunde mit Metastasen der Leber ebenfalls eine kürzere mediane Überlebenszeit als elf Tiere ohne Metastasen (100 versus 276 Tage).

In zwei Studien standen Metastasen zu Therapiebeginn in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit medianer Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit und Rezidivrate [1058, 1139c].

c-Kit-Mutation, Kit-Expression und Kit-Lokalisation

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 11 von 12 ausgewerteten Studien nachgewiesen (11/12), dass c-Kit-Mutationen, Kit-Expressionen und Kit-Lokalisationen mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs- und/oder Todesrate verbunden waren [268, 374, 941b, 1140, 1165b, 1219, 1220a, 1220b, 1221, 1222, 1281]. In einigen Studien wurde dies auch quantitativ dargestellt.

In einer Studie hatten vier Hunde mit c-Kit-Mutationen im Tumorgewebe eine kürzere mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit als 24 Tiere ohne c-Kit-Mutationen (267 und 195 Tage versus 522 und 330 Tage) [1222]. In einer weiteren Studie wiesen Hunde mit c-Kit-Mutationen höhere Rezidiv- und Todesraten auf als Tiere ohne c-Kit-Mutationen [1220a].

In einer Studie hatten 13 Hunde mit zytoplasmatischem Kit schlechtere „lokale Rezidiv“- und Todesraten als 42 Tiere mit zellmembrannahem Kit (23 % und 39 % versus 2 % und 2 %)

[1219]. In zwei weiteren Studien fielen Remissions-, Rezidiv- und Metastasierungsraten bei Hunden mit zytoplasmatischem Kit ebenfalls schlechter aus als bei Tieren mit zellmembrannahem Kit [1140, 1165b].

In einer anderen Studie wies zellmembrannahes Kit zwar auf eine längere Überlebenszeit hin, aber eine erhöhte c-Kit-Expression stand in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit der Überlebenszeit sowie der Rezidivrate. Auch vorhandene c-Kit-Mutationen führten nicht unbedingt zu einer schlechteren Prognose [374].

In einer weiteren Studie war eine erhöhte c-Kit-Expression zwar nachteilig mit der medianen Überlebenszeit verbunden, nicht aber mit der medianen krankheitsfreien Zeit [941b].

In einer Studie stand eine erhöhte c-Kit-Expression in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit der Prognose [848].

Ki-67- und AgNOR-Wert

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 10 von 11 ausgewerteten Studien nachgewiesen (10/11), dass ein höherer Ki-67- und/oder AgNOR-Wert im Tumorgewebe nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs-, Überlebens- und/oder Todesrate verbunden war [2, 92, 892, 1035, 1058, 1074, 1150, 1165b, 1221, 1222]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.7.15 und Tabelle 4.7.16 dargestellt.

In einer Studie stand ein höherer Ki-67-Wert in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit der Überlebenszeit [848].

Mitotischer Index

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden neun von zehn Studien ausgewertet (9/10), in denen ein höherer mitotischer Index nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs- und/oder Todesrate verbunden war [92, 706, 941a, 942, 994, 1074, 1125, 1165a, 1165b]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.7.17 dargestellt.

In einer Studie stand ein höherer mitotischer Index in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit der medianen Überlebenszeit sowie der krankheitsfreien Zeit [500].

Art der Remission

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden fünf Studien ausgewertet, in denen eine totale oder partielle Remission positiv mit der Überlebenszeit oder krankheitsfreien Zeit verbunden war [240,

373, 959b, 964b, 1150]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.7.18 dargestellt.

Tumorgröße

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in sieben von zehn ausgewerteten Studien nachgewiesen (7/10), dass die Tumorgröße nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit und Rezidivrate verbunden war [92, 373, 378, 418, 606, 837, 1150]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.7.19 dargestellt.

In drei Studien stand die Größe der Tumoren in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit der Überlebenszeit oder der krankheitsfreien Zeit [107, 375, 1066].

In einer weiteren Studie war die Tumorgröße zwar nachteilig mit der medianen krankheitsfreien Zeit verbunden, nicht aber mit der medianen Überlebenszeit [500].

- **Prognoseindikatoren, zu denen etwa gleich viele Studien ausgewertet wurden, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten: Art der Tumoresektion (komplett/inkomplett), Alter und PCNA-Wert**

Art der Tumoresektion (komplett/inkomplett)

Die Schwierigkeit, bei Mastzelltumoren neoplastische Mastzellen von natürlichen Mastzellen deutlich im Gewebe voneinander abzugrenzen, zeigte sich in den unterschiedlichen Aussagen hinsichtlich des prognostischen Einflusses inkomplett resezierter Mastzelltumoren.

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in neun von 17 ausgewerteten Studien nachgewiesen (9/17), dass eine inkomplette Tumoresektion nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs- und/oder Todesrate verbunden war [38, 84, 837, 892, 899b, 1057, 1066, 1165a, 1229]. In zwei Studien [837, 892] wurde dies auch quantitativ dargestellt (Tabelle 4.7.20).

In acht Studien stand eine inkomplette Tumoresektion in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Überlebens- und/oder Todesrate [107, 135, 209, 378, 403, 512a, 767, 840].

Alter

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in sieben von dreizehn ausgewerteten Studien ermittelt (7/13), dass ältere Hunde eine kürzere Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit und/oder Überlebensrate aufwiesen als jüngere Tiere [135, 569, 606, 767, 1035, 1066, 1165a]. In einer Studie [606] wurde dies auch quantitativ dargestellt. Achtundzwanzig Hunde mit einem Alter > 7,5 Jahre

hatten eine kürzere mediane krankheitsfreie Zeit als 28 Hunde mit einem Alter < 7,5 Jahre (450 versus 1860 Tage).

In sechs Studien stand ein höheres Alter in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Remissions-, Überlebens- und/oder Todesrate [107, 209, 375, 899b, 1139c, 1140].

PCNA-Wert

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden gleich viele Studien ausgewertet (jeweils 3), in denen ein hoher PCNA-Wert im Tumorgewebe eine oder keine prognostische Rolle spielte. In drei Studien war ein hoher PCNA-Wert nachteilig mit der Rezidiv- oder Todesrate verbunden [2, 1058, 1074]. Quantitativ prognostische Daten, die dies verdeutlichen, sind in Tabelle 4.7.16 dargestellt.

In ebenfalls drei Studien stand ein höherer PCNA-Wert in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, Rezidiv-, Metastasierungs- oder Todesrate [848, 1035, 1221].

• Prognoseindikatoren, die in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keine prognostische Rolle spielten: Anzahl der Tumoren und Tumorlokalisation

Anzahl der Tumoren

Obwohl man annehmen könnte, dass multiple Tumoren die Prognose negativ beeinflussen würden, wurde für die hier vorgelegte Arbeit in 12 von 16 ausgewerteten Studien (12/16) kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen multiplen Tumoren und Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit oder Rezidivrate nachgewiesen [135, 373, 424, 745, 746, 837, 841b, 1035, 1066, 1139c, 1150, 1180]. In einer Studie [841b] wurde dies auch quantitativ dargestellt. So lag kein signifikanter Unterschied zwischen der 1- und 2-jährigen Überlebensrate von 50 Hunden mit multiplen Tumoren und 145 Hunden mit singulären Mastzelltumoren vor (86 % und 86 % versus 88 % und 83 %). Dasselbe galt für die Todesraten von 16 % und 18 %.

In vier Studien dagegen waren multiple Tumoren nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit oder Rezidivrate verbunden [140, 569, 942, 1165a].

Tumorlokalisation

Entgegen der gängigen Lehrmeinung, dass bestimmte Lokalisationen von Mastzelltumoren wie Kopf, Muskulatur, Nagelbett, Präputial-, Perineal- oder Inguinalregion sowie Lokalisationen an mukokutanen Übergängen mit einer schlechteren Prognose zusammenhängen [392, 690, 697b, 817, 874, 1148, 1180], wurde für die hier vorgelegte Arbeit in 11 von 18 ausgewerteten Stu-

dien (11/18) nachgewiesen, dass die Tumorlokalisierung in keiner negativ-prognostischen Verbindung mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit und Rezidivrate stand [7, 135, 209, 378, 569, 606, 959b, 1058, 1066, 1139c, 1150].

In sieben Studien dagegen korrelierten Überlebenszeit, Metastasierungs- und Überlebensrate mit verschiedenen Tumorlokalisationen [257, 318, 375, 418, 481, 1151, 1180]. In drei Studien [318, 418, 1151] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

In einer Studie fiel die Prognose von 33 Hunden mit konjunktivalen Mastzelltumoren nach alleiniger chirurgischer Resektion, selbst für Tiere mit Tumoren höheren Tumorgades, günstig aus [318]. Neun von zehn Hunden (90 %) mit Mastzelltumoren geringen Malignitätsgrades wiesen eine durchschnittliche Überlebenszeit von 582 Tagen auf. Dreizehn von 18 Hunden (72 %) mit Mastzelltumoren mittleren Malignitätsgrades wiesen eine durchschnittliche Überlebenszeit von 669 Tagen auf und vier von fünf Hunden (80 %) mit Mastzelltumoren hohen Malignitätsgrades wiesen eine durchschnittliche Überlebenszeit von 750 Tagen auf.

In einer anderen Studie wiesen Hunde mit Mastzelltumoren der Ohrmuschel, der Präputial- oder Perinealregion eine längere mediane krankheitsfreie Zeit auf als Hunde mit Tumoren anderer Lokalisationen wie dem Rumpf (831 versus 432 Tage) [418].

In einer weiteren Studie wurde zwischen medianer Überlebenszeit, medianer krankheitsfreien Zeit, Heilungsrate und Überlebensrate von Hunden mit kutanen oder mukokutanen Mastzelltumoren nach chirurgischer Resektion mit adjuvanter Chemotherapie, bei einigen noch ergänzt durch adjuvante Strahlentherapie, unterschieden [1151]. Während mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit von elf Hunden mit mukokutanen Mastzelltumoren 326 und 222 Tage betragen, konnten dieselben Daten von 50 Hunden mit kutanen Mastzelltumoren nicht ermittelt werden, da noch mehr als 50 % der Tiere nach Studienbeginn am Leben waren. Die 1-, 2- und 3-jährigen Heilungs- und Überlebensraten fielen bei elf Hunden mit mukokutanen Tumoren ebenfalls geringer aus als bei 50 Hunden mit kutanen Tumoren (25 %, 25 %, 25 % und 44 %, 30 %, 30 % versus 74 %, 64 %, 60 % und 83 %, 75 %, 71 %).

4.7.2 Katze

Mastzelltumoren wurden für die Katze zwar beschrieben, doch quantitativ prognostische Daten lagen in nur 16 Studien für Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate sowie für einige Prognoseindikatoren vor. Um die Anzahl der quantitativ prognostischen Daten über Mastzelltumoren der Katze zu erhöhen, wurden auch Daten von Studien aufgenommen mit Untersuchungsgruppen aus mindestens fünf Tieren. Die Daten stammten vorwiegend von Katzen mit kutanen Mastzelltumoren, seltener von Tieren mit viszeralen Mastzelltumoren oder systemischer Mastzell-Leukose (Tabelle 4.7.21). In vier Studien litten einige oder alle der untersuchten Tiere an multiplen Tumoren [128, 799, 1021, 1181a].

Die Einteilung feliner Mastzelltumoren in klinische Tumorstadien I-IV erfolgte nach den Angaben der WHO gemäß Owen (1980). Die Einteilung in histologische Tumorgrade spielte prognostisch eine untergeordnete Rolle und wurde nur in wenigen Studien durchgeführt [128, 525, 639, 799].

Die gängigste Therapieform war die weite chirurgische Resektion. In je einer Studie wurden einzelne Tiere auch bestrahlt [1181a] oder chemotherapeutisch [964a] behandelt.

Mediane und durchschnittliche Überlebenszeit (MST, meanST)

Die MSTs von Katzen mit viszeralen Mastzelltumoren betragen nach chirurgischer Resektion 132 und 570 Tage, im Gesamtmedian 351 Tage [389, 649].

In drei Studien wurden für Katzen mit viszeralen Mastzelltumoren oder systemischer Mastzell-Leukose wesentlich kürzere Überlebenszeiträume von 4-30 Tagen, 1-80 Tagen und < 60 Tagen angegeben [25, 422, 650].

Eine MST von 23 Katzen mit periokulären Mastzelltumoren stieg nach chirurgischer Resektion auf 945 Tage [801].

Eine MST und meanST von 35 Katzen mit kutanen Mastzelltumoren stiegen nach Strahlentherapie auf 1075 und 1223 Tage [1181a].

Mediane krankheitsfreie Zeit (MDFI) und Remissionsrate (RMR)

Eine MDFI von acht Katzen mit periokulären Mastzelltumoren betrug nach chirurgischer Resektion 1076 Tage [847].

Eine MDFI von 38 Katzen mit kutanen und viszeralen Mastzelltumoren lag nach Chemotherapie, trotz einer RMR von 50 %, bei 168 Tagen [964a].

Rezidivrate (RR) und Metastasierungsrate (MR)

Die 1-jährigen RRs und eine 2-jährige RR von Katzen mit kutanen Mastzelltumoren betragen nach chirurgischer Resektion 16 % und 19 %, im Gesamtmedian 17,5 % [799, 1244] und 19 % [799].

Eine 1,2-jährige RR von Katzen mit periokulären Mastzelltumoren sank nach chirurgischer Resektion auf 4 % [801].

Wurden die Rezidiv- und Metastasierungsraten in einer Rückfallrate (RR+MR) zusammengefasst, betragen die RR+MRs ohne Zeitangabe für Katzen mit kutanen Mastzelltumoren nach chirurgischer Resektion 21 % und 36 %, im Gesamtmedian 28,5 % [128, 525].

Eine RR+MR ohne Zeitangabe bei 35 Katzen mit kutanen Mastzelltumoren nach Strahlentherapie sank auf 3 % [1181a].

Eine MR ohne Zeitangabe bei 30 Katzen mit kutanen Mastzelltumoren betrug nach chirurgischer Resektion ebenfalls 3 % [639].

Heilungsrate (DFIR)

Eine DFIR ohne Zeitangabe bei 14 Katzen mit kutanen Mastzelltumoren betrug nach chirurgischer Resektion 79 % [525].

Eine DFIR ohne Zeitangabe bei 23 Katzen mit periokulären Mastzelltumoren stieg nach chirurgischer Resektion auf 96 % [801].

Eine DFIR ohne Zeitangabe bei Katzen mit kutanen Mastzelltumoren stieg nach Strahlentherapie auf 98 % [1181a].

Überlebensrate (SR)

Je eine 3-jährige SR und eine SR ohne Zeitangabe bei Katzen mit kutanen Mastzelltumoren betragen nach chirurgischer Resektion und nach Strahlentherapie 100 % [799, 1181a].

Todesrate (TR)

Die TRs ohne Zeitangabe bei Katzen mit kutanen und zum Teil mit viszeralen Mastzelltumoren betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 29 % [128, 650, 1021].

Eine 1-jährige TR von Katzen mit kutanen Mastzelltumoren sank nach chirurgischer Resektion auf 7 % [1244].

Eine 1,2-jährige TR von Katzen mit periokulären Mastzelltumoren sank nach chirurgischer Resektion auf 4 % [801].

Prognoseindikatoren

Über Prognoseindikatoren für Mastzelltumoren der Katze ist bis heute nur wenig bekannt und zu einigen Prognoseindikatoren lagen lediglich qualitative Aussagen vor. In einer Studie war ein höhere Ki-67-Werte nachteilig mit der Prognose verbunden [1021]. In einer anderen spielten Rasse, Alter und Geschlecht keine prognostische Rolle [799]. Weitere Studien konnten keine Verbindung zwischen einer inkompletten Tumorresektion kutaner Mastzelltumoren und der Prognose nachweisen [128, 650, 799, 801].

Prognoseindikatoren, zu denen quantitativ prognostische Daten vorlagen, waren Anzahl der Tumoren, klinisches Tumorstadium, histologischer Tumorgrad, Wachstumsmuster im Tumorgewebe und mitotischer Index (mitotische Aktivität).

- **Ein Prognoseindikator, der in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle spielte: mitotischer Index (mitotische Aktivität)**

Mitotischer Index (mitotische Aktivität)

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden drei Studien ausgewertet, in denen ein höherer mitotischer Index nachteilig mit der Rezidiv- sowie der Überlebensrate verbunden war [525, 639, 1021]. In zwei Studie [525, 639] wurde dies auch quantitativ dargestellt.

In der einen hatten Hunde, deren sieben Tumoren eine hohe mitotische Aktivität (≥ 4 Mitosen/10 hpf) aufwiesen, eine höhere Rezidivrate als Hunde, deren 23 Tumoren eine niedrige mitotische Aktivität (0-3 Mitosen/10 hpf) zeigten (71 % versus 35 %) [639].

In der anderen verhielten sich pleomorphe kutane Mastzelltumoren, für die ein aggressives malignes Verhalten beschrieben wurde [1021, 1244], in 13 von 14 Fällen gutartig. Dabei stellte sich heraus, dass die Mitoseraten dieser Mastzelltumoren mit < 1 Mitose/10 hpf sehr gering waren [525].

- **Prognoseindikatoren, zu denen etwa gleich viele Studien ausgewertet wurden, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten oder zu denen nur eine einzige Studie vorlag: Anzahl der Tumoren, Wachstumsmuster und klinisches Tumorstadium**

Anzahl der Tumoren

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden gleich viele Studien ausgewertet (jeweils 2), in denen das Vorhandensein von multiplen kutanen Mastzelltumoren entweder nachteilig oder gar nicht mit der Prognose verbunden war.

In zwei Studien hingen multiple Mastzelltumoren negativ-prognostisch mit der Überlebenszeit sowie der Überlebensrate zusammen [650, 1021]. In einer Studie [650] wurde dies auch

quantitativ dargestellt. 19 Katzen mit je einem Mastzelltumor wiesen eine signifikant längere mediane Überlebenszeit auf als sechs Tiere mit multiplen Tumoren (375 Tage). Für die 19 Katzen mit je einem Tumor konnte keine mediane Überlebenszeit ermittelt werden, da noch mehr als 50 % der Tiere nach Studienende am Leben waren.

In ebenfalls zwei Studien wiesen multiple Mastzelltumoren keinen negativ-prognostischen Zusammenhang mit Rezidiv-, Heilungs- und Überlebensrate auf. In beiden Studien wurde dies auch quantitativ dargestellt.

In der einen Studie unterschieden sich die Rezidiv- und Heilungsraten von sechs Katzen mit multiplen Tumoren nicht signifikant von denjenigen von acht Tieren mit je einem Mastzelltumor (33 %, 67 % versus 38 %, 63 %) [128].

In der anderen Studie betrug die Rezidivrate von insgesamt 16 Katzen mit zum Teil multiplen Tumoren nur 13 % und die > 3-jährige Überlebensrate lag bei 100 % [799].

Wachstumsmuster

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde eine Studie ausgewertet, in der zwischen einem kompakten und einem diffusen Wachstumsmuster unterschieden wurde [488]. Letzteres korrelierte negativ mit der Rezidivrate. So fiel die Rezidivrate von 17 Katzen mit diffusem Wachstumsmuster signifikant höher aus als diejenige von 15 Katzen mit kompaktem Wachstumsmuster (71 % versus 33 %).

In einer anderen Studie spielte das Wachstumsmuster keine prognostische Rolle [639].

Klinisches Tumorstadium

Für die hier vorgelegte Arbeit wurde eine Studie ausgewertet, in der ein höheres klinisches Tumorstadium nachteilig mit der Überlebenszeit verbunden war [650]. Die mediane Überlebenszeit nach chirurgischer Resektion kutaner oder viszeraler Mastzelltumoren von zehn Katzen mit Tumoren VI. Stadiums war signifikant kürzer als diejenige von acht Katzen mit Tumoren III. Stadiums (284 versus 582 Tage). Die mediane Überlebenszeit von 23 Katzen mit Tumoren I. und II. Stadiums konnte nicht ermittelt werden, da noch > 50 % der Tiere nach Studienende am Leben waren.

- **Ein Prognoseindikator, der in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keine prognostische Rolle spielte: histologischer Tumorgrad**

Histologischer Tumorgrad

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden drei Studien ausgewertet, in denen ein höherer histologischer Tumorgrad in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit und Rezidivrate stand [128, 525, 799].

In einer weiteren Studie [639] konnte lediglich eine geringe prognostische Relevanz nachgewiesen werden. So betrug die Rezidiv- und Metastasierungsraten von 30 Katzen nach chirurgischer Resektion kutaner Mastzelltumoren I., II. und III. Grades 40 %, 31 % und 71 %.

5. Diskussion

In dieser Literaturstudie wurden sieben maligne Tumorarten von Hund, Katze, Pferd, Rind und Schwein auf ihre quantitativ prognostischen Daten hin untersucht. Diese wurden quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien zugeordnet und in Abhängigkeit der angewandten Therapiemethoden dargestellt. Insgesamt liegen der hier vorgelegten Arbeit mehrere 10.000 Publikationen zugrunde, von denen 2613 zur näheren Ansicht selektiert wurden und 1285 zitiert werden. Retrospektive und prospektive Studien sind dabei vorherrschend. Zu keiner der hier beschriebenen Tumorarten wurde je eine Auswertung quantitativ prognostischer Daten dieser Größenordnung durchgeführt.

5.1 Allgemeine Anmerkung zu den ausgewerteten Daten

Der Vergleich von Studien ist in mehrerlei Hinsicht problematisch. Jede Studie unterliegt einer anderen Versuchsanordnung, die sich in der Anzahl und dem Krankheitsstatus der Versuchstiere, der durchgeführten Therapie, der Studiendauer sowie der statistischen Auswertungsmethode und Darstellung stark von anderen Studien unterscheiden kann. Beim Zusammentragen und Auswerten der quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit fiel auf, dass zahlreiche Daten erhoben, aber nicht einheitlich oder hinreichend detailliert dargestellt wurden. Dadurch verkomplizierte sich der Datenvergleich zusätzlich. Durch eine einheitliche Darstellung hätte dies vermieden werden können. Im Nachfolgenden wird auf die wichtigsten Aspekte der unterschiedlichen Darstellung aufmerksam gemacht. Es handelt sich im Einzelnen vermeintlich oft um „Kleinigkeiten“, welche bei dieser großen Datenmenge allerdings häufig auftreten, sich akkumulieren und die weitere statistische Auswertung erheblich erschweren können.

Ein Unterschied zwischen den quantitativ prognostischen Daten hängt mit dem gewählten Startpunkt der Studien zusammen. In den meisten Studien erfolgte die Datenerhebung ab Therapiebeginn. In wenigen Studien wurde der Diagnosezeitpunkt als Ausgangspunkt gewählt. Dadurch verlängerte sich die Überlebenszeit, die krankheitsfreie Zeit oder die Remissionsdauer um wenige Tage bis hin zu mehreren Wochen. Durch Einigung auf einen einheitlichen Startpunkt der Studien könnte dieser Unterschied leicht vermieden werden.

Vermutlich aus Unachtsamkeit wurde bei einigen Studien nicht angegeben, ob es sich bei der ermittelten Überlebenszeit, der krankheitsfreien Zeit oder der Remissionsdauer um einen Mittelwert oder Median handelt. Dadurch sind die erhobenen Werte für einen direkten Vergleich

unbrauchbar. Dies betrifft vor allem ältere Studien, obwohl neuere Studien nicht davon ausgenommen sind.

Unklarheiten traten in Studien auf, in denen Tiere mehrere Tumoren aufwiesen und sich die quantitativ prognostischen Daten einmal auf die Anzahl der Tumoren und dann wieder auf die Anzahl der Untersuchungstiere bezogen. Gerade in solchen Studien ist es wichtig, genau anzugeben, auf welche Ausgangsgruppe (Tumoren oder Tiere) sich die erhobenen Daten beziehen.

Eine mangelhafte Darstellung, die in fast allen Studien beobachtet werden konnte und sich besonders auf Remissions-, Rezidiv- und Metastasierungsraten, aber auch auf Heilungs-, Überlebens- und Todesraten bezog, war eine fehlende Aussage darüber, in welchem Zeitraum die jeweiligen Raten erhoben wurden. Da die meisten Studien eine Studiendauer von 1-2 Jahren aufwiesen, kann man davon ausgehen, dass sich die Raten auf diesen Zeitraum beziehen sollten. In einigen Fällen betrug die Studiendauer allerdings auch fünf Jahre. Noch schwerer interpretierbar waren Raten retrospektiver Studien, die sich aus den Daten einzelner Fälle über mehrere Jahre hinweg (5-10 Jahre) zusammensetzten. So wurden für die hier vorgelegte Arbeit zwar zahlreiche quantitativ prognostische Daten zu den verschiedensten Raten zusammengetragen und als Rate ohne Zeitangabe kenntlich gemacht, für einen direkten Vergleich sind sie jedoch ungeeignet und lassen lediglich vermuten, in welchem Bereich sich die Raten innerhalb von 1-5 Jahren bewegen könnten. Wenngleich diese Raten korrekt erhoben wurden, sind sie aufgrund dieser weit verbreiteten Nachlässigkeit statistisch unbrauchbar.

Da in vielen Studien die Raten nur in Textform beschrieben wurden, diese Daten aber nicht verworfen werden sollten, wurden sie anhand der aufgeführten Informationen über betroffene Tiere in Bezug auf die gesamte Untersuchungsgruppe selbst errechnet. Trat z. B. bei fünf von zehn Tieren ein Rezidiv auf, so wurde eine Rezidivrate von 50 % angenommen. Trotz größter Sorgfalt erhöht sich dadurch das Fehlerpotential, besonders, wenn eine falsche Ausgangsgruppe herangezogen wird. So können sich Daten verändern und falsch vermittelt werden, die ordnungsgemäß erhoben wurden, nur weil ihre Aufbereitung nicht eindeutig genug erfolgte. Des Weiteren wurde beim Berechnen der Raten nicht berücksichtigt, inwieweit die Daten zensiert oder gestutzt waren. Zum einen fehlten in den meisten Studien die hierfür notwendigen Angaben. Zum anderen wurde in vielen anderen Studien, die zum Vergleich herangezogen werden sollten, ebenfalls nicht berücksichtigt, dass die Daten zensiert oder gestutzt waren. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass durch dieses Vorgehen sämtliche Raten tendenziell unterschätzt werden. Um diese kritischen Punkte zu vermeiden, wäre die Angabe jeglicher in

einer Studie erwähnten Rate in Prozent wünschenswert, mit dazugehöriger Angabe des Zeitraumes, der Tieranzahl und vorhandener Zensierung.

Der unterschiedliche Umgang mit gestutzten oder zensierten Daten zeigte sich am deutlichsten anhand der Todesrate und der Remissionsdauer. Häufig lagen zur Todesrate drei unterschiedliche Angaben vor, die sich auf die gesamte Untersuchungsgruppe bezogen. Dabei wurde unterschieden, ob die Tiere aufgrund des Tumors oder aufgrund einer anderen Ursache verstorben waren. Mitunter wurden beide Angaben in einer gemeinsamen Todesrate zusammengefasst. Seltener wurde die tumorbedingte Todesrate aus einer verkleinerten Gruppe von Tieren ermittelt. Das heißt, die Ausgangsgruppe zur Berechnung der Todesrate wurde um diejenige Anzahl von Tieren verkleinert (gestutzt), die nicht aufgrund des Tumors verstorben war. Dies führt jedoch zu einem Informationsverlust der gestrichen Daten. Ähnlich verhielt es sich bei Studien, in denen eine Remissionsdauer genannt wurde. Meist bezog sich diese ausschließlich auf diejenigen Tiere, bei denen auch tatsächlich eine Remission eingetreten war. In selteneren Fällen bezog sich die Remissionsdauer auf die gesamte Untersuchungsgruppe, unter Berücksichtigung zensierter Beobachtungen von Tieren, bei denen keine Remission eingetreten war, oder von Tieren mit gleichbleibendem und progressivem Krankheitsverlauf. In einigen Studien wurde keine Angabe zur Gruppengröße gemacht.

Gerade in älteren Studien wurde nicht immer eindeutig angegeben, ob die Prognoseindikatoren nur durch uni- oder auch per multivariater Analyse ermittelt wurden. Dies wäre jedoch wichtig, um sie mit anderen Studienergebnissen vergleichen und um ihre statistische Aussagekraft besser einschätzen zu können. Mangels dieser Angaben handelt es sich in der hier vorgelegten Arbeit um einen Überblick der Prognoseindikatoren, die bis heute, zu den hier untersuchten Tumorarten, erforscht wurden. Dieser Überblick beschreibt die Häufigkeit ihrer positiv- oder negativ-prognostischen Bedeutung, ohne jedoch näher auf die jeweilige Art ihrer Erhebung einzugehen. Die hier zusammengetragenen Prognoseindikatoren sind statistisch gesehen nicht so aussagekräftig, da sowohl uni- als auch multivariat ermittelte Prognoseindikatoren miteinander vermischt wurden, obwohl Letzteren als unabhängige Indikatoren prinzipiell die größere prognostische Bedeutung zukommen sollte. Ein weiterer Aspekt, der aufgrund der geringen Datenmenge bei der Ausarbeitung der Prognoseindikatoren keine Berücksichtigung fand, ist die Therapiemethode, für die der jeweilige Prognoseindikator ermittelt wurde. So kann ein Prognoseindikator für die jeweilige Tier- und Tumorart unter Umständen nur in Kombination mit einer bestimmten Therapiemethode nachgewiesen werden. Um dies näher zu beleuchten, sind allerdings weitere Studien notwendig.

Um die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien zu erhöhen, wäre es wünschenswert, eine einheitliche Erhebung und Darstellung der quantitativ prognostischen Daten zu etablieren. Für die hier vorgelegte Arbeit wurden die häufigsten quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien der ausgewerteten Fachliteratur und die Art ihrer Darstellung zusammengetragen. Daraufhin wurde ein Schema entwickelt, mit dem die quantitativ prognostischen Daten der hier untersuchten Tumorarten, trotz ihrer Unterschiede (Tumorlokalisation, Therapiemethode, Angabe in Median oder Durchschnitt, Zeitangabe von Raten), in einheitlicher tabellarischer Form dargestellt werden konnten, ohne Daten zu vernachlässigen. Diese Art der Darstellung lässt sich aber nicht nur auf die hier bearbeiteten Tumorarten, sondern auf jede andere Tumortart anwenden und könnte somit für eine detaillierte und transparente Darstellung der Ergebnisse zukünftiger Studien hilfreich sein.

Die für die hier vorgelegte Arbeit gesichteten und ausgewerteten Studien wurden bei der Bildung des Gesamtmedianwertes alle gleich gewichtet. Zwischen Studien größerer und kleinerer Untersuchungsgruppen wurde somit nicht unterschieden, obwohl aus statistischer Sicht eine Gewichtung sinnvoll erscheint. Der Hauptgrund hierfür liegt darin, dass die Gruppengröße, aus welcher die Daten erhoben wurden (s.o.), aus den Studien vielfach nicht eindeutig hervorging. Ein weiterer Grund, der gegen eine Gewichtung spricht, liegt in der begrenzten Vergleichbarkeit der Studien, die einer Therapiemethode zugeordnet wurden. So unterscheiden sich beispielweise die Untersuchungsgruppen in ihrem klinischen Tumorstadium, dem histologischen Tumorgrad, der Tumorlokalisation, der Anzahl der Tumoren und der Durchführung der Therapie (z. B. Anzahl, Art und Dosis der Chemotherapeutika, Therapiedauer und Anzahl der Therapiezyklen). Bei einer Gewichtung mit der Tieranzahl würden diese sich auf die Prognose auswirkenden Faktoren mit gewichtet, was jedoch unerwünscht ist. Beispielsweise würde eine Studie, in der Tiere aufgrund eines höheren klinischen Tumorstadiums eine schlechtere Ausgangsprognose und somit eine schlechtere Therapieantwort haben, aufgrund einer größeren Tieranzahl stärker gewichtet als eine Studie mit Tieren geringeren klinischen Tumorstadiums und besserer Ausgangsprognose mit weniger Tieren.

In der hier vorgelegten Arbeit wurden viele retrospektive Studien berücksichtigt. Sie werden häufig durchgeführt, da in einem überschaubaren Zeitrahmen nicht genügend Untersuchungstiere zu einer bestimmten Tumorart und Therapiemethode zur Verfügung stehen. Dies ist problematisch, da so die Ergebnisse an statistischer Aussagekraft einbüßen. Dieser Umstand wurde bereits mehrfach von anderen Autoren bedauert und auch kritisiert [209, 418, 1046, 1231]. Gerade in diesen Studien werden quantitativ prognostische Daten von zahlreichen Tieren

meist über einen sehr großen Zeitraum hinweg (5-10 Jahre) zusammengefasst, doch die ermittelten Raten nur selten auf einen bestimmten Zeitraum wie ein oder zwei Jahre bezogen.

Leider wurde in Studien, in denen sich eine Therapiemethode als unwirksam herausstellte oder in denen die Ergebnisse nicht zufriedenstellend waren, häufig gar keine quantitativ prognostischen Daten mehr genannt. Diese Studien wurden in der Literaturrecherche nicht weiter berücksichtigt und flossen auch nicht in die Auswertung mit ein. Aus diesem Grund ist es möglich, dass einige Studien mit guten Einzelergebnissen auffielen, durch die Auswahl jedoch unterging, dass sich diese Therapiemethode in mehreren anderen Studien gar nicht bewährt hatte. Bei Therapiemethoden mit uneinheitlichen Therapieerfolgen führt dies gegebenenfalls zu einer zu positiven Einschätzung der selektierten Daten.

Was bei der Diskussion um Tumorprognosen in Abhängigkeit bestimmter Therapiemethoden beim Tier nicht vergessen werden sollte, ist die Tatsache, dass bis heute zur Strahlen- und Chemotherapie der meisten Tumorarten keine standardisierten Therapieprotokolle vorliegen und nur wenige Kliniken spezifischere Therapiemethoden anbieten. Beides erschwert eine adäquate Aufklärung des Patientenbesitzers und somit die Etablierung neuer und adjuvanter Therapiemethoden. Aus diesem Grund ist die alleinige chirurgische Resektion nach Tumordiagnose, außer bei inoperablen Tumoren und malignen Lymphomen, immer noch die gängigste Therapiemethode in der tierärztlichen Praxis, obwohl hiermit nicht immer die besten Resultate erzielt werden. Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit liefern zahlreiche Beispiele für andere Therapiemethoden, mit denen bessere Resultate erreicht wurden sowie gute Ergebnisse nach palliativer Therapie: orale Plattenepithelkarzinome Hund: palliative Strahlen- oder Chemotherapie, photodynamische Therapie; kutane Plattenepithelkarzinome Katze: Strahlentherapie, photodynamische Therapie; orale Plattenepithelkarzinome Katze: adjuvante Strahlentherapie, palliative Strahlentherapie in Kombination mit Hyperthermie oder Chemotherapie; Plattenepithelkarzinom Rind: IL-2-Immuntherapie; Fibrosarkom Hund: palliative und adjuvante Strahlentherapie; Osteosarkome Hund: adjuvante Chemotherapie, palliative Strahlentherapie; Mastzelltumoren II. und III. Tumorgades Hund: adjuvante Strahlentherapie, palliative Kombinationschemotherapie; Mastzelltumor Katze: palliative Strahlentherapie. Dabei sollte jedoch nicht vergessen werden, dass der größte Anteil der Tiere, trotz zahlreicher Therapieangebote, immer noch nicht dauerhaft geheilt werden kann. Aus diesem Grund zielen die meisten Therapiemethoden nicht wie beim Menschen auf eine Heilung ab, sondern auf eine Verlängerung des Tierlebens unter der Prämisse, dass jeglicher therapeutische Einsatz zu einer Verbesserung des Wohlbefindens und der Lebensqualität führt, indem krankheitsbedingte Beschwerden gelindert und das Fortschreiten der Erkrankung eingedämmt werden. Zusätzlich sollte bedacht werden, dass der Therapieerfolg, vor allem bei

Nutztieren, in einem angemessenen Verhältnis zum therapeutischen Aufwand und den Kosten steht, da die meisten Patientenbesitzer für die gesamten Therapiekosten aufkommen müssen. So ist beispielsweise nicht jeder Patientenbesitzer gewillt oder in der Lage, 3000 - 5000 € für eine langwierige Lymphomtherapie seines erkrankten Hundes aufzubringen. Dies gilt vor allem dann, wenn es sich um ältere Tiere handelt und der Therapieerfolg fraglich bleibt. Aus Kostengründen lehnen Patientenbesitzer häufig schon eine präoperative Tumorbiopsie oder eine postoperative histologische Untersuchung des Tumors ab. Zwar trifft der Patientenbesitzer die letzte Entscheidung, diese wird jedoch maßgeblich vom Rat des behandelnden Tierarztes abhängig sein. Um dieser Verantwortung gerecht zu werden, ist eine umfassende Beratung auf der Basis ordnungsgemäß erhobener und übersichtlich dargestellter quantitativ prognostischer Daten unerlässlich.

Ein weiterer Aspekt, welcher bei der Beurteilung von Tumorprognosen mit einbezogen werden sollte, ist die Tatsache, dass sich eine Tumorthherapie nicht nur positiv auf den Gesundheitszustand des Patienten auswirken kann, sondern auch negativ. Dies wirft die Frage auf, ob die Durchführung einer Tumorthherapie immer besser ist als ihre Unterlassung. In der Regel handelt es sich bei den Tumorpatienten um ältere Tiere, die teilweise bereits an anderen Grunderkrankungen wie Herz- oder Niereninsuffizienz leiden. Ist es unter diesen Umständen noch zu vertreten, sie den zusätzlichen Strapazen einer chirurgischen Resektion und/oder adjuvanten Tumorthherapie auszusetzen? Oder ist es besser, den Tumor, sofern er keine Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellt, zunächst weiter zu beobachten? Tut man den Tieren mit einer chirurgischen Resektion, Chemo- oder Strahlentherapie tatsächlich einen Gefallen? Wo sind die Grenzen, wo sollte man die Grenzen setzen?

Zwar steht in der Tumorthherapie beim Tier, im Gegensatz zum Menschen, nicht die Heilung, sondern die Verlängerung des Lebens unter Beibehaltung der Lebensqualität im Vordergrund, aber gerade bei adjuvanter Tumorthherapie bleiben, trotz geringerer Dosierung als in der Humanmedizin, gastrointestinale, hämatologische, dermatologische, kardiale oder auch nephrotoxische Nebenwirkungen nicht ganz aus. Diese Nebenwirkungen sind bei einigen Tieren sogar so stark, dass die Therapie entweder abgebrochen werden muss oder noch schlimmer, die Tiere nicht aufgrund des Tumors, sondern aufgrund der Therapie-Nebenwirkungen sterben bzw. euthanasiert werden. Ist aufgrund der Tumorlokalisation keine radikale chirurgische Resektion möglich oder handelt es sich um eine bereits fortgeschrittene Tumorerkrankung, kann mittels einer chirurgischen oder adjuvanten Therapiemethode keine oder nur eine kurzzeitige Verbesserung des Gesundheitszustandes erzielt werden. Enttäuschend ist auch, wenn unthera-

pierte Tiere ebenso lange wie oder länger als therapierte Tiere überleben. In der hier vorgelegten Arbeit wurde dies für Hunde mit akuter lymphoblastischer oder chronischer lymphatischer Leukämie nach Chemotherapie beschrieben [170, 733]. Fälle, bei denen das Tumorwachstum durch eine gut gemeinte Therapie erst richtig in Gang gesetzt wird, stellen eine Tumorthherapie erst recht in Frage. So kann es durch chirurgische Resektion eines Primärtumors zur Aktivierung etwaiger Metastasen kommen, wie in der hier vorgelegten Arbeit für maligne Melanomen beim Pferd erläutert [454, 1005, 1161]. Vergleichbares wurde auch nach chirurgischer Resektion von Sarkomen, Kolonkarzinomen oder Mammatumoren bei Tier und Mensch beobachtet [223, 224, 555, 560, 906, 1039]. Ebenfalls keine Verbesserung des Gesundheitszustandes, sondern ein progressives Fortschreiten der Tumorerkrankung wurde für Hunde und Katzen mit malignen Lymphomen sowie Katzen mit Fibrosarkomen beschrieben. Unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode, traf dies auf 1-27 % der Hunde und 14-39 % der Katzen mit malignen Lymphomen [31, 281, 491, 517, 517, 630, 653b, 1075a, 1076b, 1144, 1153, 1282] und auf 10-21 % der Katzen mit Fibrosarkomen zu [578, 930, 962]. In einigen Fällen wurde auch über spontane Remissionen berichtet. So zum Beispiel bei 20 % bzw. 57 % der bovinen okulären Plattenepithelkarzinome [572, 1080], bei felines Mastzelltumoren (histiozytischer Tumortyp) [1244] oder kaninen Osteosarkomen [759]. In solchen Fällen wäre die Durchführung einer Tumorthherapie völlig unnötig gewesen. Allerdings gibt es bisher kein Kriterium, solche Fälle a priori sicher zu erkennen. Um in diesem Dilemma des Für und Wider einer Tumorthherapie als Patientenbesitzer eine richtungsweisende Entscheidung treffen zu können, ist eine Aufklärung durch einen in der Tumorthherapie erfahrenen Tierarzt wünschenswert und angebracht. Allerdings gibt es in Deutschland bisher nur wenige Kliniken, die sich auf Tumorthherapie bei Tieren spezialisiert haben. Dennoch sollten allgemein praktizierende Tierärzte häufiger auf eine adäquate Beratung eines fachkundigen Kollegen verweisen, welcher den Patientenbesitzer hinsichtlich einer speziell auf sein Tier abgestimmten Tumorthherapie eingehender informieren kann.

5.2 Erörterung der Ergebnisse

Im Nachfolgenden werden zu jeder Tumorart die wirksamsten Therapiemethoden für die jeweilige Tierart besprochen und auf neue vielversprechende Therapiemethoden hingewiesen. Dies erfolgt durch einen direkten Vergleich der Gesamtmedianwerte der quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien der jeweiligen Therapiemethoden untereinander. Des Weiteren wird anhand der quantitativ prognostischen Daten die Prognose der jeweiligen Tumorlokalisationen näher beleuchtet. Die eindeutigsten Prognoseindikatoren werden erörtert und auf prognostische Unterschiede vor allem zwischen Hund und Katze eingegangen.

5.2.1 Plattenepithelkarzinom

5.2.1.1 Hund

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum Plattenepithelkarzinom beim Hund insgesamt 139 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über Plattenepithelkarzinome aus Untersuchungsgruppen von mindestens fünf Tieren lagen in 41 Studien vor. Diese bezogen sich vorwiegend auf orale nicht-tonsillare Plattenepithelkarzinome, gefolgt von kutanen Plattenepithelkarzinomen an Nase, Gliedmaßen und Zehen sowie tonsillaren Plattenepithelkarzinomen.

Anhand der wenigen quantitativ prognostischen Daten über Plattenepithelkarzinome beim Hund, die sich überdies noch sehr stark in den Tumorlokalisationen und den Therapiemethoden voneinander unterscheiden, lässt sich kaum feststellen, welche Therapiemethode am besten für welche Tumorlokalisation geeignet ist. Aus diesem Grund stellt die **chirurgische Resektion** bei operablen Plattenepithelkarzinomen nach wie vor die Therapie der ersten Wahl dar.

Bei Hunden mit **oralen nicht-tonsillaren Plattenepithelkarzinomen** fielen mediane Überlebenszeit, Gesamtmedian der medianen krankheitsfreien Zeiten sowie 1- und 2-jährige Heilungsrate nach palliativer **Strahlentherapie** ähnlich oder besser aus als ein entsprechender Gesamtmedian der medianen Überlebenszeiten, eine mediane krankheitsfreie Zeit und eine Heilungsrate ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion (450 Tage, 722,5 Tage, 72 %, 55 % versus 372 Tage, 780 Tage, 39 %) [588, 607, 1023, 1159b, 1174, 1218, 1236] (Tabelle 4.1.1, Tabelle 4.1.2, Tabelle 4.1.7). Einzig eine Metastasierungsrate ohne Zeitangabe fiel schlechter aus als der entsprechende Gesamtmedian nach chirurgischer Resektion (23 % versus 9,5 %) [588, 1119, 1159b] (Tabelle 4.1.6). Diese Ergebnisse sprechen durchaus für die Durchführung

einer palliativen Strahlentherapie bei inoperablen oralen Plattenepithelkarzinomen. Ob sich die Prognose von Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen durch eine **adjuvante Strahlentherapie** verbessern lässt, ist unbekannt, da hierzu keine Studienergebnisse größerer Untersuchungsgruppen vorliegen. Noch besser als nach alleiniger Strahlentherapie fielen Remissionsraten, totale und partielle Remissionen nach alleiniger **Chemotherapie** aus Cis- oder Carboplatin aus (RMR, CR, PR: 18 %, 11 %, 7 % versus Gesamtmedian RMRs, CRs, PRs: 63 %, 39,5 %, 23,5 %) [81, 220, 240] (Tabelle 4.1.3, Tabelle 4.1.4). Eine mediane Überlebenszeit war zwar kürzer als der Gesamtmedian nach chirurgischer Resektion (372 Tage) [588, 1023, 1174, 1218, 1236], betrug aber dennoch 237 Tage [81] (Tabelle 4.1.1). Nach diesen Ergebnissen könnte sich für Hunde mit inoperablen Plattenepithelkarzinomen gegebenenfalls auch eine palliative Chemotherapie eignen. Allerdings ist nicht bekannt, ob die Metastasierungsrate, die ohnehin nicht besonders hoch ist, durch eine Chemotherapie verringert werden kann. Ebenfalls unklar ist, ob sich für Hunde mit oralen Plattenepithelkarzinomen eine Therapie mit **COX-2-Hemmern** eignet. Die Remissionsraten nach palliativer Behandlung mit Piroxicam betragen im Gesamtmedian immerhin 39 % [580, 1041]. Tiere, bei denen sich eine Remission einstellte, wiesen eine längere mediane Überlebenszeit auf als Tiere ohne Remission (180 versus 102 Tage) [1041]. Leider betrug eine totale Remission nur 6 %. Da bei Boria und Kollegen (2004) die Remissionsrate und totale Remission (55 % und 22 %) von Hunden mit nicht-resezierbaren oralen Plattenepithelkarzinomen nach alleiniger Cisplatin-Chemotherapie in Kombination mit Piroxicam höher ausfielen als in anderen Studien [121, 579, 1041], vermuteten sie eine synergistische Wirkung von Piroxicam und Cisplatin. In einer darauffolgenden Studie [220] wurde mittels Chemotherapie aus Carboplatin in Kombination mit Piroxicam sogar eine noch höhere Remissionsrate und totale Remission erzielt (71 % und 57 %) (Tabelle 4.1.3, Tabelle 4.1.4). Möglicherweise ist dies ein Hinweis darauf, dass sich die bisherige Prognose von Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen durch den adjuvanten Einsatz von COX-2-Hemmern verbessern lässt. Sehr gute Ergebnisse, welche denjenigen nach radikaler chirurgischer Resektion ähnelten, lagen für Hunde mit oralen Plattenepithelkarzinomen nach **photodynamischer Therapie** vor. So zählten eine mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit von 870 und 390 Tagen sowie eine 1,4-jährige Heilungsrate und 1-jährige Überlebensrate von 73 % und 79 % [52, 747] zu den besten Therapieergebnissen (Tabelle 4.1.1, Tabelle 4.1.2, Tabelle 4.1.7, Tabelle 4.1.8). Der kosmetische Vorteil einer lokalen Therapie im Vergleich zur chirurgischen Resektion des Kiefers liegt auf der Hand. Leider wurden bis heute keine weiteren Studien zur photodynamischen Therapie durchgeführt, die diese guten Ergebnisse hätten bestätigen können.

Bereits mehrfach wurde in der Literatur beschrieben, dass die Prognose von Hunden mit **tonsillaren Plattenepithelkarzinomen** schlechter ausfällt als von Tieren mit nicht-tonsillaren oralen Plattenepithelkarzinomen, da tonsillare Plattenepithelkarzinome häufiger zu einer Rezidivierung und Metastasierung neigen [121, 688, 1254b]. Aus diesem Grund sterben die meisten Hunde innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung [729, 1041]. Dies zeigt sich auch anhand der quantitativ prognostischen Daten, die in der hier vorgelegten Arbeit zusammengetragen wurden. So fielen Rezidiv- und Metastasierungsraten ohne Zeitangabe bei Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen nach chirurgischer Resektion und nach adjuvanter Strahlentherapie viel höher aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte für Hunde mit nicht-tonsillaren oralen Plattenepithelkarzinomen nach alleiniger chirurgischer Resektion (100 %, 86 %, 63 % versus 8 %, 9,5 %) [588, 688, 1119, 1174] (Tabelle 4.1.5, Tabelle 4.1.6). Unabhängig von der Therapiemethode fiel auch eine 1-jährige Überlebensrate viel geringer aus (11 % versus 82 %) [588, 729, 1214, 1218, 1237] (Tabelle 4.1.8). Des Weiteren waren alle medianen Überlebenszeiten, trotz der unterschiedlichsten Therapiemethoden wie chirurgischer Resektion, adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie oder einer Kombination dieser beiden, von Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen kürzer als der Gesamtmedian nach chirurgischer Resektion von Hunden mit nicht-tonsillaren oralen Plattenepithelkarzinomen (60-270 versus 372 Tage) [121, 588, 688, 729, 841a, 1023, 1174, 1218, 1236] (Tabelle 4.1.1). Am besten bewährte sich für Tiere mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen eine **Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie**, mit der die längsten medianen Überlebenszeiten erzielt wurden (211 und 270 Tage) [121, 841a]. Dies spiegelte sich auch in einer hohen Remissionsrate und einer guten totalen Remission von 78 % und 55 % wider [729] (Tabelle 4.1.3, Tabelle 4.1.4). Hiernach konnten sogar eine Metastasierungsrate ohne Zeitangabe von 0 % sowie eine 2,3-jährige Heilungs- und Überlebensrate von je 40 % erzielt werden [841a] (Tabelle 4.1.6, Tabelle 4.1.7, Tabelle 4.1.8). Demnach fällt die Prognose von Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen tatsächlich deutlich schlechter aus als von Hunden mit nicht-tonsillaren oralen Plattenepithelkarzinomen. Jedoch kann die Prognose von Ersteren mittels einer Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie erheblich verbessert werden.

Die Prognose von Hunden mit **nasalen Plattenepithelkarzinomen** fiel in der Regel sowohl nach chirurgischer Resektion, alleiniger Strahlentherapie als auch nach adjuvanter Strahlentherapie deutlich schlechter aus als von Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen (MSTs, meanSTs: 63-282 Tage; MDFI, meanDFI: 63 und 87 Tage; RRs: 33 % und 100 %; MR: 18 %) [4, 178, 622, 991, 992, 1155a, 1168] (Tabelle 4.1.1, Tabelle 4.1.2, Tabelle 4.1.5, Tabelle 4.1.6). Da bisher nur eine Studie [622] über nasale Plattenepithelkarzinome größerer Untersuchungsgrup-

pen beim Hund nach adjuvanter Strahlentherapie vorliegt, bleibt fraglich, ob die Therapie nur in dieser Studie nicht anschluss oder ob sie sich bei nasalen Plattenepithelkarzinomen allgemein nicht bewährt. Damit die Prognose jedoch so gut wie möglich ausfällt, wiesen bereits Thrall und Adams (1982) sowie Lascelles et al. (2000) darauf hin, wie wichtig eine frühe Diagnose, eine zügige Therapie und freie Tumorränder gerade bei Hunden mit nasalen Plattenepithelkarzinomen sind.

Dies trifft jedoch nicht nur auf die Prognose von Hunden mit nasalen Plattenepithelkarzinomen, sondern auch auf diejenige von Hunden mit **digitalen Plattenepithelkarzinomen** zu. Die Neigung digitaler Plattenepithelkarzinome, öfter und früher Rezidive und Metastasen auszubilden als orale Plattenepithelkarzinome [703, 720, 1228a], konnte mit einer frühzeitigen und radikalen Therapie erheblich eingedämmt werden. In der Studie von O'Brien und Kollegen (1992) erfolgte eine Amputation der erkrankten Zehe stets vor der nachweislichen Bildung von Metastasen. So fielen die quantitativ prognostischen Daten dieser Hunde zum einen besser aus als diejenigen von Tieren bei Henry und Kollegen (2005), welche nicht alle so frühzeitig und radikal behandelt wurden, zum anderen waren sie ähnlich gut oder sogar besser als bei Tieren mit oralen Plattenepithelkarzinomen (RR, MR und DFIR ohne Zeitangabe: 0 %, 5 %, 43 %; 1-jährige SR: 67 %) [860] (Tabelle 4.1.5, Tabelle 4.1.6, Tabelle 4.1.7, Tabelle 4.1.8).

Über **Prognoseindikatoren** für Plattenepithelkarzinome beim Hund ist bis heute kaum etwas bekannt. Quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien zusammengefasst wurden, liegen bisher keine vor. Aufgrund der starken Neigung tonsillarer und digitaler Plattenepithelkarzinome, Rezidive und Metastasen auszubilden [121, 688, 703, 720, 1228a, 1254b], wird die **Tumorlokalisation** als wichtiger Prognoseindikator angesehen. Wie bereits oben aufgezeigt, bestätigt sich dies anhand der Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit. Ein weiterer Prognoseindikator, der nach den hiesigen Ergebnissen die größte Rolle spielt, ist die **Art der Remission (totale und partielle Remission)**.

5.2.1.2 Katze

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum Plattenepithelkarzinom der Katze insgesamt 110 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über Plattenepithelkarzinome aus Untersuchungsgruppen von mindesten fünf Tieren lagen in 53 Studien vor. Diese bezogen sich, im Gegensatz zum Hund, vorwiegend auf kutane Plattenepithelkarzinome an Nase, Ohr, Auge und Gliedmaße, gefolgt von oralen Plattenepithelkarzinomen. In der Regel litten die untersuchten Katzen an einem solitären Plattenepithelkarzinom ohne Metastasen zu Therapiebeginn.

Nach den quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit war die gängigste Therapiemethode bei Katzen mit kutanen (v.a. nasalen) und oralen Plattenepithelkarzinomen nicht wie sonst üblich die chirurgische Resektion, sondern die Strahlentherapie, teilweise kombiniert mit chirurgischer Resektion, Chemotherapie, Hyperthermie oder photodynamischer Therapie [144, 200, 219, 313, 314, 315, 388, 426, 502, 528, 620, 628, 735, 762, 871b, 936, 981, 1157]. Im Gegensatz zu oralen, sprechen **kutane Plattenepithelkarzinome** wesentlich besser auf die verschiedensten Therapiemethoden an. Möglicherweise auch deshalb, weil sie früher erkannt und für eine Therapie leichter zugänglich sind. Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit zeigen, dass die Prognose von Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen nach **Strahlentherapie** hinsichtlich medianer und durchschnittlicher Überlebens- und krankheitsfreier Zeiten, Remissionsraten, Rezidivraten ohne Zeitangabe, 1-jährigen Heilungsraten und Todesraten im Gegensatz zu anderen Therapiemethoden sehr gut, am besten oder nahezu am besten ausfällt (Tabelle 4.1.9, Tabelle 4.1.10, Tabelle 4.1.11, Tabelle 4.1.12, Tabelle 4.1.13, Tabelle 4.1.15, Tabelle 4.1.17, Tabelle 4.1.19). Ob sich akzelerierte Strahlentherapieprotokolle, wie bei Fidel et al. (2001) sowie Melzer et al. (2006), besser eignen als hyperfraktionierte, ist aufgrund der wenigen vergleichbaren Daten nicht eindeutig zu bestimmen und sollte anhand weiterer Studien geklärt werden. Die Ergebnisse dreier Studien [882, 1102, 1158] nach **intratumoraler Chemotherapie** oder **Elektrochemotherapie** fielen entweder genauso gut oder schlechter aus als diejenigen nach alleiniger Strahlentherapie und treten für weitere Studien eher in den Hintergrund. Die **photodynamische Therapie** bewährte sich vor allem bei oberflächlichen Tumoren, kann aber für invasivere Tumoren nicht empfohlen werden [69, 313, 700, 904]. Ähnliches gilt für die Durchführung einer **Kryotherapie**, welche bei Katzen mit Plattenepithelkarzinomen an Nase und Ohr vergleichsweise gute mediane krankheitsfreie Zeiten von 180 und 245 Tagen und eine Remissionsrate von 73 % hervorbrachte [30, 610] (Tabelle 4.1.11, Tabelle 4.1.13). Obwohl sich eine **chirurgische Resektion** vor allem bei nasalen Plattenepithelkarzi-

nomen schwierig gestaltet, wurden hiernach die zweitlängsten medianen krankheitsfreien Zeiten, im Gesamtmedian von 384 Tagen, erzielt [610, 1022, 1263] (Tabelle 4.1.11). Eine 2-jährige Rezidivrate lag mit 32 % im selben Bereich wie der Gesamtmedian nach Strahlentherapie und die dazugehörige 2-jährige Metastasierungsrate betrug 0 % [1022] (Tabelle 4.1.15, Tabelle 4.1.16). Aufgrund dieser Ergebnisse verwundert es, dass nur drei Studien quantitativ prognostische Daten zur chirurgischen Resektion lieferten. Ebenfalls erstaunt es, dass für kutane Plattenepithelkarzinome kaum Daten über adjuvante Therapiemethoden oder Kombinationstherapien vorliegen. Nur zwei Studien [313, 981] lieferten Daten zur Remissionsrate und totalen Remission nach adjuvanter photodynamischer Therapie. Inwiefern diese sehr guten Raten von 89 % und 100 % noch mit anderen quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien korrelierten, wurde nicht näher erläutert. Einzig eine Pilotstudie [219] lieferte quantitativ prognostische Daten über eine **Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie**, in der sechs Katzen mit bereits fortgeschrittenen nasalen Plattenepithelkarzinomen mittels oberflächlicher Strahlentherapie und intratumoraler Gabe von Carboplatin behandelt wurden. Innerhalb von 268 Tagen stellte sich bei allen Tieren eine totale Remission ein und es konnten keine mediane krankheitsfreie Zeit, Rezidiv- und Überlebensrate bestimmt werden. Bis heute wurde keine weitere Studie dieser Art mit einer größeren Untersuchungsgruppe und über einen längeren Zeitraum hinweg durchgeführt. Aus diesem Grund bleibt ungewiss, ob die Prognose nasaler Plattenepithelkarzinome mit einer solchen Therapie tatsächlich verbessert werden kann.

Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit fällt die Prognose von Katzen mit **Plattenepithelkarzinomen am Augenlid** nach chirurgischer Resektion nicht ganz so gut aus wie von Tieren mit kutanen Plattenepithelkarzinomen an Nase oder Ohr, aber dennoch besser als von Tieren mit digitalen oder oralen Plattenepithelkarzinomen (MST: 222 Tage; meanST: 319 Tage; MDFIs: 319 Tage, > 365 Tage; TR ohne Zeitangabe: 78 %) [501, 847, 1042] (Tabelle 4.1.10, Tabelle 4.1.11). Da bisher ausschließlich quantitativ prognostische Daten nach alleiniger chirurgischer Resektion vorliegen, ist nicht bekannt, ob sich die Prognose durch den Einsatz anderer oder adjuvanter Therapiemethoden verbessern lässt.

Digitale Plattenepithelkarzinome kommen bei Katzen eher selten vor [391, 932]. Sie können allerdings mehrere Zehen betreffen [123] und bereits frühzeitig metastasieren [932]. Diese Aussagen bestätigten sich in der Studie von Wobeser und Kollegen (2007), die als Einzige quantitativ prognostische Daten von sieben Katzen mit multiplen, zum Teil schon rezidierten und metastasierten digitalen Plattenepithelkarzinomen nach Amputation der betroffenen Zehen lieferte. Die Rezidivrate ohne Zeitangabe von 29 % fiel, im Vergleich zu den Rezidivraten von

Katzen mit oralen und kutanen Plattenepithelkarzinomen und im Vergleich zu anderen Therapiemethoden, zwar noch gering aus, aber die Metastasierungsrate von 43 % war am höchsten [69, 127, 426, 762, 855, 981, 1110, 1157, 1158] (Tabelle 4.1.15, Tabelle 4.1.16). Zudem zählten mediane Überlebens- und krankheitsfreie Zeit von 73 und 45 Tagen zu den kürzesten (Tabelle 4.1.9, Tabelle 4.1.11). Unklar ist, wie schnell sich Rezidive und Metastasen bei Katzen mit digitalen Plattenepithelkarzinomen entwickeln und ob sich die Prognose von Katzen mit digitalen Plattenepithelkarzinomen ebenso wie beim Hund verbessern würde, wenn die Tiere noch vor Rezidivierung und Metastatsierung behandelt würden oder adjuvante Therapiemethoden zum Einsatz kämen.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit zeigen, dass mediane Überlebens- und krankheitsfreie Zeiten sowie Todesraten vergleichbarer Therapiemethoden bei Katzen mit **oralen Plattenepithelkarzinomen** deutlich schlechter ausfallen als bei Tieren mit kutanen Plattenepithelkarzinomen an Nase und Ohr. Auch therapieübergreifend fallen die Ergebnisse bezüglich medianer Überlebens- und krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Heilungs- und Überlebensrate meist schlechter aus als bei Tieren mit kutanen Tumoren. Trotz verschiedenster Therapiemethoden und guter Remissionsraten betrug die Überlebenszeit von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen selten mehr als sieben Monate [61, 102a, 302, 315, 316, 340, 447b, 502, 528, 620, 735, 936] (Tabelle 4.1.9). Hier spiegelt sich die von Stebbins et al. (1989) sowie Postorino-Reeves et al. (1993) beschriebene Therapieresistenz oraler Plattenepithelkarzinome gegenüber verschiedenster Therapiemethoden wider. Noch am besten fiel die Prognose von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen nach Kombination aus partieller Mandibulektomie und adjuvanter Strahlentherapie aus (MST: 420 Tage; meanST: 450 Tage; MDFI: 330 Tage; 1-jährige SR: 57 %; 1-jährige TR: 43 %) [502] (Tabelle 4.1.9, Tabelle 4.1.10, Tabelle 4.1.11, Tabelle 4.1.18, Tabelle 4.1.19). Leider liegen bisher keine vergleichbaren Studien vor, die dieses Ergebnis hätten bestätigen können. Längere Überlebens- und krankheitsfreie Zeiten von 112-319 Tagen [316, 528, 620, 735] wurden auch nach Kombination aus Strahlentherapie und Hyperthermie oder Chemotherapie erreicht. Die Remissionsraten nach Strahlentherapie oder einer Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie waren mit 74-100 % recht gut [315, 316, 528, 871b] (Tabelle 4.1.13). Zwei von drei totalen Remissionen nach Kombinationstherapie fielen ebenfalls besser aus als eine nach alleiniger Strahlentherapie (25 %, 52 %, 73 % versus 33 %) [315, 316, 528, 871b] (Tabelle 4.1.14). Dies legt die Vermutung nahe, dass sich die Prognose von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen mittels kombinierter Therapiemethoden zumindest etwas verbessern lässt. Zur Metastasierungsrate lagen keine quantitativ prognostischen Daten vor. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass Metastasen erst im fortge-

schrittenen Krankheitsverlauf auftreten [386c, 867, 1107, 1238] und die Tiere sterben oder euthanasiert werden, noch bevor sie Metastasen ausbilden.

Bei einem Vergleich der Medianwerte untereinander zeigt sich, dass der Gesamtmedian der meanDFIs von Katzen mit kutanen (v.a. nasalen) Plattenepithelkarzinomen nach Strahlentherapie fast doppelt so lang war wie derjenige der MDFIs (828 versus 459 Tage) [314, 426, 610, 762, 1157, 1203] (Tabelle 4.1.11, Tabelle 4.1.12). Demnach blieben die zweiten 50 % der Katzen zwar wesentlich länger gesund als die ersten, aber der Gesamtmedian der MSTs und eine meanST von 864 und 803 Tagen [200, 314, 388, 426] (Tabelle 4.1.9, Tabelle 4.1.10) weisen darauf hin, dass die meisten Tiere auch mit Rezidiv nach Strahlentherapie nicht viel länger als 800 Tage überleben werden. Des Weiteren zeigt der geringe Unterschied zwischen dem Gesamtmedian der MSTs und einer meanST nach Strahlentherapie (s.o.), dass die zweiten 50 % der Tiere nicht länger überlebten als die ersten. Letzteres galt auch für Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen nach adjuvanter Strahlentherapie (MST zu meanST: 420 zu 450 Tage) [502], nach Chemotherapie (Gesamtmedian MSTs zu einer meanST: 88 zu 54 Tage) [302, 340] und nach Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie (Gesamtmedian MSTs zu einer meanST: 137,5 zu 319 Tage) [316, 528, 620, 936].

Über die verschiedenen Therapiemethoden hinweg fielen die medianen Überlebenszeiten oder ihre Gesamtmedianwerte bei Katzen mit kutanen und oralen Plattenepithelkarzinomen länger aus als die entsprechenden krankheitsfreien Zeiten oder ihre Gesamtmedianwerte (Tabelle 4.1.9, Tabelle 4.1.11). Bei den Durchschnittswerten waren sie nach Strahlentherapie fast identisch (Tabelle 4.1.10, Tabelle 4.1.12). Dies bedeutet, dass nicht alle Katzen mit rezidivierten Plattenepithelkarzinomen gleich darauf euthanasiert wurden, sondern einige der Tiere trotz Rezidiv noch einige Monate am Leben blieben.

Über **Prognoseindikatoren** für Plattenepithelkarzinome der Katze ist bis heute kaum etwas bekannt. Quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien zusammengefasst wurden, liegen bisher keine vor. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit spielen **Art der Remission (totale Remission)** sowie **Tumorgröße und klinisches Tumorstadium (T-stage)** die größte prognostische Rolle [144, 153, 200, 315, 316, 348, 426, 465, 535, 700, 762, 871b, 904, 1110] (Tabelle 4.1.20, Tabelle 4.1.21). Die prognostische Bedeutung der **inneroralen Tumorlokalisation** ist bis heute unklar, da die Aussagen [61, 302, 315, 316, 447b, 719, 1110] voneinander abweichen. Erstaunlich ist jedoch, dass Katzen mit tonsillaren und bukkalen Plattenepithelkarzinomen bei Fidel und Kollegen (2011) [316] die längsten Überlebenszeiten aufwiesen. Dies könnte bedeu-

ten, dass bei der Prognose tonsillärer Plattenepithelkarzinome von Hund und Katze ein tierartlicher Unterschied besteht. Denn die Prognose von Hunden mit tonsillären Plattenepithelkarzinomen fällt deutlich schlechter aus als von Hunden mit Plattenepithelkarzinomen anderer oraler Lokalisationen.

Die widersprüchlichen quantitativ prognostischen Daten zur EGFR-Expression und dem Ki-67-Wert [61, 762, 1022] hängen möglicherweise damit zusammen, dass sich die jeweiligen Aussagen auf Plattenepithelkarzinome verschiedener Lokalisationen beziehen. Aufgrund ihrer Studienergebnisse, in denen die 2-jährige Todesrate von Katzen mit kutanen Plattenepithelkarzinomen und einer hohen EGFR-Expression signifikant schlechter ausfiel als von Tieren ohne EGFR-Expression, vermuteten Sabbatini und Kollegen (2010), dass die Prognose von EGFR-positiven Tiere mit einer adjuvanten EGFR-unterbindenden Therapie verbessert werden könnte. Eine derartige Therapie würde nach den Ergebnissen von Bergkvist und Kollegen (2011) jedoch nicht bei Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen greifen. Ob die prognostische Bedeutung der EGFR-Expression tatsächlich mit der Tumorlokalisation zusammenhängt, kann jedoch nur durch weitere Studien geklärt werden.

5.2.1.3 Pferd

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum Plattenepithelkarzinom beim Pferd insgesamt 98 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über Plattenepithelkarzinome aus Untersuchungsgruppen von mindesten fünf Tieren lagen in 38 Studien vor. Diese bezogen sich vorwiegend auf okuläre und periokuläre Plattenepithelkarzinome, gefolgt von kutanen, meist genitalen Plattenepithelkarzinomen.

In der alltäglichen Praxis ist die **chirurgische Resektion** bis heute die erfolgreichste und wirtschaftlichste Therapiemethode. Ob die Prognose von Pferden mit Plattenepithelkarzinomen durch andere Therapiemethoden als die alleinige chirurgische Resektion verbessert werden kann, ist aufgrund der wenigen quantitativ prognostischen Daten größerer Untersuchungsgruppen, die in der hier vorgelegten Arbeit ausgewertet wurden, kaum zu beantworten. Hinsichtlich der meisten vergleichbaren quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien lagen keine prognostischen Unterschiede zwischen der chirurgischen Resektion und **anderer Therapiemethoden** wie der alleinigen und adjuvanten Strahlen- oder Chemotherapie vor. Dennoch fielen die Remissionsraten und totalen Remissionen sowohl nach adjuvanter als auch nach alleiniger **Chemotherapie** mit 71-100 % [334, 708, 1155b] sehr gut aus. Dabei bewährten sich Behandlungen mit Mitomycin C, 5-Fluorouracil und Cisplatin. Positiv fiel auch ein größerer Unterschied zwischen den Gesamtmedianwerten der Heilungsraten ohne Zeitangabe nach adjuvanter Chemotherapie und chirurgischer Resektion bei Pferden mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen auf (86 % versus 55 %) [83, 165, 559, 766] (Tabelle 4.1.24). Fraglich bleibt jedoch, ob die geringen Metastasierungsraten von 8 % und 17 % nach alleiniger und adjuvanter Chemotherapie [1159a, 1160] tatsächlich auf die chemotherapeutische Wirkung zurückzuführen sind, da eine in der hier vorgelegten Arbeit ermittelte Metastasierungsrate nach alleiniger chirurgische Resektion auch nur 6 % [1053] betrug und andere Autoren ebenfalls nur geringe Metastasierungsraten von 10-18 % [370, 381, 625, 1201] erfassten. Solange dies jedoch nicht eindeutig geklärt ist, erscheint die Durchführung einer Chemotherapie nicht wirklich rentabel.

Jüngere Studien untersuchten das Ansprechen okulärer und periokulärer Plattenepithelkarzinome auf **COX-2-Hemmer**. Im Gegensatz zu Thamm und Vail (2007) sowie Smith et al. (2008) schlossen McInnis et al. (2007) und Thamm et al. (2008a) eine derartige Therapie nicht absolut aus. Allerdings lagen bei der COX-2-Expression equiner Plattenepithelkarzinome bezüglich Metastasen [1152a], Lokalisation [751] und tumorfreiem Gewebe [278] spezie-spezifische Abweichungen im Vergleich zu anderen Tierarten vor, welche die Wirksamkeit

einer solchen Therapie unterbinden könnten. Ob hier eine neue Therapiemöglichkeit besteht, wird sich allerdings erst durch weitere Studien herausstellen.

Vergleicht man die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit, ist kein großer Unterschied zwischen der Prognose von Pferden mit **okulären bzw. periokulären und kutanen Plattenepithelkarzinomen** ersichtlich [270b, 559, 604, 707, 708, 721, 744, 766, 967, 1053, 1141, 1155b, 1159a] (Tabelle 4.1.22, Tabelle 4.1.23, Tabelle 4.1.24). Deutlich schlechter fiel die Prognose von Pferden mit **Plattenepithelkarzinomen des Magens** und im Bereich des **Larynx oder Pharynx** aus (Überlebenszeit: 0-60 Tage; MR ohne Zeitangabe: 68 %, 80 %) [526, 878, 1139a] (Tabelle 4.1.23). Diese erheblichen Unterschiede erklären sich wahrscheinlich durch die meist späte Diagnose aufgrund einer unspezifischen Symptomatik von Magentumoren und einer der Therapie schwer zugänglichen Lokalisation sowohl von Magentumoren als auch von Tumoren im Bereich des Larynx bzw. Pharynx. Meist erfolgte nur noch eine palliative oder gar keine Therapie mehr. Wahrscheinlich ließe sich die Prognose bei früherer Diagnosestellung aufgrund der erschwerten Therapiemöglichkeiten jedoch kaum verbessern.

Über **Prognoseindikatoren** für Plattenepithelkarzinome beim Pferd ist bis heute kaum etwas bekannt. Quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien zusammengefasst wurden, liegen bisher keine vor. Allerdings scheinen sowohl die Tumorgröße als auch die Tumorlokalisierung [203, 495, 1025a] eine prognostische Rolle zu spielen. Diese Annahme stimmt mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit überein. Vor allem zur **Tumorgröße** wurden fünf Studien ausgewertet [83, 270b, 1025a, 1160, 1161], in denen größere Tumoren (≥ 2 cm bzw. 2 cm²) nachteilig mit der Rezidiv- und/oder Heilungsrate verbunden waren. Des Weiteren scheinen Unterschiede zwischen der **Tumorlokalisierung** und den einzelnen quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien bei Pferden mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen vorzuliegen. Während einerseits die Rezidivraten von Pferden mit Tumoren am Limbus oder der bulbären Konjunktiva unabhängig von der angewandten Therapiemethode am höchsten waren (46 %) [822], stieg andererseits die Überlebenschance für Pferde mit limbalen Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zu Tieren mit Tumoren an den Augenlidern um das 3,8-fache an [270b].

5.2.1.4 Rind

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum Plattenepithelkarzinom beim Rind insgesamt 101 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über Plattenepithelkarzinome aus Untersuchungsgruppen von mindestens fünf Tieren lagen in 35 Studien vor. Diese bezogen sich vorwiegend auf okuläre und periokuläre Plattenepithelkarzinome.

In der alltäglichen Praxis ist die **chirurgische Resektion** bei Rindern mit Plattenepithelkarzinomen bis heute die erfolgreichste und wirtschaftlichste Therapiemethode. Dies spiegelt sich auch in den quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit wider. Des Weiteren fielen die Ergebnisse nach radikaler chirurgischer Resektion des Augapfels mit Resektion der Adnexen, benachbarter Lymphknoten und der Parotis besser aus [71, 572, 573] als nach einer lokalen chirurgischen Resektion [577a]. Eine Rezidivrate ohne Zeitangabe und eine 1-jährige Rezidivrate von je 0 % sowie eine Heilungsrate von 100 % hätten nicht besser ausfallen können [71, 572] (Tabelle 4.1.28, Tabelle 4.1.30). Allerdings wurde angemerkt, dass eine solch radikale Therapie in der Praxis eher unüblich sei, außer es handle sich um besondere Umstände, wie dies zum Beispiel bei einem wertvollen Zuchttier der Fall sein könnte [71].

Sehr gute Ergebnisse wurden bei Plattenepithelkarzinomen am Auge oder der Vulva auch mittels **Kryotherapie, Strahlentherapie oder Hyperthermie** erzielt. So zählte eine 1-jährige Rezidivrate nach Kryotherapie von 6 % zu den geringsten und die 1-jährigen Heilungsraten um die 90 % lagen nur 10 % unter derjenigen nach radikaler chirurgischer Resektion [71, 532, 880] (Tabelle 4.1.28, Tabelle 4.1.30). Die $\leq 0,5$ -jährigen Heilungsraten nach Strahlentherapie und Hyperthermie waren etwa dreimal höher als der Gesamtmedian nach chirurgischer Resektion (90 % versus 31 %) [40, 538, 538, 1278]. Die Remissionsraten ohne Zeitangabe nach Kryotherapie betrugen im Gesamtmedian 80 % und die $\leq 0,5$ -jährigen Remissionsraten nach Strahlentherapie und Hyperthermie stiegen sogar auf 90-100 % [40, 309, 401b, 539, 1080]. Dies gelang mittels Immuntherapie nur selten [1015, 1016b, 1098] (Tabelle 4.1.25). Ebenfalls besser als der Gesamtmedian nach Immuntherapie fielen auch die totalen Remissionen nach Kryotherapie, Strahlentherapie oder Hyperthermie aus (66-100 %) [40, 309, 401b, 539, 880] (Tabelle 4.1.26). Selbst bei Rindern, die nach Ersttherapie keine oder lediglich eine partielle Remission aufwiesen, konnten nach Kryotherapie und Hyperthermie zweite totale Remissionen von 67-97 % erzielt werden, die ebenso gut ausfielen wie die totalen Remissionen nach Ersttherapie [309, 401b, 539] (Tabelle 4.1.27). Ein Nachteil dieser Studien besteht allerdings darin, dass häufig keine Angaben zur Dauer der Remission vorlagen oder die Remissionsraten mit $\leq 0,5$ Jahren zu einem sehr frühen Zeitpunkt ermittelt wurden. Hinzu kommt, dass diese vielverspre-

chenden Ergebnisse aus lediglich sechs verschiedenen Studien stammen und bisher nicht durch vergleichbare Studien bestätigt wurden. Dies hängt bei der Kryotherapie wahrscheinlich damit zusammen, dass die praktische Durchführung aufgrund einer teuren Ausrüstung für die alltägliche Praxis zu unwirtschaftlich ist und aus diesem Grund kein Interesse an weiteren Studien besteht. Ähnliches gilt für die Strahlentherapie, deren Handhabung und Durchführung besondere Fertigkeiten und Lizenzen erfordert und die Hyperthermie ist eine eher ungeläufige Therapiemethode, die sich nicht für große Tumoren (≥ 5 cm im Durchmesser) eignet [401b].

Die bisherigen Ergebnisse nach einer **Immuntherapie mittels BCG oder Interleukinen** blieben im Gesamtvergleich zwar meist hinter denjenigen nach chirurgischer Resektion zurück, doch die Remissionsraten ohne Zeitangabe betragen immerhin um die 60 % [226, 571, 1015, 1016b] und drei Remissionsraten lagen nach fast 2-3 Jahren immer noch über 50 % [485, 572, 1112] (Tabelle 4.1.25). Da die immunologischen Therapiemethoden gerade erst im Entwicklungsstadium stecken, könnten sich die Ergebnisse möglicherweise verbessern, wenn es gelingt, eine optimale therapeutische Dosis und ein einheitliches Therapiemanagement zu entwickeln. Hinsichtlich der Immuntherapie mittels BCG-Vakzine wird zum Beispiel vermutet, dass Mehrfachinjektionen die Therapieantwort verbessern bzw. die Bildung von Rezidiven verringern könnten [571, 1016b]. Beim Vergleich der quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit von Injektionen mittels BCG-Lebendimpfstoff und BCG-Todimpfstoff konnte ein positiv prognostischer Trend in Richtung BCG-Lebendimpfstoff verzeichnet werden. So wurden nach Injektionen von Lebendimpfstoff bessere totale Remissionen und 2-jährige Heilungsraten von ≥ 60 % und ≥ 56 % erzielt [572, 1016b] (Tabelle 4.1.26, Tabelle 4.1.30). Dasselbe traf auf eine Metastasierungsrate von nur 11 % zu [572] (Tabelle 4.1.29). Bei einer Metastasierungsrate von Kleinschuster und Kollegen (1981) war dies zwar nicht der Fall, doch betrachtet man sich die Ergebnisse innerhalb dieser Studie, fielen auch hier die Metastasierungsraten nach Injektionen mit BCG-Lebendimpfstoff signifikant besser aus als nach Todimpfstoff. Für die durchschnittliche Überlebenszeit verhielt es sich ebenso, jedoch war der Unterschied nicht signifikant.

Für eine Immuntherapie mit Interleukinen sind alleinige IL-2-Injektionen besser geeignet als alleinige IL-12-Injektionen oder die gemeinsame Verabreichung von IL-2 und IL-12 [226, 227a, 1015, 1112, 1113] (Tabelle 4.1.25, Tabelle 4.1.26). Hinsichtlich einer optimalen Dosis wurde bereits in mehreren Studien, auch bei anderen Tierarten und dem Menschen, darauf hingewiesen, dass mit geringeren IL-2-Dosen bessere Resultate erzielt werden konnten als mit höheren [225, 228, 542, 884, 1002, 1015, 1016a, 1096, 1177]. Stewart und Kollegen (2006), die mit unter-

schiedlichsten Dosen von 5000, 20.000, 200.000, 500.000, 1 Mio. und 2 Mio. U bei Rindern experimentierten, konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Therapieantwort feststellen. Zwar fielen die 9-monatigen Remissionsraten mit Dosen von 500.000 U und 2 Mio. U nicht so gut aus wie mit geringeren Dosen, allerdings hielten sie bei mehr Tieren bis zum 20. Monat an. Inwiefern sich die Immuntherapie in der Praxis etablieren wird, hängt höchstwahrscheinlich davon ab, ob es durch weitere Studien gelingt, eine optimale therapeutische Dosis zu bestimmen und ein geeignetes Therapiemanagement zu entwickeln. Die großen Vorteile einer Immuntherapie sind der minimalinvasive Eingriff, die leichte Durchführung, die geringen Kosten und es liegen keine wirtschaftlichen Nachteile bezüglich einer Wartezeit für Milch und Fleisch behandelter Tiere vor.

Prognostisch nicht zu unterschätzen ist das frühe therapeutische Eingreifen zu Krankheitsbeginn oder noch besser in seinen Frühstadien [577b, 589, 880]. So konnten bei Tieren mit gutartigen Vorformen von Plattenepithelkarzinomen durch Immuntherapie mit intratumoralen Injektionen von BCG-Lebendimpfstoff Remissionsraten erzielt werden, die mit denjenigen einer chirurgischen Kontrollgruppe vergleichbar waren [577b]. Der Vorteil liegt eindeutig auf der Hand. Daher sollte man diesem einfachen Grundsatz, der wahrscheinlich bisher zu wenig Beachtung fand, eine größere Bedeutung beimessen.

Prognoseindikatoren für Plattenepithelkarzinome beim Rind sind bis heute keine bekannt. Quantitativ prognostischen Daten größerer Untersuchungsgruppen lagen keine vor. Allerdings sprachen kleinere Tumoren besser auf eine Kryotherapie, Hyperthermie oder Immuntherapie an als größere [309, 401b, 539, 577b, 1080]. Des Weiteren soll die Prognose in Bezug auf die **Tumorlokalisation** von Tieren mit bulbären Plattenepithelkarzinomen besser ausfallen als von Tieren mit palpebralen Plattenepithelkarzinomen und Nickhauttumoren, da letztere zu destruktivem Wachstum und einer höheren Metastasierungsrate neigen [573, 1010, 1136, 1151c]. Diese Aussage mehrerer Autoren ließ sich bei einem Vergleich mit den quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit nicht nachprüfen, da innerhalb der vorliegenden Studien nicht zwischen spezifischen Lokalisationen okulärer Plattenepithelkarzinome unterschieden wurde.

5.2.2 Maligne Mammatumoren

5.2.2.1 Hund

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zu malignen Mammatumoren beim Hund insgesamt 270 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über maligne Mammatumoren aus Untersuchungsgruppen von mindestens zehn Tieren lagen in 109 Studien vor. Diese stammten ausschließlich von weiblichen Tieren. In der Regel setzten sich die Untersuchungsgruppen aus Tieren mit malignen Mammatumoren unterschiedlicher histologischer Tumortypen zusammen. Dabei waren invasive Karzinome oder Adenokarzinome vorherrschend. Einige Hündinnen litten an multiplen Tumoren und in zahlreichen Studien [154, 215, 510, 544, 770b, 908, 976, 995, 1075b] wiesen die erkrankten Tiere schon zum Diagnosezeitpunkt lokale Lymphknotenmetastasen sowie Einbrüche ins Lymphgefäßsystem auf.

Wie schon von anderen Autoren beschrieben [786, 1013, 1087], zeigen die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit, dass die alleinige **chirurgische Resektion** für Hündinnen mit malignen Mammatumoren, die weder hormonabhängig noch inflammatorisch bedingt sind, die Therapie der ersten Wahl darstellt. Aus diesem Grund liegen wahrscheinlich auch nur wenige quantitativ prognostische Daten bezüglich anderer Therapiemethoden vor. Obwohl in zahlreichen Studien kein prognostischer Vorteil bezüglich längerer Überlebenszeiten und krankheitsfreier Zeiten durch eine verstärkte **Radikalität der Tumorresektion** nachgewiesen werden konnte [154, 678b, 788, 1029, 1043, 1071, 1088, 1274a], wurde dennoch ein möglichst radikales Vorgehen, gerade bei multiplen Tumoren und beidseitigem Befall der Milchleisten empfohlen [133, 312, 789a, 1013, 1120]. Für ein radikaleres chirurgisches Vorgehen mit der Resektion benachbarter Lymphknoten spricht auch die Tatsache, dass das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen zu Therapiebeginn in zahlreichen Studien als negativer Prognoseindikator ermittelt wurde [215, 458, 499, 544, 654, 791, 852, 908, 914, 920, 1075b, 1274a, 1274b]. Stratmann und Kollegen (2008) wiesen nach, dass sich bei 58 % von insgesamt 99 Hündinnen nach einfacher Mastektomie neue Tumoren in derselben Mammaleiste bildeten. Auch die mediane krankheitsfreie Zeit fiel wesentlich kürzer aus, wenn postoperativ ein maligner Tumor und kein benigner folgte (360 versus 585 Tage). Betrachtet man zusätzlich die in der hier vorgelegten Arbeit zusammengetragenen Daten, rezidivieren im Gesamtmedian an die 26 % der Tumoren innerhalb von 1-1,5 Jahren [215, 368, 376, 908, 1182, 1283, 1284] (Tabelle 4.2.4). Da aber nach 1-2 Jahren im Gesamtmedian noch etwa 50 % der betroffenen Hündinnen am Leben sind [125, 143, 368, 510, 543, 544, 770b, 770c, 852, 908, 975, 1026b, 1075b, 1274b, 1283, 1284] (Tabelle 4.2.7), scheint eine radikale

Mastektomie besonders für jüngere und ansonsten gesunde Hündinnen mit klinisch und histologisch aussichtsreicher Prognose empfehlenswert, um die Gefahr eines Rezidivs so gering wie möglich zu halten und die Prognose dadurch zu verbessern.

Da der Zeitpunkt der **Ovariohysterektomie** vor oder während der Tumorresektion, in vier Studien in einem positiven Zusammenhang mit Überlebenszeit und Überlebensrate stand [154, 499, 785, 1088] und in ebenso vielen Studien nicht [818, 920, 1043, 1274b], kann diese dem Patientenbesitzer als lebensverlängernde therapeutische Maßnahme nicht empfohlen werden.

In einer Studie wurde versucht, die Prognose durch perioperative Behandlung mit **Desmopressin** zu verbessern. Durch seine hämostatische Wirkung sollte das Abschwemmen maligner Zellen während der chirurgischen Tumorresektion eingedämmt werden. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe fielen die Ergebnisse der medianen Überlebenszeit, der medianen krankheitsfreien Zeit, der Rezidiv- und Metastasierungsrate tatsächlich wesentlich besser aus (> 600 Tage, 608 Tage, 9 %, 27 % versus 333 Tage, 85 Tage, 30 %, 70 %) [472]. Der Unterschied für die mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit zwischen beiden Untersuchungsgruppen war sogar signifikant. Hermo und Kollegen (2011) betrachteten die zuvor ermittelten Ergebnisse noch einmal in Abhängigkeit des histologischen Tumorgrades und wiesen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich einer längeren Überlebenszeit und krankheitsfreien Zeit für Hündinnen mit malignen Mammatumoren II. und III. Tumorgrades im Vergleich zur Kontrollgruppe nach. Vergleicht man die früheren Ergebnisse beider Studien mit denjenigen, die in der hier vorgelegten Arbeit nach alleiniger chirurgischer Resektion zusammengetragen wurden, führte die perioperative Behandlung mit Desmopressin zu der geringsten Rezidivrate ohne Zeitangabe von 9 %, einer geringen Metastasierungsrate ohne Zeitangabe von 27 % und zu einer der längsten medianen Überlebenszeiten und der längsten medianen krankheitsfreien Zeit von 809 und 608 Tagen (Tabelle 4.2.4, Tabelle 4.2.5, Tabelle 4.2.1, Tabelle 4.2.3). Ob sich diese vielversprechenden Ergebnisse jedoch wiederholen lassen, sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Bis heute liegen zur **adjuvanten Chemotherapie** nur wenige quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus zwei Studien [543, 1075b] vor. In der einen wurden die Ergebnisse nach adjuvanter Monotherapie mit Doxorubicin oder Docetaxel mit den Ergebnissen nach alleiniger chirurgischer Resektion verglichen. Dabei lag zwar eine Tendenz für höhere Heilungs- und Überlebensraten vor, doch allgemein konnte die Prognose mittels dieser adjuvanten Chemotherapie nicht verbessert werden [1075b]. Vergleicht man die Ergebnisse dieser Studie mit denjenigen der hier vorgelegten Arbeit, so fallen in Letzterer mediane krankheits-

freie Zeit, Rezidiv- und Metastasierungsrate ohne Zeitangabe sowie 1-, 2- und 3-jährige Heilungsrate nach adjuvanter Chemotherapie zwar besser aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte nach alleiniger chirurgischer Resektion, allerdings gilt dies nicht mehr für mediane Überlebenszeit, 1- und 2- bis 3-jährige Überlebensrate sowie Todesrate ohne Zeitangabe (Tabelle 4.2.3, Tabelle 4.2.4, Tabelle 4.2.5, Tabelle 4.2.6 zu Tabelle 4.2.1, Tabelle 4.2.7, Tabelle 4.2.8). Konstantere und herausragendere Ergebnisse lieferte dagegen eine Studie, in der acht Hündinnen nach chirurgischer Resektion mit einer Kombination aus 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid behandelt wurden. Im direkten Vergleich zu einer Kontrollgruppe fielen vor allem mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit, aber auch 2-jährige Rezidiv-, Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate nach adjuvanter Chemotherapie wesentlich besser aus als nach chirurgischer Resektion (720 Tage, 360 Tage, 33 %, 0 %, 100 %, 100 %, 0 % versus 180 Tage, 60 Tage, 14 %, 71 %, 29 %, 29 %, 71 %) [543]. Im Vergleich zu den quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit, blieb einzig die Rezidivrate hinter den Ergebnissen nach chirurgischer Resektion zurück. Mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit zählten zu den längsten und 2-jährige Metastasierungs-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate hätten nicht besser ausfallen können. Ob diese sehr guten Ergebnisse auf die Kombination zweier Chemotherapeutika zurückzuführen sind und ob mittels einer Kombinationstherapie mit Doxorubicin ebenfalls konstantere Ergebnisse erzielt werden können, lässt sich nur in weiteren Studien klären.

Quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen zur **adjuvanten Immuntherapie** sind ebenfalls selten und stammen aus lediglich drei verschiedenen Studien. Dabei konnten sich eine mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit sowie eine Rezidivrate ohne Zeitangabe nach intravenöser Gabe von L-MTP-PE [1145] oder lokalen Injektionen mittels CP-Vakzine [784b] nicht zufriedenstellend von den Ergebnissen nach alleiniger chirurgischer Resektion absetzen (Tabelle 4.2.1, Tabelle 4.2.3, Tabelle 4.2.4). Dies gelang jedoch mittels intravenöser Gabe von BCG-Vakzine [91]. Eine 2-jährige Rezidivrate nach adjuvanter Immuntherapie lag mit 15 % zwar nur geringfügig unter dem Gesamtmedian nach alleiniger chirurgischer Resektion (Tabelle 4.2.4), aber eine mediane Überlebenszeit von 700 Tagen, eine 2-jährige Metastasierungsrate von 23 % und eine 1-jährige Todesrate von 15 % fielen wesentlich besser aus als die Ergebnisse nach alleiniger chirurgischer Resektion (Tabelle 4.2.1, Tabelle 4.2.5, Tabelle 4.2.8). Auch wenn BCG-Vakzine nicht dazu geeignet war, lokalen Rezidiven vorzubeugen, bewirkte sie scheinbar eine Verzögerung der Bildung pulmonaler Metastasen und zog hervorragende Überlebenszeiten nach sich. Eine Verzögerung in der Bildung von Metastasen nach BCG-Therapie wurde bereits in einer früheren Studie [888] über

kanine Osteosarkome beschrieben. Da eine adjuvante Immuntherapie mittels BCG-Vakzine einfacher durchzuführen ist als eine intravenöse Kombinationschemotherapie, könnte sie für zukünftige Studien interessant sein, um ihre antitumorale Wirkung genauer zu untersuchen.

Ein Prognoseindikator, der auf eine mögliche Therapie mittels **COX-2-Hemmern** hinweist, ist die erhöhte COX-2-Expression im Tumorgewebe. Diese korrelierte in mehreren Studien positiv mit diversen Malignitätskriterien wie Tumorgröße, klinischem Tumorstadium, histologischem Tumorgrad, mitotischem Index und Invasivität [261, 456, 616, 770c, 949, 950]. In vier Studien stand eine erhöhte COX-2-Expression in einen negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs-, Überlebens- und Todesrate [626, 627, 949, 951]. Queiroga und Kollegen (2010) hielten es aufgrund ihrer Studienergebnisse für möglich, dass sich COX-2-Hemmer als adjuvante Therapie zur Unterbindung von Lymphknotenmetastasen oder palliativ zur Verbesserung der Lebensqualität eignen könnten. Ob sich die Prognose von Hündinnen mit malignen Mammatumoren tatsächlich durch eine Therapie mit COX-2-Hemmer verbessern lässt, wird sich allerdings erst in zukünftigen Studien zeigen.

Der Unterschied zwischen den beiden Gesamtmedianwerten der MSTs und der meanSTs nach chirurgischer Resektion belegt, dass die zweiten 50 % der Tiere wesentlich länger überlebten als die ersten (285 versus 582 Tage) [85, 91, 125, 143, 154, 472, 473, 543, 626, 790, 995, 1026b, 1071, 1075b, 1145] (Tabelle 4.2.1, Tabelle 4.2.2). Die Gesamtmedianwerte der MDFIs nach chirurgischer Resektion und nach adjuvanter Chemotherapie waren um die 180-200 Tage kürzer als die entsprechenden Gesamtmedianwerte der MSTs (88 und 295,5 Tage versus 285 und 475,5 Tage) [85, 91, 472, 473, 543, 626, 1075b, 1145] (Tabelle 4.2.1, Tabelle 4.2.3) Dies bedeutet, dass einige der Hündinnen mit rezidierten malignen Mammatumoren nicht gleich euthanasiert wurden, sondern noch bis zu einem halben Jahr am Leben blieben.

Obwohl nur wenige quantitativ prognostische Daten über Hündinnen mit **inflammatorischen Mammakarzinomen** vorlagen, geht aus den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit hervor, dass die Prognose von Hündinnen mit inflammatorischen Mammakarzinomen unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode im Vergleich zu Tieren mit nicht inflammatorischen malignen Mammatumoren deutlich schlechter ausfällt (MST: 185 Tage; meanSTs: 26 Tage, 30 Tage, 60 Tage, 174 Tage; MDFI: 183 Tage; meanDFI: 171 Tage; PD: 95 %; < 1-jährige Überlebensraten: 7 %, 5 %, 2 %; < 1-jährige Todesrate: 93 %) [216, 716, 771, 916] (Tabelle 4.2.1, Tabelle 4.2.2, Tabelle 4.2.3, Tabelle 4.2.7, Tabelle 4.2.8). Viele der vorgestellten Hündinnen leiden bereits zum Diagnosezeitpunkt an Fernmetastasen und werden gleich oder wenige Tage

darauf euthanasiert [716, 771, 916]. Sollte es sich jedoch um einen Patienten ohne Fernmetastasen handeln, kann eine Therapie mit Piroxicam versucht werden. De M Souza und Kollegen (2009) erzielten bei sieben Hündinnen nach alleiniger Piroxicam-Therapie eine durchschnittliche Überlebenszeit von 174 Tagen, die 3-6mal so lang war, wie die durchschnittlichen Überlebenszeiten von Untersuchungsgruppen, in denen ein Großteil der Hündinnen schon zum Diagnosezeitpunkt Metastasen aufwies [716, 771, 916]. Marconato und Kollegen (2009) befürworten ebenfalls eine medikamentöse Therapie. In ihrer Studie fiel die durchschnittliche Überlebenszeit von 26 Hündinnen nach Behandlung mit Piroxicam, teilweise noch kombiniert mit Chemotherapeutika (Carboplatin, Cisplatin, Doxorubicin, Capecitabin), länger aus als diejenige für 17 untherapierte Tiere (80 versus 24 Tage). Ob eine Chemotherapie die Prognose positiv beeinflusste, wurde nicht genauer beschrieben. Allerdings würde für Tiere, deren Haut nur geringfügig involviert ist, die keine pulmonalen Metastasen aufweisen und bei denen physiologische Gerinnungswerte vorliegen, sogar eine chirurgische Resektion in Frage kommen.

In einer Studie [355] wurden Tiere mit **invasiven mikropapillären Mammakarzinomen** untersucht (MST, MDFI: 90 Tage, 60 Tage). Die Überlebens- und krankheitsfreien Zeiten zählen zu den kürzesten, wie sie auch für inflammatorische [216] oder anaplastische maligne Mammatumoren [85, 920] beschrieben wurden.

Da **hormonabhängige** maligne **Mammatumoren** der Hündin sehr selten vorkommen, ist kaum etwas über geeignete Therapiemethoden aus Studien größerer Untersuchungsgruppen bekannt. In einer Studie bewährten sich bei neun Hündinnen mit hormonabhängigen malignen Mammatumoren Injektionen von **Goserelin**. Alle Tiere zeigten nach 3-monatiger Behandlung eine deutlich sichtbare Reduktion der Tumorgröße [655]. Eine 1- und 1,5-jährige Metastasierungsrate sowie eine 2-jährige Heilungsrate fielen mit 0 %, 15 % und 88 % vielversprechend gut aus. Inwiefern sich Goserelin-Injektionen auch als adjuvante Therapiemethode eignen, ist jedoch nicht bekannt.

Zu keinem anderen Tumor der hier vorgelegten Arbeit wurden so viele verschiedene tierart-, tumor- und therapiespezifische **Prognoseindikatoren** beschrieben wie für maligne Mammatumoren der Hündin. Gerade in den letzten zehn Jahren haben diesbezügliche Untersuchungen stark zugenommen. Leider lagen zu vielen dieser Prognoseindikatoren lediglich qualitative Aussagen vor. Prognoseindikatoren, zu denen quantitativ prognostische Daten vorliegen und die, nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit, die größte Rolle spielen, sind **histologischer Tumorgrad, klinisches Tumorstadium, Bildung von Tumornekrosen und Tumorulzerationen, Bildung von Rezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen, Tu-**

morggröße (> 3 cm) und histologischer Tumortyp (Prognose: Adenokarzinome bessere als solide oder anaplastische Karzinome und komplexe (Adeno)karzinome bessere als einfache (Adeno)karzinome) [85, 133, 154, 215, 376, 458, 473, 499, 510, 543, 544, 654, 678b, 788, 791, 792, 796, 829, 852, 908, 914, 920, 920, 1026b, 1029, 1030, 1036, 1071, 1075b, 1131, 1274a, 1274b, 1283, 1284, 1284] (Tabelle 4.2.9, Tabelle 4.2.10, Tabelle 4.2.11, Tabelle 4.2.12, Tabelle 4.2.13). Bis auf die Bildung von Tumornekrosen und Tumorulzerationen sowie die Bildung von Rezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen wurden alle zuvor genannten schon von zahlreichen anderen Autoren [335, 336, 376, 673a, 784a, 788, 795, 875, 915, 1014] als bedeutende Prognoseindikatoren maligner Mammatumoren des Hundes diskutiert.

Bei der Auswertung der zusammengetragenen Studien über maligne Mammatumoren des Hundes fiel auf, dass sich die Untersuchungsgruppen in der Regel aus malignen Mammatumoren verschiedener histologischer Tumortypen zusammensetzen [543, 544, 548, 655, 770c, 976, 1283]. Des Weiteren kann sich der Anteil der Tiere mit Lymphknotenmetastasen zu Studienbeginn sehr deutlich voneinander unterscheiden (5-58 %) [154, 215, 510, 544, 908, 976], ebenso die Radikalität der chirurgischen Tumorsektion von der einfachen Nodulektomie bis hin zur radikalen bilateralen Mastektomie [154, 215, 543, 544, 1071]. Möglicherweise ist diese Inhomogenität der Studien verantwortlich für die große Streuung der quantitativ prognostischen Daten nach chirurgischer Resektion hinsichtlich medianer Überlebenszeit, 2-jähriger Metastasierungs-, Überlebens- und Todesrate (128-907 Tage; 17-71 %; 16-89 %; 17-73 %) [85, 91, 143, 472, 473, 510, 543, 544, 626, 769a, 770b, 770c, 788, 975, 976, 1026b, 1075b, 1145, 1274b] (Tabelle 4.2.1, Tabelle 4.2.5, Tabelle 4.2.7, Tabelle 4.2.8). Um hier Abhilfe zu schaffen, wären Studien mit homogeneren Untersuchungsgruppen wünschenswert. So könnten einerseits deren Ergebnisse leichter und aussagekräftiger miteinander verglichen und andererseits die Effektivität verschiedener Therapiemethoden besser eingeschätzt werden bzw. ihre Aussagekraft in Abhängigkeit von bestimmten Tumortypen und vom Vorhandensein von (Lymphknoten)metastasen zu Therapiebeginn besser definiert werden.

5.2.2.2 Katze

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zu malignen Mammatumoren der Katze insgesamt 119 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über maligne Mammatumoren der Katze aus Untersuchungsgruppen von mindestens fünf Tieren lagen in 41 Studien vor. Diese bezogen sich vorwiegend auf weibliche Tiere. In der Regel setzten sich die Untersuchungsgruppen aus Tieren mit malignen Mammatumoren unterschiedlicher histologischer Tumortypen zusammen. Dabei waren Adenokarzinome vorherrschend. Einige Katzen litten an multiplen Tumoren und wiesen bereits zum Diagnosezeitpunkt lokale Lymphknotenmetastasen auf (23-65 %) [15, 757, 975, 1059, 1061].

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit zeigen, dass die Prognose von Katzen mit malignen Mammatumoren aufgrund der wenigen vielversprechenden Studienergebnisse anderer Therapiemethoden nach **chirurgischer Resektion** am besten ausfällt. Da die Rezidivrate nach chirurgischer Resektion an die 49 % betragen kann [757], 23-65 % der Tiere bereits zum Diagnosezeitpunkt an Lymphknotenmetastasen leiden [15, 757, 769b, 975, 1059, 1061] und Fernmetastasen eine sehr häufige Todesursache darstellen [145, 324, 446, 509], wird von zahlreichen Autoren [445, 677b, 858, 1225, 1226] zu einem möglichst radikalen chirurgischen Vorgehen in Form einer uni- oder bilateralen radikalen Mastektomie geraten. Ob hierdurch die Prognose erkrankter Katzen tatsächlich verbessert werden kann, geht aus den quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit nicht hervor, da in den meisten Studien [150a, 150b, 150c, 769b, 940, 1061, 1225] unterschiedlich radikale Therapiemethoden angewandt wurden. Hinzu kommt, dass selbst die Ergebnisse von vier Studien [509, 677b, 757, 858] ganz unterschiedlich ausfielen, in denen die prognostische Bedeutung der Radikalität des chirurgischen Eingriffes gezielt untersucht wurde. Jedoch scheint eine Tendenz hinsichtlich einer längeren Überlebenszeit und krankheitsfreien Zeit vorzuliegen. Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit zeigen, dass neben der Bildung von Lymphknoten- und Fernmetastasen auch die Tumorgöße eine wichtige prognostische Rolle spielt [15, 509, 677a, 677b, 858, 1061, 1210, 1225, 1226]. Dies untermauert die Aufforderung mehrere Autoren [15, 445, 885] eine **routinemäßige Palpation der Mammaleisten** v.a. bei älteren Katzen durchzuführen, um eine frühzeitige Diagnose, ein unverzügliches Therapiemanagement und eine bessere Prognose zu gewährleisten.

Um die hohen Rezidivraten sowie die Bildung von Lymphknoten- und Fernmetastasen feliner Mammatumoren einzudämmen, liegt die Durchführung einer Chemotherapie nahe. Leider sind die bisherigen Ergebnisse nach **adjuvanter Chemotherapie** nicht zufriedenstellend. Der Gesamtmedian der medianen Überlebenszeiten, eine Rezidivrate ohne Zeitangabe, eine 2-

jährige Heilungsrate, eine Überlebensrate ohne Zeitangabe und eine 1-jährige Überlebensrate fielen nach adjuvanter Chemotherapie zwar besser aus als nach alleiniger chirurgischer Resektion (460 Tage, 36 %, 39 %, 42 %, 59 % versus 240 Tage, 49 %, 9 %, 25 %, 48,5 %) [82, 150a, 150b, 150c, 509, 757, 858, 1061, 1210, 1225] (Tabelle 4.2.15, Tabelle 4.2.18), dennoch lagen keine großen Unterschiede oder eine Verbesserung zwischen den Gesamtmedianwerten oder Einzelwerten der durchschnittlichen Überlebenszeit, der medianen krankheitsfreien Zeit, der Metastasierungsrate ohne Zeitangabe, der 2-jährigen Überlebensrate sowie der Todesrate ohne Zeitangabe beider Therapiemethoden vor [15, 82, 509, 757, 768c, 769b, 770b, 858, 940, 975, 1061] (Tabelle 4.2.16, Tabelle 4.2.17, Tabelle 4.2.18, Tabelle 4.2.19). Ito und Kollegen (1996) rieten sogar von einer adjuvanten Chemotherapie mit Cyclophosphamid und/oder Vincristin bei Katzen ab, da mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit solch behandelte Tiere kürzer ausfiel als von Katzen, die ausschließlich operativ behandelt wurden. Ob sich die Durchführung einer **palliativen Chemotherapie** mit Doxorubicin und Cyclophosphamid zur Behandlung inoperabler maligner Mammatumoren der Katze eignet, konnte aufgrund der unterschiedlich Ergebnisse nicht geklärt werden (Überlebenszeit: 45-344 Tage; CR: 27 %; PR: 18 %, 50 %) [520, 737b].

Da eine erhöhte COX-2-Expression im Tumorgewebe nicht nur beim Hund, sondern auch bei Katzen die Prognose negativ beeinflusste [770c], könnten sich **COX-2-Hemmer** vielleicht auch bei der Katze als adjuvante Therapiemethode eignen. Allerdings befinden sich derartige Studien selbst beim Hund zurzeit noch in der Anfangsphase, so dass erst zukünftige Studien zeigen werden, ob sich diese Therapie auch bei Katzen bewährt.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit zeigen, dass die Prognose von Katzen mit **inflammatorischen Mammakarzinomen** ebenso infaust ist wie beim Hund. Drei Katzen, bei denen postoperativ inflammatorische Mammakarzinome auftraten, wurden aufgrund der weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung bereits 10, 15 und 45 Tagen nach Diagnosestellung euthanasiert [1063].

Der Unterschied zwischen den beiden Gesamtmedianwerten der MSTs und der meanSTs nach chirurgischer Resektion belegt, dass die zweiten 50 % der Tiere im Median an die 100 Tage länger überlebten als die ersten (240 und 349 Tage) [15, 509, 757, 1061, 1225] (Tabelle 4.2.16, Tabelle 4.2.15). Nach adjuvanter Chemotherapie war dies nicht der Fall (460 und 193 Tage) [15, 82, 757, 858]. Der Gesamtmedian der MDFIs nach chirurgischer Resektion war etwa 60 Tage höher als derjenige der MSTs (306 und 240 Tage) [509, 757, 1061, 1225] (Tabelle 4.2.15, Tabelle 4.2.17). Demnach sterben die meisten Tiere direkt nach einem Rückfall oder werden

kurz darauf krankheitsbedingt euthanasiert. Im Gegensatz hierzu fiel der Gesamtmedian der MDFIs nach adjuvanter Chemotherapie an die 200 Tage kürzer aus als derjenige der MSTs (269 und 460 Tage) [82, 757, 858]. Demnach bleiben zumindest einige der Tiere nach einem Rückfall noch ein gutes halbes Jahr am Leben.

Trotz zahlreicher Untersuchungen zu den verschiedensten tierart-, tumor- und therapie-spezifischen **Prognoseindikatoren** für maligne Mammatumoren der Katze, erwiesen sich nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit **Bildung von Lymphknoten- und Fernmetastasen, Tumorgröße** ($> 3 \text{ cm} / > 3 \text{ cm}^3$), **histologischer Tumorgrad** und **klinisches Tumorstadium** als prognostisch aussagekräftig [15, 150b, 509, 677a, 677b, 768b, 770a, 858, 940, 1027, 1061, 1210, 1225, 1226] (Tabelle 4.2.20, Tabelle 4.2.21, Tabelle 4.2.22). Im Gegensatz zu Katzen mit kleineren Tumoren, überlebten Tiere mit Tumoren $> 3 \text{ cm} / > 3 \text{ cm}^3$ gerade mal 120-360 Tage nach Therapiebeginn [509, 677b, 858, 1210, 1226] (Tabelle 4.2.20). Dieses Ergebnis entspricht der Aussage von Viste und Kollegen (2002), die ebenfalls Überlebenszeiten von 120-360 Tagen für Tiere mit Tumoren $> 3 \text{ cm}$ nannten. Aufgrund der Auswertung zumeist identischer Studien ist dies jedoch nicht verwunderlich. McNeill und Kollegen (2009) nannten für Katzen mit größeren Tumoren ebenfalls Überlebenszeiten unter einem Jahr. Demgegenüber erstreckten sich die Überlebenszeiten der hier vorgelegten Arbeit von Katzen mit Tumoren $\leq 3 \text{ cm}$ über einen sehr weiten Bereich von 204-1620 Tagen, im Gesamtmedian 450 Tage [509, 677b, 858, 1210, 1226]. Dies zeigt, dass nicht bei allen Katzen mit Tumoren $< 3 \text{ cm}$ auch mit einer längeren Überlebenszeit gerechnet werden kann. Demnach scheint eine Tumorgröße $\leq 3 \text{ cm}$ von prognostisch geringer Aussagekraft zu sein. Dies äußerten bereits Viste und Kollegen (2002) in ihrer Studie, in welcher die medianen Überlebenszeiten von Katzen mit Tumoren $< 3 \text{ cm}$ ebenfalls sehr weit auseinander lagen.

Da bei der Katze über 80 % der malignen Mammatumoren Adenokarzinome sind [446], spielt der histologische Tumortyp im Gegensatz zum Hund bei der Katze eher eine prognostisch untergeordnete Rolle. Obwohl auch hier die Prognose von Katzen mit komplexen Karzinomen wesentlich besser ausfiel, als diejenige von Tieren mit invasiven einfachen Karzinomen [1060a, 1060b, 1061] und die Prognose von Tieren mit anaplastischen Karzinomen [858] oder invasiven mikropapillären Karzinomen [1059, 1061] am schlechtesten war (Tabelle 4.2.23).

Die prognostische Bedeutung bezüglich der Radikalität des chirurgischen Eingriffs, des mitotischen Index sowie des Ki-67- und AgNOR-Wertes [150a, 150c, 509, 677b, 757, 858, 940, 1061] gehen aus den quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit nicht eindeutig hervor, da hierzu entweder widersprüchliche Ergebnisse oder nur ein Ergebnis vorlagen. Hin-

sichtlich der prognostischen Bedeutung der MVD und des VEGF-Wertes, scheint bei Hund und Katze ein tierartlicher Unterschied vorzuliegen. Während beim Hund ein Anstieg der MVD mit einer kürzeren Überlebenszeit und geringeren Überlebensrate verbunden war [626, 627, 770b], konnte solch ein Zusammenhang für die Katze nicht nachgewiesen werden [768c, 770b]. Allerdings führte in denselben zwei Studien ein höherer VEGF-Wert im Tumorgewebe von Katzen zu kürzeren durchschnittlichen Überlebenszeiten, wohingegen er beim Hund keine prognostische Rolle spielte [548, 770b].

Maligne Mammatumoren von Katern verhalten sich nach chirurgischer Resektion hinsichtlich der meisten quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien ähnlich wie die von weiblichen Tieren (MST: 344 Tage; MDFI: 310 Tage; RR: 45 %; SR: 41 %; TR: 33 %) [1078] (Tabelle 4.2.15, Tabelle 4.2.17, Tabelle 4.2.18, Tabelle 4.2.19). Als negative Prognoseindikatoren wurden, wie für maligne Mammatumoren weiblicher Tiere, das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und die Tumorgröße ermittelt. Dies unterstützt die Aussage von Skorupski und Kollegen (2005), dass maligne Mammatumoren von Katern viele Gemeinsamkeiten mit denjenigen weiblicher Tiere haben.

In zahlreichen Publikationen [150c, 415a, 697a, 795, 845, 857, 1014, 1060a] wird darauf hingewiesen, dass die Prognose bei Katzen mit malignen Mammatumoren aufgrund ihres aggressiven Verhaltens schlechter ausfällt als beim Hund. Dies bestätigt sich bei einem direkten Vergleich der Gesamtmedianwerte von Hund und Katze nach alleiniger chirurgischer Resektion und adjuvanter Chemotherapie. Die Daten zeigen auch, dass Hunde deutlich besser auf eine adjuvante Chemotherapie ansprechen als Katzen. Unterschiede hinsichtlich einer besseren Prognose beim Hund lagen für die Gesamtmedianwerte der medianen Überlebenszeiten (285 zu 240 Tage), der durchschnittlichen Überlebenszeiten (582 zu 349 Tage), der 2-jährigen Heilungsraten (37 % zu 9 %¹), der Überlebensraten ohne Zeitangabe (42 % zu 25 %), der 2-jährigen Überlebensraten (52,5 % zu 33 %) und der 2-jährigen Todesraten (44,5 % zu 59 %) nach chirurgischer Resektion vor. Unterschiede hinsichtlich einer besseren Prognose lagen auch für die Gesamtmedianwerte der medianen Überlebenszeiten (475,5 zu 460 Tage), der medianen krankheitsfreien Zeiten (295,5 zu 269 Tage), der 2-jährigen Heilungsraten (91,5 % zu 39 %¹), einer Metastasierungsrate ohne Zeitangabe (33 %¹ zu 52 %¹), einer 3-jährigen Heilungsrate (63 %¹ zu 39 %¹) und einer 2-jährigen Überlebensrate (100 %¹ zu 37 %¹) nach adjuvanter Chemotherapie vor (Tabelle 4.2.1, Tabelle 4.2.2, Tabelle 4.2.6, Tabelle 4.2.7, Tabelle

¹ Bei diesen Daten handelt es sich um Einzelwerte.

4.2.8, Tabelle 4.2.3, Tabelle 4.2.5 zu Tabelle 4.2.15, Tabelle 4.2.16, Tabelle 4.2.18, Tabelle 4.2.19, Tabelle 4.2.17). Geringer waren die Unterschiede zwischen den Gesamtmedianwerten der Rezidivraten ohne Zeitangabe (42 % zu 49 %¹), der Metastasierungsraten ohne Zeitangabe (47 % zu 55 %¹), der 1-jährigen Überlebensraten (56 % zu 48,5 %) und der 1-jährigen Todesraten (39 % zu 50 %) nach chirurgischer Resektion sowie zwischen einer Rezidivrate ohne Zeitangabe (25 %¹ zu 36 %¹) nach adjuvanter Chemotherapie (Tabelle 4.2.4, Tabelle 4.2.5, Tabelle 4.2.7, Tabelle 4.2.8 zu Tabelle 4.2.18, Tabelle 4.2.19). Einzig der Gesamtmedian der Todesraten ohne Zeitangabe (48 % zu 39,5 %) nach chirurgischer Resektion sowie der Gesamtmedian der medianen krankheitsfreien Zeiten (295,5 zu 306 Tage), eine 1-jährige Überlebensrate (46 %¹ zu 59 %¹) und eine Todesrate ohne Zeitangabe (67 %¹ zu 44 %¹) nach adjuvanter Chemotherapie fielen beim Hund etwas schlechter aus als bei der Katze (Tabelle 4.2.8, Tabelle 4.2.3, Tabelle 4.2.7 zu Tabelle 4.2.19, Tabelle 4.2.17, Tabelle 4.2.18).

¹ Bei diesen Daten handelt es sich um Einzelwerte.

5.2.3 Malignes Melanom

5.2.3.1 Hund

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum malignen Melanom beim Hund insgesamt 164 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über maligne Melanome aus Untersuchungsgruppen von mindestens zehn Tieren lagen in 57 Studien vor. Diese bezogen sich vorwiegend auf orale maligne Melanome, gefolgt von malignen Melanomen unterschiedlicher anatomischer Lokalisationen und kutanen malignen Melanomen. Quantitativ prognostische Daten über digitale bzw. subunguale oder okuläre maligne Melanome lagen nur vereinzelt vor. In der Regel litten die untersuchten Hunde an einem solitären malignen Melanom. Da die prognostischen Unterschiede maligner Melanome unterschiedlicher Lokalisationen Beachtung finden sollten, sich die Studien aber stark hinsichtlich der durchgeführten Therapieformen unterschieden, lagen selten fünf vergleichbare Studien zu einem prognostischen Untersuchungskriterium und zu einer Therapiemethode vor. Dies beeinträchtigte einen direkten Vergleich der Daten und zeigt auf, wie schwierig es auch heute noch ist, sichere Prognosen für maligne Melanome beim Hund abzugeben.

Für maligne Melanomen beim Hund stellt die weite **chirurgische Resektion** bis heute die Therapie der ersten Wahl dar [8, 684]. Dies bestätigt sich anhand der zusammengetragenen Daten, der hier vorgelegten Arbeit. Da maligne Melanome häufig als strahlen- oder chemoresistent beschrieben wurden [65, 240, 498, 1212], erklärt sich die geringe Anzahl von Studien, in denen maligne Melanome trotzdem bestrahlt oder chemotherapeutisch behandelt wurden. Beim Vergleich der quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit gab es einerseits Studien, in denen sich die Ergebnisse nach Strahlen-, Chemo- oder Immuntherapie nicht von denjenigen nach chirurgischer Resektion abhoben [8, 266, 806, 869b, 893, 960], andererseits lagen aber auch mehrere Studien vor [64, 65, 75, 320, 321, 344, 406, 564, 679, 684, 713, 946, 1100b, 1159b], in denen mittels Strahlen-, Chemo-, Immun- oder Genterapie zum Teil bessere Resultate als nach chirurgischer Resektion erzielt wurden. Da gerade diese Studien richtungweisend sein könnten zur Erforschung und Etablierung erfolgreicherer Therapiemethoden, werden sie im Nachfolgenden besonders hervorgehoben. Dabei sollte jedoch bedacht werden, dass Strahlen-, Chemo-, Immun- oder Genterapie in den hier aufgeführten Studien häufig nur palliativ eingesetzt wurde. Dies bedeutet, dass alle oder zumindest einige der Tiere schon vor Therapiebeginn an Metastasen litten, die malignen Melanome inoperabel waren oder nur teilweise chirurgische entfernt werden konnten und/oder bereits rezidiert hatten. Aus diesem

Grund ist der direkte Vergleich mit der alleinigen chirurgischen Resektion nicht ganz korrekt, da bei letzteren die Tumoren meist vollständig entfernt wurden und nur in einigen Studien bei den untersuchten Tieren schon vor Therapiebeginn Metastasen vorlagen. Dies lässt die guten Ergebnisse der hier genannten Einzeltherapien umso wertvoller erscheinen, vor allem, da die meisten malignen Melanome erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium entdeckt werden [1081] und eine radikale chirurgische Therapie gerade bei oralen malignen Melanomen in Form einer Maxillektomie oder Mandibulektomie aus kosmetischen Gründen von vielen Patientenbesitzern abgelehnt wird. Hinzu kommt, dass eine radikale Therapie nicht in allen Studien [684] automatisch auch eine bessere Prognose nach sich zieht.

Besonders gute Ergebnisse lieferte die Studie von Spugnini und Kollegen (2006b), in der zehn Hunde mit inoperablen, zum Teil bereits rezidierten oralen malignen Melanomen **elektrochemotherapeutisch** behandelt wurden. Zwar überlebten die Tiere im Median mit 180 Tagen nicht länger als Tiere nach alleiniger chirurgischer Resektion (Gesamtmedian: 249 Tage), aber im Durchschnitt überlebten vier Hunde mit 480, 510, 930 und 1080 Tagen wesentlich länger als die meisten Tiere nach chirurgischer Resektion (Gesamtmedian: 188,5 Tage) [291, 346, 588, 679, 768a, 956, 1024, 1093, 1100b, 1218] (Tabelle 4.3.1, Tabelle 4.3.2). Die Remissionsrate von 80 % und die totale Remission von 70 % zählten zu den besten. Die 1,3-jährige Heilungsrate und die 1-jährige Überlebensrate von je 40 % lagen ebenfalls im oberen Bereich [48b, 60, 75, 81, 242, 266, 291, 564, 588, 806, 869b, 956, 960, 960, 1047, 1093, 1100b, 1159b, 1218] (Tabelle 4.3.7, Tabelle 4.3.8, Tabelle 4.3.13, Tabelle 4.3.15). Positiv kommt hinzu, dass die Nebenwirkungen sehr gering ausfielen.

Bei nur teilweise resezierbaren oder inoperablen oralen malignen Melanomen könnte sich auch eine intraläsionale oder intratumorale **Cisplatin-Chemotherapie** bewähren. In einer älteren Studie [564] wurden eine gute Remissionsrate von 70 % und eine totale Remission von 55 % erzielt. Die mediane Überlebenszeit von Hunden mit totaler Remission betrug sehr gute 357 Tage und selbst Tiere mit partieller oder keiner Remission überlebten noch 74 Tage. In jüngeren Studien erzielten Hewes und Sullins (2006) sowie Théon und Kollegen (2007) bei Pferden mit kutanen malignen Melanomen ebenfalls gute Ergebnisse bezüglich der Heilungsrate nach intratumoraler Cisplatin-Therapie.

Auch wenn sich die quantitativ prognostischen Daten nach alleiniger **Strahlentherapie** in den vorliegenden Studien nicht immer deutlich von denjenigen nach chirurgischer Resektion absetzten (mediane Überlebenszeit, durchschnittliche krankheitsfreie Zeit, totale Remission, Metastasierungsrate, Heilungsrate, Überlebensrate, Todesrate), konnten die medianen krank-

heitsfreien Zeiten von Tieren mit oralen malignen Melanomen nach strahlentherapeutischer Behandlung auf das 2- bis 3-fache des Gesamtmedianwertes der medianen krankheitsfreien Zeiten nach chirurgischer Resektion erhöht werden (150 und 237 Tage versus 67,5 Tage) [946, 960, 1093, 1159b] und die Remissionsraten inoperabler Tumoren zählten mit einem Gesamtmedian von 83 % zu den höchsten [48b, 75, 81, 266, 564, 806, 869b, 946, 960, 1100b] (Tabelle 4.3.4, Tabelle 4.3.7). Zu den höchsten Remissionsraten zählten auch diejenigen von Hunden mit malignen Melanomen unterschiedlicher Lokalisationen (62 % und 74 %) [8, 240, 241, 320, 321, 586, 893] (Tabelle 4.3.9). Die Rezidivraten ohne Zeitangabe bei Tieren mit oralen malignen Melanomen von 26 % und 39 % fielen ebenfalls besser aus als der entsprechende Gesamtmedian nach chirurgischer Resektion von 53,5 % [588, 946, 956, 960, 1024, 1093, 1159b, 1218] (Tabelle 4.3.11). Aufgrund dieser guten Teilergebnisse erscheint die Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie gerade bei inkomplett resezierten oralen malignen Melanomen durchaus lohnenswert.

Dies zeigt sich auch anhand der wenigen Studien, in denen mit **Kombinationstherapien** die besten oder bessere Ergebnisse erzielt wurden als nach alleiniger chirurgischer Resektion oder anderen Einzeltherapien. So konnte die mediane Überlebenszeit von 39 Hunden mit oralen malignen Melanomen nach Kombination aus **adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie** auf ein Jahr (363 Tage) [344] verlängert werden (Tabelle 4.3.1). Die Rezidivrate war mit 15 % am geringsten und die Metastasierungsrate betrug 51 % (Tabelle 4.3.11, Tabelle 4.3.12). Mögliche Gründe für diese guten Ergebnisse könnten die geringe Tumorgröße und der negative Nachweis von Metastasen zu Therapiebeginn sein, da die meisten malignen Melanome dem I. klinischen Tumorstadium zugeordnet wurden. Allerdings konnten viele der oralen malignen Melanome nur teilweise chirurgisch entfernt werden. Freeman und Kollegen (2003), wiesen selbst auf die Durchführung weiterer Studien hin, in denen überprüft werden sollte, ob dieses Ergebnis durch die chemotherapeutische Wirkung von Cis- oder Carboplatin auf kleine Tumoren zustande kam oder durch die Kombination aus hyperfraktionierter Strahlen- und Chemotherapie hervorgerufen wurde.

Nach **adjuvanter Immuntherapie** mit CP-Vakzine konnte die mediane Überlebenszeit von 42 Hunden mit oralen malignen Melanomen ebenfalls auf ein Jahr (360 Tage) [679] verlängert werden (Tabelle 4.3.1). Leider wurden keine weiteren quantitativ prognostischen Daten genannt. Eine sehr lange mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit von 653 und 622 Tagen wurden bei 25 Hunden mit oralen malignen Melanomen ersten klinischen Tumorstadiums nach chirurgischer Resektion und anschließender intravenöser Injektion von **L-MTP-PE und**

rcGM-CSF (recombinant canine granulocyte macrophage colony-stimulating factor) erzielt [684]. Ebenfalls positiv fielen die Ergebnisse einer Studie [320] auf, in der Hunde mit malignen Melanomen unterschiedlicher Lokalisationen mit einer Kombination aus adjuvanter **Gen-Immuntherapie** („*suicide gene therapy with a subcutaneous vaccine composed by formalized tumor cells and irradiated xenogeneic cells producing human interleukin-2 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, The post-surgical margin of the cavity was infiltrated with lipid-complexed thymidine kinase suicide gene coadministered with ganciclovir*“) behandelt wurden. Die mediane krankheitsfreie Zeit von 1312 Tagen (3,6 Jahre) lag weit über den 78-160 Tagen [320, 321, 893, 1093], die üblicherweise nach chirurgischer Resektion oder Chemotherapie erzielt wurden (Tabelle 4.3.6). Die Remissionsrate betrug 49 % und nur mittels Strahlentherapie [240, 241, 586] konnten noch höhere Remissionsrate erreicht werden (Tabelle 4.3.9). Interessanterweise wurde bei 45 Tieren mit malignen Melanomen unterschiedlicher Lokalisationen nach alleiniger **Gentherapie** („*intratumoral injections of lipoplexes encoding herpes simplex thymidine kinase coadministered with ganciclovir, and irradiated transgenic xenogeneic cells secreting 20-30 mug day(-1) of human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2*“) eine ähnlich gute Remissionsrate von 47 % erzielt [321]. Die metastasenfreie Zeit stieg bei einigen Tieren sogar über 509 Tage und die Heilungsrate ohne Zeitangabe betrug sehr gute 76 % (Tabelle 4.3.14). Allerdings lag die mediane Überlebenszeit mit 160 Tagen nur im unteren Bereich (Tabelle 4.3.3).

Die zuletzt genannten Studien sind möglicherweise ein Hinweis darauf, dass gerade bei der malignen Melanomtherapie das Zusammenspiel von chirurgischer Resektion und adjuvanter Therapie eine wichtige Rolle spielt, damit die besten therapeutischen Ergebnisse erzielt werden können. Von besonderem Interesse dabei wäre, die Bedeutung der Kombinationstherapien auf die Eindämmung und Bildung von Metastasen abzuklären, welche vor allem bei oralen malignen Melanomen die Prognose nachteilig beeinflussen [62, 1093]. Hierfür wären Studien geeignet, in denen die Hunde schon als Ersttherapie mit einer Kombinationstherapie behandelt würden.

Richtungsweisend für neue immunologische Therapieansätze, könnte eine Behandlung mit humaner oder muriner **Tyrosinase-DNA-Vakzine** sein. In zwei Studien [64, 65] wurden hier nach bei Hunden mit malignen Melanomen unterschiedlicher Lokalisationen gute mediane Überlebenszeiten von 389 und 569 Tagen erreicht und die höchste Überlebensrate (jedoch ohne Zeitangabe) von 76 % (Tabelle 4.3.3, Tabelle 4.3.16). Vielversprechende Ergebnisse wurden auch nach adjuvanter Therapie bei Hunden mit oralen und digitalen malignen Melanomen in zwei jüngeren Studien beschrieben [406, 713], wobei eine frühestmögliche Impfung nach Diagnosestellung die Prognose positiv beeinflusste. In den USA wurde Anfang 2010 ein

Impfstoff (Oncept®) zur Behandlung kutaner maligner Melanome beim Hund zugelassen, der auf diesem Therapieverfahren beruht. Ob sich dieser Impfstoff auch in der alltäglichen Praxis bewährt, wird die Zukunft zeigen.

In zwei jüngeren Studien [728, 924] wurde auf ein mögliches therapeutisches Ansprechen kani-ner Melanome auf **COX-2-Hemmer** (NSAIDs) hingewiesen. Diese Möglichkeit zogen Thamm und Kollegen (2008a) im Jahre 2008 bereits für Melanome beim Pferd in Betracht. Allerdings liegen bisher keine Studienergebnisse vor, die diese Vermutung anhand größerer Untersuchungsgruppen hätten bestätigen können.

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei den hier genannten Studien, die sich aufgrund ihrer Ergebnisse positiv von denjenigen nach alleiniger chirurgischer Resektion absetzen, um Studien, zu denen bis heute keine vergleichbaren Ergebnisse vorliegen. Dies schränkt einerseits die Aussagekraft der jeweiligen Ergebnisse ein, zeigt aber andererseits wie notwendig es ist, festzustellen, ob sich diese Ergebnisse in weiteren Studien wiederholen lassen und mit welchen Therapieprotokollen die besten Resultate erzielt werden können. Bisher liegen für Therapiemethoden außer der chirurgischen Resektion keine etablierten Therapieprotokolle vor, nach denen sich der praktizierende Tierarzt richten oder zu denen er dem Patientenbesitzer raten könnte. Daher ist es schwierig, für Hunde mit malignen Melanomen eine sichere Prognose abzugeben und eine Therapie einzuleiten, die sich auf Aussagen stützt, die bis heute nicht eindeutig geklärt werden konnten. Doch solange dies der Fall ist, bleibt die kritische Frage bestehen, ob der therapeutische Aufwand in einer angemessenen Relation steht zu einer ungewissen Steigerung des tierischen Wohlbefindens, dem höheren Pflegeaufwand sowie den Kosten für den Tierbesitzer.

Unter all den Studien, in denen Tiere mit **oralen malignen Melanomen** untersucht wurden, stach die Studie von Esplin (2008) aufgrund ihrer herausragenden quantitativ prognostischen Ergebnisse besonders hervor. Hier wurden bei 64 Hunden mit oralen histologisch gut differenzierten melanozytischen Tumoren die längste mediane und durchschnittliche Überlebenszeit, die längste durchschnittliche krankheitsfreie Zeit, die zweithöchste Heilungsrate und die geringste Todesrate nach chirurgischer Resektion erzielt (1020 Tage, 681 Tage, 963 Tage, 50 %, 7 %). Ein entscheidender Grund für diese guten Ergebnisse könnte neben dem histologischen Tumortyp auch die Tumorgröße sein. Die malignen Melanome der meisten Tiere waren < 1 cm und gerade bei oralen malignen Melanomen spielte die Tumorgröße in zahlreichen weiteren Studien [75, 415b, 442, 946, 1159b, 1218] eine prognostische Rolle. Leider lagen keine vergleichbaren Studien vor, die sich ebenfalls mit diesem histologischen Tumortyp befassten.

Doch wurde bereits in früheren Studien von Melanomen berichtet, die trotz oraler Lokalisation eher benignes Verhalten aufwiesen [229, 390, 442, 584, 834, 956, 1047, 1093]. Die Studie von Esplin (2008) zeigt eindeutig, dass ein Umdenken stattfinden muss, entgegen der noch weit verbreiteten Lehrmeinung, orale Melanome sollten immer oder fast immer als maligne eingestuft werden [87, 385, 390, 442, 449, 1081, 1174, 1228b]. Esplin (2008) selbst rät schon vor Therapiebeginn zu einer sorgfältigen histologischen Untersuchung oraler Melanome, um gut differenzierte Tumoren frühzeitig zu erkennen. Denn diese können bereits mit alleiniger chirurgischer Resektion eine ausgezeichnete Prognose mit langen Überlebenszeiten haben. Selbst eine inkomplette Tumorsektion oder die erneute chirurgische Resektion nach Rezidivierung deuteten in seiner Studie nicht unbedingt auf eine schlechte Prognose hin und für Tiere, die sechs Monate nach chirurgischer Resektion keine tumorbedingten Beschwerden aufwiesen, konnte sogar mit einem hervorragenden klinischen Verlauf gerechnet werden. Wenn man bedenkt, dass eine radikale chirurgische Therapie mit zusätzlich durchgeführter adjuvanter Strahlen- oder Chemotherapie einerseits für das Tier eine erhebliche Mehrbelastung darstellt, andererseits deutlich behandlungs- und kostenintensiver ist als eine einfache chirurgische Resektion, die möglicherweise vollkommen ausreichend sein könnte, dann erscheint eine Biopsie vor Therapiebeginn, gerade bei kleinen oralen Melanomen, äußerst sinnvoll zu sein.

Beim Vergleich der Medianwerte untereinander zeigt sich, dass der Gesamtmedian der meanSTs nach chirurgischer Resektion oraler maligner Melanome kürzer war als der entsprechende Gesamtmedian der MSTs (188,5 versus 249 Tage) [291, 346, 588, 679, 768a, 956, 1024, 1093, 1218] (Tabelle 4.3.1, Tabelle 4.3.2). Demnach überlebten die zweiten 50 % der Tiere nicht viel länger als die ersten. Dies war jedoch der Fall nach Elektrochemotherapie (484 versus 180 Tage) [1100b]. Die MDFIs und meanDFIs betragen nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian 67,5 und 617,5 Tage [291, 960, 1093] (Tabelle 4.3.4, Tabelle 4.3.5). Eine MDFI und meanDFI nach Strahlentherapie stiegen auf 237 und 534 Tage [1159b]. Die Unterschiede zwischen den jeweiligen Werten von Hunden mit oralen malignen Melanomen belegen, dass die zweiten 50 % der Tiere wesentlich länger gesund blieben als die ersten (550 und 297 Tage). Vergleicht man den Gesamtmedian der MSTs nach chirurgischer Resektion oraler maligner Melanome mit dem entsprechenden Gesamtmedian der MDFIs, fällt Ersterer wesentlich länger aus als Letzterer (249 versus 67,5 Tage) [291, 346, 588, 679, 960, 1093, 1218] (Tabelle 4.3.1, Tabelle 4.3.4). Dies bedeutet, dass Hunde mit rezidivierten oralen malignen Melanomen nicht sofort euthanasiert wurden oder starben, sondern einige der Tiere trotz Rezidiv noch bis zu einem halben Jahr am Leben blieben.

Wie bereits in zwei älteren Studien [87, 768a] für die durchschnittliche Überlebenszeit und Todesrate beschrieben, fiel auch in der hier vorgelegten Arbeit die Prognose von Tieren mit **kutanen malignen Melanomen** besser aus als von Tieren mit oralen malignen Melanomen. Auch wenn nur sehr wenige quantitativ prognostische Daten nach chirurgischer Resektion miteinander verglichen werden konnten, traf dies für eine durchschnittliche Überlebenszeit, eine 1-jährige Heilungs- und Überlebensrate und den Gesamtmedian der 2-jährigen Todesraten zu (342 Tage, 46 %, 46 %, 66 % versus 188,5 Tage, 31 %, 29 %, 88 %) [60, 87, 291, 346, 588, 768a, 956, 1024, 1047, 1218] (Tabelle 4.3.2, Tabelle 4.3.13, Tabelle 4.3.14, Tabelle 4.3.15, Tabelle 4.3.16, Tabelle 4.3.17, Tabelle 4.3.18). In Studien, in denen sich die Untersuchungsgruppen aus Tieren mit **malignen Melanomen unterschiedlicher anatomischer Lokalisationen** zusammensetzten, fiel die Prognose nach chirurgischer Resektion ebenfalls besser aus als von Tieren mit oralen malignen Melanomen (Gesamtmedian MSTs, MDFIs: 379 und 133 Tage; eine RR ohne Zeitanagabe: 38 %; Gesamtmedian 1-jährige DFIRs, 1-jährige SRs: je 55,5 %; eine 2- bis 4-jährige SR: 36 %; eine TR ohne Zeitangabe: 30 % versus Gesamtmedian MSTs, MDFIs: 249 und 67,5 Tage; Gesamtmedian RRs ohne Zeitanagabe: 53,5 %; eine 1-jährige DFIR: 31 %, Gesamtmedian 1-jährige SRs: 29 %; eine 2- bis 4-jährige SR: 12 %; Gesamtmedian TRs ohne Zeitangabe: 52 %) [60, 291, 320, 321, 346, 588, 679, 768a, 956, 960, 960, 1024, 1047, 1093, 1218] (Tabelle 4.3.1, Tabelle 4.3.3, Tabelle 4.3.4, Tabelle 4.3.6, Tabelle 4.3.11, Tabelle 4.3.13, Tabelle 4.3.14, Tabelle 4.3.15, Tabelle 4.3.16, Tabelle 4.3.17, Tabelle 4.3.18). Die bessere Prognose von Tieren mit kutanen malignen Melanomen und malignen Melanomen unterschiedlicher Lokalisationen könnte darin begründet sein, dass diese bei der täglichen Fellpflege vom Patientenbesitzer früher entdeckt werden als orale maligne Melanome und somit die Tumorgröße, die Ausbreitung ins umliegende Gewebe sowie die Metastasierung noch nicht so weit fortgeschritten sind. Des Weiteren können maligne Melanome in der Haut oder im Nagelbett leichter großräumig chirurgisch entfernt werden ohne ernsthafte Funktionseinschränkungen nach sich zu ziehen. Relativiert werden diese Vermutungen dadurch, dass die Aussagen bezüglich der prognostischen Rolle von Tumorgröße und Invasivität in den wenigen Studien, in denen kutane maligne Melanome oder maligne Melanome unterschiedlicher Lokalisationen untersucht wurden, nicht einheitlich sind. So gab es Studien, in denen sie eine prognostische Rolle spielten [346, 987, 1093] und Studien, in denen dies nicht der Fall war [87, 831, 987, 1047]. Nur zur Radikalität des chirurgischen Eingriffs lagen diesbezüglich keine Aussagen vor. Weitere Hinweise, die ebenfalls für eine bessere Prognose von Tieren mit kutanen malignen Melanomen und malignen Melanomen unterschiedlicher Lokalisationen sprechen, sind die geringeren Rezidivraten (Gesamtmedian: 40 % versus 53,5 %) [29, 588, 956, 960, 1024, 1047,

1093, 1093, 1218, 1263] (Tabelle 4.3.11) und die fehlenden Angaben über Metastasierungsraten. Allerdings lagen über orale maligne Melanome deutlich mehr quantitativ prognostische Daten vor, so dass dieser Eindruck täuschen kann. Mukaratirwa und Kollegen (2006) vermuteten, dass die höheren Metastasierungsraten oraler maligner Melanome mit der besseren Durchblutung und lymphatischen Versorgung im Mund als in der Haut zusammenhängen könnten. Bisher wurde diese Vermutung jedoch nicht durch weitere Studien bestätigt.

Die Prognose von Hunden mit **digitalen bzw. subungualen malignen Melanomen** fiel nach Amputation bis auf eine durchschnittliche krankheitsfreie Zeit und eine Metastasierungsrate ohne Zeitangabe ebenfalls besser aus als diejenige von Tieren mit oralen malignen Melanomen nach chirurgischer Resektion (Gesamtmedian MSTs: 362,5 Tage; eine meanDFI: 322 Tage; Gesamtmedian RRs ohne Zeitangabe: 28 %; eine MR ohne Zeitangabe: 50 %; Gesamtmedian 1-jährige SRs: 46 %; eine 2-jährige SR: 13 % versus Gesamtmedian MSTs, meanDFIs: 249 und 617,5 Tage; Gesamtmedian RRs ohne Zeitangabe: 53,5 %; Gesamtmedian MRs ohne Zeitangabe: 38 %; Gesamtmedian 1-jährige SRs: 29 %; eine 2-jährige SR: 12 %) [29, 60, 291, 346, 588, 679, 720, 956, 960, 960, 1024, 1047, 1093, 1218, 1263] (Tabelle 4.3.1, Tabelle 4.3.3, Tabelle 4.3.5, Tabelle 4.3.11, Tabelle 4.3.12, Tabelle 4.3.15, Tabelle 4.3.16). In einer jüngeren Studie von Manley und Kollegen (2011) konnten die mediane Überlebenszeit sowie die 1-, 2- und 3-jährige Überlebensrate von 58 Hunden mit digitalen malignen Melanomen durch **adjuvante Immuntherapie** mit muriner Tyrosinase-DNA-Vakzine sogar auf gute 476 Tage, 63 % und je 32 % verbessert werden (Tabelle 4.3.3, Tabelle 4.3.16). Dabei hing eine frühestmögliche Impfung nach Diagnosestellung mit einer positiven Prognose zusammen. Ob sich diese Therapiemethode auch in anderen Studien bewährt und hierdurch die Prognose von Hunden mit digitalen malignen Melanomen noch gesteigert werden kann, sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Die Prognose von Hunden mit **okulären malignen Melanomen** fiel, im Vergleich zur Prognose von Hunden mit malignen Melanomen anderer Lokalisationen, nach **chirurgischer Resektion** (meist Eukleation) am besten oder nahezu am besten aus (RRs: ≤ 20 ; MRs: < 30 %; eine 1-jährige SR und TR: 28 % und 50 %) [260, 380, 1037, 1127, 1242] (Tabelle 4.3.11, Tabelle 4.3.12, Tabelle 4.3.15, Tabelle 4.3.16, Tabelle 4.3.17, Tabelle 4.3.18). Zum Nachweis der Malignität okulärer maligner Melanome eignete sich laut Wilcock und Peiffer (1986) der mitotische Index (MI) besser als andere histologische Parameter. Sowohl in seiner als auch in zwei weiteren Studien [249, 1017] hatten gutartige okuläre Melanome einen MI von ≤ 2 und maligne Melanome einen MI von 4 oder meist von > 10 .

Für maligne Melanome beim Hund wurden die verschiedensten **Prognoseindikatoren** wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Tumorlokalisation, klinisches Tumorstadium, Tumorgröße, Einfluss von Ulzerationen und Metastasen, Pigmentation und Invasivität, histologischer Zelltyp, Zellkernatypien, mitotischer Index, Proliferationsindex (Ki-67-Index/MIB-1-PI/Labeling Index), Radikalität der Therapie sowie Therapieantwort untersucht [8, 48b, 62, 75, 81, 87, 156, 242, 346, 380, 415b, 490, 561, 617, 684, 768a, 831, 946, 956, 987, 1017, 1024, 1047, 1093, 1159b, 1242]. Dennoch konnte bis heute kein eindeutiger Prognoseindikator bestimmt werden. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit erwiesen sich in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien neben Tumorlokalisation (s.o.) auch **Proliferationsindex (MIB-1-PI)**, **Bildung von Metastasen**, **Art der Remission**, **mitotischer Index** und **klinisches Tumorstadium** als prognostisch aussagekräftig [8, 48b, 60, 75, 81, 87, 156, 240, 241, 242, 266, 346, 380, 406, 415b, 442, 564, 617, 684, 713, 728, 768a, 956, 960, 1024, 1047, 1093, 1159b, 1242] (Tabelle 4.3.19, Tabelle 4.3.20). Um das klinische Verhalten oraler maligner Melanome beim Hund vor Therapiebeginn noch besser einschätzen zu können, schlugen Hahn und Kollegen (1994b) ein Klassifizierungsschema ähnlich dem der WHO aus vier Tumorstadien vor. Zur differenzierteren Einteilung der malignen Melanome wurden zusätzlich der mitotische Index und die intraorale Tumorlokalisation herangezogen. Ob sich dieses Klassifizierungsschema auch in anderen Studien mit oralen malignen Melanomen beim Hund bewährt hätte, wurde allerdings nicht in weiteren Studien überprüft.

5.2.3.2 Katze

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum malignen Melanom der Katze insgesamt 45 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über maligne Melanome aus Untersuchungsgruppen von mindesten fünf Tieren lagen in neun verschiedenen Studien vor. Diese bezogen sich auf einzelne Angaben kutaner, oraler oder okulärer maligner Melanome (Tabelle 4.3.22). In der Regel litten die Tiere an einem solitären Tumor.

Anhand der wenigen quantitativ prognostischen Daten über maligne Melanome der Katze, die sich häufig in der Tumorlokalisation voneinander unterscheiden, lässt sich kaum feststellen, welche Therapiemethode am besten für welche Tumorlokalisation geeignet ist. Aus diesem Grund stellt die **chirurgische Resektion** bei operablen malignen Melanomen nach wie vor die Therapie der ersten Wahl dar. Ob die Prognose von Katzen mit malignen Melanomen durch **adjuvante Therapiemethoden** wie Strahlen- oder Chemotherapie verbessert werden kann, ist bis heute aufgrund mangelnder Studienergebnisse unbekannt. In einer Studie [307] sprachen fünf Katzen mit oralen malignen Melanomen zwar auf eine palliative hypofraktionierte Strahlentherapie an, allerdings waren die recht vielversprechenden Ergebnisse nicht von Dauer, da alle Tiere innerhalb eines Jahres starben.

Inwiefern die **verschiedenen Lokalisationen** maligner Melanome der Katze unterschiedliche Prognosen nach sich ziehen, ist anhand der wenigen quantitativ prognostischen Daten nicht zu bestimmen. Einerseits lagen schon innerhalb derselben Lokalisation die wenigen vergleichbaren Daten zweier Metastasierungsraten ohne Zeitangabe bei Katzen mit okulären malignen Melanomen sowie zwei 1-jährige Heilungsraten von Tieren mit kutanen malignen Melanomen nach chirurgischer Resektion weit auseinander (23 % zu 63 % sowie 18 % zu 60 %) [898, 1044, 1202] (Tabelle 4.3.22). Andererseits lieferte bisher nur eine einzige Studie von Patnaik und Mooney (1988) quantitativ prognostische Aussagen bezüglich verschiedener Lokalisationen. Dabei wiesen orale und okuläre maligne Melanome aufgrund höherer Metastasierungs- und Todesraten ein maligneres Verhalten auf als kutane. Vergleicht man hierauf die quantitativ prognostischen Daten der einzigen Studie [1202] von Katzen mit ausschließlich kutanen malignen Melanomen mit den übrigen Daten der hier vorgelegten Arbeit [307, 439, 898, 1044], schnitten Überlebenszeit, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate von Tieren mit kutanen malignen Melanomen am schlechtesten ab (Tabelle 4.3.22). Die Autoren vermuteten, dass die schlechte Prognose mit dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei 38 % der Tiere schon vor Therapiebeginn zusammenhing. Inwieweit die Katzen mit kutanen malignen Melanomen bei Patnaik und Mooney (1988) an Lymphknotenmetastasen litten ist nicht bekannt.

Möglicherweise ist dies auch ein Hinweis darauf, dass kutane maligne Melanome der Katze ein höheres Potential zur Metastasierung aufweisen als kutane maligne Melanome beim Hund, bei dem keine Angaben zur Metastasierungsrate kutaner maligner Melanome vorlagen.

Über **Prognoseindikatoren** maligner Melanome der Katze ist bis heute kaum etwas bekannt. Studien beschäftigten sich mit dem histologischen Nachweis von Malignität, dem histologischen Zelltyp, dem mitotischen Index und dem prognostischen Einfluss pigmentierter oder ulzerierter maligner Melanome [271, 667, 776, 1044, 1202]. Quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien zusammengefasst wurden, liegen bisher keine vor. Nach den wenigen qualitativen Aussagen aus vier verschiedenen Studien scheint ein höherer **mitotischer Index**, der mit einer schlechteren Prognose von Katzen mit kutanen und intraokulären malignen Melanomen Zusammenhang [271, 776], noch die größte Rolle zu spielen.

Vergleicht man die quantitativ prognostischen Daten kutaner, oraler und intraokulärer maligner Melanome der Katze mit denjenigen des Hundes, fallen die Ergebnisse von Katzen meist schlechter aus. So waren eine durchschnittliche Überlebenszeit von Katzen mit kutanen malignen Melanomen nach chirurgischer Resektion und eine mediane Überlebenszeit von Katzen mit oralen malignen Melanomen nach Strahlentherapie kürzer als diejenigen von Hunden mit malignen Melanomen derselben Lokalisationen (135 und 146 Tage versus 342 und 210 Tage) [307, 946, 987, 1202] (Tabelle 4.3.22, Tabelle 4.3.1). Eine Remissionsrate von Katzen mit oralen malignen Melanomen lag nach Strahlentherapie etwa 20 % unter dem Gesamtmedian von Hunden (60 % versus 83 %) [48b, 75, 307, 960] (Tabelle 4.3.22, Tabelle 4.3.7). Die Metastasierungsraten nach chirurgischer Resektion intraokulärer und oraler maligner Melanome fielen meist höher aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte beim Hund (23 %, 63 % und 80 % versus 19 % und 38 %) [380, 898, 960, 1024, 1037, 1044, 1242] (Tabelle 4.3.22, Tabelle 4.3.12). Höher war auch eine 1-jährige Todesrate nach chirurgischer Resektion kutaner maligner Melanome [831, 1202] (82 % versus 56 %) (Tabelle 4.3.22, Tabelle 4.3.17). Dementsprechend fielen auch zwei 1-jährige Überlebensraten nach chirurgischer Resektion kutaner und intraokulärer maligner Melanome im Vergleich zu den entsprechenden Überlebensraten von Hunden deutlich geringer aus (18 % und 25 % versus 46 % und 50 %) [380, 439, 1047, 1202] (Tabelle 4.3.22, Tabelle 4.3.16).

5.2.3.3 Pferd

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum malignen Melanom beim Pferd insgesamt 47 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über maligne Melanome aus Untersuchungsgruppen von mindestens fünf Tieren lagen in nur fünf verschiedenen Studien der letzten 16 Jahre vor. Diese bezogen sich vorwiegend auf multiple kutane maligne Melanome.

Anhand der wenigen quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit, bei denen es sich meist um Einzelergebnisse handelte, ist es nicht möglich, die aussichtsreichste Therapiemethode für maligne Melanome beim Pferd zu bestimmen. Eine umstrittene Therapiemethode ist die **chirurgische Resektion** (je eine RR, DFIR, SR, TR: 0 %, 67 %, 16 %, 16 %) [1005, 1194]. Hierdurch konnte die lokale Rezidivierung zwar verhindert werden, jedoch nicht die Metastasierung und die Bildung neuer Tumoren an anderen Lokalisationen.

Inwieweit die Prognose durch eine intratumorale oder adjuvante **Chemotherapie** verbessert werden kann, ist unklar. Allerdings weisen vielversprechende Rezidiv-, Heilungs- und Überlebensraten darauf hin, dass intratumorale Cisplatin-Gaben und orale Cimetidin-Gaben zumindest bei einigen Tumoren eine gute antineoplastische Wirkung entfalten. So fielen die 2-jährigen und eine 4-jährige Heilungsrate nach intratumoraler Cisplatin-Therapie besser aus als eine Heilungsrate ohne Zeitangabe nach alleiniger chirurgischer Resektion (86 %, 100 %, 88 % versus 67 %) [478, 1161, 1194]. Eine Überlebensrate nach chirurgischer Resektion von elf Schimmeln mit dermaler Melanomatose, in drei Fällen noch kombiniert mit intratumoraler Cisplatin-Gabe, fiel deutlich höher aus als eine Überlebensrate von zwölf Schimmeln nach alleiniger chirurgischer Resektion dermaler Melanomatose (82 % versus 16 %) [1005, 1194]. In einer weiteren Studie [382] konnte das Tumorwachstum bei drei Pferden mit multifokaler Melanomatose mittels oraler Cimetidin-Gabe sogar ganz eingedämmt werden. Da chirurgisch entfernte Tumoren jedoch häufig rezidivieren und verbleibende Neoplasien oder Metastasen nach therapeutischen Maßnahmen vermehrte Aktivität aufweisen können [454, 1005, 1161], viele untherapierte Melanome über Jahre hinweg (1-6 Jahre) bestehen, ohne zu metastasieren [686] und gerade bei dermaler Melanomatose von einer chirurgischen Resektion abgeraten wird [524, 1194], stellt sich die Frage, ob chirurgische oder chemotherapeutische Behandlungen im Gegensatz zur alleinigen Beobachtung der Melanome überhaupt einen größeren Therapieerfolg erbringen. Hinzu kommt, dass jeglicher therapeutische Einsatz für den Patienten eine höhere Belastung und für den Patientenbesitzer einen höheren Behandlungs- und Kostenaufwand mit sich bringt. Gerade bei älteren Tieren ist nicht jeder Patientenbesitzer gewillt, dies aufzubringen, vor allem, wenn der Therapieerfolg fraglich ist. Um abzuklären, ob chemothe-

rapeutische Behandlungen im Gegensatz zur chirurgischen Resektion oder gar keiner Therapie überhaupt einen positiven Einfluss auf die Prognose ausüben, wären Studien mit größeren Untersuchungsgruppen wünschenswert, die quantitativ prognostische Daten behandelter und unbehandelter Tiere nach chirurgischer Resektion und/oder Chemotherapie im direkten Vergleich aufzeigen.

Richtungsweisend für neue Therapieansätze könnte die von Thamm und Kollegen (2008a) nachgewiesene COX-2-Expression in sieben von elf equinen Melanomen sein. Daraufhin vermuteten diese Autoren, dass equine Melanome auf eine Therapie mit **COX-2-Hemmern** ansprechen könnten. Pires und Kollegen (2010) äußerten dieselbe Vermutung für den Hund. Inwiefern sich eine diesbezügliche Therapie bei malignen Melanomen von Pferd und Hund bewährt, kann nur durch zukünftige Studien geklärt werden.

Da Pferde mit dermaler Melanomatose oder anaplastischen Melanomen ein aggressiveres Verhalten bezüglich ihrer Metastasierung aufwiesen, schätzte Valentine (1995) deren Prognose schlechter ein als diejenige von Tieren mit dermalen Melanomen. Wie sich die quantitativen Prognosen von Pferden mit dermalen Melanomen, dermaler Melanomatose oder anaplastischen Melanomen bezüglich der Klassifizierung von Valentine (1995) genau unterscheiden, ist zum heutigen Zeitpunkt noch unbekannt und kann nur durch weitere Studien geklärt werden.

Prognoseindikatoren für maligne Melanome beim Pferd sind bis heute keine bekannt. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit, sind vor allem ältere Schimmel zwischen 13 und 17 Jahren von malignen Melanomen betroffen [478, 833, 1005, 1161, 1194]. Dies unterstützt die Aussage älterer Studien [13, 742, 978], dass die Ausbildung von Melanomen beim Schimmel mit der im Alter fortschreitenden Depigmentierung einhergeht. Für Proliferationsindex (Ki-67-Index), S-Phase-Index und p53-Index konnte kein Zusammenhang mit dem klinischen Verhalten maligner Melanome gefunden werden [988].

5.2.4 Fibrosarkom

5.2.4.1 Hund

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum Fibrosarkom beim Hund insgesamt 97 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über Fibrosarkome aus Untersuchungsgruppen von mindestens fünf Tieren oder aus Studien mit verschiedenen Weichteilsarkomen, wenn der Anteil der Fibrosarkome $\geq 50\%$ betrug, lagen in 23 Studien vor. Diese bezogen sich vorwiegend auf orale Fibrosarkome, gefolgt von kutanen Fibrosarkomen und Fibrosarkomen der Wirbelsäule oder Rippen.

Die gängigste Therapieform für Fibrosarkome unterschiedlicher Lokalisationen beim Hund ist die weite chirurgische Resektion [90, 588, 1043, 1218, 1237]. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit ist die **chirurgische Resektion** für Fibrosarkome beim Hund diejenige Therapiemethode mit den konstantesten Ergebnissen. Für Hunde mit inoperablen Fibrosarkomen oder oralen Tumoren, bei denen der Patientenbesitzer einer partiellen oder totalen Mandibulektomie oder Maxillektomie aus kosmetischen Gründen nicht zustimmt, könnte, wie schon von Ehrhart (2005b) empfohlen, eine strahlentherapeutische Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Der Gesamtmedian der medianen Überlebenszeiten und Metastasierungsraten ohne Zeitangabe sowie eine 1-jährige Überlebens- und Todesrate von Hunden mit oralen Fibrosarkomen lagen nach **alleiniger Strahlentherapie** in einem ähnlichen Bereich wie die entsprechenden Daten nach chirurgischer Resektion (257 Tage, 19 %, 40 %, 61 % versus 324 Tage, 27 %, 50 %, 58 %) [343, 588, 931a, 1023, 1051a, 1051b, 1159b, 1167, 1174, 1218, 1237] (Tabelle 4.4.1, Tabelle 4.4.5, Tabelle 4.4.7, Tabelle 4.4.8). Sehr gute Ergebnisse, die richtungsweisend für weitere Studien sein könnten, wurden in einer Studie [333] nach **adjuvanter Strahlentherapie** bei Hunden aus einer Untersuchungsgruppe mit Tumoren unterschiedlicher Lokalisationen beschrieben (MST: > 914 Tage; MDFI: 1368 Tage; RR: 31 %; MR: 15 %; 1-jährige DFIR: 57 %; 1-jährige SR: 69 %; 2-jährige TR: 46 %) (Tabelle 4.4.1, Tabelle 4.4.2, Tabelle 4.4.4, Tabelle 4.4.5, Tabelle 4.4.6, Tabelle 4.4.7, Tabelle 4.4.8). Ebenfalls sehr gute bis gute Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie [106] nach Kombination aus **Strahlentherapie und Hyperthermie** bei Hunde mit oralen und nasalen Fibrosarkomen erzielt (meanST, meanDFI, RMR: 398 Tage, 343 Tage, 90 %). Leider wurden auch diese vielversprechenden Ergebnisse bisher nicht anhand weiterer Studien überprüft. Die Ergebnisse nach alleiniger und adjuvanter **Chemotherapie** waren mit Remissionsraten < 25 % [868, 869b] (Tabelle 4.4.3) und im Ver-

gleich zur chirurgischen Resektion [1063] nicht zufriedenstellend. Ob sich die Therapieantwort durch eine Kombinationschemotherapie verbessern lässt, ist bis heute ungeklärt.

Vergleicht man die quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit von Hunden mit oralen Fibrosarkomen mit denjenigen von Tieren mit kutanen Tumoren bzw. Tumoren verschiedener Lokalisationen nach chirurgischer Resektion, fällt die Prognose von Letzteren hinsichtlich medianer Überlebenszeit, Rezidiv- Metastasierungs- und Todesrate besser aus (560 Tage, 20 %, 30%, 9 %, 27 % versus entsprechende Gesamtmedianwerte: 324 Tage, 33 %, 27 %, 58 %) [38, 90, 343, 588, 1023, 1051a, 1051b, 1174, 1218, 1237] (Tabelle 4.4.1, Tabelle 4.4.4, Tabelle 4.4.5, Tabelle 4.4.8). Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass dem Tierbesitzer orale Tumoren einfach später auffallen und sie aufgrund ihrer Lokalisation chirurgisch schwerer zugänglich sind. Noch stärker trifft dies auf Fibrosarkome der Wirbelsäule oder Rippen zu, deren Prognose nach chirurgischer Resektion, teilweise kombiniert mit Strahlen- und/oder Chemotherapie, noch schlechter ausfällt (Gesamtmedian meanSTs: 253 Tage; eine MST, meanST: 113 Tage, 180 Tage) [37, 232, 925].

Über **Prognoseindikatoren** für Fibrosarkome beim Hund ist bis heute kaum etwas bekannt. Der histologische Tumorgrad gilt als einer der bedeutendsten Prognoseindikatoren für Weichteilsarkome beim Hund [230, 298a, 600, 1171]. Als weitere Prognoseindikatoren werden Tumorgröße, freie Tumorränder, mitotischer Index, Ki-67- und AgNOR-Wert [298a, 298a, 299, 600, 685, 1171] diskutiert. In der hier vorgelegten Arbeit bezogen sich die quantitativ prognostischen Daten für Fibrosarkome jedoch nur auf den mitotischen Index sowie die Tumorgröße und das klinische Tumorstadium (T-stage). Während ein höherer **mitotischer Index** negativ mit der Prognose verbunden war [90], traf dies in den meisten Studien nicht auf die Tumorgröße und das klinische Tumorstadium (T-stage) zu [90, 343, 931a, 1159b, 1218]. Da es sich hier jedoch um sehr wenige Studien handelt, sollten diese Ergebnisse durch weitere Studien abgeklärt werden.

5.2.4.2 Katze

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum Fibrosarkom der Katze insgesamt 173 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über Fibrosarkome der Katze aus Untersuchungsgruppen von mindestens fünf Tieren oder aus Studien mit verschiedenen Weichteilsarkomen, wenn der Anteil der Fibrosarkome $\geq 50\%$ ausmachte, lagen in 42 Studien vor. Diese stammten vorwiegend von Katzen mit Vakzinationsstellen-assoziierten Fibrosarkomen und vereinzelt von Tieren mit idiopathischen Fibrosarkomen. In der Regel litten die untersuchten Katzen an einem solitären Fibrosarkom ohne Metastasen vor Therapiebeginn.

Aufgrund der außergewöhnlichen Therapieresistenz feliner Fibrosarkome, die noch stärker ausgeprägt ist als bei kaninen Fibrosarkomen, spielt zum heutigen Zeitpunkt die Prävention durch ein optimiertes Impfmanagement, die Früherkennung und eine radikale erste chirurgische Resektion mit freien Tumorrändern prognostisch die größte Rolle. Aus diesem Grund empfiehlt die Vaccine Associated Feline Sarkoma Task Force 2001 ein bestimmtes Impfmanagement. Des Weiteren sollte jegliche Schwellung an Injektionsstellen post Vakzination als potentiell maligne eingestuft und weiterhin auf Veränderungen kontrolliert werden. Bilden sich diese nach spätestens drei Monaten nicht zurück, sind größer als zwei Zentimeter im Durchmesser oder nehmen vier Wochen später in der Größe zu, sollte mittels einer Biopsie die Malignität ausgeschlossen werden. Handelt es sich um ein Sarkom, wird eine möglichst radikale multimodale Therapie empfohlen, um die Rezidivbildung so lange wie möglich zu verhindern oder ganz zu unterbinden. Giudice und Kollegen (2009) schlugen zur sicheren Abklärung freier Tumorränder den Einsatz der 3D-Histologie (dreidimensionale Untersuchung der Tumorränder des als runde Scheibe resezierten Tumors [105]) noch während des chirurgischen Eingriffes vor. Diese wird beim Menschen bereits erfolgreich genutzt und bewährte sich auch bei felinen Fibrosarkomen. Ob sich hierdurch die Prognose von Katzen mit Fibrosarkomen verbessern lässt, kann nur mittels weiterer Studien geklärt werden. Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit bekräftigen die Empfehlungen der Vaccine Associated Feline Sarkoma Task Force 2001, dass eine weite **chirurgische Resektion** bei Fibrosarkomen der Katze bis heute die Therapie der ersten Wahl darstellen sollte. Doch die Umsetzung einer multimodalen Therapie bleibt offen, da bisher keine standardisierten multimodalen Therapieprotokolle vorliegen, nach denen sich der behandelnde Tierarzt richten kann. Trotz zahlreicher Studien, in denen die Wirkung der verschiedensten adjuvanten Therapiemethoden untersucht wurde, konnte die Prognose von Katzen mit Vakzinationsstellen-assoziierten Fibrosarkomen im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion nicht zufriedenstellend verbessert wer-

den. Sowohl die Gesamtmedianwerte als auch einzelne Medianwerte der meisten quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien der hier vorgelegten Arbeit lagen therapieunabhängig relativ nahe beieinander oder fielen nach adjuvanter Therapie schlechter aus als nach alleiniger chirurgischer Resektion (Tabelle 4.4.9, Tabelle 4.4.14, Tabelle 4.4.15, Tabelle 4.4.16, Tabelle 4.4.17, Tabelle 4.4.18). Dennoch gab es Unterschiede, aufgrund derer die **adjuvanten Therapiemethoden** nicht gänzlich verworfen werden sollten. So konnten die Gesamtmedianwerte der medianen krankheitsfreien Zeiten mittels adjuvanter Strahlentherapie, adjuvanter Chemotherapie und einer Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie um das 2,5- bis 5-fache verlängert werden (462, 388, 561,5 Tage versus 150 Tage) [102b, 196, 197, 208, 419, 476, 582, 760, 930, 1101, 1103a] (Tabelle 4.4.10). Weniger deutlich fiel der Unterschied zwischen den Gesamtmedianwerten der durchschnittlichen krankheitsfreien Zeiten nach adjuvanter Chemotherapie und alleiniger chirurgischer Resektion aus (668 versus 604 Tage) [379, 723, 1103a] (Tabelle 4.4.11). Geringer waren auch die Unterschiede zwischen der 1-jährigen Rezidiv- und Heilungsrate nach alleiniger chirurgischer Resektion und adjuvanter Strahlentherapie sowie einer Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie (100 %, 39 % versus 61 %, 51 %) [419, 476, 515, 855, 1101]. Des Weiteren konnte der Gesamtmedian der Metastasierungsraten ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion mittels adjuvanter Chemotherapie sowie einer Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie verringert werden (19 % versus 6,5 %, 1,5 %) [102b, 208, 419, 476, 723, 919, 930, 993, 1101] (Tabelle 4.4.15). Vergleicht man nun die Wirkung der adjuvanten Therapiemethoden untereinander, fielen vergleichbare Gesamtmedianwerte der medianen krankheitsfreien Zeiten und Rezidivraten ohne Zeitangabe nach adjuvanter Strahlentherapie besser aus als diejenigen nach adjuvanter Chemotherapie (462 Tage, 35 % versus 388 Tage, 44,5 %) [102b, 196, 197, 208, 419, 582, 760, 930, 953, 1101, 1103a] (Tabelle 4.4.10, Tabelle 4.4.14). Wurde die adjuvante Chemotherapie aber in Kombination mit einer Strahlentherapie durchgeführt, fielen sowohl die Gesamtmedianwerte der medianen Überlebenszeiten und die Medianwerte der 1- und 2-jährigen Überlebensraten als auch die Gesamtmedianwerte der medianen krankheitsfreien Zeiten sowie der Rezidiv- und Metastasierungsraten ohne Zeitangabe ähnlich gut oder besser aus als diejenigen nach adjuvanter Strahlentherapie (581,5 Tage; 53 % und 44 %; 561,5 Tage; 29 %; 1,5 % versus 560 Tage; 62 % und 42 %; 462 Tage; 35 %; 21 %) [102b, 196, 197, 197, 208, 419, 582, 741, 760, 953, 993] (Tabelle 4.4.9, Tabelle 4.4.10, Tabelle 4.4.14, Tabelle 4.4.15, Tabelle 4.4.17). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass sich weitere Studien mit der Durchführung und Optimierung einer Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie befassen sollten.

Entscheidet sich der Patientenbesitzer für eine **palliative Therapie**, empfiehlt sich auch hier eine Kombination aus palliativer Strahlen- und Chemotherapie. Kleiter und Kollegen (2010) erzielten hierdurch bei zehn Katzen mit zum Teil multiplen und bereits rezidivierten Fibrosarkomen eine mediane Überlebenszeit und eine mediane krankheitsfreie Zeit von 324 und 117 Tagen. Die Ergebnisse nach alleiniger palliativer Chemotherapie waren, wie schon die Ergebnisse nach adjuvanter Chemotherapie, nicht zufriedenstellend. Die Überlebens- und krankheitsfreien Zeiten betrugen gerade mal 60-122 Tage [42, 52, 605, 962] und lagen innerhalb der Überlebenszeiten von 0-180 Tagen [208, 782, 1184], die für untherapierte Katzen genannt wurden.

Der Unterschied zwischen den Gesamtmedianwerten der MDFIs und der meanDFIs nach chirurgischer Resektion, alleiniger und adjuvanter Chemotherapie belegt, dass die zweiten 50 % der Tiere zum Teil deutlich länger gesund blieben als die ersten (150, 76,5, 388 Tage versus 604, 91, 668 Tage) [42, 52, 208, 379, 476, 605, 723, 930, 962, 1101, 1103a] (Tabelle 4.4.10, Tabelle 4.4.11). Vergleicht man die Gesamtmedianwerte der MSTs und meanSTs mit den Gesamtmedianwerten der entsprechenden MDFIs und meanDFIs, fallen, über die verschiedenen Therapiemethoden hinweg, die Gesamtmedianwerte der MSTs und meanSTs meist deutlich länger aus als diejenigen der MDFIs und meanDFIs (20,5-458 Tage) [52, 102b, 168, 196, 197, 208, 246, 379, 419, 476, 578, 582, 723, 741, 760, 919, 953, 962, 1101, 1103a] (Tabelle 4.4.9, Tabelle 4.4.10, Tabelle 4.4.11). Dies bedeutet, dass Katzen mit rezidivierten Fibrosarkomen nicht sofort sterben oder euthanasiert werden, sondern noch einige Monaten bis kurz über ein Jahr leben können.

Als bedeutende **Prognoseindikatoren** für Fibrosarkome der Katze werden vor allem tumorspezifische wie Tumorlokalisierung, Tumorgröße, histologischer Tumorgrad [89, 168, 476, 582, 646, 723, 962, 993] und therapiespezifische wie Art der Tumorsektion (komplett/inkomplett), Radikalität der Therapie, Anzahl chirurgischer Eingriffe, Wirkung adjuvanter Therapiemethoden (Strahlen- und/oder Chemotherapie) [39, 102b, 168, 197, 246, 476, 723, 930, 1101] diskutiert. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit können als eindeutig negative Prognoseindikatoren jedoch nur die **Bildung von Rezidiven und Metastasen** und eine **inkomplette Tumorsektion** angesehen werden [39, 168, 197, 246, 274, 379, 476, 582, 723, 919, 930, 993, 1091b] (Tabelle 4.4.19, Tabelle 4.4.20). Unklar ist die prognostische Bedeutung der Tumorlokalisierung, da hierzu je vier Studien vorlagen, in denen sie entweder eine oder keine prognostische Rolle spielte [89, 208, 246, 419, 476, 775, 993, 1103a]. (Tabelle 4.4.21). Die übrigen Prognoseindikatoren übten in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keine prognostische Rolle aus. Bisher zählt hierzu auch die Wirkung adjuvanter Therapiemethoden [102b, 168, 197, 208, 723, 775].

Dies könnte sich jedoch verändern, wenn zukünftige Studien, wie bereits oben beschrieben, verstärkt auf eine Optimierung der Ergebnisse nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie setzen würden.

5.2.5 Osteosarkom

5.2.5.1 Hund

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum Osteosarkom beim Hund insgesamt 248 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über Osteosarkome aus Untersuchungsgruppen von mindestens zehn Tieren lagen in 113 Studien vor. Diese bezogen sich vorwiegend auf appendikulare Osteosarkome, gefolgt von axialen und extraskelettalen Osteosarkomen. In der Regel litten die Hunde an einem solitären Tumor ohne Metastasen vor Therapiebeginn.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Tumorarten, bei denen die Wirkung adjuvanter Therapiemethoden noch in Frage gestellt wird, steht für Osteosarkome beim Hund fest, dass die besten Therapieerfolge nach vollständiger chirurgischer Resektion des Primärtumors in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie erzielt werden [33, 160b, 623, 648, 816, 836, 984, 1209]. Dies zeigt sich auch anhand der zahlreichen quantitativ prognostischen Daten, welche in der hier vorgelegten Arbeit zusammengetragen wurden. Die Prognose von Hunden mit appendikularen Osteosarkomen verbesserte sich nach **adjuvanter Chemotherapie** im Gegensatz zur alleinigen chirurgischen Resektion bezüglich der Gesamtmedianwerte der medianen und durchschnittlichen Überlebenszeiten, der medianen krankheitsfreien Zeiten, der 2-jährigen Heilungsraten und der 1-jährigen Überlebensraten um das 2- fast 5fache. Einzig die Metastasierungs- und Todesraten ohne Zeitangabe lagen in ähnlichen Bereichen [33, 36, 51, 57, 58b, 63, 72, 94, 114, 160b, 161, 187, 248, 363, 416, 417, 466, 550, 557, 592, 601a, 603, 614, 623, 647b, 647c, 648, 681, 683, 699, 737a, 754, 813, 814, 815, 836, 871a, 888, 922, 984, 1018, 1065, 1068b, 1070, 1092, 1095b, 1123, 1164, 1192, 1262, 1276] (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.2, Tabelle 4.5.4, Tabelle 4.5.8, Tabelle 4.5.10, Tabelle 4.5.11, Tabelle 4.5.13). Auch bei Hunden mit axialen Osteosarkomen der Rippen verbesserte sich die mediane krankheitsfreie Zeit nach adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion um nahezu das 4-fache (60 zu 225 Tage) [925]. Als Chemotherapeutika bewährten sich vor allem Cisplatin und Carboplatin in Monotherapie oder diese in Kombination mit Doxorubicin. Dabei scheint kein prognostischer Vorteil hinsichtlich einer Anwendung von Cis- oder Carboplatin [922] oder hinsichtlich der Durchführung einer Mono- oder Kombinationschemotherapie [33, 72, 161, 440] zu bestehen. Eine präoperative Chemotherapie [1123] oder ein sehr frühzeitiger Beginn der postoperativen Chemotherapie [59, 234] erbrachten ebenfalls keinen zusätzlichen Behandlungsvorteil. Aus diesem Grund wird empfohlen, sich den Patienten von der Operation erst erholen zu lassen, eine ungestörte Wundheilung zu gewährleisten und wie sonst üblich, erst 2-4 Wochen postoperativ mit der Chemotherapie zu beginnen [59].

Entgegen der allgemeinen Erwartungen übte die Durchführung einer **gliedmaßenerhaltenden Therapie im Vergleich zur Amputation**, trotz vermehrt auftretender Komplikationsraten [57, 550, 860], keinen negativen Einfluss auf die Prognose von Tieren mit appendikularen Osteosarkomen aus. Diese Thematik wurde bereits von Straw und Withrow (1996) in ihrer Übersichtsarbeit näher beschrieben. Betrachtet man sich die quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit genauer, ist sogar ein prognostischer Vorteil bezüglich der gliedmaßenerhaltenden Therapie ersichtlich. Bildet man Gesamtmedianwerte aus den quantitativ prognostischen Daten von Hunden mit appendikularen Osteosarkomen ohne Metastasen zu Therapiebeginn nach adjuvanter Chemotherapie (zu anderen Therapiemethoden lagen diesbezüglich zu wenig vergleichbare Daten vor) und vergleicht diejenigen nach gliedmaßenerhaltender Therapie mit denjenigen nach Amputation, fallen die Gesamtmedianwerte der meisten quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien nach gliedmaßenerhaltender Therapie besser aus als diejenigen nach alleiniger Amputation (MSTs: 312,5 zu 278 Tage; meanSTs: 504,5 zu 326 Tage; MDFIs: 284 zu 203 Tage; DFIRs ohne Zeitangabe: 43,5 % zu 12 %; 0,5-jährige SRs: 89 % zu 35 %; 1-jährige SRs: 46 % zu 35,5 %; 1,5-jährige SRs: 33,5 % zu 4 %). Schlechter fallen nur die Gesamtmedianwerte der Rezidivraten ohne Zeitangabe (19,5 % zu 0 %), der Metastasierungsraten ohne Zeitangabe (70% zu 60%) und der Überlebensraten ohne Zeitangabe (4 % zu 27 %) aus. Die Gesamtmedianwerte der 2-jährigen Überlebensraten (20 % zu 19 %) und der Todesraten ohne Zeitangabe (78 % zu 75 %) sind nach beiden Therapiemethoden fast identisch: gliedmaßenerhaltende Therapie [57, 601a, 623, 647c, 648, 814, 815, 1262], Amputation [33, 58b, 59, 63, 72, 160b, 161, 248, 363, 416, 417, 466, 557, 562a, 592, 603, 614, 647b, 683, 699, 737a, 754, 813, 836, 871a, 922, 984, 1018, 1068b, 1070, 1092, 1123, 1164, 1192] (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.2, Tabelle 4.5.4, Tabelle 4.5.6, Tabelle 4.5.8, Tabelle 4.5.10, Tabelle 4.5.11, Tabelle 4.5.13). Nach den bisherigen Untersuchungen eignen sich für eine gliedmaßenerhaltende Therapie vor allem Osteosarkome der distalen Gliedmaßenbereiche an Radius, Ulna und Tibia, die weniger als 50 % des jeweiligen Knochens befallen haben und keine oder nur eine geringfügige Ausbreitung ins umliegende Weichteilgewebe aufweisen [276a, 601a, 619, 814, 1121]. Der Therapieerfolg hängt jedoch maßgeblich von den chirurgischen Fähigkeiten des Operateurs und der Einsatzbereitschaft des Patientenbesitzers ab. Bereits Withrow (1998) wies darauf hin, dass eine schlecht durchgeführte gliedmaßenerhaltende Therapie schlimmer sei als eine korrekt durchgeführte Amputation. Für Hunde mit appendikularen Osteosarkomen in Humerus oder Femur könnte sich, laut Liptak und Kollegen (2004a), gegebenenfalls die Durchführung einer intraoperativen Strahlentherapie des tumorösen Knochens eignen, da diese für die üblicherweise durchgeführten gliedmaßenerhaltenden Therapiemethoden mittels Spenderknochen

nicht zugänglich sind. Weitere Vorteile dieser Therapiemethode stellen die Passgenauigkeit des eigenen Knochens dar, die ausbleibende Abstoßungsreaktion und die Unabhängigkeit von einem Spenderknochen aus einer Knochenbank. Von denselben Vorteilen berichteten bereits Morello und Kollegen (2003), die ein pasteurisiertes Knochensegment des resezierten tumorerösen Knochens vom distalen Radius reimplantierten und mittels dieser Behandlungsmethode im Vergleich zu den anderen hier zusammengetragenen Daten sehr aussichtsreiche Resultate erzielten. Ob sich diese Therapiemethoden auch in Studien mit einer größeren Tieranzahl bewähren, kann jedoch nur mittels weiterer Studien geklärt werden.

Scheiden aufgrund einer bestehenden Knochenfraktur eine gliedmaßenerhaltende Therapie oder eine palliative Strahlentherapie aus, könnte sich als Behandlungsmöglichkeit eine relativ junge Therapiemethode von Boston und Kollegen (2011) eignen. Bei einer siebenjährigen Hündin mit Osteosarkom-bedingter Knochenfraktur am distalen linken Radius, wurde eine Überplattung des Tumors mit anschließender Chemotherapie aus Carboplatin und Pamidronat durchgeführt. Der Gebrauch der Gliedmaße war gut und trotz Thrombenbildung im Herzen der Hündin sowie mangelhafter Compliance des Patientenbesitzers betrug die Überlebenszeit des Tieres 237 Tage. Inwieweit sich diese vielversprechende Therapiemethode auch bei anderen Fällen bewährt, wird zurzeit am Department of Clinical Studies, Ontario Veterinary College, University of Guelph in weiteren Studien überprüft [95].

Im Gegensatz zur adjuvanten Chemotherapie fielen die wenigen vergleichbaren Ergebnisse dreier Studien nach **adjuvanter Strahlentherapie** hinsichtlich dem Gesamtmedian der medianen Überlebenszeiten, einer 7-monatigen Rezidivrate sowie einer Metastasierungs- und Todesrate ohne Zeitangabe kaum oder nicht besser aus als nach alleiniger chirurgischen Resektion, so dass ihre Durchführung nicht empfohlen werden kann (180 Tage, 24 %, 100 %, 60 % versus 96,5 Tage, 21 %, 72 %, 70 %) [51, 94, 114, 417, 474, 681, 737a, 888, 955, 1068b, 1095b, 1123, 1164, 1170, 1276] (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.6, Tabelle 4.5.8, Tabelle 4.5.13).

Die meisten Ergebnisse nach **adjuvanter Immuntherapie** fielen zwar besser aus als nach adjuvanter Strahlentherapie, reichten aber trotzdem nicht an die durchweg guten Ergebnisse nach adjuvanter Chemotherapie heran und treten therapeutisch gesehen ebenfalls in den Hintergrund (Gesamtmedian MSTs: 222 Tage; eine meanST: 175 Tage, eine MDFI: 168 Tage; eine MR ohne Zeitangabe: 67 %; eine 1- und 2-jährige Heilungsrate: 29 %, 14 %; Gesamtmedian 1-jährige SRs: 23 %, eine 2-jährige SR: 14 %) [51, 681, 763, 888, 889, 955, 1170, 1223] (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.2, Tabelle 4.5.4, Tabelle 4.5.8, Tabelle 4.5.10, Tabelle 4.5.11). Ähnlich verhält es sich mit den Ergebnissen zweier Studien nach Kombination aus **adjuvanter**

Strahlen- und Chemotherapie (Gesamtmedian MSTs: 269 Tage; Gesamtmedian RRs, MRs und DFIRs ohne Zeitangabe: 22 %, 61 %, 62,5 %; eine > 1-jährige Überlebensrate: 23 %; eine Todesrate ohne Zeitangabe: 54 %) [647a, 938] (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.6, Tabelle 4.5.8, Tabelle 4.5.10, Tabelle 4.5.11, Tabelle 4.5.13).

Erstaunlich gute Ergebnisse wurden in zwei Studien nach Kombination aus **adjuvanter Cisplatin-Chemotherapie und Immuntherapie** entweder mittels systemischer Gabe von L-MTP-PE oder gamma-bestrahlten (40 Gy) TALL-104-Zellen (humane leukämische T-Zelllinie) erzielt (Gesamtmedian MSTs, MDFIs: 333,5 Tage, 327 Tage; eine RR: 4 %; eine > 1-jährige DFIR: 39 %; eine SR ohne Zeitangabe: 44 %; eine 1- und 2-jährige SR: 65 %, 27 %) [603, 1209] (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.2, Tabelle 4.5.4, Tabelle 4.5.6, Tabelle 4.5.10, Tabelle 4.5.11). Allerdings unterschieden sich die Ergebnisse nach adjuvanter Chemo- und Immuntherapie mittels L-MTP-PE nicht signifikant von denjenigen einer Kontrollgruppe nach alleiniger adjuvanter Chemotherapie und Placebo und die Therapiemethode mittels TALL-104-Zellen wurde bis heute in keiner anderen Studie weiter verfolgt oder bestätigt.

Da sich Osteosarkome gegenüber **alleiniger Strahlentherapie** als resistent erwiesen [306, 1212], wird diese in der Regel palliativ zur Behandlung von Tumorschmerzen sowie krankheitsbedingter Lahmheit inoperabler Osteosarkome eingesetzt, um die Lebensqualität betroffener Tiere zu verbessern. Studien [48a, 306, 397, 750, 830, 955], in denen Hunde extern bestrahlt und teilweise noch mittels Chemotherapie behandelt wurden, stellten eine Verbesserung der Lebensqualität bei 74-100 % der Tiere fest. Hunde, die mittels intravenöser Gabe von Samarium Sm 153 Lexidronam bzw. 153Sm-EDTMP behandelt wurden, zeigten in 11-80 % der Fälle eine Verbesserung der Lebensqualität [1, 44, 624, 780]. Dabei betrug die totalen und partiellen Remissionen 18 %, 33 %, 37 %, 74 % sowie 13 %, 27 % und 63 % [1, 48a, 624, 830]. Vergleicht man die quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit nach alleiniger Strahlentherapie mit denjenigen nach alleiniger chirurgischer Resektion, stellt man erstaunlicherweise fest, dass die Gesamtmedianwerte der medianen und durchschnittlichen Überlebenszeiten, der medianen krankheitsfreien Zeiten, der Metastasierungsraten sowie eine 2-jährige Überlebensrate von Hunden mit appendikularen Osteosarkomen nach alleiniger Strahlentherapie etwas besser ausfielen als nach alleiniger chirurgischer Resektion. Nur die 1-jährigen Überlebensraten und die Todesraten beider Therapiemethoden lagen in ähnlichen Bereichen (Gesamtmedian MSTs, meanDFIs, MDFIs: 125 Tage, 201,5 Tage, 95 Tage versus 96,5 Tage, 190 Tage, 53 Tage; Gesamtmedian MRs ohne Zeitangabe: 57 % versus 72 %; eine 2-jährige SR: 2 % versus 9 %; Gesamtmedian 1-jährige SRs: 18 % versus 17 %; Gesamtme-

dian TRs ohne Zeitangabe: 77,5 % versus 70 %) [1, 44, 51, 94, 114, 244, 306, 397, 417, 681, 737a, 750, 830, 888, 1068b, 1095b, 1123, 1164, 1276] (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.2, Tabelle 4.5.4, Tabelle 4.5.8, Tabelle 4.5.11, Tabelle 4.5.13). Dies zeigt, dass bei Hunden mit inoperablen Osteosarkomen die Überlebens- und krankheitsfreie Zeit mittels palliativer Strahlentherapie, im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion, im Median um etwa einen Monat verlängert werden kann. Des Weiteren bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Remissionsdauer von Tieren mit größeren bzw. kleineren Tumoren oder appendikularen bzw. axialen Osteosarkomen [397]. Bei Hunden mit axialen Osteosarkomen und einem Körpergewicht von > 15 kg empfehlen Dickerson und Kollegen (2001) aufgrund ihrer Studienergebnisse keine palliative, sondern eine definitive Strahlentherapie. Einerseits konnten bei Hunden > 15 kg signifikant seltener Metastasen zum Diagnosezeitpunkt festgestellt werden, andererseits wiesen sie nach definitiver Strahlentherapie eine längere mediane Überlebenszeit auf als Hunde nach palliativer Strahlentherapie (265 versus 79 Tage). Ob die Durchführung einer definitiven Strahlentherapie auch bei Hunden mit appendikularen Osteosarkomen zu einer längeren Überlebenszeit führt, wurde bisher nicht untersucht.

Sollte einem Patientenbesitzer die Durchführung einer Strahlentherapie für den kurzfristigen Erfolg von gerade mal 3-4 Monaten zu aufwendig erscheinen, könnte eine Therapie mit **Bisphosphonaten** versucht werden. Fan und Kollegen (2007) erzielten mittels intravenöser Gabe von Pamidronat in Kombination mit NSAIDs bei 12 von 43 Hunden eine Schmerzreduktion (28 %), die im Median 231 Tage andauerte. Des Weiteren wiesen Hunde mit positiver Therapieantwort eine deutlich längere mediane Überlebenszeit auf als Tiere ohne Therapieantwort.

Inwiefern eine palliative **Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie** die Prognose von Hunden mit appendikularen Osteosarkomen steigern kann, ist bis heute ungeklärt und kann auch anhand der wenigen Daten der hier vorgelegten Arbeit nicht eindeutig geklärt werden. Innerhalb dreier Studien beeinflusste eine Kombination aus palliativer Strahlen- und Chemotherapie die Prognose positiv [94, 601b, 955], aber in ebenso vielen Studien war dies nicht der Fall [397, 453, 830]. Vergleicht man zusätzlich die quantitativ prognostischen Daten beider Therapiemethoden miteinander, scheint eine zusätzliche Chemotherapie keinen prognostischen Vorteil zu erbringen, da die Daten dicht beieinander liegen (Gesamtmedian MSTs: 125 zu 130 Tage; eine MDFI zu Gesamtmedian MDFIs: 95 zu 125 Tage; Gesamtmedian MRs ohne Zeitangabe: 57 % zu 54 %; Gesamtmedian 1-jährige SRs zu einer 1-jährigen SR: 18% zu 25 %) [1, 44, 94, 244, 306, 397, 453, 750, 830, 888, 955] (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.4, Tabelle

4.5.8, Tabelle 4.5.11). Ebenfalls keinen prognostischen Vorteil hinsichtlich medianer Überlebenszeit und Metastasierungsrate erbrachte in einer Studie [888] eine Kombination aus **Strahlen- und Immuntherapie** (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.8).

Da extraskelettale und axiale Osteosarkomen aufgrund ihrer Lokalisation häufig nur inkomplett reseziert werden können, ist die **Haupttodesursache** betroffener Tiere die Bildung von Rezidiven [243a, 244, 425, 479, 925]. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit lagen alle Rezidivraten bis auf eine bei Tieren mit extraskelettalen und axialen Osteosarkomen unabhängig von der Therapiemethode zwischen 28 % und 92 % [244, 425, 479, 615, 1124, 1218]. Die Rezidivraten von Hunden mit appendikularen Osteosarkomen, bei denen meist eine Amputation der betroffenen Gliedmaße erfolgt [33, 114, 813, 1095b], lagen bis auf eine bei ≤ 28 % [57, 59, 332, 474, 550, 601a, 647a, 648, 814, 815, 938, 1170, 1209, 1261, 1262] (Tabelle 4.5.7, Tabelle 4.5.6). Anders als bei Hunden mit axialen und extraskelettalen Osteosarkomen ist die Haupttodesursache bei Hunden mit appendikularen Osteosarkomen das Auftreten von Metastasen [56, 58b, 529, 556, 592, 1068b, 1095b]. Die Metastasierungsraten ohne Zeitangabe waren sowohl bei Hunden mit extraskelettalen als auch bei Hunden mit axialen und appendikularen Osteosarkomen weit gestreut und betrug meist > 50 % [33, 36, 51, 57, 59, 114, 160b, 161, 187, 232, 244, 332, 453, 550, 601a, 601b, 603, 615, 647a, 647b, 647c, 648, 699, 731, 737a, 754, 814, 888, 897, 899a, 938, 1018, 1068b, 1094, 1095b, 1170, 1262] (Tabelle 4.5.9, Tabelle 4.5.8). Wiesen die Hunde schon zum Diagnosezeitpunkt Metastasen auf, zählten ihre Überlebenszeiten, krankheitsfreie Zeiten, Metastasierungs- und Überlebensraten in den meisten Fällen zu den schlechtesten [33, 94, 232, 871a] (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.2, Tabelle 4.5.4, Tabelle 4.5.8, Tabelle 4.5.11). Aus diesem Grund wurde in einer Studie [861] die Auswirkung einer palliativen **Metastasektomie** untersucht. Allerdings bewährte sie sich nur bei Tieren mit guter gesundheitlicher Konstitution, bei denen keine neuen Knochenmetastasen ersichtlich waren, die nur drei oder weniger chirurgisch resezierbare Metastasen aufwiesen (MDFI: 95 versus 53 Tage) sowie bei Tieren, deren Metastasen erst > 300 Tage nach adjuvanter Chemotherapie auftraten (MDFI: 128 versus 58 Tage). Da diese Kriterien jedoch nur auf wenige Tiere zutreffen und die Prognose durch eine Metastasektomie nicht hinreichend genug verbessert werden konnte, ist sie für weitere Studien eher uninteressant. Interessanter und vielversprechender erscheinen dagegen die Ergebnisse von vier Studien [267, 475, 556, 984], die seit Ende der 90iger Jahre veröffentlicht wurden, in denen Hunde mit pulmonal-metastasierten Osteosarkomen mit verschiedenen **Inhalationstherapien** behandelt wurden. Die besten Resultate erzielten Khanna und Kollegen (1997). Sie konnten bei zwei von vier Hunden (50 %) mittels Inhalation von IL-2-Liposomen eine totale Remission für mehr als 360 und 600 Tage hervorrufen. Allerdings handelte es sich dabei um

sehr wenige Tiere und bisher liegen keine weiteren Studien vor, in denen diese Wirkung anhand einer größeren Untersuchungsgruppe überprüft wurde. Da bis heute keine erfolgreicheren Therapiemethoden als die adjuvante Chemotherapie in Aussicht stehen, mit denen die Metastasierungsraten von Hunden mit appendikularen Osteosarkomen noch weiter gesenkt werden können, wird versucht, mithilfe von Prognoseindikatoren schon vor Therapiebeginn festzulegen, für welche Hunde die Prognose nach adjuvanter Chemotherapie besonders aussichtsreich erscheint. In neun Studien schien hierfür ein erhöhter AP-Wert zu Therapiebeginn gut geeignet zu sein [277, 363, 480, 562a, 562b, 813, 922, 1070, 1192]. Leider lagen ebenso viele Studien vor [33, 161, 550, 614, 830, 836, 1018, 1064, 1092], in denen er keine prognostische Rolle spielte. Somit scheidet er als sicherer Prognoseindikator aus. Jüngere Studien versuchten prognostische Informationen anhand genetischer Marker festzulegen [764, 865, 1064]. Allerdings stecken diese Verfahren noch in den Anfängen und ihre prognostische Bedeutung wird sich erst in zukünftigen Studien zeigen. Bis dahin bleibt, gerade für Hunde mit appendikularen Osteosarkomen ohne röntgenologisch nachweisbare Metastasen vor Therapiebeginn, die adjuvante Chemotherapie die Therapiemethode mit der aussichtsreichsten Prognose.

Die Unterschiede zwischen den Gesamtmedianwerten der MSTs und meanSTs von Hunden mit **appendikularen Osteosarkomen** nach chirurgischer Resektion, adjuvanter Chemotherapie, Kombination aus adjuvanter Chemo- und Immuntherapie sowie alleiniger Strahlentherapie belegen, dass zumindest einige der zweiten 50 % der Tiere mehrere Monate länger überlebten als die ersten (96,5 versus 190 Tage; 280 versus 415 Tage; 333,5 versus 351 Tage; 125 versus 201,5 Tage) [1, 33, 36, 44, 51, 57, 58b, 63, 72, 94, 114, 160b, 161, 244, 248, 363, 397, 416, 417, 466, 550, 557, 592, 601a, 603, 614, 623, 647b, 647c, 648, 681, 683, 699, 737a, 750, 754, 813, 814, 815, 830, 836, 888, 922, 938, 984, 1018, 1065, 1068b, 1095b, 1123, 1164, 1192, 1209, 1262, 1276] (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.2). Nur nach adjuvanter Immuntherapie war dies nicht der Fall (222 versus 175 Tage) [51, 681, 763, 888, 889, 1223]. Für die übrigen Therapiemethoden lagen keine vergleichbaren Daten vor. Für die krankheitsfreie Zeit zeigten die Unterschiede zwischen den Gesamtmedianwerten der MDFIs und meanDFIs nach adjuvanter Chemotherapie sowie der Medianwerte nach Strahlentherapie, dass auch hier einige der zweiten 50 % der Tiere mehrere Monate länger gesund blieben als die ersten (211 versus 356 Tage; 95 versus 163 Tage) [33, 36, 59, 63, 72, 160b, 161, 187, 397, 417, 550, 557, 603, 614, 623, 647b, 648, 754, 814, 815, 836, 871a, 922, 984, 1018, 1065, 1070, 1092, 1123, 1192, 1262] (Tabelle 4.5.4, Tabelle 4.5.5). Vergleicht man nun die Gesamtmedianwerte der MSTs und meanSTs mit den Gesamtmedianwerten der entsprechenden MDFIs und meanDFIs, fallen über die verschiedenen Therapiemethoden hinweg (chirurgische Resektion, adjuvante Chemotherapie, adjuvante Immuntherapie, Kombination aus adjuvanter Chemo- und Im-

muntherapie, Strahlentherapie, Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie), die Gesamtmedianwerte der MSTs und meanSTs nur wenig länger aus als diejenigen der MDFIs und meanDFIs (5-71 Tage) [1, 33, 36, 44, 51, 57, 58b, 59, 63, 72, 94, 114, 160b, 161, 187, 244, 248, 306, 363, 397, 416, 417, 453, 466, 550, 557, 592, 601a, 603, 614, 623, 647b, 647c, 648, 681, 683, 699, 737a, 750, 754, 763, 813, 814, 815, 830, 836, 871a, 888, 922, 955, 984, 1018, 1065, 1068b, 1070, 1092, 1095b, 1123, 1123, 1164, 1164, 1192, 1209, 1223, 1262, 1276] (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.2, Tabelle 4.5.4, Tabelle 4.5.5). Dies bedeutet, dass Hunde mit rezidivierten appendikularen Osteosarkomen unabhängig von der vorausgegangenen Therapiemethode innerhalb von drei Monaten euthanasiert werden oder sterben.

Hinsichtlich der Prognose von Hunden mit **axialen Osteosarkomen** liegen verschiedene Aussagen vor. Einerseits wurde vermutet, dass sich axiale Osteosarkome, mit Ausnahme mandibularer Osteosarkome [425, 479, 1124], weniger aggressiv verhalten als appendikuläre Osteosarkome [479, 662], andererseits wurde für axiale und appendikuläre Osteosarkome ein ähnliches biologisches Verhalten beschrieben [244, 285, 599]. Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit schaffen diesbezüglich leider auch keine Klarheit, da sich beide Aussagen in ihnen wiederfinden. Für ein weniger aggressives Verhalten axialer Osteosarkome sprechen die Ergebnisse der medianen Überlebenszeit, der 1- und 2-jährigen Überlebensrate sowie der Todesrate ohne Zeitangabe. So fielen der Gesamtmedian der medianen Überlebenszeiten nach chirurgischer Resektion und eine mediane Überlebenszeit nach Strahlentherapie bei Hunden mit axialen Osteosarkomen länger aus als bei Hunden mit appendikulären Osteosarkomen nach vergleichbarer Therapie (129 und 162 Tage versus 96,5 und 125 Tage) [1, 37, 44, 51, 94, 114, 244, 397, 417, 425, 479, 588, 681, 731, 737a, 750, 830, 888, 1068b, 1095b, 1123, 1164, 1218, 1276] (Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.3). Der Gesamtmedian der 1-jährigen Überlebensraten und eine 2-jährige Überlebensrate nach chirurgischer Resektion fielen von Tieren mit axialen Osteosarkomen besser aus als vergleichbare Daten von Tieren mit appendikulären Osteosarkomen (30,5 % und 18 % versus 17 % und 2 %) [114, 479, 588, 1068b, 1095b, 1124, 1164, 1218, 1237, 1276] (Tabelle 4.5.11, Tabelle 4.5.12). Und eine Todesrate ohne Zeitangabe bei 20 Hunden mit axialen Osteosarkomen fiel nach chirurgischer Resektion besser aus als von 162 Hunden mit appendikulären Osteosarkomen (45 % versus 70 %) [588, 1095b] (Tabelle 4.5.13).

Auf ein ähnliches biologisches Verhalten axialer und appendikularer Osteosarkome lassen die Ergebnisse der durchschnittlichen Überlebenszeit, der medianen krankheitsfreien Zeit sowie der 0,5-jährigen Überlebensrate schließen. So fiel eine meanST nach Strahlentherapie von elf Hunden mit axialen Osteosarkomen mit 169 Tagen [397] zwar kürzer aus als der Gesamtmedian von 201,5 Tagen bei Hunden mit appendikulären Osteosarkomen, lag aber innerhalb des-

selben Bereiches von 140-252 Tagen [1, 397, 750, 888] (Tabelle 4.5.2). Drei vergleichbare mediane krankheitsfreie Zeiten von Hunden mit axialen Osteosarkomen bewegten sich nach chirurgischer Resektion, adjuvanter Chemotherapie und alleiniger Strahlentherapie nur wenige Tage um die Gesamtmedian- oder Einzelwerte von Hunden mit appendikularen Osteosarkomen (60, 225, 82 Tage versus 53, 211, 95 Tage) [33, 36, 59, 63, 72, 160b, 161, 187, 397, 417, 550, 557, 603, 623, 647b, 648, 681, 814, 815, 836, 871a, 922, 925, 984, 1123, 1192, 1262] (Tabelle 4.5.4). Und der Gesamtmedian der 0,5-jährigen Überlebensraten von Hunden mit axialen Osteosarkomen war fast identisch mit demjenigen von Tieren mit appendikularen Osteosarkomen (44,5 % versus 47 %) [37, 114, 731, 737a, 1164] (Tabelle 4.5.11, Tabelle 4.5.12). Einzig eine durchschnittliche krankheitsfreie Zeit nach Strahlentherapie von elf Hunden mit axialen Osteosarkomen fiel kürzer aus als eine durchschnittliche krankheitsfreie Zeit von 15 Hunden mit appendikularen Osteosarkomen (114 versus 163 Tage) [397].

Dickerson und Kollegen (2001) sprachen von einer geringeren Metastasierungsrate bei Hunden mit axialen Osteosarkomen als dies bei Tieren mit appendikularen Osteosarkomen der Fall war, welche eine Metastasierungsrate von 68-87 % aufwiesen. Osteosarkome der Rippen metastasierten häufiger als axiale Osteosarkome anderer Lokalisationen und Osteosarkome des Unterkiefers zeigten eine geringe Metastasierungsrate und einer längere Überlebensrate als axiale Osteosarkome anderer Lokalisationen. Da für die hier vorgelegte Arbeit zu wenige quantitativ prognostische Daten bezüglich axialer Osteosarkome vorlagen, war es nicht möglich, eine schlechtere oder bessere Metastasierungsrate für bestimmte Lokalisationen axialer Osteosarkome zu bestimmen oder eine geringere Metastasierungsrate von Tieren mit axialen Osteosarkomen im Gegensatz zu Tieren mit appendikularen Osteosarkomen nachzuweisen.

Auch wenn in der hier vorgelegten Arbeit nur sehr wenige Studien miteinander verglichen werden konnten, bestätigen die hier zusammengetragenen Ergebnisse, dass die Prognose von Tieren mit **extraskelletalen Osteosarkomen** vor allem hinsichtlich der Überlebenszeit schlechter ausfällt als dies für Tiere mit appendikularen und axialen Osteosarkomen der Fall ist. Unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode waren mediane und durchschnittliche Überlebenszeiten von Tieren mit extraskelletalen Osteosarkomen meist kürzer als 90 Tage [601b, 615, 897, 1094] (Tabelle 4.5.3). Eine Überlebensrate ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion betrug nur 13 % [1094] und eine Rezidivrate ohne Zeitangabe bei Hunden, deren Tumoren entweder nicht mehr therapiert, chirurgisch entfernt, mittels alleiniger oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, fiel mit 92 % [615] am höchsten aus (Tabelle 4.5.12, Tabelle 4.5.7). Die schlechtere Prognose von Hunden mit extraskelletalen Osteosarkomen im

Gegensatz zu Tieren mit skelettalen Osteosarkomen wird auf die unspezifischen Krankheitssymptome extraskelettaler Osteosarkome zurückgeführt [601b, 615]. Aus diesem Grund werden betroffene Hunde häufig erst vorgestellt, wenn die Tumorerkrankung bereits weit fortgeschritten ist und eine chirurgische Therapie schwierig bis unmöglich ist.

Für Osteosarkome beim Hund wurden verschiedene tierart-, tumor- und therapiespezifische **Prognoseindikatoren**, die sich fast nur auf appendikuläre Osteosarkome bezogen, untersucht. Dazu zählten Alter, Gewicht, Tumorgröße, Tumorlokalisation, histologischer Tumorgrad, AP-Wert vor Therapiebeginn, Vorhandensein von Metastasen zum Diagnosezeitpunkt, Art der Tumorresektion (komplett/inkomplett) sowie Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie [33, 94, 277, 332, 425, 432, 550, 562a, 562b, 601a, 615, 623, 662, 789b, 813, 836, 955, 1006, 1095b, 1124, 1192, 1262]. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit können davon als sichere Prognoseindikatoren nur die Diagnose von **Lymphknoten- und Fernmetastasen**, eine **inkomplette Tumorresektion**, eine **adjuvante Chemotherapie** sowie ausgedehntere **Tumornekroseareale** (> 75/90 %) der resezierten Osteosarkome angesehen werden [57, 58b, 63, 94, 417, 425, 480, 562a, 601a, 615, 813, 860, 861, 938, 1064, 1164, 1170, 1259, 1261, 1262] (Tabelle 4.5.14). Zu den übrigen und weiteren Prognoseindikatoren wurden entweder gleich viele Studien ausgewertet, in denen sie eine oder keine prognostische Rolle spielten, es lag nur eine einzige Studie vor oder sie spielten in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keine prognostische Rolle. In vier Studien verlängerten sich interessanterweise mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit um das Doppelte, wenn bei Hunden nach gliedmaßenerhaltender Therapie appendikulärer Osteosarkome Infektionen oder Konstruktionsfehler auftraten [623, 648, 1170, 1262] (Tabelle 4.5.14). Lascelles und Kollegen (2005) vermuteten, dass die Infektion eine gesteigerte Stimulation des Immunsystems hervorruft und die Transplantatabstoßung eine gesteigerte Tumorabstoßung zur Folge hat, was die Prognose positiv beeinflusst.

5.2.5.2 Katze

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum Osteosarkom der Katze insgesamt 28 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über feline Osteosarkome aus Untersuchungsgruppen von mindestens fünf Tieren lagen in sechs Studien vor. Diese bezogen sich vorwiegend auf appendikuläre Osteosarkome.

Die wenigen quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit über Osteosarkome der Katze beziehen sich in erster Linie auf die **chirurgische Resektion**. Ob sich die Prognose durch adjuvante Therapiemethoden verbessern lässt, geht aus den Ergebnissen nicht hervor.

Mehreren Autoren ermittelten für Katzen mit extraskelletalen und axialen Osteosarkomen schlechtere Prognosen als dies für Tiere mit appendikulären Osteosarkomen der Fall war [73, 273, 455, 773, 1115, 1179, 1267]. Allerdings handelte es sich bei diesen Studien teilweise um Einzelfallbeschreibungen, die in der hier vorgelegten Arbeit keine nähere Berücksichtigung fanden oder um Studien, in denen zwar Osteosarkome unterschiedlicher Lokalisationen untersucht, aber die quantitativ prognostischen Daten der jeweiligen Lokalisationen nicht näher genannt wurden. Betrachtet man sich die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit hinsichtlich der obigen Aussage, ist ein prognostischer Vergleich der Tumorlokalisationen lediglich für die Überlebenszeit und Überlebensrate anhand zweier Studien [73, 455] möglich. In beiden Fällen fällt die Prognose von Katzen mit **appendikulären Osteosarkomen** nach chirurgischer Resektion tatsächlich besser aus als diejenige von Tieren mit **axialen oder extraskelletalen Osteosarkomen** (MST, meanST, SR: 1476 Tage, 354 Tage, 33 % versus 165 Tage, 183 und 381 Tage, 19 %). Beide Autoren führten die bessere Prognose von Katzen mit appendikulären Osteosarkomen darauf zurück, dass appendikuläre Osteosarkome mittels einer Amputation einfacher vollständig chirurgisch reseziert werden können als dies bei axialen oder extraskelletalen Osteosarkomen der Fall ist. Dimopoulou und Kollegen (2008) bestätigten diese Aussage, indem sie mittels multivariater Analyse nachwiesen, dass eine komplette Tumorresektion positiv mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit und Rezidivrate verbunden war. Noch bessere Ergebnisse bezüglich Rezidiv-, Heilungs- und Überlebensrate wurden nach chirurgischer Resektion **oraler Osteosarkome** erzielt, in der je zwei Tiere von insgesamt sechs zusätzlich bestrahlt oder chemotherapeutisch behandelt wurden (17 %, 83 %, 83 %) [855] (Tabelle 4.5.16). Inwiefern diese guten Ergebnisse mit der Anwendung der Strahlen- oder Chemotherapie zusammenhängen oder auf die orale Lokalisation der Osteosarkome zurückzuführen sind, kann nur anhand weiterer Studien überprüft werden. Für zwei Katzen mit extraskelletalen Osteosarkomen (Unterhaut bzw. Muskulatur und Leber) wurden nach adjuvanter Chemotherapie

mit Carboplatin Überlebenszeiten von mehr als 12 und 42 Monaten beschrieben [243a, 1099]. Dies könnte darauf hinweisen, dass nicht nur kanine, sondern auch feline Osteosarkome gut auf eine Chemotherapie ansprechen.

Prognoseindikatoren für Osteosarkome der Katze sind bis heute keine bekannt und bisher liegen auch keine quantitativ prognostischen Daten größerer Untersuchungsgruppen vor.

Im Gegensatz zum Hund, bei dem eine **Amputation** als alleinige Therapie appendikularer Osteosarkome nicht empfohlen werden kann, sind vergleichbare Ergebnisse der medianen und durchschnittlichen Überlebenszeit, Metastasierungs-, Heilungs- und Überlebensrate bei Katzen mit appendikularen Osteosarkomen nach alleiniger Amputation zufriedenstellend und reichen entweder an die Gesamtmedianwerte nach adjuvanter Chemotherapie beim Hund heran oder fallen deutlich besser aus (1476 Tage, 354 Tage, 5 %, 80%, 50 % versus 282 Tage, 415 Tage, 68 %, 13 %, 24 %) [33, 36, 57, 58b, 59, 63, 72, 73, 94, 160b, 161, 248, 363, 416, 417, 455, 466, 550, 557, 592, 601a, 603, 614, 623, 647b, 647c, 648, 652, 683, 699, 737a, 754, 813, 814, 815, 836, 922, 984, 1018, 1065, 1068b, 1070, 1092, 1123, 1164, 1192, 1261, 1262] (Tabelle 4.5.16, Tabelle 4.5.1, Tabelle 4.5.2, Tabelle 4.5.8, Tabelle 4.5.10, Tabelle 4.5.11). Eine mediane Überlebenszeit nach chirurgischer Resektion von sechs Katzen mit axialen Osteosarkomen fiel ebenfalls etwas besser aus als der entsprechende Gesamtmedian von Hunden nach chirurgischer Resektion (165 versus 129 Tage) [37, 73, 425, 479, 588, 731, 1218]. Ebenso verhielt es sich mit der durchschnittlichen Überlebenszeit von 23 Katzen mit extraskelettalen Osteosarkomen (381 versus 87 Tage) [455, 1094]. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die Prognose bei Katzen mit Osteosarkomen nach alleiniger chirurgischer Resektion besser ausfällt als beim Hund. Dies wurde bereits von anderen Autoren [73, 952, 1179] beschrieben. Dimopoulou und Kollegen (2008) führten die bessere Prognose von Katzen auf die geringere Metastasierungsrate zurück, die nur 5-10 % beträgt und bei Hunden mit appendikularen Osteosarkomen auf 80-90 % ansteigt. In der hier vorgelegten Arbeit betragen die Metastasierungsraten von Katzen nach alleiniger chirurgischer Resektion 5-20 % [73, 247, 652, 952] (Tabelle 4.5.16) und bei Hunden, eine Studie ausgenommen, 58-100 % [114, 731, 737a, 1068b, 1095b] (Tabelle 4.5.8). Der Unterschied ist zwar nicht so gravierend wie bei Dimopoulou et al. (2008) aber trotzdem deutlich.

5.2.6 Hämatopoetische Neoplasien

5.2.6.1 Hund

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zu den hämatopoetischen Neoplasien beim Hund insgesamt 381 Publikationen ausgewertet. Dabei stammte die geringere Anzahl quantitativ prognostischer Daten aus 24 Studien von Hunden mit akuter lymphoblastischer und chronischer lymphatischer Leukämie, von Tieren mit Plasmozytomen, multiplen Myelomen, kutanen epitheliotropen T-Zell-Lymphomen sowie von Tieren mit intestinalen, hepatischen und kardialen malignen Lymphomen. Die wesentlich größere Anzahl quantitativ prognostischer Daten stammte aus 139 Studien über Hunde mit multizentrischen malignen Lymphomen. In der Regel litten die untersuchten Tiere an malignen Lymphomen mittleren oder hohen Malignitätsgrades der klinischen Stadien III-V.

Akute lymphoblastische und chronische lymphatische Leukämie, Plasmozytome, multiple Myelome, kutane epitheliotrope T-Zell-Lymphome, intestinale, hepatische und kardiale maligne Lymphome

Für die hier vorgelegte Arbeit lagen lediglich vier Studien vor, in denen quantitativ prognostische Daten zur akuten lymphoblastischen und chronischen lymphatischen Leukämie von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren genannt wurden. Nach deren Ergebnissen bleibt unklar, ob sich die Prognose von leukämischen Hunden mittels einer Chemotherapie tatsächlich verbessern lässt, da mehrere der therapierten Hunde keine oder nur geringfügig längerer Überlebenszeiten aufwiesen als untherapierte Tiere [170, 733]. Dennoch fiel die Prognose von Tieren mit **akuter lymphoblastischer Leukämie** nach Chemotherapie (Vincristin, Prednison bzw. Vincristin, Chlorambucil, Prednison) deutlich schlechter aus als diejenige von Tieren mit **chronischer lymphatischer Leukämie** (MST, meanST, RMR: 19 Tage, 68 Tage, 19 % versus 348 Tage, 452 Tagen, 70 %) [634, 733]. Des Weiteren lagen die Ergebnisse von Tieren mit chronischer lymphatischer Leukämie im oberen Bereich der quantitativ prognostischen Daten von Hunden mit malignen Lymphomen. Die schlechteste Prognose wiesen Hunde mit atypischer chronischer lymphatischer Leukämie und einem undifferenzierten Progenitor-Zell-Typ (CD34+) auf (MST: 16 Tage; MST, SR und TR: 22 Tage, 14 %, 86 %) [170, 1250]. Letzteres Ergebnis unterstützt die Vermutung von Vernau und Moore (1999) sowie von Workman und Vernau (2003), dass CD34 ein Marker der akuten lymphoblastischen Leukämie sein könnte. Allerdings wurden von Vernau und Moore (1999) auch akute lymphoblastische

Leukämien beschrieben, die nicht CD34-positiv waren. Ob hier tatsächlich ein Zusammenhang besteht, werden zukünftige Studien zeigen.

Da hämatopoetische Neoplasien mit einer Lymphozytose einhergehen können, ist die diagnostische Abgrenzung von akuten lymphoblastischen Leukämien, chronischen lymphatischen Leukämien und malignen Lymphomen mit zirkulierenden neoplastischen Zellen schwierig. Aus diesem Grund wurde in zwei Studien [170, 1250] versucht, über den **Immunphänotyp** der Tumorzellen diagnostische und prognostische Unterschiede herzuleiten. Allerdings wurden in beiden Studien verschiedenste Immunphänotypen herangezogen, was einen direkten Vergleich der Ergebnisse erschwert. Während Williams und Kollegen (2008) keinen signifikanten Unterschied zwischen leukämischen Tieren mit dem T-Zell- und B-Zell-Immunphänotyp feststellen konnten, unterschieden sich die Ergebnisse beider Immunphänotypen hinsichtlich medianer Überlebenszeit, Überlebensrate und Todesrate bei Comazzi und Kollegen (2011) signifikant voneinander (930 Tage, 47 %, 37 % versus 480 Tage, 35 %, 65 %). Die Wahrscheinlichkeit zu überleben war bei Hunden mit chronischer lymphatischer Leukämie vom T-Zell-Immunphänotyp (T-CLL) etwa 3mal so hoch wie bei Tieren mit chronischer lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Immunphänotyp (B-CLL). Möglicherweise ist der prognostische Unterschied bei Comazzi und Kollegen (2011) darauf zurückzuführen, dass in ihrer Studie ausschließlich Hunde mit chronischer lymphatischer Leukämie untersucht wurden und nicht Tiere, die allgemein an hämatopoetischen Neoplasien mit Lymphozytose litten, wie dies bei Williams und Kollegen (2008) der Fall war.

Wie schon beim malignen Lymphom [998, 1235], wurden auch für Hunde mit chronischer lymphatischer Leukämie sowohl die Diagnose von mediastinalen Geschwülsten als auch das klinische Substadium b mit gleichzeitiger renaler Schädigung als negative **Prognoseindikatoren** beschrieben [634]. Allerdings wurden auch signifikante prognostische Unterschiede für Alter, Anämie und Lymphozytose [170, 1250] innerhalb der einzelnen Immunphänotypen beschrieben.

In sieben Studien lagen quantitativ prognostische Daten über Hunde mit kutanen, mukokutanen, oralen und kolorektalen **Plasmozytomen** von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren vor. Diese wiesen meist ein benignes Verhalten mit guter Prognose nach kompletter Tumoresektion auf, was sich in langen Überlebenszeiten und geringen Rezidiv-, Metastasierungs- und Todesraten widerspiegelte (Gesamtmedian MSTs, SRs, TRs ohne Zeitangabe: 462 Tage, 31 %, 11 %; RRs + MRs: ≤ 22 %) [34, 142, 602, 664, 928, 954, 1269] (Tabelle 4.6.1). Einzig eine inkomplette Tumoresektion korrelierte negativ mit der Prognose [602, 1269]. Da-

gegen könnte laut Wright und Kollegen (2008) eine adjuvante Strahlen- oder Chemotherapie aus Melphalan und Prednison helfen. Allerdings liegen diesbezüglich keine Studienergebnisse größerer Untersuchungsgruppen vor, die diese Hypothese unterstützen würden.

Im Gegensatz zu solitären Plasmozytomen anderer Lokalisationen wurden solitäre Plasmozytome der knöchernen Wirbelsäule als frühe Vorstufe **multipler Myelome** angesehen [1008], mit einer infausten Prognose bei 50 % der Tiere zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Dennoch könnte die Prognose bei einigen Tieren mittels Chemotherapie oder einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie verbessert werden, wie sich in drei Studien zeigte (MSTs: 510-780 Tage, eine RMR: 90 %) [732, 734, 1008].

In sechs Studien lagen quantitativ prognostische Daten über Hunde mit kutanen **epitheliotropen T-Zell-Lymphomen** von Untersuchungsgruppen mit mindestens fünf Tieren vor. Ihre Prognose gilt als schlecht [330]. Dies spiegelt sich trotz verschiedenster Therapieversuche mittels Antibiose, Kortikosteroiden, Doxorubicin, Vincristin oder Cyclophosphamid in verhältnismäßig kurzer Überlebenszeit und Remissionsdauer wider (< 200 Tage) [330, 980, 1243, 1249]. Zwei Studien [980, 1249], in denen Hunde mittels Lomustin behandelt wurden, erzielten ähnlich gute Remissionsraten von 78 % und 83 %, wie sie für Tiere mit multizentrischen malignen Lymphomen nach Kombinationschemotherapie beschrieben wurden (Gesamtmedian RMRs: 88,5 %) [3, 46, 53, 97, 119, 221, 256, 290, 326, 328, 362, 365, 398, 399, 491, 513, 517, 549, 621, 670, 678a, 680a, 680b, 694, 807b, 811, 821, 843, 844, 869a, 870, 921, 933, 935, 971, 1032, 1072, 1075a, 1076b, 1106, 1116, 1143, 1144, 1190, 1191a, 1193, 1196, 1282] (Tabelle 4.6.8). Allerdings war die mediane Remissionsdauer mit weniger als 140 Tagen nicht zufriedenstellend. Da es sich jedoch meist um Hunde mit bereits rezidierten kutanen epitheliotropen T-Zell-Lymphomen handelte, sind weitere Studien wünschenswert, die aufzeigen, inwieweit sich die Prognose erkrankter Hunde durch eine Kombinationschemotherapie mit Lomustin als Ersttherapie verbessern ließe.

Die Prognose von Hunden mit **intestinalen, hepatischen oder kardialen malignen Lymphomen** fiel in vier Studien der hier vorgelegten Arbeit, unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode, deutlich schlechter aus als vergleichbare Gesamtmedianwerte von Hunden mit multizentrischen malignen Lymphomen (MSTs, MRDs < 100 Tage, RMRs, CRs: 44-66 %; RRs: 44 % und 58 %; DFIRs, SRs: < 20 %, TRs: 89-93%) [205, 341, 687, 965]. Einen direkten Vergleich hinsichtlich einer schlechteren Prognose von Hunden mit intestinalen malignen Lymphomen im Gegensatz zu Tieren mit multizentrischen malignen Lymphomen lieferten Morrison-Collister und Kollegen (2003). Zehn Hunde mit intestinalen malignen Lymphomen überlebten im Median signifikant kürzer als 94 Tiere mit multizentrischen malignen Lym-

phomen (77 Tage versus 302 Tage). Ein Grund für die schlechte Prognose von Tieren mit intestinalen malignen Lymphomen könnte das vermehrte Vorkommen intestinaler T-Zell-Lymphome sein, die im Gegensatz zu B-Zell-Lymphomen schlechter auf eine Chemotherapie ansprechen [1075a, 1076b]. So wiesen zehn Tiere mit T-Zell-Lymphomen eine kürzere MST auf als sechs Hunde mit B-Zell-Lymphomen (22 Tage versus 106 Tage) [965]. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant; möglicherweise bedingt durch die geringe Tieranzahl. Ebenfalls kein signifikanter Unterschied lag zwischen den Ergebnissen unterschiedlicher Therapiemethoden bei Hunden mit kardialen malignen Lymphomen vor [687]. Erstaunlich war jedoch eine ungewöhnlich lange Überlebenszeit von ≥ 328 Tagen dreier Hunde nach Kombinationschemotherapie, zumal kardiale maligne Lymphome üblicherweise in das klinische Tumorstadium V und Substadium b, mit sehr schlechter Prognose [549, 676, 680a], eingeteilt werden. Demnach scheint die Durchführung einer Kombinationschemotherapie zumindest bei einigen Hunden von erheblichem Erfolg gekrönt zu sein. Nur bleibt die Frage offen, welche Tiere dies sein werden. Als negative **Prognoseindikatoren** wurden eine ausbleibende Therapieantwort, Diarrhö zum Diagnosezeitpunkt und eine Hypoalbuminämie zu Therapiebeginn ermittelt [205, 965].

Malignes Lymphom

Die quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit zeigen, dass eine Chemotherapie in Form einer **Kombinationschemotherapie** basierend auf den Chemotherapeutika Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) für maligne Lymphome beim Hund diejenige Therapie ist, die am häufigsten untersucht wurde und am besten etabliert ist. In zahlreichen Studien lieferten derartige Protokolle die stabilsten Therapieergebnisse mit den besten prognostischen Aussichten für behandelte Hunde. Ein bedeutender Vorteil der Kombinationschemotherapie im Vergleich zur Monotherapie ist die unterschiedliche Wirkungsweise der einzelnen Chemotherapeutika auf das Tumorgewebe [97, 238], wodurch das Risiko einer Resistenzbildung gesenkt wird [199]. Da aus den hiesigen Studienergebnissen nicht eindeutig hervorgeht, ob eine alleinige Prednisontherapie vor Kombinationschemotherapie das Risiko einer Resistenzbildung erhöht [41, 46, 119, 197, 365, 540, 843, 923, 1032, 1196, 1207], sollte der praktizierende Tierarzt bei einem Verdacht auf ein malignes Lymphom von einer Therapie mit Prednison absehen, bis eine eindeutige Diagnose gestellt wurde. Tierbesitzern, die eine Chemotherapie aus ethisch-moralischen Gründen oder wegen der Kosten ablehnen, kann jedoch eine Therapie mit Prednison vorgeschlagen werden, um das Allgemeinbefinden erkrankter Tiere in den letzten Lebenswochen und -Monaten zu verbessern oder zu stabilisieren. Die Antwortraten, welche mit alleiniger Prednisontherapie erzielt wurden, lagen zwar

deutlich unter denjenigen nach Kombinationschemotherapie, dennoch fassten Sauerbrey und Kollegen (2007) aus verschiedenen Studien eine durchschnittliche Überlebenszeit von 30-60 Tagen und eine Antwortrate von 17-84 % zusammen. Diese entsprachen mehr oder weniger der zusammengefassten Überlebenszeit der hier vorgelegten Arbeit untherapierter Hunde von 28-90 Tagen [523, 675, 682, 1072, 1106]. Da eine alleinige Prednisontherapie aber nicht unbedingt als Tumorthherapie im engeren Sinne verstanden wird, wurden möglicherweise auch Daten von Hunden, die „nur“ einer Prednisontherapie unterzogen wurden, als „untherapiert“ gewertet.

Versuche, die Prognose maligner Lymphome beim Hund mit Hilfe einer **Erhaltungstherapie** zu verbessern, lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Einerseits lagen Studien vor, in denen die Prognose hinsichtlich medianer Überlebenszeit, Remissionsdauer, Rezidiv-, Remissions- und Überlebensrate besonders gut ausfiel [491, 1072], andererseits gab es Studien, in denen bei einem direkten Vergleich von Protokollen mit oder ohne Erhaltungstherapie kein prognostischer Unterschied nachgewiesen werden konnte [160a, 362, 414, 1075a]. Des Weiteren lagen mehrere Studien vor [328, 811, 1076b, 1207], die keinen prognostischen Unterschied zwischen einem längeren oder kürzeren chemotherapeutischen Protokoll ausmachen konnten. Demnach scheint es, als würde sich bei der Lymphom-Therapie die erhoffte Vorgehensweise: „Viel hilft viel.“, nicht bewähren. Dabei liegen die Vorteile kürzerer Behandlungsprotokolle mit verminderter Toxizität, geringerem Zeit- und Kostenaufwand auf der Hand. Eine jüngere Studie aus Deutschland beschreibt [66], dass mehr als die Hälfte der Tierbesitzer nicht wussten, dass auch bei Haustieren eine Chemotherapie durchgeführt werden kann. Dies zeigt, wie wichtig eine umfassende Aufklärung über Vor- und Nachteile einer Chemotherapie bei Hund und Katze ist, zumal Ressentiments gegenüber einer Chemotherapie aufgrund von Unwissenheit der Patientenbesitzer vielfach erst abgebaut werden müssen. Ist dies jedoch gelungen, und haben sich die Patientenbesitzer von Hunden mit malignen Lymphomen für die Durchführung einer Chemotherapie entschieden, würden sich 73 % der Patientenbesitzer erneut dafür entscheiden [66]. Ein wichtiges Kriterium stellte dabei die Lebensverlängerung dar.

Neben der alleinigen Chemotherapie lagen auch einige Studien vor, in denen diese mittels Strahlentherapie, Immuntherapie oder Knochenmarktransplantation kombiniert wurde. Vielversprechende Ergebnisse, die unbedingt in weiteren Studien überprüft werden sollten, lieferten sechs Studien [31, 412, 669, 963, 1207, 1248], in denen Hunde mit malignen Lymphomen einer **Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie** unterzogen wurden. Fast alle vergleichbaren Gesamtmedianwerte fielen wesentlich besser aus als nach alleiniger Chemotherapie, nur die Gesamtmedianwerte der Rezidivraten lagen in einem ähnlichen Bereich (Gesamtmedian

MSTs, MRDs, CRs, RRs, 1- und 2-jährige DFIRs, 1- und 2-jährige SRs: 560 Tage, 311 Tage, 89,5 %, 63 %, 54 %, 42 %, 66 %, 47 % versus 278,5 Tage, 175 Tage, 77 %, 60,5 %, 19 %, 21 %, 38,5 %, 15 %) [3, 31, 46, 53, 97, 119, 160a, 199, 207, 221, 235, 256, 279a, 290, 326, 328, 362, 365, 395, 398, 399, 412, 443, 491, 513, 517, 523, 540, 549, 667, 669, 670, 678a, 680a, 680b, 682, 694, 715a, 717, 718, 797, 811, 821, 843, 844, 856, 869a, 870, 894, 921, 923, 933, 943, 961, 963, 966a, 970, 971, 998, 1031, 1032, 1072, 1075a, 1076b, 1086, 1090, 1116, 1143, 1144, 1190, 1191a, 1193, 1196, 1197, 1207, 1224, 1234a, 1235, 1248, 1264, 1279, 1282] (Tabelle 4.6.2, Tabelle 4.6.5, Tabelle 4.6.10, Tabelle 4.6.12, Tabelle 4.6.14, Tabelle 4.6.16). Dabei bewährte sich, im Vergleich zu den übrigen Studienergebnissen, die Durchführung einer CHOP-Chemotherapie im Wechsel mit einer Strahlentherapie [412, 669] besonders gut. Positiv kommt hinzu, dass die quantitativ prognostischen Daten der jeweiligen Untersuchungskriterien nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie näher beisammen lagen als dies nach alleiniger Chemotherapie der Fall war. Dieser Eindruck könnte jedoch täuschen, da zur Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie nur wenige Studien vorlagen, deren Ergebnisse auch rein zufällig dichter beieinander liegen könnten.

Ähnlich wie bei der Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie setzte sich auch der Gesamtmedian der medianen Überlebenszeiten nach Kombination aus **Chemo- und Immuntherapie** mit 599,5 Tagen [521, 1090] deutlich von demjenigen nach alleiniger Chemotherapie ab. Allerdings waren die Unterschiede hinsichtlich vergleichbarer Gesamtmedianwerte der durchschnittlichen Überlebenszeiten, Remissionsdauer, Remissionsraten, Remissionen und Rezidivraten geringer oder die Gesamtmedianwerte fielen schlechter aus als nach alleiniger Chemotherapie (durchschnittliche Remissionsdauer, totale Remissionen, Todesrate), was diese Therapie für weitere Studien eher uninteressant macht (Tabelle 4.6.2, Tabelle 4.6.3, Tabelle 4.6.5, Tabelle 4.6.6, Tabelle 4.6.8, Tabelle 4.6.10, Tabelle 4.6.18).

Angelehnt an die Therapie der **Knochenmarktransplantation** in der Humanmedizin, kombinierten Frimberger und Kollegen (2006) die Chemotherapie mit einer autologen Knochenmarktransplantation und erzielten dadurch eine auffällig lange mediane Überlebenszeit von 589 Tagen sowie eine gute 1- und 2-jährige Überlebensrate von 71 % und 36 %. Allerdings wurden hier einige der Tiere noch einer Zweitchemotherapie unterzogen, wodurch sich die sehr guten Ergebnisse erklären lassen. Wurde eine Chemotherapie in Kombination mit einer Strahlentherapie und einer autologen Knochenmarktransplantation durchgeführt, fielen auch hier die Gesamtmedianwerte der Rezidiv- und Todesraten besser aus als nach alleiniger Chemotherapie, während der Gesamtmedian der medianen Remissionsdauer und eine 1- bis 2-jährige Heilungsrate vergleichbar waren. Allerdings handelte es sich hierbei um lediglich drei verschiedene Studien [27, 221, 1224], deren Therapieprotokolle noch unausgereift und wenig

vergleichbar sind. Zudem bleibt fraglich, ob sich die guten Ergebnisse in weiteren Studien mit einer größeren Tieranzahl reproduzieren lassen. Ebenso verhielt es sich mit Therapieformen, bei denen die Chemotherapie mit Splenektomie [120], Hyperthermie [443] oder Stammzelltransplantation [28] kombiniert wurde.

Da das wissenschaftliche Augenmerk der letzten Jahre verstärkt auf der Verbesserung und Etablierung der Kombinationschemotherapie lag, wurden andere Therapiemodelle in den Hintergrund gedrängt, selbst wenn für einzelne Untersuchungskriterien herausragende Ergebnisse erzielt wurden. Dies könnte sich jedoch ändern. Denn die 1- und 2-jährigen Heilungsraten nach Chemotherapie im Gesamtmedian um die 20 % [97, 256, 680b, 718, 821, 844, 966a, 1031, 1075a, 1076b, 1279] (Tabelle 4.6.14) und Rezidivraten um die 60 % [199, 256, 326, 398, 717, 811, 1031, 1032, 1072, 1075a, 1090, 1191a, 1224, 1234a] (Tabelle 4.6.12) sind trotz zahlreicher Veränderungen und Weiterentwicklung der heutigen Chemotherapie-Protokolle nicht wirklich befriedigend. Hinzu kommt, dass sich die Prognose von Hunden mit malignen Lymphomen mit alleiniger Kombinationschemotherapie möglicherweise nicht weiter verbessern lässt. Aus diesem Grund sollten alten bzw. **neuen Therapieansätzen oder Behandlungsmethoden** wieder mehr Aufmerksamkeit entgegengebracht werden. Marconato (2010) schlug zum Beispiel die Durchführung einer auf den histologischen Tumortyp abgestimmten Chemotherapie vor. Ein neuer Therapieansatz, der den Immunphänotyp berücksichtigt, wurde von Beaver und Kollegen (2010) in Erwägung gezogen. Da viele der T-Zell-Lymphome nur mäßig auf die gegenwärtigen CHOP-Protokolle reagieren, könnte deren Prognose möglicherweise durch speziell auf den T-Zell-Immunphänotyp abgestimmte Therapieprotokolle verbessert werden. Bereits einige Jahre zuvor wurde in zwei Studien beschrieben [327, 821], dass der T-Zell-Immunphänotyp keinen negativen Prognoseindikator mehr darstellte, wenn die Therapieprotokolle mehrere alkylierende Chemotherapeutika enthielten. Aber auch Tieren mit B-Zell-Lymphomen wurde jüngst ein spezielles therapeutisches Interesse entgegengebracht. O'Connor und Kollegen (2012) behandelten acht Hunde mit malignen B-Zell-Lymphomen mittels einer Kombination aus CHOP-Chemotherapie und autologen T-Zell-Infusionen. Mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer betragen 392 und 338 Tage. Beide Ergebnisse sind besser als die entsprechenden Gesamtmedianwerte nach alleiniger Chemotherapie und wecken die Hoffnung auf eine prognostische Verbesserung mittels einer Kombination aus Chemo- und Immuntherapie. In einer jüngeren Studie untersuchten Vail und Kollegen (2009) die antineoplastische Wirkung von GS-9219, einer Vorstufe von PMEG (9-(2-Phosphonylmethoxyethyl) Guanin). Dabei erzielten sie mittels Monotherapie eine Remissionsrate von 79 % und eine mediane Remissionsdauer von 128 Tagen, welche im oberen Bereich der Ergebnisse lagen,

die nach Monotherapie mit Doxorubicin erzielt wurden [843, 868, 869a, 870, 935, 1076b, 1191a] (Tabelle 4.6.5, Tabelle 4.6.8). Dies macht GS-9219 durchaus interessant für den Einsatz in Verbindung einer Kombinationschemotherapie. Ähnlich verhält es sich mit ABT-751, einem antimitotisch wirksamen Sulfonamid. In einer aktuellen Studie von Silver und Kollegen (2012) wurden 30 Hunde mit malignen Lymphomen (z.T. rezidiviert) mittels oraler Gabe von ABT-751 behandelt. Die mediane Remissionsdauer und Remissionsrate von 15 Hunden betrugen 24 Tage und 20 %. All diese Beispiele zeigen neue Möglichkeiten auf, mit denen die Prognose von Hunden mit malignen Lymphomen vielleicht verbessert werden kann.

Da kaum ein Unterschied zwischen den Gesamtmedianwerten der MSTs und meanSTs nach Chemotherapie vorlag (278,5 zu 287 Tage) und der Gesamtmedian der meanSTs nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie kürzer ausfiel als derjenige der MSTs (341 zu 599,5 Tage), überlebten die zweiten 50 % der Tiere nicht viel länger als die ersten [46, 97, 119, 160a, 207, 279a, 326, 362, 365, 398, 399, 443, 491, 513, 521, 523, 523, 540, 549, 667, 670, 678a, 680a, 682, 694, 715a, 717, 797, 821, 843, 844, 921, 970, 971, 1032, 1072, 1076b, 1086, 1090, 1143, 1153, 1190, 1191a, 1196, 1197, 1264] (Tabelle 4.6.2, Tabelle 4.6.3). Der Unterschied zwischen den Gesamtmedianwerten der MRDs und der meanRDs nach Chemotherapie belegt, dass zumindest einige der zweiten 50 % der Tiere länger gesund blieben als die ersten (175 zu 203 Tage) [46, 97, 119, 160a, 207, 235, 279a, 326, 362, 365, 398, 443, 491, 513, 517, 523, 549, 667, 670, 680b, 694, 843, 844, 856, 869a, 921, 943, 961, 963, 970, 998, 1032, 1072, 1086, 1090, 1116, 1143, 1190, 1193, 1196, 1197] (Tabelle 4.6.5, Tabelle 4.6.6). Dies war jedoch nicht der Fall nach Kombination aus Chemo- und Immuntherapie (224 zu 169 Tage) [521, 523, 1090]. Über die verschiedenen Therapiemethoden hinweg fielen die MSTs oder ihre Gesamtmedianwerte meist deutlich länger aus als die entsprechenden MRDs oder ihre Gesamtmedianwerte (Tabelle 4.6.2, Tabelle 4.6.5). Dasselbe galt für die Durchschnittswerte. Auch hier fielen über verschiedene Therapiemethoden hinweg die meanSTs oder ihre Gesamtmedianwerte länger aus als die entsprechenden Werte der meanRDs (Tabelle 4.6.3, Tabelle 4.6.6). Dies bedeutet, dass Hunde mit rezidivierten malignen Lymphomen nicht gleich euthanasiert wurden und teilweise trotz Erkrankung länger als ein Jahr am Leben blieben. Einerseits lässt sich dieser große Unterschied dadurch erklären, dass in einigen Studien, rezidivierte Tiere sofort mit einer Zweitchemotherapie behandelt wurden und sich deshalb ihre Überlebenszeit verlängerte, andererseits stellen sich die klinischen Symptome maligner Lymphome für den Patientenbesitzer eher unspezifisch dar, so dass vermehrte Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust bei einem älteren Hund vielleicht länger toleriert werden, als dies bei Tumoren mit deutlich tumorösen Schwellungen und/oder Funktionseinschränkungen, wie bei einem Osteosarkom oder Plattenepithelkarzinom, der Fall wäre. Des Weiteren kann

bei einigen Tieren auch mittels einer palliativen Prednisontherapie für eine gewisse Zeit eine Remission hervorgerufen und das Allgemeinbefinden gesteigert werden, so dass auch hierdurch die Zeit vom Auftreten eines Rezidivs bis zum Tod der Tiere hinausgezögert werden kann.

Zur Durchführung einer **Zweitchemotherapie** nach Rezidiv bei resistenten malignen Lymphomen oder bei schon sehr weit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf bewährten sich vor allem Chemotherapeutika, die nicht in der Ersttherapie angewandt wurden. Als Mono- oder Kombinationschemotherapie waren dies Doxorubicin, Dactinomycin, Dacarbacin, Mitoxantron, L-Asparaginase, Lomustin oder Temozolomid [235, 328, 665, 669, 810, 844, 869b, 1020, 1204]. In der hier vorgelegten Arbeit fielen die quantitativ prognostischen Daten nach Zweittherapie an die 100-200 Tage kürzer und an die 20 % schlechter aus als nach Ersttherapie. Dennoch weisen die zweite Remissionsrate sowie die zweite totale Remission darauf hin, dass mehr als 50 % der behandelten Hunde auch nach Rezidiv bis zu drei Monate auf eine Zweitchemotherapie ansprechen (Gesamtmedian MSTs, MRDs, meanRDs: 88 Tage, 65 Tage, 81 Tage; eine meanST: 112 Tage; Gesamtmedian RMRs, CRs: 66 %, 50 %; Gesamtmedian RRs ohne Zeitangabe: 76 %; Gesamtmedian DFIRs ohne Zeitangabe, eine 1- und 2-jährige DFIR: 5,5 %, 31 %, 10 %; Gesamtmedian SRs, TRs: 17 %, 72 %) [14, 41, 235, 303, 327, 328, 362, 384, 398, 404, 424, 540, 629, 665, 669, 768a, 807b, 810, 811, 844, 856, 868, 869b, 961, 963, 1019, 1020, 1075a, 1193, 1204, 1234b, 1248] (Tabelle 4.6.4, Tabelle 4.6.7, Tabelle 4.6.9, Tabelle 4.6.11, Tabelle 4.6.13, Tabelle 4.6.15, Tabelle 4.6.17, Tabelle 4.6.19). Im Gegensatz zur Ersttherapie lag nach Zweittherapie ein etwas größerer Unterschied zwischen dem Gesamtmedian der zweiten MSTs und einer zweiten meanST vor, so dass zumindest einige der zweiten 50 % der Tiere länger überlebten als die ersten. Dies galt wie schon nach Ersttherapie auch für die Gesamtmedianwerte der zweiten MRDs und meanRDs. Im Gegensatz zur Ersttherapie unterscheiden sich die zweiten MSTs und meanSTs oder ihre Gesamtmedianwerte weniger stark von den entsprechenden Werten der zweiten MRDs und meanRDs. Dies weist darauf hin, dass Tiere nach einem zweiten Rezidiv kurz darauf eingeschläfert werden oder sterben. Um die Wirksamkeit einer Zweitchemotherapie vorherzusagen, bewährte sich bei Flory und Kollegen (2011) die Länge der medianen Erstremissionsdauer. Siebenunddreißig Hunde mit einer medianen Erstremissionsdauer nach 6-monatiger CHOP-Chemotherapie von > 289 Tagen wiesen eine wesentlich längere mediane Zweitremissionsdauer nach erneuter CHOP-Chemotherapie auf als 31 Tiere mit einer medianen Erstremissionsdauer von < 289 Tagen (214 Tage versus 98 Tage). Ob sich dieser prognostische Zusammenhang auch in anderen Studien nachweisen und auf andere Therapiemethoden übertragen lässt, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden. Haben

sich während einer längeren totalen Erstremission Resistenzen ausgebildet, können diese die Prognose einer Zweitchemotherapie nachteilig beeinflussen. Flory und Kollegen (2008) stellten fest, dass die mediane totale Remissionsdauer von Hunden, die nicht auf eine zweite Kombinationschemotherapie aus Lomustin und Dacarbacin ansprachen, signifikant länger war als die mediane totale Erstremissionsdauer von Tieren, bei denen sich nach Zweittherapie eine Remission einstellte (225 versus 92 Tage). Hier wäre eine Methode wünschenswert, mit der bestehende Resistenzen schon vor Beginn der Zweitchemotherapie auffindig gemacht werden könnten, um entsprechende Chemotherapeutika durch andere zu ersetzen.

Für maligne Lymphome beim Hund wurden viele verschiedene tierart-, tumor- und therapie-spezifische **Prognoseindikatoren** untersucht. Als bedeutende negative Prognoseindikatoren gelten T-Zell-Immunphänotyp, höheres klinisches Tumorstadium und klinisches Substadium b [50, 50, 119, 186b, 253, 970]. Als weitere potentielle Prognoseindikatoren werden Hyperkalzämie vor Therapiebeginn, dauerhafte Kortikosteroid-Therapie, hoher mitotischer Index und hoher AgNOR-Wert diskutiert [197, 253, 566, 623, 1009, 1032, 1189]. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit erwiesen sich nur **Art der Remission, Immunphänotyp** und **klinisches Substadium** als prognostisch aussagekräftig [3, 14, 26, 46, 50, 97, 119, 147, 160a, 199, 207, 235, 256, 279a, 303, 326, 327, 328, 349, 362, 398, 399, 414, 491, 513, 517, 523, 549, 567, 609, 665, 676, 680a, 680b, 779, 807b, 844, 856, 921, 933, 934, 966a, 970, 971, 998, 1009, 1019, 1020, 1032, 1072, 1075a, 1076b, 1086, 1106, 1143, 1144, 1153, 1190, 1193, 1196, 1207, 1235, 1245, 1248, 1264, 1279] (Tabelle 4.6.20, Tabelle 4.6.21, Tabelle 4.6.22). Brodsky und Kollegen (2009) fassten für Hunde mit T-Zell-Lymphomen nach CHOP-Chemotherapie eine mediane Überlebenszeit zusammen, die nicht einmal halb so lang war wie diejenige von Hunden mit B-Zell-Lymphomen (120-165 Tage versus 330-390 Tage). Für die mediane Remissionsdauer verhielt es sich ähnlich (51-150 Tage versus 150-330 Tage). Vergleicht man die Aussagen von Brodsky und Kollegen (2009) mit den quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit, zeigen auch diese, dass sowohl die medianen Überlebenszeiten als auch die mediane Remissionsdauer von Hunden mit T-Zell-Lymphomen in der Regel nicht einmal halb so lange ausfielen wie von Tieren mit B-Zell-Lymphomen (135-239 Tage versus 330-559 Tage und 14-200 Tage versus 132-354 Tage) [1009, 1072, 1075a, 1193] (Tabelle 4.6.21).

Prognostische Unterschiede lagen auch zwischen Hunden mit malignen Lymphomen der klinischen Substadien a und b vor. In der hier vorgelegten Arbeit betragen die zusammengefasste mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer von Hunden mit malignen Lymphomen des klinischen Substadiums b 37-322 Tage sowie 37-273 Tage [362, 399, 540, 844, 1190, 1279] (Tabelle 4.6.22). Die entsprechende mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer von Hun-

den mit malignen Lymphomen des klinischen Substadiums a fielen mit > 430 Tagen [540, 1279] deutlich länger aus. Brodsky und Kollegen (2009) fassten aus mehreren Studien für Hunde, deren maligne Lymphome als klinisches Substadium b klassifiziert wurden, eine wesentlich kürzere mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer von 44-137 Tagen und 37-165 Tagen zusammen. Entsprechende Daten zum Substadium a werden keine genannt. Die großen Unterschiede zwischen den Daten der hier vorgelegten Arbeit und denjenigen von Brodsky und Kollegen (2009) sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass in beiden Fällen nicht zwischen den jeweiligen Therapiemethoden unterschieden wurde.

In der hier vorgelegten Arbeit wurden zum klinischen Tumorstadium, entgegen der vorherrschenden Lehrmeinung, es würde eine prognostische Rolle spielen, drei Studien mehr zusammengetragen, in denen dies nicht der Fall war (25/47) [3, 46, 119, 147, 160a, 199, 235, 256, 303, 326, 349, 398, 399, 414, 415c, 513, 517, 521, 540, 567, 609, 665, 669, 676, 678a, 680a, 682, 777, 811, 844, 873, 894, 921, 935, 943, 971, 998, 1072, 1104, 1144, 1153, 1197, 1207, 1211, 1224, 1264, 1279]. Allerdings wurde bei der Zusammenfassung der Prognoseindikatoren nicht zwischen univariater und multivariater Analyse unterschieden. Wäre dies der Fall, würde das Tumorstadium vielleicht doch eine prognostische Rolle spielen. Da in den zitierten Studien zur Einteilung des histologischen Tumorgrades verschiedene Klassifizierungsschemata herangezogen wurden, verwundert es nicht, dass die Ergebnisse hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft in den jeweiligen Studien sehr variierten und aus diesem Grund seine prognostische Rolle bis heute nicht eindeutig geklärt werden konnte. Dies zeigt auf, wie wünschenswert und dringlich es ist, ein einheitliches Klassifizierungsschema für maligne Lymphome beim Hund zu etablieren.

Die Studienergebnisse hinsichtlich der prognostischen Bedeutung verschiedener Blutparameter zu Therapiebeginn wie Anämie, Thrombozytopenie, erhöhte Laktatdehydrogenase- oder Thymidinkinase-Werte waren in der hier vorgelegten Arbeit widersprüchlich oder beschränkten sich nur auf Einzelfallbeschreibungen [3, 119, 362, 811, 971, 1211, 1248, 1279]. Letzteres galt vor allem für Indikatoren im Tumorgewebe wie dem AgNOR- oder VEGF-Wert [371, 566] (Tabelle 4.6.23).

Ein in der Tiermedizin weitgehend unerforschter Prognoseindikator, der in der Humanmedizin eine zunehmende Rolle spielt, ist die Bestimmung der **minimalen Resterkrankung** (Quantifizierung verbliebener maligner Zellen im Untersuchungsmaterial). Jüngere Studien [1031, 1275] befassten sich mit seiner prognostischen Bedeutung für maligne Lymphome beim Hund. Yamazaki und Kollegen (2010) wiesen in ihrer Studie nach, dass die minimale Resterkrankung nach Beendigung der Chemotherapie negativ mit der Remissionsdauer korrelierte. So

betrug die mediane Remissionsdauer von drei Hunden mit hoher minimaler Resterkrankung nur 30 Tage und von zwei Hunden mit geringer minimaler Resterkrankung 400 Tage. Allerdings waren in dieser Studie die beiden untersuchten Gruppen nur sehr gering vertreten, weshalb die Aussagekraft dieses Ergebnisses in weiteren Studien überprüft werden sollte. Sato und Kollegen (2011) beschrieben in ihrer Studie, dass ein Anstieg der minimalen Resterkrankung auf eine bevorstehende Rezidivierung hinweist. Für 14 von 15 Hunden, deren maligne Lymphome chemotherapeutisch behandelt wurden, konnte eine Erhöhung der minimalen Resterkrankung, im Median 42 Tage vor klinisch diagnostiziertem Rezidiv, nachgewiesen werden. Fünf Hunde, die kein Rezidiv entwickelten, zeigten auch keine Erhöhung der minimalen Resterkrankung. Wäre es mithilfe der jeweiligen minimalen Resterkrankung nach Beendigung einer Chemotherapie tatsächlich möglich, deren Wirksamkeit zu überprüfen und schon frühzeitig die Entwicklung eines Rezidivs erkennbar, könnte die Prognose von Hunden mit malignen Lymphomen deutlich verbessert werden. Einerseits bedingt durch das Erkennen und Weiterentwickeln der effektivsten Therapiemethoden, andererseits durch ein früheres therapeutisches Einschreiten bei rezidiv-gefährdeten Patienten.

5.2.6.2 Katze

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zu den hämatopoetischen Neoplasien der Katze insgesamt 238 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten aus Untersuchungsgruppen von mindesten fünf Tieren lagen in 58 Studien vor. In den meisten Studien wurde nicht zwischen malignen Lymphomen unterschiedlicher Lokalisationen oder leukämischen Formen unterschieden. Intestinale und mediastinale maligne Lymphome waren jedoch vorherrschend [298b, 522, 663, 781, 1076a, 1146].

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Quantitativ prognostische Daten über chronische lymphatische Leukämie größerer Untersuchungsgruppen liegen bis heute nur in einer einzigen Studie vor. Wie schon beim Hund, fiel auch für Katzen mit CLL die Prognose nach Chemotherapie besser aus als für die meisten Tiere mit malignen Lymphomen (MST: 432 Tage, MRD: 471 Tage, RMR: 83 %, CR: 50 %, PR: 33 %) [138]. Bei der Katze sind die prognostischen Unterschiede noch deutlicher. Während die Remissionsrate und totale Remission von Katzen mit CLL fast identisch mit den entsprechenden Gesamtmedianwerten von Katzen mit malignen Lymphomen waren, fielen die mediane Überlebenszeit und Remissionsdauer von Katzen mit CLL sogar um die 300 Tage länger aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte von Tieren mit malignen Lymphomen [138, 146, 186a, 329, 413, 429, 430, 459, 522, 563, 595, 598, 630, 644, 702, 709, 781, 803, 804, 809, 903, 959a, 1076a, 1094, 1095a, 1108, 1139b, 1146, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.24, Tabelle 4.6.26, Tabelle 4.6.29, Tabelle 4.6.30). Im Vergleich zu Hunden mit CLL scheinen Katzen besser auf eine Chemotherapie mit Chlorambucil und Prednisolon anzusprechen. So lag die Remissionsrate bei Katzen mit CLL etwa 10 % höher als bei Hunden und auch die mediane Überlebenszeit fiel bei Katzen knapp 90 Tage länger aus [138, 634].

Malignes Lymphom

Die Therapieform mit der besten Prognose von Katzen mit malignen Lymphomen ist, wie beim Hund, die Chemotherapie in Form einer **Kombinationschemotherapie** aus Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison bzw. Doxorubicin (COP bzw. CHOP) oder daran angelehnte Therapieprotokolle, die mit Methotrexat oder L-Asparaginase ergänzt werden [738, 809, 1191b, 1285]. Dies bestätigt sich anhand quantitativ prognostischer Daten der hier vorgelegten Arbeit. Aufgrund der geringen Therapieantwort bezüglich Überlebenszeit, Remissionsdauer, Remissionsrate, totaler Remission und Rezidivrate von Katzen nach Monotherapie mit Doxorubicin, wurden diese Protokolle als nicht empfehlenswert abgelehnt [598, 809, 859, 903] (Tabelle 4.6.24,

Tabelle 4.6.26, Tabelle 4.6.27, Tabelle 4.6.29, Tabelle 4.6.30, Tabelle 4.6.32). Wie beim Hund, für den mit Kombinationsprotokollen basierend auf Doxorubicin die längsten Überlebenszeiten, die längste Remissionsdauer und die höchsten Remissionsraten erzielt werden konnten [160a, 362, 549, 935, 943, 971, 1072, 1090, 1116, 1144, 1190, 1241], wurde auch für die Katze ein derartiger Behandlungsvorteil beschrieben, wenn Doxorubicin mit anderen Chemotherapeutika kombiniert wurde [738, 809, 1191b, 1285]. Dieser bewegt sich sogar in einem ähnlichen Verhältnis. So fassten Kristal und Kollegen (2001) nach COP-Chemotherapie eine mediane totale Remissionsdauer von 83-213 Tagen zusammen, die nach Kombinationschemotherapie mit Doxorubicin auf 150-280 Tage anstieg.

Vergleicht man die quantitativ prognostischen Daten von Hund und Katze nach Chemotherapie miteinander, dann lagen die Gesamtmedianwerte der medianen Überlebenszeiten und Remissionsdauer bei der Katze etwa 135 und 20 Tage unter den Gesamtmedianwerten vom Hund (143 versus 278,5 Tage und 154 versus 175 Tage) [46, 97, 119, 146, 160a, 207, 235, 279a, 326, 329, 362, 365, 398, 399, 413, 429, 443, 459, 491, 513, 517, 522, 523, 540, 549, 563, 595, 598, 644, 667, 670, 678a, 680a, 680b, 682, 694, 702, 709, 715a, 717, 781, 797, 803, 809, 821, 843, 844, 856, 869a, 921, 943, 959a, 961, 963, 970, 971, 998, 1032, 1072, 1076a, 1076b, 1086, 1090, 1094, 1095a, 1108, 1116, 1134, 1139b, 1143, 1146, 1190, 1191a, 1191b, 1193, 1196, 1197, 1264, 1285] (Tabelle 4.6.2, Tabelle 4.6.5, Tabelle 4.6.24, Tabelle 4.6.26). Während die Gesamtmedianwerte der Remissionsraten bei Hund und Katze noch im selben Bereich lagen (88,5 % und 82 %), trat bei etwa einem Drittel der Katzen seltener eine totale Remission ein (52 % versus 77 %) [3, 46, 53, 97, 119, 186a, 199, 221, 256, 279a, 290, 326, 328, 362, 365, 395, 398, 399, 413, 429, 430, 491, 513, 517, 522, 523, 540, 549, 563, 595, 598, 621, 630, 644, 670, 678a, 680a, 680b, 682, 694, 702, 709, 715a, 717, 781, 803, 804, 807b, 809, 811, 821, 843, 844, 851, 869a, 870, 894, 903, 921, 923, 933, 935, 959a, 963, 966a, 971, 1032, 1072, 1075a, 1076a, 1076b, 1094, 1095a, 1106, 1108, 1116, 1139b, 1143, 1144, 1146, 1190, 1191a, 1191b, 1193, 1196, 1224, 1234a, 1235, 1248, 1279, 1282, 1285] (Tabelle 4.6.8, Tabelle 4.6.10, Tabelle 4.6.29, Tabelle 4.6.30). Einzig der Gesamtmedian der Rezidivraten fiel bei der Katze an die 13 % geringer aus als beim Hund (48 % versus 60,5 %) [199, 256, 326, 398, 398, 563, 598, 717, 781, 811, 1031, 1032, 1072, 1075a, 1090, 1108, 1191a, 1224, 1234a, 1285] (Tabelle 4.6.12, Tabelle 4.6.32). Dies spiegelte sich jedoch nicht in geringeren Todesraten ohne Zeitangabe wider, deren Gesamtmedianwerte bei der Katze um 18 % höher ausfielen als beim Hund (75 % versus 57 %) [97, 221, 326, 429, 523, 540, 563, 598, 678a, 717, 803, 804, 1072, 1190, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.18, Tabelle 4.6.35). Für die durchschnittliche Überlebenszeit und Remissionsdauer sowie die Heilungs- und Überlebensrate konnte kein diesbezüglicher Vergleich zwischen Hund und Katze aufgestellt werden, da für die Katze keine vergleichbaren quantitativ prognostischen Daten vorlagen. Trotzdem zeigt dieser Ver-

gleich, dass die Prognose von Hunden nach Chemotherapie hinsichtlich der meisten quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien besser ausfällt als von Katzen.

Im Gegensatz zum Hund, für den in mehreren Studien beschrieben wurde, dass eine Behandlung mit **Kortikosteroiden vor Chemotherapie** die Prognose aufgrund einer Resistenzbildung verschlechterte [41, 197, 365, 923, 1032], wurde für die Katze kein derartiger Zusammenhang nachgewiesen [1076a, 1139b, 1285].

Obwohl maligne Lymphome strahlensensitiv sind, wurden bisher nur drei Studien durchgeführt, in denen die Wirkung einer **Strahlentherapie** entweder allein oder in Kombination mit einer Kombinationschemotherapie untersucht wurde. In zwei dieser Studien handelte es sich um Katzen mit nasalen malignen Lymphomen [429, 1067], in der dritten [1251] um Tiere mit gastrointestinalen oder multizentrischen malignen Lymphomen. Alle quantitativ prognostischen Daten dieser drei Studien zu medianer Überlebenszeit, medianer und durchschnittlicher Remissionsdauer, Remissions-, Rezidiv-, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate fielen mitunter wesentlich besser aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte aller hier zusammengetragenen Studienergebnisse nach alleiniger Chemotherapie (Gesamtmedian MSTs, eine MRD: 564,5 Tage, 945 Tage; Gesamtmedian RMRs, RRs, TRs ohne Zeitangabe: 88 %, 33 %, 33 %; eine DFIR ohne Zeitangabe, eine 1- und 2-jährige SR: 21 %, 63 %, 57 %) (Tabelle 4.6.24, Tabelle 4.6.26, Tabelle 4.6.27, Tabelle 4.6.29, Tabelle 4.6.32, Tabelle 4.6.33, Tabelle 4.6.34, Tabelle 4.6.35). Haney und Kollegen (2009) bestätigten in ihrer Studie, dass sich die mediane Überlebenszeit von Katzen mit nasalen malignen Lymphomen nach Chemotherapie durch eine zusätzliche Strahlentherapie (nach univariater Untersuchung signifikant) verbessern lässt. Tiere, die nach Chemotherapie noch einer Strahlentherapie unterzogen wurden, hatten eine längere mediane Überlebenszeit als Tiere, die keine Strahlentherapie erhielten (192 versus 116 Tage). Aber nicht nur die Strahlentherapie, sondern auch die Strahlengesamtdosis hing mit der medianen Überlebenszeit der Katzen zusammen. Tiere, die eine Strahlengesamtdosis von ≥ 32 Gy erhielten, zeigten eine signifikant längere mediane Überlebenszeit als Tiere, die eine Strahlengesamtdosis von < 32 Gy erhielten (388 versus 170 Tage). Dies zeigt, dass gerade bei Katzen mit nasalen malignen Lymphomen eine Kombination beider Therapiemethoden positiv mit der Prognose zusammenhängt. Dieses Potential sollte unbedingt in weiteren Studien untersucht werden. Dasselbe gilt für die prognostische Bedeutung einer Strahlentherapie des Abdomens nach vorheriger Kombinationschemotherapie bei Katzen mit gastrointestinalen malignen Lymphomen.

Studien größerer Untersuchungsgruppen, in denen neben der Chemo- oder Strahlentherapie noch andere Therapiemethoden wie die **Immuntherapie** untersucht wurden, liegen für maligne Lymphome der Katze kaum vor. In den 80er Jahren wurden einige Studien [286, 438, 527, 653a, 653b, 1084] durchgeführt, in denen erkrankte Katzen mit Vakzinen aus dem Protein A von *Staphylococcus aureus* behandelt wurden. Da die Ergebnisse im Vergleich zur Kombinationschemotherapie gar nicht oder nur in einzelnen Fällen besser ausfielen, rückten sie als Therapiemöglichkeit wieder in den Hintergrund.

Die Unterschiede zwischen den Gesamtmedianwerten der MSTs und meanSTs sowie der MRDs und einer meanRD nach Chemotherapie belegen, dass die zweiten 50 % der Tiere wesentlich länger überlebten und gesund blieben als die ersten (143 versus 257,5 Tage und 145 versus 205 Tage) [146, 186a, 329, 413, 429, 459, 522, 563, 595, 598, 644, 702, 709, 781, 803, 809, 959a, 959a, 1076a, 1094, 1095a, 1108, 1139b, 1146, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.24, Tabelle 4.6.25, Tabelle 4.6.26, Tabelle 4.6.27). Im Gegensatz zum Hund, bei dem die Gesamtmedianwerte der MSTs und meanSTs nach Chemotherapie länger ausfielen als diejenigen der MDRs und meanRDs, traf dies für die Katze nicht zu. Hier waren die Gesamtmedianwerte der MSTs und MRDs fast identisch (143 versus 145 Tage) und der Gesamtmedian der durchschnittlichen Überlebenszeiten war länger als der Gesamtmedian der durchschnittlichen Remissionsdauer (257,5 versus 205 Tage) [146, 186a, 329, 413, 429, 459, 522, 563, 595, 598, 644, 702, 709, 781, 803, 809, 959a, 1076a, 1094, 1095a, 1108, 1139b, 1146, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.24, Tabelle 4.6.25, Tabelle 4.6.26, Tabelle 4.6.27). Dies bedeutet, dass Katzen mit rezidierten malignen Lymphomen kurz darauf sterben oder euthanasiert werden. Möglicherweise ist dies auch dadurch bedingt, dass es bei Katzen schwieriger ist als bei Hunden, eine zweite Remission hervorzurufen [859]. Da bis heute nur wenige Studien vorliegen, in denen eine Zweitchemotherapie bei Katzen untersucht wurde, ist unklar, inwieweit eine Zweitchemotherapie die Prognose vorteilhaft beeinflusst und welches Therapieprotokoll am besten geeignet ist.

Im Gegensatz zum Hund liegen für die Katze wesentlich weniger quantitativ prognostische Daten über die Durchführung einer **Zweittherapie** nach Rezidiv bei resistenten malignen Lymphomen oder bei schon sehr weit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf vor. Möglicherweise ist dies ebenfalls dadurch bedingt, dass es laut Oberthaler und Kollegen (2009) bei der Katze schwieriger ist als beim Hund, eine zweite Remission hervorzurufen. Die Zweitchemotherapie bei Katzen erfolgte meist als **Kombinationschemotherapie** mit Chemotherapeutika, die sich bereits bei der Ersttherapie bewährt hatten, wie Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednison, Methotrexat, L-Asparaginase und Chlorambucil (eine zweite MST,

meanST, MRD, meanRD: 77 Tage, 22 Tage, 217 Tage, 305 Tage; Gesamtmedian zweite RMRs, CRs, PRs: 100 %, 33 %, 9 %) [781, 859, 1076a, 1108, 1285] (Tabelle 4.6.28, Tabelle 4.6.29, Tabelle 4.6.31). Entgegen der Aussage von Oberthaler und Kollegen (2009) liegen zwei Studien vor [781, 1108], in denen bei Katzen entweder durch eine Kombinationschemotherapie aus CHOP erweitert durch Methotrexat, L-Asparaginase sowie Chlorambucil oder durch eine Monotherapie mit Chlorambucil zweite Remissionsraten von je 100 % erzielt wurden. Letztere war vor allem bei Katzen mit kleinzelligen gastrointestinalen malignen Lymphomen mit einer sehr guten zweiten medianen Remissionsdauer von 241 Tagen verbunden [1108]. Da diese quantitativ prognostischen Daten nur aus fünf verschiedenen Studien mit zu meist geringer Tieranzahl stammen, bleibt unklar, ob eine zweite Chemotherapie für Katzen mit malignen Lymphomen tatsächlich empfehlenswert ist. Die besten Therapieergebnisse hinsichtlich der zweiten Remissionsdauer und Remissionsrate wurden jedoch nach einer Kombinationschemotherapie, bestehend aus Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednison, Methotrexat und L-Asparaginase erzielt. Einen Anhaltspunkt, ob sich die Durchführung einer Zweittherapie lohnen könnte, lieferten Milner und Kollegen (2005). Sie fanden heraus, dass die Art der Erstremission mit der Prognose nach Zweittherapie zusammenhängt. So fiel die zweite mediane Remissionsdauer von insgesamt sechs Katzen nach Kombinationschemotherapie für diejenigen Tiere deutlich länger aus, bei denen nach Ersttherapie bereits eine totale Remission eingetreten war und kürzer für diejenigen Tieren mit partieller Remission (142 versus 31 Tage).

Eine **Strahlentherapie** als Zweittherapie wurde lediglich in zwei Studien [429, 896] beschrieben. Dabei bewährte sich bei elf Katzen mit rezidierten oder resistenten gastrointestinalen malignen Lymphomen eine Strahlentherapie des Abdomens mit einer zweiten medianen Überlebenszeit von 335 Tagen und einer zweiten Remissionsrate von 91 % [896]. Beide Ergebnisse liegen über den jeweiligen Gesamtmedianwerten nach erster Kombinationschemotherapie von 143 Tagen und 82 % [146, 329, 413, 429, 430, 459, 522, 563, 595, 598, 630, 644, 702, 709, 781, 803, 903, 959a, 1076a, 1094, 1108, 1139b, 1146, 1191b, 1285]. Ob eine abdominale Strahlentherapie eine mögliche Alternative zur Kombinationschemotherapie darstellt, sollte unbedingt in Studien mit größeren Untersuchungsgruppen überprüft werden.

Als potentielle **Prognoseindikatoren** für maligne Lymphome der Katze werden FeLV-Status, klinisches Tumorstadium, Rasse, anatomische Tumorlokalisation, Dauer der Krankheitsanzeichen vor Diagnosestellung sowie Art der Remission nach Chemotherapie diskutiert [186a, 281, 522, 613, 645, 702, 803, 959a, 1146, 1191b, 1285]. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit

erwies sich in zahlreichen Studien (18) nur die **Art der Remission** in Form einer totalen oder partiellen Remission als prognostisch aussagekräftig [186a, 204a, 429, 430, 598, 644, 709, 781, 803, 804, 859, 903, 959a, 1076a, 1139b, 1146, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.36). Nachteilig an diesem Prognoseindikator ist jedoch, dass man die Prognose des jeweiligen Tieres erst anhand der Therapieantwort selbst und nicht schon vor Therapiebeginn bestimmen kann. In fünf Studien hingen **Veränderungen des Gewichtes** mit einer schlechteren Prognose zusammen [35, 413, 429, 597, 896] (Tabelle 4.6.37). Allerdings handelte es sich hierbei eher um eine Zusammenfassung von Prognoseindikatoren, die das Körpergewicht allgemein betreffen, wie ein zu geringes Gewicht, ein geringer Body-Mass-Index, eine Anorexie zum Diagnosezeitpunkt oder ein Gewichtsverlust vor und nach Beginn einer Chemotherapie. Ob sich diese Prognoseindikatoren, einzeln betrachtet, noch in weiteren Studien als Prognoseindikatoren bewähren, ist ungewiss. Für das Körpergewicht der Tiere trifft dies jedenfalls nicht zu, da es bereits in zwei weiteren Studien [598, 1285] keine prognostische Rolle spielte. Mit Vorbehalt sollten auch diejenigen Prognoseindikatoren betrachtet werden, zu denen nur ein einziges quantitativ prognostisches Ergebnis vorlag, wie Anämie, Hepatomegalie oder erhöhter LDH-Wert zum Diagnosezeitpunkt.

Interessanterweise spielte, im Gegensatz zum Hund, der Immunphänotyp bei der Katze in den meisten Studien (4/5) [204a, 709, 900, 1191b, 1285] keine prognostische Rolle. In einer Studie von Malik und Kollegen (2001) überlebten Katzen mit T-Zell-Lymphomen, die beim Hund mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergehen, sogar länger als Tiere mit B-Zell-Lymphomen. Möglicherweise wird dieser tierartige Unterschied bedingt durch die unterschiedliche Tumorgenese beider Tierarten, so dass T-Zell-Lymphome der Katze, die meist bei FeLV-positiven Katzen diagnostiziert werden [166, 436] und B-Zell-Lymphome, bei denen es sich vermehrt um FeLV-negative Tiere handelt [136, 434, 487], einfach anders auf eine Chemotherapie reagieren als dies beim Hund der Fall ist. Einen prognostischen Zusammenhang zwischen Immunphänotyp, FeLV-Status und Überlebenszeit wiesen Vail und Kollegen (1998b) nach. Katzen mit T-Zell-Lymphomen, die FeLV-negativ waren, überlebten im Median nach Chemotherapie signifikant länger als Katzen mit T-Zell-Lymphomen, die FeLV-positiv waren (234 versus 35 Tage). Betrachtet man die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit, fällt auf, dass der FeLV-Status seine Bedeutung als Prognoseindikator für maligne Lymphomen der Katze in den letzten 15 Jahren nahezu verloren hat. Dies ist auf die Umverteilung der diagnostizierten malignen Lymphome, weg von FeLV-positiven malignen Lymphomen älterer Studien hin zu FeLV-negativen malignen Lymphomen jüngerer Studien, zurückzuführen. Diejenigen Studien [204a, 429, 702, 959a], in denen der FeLV-Status keine prognostische Rolle spielte, wur-

den alle erst Mitte der 90iger Jahre und später veröffentlicht und untersuchten vor allem Tiere mit intestinalen, FeLV-negativen malignen Lymphomen. Somit sank die Anzahl der FeLV-positiven Tiere in diesen Studien so stark ab, dass es nicht mehr möglich war, einen statistischen Zusammenhang mit der Prognose nachzuweisen.

Prognoseindikatoren, deren Bedeutung bis heute nicht eindeutig geklärt wurde, sind der histologische Tumorgrad und Zelltyp. Zwei Studien [204a, 896], in denen sie keine prognostische Bedeutung hatte, sollten jedoch mit Vorbehalt betrachtet werden, da nur wenige Tiere (< 20) für die statistische Auswertung zur Verfügung standen. Da auch nicht alle kleinzelligen malignen Lymphome mit einem geringen histologischen Tumorgrad und einem weniger aggressiven Verhalten einhergehen [1199], könnte hier ein weiterer Grund für die widersprüchlichen Studienergebnisse hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft von histologischem Tumorgrad und Zelltyp liegen. Lag jedoch ein derartiger Zusammenhang vor, äußerte sich dies auch in einer guten Prognose. So überlebten Katzen mit kleinzelligen malignen Lymphomen, die als geringgradig maligne eingestuft wurden, signifikant länger als Tiere mit großzelligen malignen Lymphomen, die als hochgradig maligne eingestuft wurden [597]. Aber nicht nur innerhalb einzelner Studien fiel die Prognose von Katzen mit malignen Lymphomen geringen Malignitätsgrades oder kleinzelligen malignen Lymphomen besser aus als von Tieren mit malignen Lymphomen hohen Malignitätsgrades oder großzelligen Tumoren, sondern auch bei einem Vergleich der Studienergebnisse der hier vorgelegten Arbeit untereinander. Drei Studien [563, 644, 1108], in denen ausschließlich Tiere mit malignen Lymphomen geringen Malignitätsgrades oder mit kleinzelligen gastrointestinalen malignen Lymphomen nach Chemotherapie untersucht wurden, lieferten hinsichtlich zahlreicher Untersuchungskriterien im Vergleich zu anderen Studien, vornehmlich bestehend aus Tieren mit malignen Lymphomen höheren Malignitätsgrades, entweder die besten Ergebnissen oder stellten diese dar (MSTs: 447, 704 Tage; MRDs: 390, 786, 948 Tage; RMRs: 95 %, 96 %; CRs: 56 %, 76 %; RRs ohne Zeitangabe: 32 %, 35 %; eine > 2,5-jährige Heilungsrate: 92 %; eine SR, TR ohne Zeitangabe: 36 %; 29 %) (Tabelle 4.6.24, Tabelle 4.6.26, Tabelle 4.6.29, Tabelle 4.6.30, Tabelle 4.6.32, Tabelle 4.6.33, Tabelle 4.6.34, Tabelle 4.6.35). Für kleinzellige gastrointestinale maligne Lymphome konnte sogar eine zweite Remissionsrate von 100 % und eine zweite mediane Remissionsdauer von 241 Tagen erzielt werden [1108]. Beide Ergebnisse fallen selbst im Vergleich zur ersten Remissionsrate sowie der medianen Remissionsdauer überdurchschnittlich gut aus.

Wie schon beim Hund übte auch bei der Katze ein höheres klinisches Tumorstadium in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keinen negativen Einfluss auf die Prognose aus [103, 522,

702, 781, 803, 804, 959a, 1076a, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.38). Die prognostische Aussagekraft des klinischen Substadiums b, welches beim Hund als negativer Prognoseindikator angesehen werden kann, wurde für die Katze in lediglich zwei Studien [103, 1191b] untersucht. In beiden Studien hing das klinische Substadium b zwar nachteilig mit der Überlebenszeit zusammen, in Letzterer [1191b] jedoch nicht mit der medianen Remissionsdauer. Inwieweit sich das klinische Substadium b auch bei der Katze als negativer Prognoseindikator bewährt, kann nur durch weitere Studien geklärt werden.

In den meisten Studien wurden Katzen mit malignen Lymphomen verschiedenster Lokalisationen in einer Therapiegruppe zusammengefasst und ihre Therapieantwort wurde unabhängig von der jeweiligen Tumorlokalisierung betrachtet. Mehrere Studien [522, 903, 1076a, 1146, 1191b], in denen auf die prognostische Bedeutung der Tumorlokalisierung eingegangen wurde, konnten jedoch erhebliche Unterschiede zwischen Tieren mit malignen Lymphomen verschiedener Lokalisationen und ihrer Therapieantwort ausmachen. In einigen Studien [598, 738, 809, 959a, 1285] reagierten Katzen mit intestinalen malignen Lymphomen gut auf eine Kombinationschemotherapie aus COP bzw. CHOP, die mit L-Asparaginase erweitert wurde [413]. Katzen mit multizentrischen malignen Lymphomen reagierten ebenfalls positiv auf eine Therapie mit L-Asparaginase [630]. Slawiński und Kollegen (1997) folgerten aus ihren Studienergebnissen, dass die chirurgische Resektion für Katzen mit intestinalen malignen Lymphomen des Kolons (Dickdarm) möglicherweise eine größere Rolle spielen könnte, als bisher angenommen. Und bei Katzen mit nasalen malignen Lymphomen scheint eine Chemotherapie mit anschließender Strahlentherapie die Prognose positiver zu beeinflussen als eine alleinige Chemotherapie [281, 429, 459]. Diese Beispiele geben Grund zur Annahme, dass die bisherige Prognose von Katzen mit malignen Lymphomen durch ein speziell auf die jeweilige Tumorlokalisierung abgestimmtes Therapieprotokoll verbessert werden kann. Aus diesem Grund sollte in zukünftigen Studien vermehrt darauf geachtet werden, dass die Therapieergebnisse für Tiere mit malignen Lymphomen nach Tumorlokalisierung gesondert betrachtet werden.

5.2.6.3 Pferd

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zu den hämatopoetischen Neoplasien beim Pferd 45 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten aus Untersuchungsgruppen von mindesten fünf Tieren beschränkten sich auf Angaben zur Überlebenszeit aus sechs verschiedenen Studien. Die prognostischen Aussagen bezogen sich in der Regel auf verschiedene anatomische Lokalisationen und wurden häufig in Form von größeren Zeiträumen angegeben. Daher ist eine genauere prognostische Aussage aufgrund der wenig vergleichbaren Ergebnisse kaum möglich.

Laut Meyer und Kollegen (2006) werden die meisten Pferde mit **multizentrischen malignen Lymphomen** aufgrund ihres schlechten Allgemeinbefindens wenige Wochen bis Monate nach Diagnosestellung euthanasiert. Trotz Glukokortikoidtherapie starben alle sieben Tiere dieser Studie innerhalb von 1-8 Monaten nach Diagnosestellung. Ob die Überlebenszeit durch die Therapie verlängert werden konnte, blieb jedoch unklar. In zwei weiteren Studien [926, 1138] wiesen Pferde mit **intestinalen malignen Lymphomen** ähnlich lange Überlebenszeiten von 1-6 Monaten auf. Möglicherweise ist dies auf die langsam fortschreitenden unspezifischen Krankheitssymptome von malignen Lymphomen beider Lokalisationen zurückzuführen. Aus diesem Grund werden betroffene Pferde in der Regel nicht wegen eines malignen Lymphoms vorgestellt, sondern aufgrund akut auftretender Begleitsymptome wie Inappetenz, Dyspnoe oder zentralnervösen Störungen [245], die meist zu einer baldigen Euthanasie der Pferde führen. Deutlich kürzere Überlebenszeiten von nur einer Woche bis zu 4 Monaten wiesen neun Pferde mit **nicht-intestinalen malignen Lymphomen** auf [927].

Die Prognose von Pferden mit **subkutanen malignen Lymphomen** und mit **lymphoider Leukämie** vom T-Zell-Typ fiel zumindest bei einigen Tieren deutlich besser aus, da sie mehrere Monate bis Jahre überlebten (5 Monate bis 11 Jahre [214] und 3 Tage bis 5 Jahre [974]).

Prognoseindikatoren für Pferde mit hämatopoetischen Neoplasien sind bis heute keine bekannt.

5.2.7 Mastzelltumor

5.2.7.1 Hund

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum Mastzelltumor beim Hund insgesamt 227 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über Mastzelltumoren aus Untersuchungsgruppen von mindestens zehn Tieren lagen in 113 Studien vor. Diese bezogen sich vorwiegend auf kutane Mastzelltumoren (110). Daten über viszerale Mastzelltumoren oder systemische Mastzell-Leukose werden nur kurz beschrieben.

Die Prognose von Tieren mit **viszeralen oder systemischen Mastzelltumoren** gilt als schlecht bis sehr schlecht [193, 837, 874, 891, 1132, 1180] und ist weitaus schlechter als diejenige von Tieren mit kutanen Mastzelltumoren. In der hier vorgelegten Arbeit spiegelt sich dies in sehr kurzen Überlebens- und krankheitsfreien Zeiten von nur wenigen Tagen bis hin zu fünf Monaten [193, 715b, 1132] wider, die weitaus kürzer ausfallen als die Ergebnissen von Tieren mit kutanen Mastzelltumoren III. Grades (Gesamtmedian MSTs/meanST, MDFIs: 205 Tage, 232,5 Tage) [84, 378, 583, 840, 966c, 1150, 1151, 1222] (Tabelle 4.7.14). Die besten Resultate erzielten Marconato und Kollegen (2008b) mit einer Therapie aus Prednison und Imatinib. Eine alleinige Glukokortikoid-Therapie und eine Kombinationstherapie aus Lomustin und Prednison stellten sich in je einer Studie [715b, 1132] als ineffektiv heraus.

Die grundlegende Therapieform bei **kutanen Mastzelltumoren** aller histologischen Tumorgrade ist die weite **chirurgische Resektion** [350, 353, 656, 787, 1077, 1147], die für viele Hunde mit Mastzelltumoren I. und II. Tumorgrades nach vollständiger Tumorsektion zur Heilung ausreichend ist. Bei Tumoren höherer Grade, inkomplett resezierten Tumoren oder bestehenden Metastasen wird eine adjuvante Strahlentherapie, Chemotherapie oder beides empfohlen [135, 140, 209, 1149, 1150, 1151]. Leider liegen bis heute keine standardisierten Therapieprotokolle vor, was die Aufklärung des Patientenbesitzers und das Anraten zu einer geeigneten Therapiemethode erheblich beeinträchtigen.

Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit wurden Überlebens- und krankheitsfreie Zeiten vor allem durch eine **adjuvante Strahlentherapie** positiv beeinflusst. Sie fielen länger aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte nach alleiniger chirurgischer Resektion und mehrfach wurden Überlebens- und krankheitsfreie Zeiten über 1000 Tage erzielt (Gesamtmedian MSTs, meanSTs, MDFIs, meanDFIs: 910,5; 1403; 981; 1195,5 Tage versus 603; 680,5; 865; 552,5 Tage) [135, 140, 152, 339, 350, 374, 378, 418, 512a, 583, 606, 706, 837, 848, 853, 1058, 1066, 1074, 1077, 1126, 1165a, 1165b, 1180, 1229] (Tabelle 4.7.1, Tabelle 4.7.2, Tabelle 4.7.3, Tabelle

4.7.4). Allerdings spiegelt sich dieser positiv-prognostische Effekt nicht in den übrigen prognostischen Untersuchungskriterien wider. Die Gesamtmedianwerte der 1- und 2-jährigen Heilungsraten fielen nach adjuvanter Strahlentherapie zwar etwas besser aus als nach alleiniger chirurgischer Resektion (87,5 %; 77 % versus 72 %; 70,5 %), aber zwischen den Gesamtmedianwerten der Rezidiv- und Metastasierungsraten ohne Zeitangabe (35 %, 14 %, 16 %; 3,5 % versus 33 %, 11 %, 23 %; 7,5 %), der 1-, 2- und 3-jährigen Überlebensraten sowie der Todesraten ohne Zeitangabe lag kaum noch ein prognostischer Unterschied vor (83 %, 73 % 97 %; 36 % versus 87 %, 84 % 73 %; 25 %) [2, 7, 38, 84, 135, 152, 318, 347, 350, 374, 403, 418, 512a, 512b, 569, 570, 606, 706, 767, 837, 840, 841b, 848, 853, 931b, 1035, 1057, 1058, 1066, 1074, 1077, 1165a, 1165b, 1180, 1219, 1229] (Tabelle 4.7.11, Tabelle 4.7.8, Tabelle 4.7.9, Tabelle 4.7.10, Tabelle 4.7.12, Tabelle 4.7.13).

Die Ergebnisse nach **adjuvanter Chemotherapie** waren nicht überzeugend. Die Gesamtmedianwerte der meisten vergleichbaren quantitativ prognostischen Daten lagen in einem ähnlichen Bereich wie nach alleiniger chirurgischer Resektion, wenige fielen etwas besser aus, einige etwas schlechter (Gesamtmedian MSTs, MDFIs: 526 Tage, 687,5 Tage; eine meanST: 904 Tage; eine RMR: 47 %; Gesamtmedian CRs: 51,5 %; Gesamtmedian RRs, „lokale RRs“, „entfernte RRs“, MRs ohne Zeitangabe: 21,5 %, 5 %, 25 %, 7,5 %; Gesamtmedian 1- und 2-jährige DFIRs: 82,5 %, 67 %; Gesamtmedian 1-jährige SRs: 69,5 %) [135, 209, 447a, 492, 500, 966c, 1150, 1151] (Tabelle 4.7.1, Tabelle 4.7.2, Tabelle 4.7.3, Tabelle 4.7.6, Tabelle 4.7.7, Tabelle 4.7.8, Tabelle 4.7.9, Tabelle 4.7.10, Tabelle 4.7.11, Tabelle 4.7.12, Tabelle 4.7.13). Vielversprechender waren dagegen die Ergebnisse dreier Studien von Hunden mit inkomplett resezierten Mastzelltumoren nach **Elektrochemotherapie** aus Cisplatin oder Bleomycin (eine meanDFI: 1590 Tage; eine RMR, CR: 85 %, 78 %; eine RR, DFIR, TR ohne Zeitangabe: 16 % 78 %, 16 %) [583, 1100a, 1103b] (Tabelle 4.7.4, Tabelle 4.7.6, Tabelle 4.7.7, Tabelle 4.7.8, Tabelle 4.7.11, Tabelle 4.7.13). Allerdings ist die Elektrochemotherapie in ihre Durchführung nicht ganz einfach und ob sie sich hinsichtlich weiterer quantitativ prognostischer Untersuchungskriterien bewährt, kann nur durch weitere Studien überprüft werden.

Inwieweit sich die Prognose mittels einer **Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie** verbessern lässt, bleibt fraglich, da hierzu bisher nur eine einzige Studie [135] vorliegt. In dieser zählten mediane sowie durchschnittliche Überlebens- und krankheitsfreie Zeiten von 1381, 1359, 1541 und 1635 Tagen zwar zu den längsten, aber die 1- und 2-jährigen Heilungsraten (81 %, 70 %) sowie die 1- und 2-jährigen Überlebensraten (84 %, 70 %) fielen nicht viel besser oder schlechter aus als nach adjuvanter Strahlen- oder Chemotherapie (Tabelle 4.7.1, Tabelle 4.7.2, Tabelle 4.7.3, Tabelle 4.7.4, Tabelle 4.7.11, Tabelle 4.7.12).

Auffällig an den quantitativ prognostischen Daten über Rezidiv- und Metastasierungsrate ist die Tatsache, dass die adjuvante Chemotherapie am besten die Bildung von Rezidiven zu verhindern scheint und die adjuvante Strahlentherapie die Bildung von Metastasen (Tabelle 4.7.8, Tabelle 4.7.9, Tabelle 4.7.10). Da man Letzteres eher von der systemisch wirkenden Chemotherapie annehmen würde, ist dieses Ergebnis ungewöhnlich und beruht möglicherweise auf der geringen Anzahl von Studien (12), die für diesen Vergleich herangezogen werden konnte.

Ein alter und in jüngeren Studien wieder neu aufgenommenen Therapieansatz ist die Behandlung der Wundhöhle oder des Operationsfeldes inkomplett resezierter Mastzelltumoren mit **destilliertem oder isotonischem Wasser** (Ringer-Laktat-Lösung). Hiernach wurden bei Hunden mit Mastzelltumoren I. und höchstens II. Grades hinsichtlich medianer Überlebenszeiten, Rezidivraten sowie 1- und 2-jähriger Heilungsraten bessere Ergebnisse als nach alleiniger chirurgischer Resektion erzielt. Für die übrigen Untersuchungskriterien lagen jedoch keine Unterschiede mehr vor (MSTs: 821, 1175, 1222; eine meanST: 669 Tage; MDFIs: 587, 600, 629 Tage; eine meanDFI: 442 Tage; Gesamtmedian RRs ohne Zeitangabe: 21,5 %; MRs ohne Zeitangabe: 18 %, 22 %, 25 %; 1- und 2-jährige DFIRs: 74 %, 91 %, 94 % und 91 %, 94 %; SRs ohne Zeitangabe: 46 %, 88 %; 1- und 2-jährige SRs: 83 %, 94 % und 83 %, 84 %, 94 %) [107, 403, 512a, 849] (Tabelle 4.7.1, Tabelle 4.7.2, Tabelle 4.7.3, Tabelle 4.7.4, Tabelle 4.7.8, Tabelle 4.7.10, Tabelle 4.7.11, Tabelle 4.7.12). Demnach kann diese Therapiemethode bei Hunden mit Mastzelltumoren I. und II. Grades zwar versucht werden, sofern andere adjuvante Therapiemethoden vom Patientenbesitzer abgelehnt wurden, aber überdurchschnittlich gute Ergebnisse können nicht gewährleistet werden.

Für Hunde mit Mastzelltumoren III. Grades wird häufig eine **palliative Chemotherapie** empfohlen [255]; und dies zu Recht. In der hier vorgelegten Arbeit beliefen sich die medianen und eine durchschnittliche Überlebenszeit auf 143-223 Tage [80, 140, 1139c] (Tabelle 4.7.1, Tabelle 4.7.2). Diese umfassten die Aussagen von Romansik et al. (2007) sowie Simpson et al. (2004), welche für Hunde mit Mastzelltumoren III. Grades Überlebenszeiten von 180 Tagen angeben. Die Remissionsraten nach alleiniger Chemotherapie waren zwar weit gestreut (12-100 %), betragen im Gesamtmedian aber immerhin noch 42 % [140, 373, 394, 468, 583, 715b, 959b, 964b, 966b, 966c, 1139c] (Tabelle 4.7.6). Sollte sich der Patientenbesitzer zur Durchführung einer palliativen Chemotherapie entscheiden, empfiehlt sich die Anwendung einer Kombination aus mehreren Chemotherapeutika wie Vinblastin, Vincristin, Cyclophosphamid, Chlorambucil und Prednisolon, da mit diesen die besten Remissionsraten und totalen Remissionen erzielt wurden [140, 373, 966c, 1139c] (Tabelle 4.7.6, Tabelle 4.7.7). Die Aussage von Welle und

Kollegen (2008), dass die Remissionsraten nach Monotherapie mit Vincaalkaloiden von 7-13 % eher gering sind und mittels der Alkyl-Verbindung Lomustin auf bis zu 44 % ansteigen, konnte in der hier vorgelegten Arbeit bestätigt werden. Die Remissionsraten nach der Gabe von Vincaalkaloiden lagen bei 12 %, 13 % und 27 % [394, 468, 964b] und stieg mittels Lomustin auf 42 % an [959b] (Tabelle 4.7.6).

Zur **palliativen Strahlentherapie** liegen nur sehr wenige quantitativ prognostische Daten dreier Studien vor, die allerdings nicht schlecht ausfielen (eine MDFI: 1031 Tage; RMRs: 73 %, 89 %; CRs und PRs: 33 %, 34 % und 40 %, 54 %; RR, MR ohne Zeitangabe: 17 %, 14 %; 1- und 2-jährige DFIR: 60 %, 60 % und 52%) [9, 240, 257] (Tabelle 4.7.3). (Tabelle 4.7.6, Tabelle 4.7.7, Tabelle 4.7.8, Tabelle 4.7.10, Tabelle 4.7.11). Eine palliative Strahlentherapie mit vorheriger Gabe von Prednisolon bewährte sich vor allem bei Hunden mit inoperablen Mastzelltumoren I.-III. Grades der Gliedmaßen [257]. Ob sich eine palliative Strahlentherapie in Kombination mit Prednisolon jedoch besser bewährt als eine palliative Chemotherapie, kann anhand dieser geringen Datenmenge nicht geklärt werden.

Für Patientenbesitzer, die eine palliative Chemo- oder Strahlentherapie ablehnen, könnte sich bei Hunden mit kutanen Mastzelltumoren ein Therapieversuch mit **Glukokortikoiden** wie Prednison oder Prednisolon anbieten, um betroffenen Hunden eine Stabilisierung der Lebensqualität zu ermöglichen. Die Remissionsraten betragen im Gesamtmedian immerhin 40,5 % [745, 959b, 1105, 1140] (Tabelle 4.7.6). Allerdings kam es vorwiegend zu einer partiellen und nicht zu einer totalen Remission, im Gesamtmedian 32,5 % und 8 % [745, 959b, 1105, 1140] (Tabelle 4.7.7). Eine mediane Überlebenszeit betrug noch 180 Tage [745] und eine mediane krankheitsfreie Zeit 63 Tage [1140] (Tabelle 4.7.1, Tabelle 4.7.3).

Ein weiterer Therapieansatz, der sich vor allem palliativ zu bewähren scheint, ist die Behandlung mittels **Tyrosinkinase-Inhibitoren** (Gesamtmedian MSTs: 554 Tage; eine MDFI, meanDFI: 118 Tage, 173 Tage; Gesamtmedian RMRs, CRs, PRs: 48 %, 12,5 %, 16,5 %; eine 1- und 2-jährige SR: 62 %, 40 %; eine 1- und 2-jährige TR: 38 %, 60 %) [420, 421, 508, 658, 659] (Tabelle 4.7.1, Tabelle 4.7.3, Tabelle 4.7.4, Tabelle 4.7.6, Tabelle 4.7.7, Tabelle 4.7.12, Tabelle 4.7.13). Besonders ansprechend an der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren ist ihre einfache orale Verabreichung. Allerdings steckt dieser hoffnungsvolle neue Ansatz der Tumorthherapie gerade erst in den Anfängen und die Ergebnisse weiterer Studien stehen noch aus.

In einer jüngeren Studie wurde die therapeutische Wirkung von **hochdosiertem Calcitriol** (Vitamin K) untersucht [711]. Nach oraler Gabe stellte sich in vivo bei vier von zehn Hunden eine Remission ein (40 %) und in vitro konnte ein synergistischer Effekt mit Vinblastin, Lo-

mustin, Imatinib oder Toceranib nachgewiesen werden. Ob sich dieser synergistische Effekt allerdings auch in vivo einstellt und vielleicht einen prognostischen Vorteil erbringt, kann nur mittels weiterer Studien geklärt werden.

Der Unterschied zwischen den Gesamtmedianwerten der MSTs und der meanSTs nach chirurgischer Resektion ist nicht sehr groß (603 und 680 Tage), demnach überlebten die zweiten 50 % der Tiere kaum länger als die ersten [135, 140, 339, 350, 374, 378, 512a, 706, 837, 848, 1058, 1074, 1077, 1126, 1229] (Tabelle 4.7.1, Tabelle 4.7.2). Dies war jedoch der Fall nach adjuvanter Strahlentherapie (910,5 und 1403 Tage) [418, 606, 853, 1180], adjuvanter Chemotherapie (526 und 904 Tage) [135, 500] und nach alleiniger Chemotherapie (145 und 223 Tage) [80, 140, 1139c]. Da der Gesamtmedian der meanDFIs nach chirurgischer Resektion deutlich kürzer ausfiel als derjenige der MDFIs (865 und 552,5 Tage), blieben die zweiten 50 % der Tiere nicht länger gesund als die ersten [135, 140, 350, 512a, 583, 837, 1058, 1066, 1077, 1165a, 1165b] (Tabelle 4.7.3, Tabelle 4.7.4). Dies war jedoch der Fall nach adjuvanter Strahlentherapie (981 und 1195,5 Tage) [152, 418, 606, 853, 1180], adjuvanter Chemotherapie (687,5 und 1590 Tage) [135, 492, 500, 966c, 1100a, 1150, 1151] und nach Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (118 und 173 Tage) [420]. Die Gesamtmedianwerte der MSTs nach chirurgischer Resektion, adjuvanter Strahlentherapie, adjuvanter Chemotherapie und nach Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie waren kürzer als die entsprechenden Gesamtmedianwerte der MDFIs (Tabelle 4.7.5). Auch ein Gesamtmedian der meanSTs nach adjuvanter Chemotherapie fiel kürzer aus als der entsprechende Gesamtmedian der meanDFIs. Nur nach alleiniger Chemotherapie und nach Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren fielen die Gesamtmedianwerte der MSTs länger aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte der MDFIs. Die Gesamtmedianwerte der meanSTs nach chirurgischer Resektion und nach adjuvanter Strahlentherapie fielen ebenfalls länger aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte der meanDFIs. Dies bedeutet, dass sich ein Rückfall nach den gängigsten Therapiemethoden derart negativ auf den Gesundheitszustand der meisten Hunde auswirkt, dass sie auf einen erneuten Therapieversuch nicht mehr ansprechen, sondern kurz nach dem Rezidiv krankheitsbedingt sterben oder direkt euthanasiert werden. Darin unterscheiden sich Mastzelltumoren deutlich von anderen Tumorarten, wie malignen Mammatumoren oder malignen Lymphomen, die besser auf einen erneuten Therapieversuch ansprechen und bei denen die krankheitsfreien Zeiten meist geringer ausfallen als die Überlebenszeiten.

Für Mastzelltumoren beim Hund wurden zahlreiche tierart-, tumor- und therapiespezifische **Prognoseindikatoren** wie Rasse, Alter, Geschlecht, Anzahl der Tumoren, Tumorgröße, klini-

ches Tumorstadium, Tumorlokalisation, histologischer Tumorgrad, Auftreten von Rezidiven und Metastasen, Wachstumsrate, mitotischer Index, Ki-67-, PCNA- oder AGNOR-Wert, Vorkommen von c-Kit-Mutationen im Tumorgewebe sowie Art der Tumorresektion (komplett/inkomplett) untersucht [2, 38, 55, 84, 88a, 92, 135, 209, 373, 378, 392, 418, 512a, 569, 690, 767, 837, 841b, 849, 892, 899b, 899b, 941a, 942, 1035, 1074, 1133, 1149, 1150, 1151, 1219, 1220a, 1221]. Für die meisten der oben genannten Prognoseindikatoren ist bis heute unbekannt, wie stark sie die Prognose von Hunden mit Mastzelltumoren tatsächlich beeinflussen. Nur beim histologischen Tumorgrad ist man sich sicher, dass er einer der eindeutigsten Prognoseindikatoren ist [2, 84, 378, 494, 512b, 690, 899b, 1074]. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit spielten histologischer Tumorgrad, Lymphknoten- und Fernmetastasen zu Therapiebeginn, c-Kit-Mutation, Kit-Expression und Kit-Lokalisation, Ki-67- und AgNOR-Wert, mitotischer Index, Art der Remission und Tumorgröße in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien eine prognostische Rolle [2, 32, 38, 84, 92, 107, 135, 140, 209, 240, 257, 268, 373, 374, 375, 378, 418, 481, 500, 512a, 512b, 570, 606, 658, 706, 767, 837, 840, 841b, 848, 892, 899b, 941a, 941b, 942, 959b, 964b, 966c, 994, 1035, 1058, 1066, 1074, 1103b, 1125, 1139c, 1140, 1150, 1151, 1165a, 1165b, 1180, 1219, 1220a, 1220b, 1221, 1222, 1281] (Tabelle 4.7.14, Tabelle 4.7.15, Tabelle 4.7.16, Tabelle 4.7.17, Tabelle 4.7.18, Tabelle 4.7.19). Von diesen wiederum waren **histologischer Tumorgrad, Lymphknoten- und Fernmetastasen zu Therapiebeginn** und **Art der Remission** am prognostisch aussagekräftigsten. Da sich der histologische Tumorgrad in mehreren Studien [107, 140, 373, 1066, 1150] auch nach multivariater Analyse als unabhängiger Faktor herauskristallisierte, ist er der einzige Prognoseindikator für Mastzelltumoren beim Hund, der nach der Definition gemäß Roels und Kollegen (1998) sogar als gesicherter Prognosefaktor bezeichnet werden kann. Romansik et al. (2007) sowie Simpson et al. (2004) fassten aus mehreren Studien mediane Überlebenszeiten für Hunde mit Mastzelltumoren III. Grades von gerade mal 180 Tagen zusammen, wohingegen Tiere mit Mastzelltumoren I. Grades zu den Langzeitüberlebenden zählten [221]. Die medianen Überlebenszeiten der hier vorgelegten Arbeit fielen für Hunde mit Mastzelltumoren III. Grades nach alleiniger chirurgischer Resektion nicht unbedingt so kurz aus und betragen 30 und 278 Tage [378, 840]. Nach chirurgischer Resektion in Kombination mit Strahlen- und/oder Chemotherapie stiegen die medianen Überlebenszeiten auf 276, 840 und 1374 Tage [418, 1151, 1222] (Tabelle 4.7.1, Tabelle 4.7.14). Dementsprechend fielen auch die medianen Überlebenszeiten für Hunde mit Mastzelltumoren I. Grades nach alleiniger chirurgischer Resektion signifikant länger aus (1300 Tage) [840] oder konnten nicht bestimmt werden, da noch mehr als 50 % der Tiere zu Studienende am Leben waren [378]. Nach Kombination aus Strahlen- und/oder Chemotherapie wurden keine vergleichbaren medianen Überlebenszeiten für Hunde

mit Mastzelltumoren I. Grades genannt [1151, 1222]. Preziosi und Kollegen (2007) fassten für Hunde mit Mastzelltumoren jeglicher Tumorgrade eine „lokale Rezidivrate“ ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion von 10-50 % zusammen, die für Tiere mit Mastzelltumoren II. Grades auf bis zu 50 % anstieg. Stanclift und Kollegen (2008) gaben für Hunde mit Mastzelltumoren II. Grades nach chirurgischer Resektion eine „lokale Rezidivrate“ ohne Zeitangabe von 5-26 % und eine Rezidiv- und Metastasierungsrate ohne Zeitangabe von 16-54 % an. Für die hier vorgelegte Arbeit lag nur eine Studie vor, in der Rezidivraten gezielt für die einzelnen Tumorgrade beschrieben wurden. Diese betragen für Hunde mit Mastzelltumoren I., II. und III. Grades 1 %, 6 % und 19 % [840] (Tabelle 4.7.14) und fielen im Vergleich zu den obigen Angaben eher gering aus. Bei den Rezidivraten ohne Zeitangabe, die für die hier vorgelegte Arbeit zusammengetragen wurden, handelte es sich meist um Studien, in denen Mastzelltumoren II. Grades vorherrschend waren. Sie erstreckten sich nach alleiniger chirurgischer Resektion von 0-63 % [2, 38, 84, 403, 512a, 569, 706, 767, 837, 840, 1057, 1058, 1066, 1074, 1077, 1229] (Tabelle 4.7.8). Damit ähneln sie sehr den Angaben von 10-50 %, die Preziosi und Kollegen (2007) gemacht hatten. Allerdings ist aus diesen Daten nicht ersichtlich, inwieweit die Rezidivraten speziell für Tiere mit Mastzelltumoren II. Grades ansteigen. Die „lokalen Rezidivraten“ ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion erstreckten sich von 5-23 % [318, 350, 512b, 569, 570, 837, 1057, 1058, 1165a, 1229] (Tabelle 4.7.9) und entsprechen nahezu den Angaben von Stanclift und Kollegen (2008) von 5-26 %. Welle und Kollegen (2008) beschrieben für Hunde mit Mastzelltumoren I. Grades eine Metastasierungsrate ohne Zeitangabe von < 10 % und für Tiere mit Tumoren III. Grades eine Metastasierungsrate von 55-96 %. Hume und Kollegen (2011) nannten für Mastzelltumoren III. Grades unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine ähnliche Metastasierungsrate ohne Zeitangabe von 25-96 %. In der hier vorgelegten Arbeit erstreckten sich die Metastasierungsraten ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion von 0-25 % [38, 318, 374, 512b, 837, 848, 1057, 1074, 1165a, 1165b] (Tabelle 4.7.10). Wie schon bei den Rezidivraten, waren auch hier Studien mit Mastzelltumoren II. Grades vorherrschend. Spezifischere Aussagen über die Metastasierungsraten der jeweiligen Tumorgrade wie diejenige von Welle und Kollegen (2008) konnten anhand der hier zusammengetragenen Daten nicht gemacht werden.

Da Mastzelltumoren II. Grades in ihrem biologischen Verhalten sowohl zu Mastzelltumoren I. als auch III. Grades tendieren können [2, 84, 92, 1057, 1229], reicht der histologische Tumorgrad bei Tieren mit Mastzelltumoren II. Grades für eine sichere prognostische Aussage nicht aus. Um hier genauere Aussagen treffen zu können, wurde mehrfach vorgeschlagen [144, 854b, 941b, 1035, 1222], den histologischen Tumorgrad mit Hilfe weiterer Prognoseindikatoren zu verfei-

nen, die vom histologischen Tumorgrad statistisch unabhängig sind. Hierfür könnten sich mitotischer Index, AgNOR- und Ki-67-Wert, Kit-Expression, zytoplasmatische Kit-Lokalisation oder c-Kit-Mutationen eignen. Sie alle hingen in mehreren Studien prognostisch mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs-, Überlebens- und/oder Todesrate zusammen [2, 92, 268, 374, 706, 892, 941a, 941b, 942, 994, 1035, 1058, 1074, 1125, 1140, 1150, 1165a, 1165b, 1165b, 1219, 1220a, 1220b, 1221, 1222, 1281]. Leider stecken diese Untersuchungen noch in den Anfängen, so dass bis heute keine einheitlichen und vergleichbaren Schwellenwerte vorliegen.

Eine weitere Möglichkeit, die Prognose von Hunden mit Mastzelltumoren II. Grades gezielter vorherzusagen, beschrieben einige Autoren [374, 568, 570, 1126], indem sie von einem dreistufigen auf ein zweistufiges Klassifizierungsschema gemäß Kiupel und Kollegen (2004, 2011) umstiegen. Dabei wird nur noch zwischen Mastzelltumoren mit einem geringen oder hohen Malignitätsgrad unterschieden. Zudem verringerte sich deutlich die Diskrepanz von bis zu 50 % [854a, 854b], die bei Eingliederung von Mastzelltumoren II. Grades durch verschiedene Pathologen auftreten kann, wenn ein dreistufiges Klassifizierungsschema genutzt wird. Ob sich der Gebrauch eines zweistufigen Klassifizierungsschemas tatsächlich besser bewährt, sollte unbedingt in weiteren Studien überprüft werden.

Neben diesen vielversprechenden Prognoseindikatoren gibt es auch einige, deren negativ-prognostische Bedeutung bis heute als sicher gilt, dies aber durch immer mehr Studien in Frage gestellt wird. Hierzu zählen **Anzahl der Tumoren**, **Tumorlokalisation** und **inkomplette Tumorresektion**, verbunden mit der Frage, wie groß die chirurgische Resektion ins gesunde Gewebe hinein ausfallen sollte. Nach der klinischen Einteilung von Mastzelltumoren der WHO gemäß Owen (1980) werden Tiere mit multiplen Tumoren in das III. klinische Tumorstadium eingestuft. Deshalb wird die Prognose von Hunden mit multiplen Tumoren im Vergleich zu Hunden mit singulären Tumoren als schlechter eingeschätzt. Allerdings mehren sich die Stimmen [255, 841b, 1149], die Einteilung multipler Mastzelltumoren ins III. klinische Tumorstadium neu zu überdenken, da bereits mehrere Studien veröffentlicht wurden, in denen kein prognostischer Unterschied zwischen Tieren mit solitären und multiplen Tumoren nachgewiesen werden konnte. Für die hier vorgelegte Arbeit wurde in 12 von 16 ausgewerteten Studien nachgewiesen [135, 140, 373, 424, 569, 745, 746, 837, 841b, 942, 1035, 1066, 1139c, 1150, 1165a, 1180], dass multiple Tumoren entgegen der gängigen Meinung in keinem negativ-prognostischen Zusammenhang mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit oder Rezidivrate standen. Dies zeigt deutlich, dass hier ein Umdenken bezüglich der Prognose von Hunden mit

multiplen Mastzelltumoren und ein Handlungsbedarf bezüglich einer differenzierteren Eingliederung multipler Tumoren in das klinische Tumorstadium bestehen. Anhand der bisherigen Eingliederung multipler Tumoren in das III. klinische Stadium, könnte auch erklärt werden, warum ein höheres Tumorstadium in einigen Studien [512a, 569, 606, 1139c] keine prognostische Rolle spielte. Werden zum Beispiel Hunde mit multiplen Mastzelltumoren I. Tumorgrades, deren Prognose im Grunde besser ausfällt als diejenige von Tieren mit multiplen Mastzelltumoren III. Tumorgrades, sofort ins dritte klinische Tumorstadium hochgestuft, fallen die Ergebnisse natürlich besser aus als dies bei einer differenzierteren Eingliederung multipler Tumoren der Fall wäre.

In zahlreichen Fachbüchern und Reviews wird beschrieben, dass Hunde mit Mastzelltumoren bestimmter Regionen wie Mundhöhle, Muskulatur, mukokutaner Übergänge, Nagelbett, Präputial-, Perineal- oder Inguinalregion eine schlechtere Prognose hätten als Tiere mit Mastzelltumoren des Rumpfes [392, 690, 697b, 817, 874, 1148, 1180]. Allerdings wiesen vor allem Cahalane und Kollegen (2004) darauf hin, dass diesen Aussagen keine quantitativen Beweise zugrunde lägen, die dies bestätigen würden. Für die hier vorgelegte Arbeit wurde sogar in 11 von 18 ausgewerteten Studien kein negativ-prognostischer Zusammenhang zwischen Tumorklassifikation (speziell der Inguinal- und Perinealregion) und Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit sowie Rezidivrate nachgewiesen [7, 135, 209, 257, 318, 375, 378, 418, 481, 569, 606, 959b, 1058, 1066, 1139c, 1150, 1151, 1180]. Dies zeigt den Nachholbedarf an Studien, in denen die Prognose gezielt für Tiere mit Mastzelltumoren unterschiedlicher Lokalisationen untersucht werden sollte, um diesbezüglich mehr Klarheit zu schaffen. In diesem Sinne untersuchten Thompson und Kollegen (2011a) die Prognose von 306 Hunden mit subkutanen Mastzelltumoren und wiesen für die Mehrheit der betroffenen Tiere, trotz inkompletter Tumoresektion, eine günstige Prognose nach, die sich in sehr langen Überlebenszeiten und einer geringen Rezidiv- und Metastasierungsrate widerspiegelte. Eine ebenfalls günstige Prognose beschrieben Five und Kollegen (2011) für 26 Hunde mit konjunktivalen Mastzelltumoren nach chirurgischer Resektion, deren Mastzelltumoren unabhängig vom jeweiligen Tumorgrad lediglich ein geringes Risiko der Rezidivbildung aufwiesen und kaum metastasierten.

Die Schwierigkeit, neoplastische Mastzellen von natürlichen Mastzellen deutlich im Gewebe voneinander abzugrenzen, zeigt sich in den unterschiedlichen Aussagen hinsichtlich des prognostischen Einflusses inkomplett resezierter Mastzelltumoren. Entgegen der weitverbreiteten Lehrmeinung, dass eine inkomplette chirurgische Resektion der Mastzelltumoren eine schlechtere Prognose nach sich zieht, wurde für die hier vorgelegte Arbeit nur eine Studie

mehr ausgewertet (9/17), in der eine inkomplette Tumorsektion nachteilig mit Überlebenszeit, krankheitsfreier Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs- und/oder Todesrate verbunden war [38, 84, 837, 892, 899b, 1057, 1066, 1165a, 1229]. In acht Studien dagegen spielte eine inkomplette Tumorsektion keine negativ-prognostische Rolle [107, 135, 209, 378, 403, 512a, 767, 840]. Diese Studien widersprechen der wohlbekannten Empfehlung, Mastzelltumoren großzügig mittels eines Sicherheitsabstandes von 3 cm um den Tumor herum ins gesunde Gewebe hinein chirurgisch zu entfernen [656, 787, 1148]. Woher diese Aussage ursprünglich stammt, ist heute nicht einmal mehr nachvollziehbar. Laut Murphy und Kollegen (2004) existiert sie mindestens seit einer Veröffentlichung von Herman und Kollegen (1967). Da sich eine so große Tumorsektion jedoch nicht an jeder Lokalisation durchführen lässt, wurde versucht, mittels kleinerer chirurgischer Eingriffe ein ebenso gutes Ergebnis zu erzielen. Dabei stellte sich heraus, dass ein lateraler Sicherheitsabstand von 2 cm und ein tiefer Rand inklusive der nächsten Faszie bei den meisten Tumoren I. und II. Grades ausreicht, um eine totale Tumorsektion zu erreichen [350, 353, 1057, 1077, 1229]. Schultheiss und Kollegen (2011) stellten in ihrer Studie an 100 Hunden mit kutanen Mastzelltumoren fest, dass in den meisten Fällen die komplette chirurgische Resektion von Mastzelltumoren I. und II. Grades, trotz enger Resektionsrändern, mit einem erfolgreichen Therapieverlauf verbunden war und die Tiere keine weitere Therapie benötigten. Nach einer lateralen Tumorsektion ≥ 10 mm und einer tiefen Tumorsektion ≥ 4 mm entwickelten sich keine Rezidive und Metastasen mehr. Aufgrund dieser Ergebnisse befürworten einige Autoren auch die umstrittene **präoperative Tumorbiopsie** [392, 593, 657, 840, 1077, 1133]. So kann der chirurgische Eingriff entsprechend dem histologischen Tumorgrad so gering wie möglich erfolgen und, falls vom Patientenbesitzer gewünscht, die beste adjuvante Therapiemethode eingeleitet werden. Book und Kollegen (2011) gingen sogar noch weiter und schlugen für Hunde mit höhergradigen Mastzelltumoren mit einem hohen Metastisierungspotential vor, routinemäßig eine ultraschallgeführte Milz- und Leberbiopsie durchzuführen. In ihrer Studie wies ausschließlich der gesicherte zytologische Nachweis von Milz- und Lebermetastasen auf eine kürzere mediane Überlebenszeit nach Kombinationschemotherapie hin, nicht aber ein alleiniger anormaler Ultraschallbefund dieser Organe. Im Gegensatz zur präoperativen Tumorbiopsie hat sich die präoperative Biopsie regionärer Lymphknoten-Metastasen aufgrund von falsch positiven Ergebnissen von bis zu 25 % [1077, 1139c] nicht bewährt. Aus diesem Grund konnte wahrscheinlich auch die Prognose mittels präoperativer Lymphknotenbestrahlung nicht verbessert werden [606, 931b], da in einigen Fällen gar keine Lymphknoten-Metastasen vorlagen.

5.2.7.2 Katze

Für die hier vorgelegte Arbeit wurden zum Mastzelltumor der Katze insgesamt 68 Publikationen ausgewertet. Quantitativ prognostische Daten über Mastzelltumoren aus Untersuchungsgruppen von mindestens fünf Tieren lagen in 16 Studien vor. Diese bezogen sich vorwiegend auf kutane Mastzelltumoren, seltener auf viszerale Mastzelltumoren oder systemische Mastzell-Leukose. Einige der Tiere litten an multiplen Tumoren.

Da sich **kutane Mastzelltumoren** der Katze eher benigne verhalten, kann eine alleinige **chirurgische Resektion**, selbst wenn diese nur inkomplett erfolgen sollte, zur Heilung ausreichend sein. Dies zeigt sich anhand der quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit durch geringe Rezidiv-, Metastasierungs- und Todesraten sowie eine hohe Heilungs- und Überlebensrate (eine RR ohne Zeitangabe, eine 2- und 3-jährige RR: 10 %, 19 %, 13 %; Gesamtmedian 1-jährige RRs, RRs + MRs: 17,5 %, 28,5 %; eine MR und DFIR ohne Zeitangabe: 3 %, 79 %; eine 3-jährige SR, 1-jährige TR: 100 %, 7 %; Gesamtmedian TRs ohne Zeitangabe: 24,5 %) [128, 525, 639, 799, 1021, 1244] (Tabelle 4.7.21). Aufgrund dieser guten Ergebnisse liegen wahrscheinlich nur so wenige Studien über andere Therapiemethoden als die alleinige chirurgische Resektion vor. Sollte Letztere jedoch nicht möglich sein, könnte eine **palliative Strahlentherapie** erwogen werden. In einer Studie [1181a] fielen mediane und durchschnittliche Überlebenszeit, zusammengefasste Rezidiv- und Metastasierungsrate sowie Heilungs- und Überlebensrate nach alleiniger Strahlentherapie mit Strontium-90 genauso gut oder besser aus als die entsprechenden Daten nach alleiniger chirurgischer Resektion (eine MST, meanST, RR+MR, DFIR, SR ohne Zeitangabe: 1075 Tage, 1223 Tage, 3 %, 98 %, 100 %). Nicht so gut fielen dagegen eine vergleichbare mediane krankheitsfreie Zeit sowie eine Rezidivrate nach **Chemotherapie** mit Lomustin aus [964a]. Möglicherweise dadurch bedingt, dass es sich um eine Untersuchungsgruppe aus 38 Rückfall-Katzen handelte, von denen zwölf Katzen an viszeralen Mastzelltumoren erkrankt waren. Beide Faktoren können die Prognose nachteilig beeinflussen. Da die Behandlung von den Katzen jedoch gut vertragen wurde, merkten Rassnick und Kollegen (2008) an, dass eine Lomustin-Therapie besonders für Katzen mit Mastzelltumoren ohne Milzbeteiligung eine gute Option sei. Allerdings bleibt fraglich, ob die Ergebnisse, der therapeutische Aufwand und die entstehenden Kosten in angemessener Relation zu den Ergebnissen nach alleiniger chirurgischer Resektion stehen. Inwiefern eine Behandlung mit **Tyrosinkinase-Inhibitoren** bei feline Mastzelltumoren geeignet ist, bedarf noch der weiteren Klärung. Da Dank und Kollegen (2002b) keine c-Kit-Mutationen in tumorösen Milzzellen von Katzen nachweisen konnten, schlossen sie die Wir-

kung einer Imatinib-Behandlung bei Mastzelltumoren der Katze aus. Möglicherweise ist dies auch ein Grund, weshalb Lachowicz und Kollegen (2005) keine zufriedenstellenden Ergebnisse mittels Imatinib erzielen konnten. Dagegen behandelten Isotani und Kollegen (2006) eine Katze, die nachweislich eine c-Kit-Mutation im Tumorgewebe aufwies, sehr erfolgreich mit Imatinib. Ob derartige Mutationen häufiger im Tumorgewebe feliner Mastzelltumoren vorkommen oder ob es sich nur um einen Einzelfall handelte, ist bis heute jedoch ungeklärt.

Auch wenn nur sehr wenige quantitativ prognostische Daten miteinander verglichen werden können, scheint sich die Vermutung von Montgomery et al. (2010) sowie Newkirk et al. (2009) zu bestätigen, dass die Prognose von Katzen mit **periokulären Mastzelltumoren** vom Mastzell-Typ trotz inkompletter Tumorsektion günstig ist. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit fällt ihre Prognose ähnlich gut oder noch günstiger aus als von Katzen mit kutanen Mastzelltumoren nach chirurgischer Resektion und deutlich besser als von Tieren mit viszeralen Mastzelltumoren (eine MST, MDFI, DFIR ohne Zeitangabe, 1,2-jährige RR und TR: 954 Tage, 1076 Tage, 96 %, 4 %, 4 %) [801, 847] (Tabelle 4.7.21).

Die Prognose von Katzen mit **viszeralen Mastzelltumoren** fällt, wie schon beim Hund, deutlich schlechter aus als von Tieren mit kutanen oder periokulären Tumoren. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit betragen die medianen Überlebenszeiten von Katzen mit viszeralen Mastzelltumoren nach chirurgischer Resektion im Gesamtmedian nur 351 Tage [389, 649]. In drei Studien wurden für Katzen mit viszeralen Mastzelltumoren oder systemischer Mastzell-Leukose sogar noch kürzere Überlebenszeiträume von 4-30 Tagen, 1-80 Tagen sowie < 60 Tagen angegeben [25, 422, 650]. All diese Aussagen liegen innerhalb des Überlebenszeitraumes von 0-34 Monaten, den Allan und Kollegen (2000) für Katzen mit viszeralen Mastzelltumoren oder systemischer Mastzell-Leukose, unabhängig von der angewandten Therapiemethode, aus mehreren Studien zusammenfassten. Wie bei Katzen mit kutanen Mastzelltumoren fielen auch bei einigen Katzen mit viszeralen Mastzelltumoren die Überlebenszeiten länger aus als bei Hunden mit viszeralen Mastzelltumoren, deren Überlebenszeiten mit wenigen Tagen bis hin zu fünf Monaten [193, 715b, 1132] deutlich kürzer waren.

Über **Prognoseindikatoren** für Mastzelltumoren der Katze ist bis heute kaum etwas bekannt. Trotz einiger Untersuchungen tierartsspezifischer, tumorspezifischer und therapiespezifischer Prognoseindikatoren [128, 507, 525, 639, 639, 650, 799, 801, 985, 1021] scheint der mitotische Index die größte prognostische Relevanz aufzuweisen [525]. Dies bestätigt sich anhand der quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit. In drei Studien war ein höherer **mitotischer Index** nachteilig mit den Rezidiv- und Überlebensraten verbunden [525, 639, 1021]. Im

Gegensatz zum Hund, bei dem der histologische Tumorgrad einen der wichtigsten Prognoseindikatoren darstellt, spielt er bei der Katze keine oder lediglich eine geringe prognostische Rolle [128, 525, 639, 799]. Beim Hund, für den in 12 von 16 ausgewerteten Studien multiple Tumoren keinen prognostischen Nachteil darstellten [135, 140, 373, 424, 569, 745, 746, 837, 841b, 942, 1035, 1066, 1139c, 1150, 1165a, 1180], konnte dies für die Katze aufgrund entgegengesetzter Aussagen nicht eindeutig bestimmt werden [128, 650, 799, 1021]. Deutlicher als beim Hund lagen für die Katze nur Studien vor, in denen eine inkomplette Tumorresektion kutaner Mastzelltumoren in keinem negativen Zusammenhang mit der Prognose stand [128, 650, 799, 801]. Zurückzuführen ist dies wahrscheinlich auf das meist gutartige Verhalten feliner Tumoren, welches bereits in zahlreichen Studien [128, 361, 488, 525, 639, 650, 799, 801, 1147, 1271] beschrieben wurde. Aus diesem Grund wird auch angenommen, dass die Prognose bei Katzen mit kutanen Mastzelltumoren besser ist als beim Hund. Nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit traf dies für Katzen mit kutanen Mastzelltumoren auf fast alle vergleichbaren quantitativ prognostischen Daten zu. So ähnelten die Überlebenszeiten von Katzen nach alleiniger Strahlentherapie mit > 1000 Tagen denjenigen nach adjuvanter Strahlentherapie beim Hund und zahlreiche Raten nach chirurgischer Resektion fielen um die 10-20 % geringer aus als die entsprechenden Raten beim Hund (eine RR ohne Zeitangabe, Gesamtmedian 1-jährige RRs, eine 2-jährige RR, eine MR ohne Zeitangabe, eine DFIR ohne Zeitangabe, eine 3-jährige SR, Gesamtmedian TRs ohne Zeitangabe, eine 1-jährige TR nach chirurgischer Resektion versus entsprechende Gesamtmedianwerte oder Einzelwerte beim Hund: 10 %, 17,5 %, 19 %, 3 %, 79 %, 100 %, 24,5 %, 7 % versus 33 %, 33,5 %, 30 %, 7,5 %, 86,5 %, 73 %, 25 %, 22 %) [2, 38, 84, 128, 135, 318, 374, 403, 418, 512a, 512b, 525, 569, 606, 639, 706, 767, 784b, 799, 837, 840, 841b, 848, 853, 941b, 942, 1021, 1035, 1057, 1058, 1058, 1066, 1074, 1077, 1165a, 1165b, 1180, 1181a, 1219, 1229, 1244] (Tabelle 4.7.1, Tabelle 4.7.2, Tabelle 4.7.8, Tabelle 4.7.10, Tabelle 4.7.11, Tabelle 4.7.12, Tabelle 4.7.13, Tabelle 4.7.21). Des Weiteren zeigen die Ergebnisse für Hunde mit kutanen Mastzelltumoren auf, dass bei vielen Tieren, die einen Rückfall erlitten, eine erneute Therapie nicht mehr ansprach, da die Gesamtmedianwerte der medianen Überlebenszeiten für die meisten Therapiemethoden und eine durchschnittliche Überlebenszeit nach adjuvanter Chemotherapie geringer ausfielen als die entsprechenden Gesamtmedianwerte der krankheitsfreien Zeiten. Bei der Katze ist solch ein Vergleich nur für die alleinige chirurgische Resektion von periokulären Mastzelltumoren möglich. In diesem Fall war eine mediane Überlebenszeit ebenfalls kürzer als eine mediane krankheitsfreie Zeit (945 versus 1076 Tage) [801, 847]. Da es sich jedoch einerseits lediglich um die Aussagen zweier Studien handelt und andererseits um eine andere Tumorlokalisation, sollte man vorsichtig sein, denselben Rückschluss wie beim

Hund daraus abzuleiten. Ob eine Zweittherapie bei Katzen mit Mastzelltumoren anschlägt, ist bis heute unbekannt.

5.3 Vergleich der Aussagen anderer Autoren mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit

Der Vergleich quantitativ prognostischer Daten anderer Autoren mit den hier erhobenen Ergebnissen, bewährte sich nur eingeschränkt. Problematisch an diesen Vergleichen ist, dass den Aussagen anderer Autoren Literaturquellen zugrunde liegen, wie einschlägige veterinärmedizinische Fachbücher oder Übersichtsarbeiten, die nicht den Auswahlkriterien dieser Arbeit entsprechen. Des Weiteren wurden die Aussagen nicht immer auf die gleiche Art und Weise ermittelt. In den meisten Fällen gaben die Autoren einen quantitativ prognostischen Datenbereich vom kleinsten bis zum größten Wert der zusammengefassten Studienergebnisse an. Dies hat zur Folge, dass je nach ausgewerteter Studien die Ober- oder Untergrenze der einzelnen Aussagen stark variieren kann. Zudem bleibt unklar, welche Aussage für die meisten Tiere tatsächlich zutrifft. Zusätzlich können die Ergebnisse erheblich unter- oder überschätzt werden, vor allem wenn der Datenerhebung nur wenige Studien zugrunde liegen. Dies zeigt sich anhand zahlreicher Aussagen anderer Autoren, welche für die hier vorgelegte Arbeit zum Vergleich herangezogen wurden (Plattenepithelkarzinom: Überlebenszeit Katze, Heilungsrate Pferd; maligne Mammatumoren Katze: durchschnittliche Überlebenszeit; malignes Melanom Hund: Rezidivrate, 1-jährige Todesrate; Vakzinationsstellen-assoziiertes Fibrosarkom Katze: mediane Überlebenszeit, mediane krankheitsfreie Zeit, Rezidivrate; Malignes Lymphom Hund: totale Remission; Mastzelltumor Hund: mediane Überlebenszeit; Mastzelltumor Katze: Rezidiv- und Metastasierungsrate). Einige Autoren bildeten, ähnlich der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien einen einzigen prognostischen Wert. Wie dieser Wert jedoch ermittelt wurde, ob es sich beispielsweise um einen Gesamtmedian handelt, blieb unerläutert. Hier wäre eine kurze Erklärung der Datenerhebung wünschenswert gewesen, auch damit man abschätzen kann, ob Vergleiche überhaupt sinnvoll sind. Der Vorteil eines einzigen prognostischen Wertes liegt jedoch auf der Hand, denn ob und wie sich die Wirksamkeit einer Therapiemethode innerhalb der letzten Jahre gewandelt hat, kann sofort abgeschätzt werden.

5.3.1 Plattenepithelkarzinom

5.3.1.1 Hund

Quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, liegen für Plattenepithelkarzinome beim Hund bisher keine vor.

5.3.1.2 Katze

Aussagen anderer Autoren, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammenfassten, liegen bisher nur zur **Überlebenszeit** von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen vor.

Fox und Kollegen (2000) fassten für Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen, unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode, Überlebenszeiten von ungefähr 60 Tagen zusammen. Diese liegen im Vergleich zu den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit eher im unteren Bereich, in welcher der entsprechende Gesamtmedian aller medianen und durchschnittlichen Überlebenszeiten von Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen unabhängig von der Therapiemethode 90 Tage betrug [302, 315, 316, 340, 502, 528, 620, 735, 936] (Tabelle 4.1.9, Tabelle 4.1.10). Dieser Unterschied ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Aussage von Fox und Kollegen (2000) hauptsächlich auf Literaturquellen wie veterinärmedizinischen Fachbüchern und Übersichtsarbeiten beruht, die nicht den Auswahlkriterien dieser Arbeit entsprachen. Dies ist bedauerlich, denn schon zur damaligen Zeit lagen mehrere klinische Studien vor [302, 502, 620, 735, 936], die in die Auswertung von Fox und Kollegen (2000) hätten einfließen können und zur Nennung längerer Überlebenszeiten geführt hätten.

Northrup und Kollegen (2006) fassten eine Überlebenszeit für Katzen nach Mandibulektomie von 165 Tagen zusammen, die deutlich länger ausfiel als eine von 45 Tagen [936], die für die hier vorgelegte Arbeit ausgewertet wurde. Dieser Vergleich ist jedoch nicht sehr aussagekräftig, da einerseits in der hier vorgelegten Arbeit nur eine einzige Studie zum Vergleich herangezogen werden konnte und andererseits einige der ausgewerteten Literaturquellen bei Northrup und Kollegen (2006) aufgrund ihrer zu geringen Tieranzahl nicht den Auswahlkriterien dieser Arbeit entsprachen.

5.3.1.3 Pferd

Aussagen anderer Autoren, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammenfassten, beschränken sich auf Rezidiv-, Metastasierungs- und Heilungsrate von Pferden mit okulären, periokulären und genitalen Plattenepithelkarzinomen.

Smith et al. (2008) sowie Malalana et al. (2010) nannten für Pferde mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen unabhängig von der angewandten Therapiemethode **Rezidiv-**

raten von 25-44 % und 12-67 %. Die Spannweiten der Rezidivraten erklären sich dadurch, dass einerseits keine Einschränkung hinsichtlich der Therapiemethode gemacht wurde, andererseits keine Zeitangabe genannt wurde, auf die sich die Rezidivraten beziehen. In der hier vorgelegten Arbeit reichten die entsprechenden Rezidivraten von Pferden mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen von 0-60 % [83, 270b, 342, 381, 559, 604, 708, 766, 822, 929, 967, 968, 1053, 1154, 1217] (Tabelle 4.1.22). Dafür flossen zu denselben Studien, die schon Smith et al. (2008) sowie Malalana et al. (2010) ausgewertet hatten, noch zehn weitere Studien in die Auswertung mit ein [83, 342, 381, 604, 708, 766, 967, 968, 1154, 1217]. Betrachtet man die Rezidivraten der einzelnen Therapiemethoden genauer, zeigt sich, dass es trotz der unterschiedlichsten Therapiemethoden wie adjuvanter Strahlen-, Chemo- oder Kryotherapie nicht gelang, die Rezidivraten im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion zu senken.

Giuliano und Kollegen (2008) nannten für Pferde mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen nach chirurgischer Resektion 1-jährige Rezidivraten von 50 % und 67 %, die sich in einigen Fällen in Verbindung mit Strahlentherapie, Hyperthermie oder Kryotherapie auf 25-67 % verringerten. Für die hier vorgelegte Arbeit lag nur eine geringere entsprechende 1-jährige Rezidivrate nach chirurgischer Resektion von 36 % und eine nach adjuvanter Strahlentherapie von nahezu identischen 32 % vor [83, 342]. Wie bereits erwähnt, ist eine Verbesserung der Rezidivraten, wie von Giuliano und Kollegen (2008) beschrieben, aus den Studienergebnissen der hier vorgelegten Arbeit nicht ersichtlich. Dies ist möglicherweise auch dadurch bedingt, dass zu wenig Wert darauf gelegt wurde, zu welchem Zeitpunkt die Raten bestimmt wurden und es somit nicht möglich ist, zeitgleich erhobene Rezidivraten miteinander zu vergleichen.

Für Pferde mit genitalen Plattenepithelkarzinomen fassten van Den Top und Kollegen (2010) unabhängig von der Zeit und der angewandten Therapiemethode eine Rezidivrate von 11-28 % zusammen. Die entsprechenden Rezidivraten der hier vorgelegten Arbeit fielen mit 11-30 % [707, 721] fast identisch aus, was auf der Auswertung derselben klinischen Studien beruht.

Lavach und Severin (1977), Gelatt et al. (1974) sowie Giuliano et al. (2008) fassten für Pferde mit okulären oder periokulären Plattenepithelkarzinome **Metastasierungsraten** von 10 %, 15 % und 18 % zusammen. Van Den Top und Kollegen (2010) nannten für genitale Plattenepithelkarzinome fast identische Metastasierungsraten von 13-17 %. Obwohl keine näheren Angaben bezüglich Therapiemethode oder Zeitangabe der Raten gemacht wurden und für die hier vorgelegte Arbeit andere Studien ausgewertet wurden als bei den obigen Autoren, fielen

zwei Metastasierungsraten ohne Zeitangabe bei Pferden mit okulären oder periokulären Plattenepithelkarzinomen nach chirurgischer Resektion und adjuvanter Chemotherapie mit 6 % und 8 % nur etwas geringer aus als die zuvor genannten und eine Metastasierungsrate ohne Zeitangabe bei Pferden mit genitalen Plattenepithelkarzinomen lag nach adjuvanter Chemotherapie mit 17 % im zuvor genannten Bereich [1053, 1159a, 1160] (Tabelle 4.1.23). Demnach scheinen die Metastasierungsraten bei Pferden mit okulären, periokulären oder genitalen Plattenepithelkarzinomen unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode und Zeit unter 20 % zu liegen.

Payne und Kollegen (2009) nannten unabhängig von Zeit und Therapiemethode für Tiere mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen eine sehr hohe **Heilungsrate** um die 90 %. In der hier vorgelegten Arbeit lagen solch hohe Heilungsraten ausschließlich für Tiere mit kutanen und periokulären Plattenepithelkarzinomen vor [342, 641, 721, 1161]. Die entsprechenden Heilungsraten für Pferde mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen fielen mit 55-89 % und einem Gesamtmedian von 81 % an die 10 % geringer aus [83, 165, 342, 366, 559, 641, 708, 766, 929, 967, 968, 1154, 1159a, 1217]. Diese basierten allerdings auf wesentlich mehr Studienergebnissen als bei Payne und Kollegen (2009), wodurch sich die größere Spannweite der Ergebnisse erklären lässt.

Sandmeyer und Kollegen (2008b) fassten für Pferde mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen nach adjuvanter Strahlentherapie eine Heilungsrate um die 83 % zusammen, die nahezu dem Gesamtmedian der 1-jährigen Heilungsraten von 86 % in der hier vorgelegten Arbeit entspricht [342, 968] (Tabelle 4.1.24). Aufgrund der Auswertung meist gleicher Studien ist dies jedoch nicht verwunderlich. Allerdings wäre es wünschenswert gewesen, dass Sandmeyer und Kollegen (2008b) ihrer Heilungsrate einen Zeitraum zugeordnet hätten.

Bosch und Kollegen (2005) fassten dagegen für Pferde mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen nach adjuvanter Strahlentherapie eine Heilungsrate mit größerer Spannweite von 50-100 % zusammen. Die 1- und 2-jährigen Heilungsraten nach adjuvanter Strahlentherapie der hier vorgelegten Arbeit lagen dichter beieinander und betrugen 70-89 % [342, 968, 1217]. Dieser Unterschied beruht möglicherweise auf einer ungleichen Datenerhebung. So wurde zum Beispiel in der hier vorgelegten Arbeit eine Heilungsrate von 55 % [559] nicht der adjuvanten Strahlentherapie zugeordnet, wie bei Bosch und Kollegen (2005), sondern der alleinigen chirurgischen Resektion. Des Weiteren gaben Bosch und Kollegen (2005) keinen Zeitraum an, auf den sich ihre Heilungsrate bezieht.

5.3.1.4 Rind

Aussagen anderer Autoren, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammenfassten, beschränken sich auf Remissions-, Metastasierungs- und Heilungsrate von Rindern mit okulären Plattenepithelkarzinomen. Leider wurde zu keiner dieser Raten ein Zeitraum angegeben, auf den sie sich beziehen.

Stewart und Kollegen (2005) nannten eine **Remissionsrate** nach Immuntherapie mit intratumoralen IL-2-Injektionen von etwa 69 %. Diese Aussage entspricht nahezu den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit, in welcher die Remissionsraten ohne Zeitangabe im Gesamtmedian 65 % betragen [226, 1015] und eine 1,7-jährige Remissionsrate 63 % [1112] (Tabelle 4.1.25). Dies ist jedoch nicht weiter verwunderlich, da zum einen fast die gleichen Studien ausgewertet wurden, zum anderen seit dem Jahre 2005 keine neuen Studien größerer Untersuchungsgruppen zur Immuntherapie mit intratumoralen IL-2-Injektionen durchgeführt wurden.

Fisher (1994) fasste unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine **Metastasierungsrate** von 5-15 % zusammen. Diese entspricht in der hier vorgelegten Arbeit am ehesten derjenigen ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion von 10 % [793]. Die übrigen Metastasierungsraten ohne Zeitangabe bei Tieren ohne Therapie oder nach Immuntherapie mit BCG-Injektionen fielen deutlich höher aus (44 % und 50 %, 11-78 %) [572, 576, 793, 1016b] (Tabelle 4.1.29).

Rutten und Kollegen (1991b) fassten nach intratumoraler BCG-Behandlung eine **Heilungsrate** von 60-70 % zusammen. Die entsprechenden Heilungsraten der hier vorgelegten Arbeit fielen mit 30-57 % [572, 1016b] niedriger aus (Tabelle 4.1.30). Allerdings wurden sie erst nach zwei Jahren bestimmt und könnten zu einem früheren Zeitpunkt durchaus höher gewesen sein. Aufgrund der fehlenden Zeitangabe bezüglich der zuvor genannten Heilungsrate ist ein Vergleich mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit nicht wirklich möglich.

5.3.2 Maligne Mammatumoren

5.3.2.1 Hund

Aussagen anderer Autoren, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammenfassten, beschränken sich auf Metastasierungs-, Überlebens- und Todesrate. Leider geben nicht alle Autoren an, aus welchen Publikationen sie ihre Aussagen zusammengefasst haben.

Misdorp und Hart (1979a) nannten für Hündinnen mit Mammakarzinomen eine **Metastasierungsrate** nach chirurgischer Resektion um die 83 %, die an die 10 % höher ausfiel als die höchsten Metastasierungsraten nach chirurgischer Resektion von 70 % und 71 % [472, 543] der hier vorgelegten Arbeit (Tabelle 4.2.5). Wahrscheinlich sind die sinkenden Metastasierungsraten innerhalb der letzten 30 Jahre einerseits auf das stetig zunehmende Wissen über den Aufbau der Mammaleiste und die hämatogene und lymphogene Ausbreitung ihrer Tumoren zurückzuführen, andererseits auf eine zügig eingeleitete und je nach Tumorgröße angepasste Radikalität der chirurgischen Resektion jüngerer Studien.

Eine spezifische Unterteilung in die Metastasierungsraten von Tieren mit Karzinomen und Sarkomen, wie sie von Hellmén (2005) beschrieben wurde (30 % und 75 %), ist anhand der hier vorliegenden Daten nicht möglich.

Itoh und Kollegen (2005) fassten eine 2-jährige **Überlebensrate** nach chirurgischer Resektion von weniger als 50 % zusammen. Da inzwischen vier Studien [544, 770b, 770c, 975] hinzugekommen sind, in denen 2-jährige Überlebensraten nach chirurgischer Resektion von über 50 % genannt wurden, entspricht dieses Ergebnis nicht mehr demjenigen der hier vorgelegten Arbeit. In dieser liegen die 2-jährigen Überlebensraten nicht unter 50 %, sondern betragen im Gesamtmedian 52,5 % [143, 510, 543, 544, 770b, 770c, 975, 1026b, 1075b, 1274b] (Tabelle 4.2.7).

Misdorp und Hart (1979a) nannten eine **Todesrate** nach chirurgischer Resektion von 46 %. Diese liegt im Bereich der Gesamtmedianwerte der Todesraten ohne Zeitangabe von 48 % sowie der 2-jährigen Todesraten von 44,5 % der hier vorgelegten Arbeit [85, 458, 510, 543, 544, 769a, 770b, 788, 920, 951, 975, 1026b, 1071, 1075b] (Tabelle 4.2.8). Die 1- und 1,5-jährigen Todesraten nach chirurgischer Resektion fielen mit einem Gesamtmedian von 35 % geringer aus [85, 91, 215, 368, 908, 1283, 1284].

Bostock (1986b) fasste 2-jährige Todesraten nach chirurgischer Resektion von 65-80 % zusammen. Diese lagen dichter beieinander und fielen insgesamt höher aus als die entsprechenden Todesraten von 17-73 % (Gesamtmedian 44,5 %) [85, 543, 544, 769a, 770b, 788, 975, 1026b], welche für die hier vorgelegte Arbeit zusammengetragen wurden.

In beiden Fällen weisen die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit darauf hin, dass sich die Todesraten nach chirurgischer Resektion in den letzten 20 Jahren verringert haben, wahrscheinlich durch ein verbessertes Therapiemanagement.

5.3.2.2 Katze

Aussagen anderer Autoren, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammenfassten, beschränken sich auf **Überlebenszeit** und Tumorgröße (letztere siehe Kapitel 5.2.2.2 Katze: Prognoseindikatoren).

Seixas und Kollegen (2008a) nannten für Katzen mit Mammakarzinomen unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode durchschnittliche Überlebenszeiten von weniger als 180-360 Tagen. Für die hier vorgelegte Arbeit lagen nur zwei durchschnittliche Überlebenszeiten nach chirurgischer Resektion vor. Die eine lag innerhalb des zuvor genannten Bereiches, die andere fiel länger aus (260 und 438 Tage) [15, 1061] (Tabelle 4.2.16). Betrachtet man jedoch zusätzlich die entsprechenden durchschnittlichen Überlebenszeiten, die den Prognoseindikatoren zugeordnet wurden, dann lagen zahlreiche dieser Zeiten mit 120-978 Tagen deutlich über den zuvor genannten [768c, 769b, 940, 1027, 1059, 1060a, 1226] (Tabelle 4.2.20, Tabelle 4.2.22, Tabelle 4.2.23, Tabelle 4.2.24). Dabei handelt es sich jedoch nicht um jüngere Studienergebnisse, sondern vornehmlich um Studienergebnisse, die schon vor 2008 veröffentlicht worden waren. Somit hängen diese längeren durchschnittlichen Überlebenszeiten nicht wie beim Hund mit einem verbesserten Therapiemanagement zusammen, sondern sind auf die Auswertung einer größeren Anzahl an Studien in der hier vorgelegten Arbeit zurückzuführen.

5.3.3 Malignes Melanom

5.3.3.1 Hund

Aussagen anderer Autoren, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammenfassten, liegen bisher hauptsächlich für Überlebenszeit, Rezidiv-, Metastasierungs- und Todesrate von Hunden mit oralen malignen Melanomen vor. Nur zwei Aussagen beziehen sich auf Überlebenszeit, Metastasierungs- und Überlebensrate von Hunden mit digitalen malignen Melanomen.

Für Hunde mit **oralen malignen Melanomen** nannten anderen Autoren je nach Studie sehr unterschiedliche **mediane Überlebenszeiten** nach chirurgischer Resektion. Diese reichten von nur 90-120 Tagen [946], von < 150 Tagen [64], von 240 Tagen [960] über 135-300 Tage [684] bis hin zu < 150 bis knapp 360 Tage [406]. Die entsprechenden medianen Überlebenszeiten der hier vorgelegten Arbeit betragen 90-297 Tage und deckten nahezu alle vorherigen Aussagen ab [346, 588, 679, 1093, 1218] (Tabelle 4.3.1). Allerdings zitierten Grosenbaugh und Kollegen (2011) für ihre Aussage auch einige Studien mit adjuvanten Therapiemethoden, wie diejenige von MacEwen und Kollegen (1986), in der nach adjuvanter Immuntherapie die längste mediane Überlebenszeit von 360 Tagen ermittelt wurde.

Rassnick und Kollegen (2001) gaben unabhängig von der angewandten Therapiemethode eine **Rezidivrate** von 8-85 % an. Die entsprechenden Rezidivraten ohne Zeitangabe der hier vorgelegten Arbeit waren trotz der Auswertung anderer Studien ähnlich weit gestreut und erstreckten sich von 15-92 % [344, 588, 946, 956, 960, 1024, 1093, 1159b, 1218] (Tabelle 4.3.11).

Proulx und Kollegen (2003) fassten aus den Daten dreier Studien [87, 346, 1174] eine Rezidivrate nach konservativer Therapie von ≥ 70 % zusammen. Diese liegt deutlich über dem Gesamtmedian der entsprechenden Rezidivraten ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion von 53,5 % der hier vorgelegten Arbeit [588, 956, 960, 1024, 1093, 1218]. Aber selbst wenn man die drei Studien von Proulx und Kollegen (2003), die nicht in die hiesige Auswertung mit eingeflossen waren, berücksichtigen würde, läge der Gesamtmedian der Rezidivraten ohne Zeitangabe nur bei 60 % und nicht ≥ 70 %.

Proulx et al. (2003) sowie Rassnick et al. (2001) fassten unabhängig von der Therapiemethode **Metastasierungsraten** von 44-58 % und von etwa 59 % zusammen. Trotz der Auswertung meist anderer Studien liegen beide Aussagen innerhalb des Bereiches der Metastasierungsra-

ten ohne Zeitangabe (andere lagen nicht vor) der hier vorgelegten Arbeit von 30-72 % [344, 946, 960, 1024, 1159b] (Tabelle 4.3.12). Betrachtet man die Metastasierungsraten ohne Zeitangabe der einzelnen Therapiemethoden genauer, zeigt sich, dass es trotz adjuvanter Strahlen- oder Chemotherapie nicht gelang, die Metastasierungsraten im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion zu senken. Proulx und Kollegen (2003) bezeichneten die teils hohe Metastasierungsrate oraler maligner Melanome sogar als den signifikant limitierenden Faktor der strahlentherapeutischen Behandlung.

Alexander und Kollegen (2006) sprachen von einer 1-jährigen **Todesrate** nach konventioneller Therapie um die 75-80 %. Diese Angabe ist höher als die zwei 1-jährigen Todesraten nach chirurgischer Resektion von 39 % und 69 % [60, 1047] der hier vorgelegten Arbeit (Tabelle 4.3.17). Selbst wenn zusätzlich die Todesraten ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion zum Vergleich herangezogen werden, liegen diese eher in einem Bereich von 46-69 % [75, 266, 291, 588, 679, 956, 1024, 1093, 1100b, 1218]. Möglicherweise ist dieser Unterschied dadurch bedingt, dass in der Todesrate von Alexander und Kollegen (2006) auch diejenigen Tiere berücksichtigt wurden, die nicht aufgrund des Tumors gestorben waren.

Wobeser und Kollegen (2007) fassten für Hunde mit **digitalen malignen Melanomen** nach alleiniger chirurgischer Resektion (Amputation) eine Metastasierungsrate von 38-58 % und eine 1-jährige Überlebensrate von 42-70 % zusammen. Manley und Kollegen (2011) nannten jüngst eine Überlebenszeit von etwa 360 Tagen und eine 1- und 2-jährige Überlebensrate von 42-57 % sowie 11-36 %. Die wenigen vergleichbaren quantitativ prognostischen Daten der hier vorgelegten Arbeit entsprechen entweder den zuvor genannten oder liegen innerhalb der zusammengefassten Bereiche. Aufgrund der Auswertung derselben Studien ist dies jedoch nicht verwunderlich (zwei MSTs: 360 und 365 Tage; eine MR ohne Zeitangabe: 50 %; zwei 1-jährige SRs: 42 % und 50 %; eine 2-jährige SR: 13 %) [720, 1263] (Tabelle 4.3.3, Tabelle 4.3.16).

5.3.3.2 Katze, Pferd

Quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, liegen für maligne Melanome bei Katze und Pferd bisher keine vor.

5.3.4 Fibrosarkom

5.3.4.1 Hund

Die einzigen Aussagen über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, stammen aus einer jüngeren Studie von Frazier und Kollegen (2012). Diese fassten für Hunde mit oralen Fibrosarkomen eine **Überlebenszeit, Rezidiv- und Metastasierungsrate** nach chirurgischer Resektion von 210-366 Tagen, 32-57 % und 0-20 % zusammen. In der hier vorgelegten Arbeit betrug die Überlebenszeiten und Rezidivraten ohne Zeitangabe (andere lagen nicht vor) von Hunden mit oralen Fibrosarkomen nach chirurgischer Resektion ebenfalls 210-366 Tage und 31-57 % [588, 588, 1023, 1023, 1051a, 1051a, 1051b, 1051b, 1218, 1218, 1237] (Tabelle 4.4.1, Tabelle 4.4.4), sofern eine Überlebenszeit von 743 Tagen und eine Rezidivrate ohne Zeitangabe von 24 % einer jüngeren Studie [343], die erst im Jahre 2012 veröffentlicht wurde, nicht beachtet werden. Diese fast identischen Daten sind auf die Auswertung nahezu derselben Studien wie von Frazier und Kollegen (2012) zurückzuführen. Dies gilt allerdings nicht für die Metastasierungsrate. Obwohl auch hier fast dieselben Studien [162, 588, 1023, 1051a, 1218] zur Auswertung vorlagen, wurden für die hier vorgelegte Arbeit andere Studien zur Bildung der Metastasierungsraten ohne Zeitangabe herangezogen. Daraufhin fallen diese mit 24-35 % etwas höher aus als die zuvor genannten [343, 1174, 1237] (Tabelle 4.4.5). Dieser Unterschied ist wahrscheinlich auf eine abweichende Datenerhebung in Bezug auf die Metastasierungsrate zurückzuführen.

5.3.4.2 Katze

Aussagen anderer Autoren, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammenfassten, beschränken sich auf Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Rezidiv- und Metastasierungsrate von Vakzinationsstellen-assoziierten Fibrosarkomen.

Katayama und Kollegen (2004) nannten eine **mediane Überlebenszeit** nach chirurgischer Resektion von 360-570 Tagen, die deutlich kürzer ausfiel als die entsprechenden medianen Überlebenszeiten der hier vorgelegten Arbeit von > 480-901 Tagen [208, 246, 476, 919] (Tabelle 4.4.9). Dies hängt einerseits damit zusammen, dass der untere Wert der Überlebenszeit, den Katayama und Kollegen (2004) nannten, aus einer Übersichtsarbeit stammt, die nicht den Auswahlkriterien dieser Arbeit entsprach. Andererseits flossen in die Auswertung der hier vorgelegten Arbeit noch zwei weitere Studien mit längeren medianen Überlebenszeiten ein, die nach 2004 veröffentlicht wurden.

Kleiter et al. (2010) sowie Phelps et al. (2011) fassten beide eine identische mediane Überlebenszeit nach adjuvanter Strahlentherapie von 600-842 Tagen zusammen, was auf der Auswertung derselben Studien beruht. In der hier vorgelegten Arbeit fielen einige der medianen Überlebenszeiten nach adjuvanter Strahlentherapie kürzer aus, 240-882 Tage [102b, 197, 208, 419, 741, 953] (Tabelle 4.4.9). Dies ist darauf zurückzuführen, dass neben denselben Studien, die schon Kleiter et al. (2010) sowie Phelps et al. (2011) zusammenfassten, für die hier vorgelegte Arbeit noch drei weitere Studien [208, 741, 953] älteren Datums mit geringeren Überlebenszeiten als 600 Tage ausgewertet wurden.

Kleiter und Kollegen (2010) fassten eine **mediane krankheitsfreie Zeit** nach adjuvanter Strahlentherapie von 405-986 Tagen zusammen. In der hier vorgelegten Arbeit fielen die medianen krankheitsfreien Zeiten nach adjuvanter Strahlentherapie mit 28-717 Tagen deutlich kürzer aus [196, 197, 208, 419, 582, 760] (Tabelle 4.4.10). Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass die kürzeren Daten auf Studien beruhten, die nicht von Kleiter und Kollegen (2010) ausgewertet wurden. Zum anderen entstammte die lange mediane krankheitsfreie Zeit von 986 Tagen einer Gruppe von Tieren mit komplett resezierten Tumoren, der eine andere Gruppe von Tieren mit inkomplett resezierten Tumoren gegenüberstand (292 Tage) [582], welche Kleiter und Kollegen (2010) nicht erwähnt hatten. Diese Art von Daten wurden in der hier vorgelegten Arbeit den Prognoseindikatoren zugeordnet und nicht den allgemeinen quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien. Des Weiteren wurden einige Studien, die Kleiter und Kollegen (2010) zitierten, in der hier vorgelegten Arbeit nicht nur der alleinigen Strahlenthe-

rapie, sondern einer Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie zugeordnet. Würde man diese noch in die Auswertung mit einbeziehen, würde sich der Bereich der medianen krankheitsfreien Zeiten dennoch nicht verändern, 28-717 Tage [102b, 168, 196, 197, 208, 419, 582, 760].

Martano und Kollegen (2005) beschrieben eine weitgefächerte **Rezidivrate** von 30-70 % nach chirurgischer Resektion, die sich nach Kombination aus adjuvanter Strahlentherapie und/oder Chemotherapie auf 41-46 % einengte. Allerdings stützen sich diese Aussagen vor allem auf die Daten von Übersichtsarbeiten, die nicht den Auswahlkriterien dieser Arbeit entsprachen. Phelps und Kollegen (2011) fassten nach alleiniger chirurgischer Resektion eine nicht ganz so weitgefächerte Rezidivrate von 35-59 % zusammen und nach adjuvanter Therapiemethoden, wie prä- oder postoperativer Strahlen- und Chemotherapie eine etwas geringere Rezidivrate von 26-52 %. In der hier vorgelegten Arbeit lagen die Rezidivraten ohne Zeitangabe nach alleiniger chirurgischer Resektion mit 9-93 % am weitesten auseinander [208, 379, 723, 919, 930, 993, 1103a] (Tabelle 4.4.14). Diese noch größere Spannweite der Rezidivraten ohne Zeitangabe ist auf die Auswertung weiterer Studien [208, 919, 930, 993, 1103a] zurückzuführen, die nicht von den oben genannten Autoren herangezogen wurden. Wie bei Martano und Kollegen (2005) beschrieben, lagen die Rezidivraten nach adjuvanter Strahlentherapie und/oder Chemotherapie auch in der hier vorgelegten Arbeit näher beisammen, ähnelten aber mit 25-63 % [102b, 168, 196, 197, 208, 419, 531, 723, 953, 1101] eher der Rezidivrate von Phelps und Kollegen (2011), was auf die Auswertung nahezu derselben klinischen Studien zurückzuführen ist.

Wie bereits in früheren Studien beschrieben [210b, 428, 547, 723, 919] und trotz der Auswertung zahlreicher weiterer Studien betrug auch in der hier vorgelegten Arbeit die **Metastasierungsrate**n nach den verschiedensten Therapiemethoden < 25 % [39, 89, 102b, 168, 197, 208, 419, 428, 476, 503, 578, 582, 723, 919, 930, 993, 1101] (Tabelle 4.4.15).

5.3.5 Osteosarkom

5.3.5.1 Hund

Aussagen anderer Autoren, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammenfassten, beschränken sich auf Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Rezidiv-, Metastasierungs-, Überlebens- und Todesrate von Hunden mit appendikularen Osteosarkomen. Leider geben nicht alle Autoren an, aus welchen Publikationen sie ihre Aussagen zusammengefasst haben.

Morello et al. (2010) sowie Bailey et al. (2003) fassten aufgrund der Auswertung nahezu derselben Studien sehr ähnliche **mediane Überlebenszeiten** nach chirurgischer Resektion (meist Amputation) von 103-175 Tagen und 134-175 Tagen zusammen. Speziell nach alleiniger Amputation erstreckten sich die Aussagen medianer Überlebenszeiten entweder je nach ausgewerteter Studien von 30-120 Tagen [1064, 1192, 1209] oder von 102-175 Tagen [33, 550, 647b, 865, 922] (Tabelle 2.4.1). Da in die Auswertung der hier vorgelegten Arbeit neben sämtlichen Studien, die bereits von den obigen Autoren zitiert wurden, noch viele weitere mit einfließen, vereinen sich deren Daten zu einer weit auseinanderliegenden medianen Überlebenszeit nach chirurgischer Resektion von 3-175 Tagen [51, 94, 114, 417, 681, 737a, 888, 1068b, 1095b, 1123, 1164, 1276] und nach alleiniger Amputation von 48-175 Tagen [51, 114, 417, 681, 737a, 888, 1068b, 1095b, 1123, 1164, 1276] (Tabelle 4.5.1). Während sich die Untergrenze durch eine Studie [94], in der Hunde mit bereits metastasierten Osteosarkomen untersucht wurden, noch weiter nach unten verschob, blieb die bereits mehrfach zitierte Obergrenze von 175 Tagen [737a] bestehen.

Die Angaben zur medianen Überlebenszeit nach adjuvanter Chemotherapie erstreckten sich bei zahlreichen anderen Autoren von insgesamt 104-540 Tagen [33, 36, 161, 614, 648, 754, 836, 984, 1209] (Tabelle 2.4.1). In der hier vorgelegten Arbeit betragen die medianen Überlebenszeiten nach adjuvanter Chemotherapie 66-824 Tage [33, 36, 57, 58b, 63, 72, 94, 160b, 161, 248, 363, 417, 466, 550, 557, 592, 601a, 603, 614, 623, 647b, 647c, 648, 683, 699, 737a, 754, 813, 814, 815, 836, 922, 984, 1018, 1065, 1068b, 1123, 1164, 1192, 1262] (Tabelle 4.5.1). Trotz der Auswertung zahlreicher weiterer Studien als bei den oben genannten Autoren, lagen nur zwei mediane Überlebenszeiten unter 104 Tagen [33, 94] und nur eine mediane Überlebenszeit über 540 Tagen [647b] vor. Demnach erstreckten sich, wie schon zuvor beschrieben, auch in der hier vorgelegten Arbeit die meisten medianen Überlebenszeiten nach adjuvanter Chemotherapie von 104-540 Tagen.

Differenzierter auf das angewandte Chemotherapeutikum eingehend, wurden mediane Überlebenszeiten nach adjuvanter Cisplatin-Chemotherapie von insgesamt 120-413 Tagen [160b, 550, 813, 922, 1192] beschrieben (Tabelle 2.4.1). Eigenartig daran ist, dass Moore und Kollegen (2007) trotz Auswertung derselben Studien wie Chun et al. (2000b) sowie Kent et al. (2004) geringere mediane Überlebenszeiten von nur 120-390 Tagen nannten, während die beiden anderen Autoren mediane Überlebenszeiten von 261 bzw. 262-413 Tagen angaben. Betrachtet man die medianen Überlebenszeiten derselben fünf Studien in der hier vorgelegten Arbeit, betragen diese ebenfalls 262-413 Tage [57, 592, 1068b, 1123, 1164]. Insgesamt alle medianen Überlebenszeiten nach adjuvanter Cisplatin-Chemotherapie, welche für die hier vorgelegte Arbeit ausgewertet wurden, erstreckten sich auf 156-824 Tage [57, 417, 592, 603, 647b, 814, 1068b, 1123, 1164, 1192, 1262].

Moore und Kollegen (2007) nannten eine mediane Überlebenszeit nach adjuvanter Carboplatin-Chemotherapie von 315 Tagen [813]. Die entsprechenden medianen Überlebenszeiten der hier vorgelegten Arbeit betragen 179-380 Tage und im Gesamtmedian 307 Tage [63, 248, 557, 922, 1018, 1192]. Trotz Auswertung vier weiterer Studien hat sich an der Richtigkeit der Aussage von Moore und Kollegen (2007) in den letzten Jahren nichts verändert.

Visonneau und Kollegen (1999) fassten eine **mediane krankheitsfreie Zeit** nach Amputation und Cisplatin-Chemotherapie von 210-225 Tagen zusammen. Aufgrund der Auswertung nahezu derselben Studien, beschrieben Chun und Kollegen (2000b) nach Amputation und Cisplatin-Chemotherapie eine ähnliche mediane krankheitsfreie Zeit von 165-225 Tagen. Die entsprechenden Daten der hier vorgelegten Arbeit betragen 88-228 Tage [417, 603, 1123, 1192] (Tabelle 4.5.4). Trotz Auswertung einiger anderer Studien als Visonneau et al. (1999) sowie Chun et al. (2000b) fielen die medianen krankheitsfreien Zeiten nach Amputation und Cisplatin-Chemotherapie nach oben hin nicht länger aus. Möglicherweise liegt bei 230 Tagen eine Art Obergrenze für die medianen krankheitsfreien Zeiten nach heutiger Durchführung einer Amputation und Cisplatin-Chemotherapie.

Die medianen krankheitsfreien Zeiten nach Monochemotherapie mit anderen Chemotherapeutika als Carboplatin oder Doxorubicin fielen kaum länger aus. Bacon und Kollegen (2008) nannten eine mediane krankheitsfreie Zeit nach adjuvanter Chemotherapie aus Cisplatin, Carboplatin oder Doxorubicin von 73-257 Tagen [63, 699, 1123]. In der hier vorgelegten Arbeit betragen die medianen krankheitsfreien Zeiten nach adjuvanter Monochemotherapie 88-302 Tage [63, 417, 603, 1123, 1192, 1262].

Zwar nicht ausschließlich, aber in einigen Fällen wurden längere mediane krankheitsfreie Zeiten nach adjuvanter Kombinationschemotherapien aus Carbo- und/oder Cisplatin mit Doxorubicin erzielt. So fassten O'Donoghue und Kollegen (2010) eine mediane krankheitsfreie Zeit nach Amputation und Chemotherapie von 165-470 Tagen zusammen und wiesen darauf hin, dass die Länge der krankheitsfreien Zeit abhängig vom chemotherapeutischen Protokoll und der Studiengröße sei. Die entsprechenden medianen krankheitsfreien Zeiten der hier vorgelegten Arbeit betragen 88-471 Tage [33, 59, 63, 72, 160b, 161, 187, 417, 557, 603, 614, 647b, 754, 836, 871a, 922, 984, 1018, 1065, 1070, 1092, 1123, 1192] (Tabelle 4.5.4). Da sich, trotz der Auswertung zahlreicher weiteren Studien als bei O'Donoghue und Kollegen (2010), die krankheitsfreien Zeiten nach oben hin nicht verlängert haben, scheint hier möglicherweise die Obergrenze der heutigen Kombinationschemotherapie-Protokolle zu liegen.

Auch wenn einige Autoren im Vergleich zur Monochemotherapie keinen prognostischen Vorteil einer Kombinationschemotherapie nachweisen konnten [33, 72, 161, 440], scheint in den medianen krankheitsfreien Zeiten der hier vorgelegten Arbeit eine derartige Tendenz vorzuliegen. So sind die medianen krankheitsfreien Zeiten nach adjuvanter Kombinationschemotherapie (Amputation oder gliedmaßenerhaltende Therapie) länger als die meisten medianen krankheitsfreien Zeiten nach adjuvanter Monochemotherapie (195-417 Tage; Gesamtmedian: 232 Tage versus 88-302 Tage; Gesamtmedian: 183,5 Tage) [33, 36, 59, 63, 160b, 161, 187, 417, 550, 557, 603, 614, 623, 754, 814, 836, 871a, 922, 984, 1018, 1123, 1192, 1262] (Tabelle 4.5.4). Da die Studien mit Kombinationschemotherapie jedoch häufig jüngeren Datums sind, spiegelt sich in den längeren medianen Überlebenszeiten vielleicht auch nur eine Optimierung der chemotherapeutischen Protokolle in den letzten zehn Jahren wider.

Withrow und Kollegen (1991, 1993) fassten **Rezidivraten** nach gliedmaßenerhaltender Therapie von 20 % bzw. 30-50 % zusammen. Für diese Aussagen wurden einerseits Übersichtsarbeiten herangezogen, die nicht den Auswahlkriterien dieser Arbeit entsprachen, andererseits wurden Studien unterschiedlicher Therapiemethoden wie adjuvante Strahlen und/oder Chemotherapie zusammen ausgewertet. In der hier vorgelegten Arbeit betragen vergleichbare Rezidivraten ohne Zeitangabe und unabhängig von der Therapiemethode 5-46 % [57, 601a, 647a, 648, 814, 815, 938, 1261, 1262] (Tabelle 4.5.6). Drei Rezidivraten nach adjuvanter Chemotherapie [57, 648, 815] lagen sogar unter 20 %.

Bitetto und Kollegen (1987) fassten eine 9-monatige **Metastasierungsrate** mit oder ohne Amputation von 58-85 % zusammen. Withrow und Kollegen (1991) nannten eine 1-jährige Metastasierungsrate nach chirurgischer Resektion von 90 %. Da für die hier vorgelegte Arbeit

nach chirurgischer Resektion nur Metastasierungsraten ohne Zeitangabe ausgewertet wurden, ist ein direkter Vergleich mit den obigen Aussagen nicht möglich. Allerdings liegen beide Aussagen innerhalb der Metastasierungsraten ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion von 58-100 % [114, 737a, 1068b, 1095b] (Tabelle 4.5.8).

Lascelles et al. (2005), Morello et al. (2010) sowie Phillips et al (2009) fassten aus mehreren Studien 1-jährige **Überlebensraten** nach alleiniger chirurgischer Resektion und Amputation von 10 %, 11-20 % sowie 10-21 % zusammen (Tabelle 2.4.). Aufgrund der Auswertung nahezu derselben Studien entsprachen, in der hier vorgelegten Arbeit, die 1-jährigen Überlebensraten nach chirurgischer Resektion mit 11-21 % den oben genannten Raten [1068b, 1095b, 1164, 1276] (Tabelle 4.5.11).

Mullins et al. (2004), Lascelles et al. (2005) sowie Morello et al. (2010) fassten sehr ähnliche 1-jährige Überlebensraten nach adjuvanter Chemotherapie von 30-50 %, 40-50 % sowie 31-48 % zusammen (Tabelle 2.4.). Aufgrund der Auswertung zahlreicher weiterer Studien erstreckten sich die entsprechenden 1-jährigen Überlebensraten der hier vorgelegten Arbeit von 8-69 %. Von diesen bewegte sich der Großteil der 1-jährigen Überlebensraten nach adjuvanter Chemotherapie aber tatsächlich zwischen den oben genannten 30-50 % [33, 57, 58b, 59, 63, 160b, 161, 363, 417, 466, 550, 562a, 592, 603, 614, 737a, 754, 813, 815, 922, 1018] (Tabelle 4.5.11).

Differenzierter auf das angewandte Chemotherapeutikum eingehend, fassten Kent et al. (2004) sowie Moore et al. (2007) eine nahezu identische 1-jährige Überlebensrate nach adjuvanter Cisplatin-Chemotherapie von 33-62 % und 30-63 % zusammen (Tabelle 2.4.). Trotz der Auswertung derselben Studien sind die Raten nicht identisch. Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass diese nicht direkt als Zahlenwert genannt wurden, sondern nur in Textform erwähnt und von den jeweiligen Autoren etwas unterschiedlich berechnet wurden. Dieses Problem wurde bereits in Kapitel 5.1 „Allgemeine Anmerkung zu den ausgewerteten Daten“ erläutert. In der hier vorgelegten Arbeit betrug die 1-jährige Überlebensrate nach adjuvanter Cisplatin-Chemotherapie, trotz Auswertung teils anderer Studien, fast identische 29-63 % [57, 417, 592, 603, 814] (Tabelle 4.5.11).

Chun und Kollegen (2000b) nannten eine 1-jährige Überlebensrate nach adjuvanter Carboplatin-Chemotherapie von < 50 %. Moore und Kollegen (2007) beschrieben eine 1-jährige Überlebensrate von 35 % (Tabelle 2.4.). Aufgrund der Auswertung nahezu derselben Studien wie bei den zuvor genannten Autoren, vereinten sich in der hier vorgelegten Arbeit deren Ergebnisse zu einer 1-jährigen Überlebensrate nach adjuvanter Carboplatin-Chemotherapie von 35-46 % [57, 63, 922, 1018] (Tabelle 4.5.11).

Morello und Kollegen (2010) nannten eine 2-jährige Überlebensrate nach alleiniger chirurgischer Resektion von 2-4 %, die nach adjuvanter Chemotherapie auf 10-26 % anstieg. Moore und Kollegen (2007) beschrieben eine ähnliche 2-jährige Überlebensrate nach Cisplatin-Chemotherapie von 7-21 % (Tabelle 2.4.). In der hier vorgelegten Arbeit fiel eine 2-jährige Überlebensrate nach chirurgischer Resektion von 2 % [114] genauso gering aus. Die 2-jährigen Überlebensraten nach adjuvanter Chemotherapie beliefen sich auf ähnliche 2-28% [33, 57, 58b, 59, 160b, 363, 550, 614, 737a, 754, 813, 814, 815, 922, 1018] (Tabelle 4.5.11). Im Gegensatz zu Morello et al. (2010) sowie Moore et al. (2007), die für ihre Aussagen nur Studien aus den Jahren 1988-1992 heranzogen, stammen die meisten Daten der hier vorgelegte Arbeit aus Studien, die nach 1992 veröffentlicht wurden [33, 58b, 59, 160b, 363, 550, 614, 754, 813, 814, 815, 922, 1018]. Dies zeigt, dass sich die 2-jährigen Überlebensraten nach adjuvanter Chemotherapie in den letzten 10 Jahren nicht verbessert haben.

Chun et al. (2000b, 2005) sowie McMahon et al. (2011) fassten für Hunde mit appendikularen Osteosarkomen 2-jährige **Todesraten** nach Amputation und nach adjuvanter Chemotherapie von > 80 % zusammen. Da für die hier vorgelegte Arbeit keine Studien vorlagen, in denen 2-jährige Todesraten genannt wurden, ist ein direkter Vergleich mit der obigen Aussage nicht möglich. Indirekt spiegeln sich die 2-jährigen Todesraten von > 80 % aber in den entsprechenden Überlebensraten wider. Eine 2-jährige Überlebensrate nach chirurgischer Resektion betrug 2 % [114] und die 2-jährigen Überlebensraten nach adjuvanter Chemotherapie im Gesamtmedian 19 % [33, 57, 58b, 59, 160b, 363, 550, 614, 737a, 754, 813, 814, 815, 922, 1018] (Tabelle 4.5.11).

5.3.5.2 Katze

Die einzige Aussage über quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, stammt aus einer Studie von Dimopoulou und Kollegen (2008). Diese fassten für Katzen mit Osteosarkomen eine **Metastasierungsrate** nach chirurgischer Resektion von 5-10 % zusammen. In der hier vorgelegten Arbeit betrug die Metastasierungsrate ohne Zeitangabe bei Katzen nach alleiniger chirurgischer Resektion, trotz der Auswertung teils anderer Studien, ebenfalls nur 5-10 % [73, 247, 952] (Tabelle 4.5.16). Vor allem diese geringen Metastasierungsrate sind verantwortlich dafür, dass die Prognose bei Katzen mit Osteosarkomen besser ausfällt als bei Hunden. Bei diesen stellen die hohen Meta-

stasierungsraten trotz adjuvanter Kombinationschemotherapie immer noch die Haupttodesursache dar.

5.3.6 Hämatopoetische Neoplasien

5.3.6.1 Hund

Aussagen anderer Autoren, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammenfassten, beziehen sich größtenteils auf Überlebenszeit, Remissionsdauer, Remissionsrate, totale Remission, zweite Remissionsrate und zweite totale Remission von Hunden mit multizentrischen malignen Lymphomen nach Kombinationschemotherapie sowie auf Immunphänotyp und klinisches Substadium (letztere siehe Kapitel 5.2.6.1 Hund: Malignes Lymphom, Prognoseindikatoren). Leider geben nicht alle Autoren an, aus welchen Publikationen sie ihre Aussagen zusammengefasst haben.

Sauerbrey und Kollegen (2007) fassten eine **mediane Überlebenszeit** nach Monotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin oder Mitoxantron von 52-230 Tagen zusammen. Lori und Kollegen (2010) beschrieben nach Monotherapie mit Doxorubicin eine etwas längere mediane Überlebenszeit von 171-270 Tagen, machten jedoch keine näheren Angaben zu den zusammengefassten Studien. In der hier vorgelegten Arbeit lagen lediglich drei Studien vor, in denen eine Monotherapie mit Doxorubicin durchgeführt wurde. Die medianen Überlebenszeiten betragen 130-322 Tage, im Gesamtmedian 197 Tage [843, 1076b, 1191a] (Tabelle 4.6.2). Demnach scheint eine Monotherapie mit Doxorubicin mediane Überlebenszeiten von mehr als 100 Tagen zu gewährleisten, wobei 50% der Tiere sogar bis zu 200 Tage überleben können.

Dobson (2004) fasste, im Vergleich zu anderen Autoren [362, 523, 1106, 1275], die größte Anzahl an Studien zusammen und nannte eine mediane Überlebenszeit nach Kombinationschemotherapie von 180-450 Tagen. Die Angaben anderer Autoren zu entsprechenden medianen Überlebenszeiten lagen näher beieinander, fielen aber meist kürzer aus (Tabelle 2.4.). In der hier vorgelegte Arbeit erstreckten sich die medianen Überlebenszeiten nach Kombinationschemotherapie von 73 bzw. 153-622 Tage [46, 97, 119, 160a, 199, 207, 279a, 326, 362, 365, 398, 399, 443, 491, 513, 523, 540, 549, 667, 670, 678a, 680a, 682, 694, 715a, 717, 797, 821, 844, 921, 970, 971, 1072, 1076b, 1086, 1090, 1143, 1190, 1191a, 1196, 1197, 1224, 1264, 1279] (Tabelle 4.6.2). Obwohl für die hier vorgelegte Arbeit noch deutlich mehr Studien (34) ausgewertet wurden und inzwischen neun Jahre vergangen sind, liegen die Ergebnisse der meisten Studien immer noch zwischen 180 und 450 Tagen. In nur vier weiteren Studien [97, 715a, 844, 1009], von denen eine nach dem Jahre 2004 veröffentlicht wurde, fielen die medianen Überlebenszeiten nach Kombinationschemotherapie

kürzer als 180 Tage. In ebenfalls vier Studien [207, 1072, 1090, 1279], wurden mediane Überlebenszeiten von mehr als 450 Tagen beschrieben, darunter auch eine von einer Untersuchungsgruppe, bei denen eine totale Remission eingetreten war. Bis auf Letztere wurden alle Studien nach 2004 veröffentlicht. Auffällig daran ist, dass in all diesen Studien ein Chemotherapie-Protokoll bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, L-Asparaginase und Prednison z.T. noch kombiniert mit Methotrexat oder Dactinomycin durchgeführt wurde. Teilweise setzten sich diese sehr guten Ergebnisse auch in anderen prognostischen Untersuchungskriterien wie medianer Remissionsdauer, Remissionsrate, totaler Remission, Heilungs-, Überlebens- und Todesrate fort (Tabelle 4.6.5, Tabelle 4.6.8, Tabelle 4.6.10, Tabelle 4.6.14, Tabelle 4.6.16, Tabelle 4.6.18). Dies legt die Vermutung nahe, dass die Wirkung der heutigen CHOP-Protokolle mit L-Asparaginase noch gesteigert werden kann.

Lurie und Kollegen (2009) fassten eine mediane Überlebenszeit nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie von 384-560 Tagen zusammen. Alle drei Studien [412, 963, 1248], die Lurie und Kollegen (2009) zitierten, lagen für die hier vorgelegte Arbeit zwar ebenfalls zur Auswertung vor, aber aufgrund anderer Auswahlkriterien flossen aus zwei dieser Studien [963, 1248] keine Daten zur medianen Überlebenszeit nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie mit ein. In der hier vorgelegten Arbeit erstreckten sich die entsprechenden medianen Überlebenszeiten von 300-684 Tagen [31, 412, 669] (Tabelle 4.6.2). Wobei die längste mediane Überlebenszeit von Lurie und Kollegen (2009) selbst ermittelt wurde. Im Vergleich zu den übrigen Studienergebnissen, scheint sich die Durchführung einer CHOP-Chemotherapie im Wechsel mit einer Strahlentherapie [412, 669] besonders gut zu bewähren. Dies spiegelte sich auch in den guten Ergebnissen anderer prognostischer Untersuchungskriterien wie medianer Remissionsdauer, totaler Remission, Heilungs- und Überlebensrate wider (Tabelle 4.6.5, Tabelle 4.6.10, Tabelle 4.6.14, Tabelle 4.6.16).

Simon und Kollegen (2008b) fassten eine **mediane Remissionsdauer** nach Monotherapie mit Doxorubicin von etwa 210 Tage zusammen. Für die hier vorgelegte Arbeit lagen lediglich drei Studien vor, in denen eine Monotherapie mit Doxorubicin durchgeführt und Angaben zur medianen Remissionsdauer gemacht wurden. Diese waren jedoch sehr weit gestreut und erstreckten sich von 14, 48, 130 bis auf 159 Tage [843, 869a, 1191a]. Demnach scheinen die 210 Tage, die Simon und Kollegen (2008b) nannten, eher eine Art Obergrenze zu sein, die aber nach Monotherapie mit Doxorubicin nur selten erreicht wird.

Rassnick und Kollegen (2002) fassten aus zahlreichen Studien eine mediane Remissionsdauer nach Kombinationschemotherapie von 120-420 Tagen zusammen. Die entsprechenden Anga-

ben anderer Autoren lagen näher beieinander, fielen aber kürzer aus [14, 669, 1282] (Tabelle). Alle genannten Autoren zitierten auch Studien, in denen die mediane Remissionsdauer ausschließlich von Tieren stammte, bei denen nach Kombinationschemotherapie eine totale Remission eingetreten war. Alvarez und Kollegen (2006) fassten bis auf eine Studie [233], in der eine mediane Remissionsdauer von 270 Tagen genannt wurde, dieselben Studien wie Rassnick und Kollegen (2002) zusammen. Daher ist es nicht nachvollziehbar, warum Alvarez und Kollegen (2006) eine mediane Remissionsdauer von nur 120-270 Tagen angeben, obwohl sie einige Studien [147, 160a, 1116, 1279] mit längerer medianer Remissionsdauer ausgewertet haben. Für die hier vorgelegte Arbeit wurden, bis auf zwei [147, 923], alle zuvor zitierten Studien und noch 40 weitere ausgewertet. Die entsprechende mediane Remissionsdauer nach Kombinationschemotherapie betrug 28-385 Tage [46, 97, 119, 160a, 199, 207, 235, 279a, 326, 328, 362, 365, 398, 399, 443, 491, 513, 517, 523, 540, 549, 667, 670, 680a, 680b, 682, 694, 811, 821, 844, 856, 921, 933, 943, 961, 963, 966a, 970, 998, 1031, 1032, 1072, 1075a, 1086, 1090, 1116, 1190, 1196, 1197, 1224, 1235, 1279, 1282] (Tabelle 4.6.5). Einerseits wurden noch 16 Studien mit kürzerer medianer Remissionsdauer als 120 Tage ausgewertet, andererseits lag, wie bei Zenker und Kollegen (2010), keine längere mediane Remissionsdauer als 385 Tage vor, auch nicht von einer Untersuchungsgruppe, bei der immer eine totale Remission eingetreten war. Die großen Unterschiede innerhalb der medianen Remissionsdauer sind wahrscheinlich auf die vielen verschiedenen Therapieprotokolle und uneinheitlichen Untersuchungsgruppen sowie auf den Einfluss zahlreicher Prognoseindikatoren zurückzuführen.

Lurie und Kollegen (2009) fassten eine mediane Remissionsdauer nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie von 209-455 Tagen zusammen. In der hier vorgelegten Arbeit erstreckte sich die entsprechende mediane Remissionsdauer von 173-455 Tage [31, 412, 669, 963, 1207, 1248] (Tabelle 4.6.5). Trotz der Auswertung von drei weiteren Studien [31, 669, 1207], die von Lurie und Kollegen (2009) inbegriffen, wurde seit Gustafson und Kollegen (2004) keine längere mediane Remissionsdauer nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie erzielt. Wie bereits zur medianen Überlebenszeit beschrieben, fiel auch die mediane Remissionsdauer nach Durchführung einer CHOP-Chemotherapie im Wechsel mit einer Strahlentherapie [412, 669] am längsten aus.

Sauerbrey und Kollegen (2007) fassten eine **Remissionsrate** nach Monotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin oder Mitoxantron von 25-76 % zusammen. Für die hier vorgelegte Arbeit wurden 12 weitere Studien ausgewertet, in denen eine Monotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dacarbacin, Lomustin, L-Asparaginase oder Mitoxantron durchgeführt wurde. Aufgrund der vielen verschiedenen Chemotherapeutika, Therapieproto-

kolle und Untersuchungsgruppen ist es nicht verwunderlich, dass die Remissionsraten sehr unterschiedlich ausfielen. Nach Ersttherapie betrug sie 41-100 % und nach Zweittherapie 28-70 % [290, 404, 621, 680b, 807b, 810, 843, 868, 869a, 869b, 870, 935, 1143, 1191a] (Tabelle 4.6.8, Tabelle 4.6.9). Letztere entsprachen nahezu denjenigen, die Sauerbrey und Kollegen (2007) zusammenfassten. Möglicherweise ist diese Ähnlichkeit ein Zufall. Vielleicht hängt sie aber auch damit zusammen, dass Studien mit Monochemotherapie häufig bei Tieren durchgeführt werden, die bereits einen Rückfall erlitten haben, um z. B. die Wirkung eines Chemotherapeutikums zu untersuchen, welches nicht in den gängigen CHOP-Protokollen eingesetzt wird.

Simon und Kollegen (2008b) fassten eine Remissionsrate nach Monotherapie mit Doxorubicin von 59-85 % zusammen. Zwei Jahre später nannten Beaver und Kollegen (2010), aufgrund der Auswertung derselben Studien, eine fast identische Remissionsrate von 59-81 %. In der hier vorgelegten Arbeit wurden zusätzlich zu den bereits zitierten Studien noch fünf weitere ausgewertet, die bis auf die Studie von Simon und Kollegen (2008b), bereits vor dem Jahre 2008 veröffentlicht worden waren. Demnach hätten schon die beiden oben genannten Autoren Remissionsraten nach Monotherapie mit Doxorubicin von 59-100 % angeben können [147, 843, 868, 869a, 870, 935, 1076b, 1191a]. Obwohl höhere Remissionsraten hinzugekommen sind und dies den Anschein erweckt, als hätten sich die Remissionsraten verbessert, ist eine solche Verbesserung nicht ersichtlich, wenn man aus den jeweils zitierten Studien einen Gesamtmedian bildet, welcher zuvor 79 % betragen hätte und nach der hier vorgelegten Arbeit 75 % beträgt. Dies verdeutlicht, dass sich die Angabe eines prognostischen Untersuchungskriteriums vom kleinsten bis zum größten Wert nicht so gut zum Vergleich eignet wie ein Median. Durch die Auswertung einer einzigen Studie kann sich die Ober- oder Untergrenze stark verschieben, was bei einem Median nicht der Fall ist.

Die Remissionsraten, welche andere Autoren nach Kombinationschemotherapie zusammenfassten, waren alle sehr ähnlich und reichten von 65-95 % [253, 362, 961, 1031] (Tabelle). Obwohl für die hier vorgelegte Arbeit deutlich mehr Studien (29) als bei den zuvor genannten Autoren ausgewertet wurden, betrugen dennoch alle ausgewerteten Remissionsraten nach Kombinationschemotherapie > 50 % (53-100 %) [3, 46, 97, 119, 221, 256, 326, 328, 362, 365, 398, 399, 491, 513, 517, 549, 670, 678a, 680a, 680b, 694, 811, 821, 844, 921, 933, 971, 1032, 1072, 1075a, 1076b, 1106, 1116, 1144, 1190, 1193, 1196, 1282] (Tabelle 4.6.8). Allerdings liegen auch 10 Studien vor [3, 119, 221, 326, 398, 491, 921, 933, 971, 1072], in denen noch höhere Remissionsraten nach Kombinationschemotherapie als die zuvor beschriebenen 95 % erzielt wurden. Da es sich hierbei um Studien handelte, in denen sehr unterschiedliche Therapieprotokolle durchgeführt wurden, sind keine Gemeinsamkeiten ersichtlich, womit sich die höheren Raten begründen ließen.

Die **totalen Remissionen**, welche andere Autoren nach Kombinationschemotherapie zusammenfassten, reichten von 70- \geq 90 % [14, 160a, 1106] (Tabelle). Demnach tritt bei mehr als der Hälfte der Hunde nach Kombinationschemotherapie eine totale Remission ein. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch im Gesamtmedian von 77 % der entsprechenden totalen Remissionen der hier vorgelegten Arbeit wider. Dieser Gesamtmedian zeigt aber auch, dass die totalen Remissionen nach Kombinationschemotherapie, welche von Chun und Kollegen (2000a) mit \geq 90 % zusammengefasst wurden, zu hoch angesiedelt sind. Da in der hier vorgelegten Arbeit zu den totalen Remissionen nach Kombinationschemotherapie, im Vergleich zu den oben genannten Autoren, noch 15 weitere Studien zusammengefasst wurden, in denen die totalen Remissionen $<$ 70 % betragen, sind diese viel weiter gestreut als die zuvor genannten und erstrecken sich von 25-100 % [3, 11, 46, 97, 119, 199, 221, 256, 326, 328, 362, 365, 395, 398, 399, 491, 513, 517, 523, 540, 549, 670, 678a, 680a, 682, 682, 694, 715a, 715a, 717, 811, 844, 851, 894, 921, 923, 933, 963, 966a, 1032, 1072, 1075a, 1076b, 1116, 1144, 1190, 1196, 1224, 1234a, 1235, 1248, 1279, 1282] (Tabelle 4.6.10).

Rassnick et al. (2002), Bannink et al. (2008) sowie Griessmayr et al. (2009) fassten für Hunde mit rezidierten malignen Lymphomen eine **zweite mediane Remissionsdauer** nach Zweitchemotherapie von 30-150 Tagen zusammen [41, 404, 961]. Eine weitere Aussage von Alvarez und Kollegen (2006) lag mit 45-86 Tagen [14] innerhalb des zuvor genannten Bereiches. Warum sich letztere Aussage von der obigen unterscheidet, ist nicht nachvollziehbar, da hierfür fast dieselben Studien herangezogen wurden. Alle Autoren zitierten auch Daten, die ausschließlich von Tieren stammten, bei denen nach zweiter Chemotherapie eine zweite totale Remission eingetreten war. Obwohl für die hier vorgelegte Arbeit noch 10 Studien mehr als bei den zuvor genannten Autoren ausgewertet wurden, fiel die entsprechende zweite mediane Remissionsdauer mit 21-159 Tagen nahezu identisch aus [14, 41, 235, 327, 328, 404, 424, 665, 669, 768a, 807b, 810, 844, 856, 869b, 961, 1020, 1193] (Tabelle 4.6.7). Wie schon bei der ersten medianen Remissionsdauer fallen aufgrund der verschiedenen Therapieprotokolle und uneinheitlichen Untersuchungsgruppen auch die Daten der zweiten medianen Remissionsdauer sehr unterschiedlich aus.

Bannink und Kollegen (2008) nannten eine **zweite totale mediane Remissionsdauer** nach Chemotherapie von 63-129 Tagen. In der hier vorgelegten Arbeit lagen zur entsprechenden zweiten totalen medianen Remissionsdauer nur drei Studien vor, in denen sie mit 84, 129 und 159 Tagen ebenfalls sehr weit gestreut ist [41, 328, 665] (Tabelle 4.6.7). Die längste Angabe stammt dabei aus einer Studie, die erst nach Bannink und Kollegen (2008) veröffentlicht wurde.

Rassnick et al. (2002), Alvarez et al. (2006), Bannink et al. (2008) sowie Griessmayr et al. (2009) nannten für Hunde mit rezidierten malignen Lymphomen **zweite Remissionsraten** nach Zweitchemotherapie von 30-50 %, 28-65 %, 33-87 % und 30-72 % (Tabelle). Bis auf eine zweite Remissionsrate von 100 % und trotz der Auswertung von 12 weiteren Studien, erstreckten sich die entsprechenden zweiten Remissionsraten der hier vorgelegten Arbeit mit 28-87 % von der geringsten Angabe bis zur höchsten [14, 235, 303, 327, 384, 398, 404, 424, 629, 810, 811, 844, 856, 868, 869b, 961, 1019, 1020, 1075a, 1193, 1204] (Tabelle 4.6.9). Unabhängig von dem jeweiligen chemotherapeutischen Protokoll kann also mit einer zweiten Remissionsrate von mindestens 30 % gerechnet werden.

Madewell (1999), Alvarez et al. (2006) sowie Bannink et al. (2008) nannten **zweite totale Remissionen** von 10-40 %, 7-33 % und 31-63 %, die sehr unterschiedlich ausfielen (Tabelle). Die entsprechenden zweiten totalen Remissionen der hier vorgelegten Arbeit reichten von 3-100 % und umfassten sämtliche oben genannten Angaben [14, 41, 235, 303, 327, 328, 362, 404, 540, 665, 807b, 810, 811, 844, 856, 869b, 961, 963, 1019, 1020, 1075a, 1193, 1204, 1234b, 1248] (Tabelle 4.6.11). Dies ist einerseits darauf zurückzuführen, dass für die hier vorgelegte Arbeit wesentlich mehr Studien ausgewertet wurden als bei den anderen Autoren. Andererseits lagen noch acht weitere Studien mit zweiten totalen Remissionen über 63 % vor, die erst nach dem Jahre 2008 veröffentlicht wurden. Allerdings spiegelten sich diese höheren zweiten totalen Remissionen, wie bereits oben beschrieben, nur geringfügig in höheren zweiten Remissionsraten wider und führten auch nicht zu einer verlängerten zweiten medianen Remissionsdauer. Des Weiteren geht aus den vielen verschiedenen Therapieprotokollen nicht hervor, welches am besten für eine zweite Chemotherapie bei malignen Lymphomen beim Hund geeignet ist.

5.3.6.2 Katze

Aussagen anderer Autoren, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammenfassten, beschränken sich auf Überlebenszeit, Remissionsdauer, Remissionsrate und totale Remission von Katzen mit malignen Lymphomen nach Kombinationschemotherapie.

Malik und Kollegen (2001) fassten aus zahlreichen Studien für Katzen mit malignen Lymphomen eine **mediane Überlebenszeit** nach Kombinationschemotherapie von 50-281 Tagen zusammen. In der hier vorgelegten Arbeit betragen die entsprechenden medianen Überlebenszeiten 49-704 Tage [146, 329, 413, 429, 459, 522, 563, 595, 644, 702, 709, 781, 959a, 1076a, 1094, 1139b,

1146, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.24). Auf den ersten Blick scheinen sich die medianen Überlebenszeiten nach Kombinationschemotherapie in den letzten 12 Jahren deutlich verlängert zu haben. Auf den zweiten Blick fielen die meisten medianen Überlebenszeiten zahlreicher Studien [146, 413, 429, 459, 563, 595, 644, 709, 781, 1076a, 1139b, 1146], die erst nach Malik und Kollegen (2001) veröffentlicht wurden, kaum länger aus als frühere, da der Gesamtmedian trotzdem nur 143 Tage betrug. Betrachtet man zusätzlich diejenigen drei Studien mit den längsten medianen Überlebenszeiten, so handelte es sich entweder um Katzen mit malignen Lymphomen geringen Tumorgrades [563, 644] oder um eine mediane Überlebenszeit, die von einer Gruppe aus Katzen mit ausschließlich totaler Remission erhoben wurde [329]. Sowohl ein geringer Tumorgrad als auch eine totale Remission wurden mehrfach als positive Prognoseindikatoren genannt [186a, 204a, 429, 430, 597, 598, 644, 709, 781, 803, 804, 859, 903, 959a, 1076a, 1139b, 1146, 1191b, 1285].

Day und Kollegen (2004) gingen noch spezieller auf die Lokalisation der malignen Lymphome ein und nannten für Katzen mit malignen nasalen Lymphomen eine mediane Überlebenszeit von 98-358 Tagen. In der hier vorgelegten Arbeit wurde nicht zwischen malignen Lymphomen unterschiedlicher Lokalisationen unterschieden, so dass diesbezüglich keine Daten verglichen werden können.

Williams und Kollegen (2010) fassten eine **mediane Remissionsdauer** nach Kombinationschemotherapie von 180-300 Tagen zusammen. Erstaunlich an dieser Aussage ist jedoch, dass auch vier Studien [522, 598, 709, 1285] mit einer kürzeren medianen Remissionsdauer als 180 Tage zitiert wurden. Eigentlich müsste die mediane Remissionsdauer von Williams und Kollegen (2010) 80-300 Tage lauten. In der hier vorgelegten Arbeit betrug die mediane Remissionsdauer nach Kombinationschemotherapie 83-948 Tage [186a, 522, 563, 598, 644, 702, 709, 781, 803, 809, 959a, 1095a, 1108, 1146, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.26). Drei Studien [563, 644, 1108], in denen eine mediane Remissionsdauer > 300 Tage erzielt wurde, untersuchten Tiere mit weniger aggressiven kleinzelligen gastrointestinalen malignen Lymphomen oder andere maligne Lymphome niedrigen Malignitätsgrades. Im Vergleich zu anderen Studien, vornehmlich bestehend aus Tieren mit malignen Lymphomen höherer Malignitätsgrade, lieferten diese drei Studien auch hinsichtlich weiterer Untersuchungskriterien entweder die besten Ergebnissen oder stellten diese dar (MSTs: 447, 704 Tage; MRDs: 390, 786, 948 Tage; RMRs: 95 %, 96 %; CRs: 56 %, 76 %; RRs ohne Zeitangabe: 32 %, 35 %; eine > 2,5-jährige Heilungsrate: 92 %; eine SR, TR ohne Zeitangabe: 36 %; 29 %) (Tabelle 4.6.24, Tabelle 4.6.26, Tabelle 4.6.29, Tabelle 4.6.30, Tabelle 4.6.32, Tabelle 4.6.33, Tabelle 4.6.34, Tabelle 4.6.35). Demnach scheint die

Prognose bei Tieren mit weniger aggressiven kleinzelligen gastrointestinalen malignen Lymphomen oder mit anderen malignen Lymphomen niedrigen Malignitätsgrades nach Kombinationschemotherapie günstig zu sein.

Simon und Kollegen (2008a) nannten für Katzen, bei denen nach Kombinationschemotherapie eine totale Remission eingetreten war, eine **totale mediane Remissionsdauer** von 112-281 Tagen. Aufgrund der Auswertung nahezu derselben Studien, betrug die entsprechende mediane Remissionsdauer der hier vorgelegten Arbeit ähnliche 83-281 Tage [522, 702, 803, 809, 1095a, 1146] (Tabelle 4.6.26).

Williams et al. (2010) sowie Parshley et al. (2011) fassten eine **Remissionsrate** nach Kombinationschemotherapie von 30-65 % und 50-75 % zusammen. Allerdings zitierten beide Autoren auch Studien, in denen die genannten Remissionsraten ausschließlich von Tieren stammten, bei denen eine totale Remission eingetreten war. Um genauere Angaben über die Remissionsrate machen zu können, wurde in der hier vorgelegten Arbeit zwischen Remissionsraten (CR + PR) und der Art der Remission (CR, PR, SD, NR, PD) unterschieden. Die Remissionsraten nach Kombinationschemotherapie betrugen 30-96 % und im Gesamtmedian 82 % [429, 430, 563, 595, 630, 702, 781, 803, 804, 959a, 1076a, 1094, 1108, 1139b, 1146, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.29). Dieser hohe Gesamtmedian zeigt, dass mindestens die Hälfte der Remissionsraten der hier vorgelegten Arbeit höher ausfiel als die letztgenannte Höchstgrenze von 75 %. Dieser massive Unterschied macht deutlich, wie die unterschiedliche Erhebung von Daten Ergebnisse beeinflussen kann.

Malik et al. (2001) sowie Simon et al. (2008a) gaben eine **totale Remission** nach Kombinationschemotherapie von 50-87 % und 17-80 % an. In der hier vorgelegten Arbeit betrugen die entsprechenden totalen Remissionen 32-80 % [186a, 413, 430, 522, 563, 702, 709, 781, 803, 804, 809, 959a, 1076a, 1095a, 1139b, 1146, 1191b, 1285] (Tabelle 4.6.30). Trotz der Auswertung zahlreicher jüngerer Studien [413, 430, 563, 709, 781, 1076a, 1139b, 1146] als bei Malik und Kollegen (2001) lagen keine totalen Remissionen über 80 % vor. Wie schon bei der Überlebenszeit konnte auch für die totale Remission in den letzten zehn Jahren kein nennenswerter Unterschied nach Kombinationschemotherapie verzeichnet werden.

Simon und Kollegen (2008a) nannten eine totale Remission nach COP-Chemotherapie von 47-79 %. In der hier vorgelegten Arbeit betrugen die entsprechenden totalen Remissionen aufgrund der Auswertung nahezu derselben Studien ähnliche 32-79 % [186a, 545, 809, 1095a, 1146, 1191b] (Tabelle 4.6.30).

5.3.6.3 Pferd

Quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, aus mehreren Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammengefasst wurden, liegen für hämatopoetische Neoplasien beim Pferd bisher keine vor.

5.3.7 Mastzelltumor

5.3.7.1 Hund

Aussagen anderer Autoren, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammenfassten, beschränken sich auf Überlebenszeit, krankheitsfreie Zeit, Remissions-, Rezidiv-, Heilungs- und Todesrate von Hunden mit kutanen Mastzelltumoren sowie auf den histologischen Tumorgrad (letzteren siehe Kapitel 5.2.7.1 Hund: Prognoseindikatoren).

Welle und Kollegen (2008) fassten eine **mediane Überlebenszeit** nach chirurgischer Resektion um die 105 Tage und nach adjuvanter Strahlentherapie um die 600 Tage zusammen. Beide Aussagen lagen für die jeweilige Therapiemethode unter den entsprechenden Gesamtmedianwerten von 603 und 910,5 Tagen der hier vorgelegten Arbeit [135, 140, 339, 350, 418, 606, 853, 1058, 1074, 1077, 1126, 1180, 1229] (Tabelle 4.7.1). Dieser Unterschied hängt damit zusammen, dass in Letzterer wesentlich mehr Daten in die Auswertung mit eingeflossen sind als dies bei Welle und Kollegen (2008) der Fall war. Bedauerlich daran ist, dass Welle und Kollegen (2008) ihre Aussage auf nur vier Studien stützten, obwohl schon zum damaligen Zeitpunkt deutlich mehr Studien [135, 140, 339, 350, 606, 853, 1058, 1077, 1180, 1229] mit längeren medianen Überlebenszeiten vorlagen.

Hahn und Kollegen (2004) nannten eine **mediane krankheitsfreie Zeit** nach adjuvanter Strahlentherapie von etwa 1800 Tagen. Aufgrund der Auswertung einiger anderer Studien fiel die längste mediane krankheitsfreie Zeit der hier vorgelegten Arbeit mit 1240 Tagen nicht ganz so hoch aus [152] (Tabelle 4.7.3). Betrachtet man auch die übrigen Ergebnisse nach strahlentherapeutischer Behandlung, wurden hiernach jedoch häufiger krankheitsfreie Zeiten über 1000 Tage erzielt [135, 257, 853].

Thamm und Kollegen (2006) fassten eine **Remissionsrate** nach alleiniger Chemotherapie von 7-78 % zusammen. In der hier vorgelegten Arbeit wurden einige Studienergebnisse, die Thamm und Kollegen (2006) zitierten, anderweitig zugeordnet und noch viele weitere ausgewertet [140, 394, 468, 583, 715b, 964b, 966b, 966c, 1139c], dennoch waren die Remissionsraten ohne Zeitangabe nach Chemotherapie mit 12-100 % ebenfalls weit gestreut [140, 373, 394, 468, 583, 715b, 959b, 964b, 966b, 966c, 1139c] (Tabelle 4.7.6).

Powers et al. (1995) sowie Spugnini et al. (2011b) fassten, trotz der Auswertung verschiedener Studien, eine identische Remissionsrate nach adjuvanter Chemotherapie von 28-53 % zusammen. Für die hier vorgelegte Arbeit lagen zur adjuvanten Chemotherapie nur zwei Remissionsraten vor. Diese waren jedoch um die 20-30 % höher als die zuvor genannten und betrugen 47-85 % [1100a, 1150]. Obwohl für die hier vorgelegte Arbeit dieselben Studien, bis auf ein Buchzitat [1149], ausgewertet wurden, kann das Zustandekommen der Remissionsraten von Powers et al. (1995) sowie Spugnini et al. (2011b) nicht nachvollzogen werden. Möglicherweise hängt dies mit einer unterschiedlichen Interpretation und Zuordnung der Daten zusammen. So wurden in der hier vorgelegten Arbeit zwei Studien [142, 745], welche Powers und Kollegen (1995) als Quelle zitierten, der alleinigen Prednison-/Prednisolon-Therapie zugeordnet. In diesen lagen die Remissionsraten ohne Zeitangabe tatsächlich bei 20 % und 29 % (Tabelle 4.7.6).

Die vergleichbaren Aussagen zu **Rezidivraten** anderer Autoren wurden immer ohne einen Zeitpunkt genannt, auf den sich die Raten beziehen. Allerdings traf dies auch auf nahezu alle Rezidivraten zu, die für die hier vorgelegte Arbeit zusammengetragen wurden (Tabelle 4.7.8).

Baker-Gabb und Kollegen (2003) fassten, unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode und Zeit, eine Rezidivrate von 29-53 % zusammen. Spugnini und Kollegen (2011b) nannten nach chirurgischer Resektion eine sehr ähnliche Rezidivrate von 22-54 %. Aufgrund der Auswertung zahlreicher weiterer Studien waren die Rezidivraten ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion in der hier vorgelegten Arbeit noch weiter gestreut als die zuvor genannten und betrugen 0-63 % [2, 38, 84, 403, 512a, 569, 706, 767, 784b, 837, 840, 941b, 942, 1057, 1058, 1074, 1077, 1229] (Tabelle 4.7.8). Zwei 1- und eine 2-jährige Rezidivrate lagen ebenfalls innerhalb dieses Bereiches (29 %, 38 % und 30 %) [784b, 941b, 942] sowie sämtliche Rezidivraten anderer Therapiemethoden [107, 152, 209, 257, 347, 403, 492, 512a, 606, 849, 853, 931b, 1103b, 1150, 1151].

Hosoya und Kollegen (2009) gaben nach inkompletter Tumorresektion und adjuvanter Strahlentherapie eine Rezidivrate von 5-20 % an. Trotz der Auswertung ähnlicher Studien fielen sämtliche Rezidivraten nach adjuvanter Strahlentherapie in der hier vorgelegten Arbeit mit 3-45 % [152, 347, 606, 853, 931b] etwas höher aus als die zuvor genannten. Dieser Unterschied könnte jedoch mit einer anderen Definition von „lokalen“ und „entfernten“ Rezidiven zusammenhängen. So fielen die Rezidivraten in der hier vorgelegte Arbeit deutlich geringer aus, wenn nur „**lokale Rezidivraten**“ genannt wurden und betrugen unabhängig von der angewandten Therapiemethode und Zeit ≤ 25 % [107, 152, 209, 318, 350, 492, 512b, 569, 570, 606, 837, 931b, 1057, 1058, 1105, 1150, 1165a, 1229] (Tabelle 4.7.9).

Poirier und Kollegen (2006b) nannten unabhängig von der angewandten Therapiemethode und Zeit eine höhere „lokale Rezidivrate“ von 6-50 %. Fulcher und Kollegen (2006) fassten ebenfalls eine höhere „lokale Rezidivrate“ nach chirurgischer Resektion von 0-50 % zusammen und sprachen davon, dass 11-38 % der Tiere „entferntere Rezidive“ oder neue Tumoren ausbildeten.

Obwohl für die hier vorgelegte Arbeit deutlich mehr Studien ausgewertet wurden, entsprachen die „lokalen“ und „entfernten Rezidivraten“ nach chirurgischer Resektion exakt der Aussage von Welle und Kollegen (2008), die eine „lokale Rezidivrate“ ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion von 5-23 % beschrieben und die Bildung neuer Tumoren mit bis zu 44 % angaben. Dargestellt vom geringsten bis zum höchsten Wert ähnelten die „entfernten Rezidivraten“ ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion mit 6-39 % [569, 570, 837, 1057, 1058, 1165a, 1229] aber auch der Aussage von Fulcher und Kollegen (2006). Die unterschiedlichen Angaben im oberen Bereich der „lokalen Rezidivraten“ sind wahrscheinlich auf verschiedene Definitionen von „lokalen Rezidiven“, „entfernten Rezidiven“ und Metastasen zurückzuführen (siehe Kapitel 4.7.1.2 Kutane Mastzelltumoren: Anmerkung). Um dieser Diskrepanz entgegen zu wirken, wäre eine Einigung auf eine einheitliche Definition der Rezidiv- und Metastasierungsraten wünschenswert, damit quantitative Daten in Zukunft noch besser verglichen werden können.

Pelt und Kollegen (1986) fassten vorwiegend aus Übersichtsarbeiten, die nicht den Auswahlkriterien der hier vorgelegten Arbeit entsprachen, eine 1-jährige **Heilungsrate** nach Strahlentherapie von 48-77 % zusammen. Dennoch lagen die zwei 1-jährigen Heilungsraten nach strahlentherapeutischer Behandlung der hier vorgelegten Arbeit mit 60 % und 68 % [9, 257] innerhalb des oben genannten Bereiches (Tabelle 4.7.11).

Welle et al (2008) sowie Thamm et al. (1999) nannten ähnliche 1- bis 2-jährige Heilungsraten nach adjuvanter Strahlentherapie von 81-95 % und 85-95 %. Aufgrund der Auswertung nahezu derselben Studien fielen die entsprechenden Heilungsraten der hier vorgelegten Arbeit mit 79-97 % [7, 347, 931b, 1180] nahezu identisch aus.

Poirier und Kollegen (2006b) fassten eine **Todesrate** von 5-56 % zusammen, ohne dabei genauer auf die Therapiemethode oder den Zeitpunkt einzugehen, zu dem die Raten erhoben wurden. Anhand der zitierten Studien sieht man, dass es sich vornehmlich um Daten nach chirurgischer Resektion und adjuvanter Strahlentherapie handelte. Die entsprechenden Todesraten ohne Zeitangabe der hier vorgelegten Arbeit betragen 9-77 % und 23-55 % [2, 38, 84, 374,

418, 512b, 569, 606, 706, 837, 840, 841b, 853, 1035, 1058, 1165a, 1165b, 1219] (Tabelle 4.7.13), wobei die meisten Todesraten $< 40\%$ betragen.

5.3.7.2 Katze

Aussagen anderer Autoren, die, wie in der hier vorgelegten Arbeit, quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen aus verschiedenen Studien in Abhängigkeit der Therapiemethode zusammenfassten, beschränken sich auf die Überlebenszeit von Katzen mit viszeralen Mastzelltumoren (siehe Kapitel 5.2.7.2 Katze: viszerale Mastzelltumoren) sowie auf Rezidiv- und Metastasierungsrate kutaner Mastzelltumoren.

Yager und Scott (1985) sowie Carpenter und Kollegen (1987) nannten für Katzen mit kutanen Mastzelltumoren **Rezidiv- und Metastasierungsraten** nach chirurgischer Resektion von 25-50 % und 22 %. Leider geben sie nicht an, aus welchen Publikationen sie ihre Aussagen zusammengefasst haben. Johnson et al. (2002) geben eine ähnliche Rezidivrate nach chirurgischer Resektion von 13-56 % an. Die entsprechenden Rezidivraten der hier vorgelegten Arbeit waren geringer und lagen bei 10-19 % [639, 799, 1244]. Wurden zusätzlich die in einer Rate zusammengefassten Rezidiv- und Metastasierungsraten berücksichtigt, stiegen sie auf 36 % [128, 525]. Dieser Unterschied von 20 % ist jedoch darauf zurückzuführen, dass der hohe Wert der Rezidivrate von Johnson und Kollegen (2002) aus einer Übersichtsarbeit [488] stammt, die nicht den Auswahlkriterien dieser Arbeit entspricht, da ansonsten dieselben Studien ausgewertet wurden. Eine Metastasierungsrate ohne Zeitangabe nach chirurgischer Resektion kutaner Mastzelltumoren war in der hier vorgelegten Arbeit mit 3 % [639] ebenfalls geringer als die zuvor genannte.

6. Zusammenfassung

1. Ziel der hier vorgelegten Arbeit war es, einen Überblick über den heutigen Wissensstand quantitativer Prognosen häufiger maligner Tumorarten von Hund, Katze, Pferd, Rind und Schwein zu geben. Die Wirksamkeit verschiedener Therapiemethoden sollte dargelegt und die Aussagekraft von Prognoseindikatoren beleuchtet werden. Dabei wurde sowohl auf tumorspezifische und tierartige Unterschiede eingegangen als auch auf neue, vielversprechende Therapiemethoden hingewiesen. Die ausgewählten Tumorarten sind: Plattenepithelkarzinome, maligne Mammatumoren, maligne Melanome, Fibrosarkome, Osteosarkome, hämatopoetische Neoplasien und Mastzelltumoren.

2. Die Literaturübersicht befasst sich mit dem Begriff der Prognose und erläutert die häufigsten quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien. Im Weiteren werden die hiesigen Tumorarten in Hinblick auf die quantitativen Prognosen der jeweiligen Tierarten beschrieben.

3. Dieser Literaturstudie liegen mehrere 10.000 Publikationen zugrunde, von denen 2613 zur näheren Ansicht selektiert wurden und 1285 zitiert werden. Zu keiner der hier beschriebenen Tumorarten wurde je eine Auswertung quantitativ prognostischer Daten dieser Größenordnung durchgeführt. Die Literaturrecherche erfolgte in erster Linie in der Online-Datenbank PubMed und wurde am 01.04.2012 beendet. Retrospektive und prospektive Studien waren vorherrschend, Daten aus Übersichtsarbeiten, Tagungsberichten, Einzelfallbeschreibungen, Kommentaren sowie Inhalte einschlägiger veterinärmedizinischer Fachbücher wurden vereinzelt berücksichtigt. Das wichtigste Auswahlkriterium der ausgewerteten Publikationen war die Untersuchung und Darstellung quantitativ prognostischer Untersuchungskriterien wie z. B. Überlebenszeit, Rezidivrate, Todesrate sowie Prognoseindikatoren. Um die quantitativ prognostischen Daten zu gruppieren, wurden sie den quantitativ prognostischen Untersuchungskriterien zugeordnet und in Abhängigkeit der angewandten Therapiemethoden in Form von Tabellen dargestellt. Zum Vergleich der jeweiligen Therapiemethoden wurde aus den zusammengehörigen quantitativ prognostischen Daten ein Gesamtmedian gebildet.

4. Da jede Studie einer anderen Versuchsanordnung unterliegt und die erhobenen Daten nicht einheitlich dargestellt werden (v.a. Zeitangabe bei Raten), ist ein Vergleich von Studien in mehrerlei Hinsicht problematisch. Um die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien zu erhöhen, wäre es wünschenswert, eine einheitliche Erhebung und Grunddarstellung der quantitativ prognostischen Daten zu etablieren. Aus diesem Grund wurde in der hier vorgelegten Arbeit auf die wichtigsten Aspekte der unterschiedlichen Darstellung aufmerksam gemacht. Des

Weiteren wurde ein Schema zur Darstellung quantitativ prognostischer Daten erarbeitet, welches auf jede Tumorart anwendbar ist und hilfreich für eine detaillierte und transparente Darstellung der Ergebnisse zukünftiger Studien sein könnte.

5. In der hier vorgelegten Arbeit werden zum ersten Mal quantitativ prognostische Daten größerer Untersuchungsgruppen von Plattenepithelkarzinomen beim Hund, malignen Melanomen bei Katze und Pferd sowie hämatopoetischen Neoplasien beim Pferd genannt. Zu den übrigen Tumor- und Tierarten liegen ebenfalls zahlreiche erstmals zusammengefasste quantitativ prognostische Daten sowie quantitativ prognostische Daten auf dem neusten Stand vor.

6. In der tierärztlichen Praxis ist die alleinige chirurgische Resektion nach Tumordiagnose, außer bei inoperablen Tumoren und malignen Lymphomen, die gängigste Therapiemethode. Allerdings nicht, weil hiernach die besten Resultate erzielt werden, sondern weil viele Patientenbesitzer vor dem ungewissen Ausgang anderer Therapiemethoden bei malignen Tumoren sowie dem zusätzlichen Zeit- und Kostenaufwand zurückschrecken, nur wenige Kliniken spezifischere Therapiemethoden anbieten und häufig keine standardisierten Therapieprotokolle vorliegen.

7. Bei der Besprechung von Tumorprognosen sollte berücksichtigt werden, dass sich eine Tumorthherapie nicht nur positiv auf den Gesundheitszustand des Patienten auswirken kann, sondern auch negativ in Form von unerwünschten Nebenwirkungen, progressivem Tumorstadium sowie geringfügigem oder ausbleibendem Therapieerfolg. Da es sich bei den Tumorpatienten meist um ältere Tiere handelt, die teilweise bereits an anderen Grunderkrankungen wie Herz- oder Niereninsuffizienz leiden, stellt sich die Frage, ob die Durchführung einer Tumorthherapie immer besser ist als ihre Unterlassung. Dies sollte am besten mit spezialisierten Tierärzten für jedes einzelne Tier und jede Tumorart gesondert geklärt werden.

8. Vor allem bei **Plattenepithelkarzinomen** eignen sich andere Therapiemethoden oft besser als die alleinige chirurgische Resektion (Orale Plattenepithelkarzinome Hund: palliative Strahlen- oder Chemotherapie, photodynamische Therapie; kutane Plattenepithelkarzinome Katze: Strahlentherapie, photodynamische Therapie; orale Plattenepithelkarzinome Katze: adjuvante Strahlentherapie, palliative Strahlentherapie in Kombination mit Hyperthermie oder Chemotherapie; kutane Plattenepithelkarzinome Rind: IL-2-Immuntherapie). Aufgrund der sehr guten Ergebnisse nach alleiniger Strahlentherapie würden sich bei Hunden mit oralen nicht-tonsillaren Plattenepithelkarzinomen Studien größerer Untersuchungsgruppen mit adjuvanter Strahlentherapie anbieten. Die Prognose von Hunden mit tonsillaren Plattenepithelkarzinomen konnte mit einer Kombination aus adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie erheblich verbessert werden. Die Prognose von

Hunden mit digitalen Plattenepithelkarzinomen fiel ähnlich gut oder noch besser aus als von Tieren mit oralen Plattenepithelkarzinomen, wenn die Amputation vor Metastasierung erfolgte. Möglicherweise besteht bei Hunden mit oralen Plattenepithelkarzinomen ein synergistischer Effekt zwischen COX-2-Hemmern und einer Chemotherapie. Eventuell trifft dies auch auf maligne Mammatumoren von Hund und Katze sowie auf maligne Melanome von Hund und Pferd zu.

9. Ein wichtiger Prognoseindikator für **maligne Mammatumoren** von Hund und Katze ist die Tumorgöße. Daher sollte die routinemäßige Palpation der Mammaleisten, vor allem bei älteren Hunden und Katzen, Standard sein. Ein wichtiger Prognoseindikator für maligne Mammatumoren der Hündin ist der histologische Tumortyp. Demnach würden sich für aussagekräftigere Ergebnisse Studien mit denselben histologischen Tumortypen anbieten. Ebenso bedeutend ist die Bildung von Rezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen. Daher empfiehlt sich vor allem bei jüngeren Hunden mit klinisch und histologisch aussichtsreicher Prognose eine uni- oder bilateraler Mastektomie. Ob eine zusätzliche Ovariohysterektomie die Prognose verbessert, ist zweifelhaft. Allerdings verbesserte sich die Prognose von Hunden mit malignen Mammatumoren II. und III. Tumorgrades signifikant mittels perioperativer Behandlung mit Desmopressin. Bei Hunden mit nicht metastasierten inflammatorischen malignen Mammatumoren kann eine Therapie mit Piroxicam versucht werden. Ist die Haut nur geringfügig involviert und liegen physiologische Gerinnungswerte vor, ist sogar eine chirurgische Resektion sinnvoll. Bei Hündinnen mit hormonabhängigen malignen Mammatumoren bewährten sich Injektionen von Goserelin. Ob sich Goserelin-Injektionen auch als adjuvante Therapiemethode eignen, ist nicht bekannt.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit bestätigen, dass die Prognose bei Katzen mit malignen Mammatumoren nach alleiniger chirurgischer Resektion und adjuvanter Chemotherapie schlechter ausfällt als beim Hund. Maligne Mammatumoren von Katern verhalten sich nach chirurgischer Resektion ähnlich wie diejenigen weiblicher Tiere.

10. Obwohl **maligne Melanome** häufig als strahlen- oder chemoresistent beschrieben wurden, konnten sich die Ergebnisse beim Hund nach palliativer Strahlen- und Chemotherapie teilweise von denjenigen nach chirurgischer Resektion absetzen. Noch besser fielen die Ergebnisse einzelner Studien nach adjuvanter Strahlen- oder (Gen-)Immuntherapie aus. Äußerst vielversprechend waren die Ergebnisse nach palliativer und adjuvanter Behandlung mit Tyrosinase-DNA-Vakzine. Dabei beeinflusste eine frühestmögliche Impfung nach Diagnosestellung die Prognose positiv. In den USA wurde Anfang 2010 ein Impfstoff (Oncept®) zur Be-

handlung kutaner maligner Melanome beim Hund zugelassen, der auf diesem Therapieverfahren beruht. Gute Ergebnisse wurden bei Hunden und Pferden mit inoperablen oder inkomplett resezierten malignen Melanomen mit intratumoraler oder intraläsionaler Cisplatin-Chemotherapie erzielt. Die Prognose bei Hunden mit okulären malignen Melanomen fällt, im Vergleich zur Prognose von Melanomen in anderen Lokalisationen, nach chirurgischer Resektion am besten oder nahezu am besten aus. Zum Nachweis des Malignitätsgrades eignet sich vor allem der mitotische Index (≥ 4). Entgegen der gängigen Lehrmeinung, dass orale Melanome praktisch immer als maligne eingestuft werden sollten, wiesen Hunde mit histologisch gut differenzierten oralen Melanomen mit Abstand die beste Prognose auf (3-4mal längere Überlebens- und krankheitsfreie Zeiten als andere orale Melanome nach chirurgischer Resektion). Dies spricht einerseits für die routinemäßige Durchführung einer Tumorbiopsie vor Therapiebeginn, andererseits für die bereits von mehreren Autoren geforderte Neugraduierung oraler Melanome.

11. Für Hunde mit inoperablen **Fibrosarkomen** oder oralen Tumoren, bei denen eine partielle oder totale Mandibulektomie oder Maxillektomie aus kosmetischen Gründen abgelehnt wurde, bewährte sich eine Strahlentherapie, deren Ergebnisse mit denjenigen nach chirurgischer Resektion vergleichbar waren. Sehr gute Ergebnisse wurden in einer Untersuchungsgruppe aus Hunden mit Fibrosarkomen unterschiedlicher Lokalisationen nach adjuvanter Strahlentherapie erzielt. Aufgrund der außergewöhnlichen Therapieresistenz Vakzinationsstellen-assoziiierter Fibrosarkome der Katze spielt zum heutigen Zeitpunkt die Prävention durch ein optimiertes Impfmanagement, die Früherkennung und eine radikale erste chirurgische Resektion mit freien Tumorrändern prognostisch die größte Rolle. Zur sicheren Abklärung freier Tumorränder bewährte sich während des chirurgischen Eingriffes der Einsatz der 3D-Histologie. Weitere Studien sollten sich mit der Optimierung einer Kombination aus palliativer oder adjuvanter Strahlen- und Chemotherapie befassen.

12. Die Gesamtmedianwerte zahlreicher quantitativ prognostischer Untersuchungskriterien von Hunden mit appendikularen **Osteosarkomen** verbesserten sich nach adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion um das 2- bis fast 5-fache. Dabei ist sogar ein prognostischer Vorteil hinsichtlich der gliedmaßenerhaltenden Therapie ersichtlich. Für Letztere eignen sich vor allem Osteosarkome der distalen Gliedmaßenbereiche an Radius, Ulna und Tibia, wenn $< 50\%$ des Knochens befallen sind und das umliegende Weichteilgewebe gar nicht oder nur geringfügig betroffen ist. Der Therapieerfolg hängt jedoch maßgeblich von den chirurgischen Fähigkeiten des Operateurs und der Compliance des Patienten-

besitzers ab. Für Osteosarkome von Humerus oder Femur könnte sich die Durchführung einer intraoperativen Strahlentherapie des tumorösen Knochens nach Liptak und Kollegen (2004a) eignen. Die Überlebens- und krankheitsfreie Zeit von Hunden mit inoperablen Osteosarkomen kann mittels palliativer Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion um etwa 3-7 Monate verlängert werden (im Gesamtmedian 1 Monat). Dabei trat bei 74-100 % der Tiere eine Verbesserung der Lebensqualität auf. Bisphosphonate führten bei 28 % der Tiere zu einer Schmerzreduktion, die im Median 231 Tage andauerte. Die mediane krankheitsfreie Zeit von Hunden mit axialen Osteosarkomen der Rippen verbesserte sich nach adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion nahezu um das 4fache. Aufgrund einer deutlich geringeren Metastasierungsrate fällt die Prognose bei Katzen mit appendikularen, axialen und extraskelletalen Osteosarkomen nach alleiniger chirurgischer Resektion besser aus als beim Hund. Die Ergebnisse nach alleiniger Amputation der Gliedmaße reichen entweder an die Gesamtmedianwerte nach adjuvanter Chemotherapie beim Hund heran oder fallen deutlich besser aus. Zudem scheinen auch feline Osteosarkome gut auf eine Chemotherapie anzusprechen.

13. Die Ergebnisse von Hunden und Katzen mit chronischer lymphatischer **Leukämie** lagen im oberen Bereich der quantitativ prognostischen Daten von Tieren mit malignen Lymphomen. Dabei sprechen Katzen besser auf eine Chemotherapie mit Chlorambucil und Prednison an als Hunde. Die Prognose bei Hunden mit **malignen Lymphomen** scheint nach Kombinationschemotherapie aus CHOP ausgereizt zu sein. Eine Erhaltungstherapie erbrachte in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keinen prognostischen Vorteil. Bessere Daten wurden in Verbindung mit L-Asparaginase erzielt. Gute Ergebnisse nach Monotherapie mit GS-9219 sprechen ebenfalls für einen kombinierten Einsatz. Um das 2- bis 3-fache verbesserten sich die Ergebnisse nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie. Am effektivsten war dabei eine CHOP-Chemotherapie im Wechsel mit einer Strahlentherapie. Möglicherweise könnte auch eine auf den histologischen Tumortyp oder Immunphänotyp abgestimmte Chemotherapie die Prognose positiv beeinflussen. Vor Chemotherapie sollte kein Prednison verabreicht werden, da hierdurch das Risiko einer Resistenzbildung steigt. Für Katzen wurde kein diesbezüglicher Zusammenhang nachgewiesen. Wird eine Chemotherapie abgelehnt, kann das Allgemeinbefinden der Hunde mit einer palliativen Prednisontherapie für etwa zwei Monate stabilisiert werden. Die quantitativ prognostischen Daten nach zweiter Chemotherapie fielen an die 100-200 Tage kürzer und an die 20% schlechter aus als nach Ersttherapie. Dennoch sprechen mehr als 50 % der Hunde bis zu drei Monate auf eine Zweittherapie an. Die meisten quantitativ prognostischen Daten bei Katzen mit malignen Lymphomen fallen nach Chemo-

therapie schlechter aus als beim Hund. Ob eine zweite Chemotherapie empfehlenswert ist, bleibt unklar. Am besten fällt die Prognose nach Kombinationschemotherapie von Katzen mit Lymphomen niedrigen Malignitätsgrades oder weniger aggressiven kleinzelligen gastrointestinalen malignen Lymphomen aus. Die Ergebnisse von Katzen mit nasalen, gastrointestinalen oder multizentrischen malignen Lymphomen fielen nach Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie wesentlich besser aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte nach alleiniger Chemotherapie. Ebenfalls sehr gute Ergebnisse wurden bei Katzen mit rezidierten oder resistenten gastrointestinalen malignen Lymphomen nach Strahlentherapie des Abdomens erzielt.

14. Die besten Resultate für Hunde mit viszeralen **Mastzelltumoren** wurden mit einer Therapie aus Imatinib und Prednison erzielt. Für die meisten Hunde mit kutanen Mastzelltumoren I. und II. Tumorgrades reicht eine chirurgische Resektion zur Heilung aus (Gesamtmedian 1- und 2-jährige DFIRs: 72 %, 70,5 %). Bei Hunden mit kutanen Mastzelltumoren II. und III. Grades fielen die medianen und durchschnittlichen Überlebens- und krankheitsfreien Zeiten nach adjuvanter Strahlentherapie, selbst nach inkompletter Tumorsektion, meist länger aus als die entsprechenden Gesamtmedianwerte nach alleiniger chirurgischer Resektion. Mehrfach wurden Überlebens- und krankheitsfreie Zeiten > 1000 Tage erzielt. Für Hunde mit kutanen Mastzelltumoren III. Grades empfiehlt sich eine palliative Kombinationschemotherapie aus Vinblastin, Vincristin, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Lomustin und/oder Prednisolon. Bei Hunden mit inkomplett resezierten kutanen Mastzelltumoren wurden vielversprechende Ergebnisse nach Elektrochemotherapie aus Cisplatin oder Bleomycin erzielt. Für Hunde mit inoperablen Mastzelltumoren der Gliedmaßen bewährte sich auch eine palliative Strahlentherapie mit Prednisolon. Ob sich die Prognose mit einer Kombination aus adjuvanter Strahlentherapie und Chemotherapie verbessern lässt, ist bis heute ungeklärt. Wird eine palliative Chemo- oder Strahlentherapie abgelehnt, könnte eine Glukokortikoid-Therapie versucht werden, die jedoch vorwiegend nur zu einer partiellen Remission führt. Positiv wirkte sich auch eine palliative Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren aus. Ein Rückfall nach den gängigsten Therapiemethoden führt zum baldigen Tod der meisten Hunde. Dies spricht für die umstrittene präoperative Tumorbiopsie. So kann der chirurgische Eingriff entsprechend dem histologischen Tumorgrad so gering wie möglich erfolgen und die aussichtsreichste adjuvante Therapiemethode eingeleitet werden. Da sich kutane Mastzelltumoren der Katze wahrscheinlich benigne verhalten, ist die alleinige chirurgische Resektion zur Heilung meist ausreichend. Bei inoperablen Tumoren bewährte sich eine palliative Strahlentherapie mittels Strontium-90.

15. Ein Vergleich der ermittelten **Gesamtmedianwerte** von Hund und Katze zeigt, dass einige Tiere trotz Rezidiv nach chirurgischer Resektion, teilweise nach adjuvanter Chemotherapie oder nach weiteren Therapiemethoden nicht gleich darauf euthanasiert werden, sondern noch einige Monate, bei einigen Tumorarten sogar bis zu einem Jahr, am Leben bleiben (Hund: maligne Mammatumoren, malignes Melanom, malignes Lymphom, Osteosarkom; Katze: Plattenepithelkarzinom, Fibrosarkom). Im Gegensatz hierzu werden Hunde mit Mastzelltumoren oder malignen Lymphomen nach Zweittherapie sowie Katzen mit malignen Mammatumoren oder malignen Lymphomen direkt nach einem Rückfall euthanasiert oder sterben kurz darauf krankheitsbedingt.

16. Über **Prognoseindikatoren** von Plattenepithelkarzinomen und malignen Melanomen ist bis heute kaum etwas bekannt. In der hier vorgelegten Arbeit spielen für Plattenepithelkarzinome der verschiedenen Tierarten vor allem Tumorlokalisierung, Tumorgröße und Art der Remission eine entscheidende prognostische Rolle; bei malignen Melanomen sind dies Tumorlokalisierung, Proliferationsindex, Bildung von Metastasen, Art der Remission und mitotischer Index. Während histologischer Tumorgrad, klinisches Tumorstadium, Tumorgröße und histologischer Tumortyp schon früher als bedeutende Prognoseindikatoren maligner Mammatumoren des Hundes genannt wurden, spielen in der hier vorgelegten Arbeit auch die Bildung von Tumornekrosen und Tumorulzerationen sowie die Bildung von Rezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen eine prognostische Rolle. Fast identische Prognoseindikatoren gelten für maligne Mammatumoren der Katze. Bedeutende Prognoseindikatoren für Fibrosarkome beim Hund sind der mitotische Index und bei der Katze die Bildung von Rezidiven und Metastasen sowie eine inkomplette Tumorresektion. Sichere Prognoseindikatoren für appendikuläre Osteosarkome beim Hund stellen in der hier vorgelegten Arbeit die Diagnose von Lymphknoten- und Fernmetastasen, inkomplette Tumorresektion, adjuvante Chemotherapie sowie ausge dehnte Tumornekroseareale dar. Überraschenderweise fielen mediane Überlebenszeit und krankheitsfreie Zeit von Hunden mit Infektionen und Konstruktionsfehlern nach gliedmaßerhaltender Therapie doppelt so lang aus wie von nichtbetroffenen Hunden. Für maligne Lymphome beim Hund erwiesen sich Art der Remission, Immunphänotyp und klinisches Substadium als prognostisch aussagekräftig. Entgegen der gängigen Lehrmeinung spielte das klinische Tumorstadium keine prognostische Rolle. Ändern könnte sich dies durch Anwendung eines einheitlichen Klassifizierungsschemas. Ein neuer vielversprechender Prognoseindikator ist die minimale Resterkrankung, deren Anstieg auf eine bevorstehende Rezidivierung hinweist. Für maligne Lymphome der Katze erwies sich nur die Art der Remission als prognostisch relevant. Da FeLV-negative maligne Lymphome inzwischen vorherrschend sind, hat der

FeLV-Status seine Bedeutung als Prognoseindikator in den letzten 15 Jahren nahezu verloren. Eindeutige Prognoseindikatoren für Mastzelltumoren beim Hund sind Lymphknoten- und Fernmetastasen zu Therapiebeginn, Art der Remission und histologischer Tumorgrad. Letzterer kann sogar als gesicherter Prognosefaktor bezeichnet werden. Um die Prognose von Hunden mit Mastzelltumoren II. Grades eindeutiger vorherzusagen, könnte sich eine Kombination aus histologischem Tumorgrad und weiteren Prognoseindikatoren wie mitotischem Index, AgNOR- und Ki-67-Wert oder c-Kit-Mutationen eignen. Eventuell ist auch die Umstellung von einem dreistufigen auf ein zweistufiges Klassifizierungsschema für eine sichere Prognosestellung sinnvoll. Entgegen der gängigen Lehrmeinung spielten Anzahl der Tumoren, Tumorlokalisierung und inkomplette Tumorsektion in der Mehrzahl der ausgewerteten Studien keine negativ prognostische Rolle. Dies spricht für die Forderung, die Einteilung multipler Mastzelltumoren ins III. klinische Tumorstadium neu zu überdenken. Des Weiteren zeigt es den Nachholbedarf an Studien auf, in denen die Prognose gezielt für Hunde mit Mastzelltumoren bestimmter Lokalisationen untersucht wird und verdeutlicht die Problematik, neoplastische von natürlichen Mastzellen abzugrenzen. Mehrere Studienergebnisse belegen, dass ein lateraler Sicherheitsabstand von 2 cm und ein tiefer Rand inklusive der nächsten Faszie bei den meisten Mastzelltumoren I. und II. Grades für eine totale Tumorsektion ausreicht. Dies spricht für eine präoperative Tumorbiopsie, um den chirurgischen Eingriff entsprechend dem histologischen Tumorgrad so gering wie möglich zu halten und die beste adjuvante Therapiemethode einleiten zu können. Wie schon zuvor beschrieben, kommt dem mitotischen Index bei Mastzelltumoren der Katze auch in der hier vorgelegten Arbeit die größte prognostische Bedeutung zu.

17. Der Vergleich quantitativ prognostischer Aussagen anderer Autoren mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit bewährte sich nur eingeschränkt. In zahlreichen Fällen weichen die Aussagen erheblich voneinander ab. Besonders betroffen sind Vakzinationsstellenassoziierte Fibrosarkome der Katze. Aufgrund unterschiedlicher Definitionen von Rezidiv- und Metastasierungsraten kaniner Mastzelltumoren ist ein Vergleich nahezu unmöglich. Eine rasche Einigung wäre wünschenswert. Innerhalb der letzten 20-30 Jahre verbesserten sich Metastasierungs-, Überlebens- und Todesrate von Hunden mit malignen Mammatumoren nach chirurgischer Resektion deutlich (MR ohne Zeitangabe: 83 %; 2-jährige SR: < 50 %; TR ohne Zeitangabe: 46 %; 2-jährige TR: 65-80 % versus Gesamtmedian 1- und 2-jährige MRs: 13,5 % und 51,5 %; Gesamtmedian 2-jährige SRs: 52,5 %; Gesamtmedian 1- und 2-jährige TRs: 35 % und 44,5 %). Dagegen konnten die Rezidivraten von Pferden mit okulären und periokulären Plattenepithelkarzinomen sowie die Metastasierungsraten ohne Zeitangabe bei Hunden mit ma-

lignen Melanomen trotz adjuvanter Strahlen-, Chemo- oder Kryotherapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion nicht gesenkt werden. Auch Überlebenszeit und totale Remission von Katzen mit malignen Lymphomen konnten in den letzten zehn Jahren mittels Kombinationschemotherapie nicht verbessert werden. Die Aussagen anderer Autoren über appendikulare Osteosarkome beim Hund sowie die Ergebnisse in der hier vorgelegten Arbeit stammen vor allem aus jüngeren klinischen Studien der letzten zehn Jahre und sind sehr ähnlich. Eine Art Therapie-Obergrenze scheint für die mediane Überlebenszeit nach chirurgischer Resektion bei 175 Tagen zu liegen, für die mediane krankheitsfreie Zeit nach adjuvanter Kombinationschemotherapie bei 470 Tagen und für die mediane krankheitsfreie Zeit nach Amputation und Cisplatin-Chemotherapie bei 230 Tagen. Aus allen bis heute zusammengefassten Daten geht hervor, dass die Rezidivraten von Hunden mit appendikularen Osteosarkomen unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode und Zeit $\leq 50\%$ betragen. Entsprechende Metastasierungsraten von Pferden mit okulären, periokulären oder genitalen Plattenepithelkarzinomen betragen $< 20\%$ und von Katzen mit Vakzinationsstellen-assoziierten Fibrosarkomen $< 25\%$. Die Metastasierungsraten ohne Zeitangabe bei Katzen mit Osteosarkomen betragen nach chirurgischer Resektion nur 5-10%, von Hunden mit appendikularen Osteosarkomen $> 50\%$ und die 1-jährigen Überlebensraten liegen bei $\leq 21\%$. Die Remissionsraten und totalen Remissionen von Hunden mit malignen Lymphomen betragen nach Kombinationschemotherapie $> 50\%$.

6.1 Summary

1. The purpose of this study was to give an overview on the current state of knowledge concerning quantitative prognosis of frequent malignant tumor types of dog, cat, horse, cattle and pig. The efficacy of different treatment options should be demonstrated and the significance of prognostic indicators illuminated. Moreover, tumor-specific and species-specific differences were considered as well as pointing out new promising treatment options. The selected tumor types are: squamous cell carcinoma, malignant mammary gland tumor, malignant melanoma, fibrosarcoma, osteosarcoma, hematopoietic neoplasms and mast cell tumor.

2. The literature review covers the concept of the prognosis and explains the most frequent quantitative prognostic criteria. Subsequently, the selected tumor types with regard to the quantitative prognosis of the respective species are described.

3. This literature study is based on several 10.000 publications of which 2613 were selected on closer consideration and 1285 are finally cited. There has never been carried out an evaluation of quantitative prognostic data in this order of magnitude with regards to the tumor types described here. The literature research was carried out primarily in the online database PubMed and was completed on the 01. April 2012. Retrospective and prospective studies were prevalent. Data from review articles, conference proceedings, case descriptions, comments and content of relevant veterinary literature were occasionally considered. The most important criterion of evaluated publications was the creation and presentation of quantitative prognostic criteria such as survival time, recurrence rate, death rate and prognostic indicators. For grouping the quantitative prognostic data, it was assigned to quantitative prognostic criteria and arranged in tables, depending on the therapy methods applied. To compare the respective therapies, an overall median value was formed from the related quantitative prognostic data.

4. Since each study is subjected to a different experimental arrangement, and the data collected is not uniformly shown (especially the time frame in which the rates were determined), a comparison of studies in several aspects is problematic. To increase the comparability of the various studies, it is desirable to establish a standardized method of collecting and presenting quantitative prognostic data. For this reason the study has drawn its attention on the most important aspects of the different presentation. Furthermore, a pattern for representing quantitative prognostic data was developed. This pattern is applicable to any type of tumor and might be helpful for a detailed and transparent presentation of the results of future studies.

5. This study is the first to describe quantitative prognostic data of larger examination groups of squamous cell carcinoma in dogs, malignant melanoma in cats and horses as well as hematoepoietic neoplasm in horses. As regards the remaining tumor types and animal species there is many quantitative prognostic data mentioned for the first time and several quantitative prognostic data on the current state of knowledge is available.

6. In veterinary practice the most common treatment after tumor diagnosis, except for inoperable tumors and malignant lymphoma, is surgical resection. However, not because it achieves the best results, but because many patient owners fear the uncertain outcome of therapy methods in malignant tumors, as well as the additional investion of time and money. Furthermore only a few clinics offer more specific therapies and there are often no standardized treatment protocols available.

7. Discussing tumor prognosis it should be considered that a tumor therapy can not only affect the health status of the patient positively, but also negatively in the form of undesirable side effects, progressive tumor growth as well as slight or absent therapeutic success. Since most of the tumor patients are older animals, partially already suffering from other underlying diseases such as heart or renal insufficiency, the question arises whether the implementation of tumor therapy is always better than its omission. This should be clarified with specialized veterinarians for each individual animal and each tumor type separately.

8. Especially for **squamous cell carcinoma** other therapy methods are often better than the sole surgical resection (oral squamous cell carcinoma dog: palliative radiation therapy or chemotherapy, photodynamic therapy; cutaneous squamous cell carcinoma cat: radiation therapy, photodynamic therapy; oral squamous cell carcinoma cat: adjuvant radiation therapy, palliative radiation therapy combined with hyperthermia or chemotherapy; cutaneous squamous cell carcinoma cattle: IL-2-immunotherapy). Due to very good results of sole radiation therapy, studies of larger study groups of dogs treated with adjuvant radiation therapy would be interesting for dogs with oral non-tonsillar squamous cell carcinoma. The prognosis of dogs with tonsillar squamous cell carcinoma was significantly improved with a combination of adjuvant radiation and chemotherapy. The prognosis of dogs with digital squamous cell carcinoma was similar or even better than those of animals with oral squamous cell carcinoma, if the amputation was carried out before metastatic spread. There is possibly a synergistic effect between COX-2 inhibitors and chemotherapy with regards to dogs with oral squamous

cell carcinoma. Perhaps this applies to malignant mammary gland tumors of dogs and cats as well as to malignant melanoma of dogs and horses as well.

9. Tumor size is an important prognostic indicator for **malignant mammary gland tumors** of dogs and cats. Thus, the routine palpation of both mammary chains, should be standard of care, especially with older dogs and cats. An important prognostic indicator of malignant mammary gland tumors of the bitch is the histological tumor type. Hence, studies with the same histological tumor types would suit for more meaningful results. Tumor recurrence, lymph node metastasis and distant metastases are also important prognostic indicators. Therefore, especially in younger dogs with clinically and histologically more promising prognosis, uni- or bilateral mastectomy is recommended. It is doubtful if an additional ovariohysterectomy improves the prognosis. However the prognosis for dogs with malignant mammary gland tumors of grade II and III improved significantly by perioperative treatment with desmopressin. Regarding dogs with inflammatory malignant mammary gland tumors without metastatic spread, a therapy with piroxicam can be attempted. If the skin is involved only slightly and physiological coagulation values are given, even a surgical resection. With regards to bitches with hormone-dependent malignant mammary gland tumors injections of goserelin have proven its worth. It is not known, whether goserelin injections are also suited as an adjuvant treatment option. The results of this study confirm worse prognosis for cats with malignant mammary gland tumors after surgical resection and adjuvant chemotherapy than for dogs. After surgical resection malignant mammary gland tumors of male cats behave similar to those of female cats.

10. Although **malignant melanoma** were often described being resistant to radiation- or chemotherapy, regarding dogs the results after palliative radiation- and chemotherapy differed partially positively from those after surgical resection. Even better were the results of some individual studies after adjuvant radiation therapy or (gene-) immunotherapy. The results after palliative and adjuvant treatment with tyrosinase DNA vaccine were extremely promising. If vaccination had been carried out as soon as possible after diagnosis prognosis were positively influenced. At the beginning of 2010 the United States approved a vaccine (Oncept ®) for the treatment of dogs with cutaneous malignant melanoma, which is based on this therapy method. Good results were obtained regarding dogs and horses with inoperable or incomplete resected malignant melanoma according to intratumoral or intralesional cisplatin chemotherapy. The prognosis of dogs with ocular malignant melanoma after surgical resection is the best or nearly the best, compared to the prognosis of dogs with malignant melanoma of other loca-

tions. For grading particularly the mitotic index (≥ 4) is suitable. Contrary to the common doctrine that oral melanomas have to be nearly always classified as highly malignant, dogs with histologically well-differentiated oral malignant melanomas had by far the best prognosis (3-4 times longer survival times and disease-free intervals than dogs with other oral melanomas after surgical resection). On the one hand this speaks for the routine use of tumor biopsy before initiation of therapy, on the other hand for the need of a new grading system for oral malignant melanomas, as already demanded by several authors.

11. Regarding dogs with inoperable **fibrosarcoma** or oral tumors, where a partial or total mandibulectomie or maxillectomie was declined for cosmetic reasons, radiation therapy has proven its worth, whose results were comparable to those following surgical resection. Very good results were obtained in a study group of dogs with fibrosarcoma of different sites after adjuvant radiation therapy. Due to the unusual therapy resistance of vaccine-associated fibrosarcoma of the cat, currently prevention through optimized vaccination management, early diagnosis and radical initial surgical resection with free margins play the most important prognostic role. 3D histopathology has proven its worth for sure determining of free tumor margins during surgery. Further studies should concern themselves with optimization of a combination of palliative or adjuvant radiation- and chemotherapy.

12. The overall median values of numerous quantitative prognostic criteria of dogs with appendicular **osteosarcoma** did enhance after adjuvant chemotherapy compared to sole surgical resection by twice- to almost five times. This approach even shows a prognostic advantage regarding limb-sparing surgery. The latter is suitable especially for osteosarcoma of the distal extremity in radius, ulna and tibia, if $< 50\%$ of the bone is infested and the surrounding soft tissue is not affected at all or only slightly. Therapeutically success however largely depends on the surgical abilities of the surgeon and on the compliance of the patient's owner. Intraoperative radiation therapy of the tumorous bone invented by Liptak et al. (2004a) could provide an appropriate treatment option for osteosarcoma of the humerus or femur. Survival time and disease free interval of dogs with inoperable osteosarcoma can be extended by palliative radiation therapy to approximately 3-7 months (overall median value: 1 month) in comparison to sole surgical resection. This improved the quality of life of 74-100 % of the animals. Regarding 28 % of the treated animals administration of bisphosphonates led to a reduction in pain, which a median duration interval of 231 days. The median disease-free interval of dogs with axial osteosarcoma of the rib was improved after adjuvant chemotherapy compared to sole surgical resection almost four times. Due to a significantly lower metastatic rate,

the prognosis of cats with appendicular, extraskeletal and axial osteosarcoma after surgical resection is better than in the dog. The results after sole limb-amputation regarding cats either comes close to the overall median value after adjuvant chemotherapy of dogs or were significantly better. Moreover, feline osteosarcoma also seems to respond well to chemotherapy.

13. The results of dogs and cats with chronic lymphocytic **leukemia** were in the upper range of quantitative prognostic data of animals with malignant lymphomas. Whereas cats did respond better to chemotherapy with chlorambucil and prednisolone as dogs. It seems the prognosis of dogs with **malignant lymphoma** reached its limit after combination chemotherapy of CHOP. Maintenance therapy did not yield any prognostic advantage in the majority of the evaluated studies. Better results were obtained in combination with L-asparaginase. Since monotherapy with GS-9219 leads to good results, this might suggest its usage in combination chemotherapy with CHOP. After a combination of chemo- and radiation therapy the results improved twice to three times. CHOP chemotherapy in alternation with radiation therapy has been most effective. Perhaps, also chemotherapy tailored to the histological tumor type or immune phenotype could positively influence the prognosis. Prednisone should not be given before chemotherapy, because this increases the risk of resistance. Regarding cats, no such correlation has been described. If chemotherapy is declined, the general condition of dogs can be stabilized with a palliative therapy of prednisone for about two months. The quantitative prognostic data after a second chemotherapy were about 100-200 days shorter and about 20 % worse than after initial therapy. However, more than 50 % of the dogs did respond to a second treatment up to three months. Most of the quantitative prognostic data regarding cats with malignant lymphoma following chemotherapy is worse than the results for dogs. It remains unclear whether a second chemotherapy is recommendable or not. The best prognosis can be obtained regarding cats with low grade malignant lymphoma or less aggressive small cell gastrointestinal malignant lymphomas after combination chemotherapy. The results regarding cats with nasal, gastrointestinal or multicentric malignant lymphoma were much better after a combination of chemo- and radiation therapy than corresponding overall median values after sole chemotherapy. Very good results were also obtained regarding cats with relapsed or resistant gastrointestinal malignant lymphoma after radiation therapy of the abdomen.

14. The best results for dogs with visceral **mast cell tumors** were achieved by treating them with imatinib and prednisone. For most of the dogs with cutaneous mast cell tumors of grade I and II a complete surgical resection is sufficient for cure (overall median value of 1- and 2-year DFIRs: 72 %, 70,5 %). Regarding dogs with cutaneous mast cell tumors of grade II and

III median and average survival times and disease-free intervals after adjuvant radiation therapy were usually longer, even after incomplete tumor resection, than corresponding overall median values after sole surgical resection. Often survival times and disease-free intervals > 1000 days were achieved. Regarding dogs with cutaneous mast cell tumors of grade III palliative combination chemotherapy of vinblastine, vincristine, cyclophosphamide, chlorambucil, lomustine and/or prednisolone is recommended. Regarding dogs with incomplete resected cutaneous mast cell tumors promising results were achieved after electrochemotherapy with cisplatin or bleomycin. Regarding dogs with inoperable mast cell tumors of the limbs, a palliative radiation therapy with prednisolone has proved its worth as well. Whether a combination of adjuvant radiation- and chemotherapy can improve the prognosis, is unclear at the current time. If palliative chemo- or radiation therapy is declined, a glucocorticoid therapy might be tried, which however, often only leads to a partial remission. Positive results were reached after palliative treatment with tyrosine kinase inhibitors as well. A relapse after the most common treatment options leads to a rapid death of most dogs. This speaks for the controversial preoperative tumor biopsy. So the surgical tumor resection according to the histological tumor grade can be carried out as little as possible and the most efficient adjuvant therapy could be initiated. Since cutaneous mast cell tumors of the cat behave probably rather benign, surgical resection alone is often sufficient for cure. For inoperable tumors palliative radiation therapy using strontium-90 has proved its worth.

15. A comparison of the determined **overall median values** of dogs and cats shows, that some animals, despite recurrence after surgical resection, partially also after adjuvant chemotherapy or after other treatment options, are not be euthanized immediately, but stay alive for several more months, with some types of tumor even up to a year (dog: malignant mammary gland tumor, malignant melanoma, malignant lymphoma, osteosarcoma; cat: squamous cell carcinoma, fibrosarcoma). In contrast, dogs with mast cell tumors or malignant lymphoma after second treatment and cats with malignant mammary tumors or malignant lymphomas will be directly euthanized after relapse or die shortly afterwards due to disease.

16. There is little knowledge of **prognostic indicators** concerning squamous cell carcinoma and malignant melanoma. Regarding this study tumor localization, tumor size and type of remission in particular play an important prognostic role concerning squamous cell carcinoma of different species; regarding malignant melanoma these are tumor localization, proliferation index, development of metastases, type of remission and mitotic index. Whilst histological tumor grade, clinical tumor stage, tumor size and histological tumor type were mentioned

earlier being important prognostic indicators for malignant mammary gland tumors of the dog, concerning this study in addition tumor necrosis and tumor ulceration, as well as tumor recurrence, development of distant metastases and lymph node metastases play a prognostic role. Almost identical prognostic indicators apply to malignant mammary tumors of the cat. Important prognostic indicators for fibrosarcoma regarding dogs are mitotic index and in cats relapse and development of metastases, as well as an incomplete tumor resection. Diagnosis of lymph node and distant metastases, incomplete tumor resection, adjuvant chemotherapy as well as widespread tumor necrosis are reliable prognostic indicators for this study concerning appendicular osteosarcoma regarding dogs. Surprisingly, median survival time and disease-free interval for dogs with infection and construction failure after limb-sparing surgery were twice as long as of non-affected dogs. Regarding malignant lymphoma in dogs type of remission, immune phenotype and clinical substage proved prognostic relevance. In contrast to the common doctrine, clinical tumor stage did not play a prognostic role. However this could change by applying a uniform classification scheme. A new promising prognostic indicator is the minimal residual disease, whose increase indicates an imminent relapse. Regarding malignant lymphomas of the cat, only the type of remission showed prognostic relevance. Since FeLV-negative malignant lymphomas are predominant by now, FeLV-status has lost almost his importance as a prognostic indicator, which it has been for the last 15 years. Proven prognostic indicators for mast cell tumors concerning dogs are lymph node- and distant metastases to initiation of therapy, type of remission and histological tumor grade. The latter can even be described as prognostic factor. To predict the prognosis of dogs with mast cell tumors of grade II more obviously, a combination of histological tumor grade and further prognostic indicators such as mitotic index, AgNOR and Ki-67 score or c-Kit mutations could be suitable. Perhaps for predicting definite prognosis changing from a three-tier to a two-tier classification scheme makes sense. In contrast to the common doctrine, multiple tumors, tumor localization and incomplete tumor resection did not play a negative prognostic role in the majority of the evaluated studies. Hence this might suggest not classifying multiple mast cell tumors as stage three. Furthermore, it shows backlog of studies specifically examining the prognosis for dogs with mast cell tumors of certain localizations and clarifying the difficulty to differentiate neoplastic mast cells from natural mast cells. Several study's results demonstrate that a lateral margin of 2 cm and a deep margin of one fascial plane are sufficient to obtain a complete tumor resection in most of the mast cell tumors of grade I and II. Hence preoperative tumor biopsy might be a promising approach to keep surgical tumor resection as little as possible in respect to histological tumor grade and to be able to initiate the most efficient adjuvant treat-

ment option. As previously described, the mitotic index plays the most important prognostic role in mast cell tumors of the cat, as well for this study.

17. Comparing quantitative prognostic statements of other authors with the results of this study did only show limited benefit. In many cases the statements differ significantly, especially regarding vaccine associated fibrosarcoma of cats. Due to different definitions of recurrence and metastatic rates of canine mast cell tumors a comparison is almost impossible. A rapid agreement would be desirable. Within the last 20-30 years metastatic, survival and death rate of dogs with malignant mammary gland tumors improved significantly after surgical resection (MR without time reference: 83 %; 2-year SR: < 50 %; TR without time reference: 46 %; 2-year TR: 65-80 % versus overall median value of 1- and 2-year MRs: 13,5 % and 51,5 %; overall median value of 2-year SRs: 52,5 %; overall median value of 1- and 2-year TRs: 35 % and 44,5 %). However, recurrence rates of horses with ocular and periocular squamous cell carcinoma, as well as metastatic rates without time reference regarding dogs with malignant melanoma could not be reduced despite adjuvant radiation, chemo- or cryotherapy compared to sole surgical resection. Survival time and total remission of cats with malignant lymphoma could not be improved by combination chemotherapy within the last ten years as well. The statements of other authors about appendicular osteosarcoma regarding dogs as well as the results of this study are mainly from recent clinical trials over the past decade and are very similar. A sort of therapy upper limit seems to be reached for the median survival time after surgical resection by 175 days, for the median disease-free interval after adjuvant combination chemotherapy by 470 days and for the median disease-free interval after amputation and cisplatin chemotherapy by 230 days. All data summarized until now state that recurrence rates of dogs with appendicular osteosarcoma are $\leq 50\%$, regardless of the respective treatment option and time. Corresponding metastatic rates of horses with ocular, periocular or genital squamous cell carcinoma are $< 20\%$ and cats with vaccine-associated fibrosarcoma are $< 25\%$. The metastatic rates without time reference in cats with osteosarcoma after surgical resection are only 5-10 %, of dogs with appendicular osteosarcoma $> 50\%$ and the 1-year survival rates are $\leq 21\%$. The remission rates and total remissions of dogs with malignant lymphoma after chemotherapy combination are $> 50\%$.

7. Literaturverzeichnis

1. AAS, M.; MOE, L.; GAMLEM, H.; SKRETTING, A.; OTTESEN, N.; BRULAND, OS.: Internal radio-nuclide therapy of primary osteosarcoma in dogs, using ¹⁵³Sm-ethylene-diamino-tetramethylene-phosphonate (EDTMP). *Clin Cancer Res.* 5, Suppl. (1999), S. 3148-3152
2. 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.* 215 (1999), S. 1629-1634
3. ABBO, AH.; LUCROY, MD.: Assessment of anemia as an independent predictor of response to chemotherapy and survival in dogs with lymphoma: 96 cases (1993-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 231 (2007), S. 1836-1842
4. ADAMS, WM.; WITHROW, SJ.; WALSHAW, R.; TURRELL, JM.; EVANS, SM.; WALKER, MA.; KURZMAN, ID.: Radiotherapy of malignant nasal tumors in 67 dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 191 (1987), S. 311-315
5. AHERN, TE.; BIRD, RC.; BIRD, AE.; WOLFE, LG.: Expression of the oncogene c-erbB-2 in canine mammary cancers and tumor-derived cell lines. *Am J Vet Res.* 57 (1996), S. 693-696
6. AL-DISSI, AN.; HAINES, DM.; SINGH, B.; KIDNEY, BA.: Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor in canine cutaneous fibrosarcomas. *J Comp Pathol.* 141 (2009), S. 229-236
7. AL-SARRAF, 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.* 10 (1996), S. 376-378
8. ALEXANDER, AN.; HUELSMEYER, MK.; MITZEY, A.; DUBIELZIG, RR.; KURZMAN, ID.; MAC- EWEN, EG.; VAIL, DM.: Development of an allogeneic whole-cell tumor vaccine expressing xenogeneic gp100 and its implementation in a phase II clinical trial in canine patients with malignant melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 55 (2006), S. 433-442
9. ALLAN, GS.; GILLETTE, EL.: Response of canine mast cell tumors to radiation. *J Natl Cancer Inst.* 63 (1979), S. 691-694
10. ALLAN, R.; HALSEY, TR.; THOMPSON, KG.: Splenic mast cell tumour and mastocytæmia in a cat: case study and literature review. *N Z Vet J.* 48 (2000), S. 117-121
11. ALLARD, AW.: Splenic mastocytosis. *Feline Pract.* 9 (1979), S. 21-22
12. ALROY, J.; LEAV, I.; DELELLIS, RA.; WEINSTEIN, RS.: Distinctive intestinal mast cell neoplasms of domestic cats. *Lab Invest.* 33 (1975), S. 159-167
13. ALTMAYER, P.; HOLZMANN, H.; STÖHR, L.; KOCH, HJ.: The relationship between a-MSH level and coat color in white Camargue horses. *J Invest Dermatol.* 82 (1984), S. 199-201
14. ALVAREZ, FJ.; KISSEBERTH, WC.; GALLANT, SL.; COUTO, CG.: Dexamethasone, melphalan, actinomycin D, cytosine arabinoside (DMAC) protocol for dogs with relapsed lymphoma. *J Vet Intern Med.* 20 (2006), S. 1178-1183
15. AMORIM, FV.; SOUZA, HJ.; FERREIRA, AM.; FONSECA, AB.: Clinical, cytological and histopathological evaluation of mammary masses in cats from Rio de Janeiro, Brazil. *J Feline Med Surg.* 8 (2006), S. 379-388

16. AMORIM, I.; LOPES, CC.; FAUSTINO, AM.; PEREIRA, PD.: Immunohistochemical expression of caveolin-1 in normal and neoplastic canine mammary tissue. *J Comp Pathol.* 143 (2010), S. 39-44
17. ANDERSON, DE.: Effects of pigment on bovine ocular squamous carcinoma. *Ann N Y Acad Sci.* 100 (1963), S. 436-446
18. ANDERSON, DE.: Cancer eye in cattle. *Mod Vet Pract.* 51 (1970), S. 43-47
19. ANDERSON, DE.; SKINNER, PE.: Studies on bovine ocular squamous cell carcinoma ("cancer eye"). XI Effects of sunlight. *J Anim Sci.* 20 (1961), S. 474-477
20. ANDERSON, WA.; DAVIS, CL.; MONLUX, AW.: A survey of tumors occurring in cattle, sheep, and swine. *Am J Vet Res.* 17 (1956), S. 646-677
21. ANDERSON, WA.; DAVIS CL.; MONLUX, AW.: The diagnosis of squamous cell carcinoma of the eye (cancer eye) in cattle. *Am J Vet Res.* 18 (1957), S. 5-34
22. ANONYMUS: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer.* 49 (1982), S. 2112-2135
23. ANONYMUS: Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force guidelines. Diagnosis and treatment of suspected sarcomas. *J Am Vet Med Assoc.* 214 (1999), S. 1745
24. ANSON, MA.; BENFIELD, DA.; MCADARAGH, JP.: Bovine herpesvirus-5 (DN599) antigens in cells derived from bovine ocular squamous cell carcinoma. *Can J Comp Med.* 46 (1982), S. 334-337
25. ANTOGNONI, MT.; SPATERNA, A.; LEPRI, E.; FRUGANTI, A.; LAUS, F.: Characteristic clinical, haematological and histopathological findings in feline mastocytoma. *Vet Res Commun.* 27, Suppl. 1 (2003), S. 727-730
26. APPELBAUM, FR.; SALE, GE.; STORB, R.; CHARRIER, K.; DEEG, HJ.; GRAHAM, T.; WULFF, JC.: Phenotyping of canine lymphoma with monoclonal antibodies directed at cell surface antigens: classification, morphology, clinical presentation and response to chemotherapy. *Hematol Oncol.* 2 (1984), S. 151-168
27. APPELBAUM, FR.; DEEG, HJ.; STORB, R.; SELF, S.; GRAHAM, TC.; SALE, GE.; WEIDEN, PL.: Marrow transplant studies in dogs with malignant lymphoma. *Transplantation.* 39 (1985), S. 499-504
28. APPELBAUM, FR.; DEEG, HJ.; STORB, R.; GRAHAM, TC.; CHARRIER, K.; BENSINGER, W.: Cure of malignant lymphoma in dogs with peripheral blood stem cell transplantation. *Transplantation.* 42 (1986), S. 19-22
29. ARONSOHN, MG.; CARPENTER, JL.: Distal extremity melanocytic nevi and malignant melanomas in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 26 (1990), S. 605-612
30. ATWATER, SW.; POWERS, BE.; STRAW, RC.; WITHROW, SJ.: Squamous cell carcinoma of the pinna and nasal planum. Fifty-four cats (1980-1991). *Proc Ann Conf Vet Cancer Soc.* 11 (1991), S. 35-36
31. AXIAK, SM.; CARRERAS, JK.; HAHN, KA.; ENDICOTT, MM.; PARSHLEY, DE.; KING, GK.: Hematologic changes associated with half-body irradiation in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 20 (2006), S. 1398-1401

32. 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.* 29 (1992), S. 386-390
33. BACON, NJ.; EHRHART, NP.; DERNELL, WS.; LAFFERTY, M.; WITHROW, SJ.: Use of alternating administration of carboplatin and doxorubicin in dogs with microscopic metastases after amputation for appendicular osteosarcoma: 50 cases (1999-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 232 (2008), S. 1504-1510
34. BAER, KE.; PATNAIK, AK.; GILBERTSON, SR.; HURVITZ, AI.: Cutaneous plasmacytomas in dogs: a morphologic and immunohistochemical study. *Vet Pathol.* 26 (1989), S. 216-221
35. BAEZ, JL.; MICHEL, KE.; SORENMO, K.; SHOFER, FS.: A prospective investigation of the prevalence and prognostic significance of weight loss and changes in body condition in feline cancer patients. *J Feline Med Surg.* 9 (2007), S. 411-417
36. BAILEY, D.; ERB, H.; WILLIAMS, L.; RUSLANDER, D.; HAUCK, M.: Carboplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of appendicular osteosarcoma in the dog. *J Vet Intern Med.* 17 (2003), S. 199-205
37. BAINES, SJ.; LEWIS, S.; WHITE, RA.: Primary thoracic wall tumours of mesenchymal origin in dogs: a retrospective study of 46 cases. *Vet Rec.* 150 (2002), S. 335-339
38. 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.* 81 (2003), S. 732-738
39. BANERJI, N.; KANJILAL, S.: Somatic alterations of the p53 tumor suppressor gene in vaccine-associated feline sarcoma. *Am J Vet Res.* 67 (2006), S. 1766-1772
40. BANKS, WC.; ENGLAND, RB.: Radioactive gold in the treatment of ocular squamous cell carcinoma of cattle. *J Am Vet Med Assoc.* 163 (1973), S. 745-748
41. BANNINK, EO.; SAUERBREY, ML.; MULLINS, MN.; HAUPTMAN, JG.; OBRADOVICH, JE.: Actinomycin D as rescue therapy in dogs with relapsed or resistant lymphoma: 49 cases (1999-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 233 (2008), S. 446-451
42. BARBER, LG.; SØRENMO, KU.; CRONIN, KL.; SHOFER, FS.: Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 36 (2000), S. 416-421
43. BARKER, IA.; VAN DREUMEL, AA.; PALMER, N.: The alimentary system. In: JUBB, KV.; KENNEDY, PC. und PALMER, N.: *Pathology of Domestic Animals.* 4. Aufl. San Diego: Academic Press, 1993, S. 1-317
44. BARNARD, SM.; ZUBER, RM.; MOORE, AS.: Samarium Sm 153 lexidronam for the palliative treatment of dogs with primary bone tumors: 35 cases (1999-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 230 (2007), S. 1877-1881
45. BARTHEZ, PY.; MARKS, SL.; WOO, J.; FELDMAN, EC.; MATTEUCCI, M.: Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *J Vet Intern Med.* 11 (1997), S. 272-278
46. BASKIN, CR.; COUTO, CG.; WITTUM, TE.: Factors influencing first remission and survival in 145 dogs with lymphoma: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc.* 36 (2000), S. 404-409
47. BASTIANELLO, SS.: A survey on neoplasia in domestic species over a 40-year period from 1935 to 1974 in the Republic of South Africa. I. Tumours occurring in cattle. *Onderstepoort J Vet Res.* 49 (1982), S. 195-204

- 48a. BATEMAN, KE.; CATTON, PA.; PENNOCK, PW.; KRUTH, SA.: 0-7-21 radiation therapy for the palliation of advanced cancer in dogs. *J Vet Intern Med.* 8 (1994), S. 394-399
- 48b. BATEMAN, KE.; CATTON, PA.; PENNOCK, PW.; KRUTH, SA.: 0-7-21 radiation therapy for the treatment of canine oral melanoma. *J Vet Intern Med.* 8 (1994), S. 267-272
49. BEARD, WL.; WILKIE, DA.: Partial orbital rim resection, mesh skin expansion, and second intention healing combined with enucleation or exenteration for extensive periocular tumors in horses. *Vet Ophthalmol.* 5 (2002), S. 23-28
50. BEAVER, LM.; STROTTNER, G.; KLEIN, MK.: Response rate after administration of a single dose of doxorubicin in dogs with B-cell or T-cell lymphoma: 41 cases (2006-2008). *J Am Vet Med Assoc.* 237 (2010), S. 1052-1055
51. BECH-NIELSEN, S.; BRODEY, RS.; FIDLER, IJ.; ABT, DA.; REIF, JS.: The effect of BCG on in vitro immune reactivity and clinical course in dogs treated surgically for osteosarcoma. *Eur J Cancer.* 13 (1977), S. 33-41
52. BECK, ER.: Lasers in veterinary oncology. In: BONAGURA, JD.: Current Veterinary Therapy XI. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1992, S. 414-418
53. BELL, R.; COTTER, S.; LILLQUIST, A.; SALLAN, S.; MCCAFFREY, R.: Characterization of glucocorticoid receptors in animal lymphoblastic disease: correlation with response to single-agent glucocorticoid treatment. *Blood.* 63 (1984), S. 380-383
54. BELLHORN, RW.; HENKIND, P.: Intra-ocular malignant melanoma in domestic cats. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 89 (1970), S. 321-333
55. BENSIGNOR, E.; DELISLE, F.; DEVAUCHELLE, P.: A retrospective study of 84 cases of mast cell tumours in dogs. In: KWOCHKA, KW.; WILLEMSE, T. und VON TSCHARNER, G.: Advances in Veterinary Dermatology. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann, 1996, S. 560-561
56. BERG, J.: Canine osteosarcoma: amputation and chemotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 26 (1996), S. 111-121
57. BERG, J.; WEINSTEIN, MJ.; SCHELLING, SH.; RAND, WM.: Treatment of dogs with osteosarcoma by administration of cisplatin after amputation or limb-sparing surgery: 22 cases (1987-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 200 (1992), S. 2005-2008
- 58a. BERG, J.; WEINSTEIN, MJ.; SPRINGFIELD, DS.; RAND, WM.: Response of osteosarcoma in the dog to surgery and chemotherapy with doxorubicin. *J Am Vet Med Assoc.* 206 (1995), S. 1555-1560
- 58b. BERG, J.; WEINSTEIN, MJ.; SPRINGFIELD, DS.; RAND, WM.: Results of surgery and doxorubicin chemotherapy in dogs with osteosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 206 (1995), S. 1555-1560
59. BERG, J.; GEBHARDT, MC.; RAND, WM.: Effect of timing of postoperative chemotherapy on survival of dogs with osteosarcoma. *Cancer.* 79 (1997), S. 1343-1350
60. BERGIN, IL.; SMEDLEY, RC.; ESPLIN, DG.; SPANGLER, WL.; KIUPEL, M.: Prognostic evaluation of Ki67 threshold value in canine oral melanoma. *Vet Pathol.* 48 (2011), S. 41-53
61. BERGKVIST, GT.; ARGYLE, DJ.; MORRISON, L.; MACINTYRE, N.; HAYES, A.; YOOL, DA.: Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and Ki67 in feline oral squamous cell carcinomas (FOSCC). *Vet Comp Oncol.* 9 (2011), S. 106-117
62. BERGMAN, PJ.: Canine oral melanoma. *Clin Tech Small Anim Pract.* 22 (2007), S. 55-60

63. BERGMAN, PJ.; MACEWEN, EG.; KURZMAN, ID.; HENRY, CJ.; HAMMER, AS.; KNAPP, DW.; HALE, A.; KRUTH, SA.; KLEIN, MK.; KLAUSNER, J.; NORRIS, AM.; MCCAW, D.; STRAW, RC.; WITHROW, SJ.: Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991 to 1993). *J Vet Intern Med.* 10 (1996), S. 76-81
64. BERGMAN, PJ.; MCKNIGHT, J.; NOVOSAD, A.; CHARNEY, S.; FARRELLY, J.; CRAFT, D.; WULDERK, M.; JEFFERS, Y.; SADELAIN, M.; HOHENHAUS, AE.; SEGAL, N.; GREGOR, P.; ENGELHORN, M.; RIVIERE, I.; HOUGHTON, AN.; WOLCHOK, JD.: Long-term survival of dogs with advanced malignant melanoma after DNA vaccination with xenogeneic human tyrosinase: a phase I trial. *Clin Cancer Res.* 9 (2003), S. 1284-1290
65. BERGMAN, PJ.; CAMPS-PALAU, MA.; MCKNIGHT, JA.; LEIBMAN, NF.; CRAFT, DM.; LEUNG, C.; LIAO, J.; RIVIERE, I.; SADELAIN, M.; HOHENHAUS, AE.; GREGOR, P.; HOUGHTON, AN.; PERALES, MA.; WOLCHOK, JD.: Development of a xenogeneic DNA vaccine program for canine malignant melanoma at the Animal Medical Center. *Vaccine.* 24 (2006), S. 4582-4585
66. BERGMANN, M.; SAUTER-LOUIS, C.; HIRSCHBERGER, J.: Dog's quality and prospects of life during chemotherapy for canine lymphoma. An owner survey. *Tierärztl Prax. (K.)* 39 (2011), S. 229-236
67. BERKELHAMMER, J.; ENSIGN, BM.; HOOK, RR. Jr.; HECKER, CJ.; SMITH, GD.; OXENHANDLER, RW.: Growth and spontaneous regression of swine melanoma: relationship of in vitro leukocyte reactivity. *J Natl Cancer Inst.* 68 (1982), S. 461-468
68. BERTONE, AL.: Neoplasms of the bovine gastrointestinal tract. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 6 (1990), S. 515-524
69. BEXFIELD, NH.; STELL, AJ.; GEAR, RN.; DOBSON, JM.: Photodynamic therapy of superficial nasal planum squamous cell carcinomas in cats: 55 cases. *J Vet Intern Med.* 22 (2008), S. 1385-1389
70. BIENZLE, D.; VERNAU, W.: The diagnostic assessment of canine lymphoma: implications for treatment. *Clin Lab Med.* 31 (2011), S. 21-39
71. BIER, J.; KLEINSCHUSTER, SJ.; CORBETT, R.: Radical surgery of bovine ocular squamous cell carcinoma (Cancer eye): A new procedure. *Vet Sci Commun.* 3 (1979), S. 221-230
72. BILLER, BJ.; GUTH, A.; BURTON, JH.; DOW, SW.: Decreased Ratio of CD8+ T Cells to Regulatory T Cells Associated with Decreased Survival in Dogs with Osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 24 (2010), S. 1118-1123
73. BITETTO, WV.; PATNAIK, AK.; SCHRADER, SC.; MOONEY, SC.: Osteosarcoma in cats: 22 cases (1974-1984). *J Am Vet Med Assoc.* 190 (1987), S. 91-93
74. BLACKWELL, RL.; ANDERSON, DE.; KNOX, JH.: Age incidence and heritability of cancer eye in hereford cattle. *J Anim Sci.* 15 (1956), S. 943-951
75. BLACKWOOD, L.; DOBSON, JM.: Radiotherapy of oral malignant melanomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 209 (1996), S. 98-102
76. BLACKWOOD, L.; SULLIVAN, M.; LAWSON, H.: Radiographic abnormalities in canine multicentric lymphoma: a review of 84 cases. *J Small Anim Pract.* 38 (1997), S. 62-69
77. BLODI, FC.; RAMSEY, FK.: Ocular tumors in domestic animals. *Am J Ophthalmol.* 64, Suppl. (1967), S. 627-633
78. BLOOM, HJ.; RICHARDSON, WW.: Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer.* 11 (1957), S. 359-377

79. BOLON, B.; CALDERWOOD MAYS, MB.; HALL, BJ.: Characteristics of canine melanomas and comparison of histology and DNA ploidy to their biologic behavior. *Vet Pathol.* 27 (1990), S. 96-102
80. BOOK, AP.; FIDEL, J.; WILLS, T.; BRYAN, J.; SELTON, R.; MATTOON, J.: Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors. *Vet Radiol Ultrasound.* 52 (2011), S. 548-554
81. BORIA, PA.; MURRY, DJ.; BENNETT, PF.; GLICKMAN, NW.; SNYDER, PW.; MERKEL, BL.; SCHLITTLER, DL.; MUTSAERS, AJ.; THOMAS, RM.; KNAPP, DW.: Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 224 (2004), S. 388-394
82. BORREGO, JF.; CARTAGENA, JC.; ENGEL, J.: Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002-2007)*. *Vet Comp Oncol.* 7 (2009), S. 213-221
83. BOSCH, G.; KLEIN, WR.: Superficial keratectomy and cryosurgery as therapy for limbal neoplasms in 13 horses. *Vet Ophthalmol.* 8 (2005), S. 241-246
84. BOSTOCK, DE.: The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. *J Small Anim Pract.* 14 (1973), S. 27-41
85. BOSTOCK, DE.: The prognosis following the surgical excision of canine mammary neoplasms. *Eur J Cancer.* 11 (1975), S. 389-396
86. BOSTOCK, DE.: Neoplasia of the skin and mammary glands in dogs and cats. In: KIRK, RW.: Current Veterinary Therapy VI: Small Animal Practice. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1977, S. 493-505
87. BOSTOCK, DE.: Prognosis after surgical excision of canine melanomas. *Vet Pathol.* 16 (1979), S. 32-40
- 88a. BOSTOCK, DE.: Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *Br Vet J.* 142 (1986), S. 1-19
- 88b. BOSTOCK, DE.: Canine and feline mammary neoplasms. *Br Vet J.* 142 (1986), S. 506-515
89. BOSTOCK, DE.; DYE, MT.: Prognosis after surgical excision of fibrosarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 175 (1979), S. 727-728
90. BOSTOCK, DE.; DYE, MT.: Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas. *Vet Pathol.* 17 (1980), S. 581-588
91. BOSTOCK, DE.; GORMAN, NT.: Intravenous BCG therapy of mammary carcinoma in bitches after surgical excision of the primary tumour. *Eur J Cancer.* 14 (1978), S. 879-883
92. 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.* 59 (1989), S. 915-918
93. BOSTOCK, DE.; MORIARTY, J.; CROCKER, J.: Correlation between histologic diagnosis mean nucleolar organizer region count and prognosis in canine mammary tumors. *Vet Pathol.* 29 (1992), S. 381-385
94. BOSTON, SE.; EHRHART, NP.; DERNELL, WS.; LAFFERTY, M.; WITHROW, SJ.: Evaluation of survival time in dogs with stage III osteosarcoma that undergo treatment: 90 cases (1985-2004). *J Am Vet Med Assoc.* 228 (2006), S. 1905-1908

95. BOSTON, SE.; BARRY, M.; O'SULLIVAN, ML.: Transtumoral plating as a novel method for palliative limb spare and thromboembolism in a dog with a distal radial primary bone tumor. *Can Vet J.* 52 (2011), S. 650-655
96. BOULTON, CH.: Equine nasal cavity and paranasal sinus disease: A review of 85 cases. *J Equine Vet Sci.* 5 (1985), S. 268-275
97. BOYCE, KL.; KITCHELL, BE.: Treatment of canine lymphoma with COPLA/LVP. *J Am Anim Hosp Assoc.* 36 (2000), S. 395-403
98. BRADLEY, RL.; MACEWEN, EG.; LOAR, AS.: Mandibular resection for removal of oral tumors in 30 dogs and 6 cats. *J Am Vet Med Assoc.* 184 (1984), S. 460-463
99. BRADLEY, RL.; SPONENBERG, DP.; MARTIN, RA.: Oral neoplasia in 15 dogs and four cats. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 1 (1986), S. 33-42
100. BRANDLY, PJ.; MIKAGI, G.: Types of tumors found by federal meat inspectors in an eight-year survey. *Ann N Y Acad Sci.* 108 (1963), S. 872-879
101. BREARLEY, MJ.: Vaccine-associated feline sarcoma - an emerging problem. *J Feline Med Surg.* 1 (1999), S. 5-6
- 102a. BREGAZZI, VS.; LARUE, SM.; POWERS, BE.; FETTMAN, MJ.; OGILVIE, GK.; WITHROW, SJ.: Response of feline oral squamous cell carcinoma to palliative radiation therapy. *Vet Radiol Ultrasound.* 42 (2001), S. 77-79
- 102b. BREGAZZI, VS.; LARUE, SM.; MCNIEL, E.; MACY, DW.; DERNELL, WS.; POWERS, BE.; WITHROW, SJ.: Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 218 (2001), S. 547-550
103. BRENN, SH.; COUTO, SS.; CRAFT, DM.; LEUNG, C.; BERGMAN, PJ.: Evaluation of P-glycoprotein expression in feline lymphoma and correlation with clinical outcome. *Vet Comp Oncol.* 6 (2008), S. 201-211
104. BRENNER, J.; VAN-HAAM, M.; SAVIR, D.; TRAININ, Z.: The implication of BLV infection in the productivity, reproductive capacity and survival rate of a dairy cow. *Vet Immunol Immunopathol.* 22 (1989), S. 299-305
105. BREUNINGER, H.: Histologic control of excised tissue edges in the operative treatment of basal-cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol.* 10 (1984), S. 724-728
106. BREWER, WG. Jr.; TURREL, JM.: Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of fibrosarcomas in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* 181 (1982), S. 146-150
107. BROCKS, BA.; NEYENS, IJ.; TESKE, E.; KIRPENSTEIJN, J.: Hypotonic water as adjuvant therapy for incompletely resected canine mast cell tumors: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Vet Surg.* 37 (2008), S. 472-478
108. BRODERS, A.: Squamous cell epithelium of the skin. *Ann Surg.* 75 (1928), S. 141-149
109. BRODEY, RS.: A clinical and pathological study of 130 neoplasms of the mouth and pharynx in the dog. *Am J Vet Res.* 21 (1960), S. 787-812
110. BRODEY, RS.: Alimentary tract neoplasms in the cat: a clinicopathologic survey of 46 cases. *Zahnärztl Prax.* 17 (1966), S. 74-80
- 111a. BRODEY, RS.: The biological behaviour of canine oral and pharyngeal neoplasms. *J Small Anim Pract.* 11 (1970), S. 45-53
- 111b. BRODEY, RS.: Canine and feline neoplasia. *Adv Vet Sci Comp Med.* 14 (1970), S. 309-354

112. BRODEY, RS.: The use of naturally occurring cancer in domestic animals for research into human cancer: general considerations and a review of canine skeletal osteosarcoma. *Yale J Biol Med.* 52 (1979), S. 345-361
113. BRODEY, RS.: A clinical and pathological study of I30 neoplasms of the mouth and pharynx in the dog. *Am J Vet Res.* 21 (1980), S. 787-812
114. BRODEY, RS.; ABT, DA.: Results of surgical treatment in 65 dogs with osteosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 168 (1976), S. 1032-1035
115. BRODEY, RS.; RISER, WH.: Canine osteosarcoma. A clinicopathologic study of 194 cases. *Clin Orthop Relat Res.* 62 (1969), S. 54-64
116. BRODEY, RS.; MCGRATH, JT.; REYNOLDS, H.: A clinical and radiological study of canine bone neoplasms. Part I. *J Am Vet Med Assoc.* 134 (1959), S. 53-71
117. BRODEY, RS.; MISDORP, W.; RISER, WH.; VAN DER HEUL, RO.: Canine skeletal chondrosarcoma: a clinicopathologic study of 35 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 165 (1974), S. 68-78
118. BRODEY, RS.; GOLDSCHMIDT, MH.; ROSZEL, JR.: Canine mammary gland neoplasms. *J Am Anim Hosp Assoc.* 19 (1983), S. 61-90
119. BRODSKY, EM.; MAUDLIN, GN.; LACHOWICZ, JL.; POST, GS.: Asparaginase and MOPP treatment of dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 23 (2009), S. 578-584
120. BROOKS, MB.; MATUS, RE.; LEIFER, CE.; PATNAIK, AK.: Use of splenectomy in the management of lymphoma in dogs: 16 cases (1976-1985). *J Am Vet Med Assoc.* 191 (1987), S. 1008-1010
121. BROOKS, MB.; MATUS, RE.; LEIFER, CE.; ALFIERI, AA.; PATNAIK, AK.: Chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in the treatment of tonsillar squamous cell carcinoma in the dog. *J Vet Intern Med.* 2 (1988), S. 206-211
122. BROWN, NO.; PATNAIK, AK.; MOONEY, S.; HAYES, A.; HARVEY, HJ.; MACEWEN, EG.: Soft tissue sarcomas in the cat. *J Am Vet Med Assoc.* 173 (1978), S. 744-749
123. BROWN, PJ.; HOARE, CM.; ROCHLITZ, I.: Multiple squamous cell carcinoma of the digits in two cats. *J Small Anim Pract.* 26 (1985), S. 323-328
124. BRUNELLE, M.; SARTIN, EA.; WOLFE, LG.; SIROIS, J.; DORÉ, M.: Cyclooxygenase-2 expression in normal and neoplastic canine mammary cell lines. *Vet Pathol.* 43 (2006), S. 656-666
125. BRUNETTI, B.; SARLI, G.; PREZIOSI, R.; LEPROTTI, S.; BENAZZI, C.: E-cadherin expression in canine mammary carcinomas with regional lymph node metastases. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 50 (2003), S. 496-500
126. BRUNETTI, B.; SARLI, G.; PREZIOSI, R.; MONARI, I.; BENAZZI, C.: E-cadherin and beta-catenin reduction influence invasion but not proliferation and survival in canine malignant mammary tumors. *Vet Pathol.* 42 (2005), S. 781-787
127. BUCHHOLZ, J.; WERGIN, M.; WALT, H.; GRÄFE, S.; BLEY, CR.; KASER-HOTZ, B.: Photodynamic therapy of feline cutaneous squamous cell carcinoma using a newly developed liposomal photosensitizer: preliminary results concerning drug safety and efficacy. *J Vet Intern Med.* 21 (2007), S. 770-775
128. BUERGER, RG.; SCOTT, DW.: Cutaneous mast cell neoplasia in cats: 14 cases (1975-1985). *J Am Vet Med Assoc.* 190 (1987), S. 1440-1444
129. BUHLES, WC.; THEILEN, GH.: Preliminary evaluation of bleomycin in feline and canine squamous cell carcinoma. *Am J Vet Res.* 34 (1973), S. 289-291

130. BUNDZA, A.; DUKES, TW.: Cutaneous and systemic porcine mastocytosis. *Vet Pathol.* 19 (1982), S. 453-455
131. BURACCO, P.; MARTANO, M.; MORELLO, E.; RATTO, A.: Vaccine-associated-like fibrosarcoma at the site of a deep nonabsorbable suture in a cat. *Vet J.* 163 (2002), S. 105-107
132. BURNY, A.; CLEUTER, Y.; KETTMANN, R.; MAMMERICKX, M.; MARBAIX, G.; PORTETELLE, D.; VAN DEN BROEKE, A.; WILLEMS, L.; THOMAS, R.: Bovine leukaemia: facts and hypotheses derived from the study of an infectious cancer. *Vet Microbiol.* 17 (1988), S. 197-218
133. BUSCH, U.; RUDOLPH, R.: Mammary carcinoma of the female dog: clinical relevance of the immunohistochemical demonstration of micrometastases in the regional lymph nodes. *Tierärztl Prax.* 23 (1995), S. 280-286
134. BUSSANICH, NM.; DOLMAN, PJ.; ROOTMAN, J.; DOLMAN, CL.: Canine uveal melanomas: series and literature review. *J Am Anim Hosp Assoc.* 23 (1987), S. 415-422
135. 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 and perineal mast cell tumors treated surgically with or without adjunctive treatment: 68 cases (1994-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 225 (2004), S. 401-408
136. CALLANAN, JJ.; JONES, BA.; IRVINE, J.; WILLETT, BJ.; MCCANDLISH, IA.; JARRETT, O.: Histologic classification and immunophenotype of lymphosarcomas in cats with naturally and experimentally acquired feline immunodeficiency virus infections. *Vet Pathol.* 33 (1996), S. 264-272
137. CALVERT, CA.; LEIFER, CE.: Doxorubicin for treatment of canine lymphosarcoma after development of resistance to combination chemotherapy. *J Am Vet Med Assoc.* 179 (1981), S. 1011-1012
138. CAMPBELL, MW.; HESS, PR.; WILLIAMS, LE.: Chronic lymphocytic leukaemia in the cat: 18 cases (2000-2010). *Vet Comp Oncol.* 11 (2013), S. 256-264
139. CAMPO, MS.; O'NEIL, BW.; BARRON, RJ.; JARRETT, WF.: Experimental reproduction of the papilloma-carcinoma complex of the alimentary canal in cattle. *Carcinogenesis.* 15 (1994), S. 1597-1601
140. CAMPS-PALAU, MA.; LEIBMANN, NF.; ELMSLIE, R.; LANA, SE.; MCKNIGHT, JA.; RISBON, R.; BERGMAN, PJ.: Treatment of canine mast cell tumours with vinblastine, cyclophosphamide and prednisone: 35 cases (1997-2004). *Vet Comp Oncol.* 5 (2007), S. 156-167
141. CANAPP, SO. Jr.; MANN, FA.; HENRY, CJ.; LATTIMER, JC.: The use of a latissimus dorsi muscle flap for scapular reconstruction in a cat following fibrosarcoma excision. *J Am Anim Hosp Assoc.* 37 (2001), S. 283-289
142. CANGUL, IT.; WIJNEN, M.; VAN GARDEREN, E.; VAN DEN INGH, TS.: Clinico-pathological aspects of canine cutaneous and mucocutaneous plasmacytomas. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 49 (2002), S. 307-312
143. CARDOSO, SV.; CALIARI, MV.; DE AGUIAR, MC.; CASSALI, GD.: Immunohistochemical staining of metallothionein in canine mammary tumors: better survival with higher expression. *Oncol Rep.* 12 (2004), S. 1317-1321
144. CARLISLE, CH.; GOULD, S.: Response of squamous cell carcinoma of the nose of the cat to treatment with x-rays. *Vet Radiol Ultrasound.* 23 (1982), S. 186-192

145. CARPENTER, JL.; ANDREWS, LA.; HOLZWORTH, J.: Tumors and tumor-like lesions. In: HOLZWORTH, J.: Diseases of the Cat: Medicine and Surgery. Bd. 1. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1987, S. 406-596
146. CARRERAS, JK.; GOLDSCHMIDT, M.; LAMB, M.; MCLEAR, RC.; DROBATZ, KJ.; SØRENMO, KU.: Feline epitheliotropic intestinal malignant lymphoma: 10 cases (1997-2000). *J Vet Intern Med.* 17 (2003), S. 326-331
147. CARTER, RF.; HARRIS, CK.; WITHROW, SJ.; VALLI, VEO.; SUSANECK, SJ.: Chemotherapy of canine lymphoma with histopathological correlation: Doxorubicin alone compared to COP as first treatment regimen. *J Am Anim Hosp Assoc.* 23 (1987), S. 587-596
148. CARVALHO, MI.; PIRES, I.; PRADA, J.; QUEIROGA, FL.: T-lymphocytic infiltrate in canine mammary tumours: clinic and prognostic implications. *In Vivo.* 25 (2011), S. 963-969
149. CARWARDINE PC, Ingham A.: Metronidazole and melanoma. *Vet Rec.* 102 (04.02.1978), S. 110-111
- 150a. CASTAGNARO, M.; CASALONE, C.; RU, G.; NERVI, GC.; BOZZETTA, E.; CARAMELLI, M.: Argrophilic nucleolar organiser regions (AgNORs) count as indicator of post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *Res Vet Sci.* 64 (1998), S. 97-100
- 150b. CASTAGNARO, M.; CASALONE, C.; BOZZETTA, E.; DE MARIA, R.; BIOLATTI, B.; CARAMELLI, M.: Tumour grading and the one-year post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *J Comp Pathol.* 119 (1998), S. 263-275
- 150c. CASTAGNARO, M.; DE MARIA, R.; BOZZETTA, E.; RU, G.; CASALONE, C.; BIOLATTI, B.; CARAMELLI, M.: Ki-67 index as indicator of the post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *Res Vet Sci.* 65 (1998), S. 223-226
151. CHABNER, B.: Clinical strategies for cancer treatment: the role of drugs. In: COLLINS, J.: Cancer Chemotherapy Principles and Practice. 3. Aufl. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1990, S. 1-15
152. CHAFFIN, K.; THRALL, DE.: Results of radiation therapy in 19 dogs with cutaneous mast cell tumor and regional lymph node metastasis. *Vet Radiol Ultrasound.* 43 (2002), S. 392-395
153. CHANG, CJ.; LAI, YL.; WONG, CJ.: Photodynamic therapy for facial squamous cell carcinoma in cats using Photofrin. *Changcheng Yi Xue Za Zhi.* 21 (1998), S. 13-19
154. CHANG, SC.; CHANG, CC.; CHANG, TJ.; WONG, ML.: Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 227 (2005), S. 1625-1629
155. CHANG, CC.; TSAI, MH.; LIAO, JW.; CHAN, JP.; WONG, ML.; CHANG, SC.: Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. *J Am Vet Med Assoc.* 235 (2009), S. 391-396
156. CHÉNIER, S.; DORÉ, M.: Oral malignant melanoma with osteoid formation in a dog. *Vet Pathol.* 36 (1999), S. 74-76
157. CHOU, CY.; HSU, KF.; WANG, ST.; HUANG, SC.; TZENG, CC.; HUANG, KE.: Accuracy of three-dimensional ultrasonography in volume estimation of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 66 (1997), S. 89-93
158. CHRETIN, JD.; RASSNICK, KM.; SHAW, NA.; HAHN, KA.; OGILVIE, GK.; KRISTAL, O.; NORTHRUP, NC.; MOORE, AS.: Prophylactic trimethoprim-sulfadiazine during chemotherapy in dogs with lymphoma and osteosarcoma: a double-blind, placebo-controlled study. *J Vet Intern Med.* 21 (2007), S. 141-148

- 159a. CHU, PY.; HSU, NC.; LIAO, AT.; SHIH, NY.; HOU, MF.; LIU, CH.: Overexpression of β -enolase correlates with poor survival in canine mammary carcinoma. *BMC Vet Res.* 7 (2011), S. 62-67
- 159b. CHU, PY.; HSU, NC.; LIAO, AT.; YEH, KT.; HOU, MF.; LIU, CH.: Elevated Kruppel-like factor 4 transcription factor in canine mammary carcinoma. *BMC Vet Res.* 7 (2011), S. 58-63
- 160a. CHUN, R.; GARRETT, LD.; VAIL, DM.: Evaluation of a high-dose chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 14 (2000), S. 120-124
- 160b. CHUN, R.; KURZMAN, ID.; COUTO, CG.; KLAUSNER, J.; HENRY, C.; MACEWEN, EG.: Cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma: a pilot study. *J Vet Intern Med.* 14 (2000), S. 495-498
161. CHUN, R.; GARRETT, LD.; HENRY, C.; WALL, M.; SMITH, A.; AZENE, NM.: Toxicity and Efficacy of Cisplatin and Doxorubicin Combination Chemotherapy for the Treatment of Canine Osteosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 41 (2005), S. 382-387
162. CIEKOT, PA.; POWERS, BE.; WITHROW, SJ.; STRAW, RC.; OGILVIE, GK.; LARUE, SM.: Histologically low-grade, yet biologically high-grade, fibrosarcomas of the mandible and maxilla in dogs: 25 cases (1982-1991). *J Am Vet Med Assoc.* 204 (1994), S. 610-615
163. CLARKE, RE.: Cryosurgical treatment of feline cutaneous squamous cell carcinoma. *Aust Vet Pract.* 21 (1991), S. 148-153
164. CLEAVER, JE.; KAINER, RA.; ZELLE, MR.: Ocular squamous cell carcinoma (cancer eye) in Hereford cattle: radiation repair processes and a comparison of cultured cells with xeroderma pigmentosum in man. *Am J Vet Res.* 33 (1979), S. 1131-1136
165. CLODE, AB.; MILLER, C.; MCMULLEN, RJ. Jr.; GILGER, BC.: A retrospective comparison of surgical removal and subsequent CO(2) laser ablation versus topical administration of mitomycin C as therapy for equine corneolimbic squamous cell carcinoma. *Vet Ophthalmol.* 15 (2011), S. 254-262
166. COCKERELL, GL.; KRAKOWKA, S.; HOOVER, EA.; OLSEN, RG.; YOHAN, DS.: Characterization of feline T- and B-lymphocytes and identification of an experimental induced T-cell neoplasm in the cat. *J Natl Cancer Inst.* 57 (1976), S. 907-913
167. COHEN, D.; REIF, JS.; BRODEY, RS., Keiser, H.: Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. *Cancer Res.* 34 (1974), S. 2859-2868
168. COHEN, M.; WRIGHT, JC.; BRAWNER, WR.; SMITH, AN.; HENDERSON, R.; BEHREND, EN.: Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 219 (2001), S. 1582-1589
169. COINDRE, JM.; NGUYEN, BB.; BONICHON, F.; DE MASCAREL, I.; TROJANI, M.: Histopathologic grading in spindle cell soft tissue sarcomas. *Cancer.* 61 (1988), S. 2305-2309
170. COMAZZI, S.; GELAIN, ME.; MARTINI, V.; RIONDATO, F.; MINISCALCO, B.; MARCONATO, L.; STEFANELLO, D.; MORTARINO, M.: Immunophenotype predicts survival time in dogs with chronic lymphocytic leukemia. *J Vet Intern Med.* 25 (2011), S. 100-106
171. CONFER, AW.; LANGLOSS, JM.; CASHELL, IG.: Long-term survival of two cats with mastocytosis. *J Am Vet Med Assoc.* 172 (1978), S. 160-161
172. CONROY, JD.: Canine skin tumors. *J Am Anim Hosp Assoc.* 19 (1983), S. 91-114

173. COOK, AK.; WRIGHT, ZM.; SUCHODOLSKI, JS.; BROWN, MR.; STEINER, JM.: Prevalence and prognostic impact of hypcobalaminemia in dogs with lymphoma. *J Am Vet Med Assoc.* 235 (2009), S. 1437-1441
174. COOLEY, DM.; WATERS, DJ.: Skeletal neoplasms of small dogs: a retrospective study and literature review. *J Am Anim Hosp Assoc.* 33 (1997), S. 11-23
175. COOMBER, BL.; DENTON, J.; SYLVESTRE, A.; KRUTH, S.: Blood vessel density in canine osteosarcoma. *Can J Vet Res.* 62 (1998), S. 199-204
176. COOPER, M.; TSAI, X.; BENNETT, P.: Combination CCNU and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumours: 57 cases. *Vet Comp Oncol.* 7 (2009), S. 196-206
177. CORDY, DR.: Nervous system and eye. In: MOULTON, JE.: *Tumours in Domestic Animals.* Berkeley and Los Angeles, CA: University of California Press, 1990, S. 654-660
178. CORREA, SS.; MAULDIN, GN.; MAULDIN, GE.; PATNAIK, AK.: Efficacy of cobalt-60 radiation therapy for the treatment of nasal cavity nonkeratinizing squamous cell carcinoma in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 39 (2003), S. 86-89
179. COTCHIN, E.: Further observations on neoplasms in dogs, with particular reference to site of origin and malignancy. *Brit Vet J.* 110 (1954), S. 218-230
180. COTCHIN, E.: Melanotic tumours of dogs. *J Comp Pathol.* 65 (1955), S. 115-129
181. COTCHIN, E.: Mammary neoplasms of the bitch. *J Comp Pathol.* 68 (1958), S. 1-22
182. COTCHIN, E.: Tumors of farm animals. A survey of tumors examined at the Royal Veterinary College, London, during 1950-1960. *Vet Rec.* 72 (1960), S. 816-822
183. COTCHIN, E.: A general survey of tumours in the horse. *Equine Vet J.* 9 (1977), S. 16-21
184. COTCHIN, E.; BAKER-SMITH, J.: Correspondence: Tumours in horses encountered in an abattoir survey. *Vet Rec.* 97 (1975), S. 339
185. COTTER, SM.: Oral pharyngeal neoplasms in the cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 17 (1981), S. 917-920
- 186a. COTTER, SM.: Treatment of lymphoma and leukemia with cyclophosphamide, vincristine and prednisone: II. Treatment of cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 19 (1983), S. 166-172
- 186b. COTTER, SM.: Treatment of lymphoma and leukemia with cyclophosphamide, vincristine and prednisone: I. Treatment of dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 19 (1983), S. 159-165
187. COTTER, SM.; PARKER, LM.: High-dose methotrexate and leucovorin rescue in dogs with osteogenic sarcoma. *Am J Vet Res.* 39 (1978), S. 1943-1945
188. COURT, EA.; WATSON, AD.; PEASTON, AE.: Retrospective study of 60 cases of feline lymphosarcoma. *Aust Vet J.* 75 (1997), S. 424-427
189. COUTO, CG.: Advances in the treatment of the cat with lymphoma in practice. *J Feline Med Surg.* 2 (2000), S. 95-100
190. COUTO, CG.; HAMMER, AS.: Oncology. In: SHERDING, RG.: *The cat: diseases and clinical management.* 2. Aufl. New York, NY: Churchill and Livingstone, 1994, S. 755-818
191. COUTO, CG.; MACY, DW.: Review of treatment options for vaccine-associated feline sarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 213 (1998), S. 1426-1427
192. COUTO, SS.; GRIFFEY, SM.; DUARTE, PC.; MADEWELL, BR.: Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. *Vet Pathol.* 39 (2002), S. 33-41
193. COWGILL, E.; NEEL, J.: Pleural fluid from a dog with marked eosinophilia. *Vet Clin Pathol.* 32 (2003), S. 147-149

194. COX, NR.; BRAWNER, WR.; POWERS, RD.; WRIGHT, JC.: Tumors of the nose and paranasal sinuses in cats: 32 cases with comparison to a national database (1977 through 1987). *J Am Anim Hosp Assoc.* 27 (1991), S. 339-347
195. COYNE, MJ.; REEVES, NC.; ROSEN, DK.: Estimated prevalence of injection-site sarcomas in cats during 1992. *J Am Vet Med Assoc.* 210 (1997), S. 249-251
196. CRONIN, KL.; PAGE, RL.; THRALL, DE.: Radiation and surgery for treatment of feline fibrosarcomas. *Proc Ann Conf Vet Cancer Soc.* 22 (1994), S. 2
197. CRONIN, K.; PAGE, RL.; SPODNICK, G.; DODGE, R.; HARDIE, EN.; PRICE, GS.; RUSLANDER, D.; THRALL, DE.: Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 39 (1998), S. 51-56
198. CROW, SE.: Lymphosarcoma (malignant lymphoma) in the dog: diagnosis and treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 4 (1982), S. 283-292
199. CROW, SE.; THEILEN, GH.; BENJAMININI, E.; TORTEN, M.; HENNESS, AM.; BUHLES, WC.: Chemoimmunotherapy for canine lymphosarcoma. *Cancer.* 40 (1977), S. 2102-2108
200. CUNHA, SC.; CARVALHO, LA.; CANARY, PC.; REISNER, M.; CORGOZINHO, KB.; SOUZA, HJ.; FERREIRA, AM.: Radiation therapy for feline cutaneous squamous cell carcinoma using a hypofractionated protocol. *J Feline Med Surg.* 12 (2010), S. 306-313
201. DA, Y.; SHANKS, RD.; STEWART, JA.; LEWIN, HA.: Milk and fat yields decline in bovine leukemia virus-infected Holstein cattle with persistent lymphocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90 (1993), S. 6538-6541
202. DALY, MK.; SABA, CF.; CROCHIK, SS.; HOWERTH, EW.; KOSAREK, CE.; CORNELL, KK.; ROBERTS, RE.; NORTHRUP, NC.: Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. *J Feline Med Surg.* 10 (2008), S. 202-205
203. D'ANGELO, A.; BERTUGLIA, A.; CAPUCCHIO, MT.; RIONDATO, F.; ZANATTA, R.; GANDINI, G.: Central vestibular syndrome due to a squamous cell carcinoma in a horse. *Vet Rec.* 161 (2007), S. 314-316
- 204a. DANK, G.; LUCROY, MD.; GRIFFEY, SM.; GANDOUR-EDWARDS, R.; MADEWELL, BR.: bcl-2 and MIB-1 labeling indexes in cats with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 16 (2002), S. 720-725
- 204b. DANK, G.; CHIEN, MB.; LONDON, CA.: Activating mutations in the catalytic or juxtamembrane domain of c-kit in splenic mast cell tumors of cats. *Am J Vet Res.* 63 (2002), S. 1129-1133
205. DANK, G.; RASSNICK, KM.; KRISTAL, O.; RODRIGUEZ, CO.; CLIFFORD, CA.; WARD, R.; MALLETT, CL.; GIEGER, T.; SEGEV, G.: Clinical characteristics, treatment, and outcome of dogs with presumed primary hepatic lymphoma: 18 cases (1992-2008). *J Am Vet Med Assoc.* 239 (2011), S. 966-971
206. DARCEL, C.: Lymphoid leukosis viruses, their recognition as 'persistent' viruses and comparisons with certain other retroviruses of veterinary importance. *Vet Res Commun.* 20 (1996), S. 83-108
207. DATERS, AT.; MAULDIN, GE.; MAULDIN, GN.; BRODSKY, EM.; POST, GS.: Evaluation of a multidrug chemotherapy protocol with mitoxantrone based maintenance (CHOP-MA) for the treatment of canine lymphoma. *Vet Comp Oncol.* 8 (2010), S. 11-22
208. DAVIDSON, EB.; GREGORY, CR.; KASS, PH.: Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. *Vet Surg.* 26 (1997), S. 265-269

209. 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.* 40 (2004), S. 124-130
- 210a. DAVIS, KM.; HARDIE, EM.; LASCELLES, BD.; HANSEN, B.: Feline fibrosarcoma: perioperative management. *Compend Contin Educ Vet.* 29 (2007), S. 712-714, 716-720, 722-929
- 210b. DAVIS, KM.; HARDIE, EM.; MARTIN, FR.; ZHU, J.; BROWNIE, C.: Correlation between perioperative factors and successful outcome in fibrosarcoma resection in cats. *Vet Rec.* 161 (2007), S. 199-200
211. DAY, MJ.; LUCKE, VM.: Melanocytic neoplasia in the cat. *J Small Anim Pract.* 36 (1995), S. 207-213
212. DAY, MJ.; KYAW-TANNER, M.; SILKSTONE, MA.; LUCKE, VM.; ROBINSON, WF.: T-cell-rich B-cell lymphoma in the cat. *J Comp Pathol.* 120 (1999), S. 155-167
213. DAY, MJ.; HENDERSON, SM.; BELSHAW, Z.; BACON, NJ.: An immunohistochemical investigation of 18 cases of feline nasal lymphoma. *J Comp Pathol.* 130 (2004), S. 152-161
214. DE BRUIJN, CM.; VEENMAN, JN.; RUTTEN, VP.; TESKE, E.; VAN NIEUWSTADT, RA.; VAN DEN INGH, TS.: Clinical, histopathological and immunophenotypical findings in five horses with cutaneous malignant lymphoma. *Res Vet Sci.* 83 (2007), S. 63-72
215. DE LAS MULAS, JM.; MILLÁN, Y.; DIOS, R.: A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor alpha and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. *Vet Pathol.* 42 (2005), S. 200-212
216. DE M SOUZA, CH.; TOLEDO-PIZA, E.; AMORIN, R.; BARBOZA, A.; TOBIAS, KM.: Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *Can Vet J.* 50 (2009), S. 506-510
217. DE MARI, K.; MAYNARD, L.; SANQUER, A.; LEBREUX, B.; EUN, HM.: Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. *J Vet Intern Med.* 18 (2004), S. 477-482
218. DE MATOS, AJ.; LOPES, CC.; FAUSTINO, AM.; CARVALHEIRA, JG.; DOS SANTOS, MS.,; RUTTEMAN, GR.; GARTNER MDE, F.: MIB-1 labelling indices according to clinico-pathological variables in canine mammary tumours: a multivariate study. *Anticancer Res.* 26 (2006), S. 1821-1826
219. DE VOS, JP.; BURM, AGO.; FOCKER, BP.: Results from the treatment of advanced stage squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats, using a combination of intralesional carboplatin and superficial radiotherapy: a pilot study. *Vet Comp Oncol.* 2 (2004), S. 75-81
220. DE VOS, JP.; BURM, AG.; FOCKER, AP.; BOSCHLOO, H.; KARSJINS, M.; VAN DER WAAL, I.: Piroxicam and carboplatin as a combination treatment of canine oral non-tonsillar squamous cell carcinoma: a pilot study and a literature review of a canine model of human head and neck squamous cell carcinoma. *Vet Comp Oncol.* 3 (2005), S. 16-24
221. DEEG, HJ.; APPELBAUM, FR.; WEIDEN, PL.; HACKMAN, RC.; GRAHAM, TC.; STORB, RC.: Autologous marrow transplantation as consolidation therapy for canine lymphoma: efficacy and toxicity of various regimens of total body irradiation. *Am J Vet Res.* 46 (1985), S. 2016-2018

222. DEIM, Z.; PALMAI, N.; CSERNI, G.: Feline vaccine-associated fibrosarcoma induced by aluminum compound in two cats: short communication. *Acta Vet Hung.* 56 (2008), S. 111-116
223. DEMICHELI, R.; TEREZIANI, M.; VALAGUSSA, P.; MOLITERNI, A.; ZAMBETTI, M.; BONADONNA, G.: Local recurrences following mastectomy: support for the concept of tumor dormancy. *J Natl Cancer Inst.* 86 (1994), S. 45-48
224. DEMICHELI, R.; ABBATTISTA, A.; MICELI, R.; VALAGUSSA, P.; BONADONNA, G.: Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy. *Breast Cancer Res Treat.* 41 (1996), S. 177-185
225. DEN OTTER, W.; MAAS, RA.; KOTEN, JW.; DULLENS, HF.; BERNSSEN, M.; KLEIN, WR.; RUTTEN, VP.; STEERENBERG, PA.; BALEMANS, L.; RUITENBERG, EJ. ET AL.: Effective immunotherapy with local low doses of interleukin-2. *In Vivo.* 5 (1991), S. 561-565
226. DEN OTTER, W.; HILL, FW.; KLEIN, WR.; KOTEN, JW.; STEERENBERG, PA.; DE MULDER, PH.; RUTTEN, VP.; RUITENBERG, EJ.: Low doses of interleukin-2 can cure large bovine ocular squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 13 (1993), S. 2453-2435
- 227a. DEN OTTER, W.; HILL, FW.; KLEIN, WR.; KOTEN, JW.; STEERENBERG, PA.; DE MULDER, PH.; RHODE, C.; STEWART, R.; FABER, JA.; RUITENBERG, EJ.; RUTTEN, VP.: Therapy of bovine ocular squamous-cell carcinoma with local doses of interleukin-2: 67% complete regressions after 20 months of follow-up. *Cancer Immunol Immunother.* 41 (1995), S. 10-14
- 227b. DEN OTTER, W.; HILL, FW.; KLEIN, WR.; EVERSE, LA.; RUITENBERG, EJ.; VAN DER VEN, LT.; KOTEN, JW.; STEERENBERG, PA.; FABER, JA.; RUTTEN, VP.: Ocular squamous cell carcinoma in Simmental cattle in Zimbabwe. *Am J Vet Res.* 56 (1995), S. 1440-1444
228. DEN OTTER, W.; DOBROWOLSKI, Z.; BUGAJSKI, A.; PAPLA, B.; VAN DER MEIJDEN, AP.; KOTEN, JW.; BOON, TA.; SIEDLAR, M.; ZEMBALA, M.: Intravesical interleukin-2 in T1 papillary bladder carcinoma: regression of marker lesion in 8 of 10 patients. *J Urol.* 159 (1998), S. 1183-1186
229. DENNIS, MM.; EHRHART, N.; DUNCAN, CG.; BARNES, AB.; EHRHART, EJ.: Frequency of and risk factors associated with lingual lesions in dogs: 1,196 cases (1995-2004). *J Am Vet Med Assoc.* 228 (2006), S. 1533-1537
230. DERNELL, WS.; WITHROW, SJ.; STRAW, RC.; POWERS, BE.; DREKKE, JH.; LAFFERTY, M.: Intracavitary treatment of soft tissue sarcomas in dogs using cisplatin in a biodegradable polymer. *Anticancer Res.* 17 (1997), S. 4499-4505
231. DERNELL, WS.; WITHROW, SJ.; KUNTZ, CA.; POWERS, BE.: Principles of treatment for soft tissue sarcoma. *Clin Tech Small Anim Pract.* 13 (1998), S. 59-64
232. DERNELL, WS.; VAN VECHTEN, BJ.; STRAW, RC.; LARUE, SM.; POWERS, BE.; WITHROW, SJ.: Outcome following treatment of vertebral tumors in 20 dogs (1986-1995). *J Am Anim Hosp Assoc.* 36 (2000), S. 245-251
233. DERNELL, WS.; STRAW, RC.; WITHROW, SJ.: Tumors of the skeletal system. In: WITHROW, SJ. und MACEWEN, EG.: *Small Animal Clinical Oncology*. 2. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001, S. 378-417
234. DERNELL, WS.; EHRHART, NP.; STRAW, RC.; VAIL, DM.: Tumors of the skeletal system. In: WITHROW, SJ. und VAIL, DM.: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2007, S. 540-582

235. DERVISIS, NG.; DOMINGUEZ, PA.; SARBU, L.; NEWMAN, RG.; CADILE, CD.; SWANSON, CN.; KITCHELL, BE.: Efficacy of temozolomide or dacarbazine in combination with an anthracycline for rescue chemotherapy in dogs with lymphoma. *J Am Vet Med Assoc.* 231 (2007), S. 563-569
236. DETILLEUX, PG.; CHEVILLE, NF.; SHEAHAN, BJ.: Ultrastructure and lectin histochemistry of equine cutaneous histiolympocytic lymphosarcomas. *Vet Pathol.* 26 (1989), S. 409-419
237. DEVITA, V.: Principles of chemotherapy. In: ROSENBERG, S.: *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 6. Aufl. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1993, S. 276-292
238. DEVITA, VT.: Principles of cancer management: chemotherapy. In: DEVITA, VT.; HELLMAN, S. und ROSENBERG, SA.: *Cancer, principles and practice of oncology.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1994, S. 333-347
239. DEWHIRST, MW.; CONNOR, WG.; SIM, DA.: Preliminary results of a phase III trial of spontaneous animal tumors to heat and/or radiation: early normal tissue response and tumor volume influence on initial response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 8 (1982), S. 1951-1961
240. DEWHIRST, MW.; SIM, DA.; WILSON, S.; DEYOUNG, D.; PARSELLS, JL.: Correlation between initial and long-term responses of spontaneous pet animal tumors to heat and radiation or radiation alone. *Cancer Res.* 43 (1983), S. 5735-5741
241. DEWHIRST, MW.; SIM, DA.; SAPARETO, S.; CONNOR, WG.: Importance of minimum tumor temperature in determining early and long-term responses of spontaneous canine and feline tumors to heat and radiation. *Cancer Res.* 44 (1984), S. 43-50
242. DEWHIRST, MW.; SIM, DA.; FORSYTH, K.; GROCHOWSKI, KJ.; WILSON, S.; BICKNELL, E.: Local control and distant metastases in primary canine malignant melanomas treated with hyperthermia and/or radiotherapy. *Int J Hyperthermia.* 1 (1985), S. 219-234
- 243a. DHALIWAL, RS.; JOHNSON, TO.; KITCHELL, BE.: Primary extraskeletal hepatic osteosarcoma in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 222 (2003), S. 340-342, 316
- 243b. DHALIWAL, RS.; KITCHELL, BE.; MESSICK, JB.: Canine lymphosarcoma: clinical features. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 25 (2003), S. 572-582
244. DICKERSON, ME.; PAGE, RL.; LADUE, TA.; HAUCK, ML.; THRALL, DE.; STEBBINS, ME.; PRICE, GS.: Retrospective analysis of axial skeleton osteosarcoma in 22 large-breed dogs. *J Vet Intern Med.* 15 (2001), S. 120-124
245. DIETZ, O.; HUSKAMP, B.: Equines malignes Lymphom (Lymphosarkom). In: DIETZ, O. und HUSKAMP, B.: *Handbuch Pferdepraxis.* 3. Aufl. Stuttgart: Enke, 2005, S. 291-292
246. DILLON, CJ.; MAULDIN, GN.; BAER, KE.: Outcome following surgical removal of nonvisceral soft tissue sarcomas in cats: 42 cases (1992-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 227 (2005), S. 1955-1957
247. DIMOPOULOU, M.; KIRPENSTEIJN, J.; MOENS, H.; KIK, M.: Histologic prognosticators in feline osteosarcoma: a comparison with phenotypically similar canine osteosarcoma. *Vet Surg.* 37 (2008), S. 466-471
248. DIRESTA, GR.; AIKEN, SW.; BROWN, HK.; BERGMAN, PJ.; HOHENHAUS, A.; EHRHART, EJ.; BAER, K.; HEALEY, JH.: Use of an artificial lymphatic system during carboplatin infusion to improve canine osteosarcoma blood flow and clinical response. *Ann Surg Oncol.* 14 (2007), S. 2411-2421
249. DITERS, RW.; DUBIELZIG, RR.; AGUIRRE, GD.; ACLAND, GM.: Primary ocular melanoma in dogs. *Vet Pathol.* 20 (1983), S. 379-395

250. DJILALI, S.; PARODI, AL.: The BLV-induced leukemia-lymphosarcoma complex in sheep. *Vet Immunol Immunopathol.* 22 (1989), S. 233-244
251. DJILALI, S.; PARODI, AL.; LEVY, D.; COCKERELL, GL.: Development of leukemia and lymphosarcoma induced by bovine leukemia virus in sheep: a hematopathological study. *Leukemia.* 1 (1987), S. 777-781
252. DMOCHOWSKI, L.: Electron microscope studies of the replication of a virus isolated from bovine cancer eye lesions. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 8 (1967), S. 14
253. DOBSON, J.: Classification of canine lymphoma: a step forward. *Vet J.* 167 (2004), S. 125-126
254. DOBSON, JM.; GORMAN, NT.: Canine multicentric lymphoma II: response to treatment by two different chemotherapeutic protocols. *J Small Anim Pract.* 35 (1994), S. 9-15
255. DOBSON, JM.; SCASE, TJ.: Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *J Small Anim Pract.* 48 (2007), S. 424-431
256. DOBSON, JM.; BLACKWOOD, LB.; MCINNES, EF.; BOSTOCK, DE.; NICHOLLS, P.; HOATHER, TM.; TOM, BD.: Prognostic variables in canine multicentric lymphosarcoma. *J Small Anim Pract.* 42 (2001), S. 377-384
257. DOBSON, JM.; COHEN, S.; GOULD, S.: Treatment of canine MCTs with prednisolone and radiotherapy. *Vet Comp Oncol.* 2 (2004), S. 132-141
258. DODDY, FD.; GLICKMAN, LT.; GLICKMAN, NW.; JANOVITZ, EB.: Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *J Comp Pathol.* 114 (1996), S. 165-174
259. DOLES, J.; WILLIAMS, JW.; YARBROUGH, TB.: Penile amputation and sheath ablation in the horse. *Vet Surg.* 30 (2001), S. 327-331
260. DONALDSON, D.; SANSOM, J.; ADAMS, V.: Canine limbal melanoma: 30 cases (1992-2004). Part 2. Treatment with lamellar resection and adjunctive strontium-90beta plesiotherapy - efficacy and morbidity. *Vet Ophthalmol.* 9 (2006), S. 179-185
261. DORÉ, M.; LANTHIER, I.; SIROIS, J.: Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. *Vet Pathol.* 40 (2003), S. 207-212
262. DORFMAN, SK.; HURVITZ, AI.; PATNAIK, AK.: Primary and secondary bone tumours in the dog. *J Small Anim Pract.* 18 (1977), S. 313-326
263. DORN, CR.; PRIESTER, WA.: Epidemiologic analysis of oral and pharyngeal cancer in dogs, cats, horses, and cattle. *J Am Vet Med Assoc.* 169 (1976), S. 1202-1206
264. DORN, CR.; TAYLOR, DO.; HIBBARD, HH.: Epizootiologic characteristics of canine and feline leukaemia and lymphoma. *Am J Vet Res.* 28 (1967), S. 993-1001
265. DORN, CR.; TAYLOR, DO.; SCHNEIDER, R.; HIBBARD, HH.; KLAUBER, MR.: Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *J Natl Cancer Inst.* 40 (1968), S. 307-318
266. DOW, SW.; ELMSLIE, RE.; WILLSON, AP.; ROCHE, L.; GORMAN, C.; POTTER, TA.: In vivo tumor transfection with superantigen plus cytokine genes induces tumor regression and prolongs survival in dogs with malignant melanoma. *J Clin Invest.* 101 (1998), S. 2406-2414
267. DOW, S.; ELMSLIE, R.; KURZMAN, I.; MACEWEN, G.; PERICLE, F.; LIGGITT, D.: Phase I study of liposome-DNA complexes encoding the interleukin-2 gene in dogs with osteosarcoma lung metastases. *Hum Gene Ther.* 16 (2005), S. 937-946

268. 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 J Vet Res.* 63 (2002), S. 1718-1723
269. DUGAN, SJ.: Ocular neoplasia. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 8 (1992), S. 609-626
- 270a. DUGAN, SJ.; CURTIS, CR.; ROBERTS, SM.; SEVERIN, GA.: Epidemiologic study of ocular/adnexal squamous cell carcinoma in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 198 (1991), S. 251-256
- 270b. DUGAN, SJ.; ROBERTS, SM.; CURTIS, CR.; SEVERIN, GA.: Prognostic factors and survival of horses with ocular/adnexal squamous cell carcinoma: 147 cases (1978-1988). *J Am Vet Med Assoc.* 198 (1991), S. 298-303
271. DUNCAN, DE.; PEIFFER, RL.: Morphology and prognostic indicators of anterior uveal melanoma in cats. *Prog Vet Comp Ophthalmol.* 1 (1991), S. 25-32
272. DUTRA, AP.; GRANJA, NV.; SCHMITT, FC.; CASSALI, GD.: c-erbB-2 expression and nuclear pleomorphism in canine mammary tumors. *Braz J Med Biol Res.* 37 (2004), S. 1673-1681
273. EASTON, CB.: Extraskelletal osteosarcoma in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 30 (1994), S. 59-61
274. ECKSTEIN, C.; GUSCETTI, F.; ROOS, M.; MARTÍN DE LAS MULAS, J.; KASER-HOTZ, B.; ROHRER BLEY, C.: A retrospective analysis of radiation therapy for the treatment of feline vaccine-associated sarcoma. *Vet Comp Oncol.* 7 (2009), S. 54-68
275. EGENVALL, A.; BONNETT, BN.; OHAGEN, P.; OLSON, P.; HEDHAMMAR, A.; VON EULER, H.: Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Prev Vet Med.* 69 (2005), S. 109-127
- 276a. EHRHART, N.: Longitudinal bone transport for treatment of primary bone tumors in dogs: technique description and outcome in 9 dogs. *Vet Surg.* 34 (2005), S. 24-34
- 276b. EHRHART, N.: Soft-Tissue Sarcomas in Dogs: A Review. *J Am Anim Hosp Assoc.* 41 (2005), S. 241-246
277. EHRHART, N.; DERNELL, WS.; HOFFMANN, WE.; WEIGEL, RM.; POWERS, BE.; WITHRO, SJ.: Prognostic importance of alkaline phosphatase activity in serum from dogs with appendicular osteosarcoma: 75 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 213 (1998), S. 1002-1006
278. ELCE, YA.; ORSINI, JA.; BLIKSLAGER, AT.: Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in horses. *Am J Vet Res.* 68 (2007), S. 76-80
- 279a. ELLIOTT, JW.; CRIPPS, P.; MARRINGTON, AM.; GRANT, IA.; BLACKWOOD, L.: Epirubicin as part of a multi-agent chemotherapy protocol for canine lymphoma. *Vet Comp Oncol.* 11 (2013), S. 185-198
- 279b. ELLIOTT, JW.; CRIPPS, P.; BLACKWOOD, L.: Thymidine kinase assay in canine lymphoma. *Vet Comp Oncol.* 11 (2013), S. 1-13
280. ELMSLIE, R.: Combination chemotherapy with and without surgery for dogs with high grade mast cell tumors with regional lymph node metastases. *Vet Cancer Soc Newsl.* 20 (1997), S. 6-7
281. ELMSLIE, RE.; OGILVIE, GK.; GILLETTE, EL.; MCCHESENEY-GILLETTE, S.: Radiotherapy with and without chemotherapy for localized lymphoma in 10 cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 32 (1991), S. 277-280
282. ELSTON, CW.; ELLIS, IO.: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 19 (1991), S. 403-410

283. ELSTON, CW.; ELLIS, IO.: Assessment of histological grade. In: ROSEN, PP.: Rosen's Breast Pathology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996, S. 365-382
284. ELSTON, CW.; ELLIS, IO.: Assessment of histological grade. In: ELSTON, CW. und ELLIS, IO.: Systemic Pathology - The Breast. Bd. 13. 3. Aufl. London: Churchill and Livingstone, 1998, S. 365-384
285. ENDICOTT, M.: Principles of treatment for osteosarcoma. *Clin Tech Small Anim Pract.* 18 (2003), S. 110-114
286. ENGELMAN, RW.; GOOD, RA.; DAY, NK.: Clearance of retroviremia and regression of malignancy in cats with leukemia-lymphoma during treatment with staphylococcal protein A. *Cancer Detect Prev.* 10 (1987), S. 435-444
287. ENGLE, GC.; BRODY, RS.: A retrospective study of 395 feline neoplasms. *J Am Anim Hosp Assoc.* 5 (1969), S. 21-31
288. ENGLISH, RV.; NASISSE, MP.; DAVIDSON, MG.: Carbon dioxide laser ablation for treatment of limbal squamous cell carcinoma in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 193 (1990), S. 439-442
289. EPSTEIN, B.: Isolation of bovine rhinotracheitis virus from ocular squamous cell carcinomas of cattle. *Revista de Medicina Veterinaria.* 53 (1972), S. 105-110
290. EPSTEIN, RB.; GRAHAM, TC.; STORB, R.; THOMAS, ED.: Studies of marrow transplantation, chemotherapy and cross-circulation in canine lymphosarcoma. *Blood.* 37 (1971), S. 349-59
291. ESPLIN, DG.: Survival of dogs following surgical excision of histologically well-differentiated melanocytic neoplasms of the mucous membranes of the lips and oral cavity. *Vet Pathol.* 45 (2008), S. 889-896
292. ESPLIN, DC.; CAMPBELL, R.: Widespread metastasis of a fibrosarcoma associated with a vaccination site in a cat. *Feline Pract.* 23 (1995), S. 13-16
293. ESPLIN, DG.; MCGILL, LD.; MEININGER, AC.; WILSON, SR.: Postvaccination sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 202 (1993), S. 1245-1247
294. ESPLIN, DG.; BIGELOW, M.; MCGILL, LD.; WILSON, SR.: Fibrosarcoma at the site of a Lufenuron injection in a cat. *Vet Cancer Soc Newsl.* 23 (1999), S. 8-9
295. ESTEBAN, EN.; THORN, RM.; FERRER, JF.: Characterization of the blood lymphocyte population in cattle infected with the bovine leukemia virus. *Cancer Res.* 45 (1985), S. 3225-3230
296. ESTRELA-LIMA, A.; ARAÚJO, MS.; COSTA-NETO, JM.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; BARROUIN-MELO, SM.; CARDOSO, SV.; MARTINS-FILHO, OA.; SERAKIDES, R.; CASSALI, GD.: Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. *BMC Cancer.* 4 (2010), S. 256
297. ESTRELA-LIMA, A.; ARAÚJO, MS.; DA COSTA-NETO, JM.; RIBEIRO, LG.; DAMASCENO, KA.; D'ASSIS, MJ.; MARTINS-FILHO, OA.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; SERAKIDES, R.; CASSALI, GD.: Understanding of the immunological heterogeneity of canine mammary carcinomas to provide immunophenotypic features of circulating leukocytes as clinically relevant prognostic biomarkers. *Breast Cancer Res Treat.* 131 (2012), S. 751-763
- 298a. ETTINGER, SN.: Principles of treatment for soft-tissue sarcomas in the dog. *Clin Tech Small Anim Pract.* 18 (2003), S. 118-122
- 298b. ETTINGER, SN.: Principles of treatment for feline lymphoma. *Clin Tech Small Anim Pract.* 18 (2003), S. 98-102

299. ETTINGER, SN.; SCASE, TJ.; OBERHALER, KT.; CRAFT, DM.; MCKNIGHT, JA.; LEIBMAN, NF.; CHARNEY, SC.; BERGMAN, PJ.: Association of argyrophilic nucleolar organizing regions, Ki-67, and proliferating cell nuclear antigen scores with histologic grade and survival in dogs with soft tissue sarcomas: 60 cases (1996-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 228 (2006), S. 1053-1062
300. EVANS, SM.; SHOFER, F.: Canine oral nontonsillar squamous cell carcinoma: Prognostic factors for recurrence and survival following orthovoltage radiation therapy. *Vet Radiol Ultrasound.* 29 (1988), S. 133-137
301. EVANS, AG.; MADEWELL, BR.; STANNARD, AA.: A trial of 13-cis-retinoic acid for treatment of squamous cell carcinoma and preneoplastic lesions of the head in cats. *Am J Vet Res.* 46 (1985), S. 2553-2557
302. EVANS, SM.; LACRETA, F.; HELFAND, S.; VANWINKLE, T.; CURRAN, WJ. Jr.; BROWN, DQ.; HANKS, G.: Technique, pharmacokinetics, toxicity, and efficacy of intratumoral etanidazole and radiotherapy for treatment of spontaneous feline oral squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 20 (1991), S. 703-708
303. FAHEY, CE.; MILNER, RJ.; BARABAS, K.; LURIE, D.; KOW, K.; PARFITT, S.; LYLES, S.; CLEMENTE, M.: Evaluation of the University of Florida lomustine, vincristine, procarbazine, and prednisone chemotherapy protocol for the treatment of relapsed lymphoma in dogs: 33 cases (2003-2009). *J Am Vet Med Assoc.* 239 (2011), S. 209-215
304. FAN, TM.; KITCHELL, BE.; DHALIWAL, RS.; JONES, PD.; HINTERMEISTER, JG.; PARIA, BC.: Hematological toxicity and therapeutic efficacy of lomustine in 20 tumor-bearing cats: critical assessment of a practical dosing regimen. *J Am Anim Hosp Assoc.* 38 (2002), S. 357-363
305. FAN, TM.; DE LORIMIER, LP.; O'DELL-ANDERSON, K.; LACOSTE, HI.; CHARNEY, SC.: Single-agent pamidronate for palliative therapy of canine appendicular osteosarcoma bone pain. *J Vet Intern Med.* 21 (2007), S. 431-439
306. FARESE, JP.; MILNER, R.; THOMPSON, MS.; LESTER, N.; COOKE, K.; FOX, L.; HESTER, J.; BOVA, FJ.: Stereotactic radiosurgery for treatment of osteosarcomas involving the distal portions of the limbs in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 225 (2004), S. 1567-1572, 1548
307. FARRELLY, J.; DENMAN, DL.; HOHENHAUS, AE.; PATNAIK, AK.; BERGMAN, PJ.: Hypofractionated radiation therapy of oral melanoma in five cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 45 (2004), S. 91-93
308. FARRIS, HE. Jr.: Cryosurgical treatment of bovine ocular squamous cell carcinoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 10 (1980), S. 861-867
309. FARRIS, HE.; FRAUNFELDER, FT.: Cryosurgical treatment of ocular squamous cell carcinoma of cattle. *J Am Vet Med Assoc.* 168 (1976), S. 213-216
310. FEARNLEY, A.; EDMUNDS, G.; SUTTON, R.; CARLISLE, C.: Systemic mastocytosis with mastocytæmia in a cat. *Aust Vet Pract.* 23 (1993), S. 194-197
311. FEENEY, DA.; JOHNSTON, GR.; GRINDEM, CB.; TOOMBS, JP.; CAYWOOD, DD.; HANLON, GF.: Malignant neoplasia of canine ribs: clinical, radiographic, and pathologic findings. *J Am Vet Med Assoc.* 180 (1982), S. 927-933
312. FERGUSON, HR.: Canine mammary gland tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 15 (1985), S. 501-511
313. FERREIRA, I.; RAHAL, SC.; ROCHA, NS.; GOUVEIA, AH.; CORRÊA, TP.; CARVALHO, YK.; BAGNATO, VS.: Hematoporphyrin-based photodynamic therapy for cutaneous squamous cell carcinoma in cats. *Vet Dermatol.* 20 (2009), S. 174-178

314. FIDEL, JL.; EGGER, E.; BLATTMANN, H.; OBERHÄNSLI, F.; KASER-HOTZ, B.: Proton irradiation of feline nasal planum squamous cell carcinomas using an accelerated protocol. *Vet Radiol Ultrasound*. 42 (2001), S. 569-575
315. FIDEL, JL.; SELTON, RK.; HOUSTON, RK.; WHEELER, BA.: A nine-day accelerated radiation protocol for feline squamous cell carcinoma. *Vet Radiol Ultrasound*. 48 (2007), S. 482-485
316. FIDEL, J.; LYONS, J.; TRIPP, C.; HOUSTON, R.; WHEELER, B.; RUIZ, A.: Treatment of oral squamous cell carcinoma with accelerated radiation therapy and concomitant carboplatin in cats. *J Vet Intern Med*. 25 (2011), S. 504-510
317. FIDLER, IJ.; BRODEY, RS.: The biological behavior of canine mammary neoplasms. *J Am Vet Med Assoc*. 151 (1967), S. 1311-1318
318. FIFE, M.; BLOCKER, T.; FIFE, T.; DUBIELZIG, RR.; DUNN, K.: Canine conjunctival mast cell tumors: a retrospective study. *Vet Ophthalmol*. 14 (2011), S. 153-160
319. FINNIE, JW.; BOSTOCK, DE.: Skin neoplasia in dogs. *Aust Vet J*. 55 (1979), S. 602-604
320. FINOCCHIARO, LM.; GLIKIN, GC.: Cytokine-enhanced vaccine and suicide gene therapy as surgery adjuvant treatments for spontaneous canine melanoma. *Gene Ther*. 15 (2007), S. 267-76
321. FINOCCHIARO, LM.; FISZMAN, GL.; KARARA, AL.; GLIKIN, GC.: Suicide gene and cytokines combined nonviral gene therapy for spontaneous canine melanoma. *Cancer Gene Ther*. 15 (2008), S. 165-172
322. FINOCCHIARO, LM.; VILLAVERDE, MS.; GIL-CARDEZA, ML.; RIVEROS, MD.; GLIKIN, GC.: Cytokine-enhanced vaccine and interferon- β plus suicide gene as combined therapy for spontaneous canine sarcomas. *Res Vet Sci*. 91 (2011), S. 230-234
323. FISHER, M.: Federal condemnation procedures for bovine ocular squamous cell carcinoma. *Can Vet J*. 35 (1994), S. 133
324. FLANDERS, JA.: Surgical therapy of the thyroid. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 24 (1994), S. 607-621
325. FLATT, RE.; NELSON, LR.; MIDDLETON, CC.: Melanotic lesions in the internal organs of miniature swine. *Arch Pathol*. 93 (1972), S. 71-75
326. FLORY, AB.; RASSNICK, KM.; STOKOL, T.; SCRIVANI, PV.; ERB, HN.: Stage migration in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med*. 21 (2007), S. 1041-1047
327. FLORY, AB.; RASSNICK, KM.; AL-SARRAF, R.; BAILEY, DB.; BALKMAN, CE.; KISELOW, MA.; AUTIO, K.: Combination of CCNU and DTIC chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs. *J Vet Intern Med*. 22 (2008), S. 164-171
328. FLORY, AB.; RASSNICK, KM.; ERB, HN.; GARRETT, LD.; NORTHRUP, NC.; SELTING, KA.; PHILLIPS, BS.; LOCKE, JE.; CHRETIN, JD.: Evaluation of factors associated with second remission in dogs with lymphoma undergoing retreatment with a cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy protocol: 95 cases (2000-2007). *J Am Vet Med Assoc*. 238 (2011), S. 501-506
329. FONDACARO, JV.; RICHTER, KP.; CARPENTER, JL.; HART, JR.; HILL, SL.; FETTMAN, MJ.: Feline gastrointestinal lymphoma: 67 cases (1988-1996). *Eur J Com Gastroenterol*. 4 (1999), S. 5-11
330. FONTAINE, J.; HEIMANN, M.; DAY, MJ.: Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *Vet Dermatol*. 21 (2010), S. 267-275

331. FORD, JN.; JENNINGS, PA.; SPRADBROW, PB.; FRANCIS, J.: Evidence for papillomaviruses in ocular lesions in cattle. *Res Vet Sci.* 32 (1982), S. 257-259
332. FORREST, LJ.; DODGE, RK.; PAGE, RL.; HEIDNER, GL.; MCENTEE, MC.; NOVOTNEY, CA.; THRALL, DE.: Relationship between quantitative tumor scintigraphy and time to metastasis in dogs with osteosarcoma. *J Nucl Med.* 33 (1992), S. 1542-1547
333. FORREST, LJ.; CHUN, R.; ADAMS, WM.; COOLEY, AJ.; VAIL, DM.: Postoperative radiotherapy for canine soft tissue sarcoma. *J Vet Intern Med.* 14 (2000), S. 578-582
334. FORTIER, LA.; MAC HARG, MA.: Topical use of 5-fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma of the external genitalia of horses: 11 cases (1988-1992). *J Am Vet Med Assoc.* 205 (1994), S. 1183-1185
335. FOSSUM, TW.; HEDLUND, CS.; HULSE, DA.; JOHNSON, AL.; SEIM, HB.; WILLARD MD.; CARROLL, GL.: Small Animal Surgery. St. Louis, MO: Mosby Year Book, Inc., 1997, S. 539-544
336. FOSTER, RA.: Reproductive system. In: DAVIDSON, MG.; ELSE, RW. und LUMSDEN, JH.: BSAVA Manual of Small Animal Clinical Pathology. Cheltenham: BSAVA, 1998, S. 337-351
337. FOURNEL-FLEURY, C.; MAGNOL, JP.; BRICAIRE, P.; MARCHAL, T.; CHABANNE, L.; DELVERDIER, A.; BRYON, PA.; FELMAN, P.: Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. *J Comp Pathol.* 117 (1997), S. 35-59
338. FOWLER, EH.; WILSON, GP.; KOESTNER, A.: Biologic behavior of canine mammary neoplasms based on a histogenetic classification. *Vet Pathol.* 11 (1974), S. 212-229
339. 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.* 4 (1990), S. 242-246
340. FOX, LE.; ROSENTHAL, RC.; KING, RR.; LEVINE, PB.; VAIL, DM.; HELFAND, SC.; MACEWEN, EG.; PEREZ-SOLER, R.; CALDERWOOD-MAYS, M.; KURZMAN, ID.: Use of cis-bis-neodecanoato-trans-R,R-1,2-diaminocyclohexane platinum (II), a liposomal cisplatin analogue, in cats with oral squamous cell carcinoma. *Am J Vet Res.* 61 (2000), S. 791-795
341. FRANK, JD.; REIMER, SB.; KASS, PH.; KIUPEL, M.: Clinical outcomes of 30 cases (1997-2004) of canine gastrointestinal lymphoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 43 (2007), S. 313-321
342. FRAUENFELDER, HC.; BLEVINS, WE.; PAGE, EH.: 90Sr for treatment of periocular squamous cell carcinoma in the horse. *J Am Vet Med Assoc.* 180 (1982), S. 307-309
343. FRAZIER, SA.; JOHNS, SM.; ORTEGA, J.; ZWINGENBERGER, AL.; KENT, MS.; HAMMOND, GM.; RODRIGUEZ, CO. Jr.; STEFFEY, MA.; SKORUPSKI, KA.: Outcome in dogs with surgically resected oral fibrosarcoma (1997-2008). *Vet Comp Oncol.* 10 (2012), S. 33-43
344. FREEMAN, KP.; HAHN, KA.; HARRIS, FD.; KING, GK.: Treatment of dogs with oral melanoma by hypofractionated radiation therapy and platinum-based chemotherapy (1987-1997). *J Vet Intern Med.* 17 (2003), S. 96-101
345. FRENCH, GT.: A clinical and genetic study of eye cancer in hereford cattle. *Aust Vet J.* 35 (1959), S. 474-481
346. FRESE, K.: Verlaufsuntersuchungen bei Melanomen der Haut und Mundschleimhaut des Hundes. *Vet Pathol.* 15 (1978), S. 461-473

347. FRIMBERGER, AE.; MOORE, AS.; LARUE, SM.; GLIATTO, JM.; BENGTON, AE.: Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog: 37 cases (1989-1993). *J Am Anim Hosp Assoc.* 33 (1997), S. 320-324
348. FRIMBERGER, AE.; MOORE, AS.; CINCOTTA, L.; COTTER, SM.; FOLEY, JW.: Photodynamic therapy of naturally occurring tumors in animals using a novel benzophenothiazine photosensitizer. *Clin Cancer Res.* 4 (1998), S. 2207-2218
349. FRIMBERGER, AE.; MOORE, AS.; RASSNICK, KM.; COTTER, SM.; O'SULLIVAN, JL.; QUESENBERRY, PJ.: A combination chemotherapy protocol with dose intensification and autologous bone marrow transplant (VELCAP-HDC) for canine lymphoma. *J Vet Intern Med.* 20 (2006), S. 355-364
350. 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.* 228 (2006), S. 210-215
351. GABOR, LJ.; MALIK, R.; CANFIELD, PJ.: Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. *Aust Vet J.* 76 (1998), S. 725-732
352. GABOR, LJ.; CANFIELD, PJ.; MALIK, R.: Immunophenotypic and histological characterisation of 109 cases of feline lymphosarcoma. *Aust Vet J.* 77 (1999), S. 436-441
353. GALLI, SJ.; WERSHIL, BK.: The two faces of the mast cell. *Nature.* 381 (1996), S. 21-22
354. GAMA, A.; PAREDES, J.; GÄRTNER, F.; ALVES, A.; SCHMITT, F.: Expression of E-cadherin, P-cadherin and beta-catenin in canine malignant mammary tumours in relation to clinicopathological parameters, proliferation and survival. *Vet J.* 177 (2006), S. 45-53
355. GAMA, A.; ALVES, A.; SCHMITT, FC.: Clinicopathologic features of mammary invasive micropapillary carcinoma (IMC) in dogs. *Vet Pathol.* 45 (2008), S. 600-601
356. GAMA, A.; GÄRTNER, F.; ALVES, A.; SCHMITT, F.: Immunohistochemical expression of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in canine mammary tissues. *Res Vet Sci.* 87 (2009), S. 432-437
357. GAMBLIN, RM.; STRAW, RC.; POWERS, BE.; PARK, RD.; BUNGE, MM.; WITHROW, SJ.: Primary osteosarcoma distal to the antebrachiocarpal and tarsocrural joints in nine dogs (1980-1992). *J Am Anim Hosp Assoc.* 31 (1995), S. 86-91
358. GARDNER, DG.: Spontaneous squamous cell carcinomas of the oral region in domestic animals: a review and consideration of their relevance to human research. *Oral Dis.* 2 (1996), S. 148-154
359. GARDNER, MB.; RONGEY, RW.; ARNSTEIN, P.; ESTES, JD.; SARMA, P.; HUEBNER, RJ.; RICKARD, CG.: Experimental transmission of feline fibrosarcoma to cats and dogs. *Nature.* 226 (1970), S. 807-809
360. GARMA-AVIÑA, A.; VALLI, VE.; LUMSDEN, JH.: Cutaneous melanomas in domestic animals. *J Cutan Pathol.* 8 (1981), S. 3-24
361. GARNER, FM.; LINGEMAN, CH.: Mast-cell neoplasms of the domestic cat. *Pathol Vet.* 7 (1970), S. 517-530
362. GARRETT, LD.; THAMM, DH.; CHUN, R., Dudley, R.; VAIL, DM.: Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 16 (2002), S. 704-709

363. GARZOTTO, CK.; BERG, J.; HOFFMANN, WE.; RAND, WM.: Prognostic significance of serum alkaline phosphatase activity in canine appendicular osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 14 (2000), S. 587-592
364. GATEI, MH.; BRANDON, R.; NAIF, HM.; LAVIN, MF.; DANIEL, RC.: Lymphosarcoma development in sheep experimentally infected with bovine leukaemia virus. *Zentralbl Veterinärmed B.* 36 (1989), S. 424-432
365. GAVAZZA, A.; LUBAS, G.; VALORI, E.; GUGLIUCCI, B.: Retrospective survey of malignant lymphoma cases in the dog: clinical, therapeutical and prognostic features. *Vet Res Commun.* 32, Suppl. 1 (2008), S. 291-293
366. GAVIN, PR.; GILLETTE, EL.: Interstitial radiation therapy of equine squamous cell carcinomas. *Vet Radiol Ultrasound.* 19 (1978), S. 138-141
367. GEARHART, PM.; STEFICEK, BA.; PETERESEN-JONES, SM.: Hemangiosarcoma and squamous cell carcinoma in the third eyelid of a horse. *Vet Ophthalmol.* 10 (2007), S. 121-126
368. GELALETI, GB.; JARDIM, BV.; LEONEL, C.; MOSCHETTA, MG.; ZUCCARI, DA.: Interleukin-8 as a prognostic serum marker in canine mammary gland neoplasias. *Vet Immunol Immunopathol.* 146 (2012), S. 106-112
369. GELATT, KN.: Corneolimbic squamous cell carcinoma in a horse. *Vet Med Small Anim Clin.* 70 (1975), S. 53
370. GELATT, KN.; MYERS, VS. Jr.; PERMAN, V.; JESSEN, C.: Conjunctival squamous cell carcinoma in the horse. *J Am Vet Med Assoc.* 165 (1974), S. 617-620
371. GENTILINI, F.; CALZOLARI, C.; TURBA, ME.; AGNOLI, C.; FAVA, D.; FORNI, M.; BERGAMINI, PF.: Prognostic value of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and plasma activity of matrix metalloproteinase (MMP) 2 and 9 in lymphoma-affected dogs. *Leuk Res.* 29 (2005), S. 1263-1269
372. GERARD, MP.; HEALY, LN.; BOWMAN, KF.; MILLER, RT.: Cutaneous lymphoma with extensive periarticular involvement in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 213 (1998), S. 391-393
373. GERRITSEN, RJ.; TESKE, E.; KRAUS, JS.; RUTTEMAN, GR.: Multi-agent chemotherapy for mast cell tumours in the dog. *Vet Q.* 20 (1998), S. 28-31
374. GIANTIN, M.; VASCELLARI, M.; MORELLO, EM.; CAPELLO, K.; VERCELLI, A.; GRANATO, A.; LOPPARELLI, RM.; NASSUATO, C.; CARMINATO, A.; MARTANO, M.; MUTINELLI, F.; DACASTO, M.: c-KIT messenger RNA and protein expression and mutations in canine cutaneous mast cell tumors: correlations with post-surgical prognosis. *J Vet Diagn Invest.* 24 (2012), S. 116-126
375. 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.* 17 (2003), S. 687-692
376. GILBERTSON, SR.; KURZMAN, ID.; ZACHRAU, RE.; HURVITZ, AI.; BLACK, MM.: Canine mammary epithelial neoplasms: biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Vet Pathol.* 20 (1983), S. 127-142
377. GILLICK, A.; SPIEGLE, M.: Dacarbazine treatment of malignant melanoma in a dog. *Can Vet J.* 28 (1987), S. 204-207
378. 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.* 37 (2000), S. 33-39

379. GIUDICE, C.; STEFANELLO, D.; SALA, M.; CANTATORE, M.; RUSSO, F.; ROMUSSI, S.; TRAVETTI, O.; GIANCAMILLO, MD.; GRIECO, V.: Feline injection-site sarcoma: Recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. *Vet J.* 186 (2009), S. 84-88
380. GIULIANO, EA.; CHAPPELL, R.; FISCHER, B.; DUBIELZIG, RR.: A matched observational study of canine survival with primary intraocular melanocytic neoplasia. *Vet Ophthalmol.* 2 (1999), S. 185-190
381. GIULIANO, EA.; MACDONALD, I.; MCCAW, DL.; DOUGHERTY, TJ.; KLAUSS, G.; OTA, J.; PEARCE, JW.; JOHNSON, PJ.: Photodynamic therapy for the treatment of periocular squamous cell carcinoma in horses: a pilot study. *Vet Ophthalmol.* 11, Suppl. 1 (2008), S. 27-34
382. GOETZ, TE.; OGILVIE, GK.; KEEGAN, KG.; JOHNSON, PJ.: Cimetidine for treatment of melanomas in three horses. *J Am Vet Med Assoc.* 196 (1990), S. 449-452
383. GOLDIE, JH.; COLDMAN, AJ.: The genetic origins of drug resistance in neoplasms: Implications for systemic therapy. *Cancer Res.* 44 (1984), S. 3643-3653
384. GOLDIE, JH.; COLDMAN, AJ.; GUDAUSKAS, GA.: Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep.* 66 (1982), S. 439-449
385. GOLDSCHMIDT, MH.: Benign and malignant melanocytic neoplasms of domestic animals. *Am J Dermatopathol.* 7, Suppl. (1985), S. 203-212
- 386a. GOLDSCHMIDT, MH.; SHOFER, FS.: Mast cell tumors. In: EDNEY, ATB.: *Skin Tumors of the Dog and Cat.* New York, NY: Pergamon Press, 1992, S. 231-251
- 386b. GOLDSCHMIDT, MH.; SHOFER, FS.: *Skin Tumours of the Dog and Cat.* Oxford, UK: Butterworth-Heinemann, 1992, S. 142-151
- 386c. GOLDSCHMIDT, MH.; SHOFER, FS.: Squamous cell carcinoma. In: GOLDSCHMIDT, MH. und SHOFER, FS.: *Skin Tumors of the Dog and Cat.* 1. Aufl. New York, NY: Pergamon Press, 1992, S. 37-50
- 386d. GOLDSCHMIDT, MH.; SHOFER, FS.: Squamous cell carcinoma. In: GOLDSCHMIDT, MH. und SHOFER, FS.: *Skin Tumors of the Dog and Cat.* Oxford, UK: Pergamon Press, 1992, S. 16-49
387. GOLLAGHER, RD.; ZIOLA, B.; CHELACK, BJ.; HAINES, DM.: Immunotherapy of equine cutaneous lymphosarcoma using low dose cyclophosphamide and autologous tumor cells infected with vaccinia virus. *Can Vet J.* 34 (1993), S. 371-373
388. GOODFELLOW, M.; HAYES, A.; MURPHY, S.; BREARLEY, M.: A retrospective study of (90)Strontium plesiotherapy for feline squamous cell carcinoma of the nasal planum. *J Feline Med Surg.* 8 (2006), S. 169-176
389. GORDON, SS.; MCCLARAN, JK.; BERGMAN, PJ.; LIU, SM.: Outcome following splenectomy in cats. *J Feline Med Surg.* 12 (2010), S. 256-261
390. GORLIN, RJ.; CLARK, JJ.; CHAUDHRY, AP.: The oral pathology of domesticated animals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 11 (1958), S. 500-535
391. GOTTFRIED, SD.; POPOVITCH, CA.; GOLDSCHMIDT, MH.; SCHELLING, C.: Metastatic digital carcinoma in the cat: a retrospective study of 36 cats (1992-1998). *J Am Anim Hosp Assoc.* 36 (2000), S. 501-509
392. GOVIER, SM.: Principles of treatment for mast cell tumors. *Clin Tech Small Anim Pract.* 18 (2003), S. 103-106

393. GRAHAM, JC.; MYERS, RK.: The prognostic significance of angiogenesis in canine mammary tumors. *J Vet Intern Med.* 13 (1999), S. 416-418
394. GRANT, IA.; RODRIGUEZ, CO.; KENT, MS.; SFILGOI, G.; GORDON, I.; DAVIS, G.; LORD, L.; LONDON, CA.: A phase II clinical trial of vinorelbine in dogs with cutaneous mast cell tumors. *J Vet Intern Med.* 22 (2008), S. 388-393
395. GRAY, KN.; RAULSTON, GL.; GLEISER, CA.; JARDINE, JH.: Histologic classification as an indication of therapeutic response in malignant lymphoma of dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 184 (1984), S. 814-817
396. GREEN, JR.; HERBST, IA.; SCHNEIDER, DJ.: An outbreak of lymphosarcoma in merino sheep in the South Western Cape. *J S Afr Vet Assoc.* 59 (1988), S. 27-29
397. GREEN, EM.; ADAMS, WM.; FORREST, LJ.: Four fraction palliative radiotherapy for osteosarcoma in 24 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 38 (2002), S. 445-551
398. GREENBERG, CB.; BORIA, PA.; BORGATTI-JEFFREYS, A.; RASKIN, RE.; LUCROY, MD.: Phase II clinical trial of combination chemotherapy with dexamethasone for lymphoma in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 43 (2007), S. 27-32
399. GREENLEE, PG.; FILIPPA, DA.; QUIMBY, FW.; PATNAIK, AK.; CALVANO, SE.; MATUS, RE.; KIMMEL, M.; HURVITZ, AI.; LIEBERMAN, PH.: Lymphomas in dogs. A morphologic, immunologic, and clinical study. *Cancer.* 66 (1990), S. 480-490
400. GRIER, CK.; MAYER, MN.: Radiation therapy of canine nontonsillar squamous cell carcinoma. *Can Vet J.* 48 (2007), S. 1189-1191
- 401a. GRIER, RL.; BREWER, WG.; THEILEN, GH.: Hyperthermic treatment of superficial tumors in cats and dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 177 (1980), S. 227-233
- 401b. GRIER, RL.; BREWER, WG. Jr.; PAUL, SR.; THEILEN, GH.: Treatment of bovine and equine ocular squamous cell carcinoma by radiofrequency hyperthermia. *J Am Vet Med Assoc.* 177 (1980), S. 55-61
402. GRIER, RL.; DI GUARDO, G.; SCHAFFER, CB.; PEDROSA, B.; MYERS, R.; MERKLEY, DF.; THOUVENELLE, M.: Mast cell tumor destruction by deionized water. *Am J Vet Res.* 51 (1990), S. 1116-1120
403. GRIER, RL.; DI GUARDO, G.; MYERS, R.; MERKLEY, DF.: Mast cell tumour destruction in dogs by hypotonic solution. *J Small Anim Pract.* 36 (1995), S. 385-388
404. GRIESSMAYR, PC.; PAYNE, SE.; WINTER, JE.; BARBER, LG.; SHOFER, FS.: Dacarbazine as single-agent therapy for relapsed lymphoma in dogs. *J Vet Intern Med.* 23 (2009), S. 1227-1231
405. GRIFFEY, SM.; VERSTRAETE, FJ.; KRAEGEL, SA.; LUCROY, MD.; MADEWELL, BR.: Computer-assisted image analysis of intratumoral vessel density in mammary tumors from dogs. *Am J Vet Res.* 59 (1998), S. 1238-1242
406. GROSENBAUGH, DA.; LEARD, AT.; BERGMAN, PJ.; KLEIN, MK.; MELEO, K.; SUSANECK, S.; HESS, PR.; JANKOWSKI, MK.; JONES, PD.; LEIBMAN, NF.; JOHNSON, MH.; KURZMAN, ID.; WOLCHOK, JD.: Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor. *Am J Vet Res.* 72 (2011), S. 1631-1638
- 407a. GROSS, TL.; IHRKE, PJ.; WALDER, EJ.: *Veterinary Dermatopathology: A Macroscopic and Microscopic Evaluation of Canine and Feline Skin Disease.* St. Louis, MO: Mosby Year Book, Inc., 1992, S. 330-350

- 407b. GROSS, TL.; IHRKE, PJ.; WALDER, EJ.: Fibrocytic tumors. In: GROSS, TL.; IHRKE, PJ. und WALDER, EJ.: *Veterinary Dermatopathology: A Macroscopic and Microscopic Evaluation of Canine and Feline Skin Disease*. St. Louis, MO: Mosby Year Book, Inc., 1992, S. 413-415
408. GROSS, TL.; IHRKE, P.; WALDER, EJ.; AFFOLTER, VK: Mast cell tumors. In: GROSS, TL.; IHRKE, P.; WALDER, EJ. und AFFOLTER, VK: *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2. Aufl. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd., 2005, S. 853-865
409. GUERRE, R.; MILLET, P.; GROULADE, P.: Systemic mastocytosis in a cat: remission after splenectomy. *J Small Anim Pract.* 20 (1979), S. 769-772
410. GUILBERT, HR.; WAHID, A.; WAGNON, KA.; GREGORY, PW.: Observations on pigmentation of eyelids of Hereford cattle in relation to occurrence of ocular epitheliomas. *J Anim Sci.* 7 (1948), S. 426-429
411. GULLEDGE, L.; BOOS, D.: Cutaneous and visceral mast cell tumors in a cat. *Feline Pract.* 25 (1979), S. 13-15
412. GUSTAFSON, NR.; LANA, SE.; MAYER, MN.; LARUE, SM.: A preliminary assessment of whole-body radiotherapy interposed within a chemotherapy protocol for canine lymphoma. *Vet Comp Oncol.* 2 (2004), S. 125-131
413. HADDEN, AG.; COTTER, SM.; RAND, W.; MOORE, AS.; DAVIS, RM.; MORRISSEY, P.: Efficacy and toxicosis of VELCAP-C treatment of lymphoma in cats. *J Vet Intern Med.* 22 (2008), S. 153-157
414. HAHN, KA.; RICHARDSON, RC.; TECLAW, RF.; CLINE, JM.; CARLTON, WW.; DENICOLA, DB.; BONNEY, PL.: Is maintenance chemotherapy appropriate for the management of canine malignant lymphoma? *J Vet Intern Med.* 6 (1992), S. 3-10
- 415a. HAHN, KA.; BRAVO, L.; AVENELL, JS.: Feline breast carcinoma as a pathologic and therapeutic model for human breast cancer. *In Vivo.* 8 (1994), S. 825-828
- 415b. HAHN, KA.; DENICOLA, DB.; RICHARDSON, RC.; HAHN, EA.: Canine oral malignant melanoma: Prognostic utility of an alternative staging system. *J Small Anim Pract.* 35 (1994), S. 251-256
- 415c. HAHN, KA.; RICHARDSON, RC.; HAHN, EA.; CHRISMAN, CL.: Diagnostic and prognostic importance of chromosomal aberrations identified in 61 dogs with lymphosarcoma. *Vet Pathol.* 31 (1994), S. 528-540
416. HAHN, KA.; LEGENDRE, AM.; TALBOTT, JR.: The frequency of micronuclei in lymphocytes of dogs with osteosarcoma: a predictive variable for tumor response during cisplatin chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 5 (1996), S. 653-656
417. HAHN, KA.; LEGENDRE, AM.; SCHULLER, HM.: Amputation and dexniguldipine as treatment for canine appendicular osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 123 (1997), S. 34-38
418. 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.* 224 (2004), S. 79-82
419. HAHN, KA.; ENDICOTT, MM.; KING, GK.; HARRIS-KING, FD.: Evaluation of radiotherapy alone or in combination with doxorubicin chemotherapy for the treatment of cats with incompletely excised soft tissue sarcomas: 71 cases (1989-1999). *J Am Vet Med Assoc.* 231 (2007), S. 742-745

420. HAHN, KA.; OGLIVIE, 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.* 22 (2008), S. 1301-1309
421. HAHN, KA.; LEGENDRE, AM.; SHAW, NG.; PHILLIPS, B.; OGILVIE, GK.; PRESCOTT, DM.; ATWATER, SW.; CARRERAS, JK.; LANA, SE.; LADUE, T.; RUSK, A.; KINET, JP.; DUBREUIL, P.; MOUSSY, A.; HERMINE, O.: Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with nonresectable mast cell tumors. *Am J Vet Res.* 71 (2010), S. 1354-1361
422. HALSEY, CH.; POWERS, BE.; KAMSTOCK, DA.: Feline intestinal sclerosing mast cell tumour: 50 cases (1997-2008). *Vet Comp Oncol.* 8 (2010), S. 72-79
423. HAMIR, AN.; PARRY, OB.: An abattoir study of bovine neoplasms with particular reference to ocular squamous cell carcinoma in Canada. *Vet Rec.* 106 (1980), S. 551-553
424. HAMMER, AS.; COUTO, CG.; AYL, RD.; SHANK, KA.: Treatment of tumor-bearing dogs with actinomycin D. *J Vet Intern Med.* 8 (1994), S. 236-239
425. HAMMER, AS.; WEEREN, FR.; WEISBRODE, SE.; PADGETT, SL.: Prognostic factors in dogs with osteosarcomas of the flat or irregular bones. *J Am Anim Hosp Assoc.* 31 (1995), S. 321-326
426. HAMMOND, GM.; GORDON, IK.; THEON, AP.; KENT, MS.: Evaluation of strontium Sr 90 for the treatment of superficial squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats: 49 cases (1990-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 231 (2007), S. 736-741
427. HAMPE, JF.; MISDORP, W.: Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bull World Health Organ.* 50 (1974), S. 111-133
428. HAMPEL, V.; SCHWARZ, B.; KEMPF, C.; KÖSTLIN, R.; SCHILLINGER, U.; KÜCHENHOFF, H.; FENSKE, N.; BRILL, T.; HIRSCHBERGER, J.: Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon-omega. *J Vet Intern Med.* 21 (2007), S. 1340-1346
429. HANEY, SM.; BEAVER, L.; TURREL, J.; CLIFFORD, CA.; KLEIN, MK.; CRAWFORD, S.; POULSON, JM.; AZUMA, C.: Survival analysis of 97 cats with nasal lymphoma: a multi-institutional retrospective study (1986-2006). *J Vet Intern Med.* 23 (2009), S. 287-294
430. HANNA, F.: Multiple myelomas in cats. *J Feline Med Surg.* 7 (2005), S. 275-287
431. HARASEN, GL.: Multicentric Fibrosarcoma in a Cat and a Review of the Literature. *Can Vet J.* 25 (1984), S. 207-210
432. HARASEN, G.: What's new in orthopedics - part II. *Can Vet J.* 47 (2006), S. 175-176
- 433a. HARDY, WD. Jr.: Hematopoietic tumors in cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 17 (1981), S. 921-940
- 433b. HARDY, WD. Jr.: The feline sarcoma viruses. *Am Anim Hosp Assoc.* 17 (1981), S. 981-997
434. HARDY, WD. Jr.: Feline Oncoretroviruses. New York, NY: Plenum Press, 1993, S. 109-180
435. HARDY, WD. Jr.; ESSEX, M.; McClelland, AJ.: Feline Leukemia Virus. New York, NY: Elsevier and North Holland, 1980, S. 79-118
436. HARDY, WD. Jr.; ZUCKERMAN, EE.; MACEWEN, EG.; HAYES, AA.; ESSEX, M.: A feline leukaemia virus- and sarcoma virus-induced tumour-specific antigen. *Nature.* 270 (1977), S. 249-251
437. HARLING, DE.; PEIFFER, RL.; COOK, CS.: Excision and cryosurgical treatment of five cases of squamous cell carcinoma in the horse. *Equine Vet J.* 15 (1983), S. 105-109
438. HARPER, HD.; SJÖQUIST, J.; HARDY, WD. Jr.; JONES, FR.: Antitumor activity of protein A administered intravenously to pet cats with leukemia or lymphosarcoma. *Cancer.* 55 (1985), S. 1863-1867

439. HARRIS, BP.; DUBIELZIG, RR.: Atypical primary ocular melanoma in cats. *Vet Ophthalmol.* 2 (1999), S. 121-124
440. HARRIS, C.; PIERCE, K.; KING, G.; YATES, KM.; HALL, J.; TIZARD, I.: Efficacy of acemannan in treatment of canine and feline spontaneous neoplasms. *Mol Biother.* 3 (1991), S. 207-213
441. HARVEY, HJ.: Oral tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 15 (1985), S. 493-500
442. HARVEY, HJ.; MACEWEN, EG.; BRAUN, D.; PATNAIK, AK.; WITHROW, SJ.; JONGEWARD, S.: Prognostic criteria for dogs with oral melanoma. *J Am Vet Med Assoc.* 178 (1981), S. 580-582
443. HAUCK, ML.; PRICE, GS.; OGILVIE, GK.; JOHNSON, J.; GILLETTE, EL.; THRALL, DE.; DEWHIRST, MW.; PAGE, RL.: Phase I evaluation of mitoxantrone alone and combined with whole body hyperthermia in dogs with lymphoma. *Int J Hyperthermia.* 12 (1996), S. 309-320
444. HAYDEN, DW.; NIELSEN, SW.: Feline mammary tumours. *J Small Anim Pract.* 12 (1971), S. 687-698
445. HAYES, AA.; MOONEY, S.: Feline mammary tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 15 (1985), S. 513-520
446. HAYES, HM. Jr.; MILNE, KL.; MANDELL, CP.: Epidemiological features of feline mammary carcinoma. *Vet Rec.* 108 (1981), S. 476-479
- 447a. HAYES, A.; ADAMS, V.; SMITH, K.; MAGLENNON, G.; MURPHY, S.: Vinblastine and prednisolone chemotherapy for surgically excised grade III canine cutaneous mast cell tumours. *Vet Comp Oncol.* 5 (2007), S. 168-176
- 447b. HAYES, AM.; ADAMS, VJ.; SCASE, TJ.; MURPHY, S.: Survival of 54 cats with oral squamous cell carcinoma in United Kingdom general practice. *J Small Anim Pract.* 48 (2007), S. 394-399
448. HEAD, KW.: Skin Diseases. Neoplastic Diseases. *Vet Rec.* 65 (1953), S. 926-929
449. HEAD, KW.: Tumors of the upper alimentary tract. *Bull World Health Organ.* 53 (1976), S. 145-166
450. HEAD, KW.: Tumours of the alimentary tract. In: MOULTON, JE.: Tumours in Domestic Animals. Berkeley, CA: University of California Press, 1990, S. 347-428
451. HEAD, KW.; DIXON, PM.: Equine nasal and paranasal sinus tumours. Part 1: review of the literature and tumour classification. *Vet J.* 157 (1999), S. 261-278
452. HEENEY, JL.; VALLI, PJ.; JACOBS, RM.; VALLI, VE.: Evidence for bovine leukemia virus infection of peripheral blood monocytes and limited antigen expression in bovine lymphoid tissue. *Lab Invest.* 66 (1992), S. 608-617
453. HEIDNER, GL.; PAGE, RL.; MCENTEE, MC.; DODGE, RK.; THRALL, DE.: Treatment of canine appendicular osteosarcoma using cobalt 60 radiation and intraarterial cisplatin. *J Vet Intern Med.* 5 (1991), S. 313-316
454. HEINZERLING, LM.; FEIGE, K.; RIEDER, S.; AKENS, MK.; DUMMER, R.; STRANZINGER, G.; MOELLING, K.: Tumor regression induced by intratumoral injection of DNA coding for human interleukin 12 into melanoma metastases in gray horses. *J Mol Med.* 78 (2001), S. 692-702
455. HELDMANN, E.; ANDERSON, MA.; WAGNER-MANN, C.: Feline osteosarcoma: 145 cases (1990-1995). *J Am Anim Hosp Assoc.* 36 (2000), S. 518-521
456. HELLER, DA.; CLIFFORD, CA.; GOLDSCHMIDT, MH.; HOLT, DE.; SHOFER, FS.; SMITH, A.; SORENMO, KU.: Cyclooxygenase-2 expression is associated with histologic tumor type in canine mammary carcinoma. *Vet Pathol.* 42 (2005), S. 776-780

457. HELLMÉN, E.: Complex mammary tumours in the female dog: a review. *J Dairy Res.* 72, Suppl. 1 (2005), S. 90-97
458. HELLMÉN, E.; BERGSTROM, R.; HOLMBERG, L.; SPANGBERG, IB.; HANSSON, K.; LINDGREN, A.: Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet Pathol.* 30 (1993), S. 20-27
459. HENDERSON, SM.; BRADLEY, K.; DAY, MJ.; TASKER, S.; CANEY, SM.; HOTSTON MOORE, A.; GRUFFYDD-JONES, TJ.: Investigation of nasal disease in the cat - a retrospective study of 77 cases. *J Feline Med Surg.* 6 (2004), S. 245-257
460. HENDRICK, MJ.; BROOKS, JJ.: Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. *Vet Pathol.* 31 (1994), S. 126-129
461. HENDRICK, MJ.; GOLDSCHMIDT, MH.: Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *J Am Vet Med Assoc.* 199 (1991), S. 968
462. HENDRICK, MJ.; GOLDSCHMIDT, MH.; SHOFER, FS.; WANG, YY.; SOMLYO, AP.: Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Res.* 52 (1992), S. 5391-5394
- 463a. HENDRICK, MJ.; KASS, PH.; MCGILL, LD.; TIZARD, IR.: Postvaccinal sarcomas in cats. *J Natl Cancer Inst.* 86 (1994), S. 341-343
- 463b. HENDRICK, MJ.; SHOFER, FS.; GOLDSCHMIDT, MH.; HAVILAND, JC.; SCHELLING, SH.; ENGLER, SJ.; GLIATTO, JM.: Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *J Am Vet Med Assoc.* 205 (1994), S. 1425-1429
464. HENDRIX, D.: Equine ocular squamous cell carcinoma. *ClinTech Equine Pract.* 4 (2005), S. 87-94
465. HENDRIX, DV.; GELATT, KN.: Diagnosis, treatment and outcome of orbital neoplasia in dogs: a retrospective study of 44 cases. *J Small Anim Pract.* 41 (2000), S. 105-108
466. HENNESS, AM.; THEILEN, GH.; PARK, RD.; BUHLES, WC.: Combination therapy for canine osteosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 170 (1977), S. 1076-1081
467. HENRY, CJ.; BREWER, WG. Jr.; WHITLEY, EM.; TYLER, JW.; OGILVIE, GK.; NORRIS, A.; FOX, LE.; MORRISON, WB.; HAMMER, A.; VAIL, DM.; BERG, J.; VETERINARY COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (VCOG): Canine digital tumors: a veterinary cooperative oncology group retrospective study of 64 dogs. *J Vet Intern Med.* 19 (2005), S. 720-724
468. HENRY, CJ.; DOWNING, S.; ROSENTHAL, RC.; KLEIN, MK.; MELEO, K.; VILLAMIL, JA.; FINEMAN, LS.; MCCAW, DL.; HIGGINBOTHAM, ML.; MCMICHAEL, J.: Evaluation of a novel immunomodulator composed of human chorionic gonadotropin and bacillus Calmette-Guerin for treatment of canine mast cell tumors in clinically affected dogs. *Am J Vet Res.* 68 (2007), S. 1246-1251
469. HENSON, KL.; ALLEMAN, AR.; CUTLER, TJ.; GINN, PE.; KELLEY, LC.: Regression of subcutaneous lymphoma following removal of an ovarian granulosa cell tumor in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 212 (1998), S. 1419-1422
470. HENSON, MS.; CURTSINGER, JM.; LARSON, VS.; KLAUSNER, JS.; MODIANO, JF.; MESCHER, MF.; MILLER, JS.: Immunotherapy with autologous tumour antigen-coated microbeads (large multivalent immunogen), IL-2 and GM-CSF in dogs with spontaneous B-cell lymphoma. *Vet Comp Oncol.* 9 (2011), S. 95-105

471. HERMAN, LH.; SLAUGHTER, LJ.; MARTIN, DP.: Malignant mastocytoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 151 (1967), S. 1322-1324
472. HERMO, GA.; TORRES, P.; RIPOLL, GV.; SCURSONI, AM.; GOMEZ, DE.; ALONSO, DF.; GOBELLO, C.: Perioperative desmopressin prolongs survival in surgically treated bitches with mammary gland tumours: a pilot study. *Vet J.* 178 (2008), S. 103-108
473. HERMO, GA.; TURIC, E.; ANGELICO, D.; SCURSONI, AM.; GOMEZ, DE.; GOBELLO, C.; ALONSO, DF.: Effect of adjuvant perioperative desmopressin in locally advanced canine mammary carcinoma and its relation to histologic grade. *J Am Anim Hosp Assoc.* 47 (2011), S. 21-27
474. HERNIGOU, P.; THIÉRY, JP., Benoit, J.; VOISIN, MC.; LEROUX, P.; HAGEGE, G.; DELEPINE, G.; GOUTALLIER, D.: Methotrexate diffusion from acrylic cement. Local chemotherapy for bone tumours. *J Bone Joint Surg Br.* 71 (1989), S. 804-811
475. HERSHEY, AE.; KURZMAN, ID.; FORREST, LJ.; BOHLING, CA.; STONEROOK, M.; PLACKE, ME.; IMONDI, AR.; VAIL, DM.: Inhalation chemotherapy for macroscopic primary or metastatic lung tumors: proof of principle using dogs with spontaneously occurring tumors as a model. *Clin Cancer Res.* 5 (1999), S. 2653-2659
476. HERSHEY, AE.; SORENMO, KU.; HENDRICK, MJ.; SHOFER, FS.; VAIL, DM.: Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 216 (2000), S. 58-61
477. HERSHEY, AE.; DUBIELZIG, RR.; PADILLA, ML.; HELFAND, SC.: Aberrant p53 expression in feline vaccine-associated sarcomas and correlation with prognosis. *Vet Pathol.* 42 (2005), S. 805-811
478. HEWES, CA.; SULLINS, KE.: Use of cisplatin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidae: 59 cases (2000-2004). *J Am Vet Med Assoc.* 229 (2006), S. 1617-1622
479. HEYMAN, SJ.; DIEFENDERFER, DL.; GOLDSCHMIDT, MH.; NEWTON, CD.: Canine axial skeletal osteosarcoma. A retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). *Vet Surg.* 21 (1992), S. 304-310
480. HILLERS, KR.; DERNELL, WS.; LAFFERTY, MH.; WITHROW, SJ.; LANA, SE.: Incidence and prognostic importance of lymph node metastases in dogs with appendicular osteosarcoma: 228 cases (1986-2003). *J Am Vet Med Assoc.* 226 (2005), S. 1364-1367
481. HILLMAN, LA.; GARRETT, LD.; DE LORIMIER, LP.; CHARNEY, SC.; BORST, LB.; FAN, TM.: Biological behavior of oral and perioral mast cell tumors in dogs: 44 cases (1996-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 237 (2010), S. 936-942
482. HIMSEL, CA.; RICHARDSON, RC.; CRAIG, JA.: Cisplatin chemotherapy for metastatic squamous cell carcinoma in two dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 189 (1986), S. 1575-1578
483. HIRSBRUNNER, G.; EBEID, M.; EICHER, R.: Cancer eye in cattle: 21 cases (1990-1996). *Schweiz Arch Tierheilkd.* 140 (1998), S. 149-155
484. HIRSCHBERGER, J.; KESSLER, M.: Das feline Fibrosarkom. *Tierärztl Prax.* 29 (2001), S. 66-71
485. HOFFMANN, D.; JENNINGS, PA.; SPRADBROW, PB.: Immunotherapy of bovine ocular squamous cell carcinomas with phenol-saline extracts of allogenic carcinomas. *Aust Vet J.* 57 (1981), S. 159-162
486. HOHENHAUS, AE.; MATUS, RE.: Etoposide (VP-16). Retrospective analysis of treatment in 13 dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 4 (1990), S. 239-241

487. HOLMBERG, CA.; MANNING, JS.; OSBURN, BI.: Feline malignant lymphomas: comparison of morphologic and immunologic characteristics. *Am J Vet Res.* 37 (1976), S. 1455-1460
488. HOLZINGER, EA.: Feline cutaneous mastocytomas. *Cornell Vet.* 63 (1973), S. 87-93
489. HORDINSKY, MK.; RUTH, G.; KING, R.: Inheritance of melanocytic tumors in Duroc swine. *J Hered.* 76 (1985), S. 385-386
490. HORSTING, N.; VON REISWITZ, A.; WOHLSEIN, P.; BULLERDIEK, J.; REIMANN, N.; NOLTE, I.: Oropharyngeale Tumoren des Hundes - Eine klinische Studie über 79 Fälle. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.* 111 (1998), S. 242-247
491. HOSOYA, K.; KISSEBERTH, WC.; LORD, LK.; ALVAREZ, FJ.; LARA-GARCIA, A.; KOSAREK, CE.; LONDON, CA.; COUTO, CG.: Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. *J Vet Intern Med.* 21 (2007), S. 1355-1363
492. 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.* 45 (2009), S. 14-18
493. HOTTENDORF, GH.; NIELSEN, SW.: Pathologic survey of 300 extirpated canine mastocytomas. *Zentralbl Veterinärmed A.* 14 (1967), S. 272-281
494. HOTTENDORF, GH.; NIELSEN, SW.: Pathologic report of 29 necropsies on dogs with mastocytoma. *Pathol Vet.* 5 (1968), S. 102-121
495. HOWARTH, S.; LUCKE, VM.; PEARSON, H.: Squamous cell carcinoma of the equine external genitalia: a review and assessment of penile amputation and urethrostomy as a surgical treatment. *Equine Vet J.* 23 (1991), S. 53-58
496. HOWELL, JM.; ISHMAEL, J.; TANDY, J.; HUGHES, IB.: A 6-year survey of tumours of dogs and cats removed surgically in private practice. *J Small Anim Pract.* 11 (1970), S. 793-801
497. HOWL, JH.; PETERSEN, MG.: Intestinal mast cell tumor in a cat: presentation as eosinophilic enteritis. *J Am Anim Hosp Assoc.* 31 (1995), S. 457-461
498. HOYT, RF.; WITHROW, SJ: Oral malignancy in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 20 (1984), S. 83-92
499. HSU, WL.; HUANG, HM.; LIAO, JW.; WONG, ML.; CHANG, SC.: Increased survival in dogs with malignant mammary tumours overexpressing HER-2 protein and detection of a silent single nucleotide polymorphism in the canine HER-2 gene. *Vet J.* 180 (2009), S. 116-123
500. HUME, CT.; KIUPEL, M.; RIGATTI, L.; SHOFR, FS.; SKORUPSKI, KA.; SORENMO, KU.: Outcomes of dogs with grade 3 mast cell tumors: 43 cases (1997-2007). *J Am Anim Hosp Assoc.* 47 (2011), S. 37-44
501. HUNT, GB.: Use of the lip-to-lid flap for replacement of the lower eyelid in five cats. *Vet Surg.* 35 (2006), S. 284-286
502. HUTSON, CA.; WILLAUER, CC.; WALDER, EJ.; STONE, JL.; KLEIN, MK.: Treatment of mandibular squamous cell carcinoma in cats by use of mandibulectomy and radiotherapy: seven cases (1987-1989). *J Am Vet Med Assoc.* 201 (1992), S. 777-781
503. HÜTTINGER, C.; HIRSCHBERGER, J.; JAHNKE, A.; KÖSTLIN, R.; BRILL, T.; PLANK, C.; KÜCHENHOFF, H.; KRIEGER, S.; SCHILLINGER, U.: Neoadjuvant gene delivery of feline granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using magnetofection for the treatment of feline fibrosarcomas: a phase I trial. *J Gene Med.* 10 (2008), S. 655-667

504. ISAACSON, JA.; FLAMING, KP.; ROTH, JA.: Effects of long-term infection with bovine immunodeficiency virus and/or bovine leukemia virus on antibody and lymphocyte proliferative responses in cattle. *Vet Immunol Immunopathol.* 64 (1998), S. 249-266
505. 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.* 17 (2003), S. 194-198
506. ISHINO, S.; KADOTA, K.; NAKAGAWA, M.; YOSHINO, T.: Histopathological observations on regression of skin lymphosarcoma in five cows. *Zentralbl Veterinärmed A.* 35 (1988), S. 578-585
507. ISOTANI, M.; TAMURA, K.; YAGIHARA, H.; HIKOSAKA, M.; ONO, K.; WASHIZU, T.; BONKOBARA, M.: Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Vet Immunol Immunopathol.* 114 (2006), S. 168-172
508. 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.* 22 (2008), S. 985-988
509. ITO, T.; KADOSAWA, T.; MOCHIZUKI, M.; MATSUNAGA, S.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N.: Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *J Vet Med Sci.* 58 (1996), S. 723-726
510. ITOH, T.; UCHIDA, K.; ISHIKAWA, K.; KUSHIMA, K.; KUSHIMA, E.; TAMADA, H.; MORITAKE, T.; NAKAO, H.; SHII, H.: Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: differences between small-breed dogs and others. *J Vet Med Sci.* 67 (2005), S. 345-347
511. IWAMOTO, KS.; BENNETT, LR.; NORMAN, A.; VILLALOBOS, AE.; HUTSON, CA.: Linoleate produces remission in canine mycosis fungoides. *Cancer Lett.* 64 (1992), S. 17-22
- 512a. JAFFE, MH.; HOSGOOD, G.; KERWIN, SC.; HEDLUND, CS.; TAYLOR, HW.: Deionised water as an adjunct to surgery for the treatment of canine cutaneous mast cell tumours. *J Small Anim Pract.* 41 (2000), S. 7-11
- 512b. JAFFE, MH.; HOSGOOD, G.; TAYLOR, HW.; KERWIN, SC.; HEDLUND, CS.; LOPEZ, MK.; DAVIDSON, JR.; MILLER, DM.; PARANJPE, M.: Immunohistochemical and clinical evaluation of p53 in canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol.* 37 (2000), S. 40-46
513. JAGIELSKI, D.; LECHOWSKI, R.; HOFFMANN-JAGIELSKA, M.; WINIARCZYK, S.: A retrospective study of the incidence and prognostic factors of multicentric lymphoma in dogs (1998-2000). *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 49 (2002), S. 419-424
514. JAHNKE, A.; HIRSCHBERGER, J.; FISCHER, C.; BRILL, T.; KÖSTLIN, R.; PLANK, C.; KÜCHENHOFF, H.; KRIEGER, S.; KAMENICA, K.; SCHILLINGER, U.: Intra-tumoral gene delivery of feIL-2, feIFN-gamma and feGM-CSF using magnetofection as a neoadjuvant treatment option for feline fibrosarcomas: a phase-I study. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 54 (2007), S. 599-606
515. JAKUBIAK, MJ.; SIEDLECKI, CT.; ZENGER, E.; MATTEUCCI, ML.; BRUSKIEWICZ, KA.; ROHN, DA.; BERGMAN, PJ.: Laryngeal, laryngotracheal, and tracheal masses in cats: 27 cases (1998-2003). *J Am Anim Hosp Assoc.* 41 (2005), S. 310-316
516. JARRETT, WF.: Bracken fern and papilloma virus in bovine alimentary cancer. *Br Med Bull.* 36 (1980), S. 79-81

517. JEFFREYS, AB.; KNAPP, DW.; CARLTON, WW.; THOMAS, RM.; BONNEY, PL.; DEGORTARI, A.; LUCROY, MD.: Influence of asparaginase on a combination chemotherapy protocol for canine multicentric lymphoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 41 (2005), S. 221-226
518. JEGLUM, KA.: Malignant lymphoma in the dog. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1 (1979), S. 503-510
519. JEGLUM, KA.: Treatment of lymphosarcoma. In: KIRK, RW.: *Current Veterinary Therapy VIII: Small Animal Practice.* Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1983, S. 435-438
520. JEGLUM, KA.; DEGUZMAN, E.; YOUNG, KM.: Chemotherapy of advanced mammary adenocarcinoma in 14 cats. *J Am Vet Med Assoc.* 187 (1985), S. 157-160
521. JEGLUM, KA.; YOUNG, KM.; BARNSLEY, K.; WHEREAT, A.; MCGRATH, D.; HUTSON, C.: Intralymphatic autochthonous tumor cell vaccine in canine lymphoma. *J Biol Response Mod.* 5 (1986), S. 168-175
522. JEGLUM, KA.; WHEREAT, A.; YOUNG, K.: Chemotherapy of lymphoma in 75 cats. *J Am Vet Med Assoc.* 190 (1987), S. 174-178
523. JEGLUM, KA.; YOUNG, KM.; BARNSLEY, K.; WHEREAT, A.: Chemotherapy versus chemotherapy with intralymphatic tumor cell vaccine in canine lymphoma. *Cancer.* 61 (1988), S. 2042-2050
524. JOHNSON, PJ.: Dermatologic tumors (excluding sarcoids). *Vet Clin North Am Equine Pract.* 14 (1998), S. 625-658
525. JOHNSON, TO.; SCHULMAN, FY.; LIPSCOMB, TP.; YANTIS, LD.: Histopathology and biologic behavior of pleomorphic cutaneous mast cell tumors in fifteen cats. *Vet Pathol.* 39 (2002), S. 452-457
526. JONES, DL.: Squamous cell carcinoma of the larynx and pharynx in horses. *Cornell Vet.* 84 (1994), S. 15-24
527. JONES, FR.; GRANT, CK.; SNYDER, HW. Jr.: Lymphosarcoma and persistent feline leukemia virus infection of pet cats: a system to study responses during extracorporeal treatments. *J Biol Response Mod.* 3 (1984), S. 286-292
528. JONES, PD.; DE LORIMIER, LP.; KITCHELL, BE.; LOSONSKY, JM.: Gemcitabine as a radiosensitizer for nonresectable feline oral squamous cell carcinoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 39 (2003), S. 463-467
529. JONGEWARD, SJ.: Primary bone tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 15 (1985), S. 609-641
530. JORGER, K.: Hauttumoren bei Katzen: Vorkommen und Häufigkeit im Untersuchungsgut (Biopsien 1984-1987) des Institutes für Veterinärpathologie Zürich. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 130 (1988), S. 559-569
531. JOURDIER, TM.; MOSTE, C.; BONNET, MC.; DELISLE, F.; TAFANI, JP.; DEVAUCHELLE, P.; TARTAGLIA, J.; MOINGEON, P.: Local immunotherapy of spontaneous feline fibrosarcomas using recombinant poxviruses expressing interleukin 2 (IL2). *Gene Ther.* 10 (2003), S. 2126-2132
532. JOYCE, JR.: Cryosurgical treatment of tumors of horses and cattle. *J Am Vet Med Assoc.* 168 (1976), S. 226-229
533. JUBB, KVF.; KENNEDY, PC.; PALMER, N.: *Pathology of Domestic Animals.* 4. Aufl. New York, NY: Academic Press, 1993, S. 706-738

534. JUNGE, RE.; SUNDBERG, JP.; LANCASTER, WD.: Papillomas and squamous cell carcinomas of horses. *J Am Vet Med Assoc.* 185 (1984), S. 656-659
535. KABAY, MJ.; JONES, BR.: Local current field radio frequency hyperthermia for the treatment of superficial skin tumours in cats. *N Z Vet J.* 31 (1983), S. 173-176
536. KAFARNIK, C.; RAWLINGS, M.; DUBIELZIG, RR.: Corneal stromal invasive squamous cell carcinoma: a retrospective morphological description in 10 horses. *Vet Ophthalmol.* 12 (2009), S. 6-12
537. KAHN, CM.; LINE, S.: Mammary tumors. In: RAHWAY, NJ.: Merck veterinary manual [online version]. 8. Aufl. Merck & Co, Inc., 2005. Online im Internet: URL: <http://www.merckvet-manual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/112300.htm> (2012)
538. KAINER, RA.: Current concepts in the treatment of bovine ocular squamous cell tumors. *Vet Clin North Am Large Anim Pract.* 6 (1984), S. 609-622
539. KAINER, RA.; STRINGER, JM.; LUEKER, DC.: Hyperthermia for treatment of ocular squamous cell tumors in cattle. *J Am Vet Med Assoc.* 176 (1980), S. 356-360
540. KAISER, CI.; FIDEL, JL.; ROOS, M.; KASER-HOTZ, B.: Reevaluation of the University of Wisconsin 2-year protocol for treating canine lymphoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 43 (2007), S. 85-92
541. KALISHMAN, JB.; CHAPPELL, R.; FLOOD, LA.; DUBIELZIG, RR.: A matched observational study of survival in cats with enucleation due to diffuse iris melanoma. *Vet Ophthalmol.* 1 (1998), S. 25-29
542. KAPLAN, B.; MOY, RL.: Effect of perilesional injections of PEGinterleukin-2 on basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 26 (2000), S. 1037-1040
543. KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; CONSTANTINIDIS, TC.; DESSIRIS, A.: Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 48 (2001), S. 85-96
544. KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; CONSTANTINIDIS, TC.; DESSIRIS, A.: Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. *J Comp Pathol.* 133 (2005), S. 246-252
545. KASS, PH.; BARNES, WG. Jr.; SPANGLER, WL.; CHOMEL, BB.; CULBERTSON, MR.: Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 203 (1993), S. 396-405
546. KASS, PH.; SPANGLER, WL.; HENDRICK, MJ.; MCGILL, LD.; ESPLIN, DG.; LESTER, S.; SLATER, M.; MEYER, EK.; BOUCHER, F.; PETERS, EM.; GOBAR, GG.; HTOO, T.; DECILE, K.: Multi-center case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 223 (2003), S. 1283-1292
547. KATAYAMA, R.; HUELSMEYER, MK.; MARR, AK.; KURZMAN, ID.; THAMM, DH.; VAIL, DM.: Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 54 (2004), S. 25-33
548. KATO, Y.; ASANO, K.; MOGI, T.; KUTARA, K.; TESHIMA, K.; EDAMURA, K.; TSUMAGARI, S.; HASEGAWA, A.; TANAKA, S.: Clinical significance of circulating vascular endothelial growth factor in dogs with mammary gland tumors. *J Vet Med Sci.* 69 (2007), S. 77-80

549. KELLER, ET.; MACEWEN, EG.; ROSENTHAL, RC.; HELFAND, SC.; FOX, LE.: Evaluation of prognostic factors and sequential combination chemotherapy with doxorubicin for canine lymphoma. *J Vet Intern Med.* 7 (1993), S. 289-295
550. KENT, MS.; STROM, A.; LONDON, CA.; SEGUIN, B.: Alternating carboplatin and doxorubicin as adjunctive chemotherapy to amputation or limb-sparing surgery in the treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. *J Vet Intern Med.* 18 (2004), S. 540-544
551. KENYON, SJ.; FERRER, JF.; MCFEELY, RA.; GRAVES, DC.: Induction of lymphosarcoma in sheep by bovine leukemia virus. *J Natl Cancer Inst.* 67 (1981), S. 1157-1163
- 552a. KESSLER, M.: Orale Tumoren des Hundes. In: KESSLER, M.: Kleintieronkologie: Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hunden und Katzen. 2. Aufl. Stuttgart: Parey bei Mvs, 2005, S. 259-267
- 552b. KESSLER, M.: Hauttumoren des Hundes. In: KESSLER, M.: Kleintieronkologie: Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hunden und Katzen. 2. Aufl. Stuttgart: Parey bei Mvs, 2005, S. 196-218
553. KESSLER, M.; VON BORNHARD, D.: Tumoren der Maulhöhle beim Hund: Epidemiologische Untersuchung bei 491 Fällen. (*unveröffentlicht*). (1997)
554. KESSLER, M.; TASSANI-PRELL, M.; VON BOMHARD, D.; MATIS, U.: Osteosarcoma in cats: epidemiological, clinical and radiological findings in 78 animals (1990-1995). *Tierärztl Prax.* 25 (1997), S. 275-283
555. KETCHAM, AS.; KINSEY, DL.; WEXLER, H.; MANTEL, N.: The development of spontaneous metastases after the removal of a "primary" tumor. II. Standardization protocol of 5 animal tumors. *Cancer.* 14 (1961), S. 875-882
556. KHANNA, C.; ANDERSON, PM.; HASZ, DE.; KATSANIS, E.; NEVILLE, M.; KLAUSNER, JS.: Interleukin-2 liposome inhalation therapy is safe and effective for dogs with spontaneous pulmonary metastases. *Cancer.* 79 (1997), S. 1409-1421
557. KHANNA, C.; PREHN, J.; HAYDEN, D.; CASSADAY, RD.; CAYLOR, J.; JACOB, S.; BOSE, SM.; HONG, SH.; HEWITT, SM.; HELMAN, LJ.: A randomized controlled trial of octreotide pamoate long-acting release and carboplatin versus carboplatin alone in dogs with naturally occurring osteosarcoma: evaluation of insulin-like growth factor suppression and chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 8 (2002), S. 2406-2412
558. KING, GK.; YATES, KM.; GREENLEE, PG.; PIERCE, KR.; FORD, CR.; MCANALLEY, BH.; TIZARD, IR.: The effect of Acemannan Immunostimulant in combination with surgery and radiation therapy on spontaneous canine and feline fibrosarcomas. *J Am Anim Hosp Assoc.* 31 (1995), S. 439-447
559. KING, TC.; PRIEHS, DR.; GUM, GG.; MILLER, TR.: Therapeutic management of ocular squamous cell carcinoma in the horse: 43 cases (1979-1989). *Equine Vet J.* 23 (1991), S. 449-452
560. KINSEY, DL.: Effects of surgery upon cancer metastasis. *JAMA.* 178 (1961), S. 734-735
561. KIRCHER, CH.; GARNER, FM.; ROBINSON, FR.: Tumours of the eye and adnexa. *Bull World Health Organ.* 50 (1974), S. 135-42
- 562a. KIRPENSTEIJN, J.; TESKE, E.; KIK, M.; KLENNER, T.; RUTTEMAN, GR.: Lobaplatin as an adjunct chemotherapy to surgery in canine appendicular osteosarcoma: a phase II evaluation. *Anti-cancer Res.* 22 (2002), S. 2765-2770

- 562b. KIRPENSTEIJN, J.; KIK, M.; RUTTEMAN, GR.; TESKE, E.: Prognostic significance of a new histologic grading system for canine osteosarcoma. *Vet Pathol.* 39 (2002), S. 240-246
563. KISELOW, MA.; RASSNICK, KM.; MCDONOUGH, SP.; GOLDSTEIN, RE.; SIMPSON, KW.; WEINKLE, TK.; ERB, HN.: Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 232 (2008), S. 405-410
564. KITCHELL, BE.; BROWN, DM., Luck, EE.; WOODS, LL.; ORENBERG, EK.; BLOCH, DA.: Intralesional implant for treatment of primary oral malignant melanoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 204 (1994), S. 229-236
565. KITCHELL, BK.; ORENBERG, EK.; BROWN, DM.; HUTSON, C.; RAY, K.; WOODS, L.; LUCK, E.: Intralesional sustained-release chemotherapy with therapeutic implants for treatment of canine sun-induced squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 31A (1995), S. 2093-2098
566. KIUPEL, M.; BOSTOCK, D.; BERGMANN, V.: The prognostic significance of AgNOR counts and PCNA-positive cell counts in canine malignant lymphomas. *J Comp Pathol.* 119 (1998), S. 407-418
567. KIUPEL, M.; TESKE, E.; BOSTOCK, D.: Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. *Vet Pathol.* 36 (1999), S. 292-300
568. KIUPEL, M.; WEBSTER, JD.; BAILEY, KL.; BEST, S.; DELAY, J.; DETRISAC, CJ.; GAMBLE, D.; GINN, PE.; GOLDSCHMIDT, MH.; HENDRICK, MJ.; HOWERTH, EW.; JANOVITZ, EB.; LENZ, SD.; LIPSCOMB, T.; MILLER, E.; MISDORP, W.; MOROFF, S.; NEYENS, I.; O'TOOLE, D.; RAMOS-VARA, J.; SCASE, TJ.; SCHULMAN, Y.; SMITH, K.; SNYDER, P.; SOUTHORN, E.; STEDMAN, NL.; STEFICEK, BA.; STROMBERG, PC.; VALLI, VE.; WEISBRODE, SE.; YAGER, J.; KANEENE, JB.: Microscopic grading of canine cutaneous mast cell tumors: a multi-institutional review. *Vet Pathol.* 41 (2004), S. 576
569. KIUPEL, M.; WEBSTER, JD.; MILLER, RA.; KANEENE, JB.: Impact of tumour depth, tumour location and multiple synchronous masses on the prognosis of canine cutaneous mast cell tumours. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 52 (2005), S. 280-286
570. KIUPEL, M.; WEBSTER, JD.; BAILEY, KL.; BEST, S.; DELAY, J.; DETRISAC, CJ.; FITZGERALD, SD.; GAMBLE, D.; GINN, PE.; GOLDSCHMIDT, MH.; HENDRICK, MJ.; HOWERTH, EW.; JANOVITZ, EB.; LANGOHR, I.; LENZ, SD.; LIPSCOMB, TP.; MILLER, MA.; MISDORP, W.; MOROFF, S.; MULLANEY, TP.; NEYENS, I.; O'TOOLE, D.; RAMOS-VARA, J.; SCASE, TJ.; SCHULMAN, FY.; SLEDGE, D.; SMEDLEY, RC.; SMITH, KW.; SNYDER, P.; SOUTHORN, E.; STEDMAN, NL.; STEFICEK, BA.; STROMBERG, PC.; VALLI, VE.; WEISBRODE, SE.; YAGER, J.; HELLER, J.; MILLER, R.: Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet Pathol.* 48 (2011), S. 147-155
571. KLEIN, WR.: Immunotherapy of squamous cell carcinoma of the bovine eye and of equine sarcoid. *Tijdschr Diergeneeskd.* 115 (1990), S. 1149-1155
572. KLEIN, WR.; RUITENBERG, EJ.; STEERENBERG, PA.; DE JONG, WH.; KRUIZINGA, W.; MISDORP, W.; BIER, J.; TIESJEMA, RH.; KREEFTENBERG, JG.; TEPPEMA, JS.; RAPP, HJ.: Immunotherapy by intralesional injection of BCG cell walls or live BCG in bovine ocular squamous cell carcinoma: a preliminary report. *J Natl Cancer Inst.* 69 (1982), S. 1095-1103
573. KLEIN, WR.; BIER, J.; VAN DIETEN, JS.; MISDORP, W.; STEERENBERG, PA.; DE JONG, WH.; KERSJES, WA.: Radical Surgery of Bovine Ocular Squamous Cell Carcinoma (Cancer Eye) Complications and Results. *Vet Surg.* 13 (1984), S. 236-242

574. KLEIN, MK.; POWERS, BE.; CALLEY, C. ET AL.: Feline nasal lymphoma: A retrospective analysis. In: XX: Proc 15th Ann Conf Vet Cancer Soc. Tucson, AZ., 1995, S. 79-80
575. KLEINSCHUSTER, SJ.; RAPP, HJ.; LUEKER, DC.; KAINER, RA.: Regression of bovine ocular carcinoma by treatment with a mycobacterial vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 58 (1977), S. 1807-1814
576. KLEINSCHUSTER, SJ.; RAPP, HJ.; GREEN, SB.; BIER, J.; VAN KAMPEN, K.: Efficacy of intratumorally administered mycobacterial cell walls in the treatment of cattle with ocular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 67 (1981), S. 1165-1171
- 577a. KLEINSCHUSTER, SJ.; BIER, J.; RAPP, HJ.; SMART, RA.; VAN KAMPEN, KR.; WALTERS, JL.: Intratumoral bcg cell-wall preparation therapy and surgery in bovine ocular carcinoma. *Head Neck Surg.* 5 (1983), S. 401-409
- 577b. KLEINSCHUSTER, SJ.; RAPP, HJ.; BIER, J.; MUSCOPLAT, CC.; SMART, RA.; VAN KAMPEN, KR.: Immunoprophylaxis of an ocular solid malignant tumor in cattle. *J Natl Cancer Inst.* 70 (1983), S. 771-776
578. KLEITER, M.; TICH, A.; WILLMANN, M.; PAGITZ, M.; WOLFESBERGER, B.: Concomitant liposomal doxorubicin and daily palliative radiotherapy in advanced feline soft tissue sarcomas. *Vet Radiol Ultrasound.* 51 (2010), S. 349-355
579. KNAPP, DW.; RICHARDSON, RC.; BONNEY, PL.; HAHN, K.: Cisplatin therapy in 41 dogs with malignant tumors. *J Vet Intern Med.* 2 (1988), S. 41-46
580. KNAPP, DW.; RICHARDSON, RC.; BOTTOMS, GD.; TECLAW, R.; CHAN, TC.: Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 29 (1992), S. 214-218
581. KNECHT, CD.; PRIESTER, WA.: Musculoskeletal tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 172 (1978), S. 72-74
582. KOBAYASHI, T.; HAUCK, ML.; DODGE, R.; PAGE, RL.; PRICE, GS.; WILLIAMS, LE.; HARDIE, EM.; MATHEWS, KG.; THRALL, DE.: Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 43 (2002), S. 473-479
583. KODRE, V.; CEMAZAR, M.; PECAR, J.; SERSA, G.; COR, A.; TOZON, N.: Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. *In Vivo.* 23 (2009), S. 55-62
584. KOENIG, A.; BIANCO, SR.; FOSMIRE, S.; WOJCIESZYN, J.; MODIANO, JF.: Expression and significance of p53, rb, p21/waf-1, p16/ink-4a, and PTEN tumor suppressors in canine melanoma. *Vet Pathol.* 39 (2002), S. 458-472
585. KOFLER, J.; KÜBBER-HEISS, A.; SCHILCHER, F.: Cutaneous, multilocular T-cell lymphosarcoma in a horse - clinical, ultrasonographic and pathological findings. *Zentralbl Veterinärmed A.* 45 (1998), S. 11-19
586. KONEFAL, JB.; EMAMI, B.; PILEPICH, MV.: Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. *Cancer.* 61 (1988), S. 243-246
587. KOPECKY, KE.; PUGH, GW. Jr.; HUGHES, DE.; BOOTH, GD.; CHEVILLE, NF.: Biological effect of ultraviolet radiation on cattle: bovine ocular squamous cell carcinoma. *Am J Vet Res.* 40 (1979), S. 1783-1788
588. KOSOVSKY, JK.; MATTHIESEN, DT.; MARRETTA, SM.; PATNAIK, AK.: Results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 142 dogs. *Vet Surg.* 20 (1991), S. 397-401
589. KÖSTLIN, RG.; JONEK, JE.: "Cancer eye" in German spotted cattle. Occurrence, treatment methods and results. *Tierärztl Prax.* 14 (1986), S. 477-490

590. KÖSTLIN, RG.; JONEK, JE.: Blepharoplasty after tumor ("cancer eye") removal from the eyes of cattle. *Tierärztl Prax.* 15 (1987), S. 129-136
591. KOVACS, SA.; GEEKIE, KM.; OXENHANDLER, RW.; AGRIS, PF.: Tyrosinase activity and isoenzyme distribution corresponding to growth and regression of melanoma in Sinclair miniature swine. *J Natl Cancer Inst.* 67 (1981), S. 645-651
592. KRAEGEL, SA.; MADEWELL, BR.; SIMONSON, E.; GREGORY, CR.: Osteogenic sarcoma and cisplatin chemotherapy in dogs: 16 cases (1986-1989). *J Am Vet Med Assoc.* 199 (1991), S. 1057-1059
593. KRAVIS, LD.; VAIL, DM.; KISSEBERTH, WC.; OGILVIE, GK.; VOLK, LM.: Frequency of argyrophilic nucleolar organizer regions in fine-needle aspirates and biopsy specimens from mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 209 (1996), S. 1418-1420
594. KREHBIEL, JD.; LANGHAM, RF.: Eyelid neoplasms of dogs. *Am J Vet Res.* 36 (1975), S. 115-119
595. KRICK, EL.; LITTLE, L.; PATEL, R.; SHOFER, FS.; SORENMO, K.; CLIFFORD, CA.; BAEZ, JL.: Description of clinical and pathological findings, treatment and outcome of feline large granular lymphocyte lymphoma (1996-2004). *Vet Comp Oncol.* 6 (2008), S. 102-110
596. 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.* 17 (2009), S. 130-138
597. KRICK, EL.; MOORE, RH.; COHEN, RB.; SORENMO, KU.: Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *J Feline Med Surg.* 13 (2011), S. 976-983
598. KRISTAL, O.; LANA, SE.; OGILVIE, GK.; RAND, WM.; COTTER, SM.; MOORE, AS.: Single agent chemotherapy with doxorubicin for feline lymphoma: a retrospective study of 19 cases (1994-1997). *J Vet Intern Med.* 15 (2001), S. 125-130
599. KUNTZ, CA.: Thoracic surgical oncology. *Clin Tech Small Anim Pract.* 13 (1998), S. 47-52
600. KUNTZ, CA.; DERNELL, WS.; POWERS, BE.; DEVITT, C.; STRAW, RC.; WITHROW, SJ.: Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 211 (1997), S. 1147-1151
- 601a. KUNTZ, CA.; ASSELIN, TL.; DERNELL, WS.; POWERS, BE.; STRAW, RC.; WITHROW, SJ.: Limb salvage surgery for osteosarcoma of the proximal humerus: outcome in 17 dogs. *Vet Surg.* 27 (1998), S. 417-422
- 601b. KUNTZ, CA.; DERNELL, WS.; POWERS, BE.; WITHROW, S.: Extraskelletal osteosarcomas in dogs: 14 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 34 (1998), S. 26-30
602. KUPANOFF, PA.; POPOVITCH, CA.; GOLDSCHMIDT, MH.: Colorectal plasmacytomas: a retrospective study of nine dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 42 (2006), S. 37-43
603. KURZMAN, ID.; MACEWEN, EG.; ROSENTHAL, RC.; FOX, LE.; KELLER, ET.; HELFAND, SC.; VAIL, DM.; DUBIELZIG, RR.; MADEWELL, BR.; RODRIGUEZ, CO. Jr.; OBRADOVICH, J.; FIDEL, J.; ROSENBERG, M.: Adjuvant therapy for osteosarcoma in dogs: results of randomized clinical trials using combined liposome-encapsulated muramyl tripeptide and cisplatin. *Clin Cancer Res.* 1 (1995), S. 1595-1601
604. LABELLE, AL.; METZLER, AG.; WILKIE, DA.: Nictitating membrane resection in the horse: A comparison of long-term outcomes using local vs. general anaesthesia. *Equine Vet J.* 40, Suppl. (2011), S. 42-45

605. LACHOWICZ, JL.; POST, GS.; BRODSKY, E.: A phase I clinical trial evaluating imatinib mesylate (Gleevec) in tumor-bearing cats. *J Vet Intern Med.* 19 (2005), S. 860-864
606. LADUE, T.; PRICE, GS.; DODGE, R.; PAGE, RL.; THRALL, DE.: Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors. *Vet Radiol Ultrasound.* 39 (1998), S. 57-62
607. LADUE-MILLER, T.; PRICE, GS.; PAGE, RL.; THRALL, DE.: Radiotherapy of canine non-tonsillar squamous cell carcinoma. *Vet Radiol Ultrasound.* 37 (1996), S. 74-77
608. LAGADIC, M.; ESTRADA, M.: Tumeurs mammaires de la chienne: critères du pronostic histologique et intérêt d'un grading. *Rec Med Vet.* 166 (1990), S. 1035-1042
609. LAING, EJ.; FITZPATRICK, PJ.; BINNINGTON, AG.; NORRIS, AM.; MOSSERI, A.; RIDER, WD.; VALLI, VE.; BAUR, A.: Half-body radiotherapy in the treatment of canine lymphoma. *J Vet Intern Med.* 3 (1989), S. 102-108
610. LANA, SE.; OGILVIE, GK.; WITHROW, SJ.; STRAW, RC.; ROGERS, KS.: Feline cutaneous squamous cell carcinoma of the nasal planum and the pinnae: 61 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 33 (1997), S. 329-332
611. LANA, SE., Ogilvie, GK.; HANSEN, RA.; POWERS, BE.; DERNELL, WS.; WITHROW, SJ.: Identification of matrix metalloproteinases in canine neoplastic tissue. *Am J Vet Res.* 61 (2000), S. 111-114
612. LANA, SE.; RUTTEMAN, GR.; WITHROW, SJ.: Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, SJ. und VAIL, DM.: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 4. Aufl. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2007, S. 619-636
613. LANE, SB.; KORNEGAY, JN.; DUNCAN, JR.; OLIVER, JE. Jr.: Feline spinal lymphosarcoma: a retrospective evaluation of 23 cats. *J Vet Intern Med.* 8 (1994), S. 99-104
614. LANE, A.; BLACK, M.; WYATT, K.: Toxicity and efficacy of a novel doxorubicin and carboplatin chemotherapy protocol for the treatment of canine appendicular osteosarcoma following limb amputation. *Aust Vet J.* 90 (2012), S. 69-74
615. LANGENBACH, A.; ANDERSON, MA.; DAMBACH, DM.; SORENMO, KU.; SHOFER, FD.: Extraskeletal osteosarcomas in dogs: a retrospective study of 169 cases (1986-1996). *J Am Anim Hosp Assoc.* 34 (1998), S. 113-120
616. LANGSENLEHNER, U.; GERGER, A.; WEITZER, W.; KRIPPL, P.: COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic for molecular markers. *Breast Cancer Res Treat.* 101 (2007), S. 247
617. LAPRIE, C.; ABADIE, J.; AMARDEILH, MF.; NET, JL.; LAGADIC, M.; DELVERDIER, M.: MIB-1 immunoreactivity correlates with biologic behaviour in canine cutaneous melanoma. *Vet Dermatol.* 12 (2001), S. 139-147
618. LARUE, SM.; VUJASKOVIC, Z.: Combining radiation therapy with other treatment modalities. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 10 (1995), S. 197-204
619. LARUE, SM.; WITHROW, SJ.; POWERS, BE.; WRIGLEY, RH.; GILLETTE, EL.; SCHWARZ, PD.; STRAW, RC.; RICHTER, SL.: Limb-sparing treatment for osteosarcoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 195 (1989), S. 1734-1744
620. LARUE, SM.; VAIL, DM.; OGILVIE, GK. ET AL.: Shrinking-field radiation therapy in combination with mitoxantrone chemotherapy for the treatment of oral squamous cell carcinoma in the cat. *Vet Cancer Soc Proc.* 11 (1991), S. 11

621. LARUE, SM.; FOX, MH.; OGILVIE, GK.; PAGE, RL.; GETZY, DM.; THRALL, DE.; JOHNSON, JL.; DEWHIRST, MW.; GILLETTE, EL.: Tumour cell kinetics as predictors of response in canine lymphoma treated with chemotherapy alone or combined with whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 15 (1999), S. 475-486
622. LASCELLES, BD.; PARRY, AT.; STIDWORTHY, MF.; DOBSON, JM.; WHITE, RA.: Squamous cell carcinoma of the nasal planum in 17 dogs. *Vet Rec*. 147 (2000), S. 473-476
623. LASCELLES, BD.; DERNELL, WS.; CORREA, MT.; LAFFERTY, M.; DEVITT, CM.; KUNTZ, CA.; STRAW, RC.; WITHROW, SJ.: Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage surgery for osteosarcoma. *Ann Surg Oncol*. 12 (2005), S. 1073-1083
624. LATTIMER, JC.; CORWIN, LA.; STAPLETON, J.; VOLKERT, WA.; EHRHARDT, GJ.; KETRING, AR.; ANDERSON, SK.; SIMON, J.; GOECKELER, WF.: Clinical and clinicopathologic response of canine bone tumor patients to treatment with samarium-153-EDTMP. *J Nucl Med*. 31 (1990), S. 1316-1325
625. LAVACH, JD.; SEVERIN, GA.: Neoplasia of the equine eye, adnexa, and orbit: a review of 68 cases. *J Am Vet Med Assoc*. 170 (1977), S. 202-203
626. LAVALLE, G.; BERTAGNOLLI, A.; TAVARES, W.; SILVA, M.; CASSALI, G.: COX-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis (or microvessel density) and overall survival. *Vet Pathol*. 46 (2009), S. 1275-1280
627. LAVALLE, GE.; BERTAGNOLLI, AC.; TAVARES, WL.; CASSALI, GD.: Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. *Vet Pathol*. 46 (2010), S. 1275-1280
628. LEBLANC, AK.; LADUE, TA.; TURREL, JM.; KLEIN, MK.: Unexpected toxicity following use of gemcitabine as a radiosensitizer in head and neck carcinomas: a veterinary radiation therapy oncology group pilot study. *Vet Radiol Ultrasound*. 45 (2004), S. 466-470
629. LEBLANC, AK.; MAULDIN, GE.; MILNER, RJ.; LADUE, TA.; MAULDIN, GN.; BARTGES, JW.: Efficacy and toxicity of BOPP and LOPP chemotherapy for the treatment of relapsed canine lymphoma. *Vet Comp Oncol*. 4 (2006), S. 21-32
630. LEBLANC, AK.; COX, SK.; KIRK, CA.; NEWMAN, SJ.; BARTGES, JW.; LEGENDRE, AM.: Effects of L-asparaginase on plasma amino acid profiles and tumor burden in cats with lymphoma. *J Vet Intern Med*. 21 (2007), S. 760-763
631. LEBLANC, AK.; MILLER, AN.; GALYON, GD.; MOYERS, TD.; LONG, MJ.; STUCKEY, AC.; WALL, JS.; MORANDI, F.: Preliminary evaluation of serial (18) FDG-PET/CT to assess response to toceranib phosphate therapy in canine cancer. *Vet Radiol Ultrasound*. 53 (2012), S. 348-357
632. LEE, CH.; KWEON, OK.: Mutations of p53 tumor suppressor gene in spontaneous canine mammary tumors. *J Vet Sci*. 3 (2002), S. 321-325
633. LEE, CH.; KIM, WH.; LIM, JH.; KANG, MS.; KIM, DY.; KWEON, OK.: Mutation and overexpression of p53 as a prognostic factor in canine mammary tumors. *J Vet Sci*. 5 (2004), S. 63-69
634. LEIFER, CE.; MATUS, RE.: Chronic lymphocytic leukemia in the dog: 22 cases (1974-1984). *J Am Vet Med Assoc*. 189 (1986), S. 214-217
635. LEMARIÉ, RJ.; LEMARIÉ, SL.; HEDLUND, CS.: Mast cell tumors: clinical management. *Compend Contin Educ Pract Vet*. 17 (1995), S. 1085-1101

636. LENNERT, K.; FELLER, CA.: Histologie des Lymphomes Malins Non-Hodgkiniens Selon la Classification de Kiel Actualisée. Doin, Paris.; 1991, S. 1-307
637. LENNERT, K.; MOHRI, N.; STEIN, H.; KAISERLING, E.; MÜLLER-HERMELINK, HK.: Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. In: HENKE, F. und LUBASCH, O.: Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin, Heidelberg: Springer, 1978, S. 1-833
638. LENTZ, KJ.; BURNS, RP.; LOEFFLER, K.; FEENEY-BURNS, L.; BERKELHAMMER, J.; HOOK, RR. Jr.: Uveitis caused by cytotoxic immune response to cutaneous malignant melanoma in swine: destruction of uveal melanocytes during tumor regression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 24 (1983), S. 1063-1069
639. LEPRI, E.; RICCI, G.; LEONARDI, L.; SFORNA, M.; MECHELLI, L.: Diagnostic and prognostic features of feline cutaneous mast cell tumours: a retrospective analysis of 40 cases. *Vet Res Commun.* 27, Suppl. 1 (2003), S. 707-709
640. LEVY, LS.; STARKEY, CR.; PRABHU, S.; LOBELLE-RICH, PA.: Cooperating events in lymphomagenesis mediated by feline leukemia virus. *Leukemia.* 11, Suppl. 3 (1997), S. 239-241
641. LEWIS, RE.: Radon implant therapy of squamous cell carcinoma and equine sarcoid. *Proc Am Assoc Equine Pract.* 10 (1964), S. 217-234
642. LIDBETTER, DA.; WILLIAMS, FA. Jr.; KRAHWINKEL, DJ.; ADAMS, WH.: Radical lateral body-wall resection for fibrosarcoma with reconstruction using polypropylene mesh and a caudal superficial epigastric axial pattern flap: a prospective clinical study of the technique and results in 6 cats. *Vet Surg.* 31 (2002), S. 57-64
643. LING, GV.; MORGAN, JP.; POOL, RR.: Primary bone tumors in the dog: a combined clinical, radiographic, and histologic approach to early diagnosis. *J Am Vet Med Assoc.* 165 (1974), S. 55-67
644. LINGARD, AE.; BRISCOE, K.; BEATTY, JA.; MOORE, AS.; CROWLEY, AM.; KROCKENBERGER, M.; CHURCHER, RK.; CANFIELD, PJ.; BARRS, VR.: Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *J Feline Med Surg.* 11 (2009), S. 692-700
645. LINK, M.; HIRSCHBERGER, J.: Feline lymphoma: Treatment results and prognostic factors (18 cats). *Tierärztl Prax.* 28 (2000), S. 87-93
646. LIPTAK, JM.; FORREST, LJ.: Soft tissue sarcomas. In: WITHROW, SJ. und VAIL, DM.: Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology. 4. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2007, S. 442-449
- 647a. LIPTAK, JM.; DERNELL, WS.; LASCELLES, BD.; LARUE, SM.; JAMESON, VJ.; POWERS, BE.; HUBER, DJ.; WITHROW, SJ.: Intraoperative extracorporeal irradiation for limb sparing in 13 dogs. *Vet Surg.* 33 (2004), S. 446-456
- 647b. LIPTAK, JM.; DERNELL, WS.; STRAW, RC.; RIZZO, SA.; LAFFERTY, MH.; WITHROW, SJ.: Proximal radial and distal humeral osteosarcoma in 12 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 40 (2004), S. 461-467
- 647c. LIPTAK, JM.; DERNELL, WS.; STRAW, RC.; JAMESON, VJ.; LAFFERTY, MH.; RIZZO, SA.; WITHROW, SJ.: Intercalary bone grafts for joint and limb preservation in 17 dogs with high-grade malignant tumors of the diaphysis. *Vet Surg.* 33 (2004), S. 457-467

648. LIPTAK, JM.; DERNELL, WS.; EHRHART, N.; LAFFERTY, MH.; MONTEITH, GJ.; WITHROW, SJ.: Cortical allograft and endoprosthesis for limb-sparing surgery in dogs with distal radial osteosarcoma: a prospective clinical comparison of two different limb-sparing techniques. *Vet Surg.* 35 (2006), S. 518-533
649. LISKA, WD.; MACEWEN, EG.; ZAKI, FA, et al.: Feline systemic mastocytosis: a review and results of splenectomy in seven cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 15 (1979), S. 589-597
650. LITSTER, AL.; SORENMO, KU.: Characterisation of the signalment, clinical and survival characteristics of 41 cats with mast cell neoplasia. *J Feline Med Surg.* 8 (2006), S. 177-183
651. LITTLEWOOD, JD.; WHITWELL, KE.; DAY, MJ.: Equine cutaneous lymphoma: a case report. *Vet Dermatol.* 6 (1995), S. 105-111
652. LIU, SK.; DORFMAN, HD.; PATNAIK, AK.: Primary and secondary bone tumours in the cat. *J Small Anim Pract.* 15 (1974), S. 141-156
- 653a. LIU, WT.; GOOD, RA.; TRANG, LQ.; ENGELMAN, RW.; DAY, NK.: Remission of leukemia and loss of feline leukemia virus in cats injected with Staphylococcus protein A: association with increased circulating interferon and complement-dependent cytotoxic antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 81 (1984), S. 6471-6475
- 653b. LIU, WT.; ENGELMAN, RW.; TRANG, LQ.; HAU, K.; GOOD, RA.; DAY, NK.: Appearance of cytotoxic antibody to viral gp70 on feline lymphoma cells (FL-74) in cats during ex vivo immunoadsorption therapy: quantitation, characterization, and association with remission of disease and disappearance of viremia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 81 (1984), S. 3516-3520
654. LOEHR, CV.; TEIFKE, JP.; FAILING, K.; WEISS, E.: Characterization of the proliferation state in canine mammary tumors by the standardized AgNOR method with postfixation and immunohistologic detection of Ki-67 and PCNA. *Vet Pathol.* 34 (1997), S. 212-221
655. LOMBARDI, P.; FLORIO, S.; PAGNINI, U.; CRISPINO, A.; AVALLONE, L.: Ovarian function suppression with a GnRH analogue: D-ser(But[t])[6]-Arzgly[10]-LHRH (Goserelin) in hormone dependent canine mammary cancer. *J Vet Pharmacol Ther.* 22 (1999), S. 56-61
656. LONDON, CA.; SEGUIN, B.: Mast cell tumors in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 33 (2003), S. 473-489
657. 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.* 27 (1999), S. 689-697
658. LONDON, CA.; HANNAH, AL.; ZADOVOSKAYA, R.; CHIEN, MB.; KOLLIAS-BAKER, C.; ROSENBERG, M.; DOWNING, S.; POST, G.; BOUCHER, J.; SHENOY, N.; MENDEL, DB.; MCMAHON, G.; CHERRINGTON, JM.: Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clin Cancer Res.* 9 (2003), S. 2755-2768
659. LONDON, CA.; MALPAS, PB.; WOOD-FOLLIS, SL.; BOUCHER, JF.; RUSK, AW.; ROSENBERG, MP.; HENRY, CJ.; MITCHENER, KL.; KLEIN, MK.; HINTERMEISTER, JG.; BERGMAN, PJ.; COUTO, GC.; MAULDIN, GN.; MICHELS, GM.: Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res.* 15 (2009), S. 3856-3865

660. LORA-MICHIELS, M.; YU, D.; SANDERS, L.; POULSON, JM.; AZUMA, C.; CASE, B.; VUJASKOVIC, Z.; THRALL, DE.; CHARLES, HC.; DEWHIRST, MW.: Extracellular pH and P-31 magnetic resonance spectroscopic variables are related to outcome in canine soft tissue sarcomas treated with thermoradiotherapy. *Clin Cancer Res.* 12 (2006), S. 5733-5740
661. LORI, JC.; STEIN, TJ.; THAMM, DH.: Doxorubicin and cyclophosphamide for the treatment of canine lymphoma: a randomized, placebo-controlled study. *Vet Comp Oncol.* 8 (2010), S. 188-195
662. LOUKOPOULOS, P.; ROBINSON, WF.: Clinicopathological relevance of tumour grading in canine osteosarcoma. *J Comp Pathol.* 136 (2007), S. 65-73
663. LOUWERENS, M.; LONDON, CA.; PEDERSEN, NC.; LYONS, LA.: Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J Vet Intern Med.* 19 (2005), S. 329-335
664. LUCKE, VM.: Primary cutaneous plasmacytomas in the dog and cat. *J Small Anim Pract.* 28 (1987), S. 49-55
665. LUCROY, MD.; PHILLIPS, BS.; KRAEGEL, SA.; SIMONSON, ER.; MADEWELL, BR.: Evaluation of single-agent mitoxantrone as chemotherapy for relapsing canine lymphoma. *J Vet Intern Med.* 12 (1998), S. 325-329
666. LUKES, RJ.; PARKER, JW.; TAYLOR, CR.; TINDLE, BH.; CRAMER, AD.; LINCOLN, TL.: Immunologic approach to non-Hodgkin lymphomas and related leukemias. Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. *Semin Hematol.* 15 (1978), S. 322-351
667. LUNA, LD.; HIGGINBOTHAM, ML.; HENRY, CJ.; TURNQUIST, SE.; MOORE, AS.; GRAHAM, JC.: Feline non-ocular melanoma: a retrospective study of 23 cases (1991-1999). *J Feline Med Surg.* 2 (2000), S. 173-181
668. LURIE, DM.; LUCROY, MD.; GRIFFEY, SM.; SIMONSON, E.; MADEWELL, BR.: T-cell-derived malignant lymphoma in the Boxer breed. *Vet Comp Oncol.* 2 (2004), S. 171-175
669. LURIE, DM.; GORDON, IK.; THÉON, AP.; RODRIGUEZ, CO.; SUTER, SE.; KENT, MS.: Sequential Low-Dose Rate Half-Body Irradiation and Chemotherapy for the Treatment of Canine Multicentric Lymphoma. *J Vet Intern Med.* 23 (2009), S. 1064-1070
670. MACDONALD, VS.; THAMM, DH.; KURZMAN, ID.; TUREK, MM.; VAIL, DM.: Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma? *J Vet Intern Med.* 19 (2005), S. 732-736
671. MACEWEN, EG.: Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer Metastasis Rev.* 9 (1990), S. 125-136
672. MACEWEN, EG.; KURZMAN, ID.: Canine osteosarcoma: amputation and chemoimmunotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 26 (1996), S. 123-133
- 673a. MACEWEN, EG.; WITHROW, SJ.: Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, SJ. und MACEWEN, EG.: *Small Animal Clinical Oncology.* 2. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1996, S. 356-372
- 673b. MACEWEN, EG.; WITHROW, SJ.: Soft Tissue Sarcomas. In: WITHROW, SJ. und MACEWEN, EG.: *Small Animal Clinical Oncology.* 2. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1996, S. 211-226
674. MACEWEN, EG.; WITHROW, SJ.: Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, SJ. und MACEWEN, EG.: *Small Animal Clinical Oncology.* 3. Aufl. New York, NY: WB Saunders Co, 2001, S. 467-473

675. MACEWEN, EG.; HURVITZ, AI.; HAYES, A.: Hyperviscosity syndrome associated with lymphocytic leukemia in three dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 170 (1977), S. 1309-1312
676. MACEWEN, EG.; BROWN, NO.; PATNAIK, AK.; HAYES, AA.; PASSE, S.: Cyclic combination chemotherapy of canine lymphosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 178 (1981), S. 1178-1181
- 677a. MACEWEN, EG.; HAYES, AA.; MOONEY, S.; PATNAIK, AK.; HARVEY, HJ.; PASSE, S.; HARDY, WD. Jr.: Evaluation of effect of levamisole on feline mammary cancer. *J Biol Response Mod.* 3 (1984), S. 541-546
- 677b. MACEWEN, EG.; HAYES, AA.; HARVEY, HJ.; PATNAIK, AK.; MOONEY, S.; PASSE, S.: Prognostic factors for feline mammary tumors. *J Am Vet Med Assoc.* 185 (1984), S. 201-204
- 678a. MACEWEN, EG.; HAYES, AA.; MOONEY, S.; PATNAIK, A.; KURZMAN, I.; HARDY, WD. Jr.: Levamisole as adjuvant to chemotherapy for canine lymphosarcoma. *J Biol Response Mod.* 4 (1985), S. 427-433
- 678b. MACEWEN, EG.; HARVEY, HJ.; PATNAIK, AK.; MOONEY, S.; HAYES, A.; KURZMAN, I.; HARDY, WD. Jr.: Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer. *J Biol Response Mod.* 4 (1985), S. 418-426
679. MACEWEN, EG.; PATNAIK, AK.; HARVEY, HJ.; HAYES, AA.; MATUS, R.: Canine oral melanoma: comparison of surgery versus surgery plus *Corynebacterium parvum*. *Cancer Invest.* 4 (1986), S. 397-402
- 680a. MACEWEN, EG.; HAYES, AA.; MATUS, RE.; KURZMAN, I.: Evaluation of some prognostic factors for advanced multicentric lymphosarcoma in the dog: 147 cases (1978-1981). *J Am Vet Med Assoc.* 190 (1987), S. 564-568
- 680b. MACEWEN, EG.; ROSENTHAL, R.; MATUS, R.; VIAU, AT.; ABUCHOWSKI, A.: A preliminary study on the evaluation of asparaginase. Polyethylene glycol conjugate against canine malignant lymphoma. *Cancer.* 59 (1987), S. 2011-2015
681. MACEWEN, EG.; KURZMAN, ID.; ROSENTHAL, RC.; SMITH, BW.; MANLEY, PA.; ROUSH, JK.; HOWARD, PE.: Therapy for osteosarcoma in dogs with intravenous injection of liposome-encapsulated muramyl tripeptide. *J Natl Cancer Inst.* 81 (1989), S. 935-938
682. MACEWEN, EG.; ROSENTHAL, RC.; FOX, LE.; LOAR, AS.; KURZMAN, ID.: Evaluation of L-asparaginase: polyethylene glycol conjugate versus native L-asparaginase combined with chemotherapy. A randomized double-blind study in canine lymphoma. *J Vet Intern Med.* 6 (1992), S. 230-234
683. MACEWEN, EG.; KURZMAN, ID.; HELFAND, S.; VAIL, D.; LONDON, C.; KISSEBERTH, W.; ROSENTHAL, RC.; FOX, LE.; KELLER, ET.; OBRADOVICH, J.; MADEWELL, B.; RODRIGUEZ, C.; KITCHELL, B.; FIDEL, J.; SUSANECK, S.; ROSENBERG, M.: Current studies of liposome muramyl tripeptide (CGP 19835A lipid) therapy for metastasis in spontaneous tumors: a progress review. *J Drug Target.* 2 (1994), S. 391-396
684. MACEWEN, EG.; KURZMAN, ID.; VAIL, DM.; DUBIELZIG, RR.; EVERLITH, K.; MADEWELL, BR.; RODRIGUEZ, CO.; PHILLIPS, B. Zwahlen, CH.; OBRADOVICH, J.; ROSENTHAL, RC.; FOX, LE.; ROSENBERG, M.; HENRY, C.; FIDEL, J.: Adjuvant therapy for melanoma in dogs: results of randomized clinical trials using surgery, liposome-encapsulated muramyl tripeptide, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res.* 5 (1999), S. 4249-4258

685. MACEWEN, EG.; POWERS, BE.; MACY, D.; WITHROW, SJ.: Soft Tissue Sarcomas. In: WITHROW, SJ. und MACEWEN, EG.: *Small Animal Clinical Oncology*. 3. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001, S. 283-304
686. MACGILLIVRAY, KC.; SWEENEY, RW.; DEL PIERO, F.: Metastatic melanoma in horses. *J Vet Intern Med*. 16 (2002), S. 452-456
687. MACGREGOR, JM.; FARIA, ML.; MOORE, AS.; TOBIAS, AH.; BROWN, DJ.; DE MORAIS, HS.: Cardiac lymphoma and pericardial effusion in dogs: 12 cases (1994-2004). *J Am Vet Med Assoc*. 227 (2005), S. 1449-1453
688. MACMILLAN, R.; WITHROW, SJ.; GILLETTE, EL.: Surgery and regional irradiation for treatment of canine tonsillar squamous cell carcinoma: retrospective review of eight cases. *J Am Anim Hosp Assoc*. 18 (1982), S. 311-314
689. MACY, DW.: Canine mast cell tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 15 (1985), S. 783-803
690. MACY, DW.: Canine and feline mast cell tumors: biologic behavior, diagnosis, and therapy. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1 (1986), S. 72-83
691. MACY, D.; GUILLERMO COUTO, C.: Prevention and treatment of injection-site sarcomas. *J Feline Med Surg*. 3 (2001), S. 169-170
692. MACY, DW.; MACEWEN, EG.: Mast cell tumors. In: WITHROW, SJ. und MACEWEN, EG.: *Clinical Veterinary Oncology*. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1989, S. 156-166
693. MACY, DW.; REYNOLDS, HA.: The incidence, characteristics and clinical management of skin tumors of cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 17 (1981), S. 1026-1034
694. MADEWELL, BR.: Chemotherapy for canine lymphosarcoma. *Am J Vet Res*. 36 (1975), S. 1525-1528
695. MADEWELL, BR.: Diagnosis, assessment of prognosis, and treatment of dogs with lymphoma: the sentinel changes (1973-1999). *J Vet Intern Med*. 13 (1999), S. 393-394
696. MADEWELL, BR.: Serum thymidine kinase activity: an alternative to histologic markers of cellular proliferation in canine lymphoma. *J Vet Intern Med*. 18 (2004), S. 595-596
- 697a. MADEWELL, BR.; THEILEN, GH.: Tumors of the mammary gland. In: THEILEN, GH. und MADEWELL, BR.: *Veterinary Cancer Medicine*. 2. Aufl. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1987, S. 327-340
- 697b. MADEWELL, BR.; THEILEN, GH.: Mast cell and melanocytic neoplasms. In: THEILEN, GH. und MADEWELL, BR.: *Veterinary Cancer Medicine*. 2. Aufl. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1987, S. 310-315
698. MADEWELL, BR.; THEILEN, G.: Mast cell and melanocytic neoplasms. In: THEILEN, G.: *Veterinary Cancer Medicine*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1996, S. 310-325
699. MADEWELL, BR.; LEIGHTON, RL.; THEILEN, GH.: Amputation and doxorubicin for treatment of canine and feline osteogenic sarcoma. *Eur J Cancer*. 14 (1978), S. 287-293
700. MAGNE, ML.; RODRIGUEZ, CO.; AUTRY, SA.; EDWARDS, BF.; THEON, AP.; MADEWELL, BR.: Photodynamic therapy of facial squamous cell carcinoma in cats using a new photosensitizer. *Lasers Surg Med*. 20 (1997), S. 202-209
701. MAGNOL, JP.; TOULEMONDE, N.: Histoprognotic du mastocytome canin. Validité du grading de Patnaik. *Revue de Médecine Vétérinaire* 183 (1987), S. 125-9

702. MAHONY, OM.; MOORE, AS.; COTTER, SM.; ENGLER, SJ.; BROWN, D.; PENNINCK, DG.: Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993). *J Am Vet Med Assoc.* 207 (1995), S. 1593-1598
703. MAIOLINO, P.; DE VICO, G.; RESTUCCI, B.: Expression of vascular endothelial growth factor in basal cell tumours and in squamous cell carcinomas of canine skin. *J Comp Pathol.* 123 (2000), S. 141-145
704. MAIOLINO, P.; PAPPARELLA, S.; RESTUCCI, B.; DE VICO, G.: Angiogenesis in squamous cell carcinomas of canine skin: an immunohistochemical and quantitative analysis. *J Comp Pathol.* 125 (2001), S. 117-121
705. MAIOLINO, P.; RESTUCCI, B.; PAPPARELLA, S.; DE VICO, G.: Nuclear morphometry in squamous cell carcinomas of canine skin. *J Comp Pathol.* 127 (2002), S. 114-117
706. MAIOLINO, P.; CATALDI, M.; PACIELLO, O.; RESTUCCI, B.; DE VICO, G.: Nucleomorphometric analysis of canine cutaneous mast cell tumours. *J Comp Pathol.* 133 (2005), S. 209-211
707. MAIR, TS.; WALMSLEY, JP.; PHILLIPS, TJ.: Surgical treatment of 45 horses affected by squamous cell carcinoma of the penis and prepuce. *Equine Vet J.* 32 (2000), S. 406-410
708. MALALANA, F.; KNOTTENBELT, D.; MCKANE, S.: Mitomycin C, with or without surgery, for the treatment of ocular squamous cell carcinoma in horses. *Vet Rec.* 167 (2010), S. 373-376
709. MALIK, R.; GABOR, LJ.; FOSTER, SF.; MCCORKELL, BE.; CANFIELD, PJ.: Therapy for Australian cats with lymphosarcoma. *Aust Vet J.* 79 (2001), S. 808-817
710. MALIK, R.; GABOR, LJ.; CANFIELD, PJ.: Lymphoma in Australian cats - lessons for Europe? *J Feline Med Surg.* 5 (2003), S. 147-150
711. MALONE, EK.; RASSNICK, KM.; WAKSHLAG, JJ.; RUSSELL, DS.; AL-SARRAF, R.; RUSLANDER, DM.; JOHNSON, CS.; TRUMP, DL.: Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) enhances mast cell tumour chemotherapy and receptor tyrosine kinase inhibitor activity in vitro and has single-agent activity against spontaneously occurring canine mast cell tumours. *Vet Comp Oncol.* 8 (2010), S. 209-220
712. MANISCALCO, L.; IUSSICH, S.; DE LAS MULAS, JM.; MILLÁN, Y.; BIOLATTI, B.; SASAKI, N.; NAKAGAWA, T.; DE MARIA, R.: Activation of AKT in feline mammary carcinoma: a new prognostic factor for feline mammary tumours. *Vet J.* 191 (2012), S. 65-71
713. MANLEY, CA.; LEIBMAN, NF.; WOLCHOK, JD.; RIVIÈRE, IC.; BARTIDO, S.; CRAFT, DM.; BERGMAN, PJ.: Xenogeneic murine tyrosinase DNA vaccine for malignant melanoma of the digit of dogs. *J Vet Intern Med.* 25 (2011), S. 94-99
714. MARCONATO, L.: The staging and treatment of multicentric high-grade lymphoma in dogs: A review of recent developments and future prospects. *Vet J.* 188 (2010), S. 34-38
- 715a. MARCONATO, L.; BONFANTI, U.; STEFANELLO, D.; LORENZO, MR.; ROMANELLI, G.; COMAZZI, S.; ZINI, E.: Cytosine arabinoside in addition to VCAA-based protocols for the treatment of canine lymphoma with bone marrow involvement: does it make the difference? *Vet Comp Oncol.* 6 (2008), S. 80-89
- 715b. MARCONATO, L.; BETTINI, G.; GIACOBONI, C.; ROMANELLI, G.; CESARI, A.; ZATELLI, A.; ZINI, E.: Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumors and bone marrow involvement. *J Vet Intern Med.* 22 (2008), S. 1001-1007

716. MARCONATO, L.; ROMANELLI, G.; STEFANELLO, D.; GIACOBONI, C.; BONFANTI, U.; BETTINI, G.; FINOTELLO, R.; VERGANTI, S.; VALENTI, P.; CIARAMELLA, L.; ZINI, E.: Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). *J Am Vet Med Assoc.* 235 (2009), S. 967-972
717. MARCONATO, L.; CRISPINO, G.; FINOTELLO, R.; MAZZOTTI, S.; ZINI, E.: Clinical relevance of serial determinations of lactate dehydrogenase activity used to predict recurrence in dogs with lymphoma. *J Am Vet Med Assoc.* 236 (2010), S. 969-974
718. MARCONATO, L.; STEFANELLO, D.; VALENTI, P.; BONFANTI, U.; COMAZZI, S.; ROCCABIANCA, P.; CANIATTI, M.; ROMANELLI, G.; MASSARI, F.; ZINI, E.: Predictors of long-term survival in dogs with high-grade multicentric lymphoma. *J Am Vet Med Assoc.* 238 (2011), S. 480-485
719. MARCONATO, L.; BUCHHOLZ, J.; KELLER, M.; BETTINI, G.; VALENTI, P.; KASER-HOTZ, B.: Multimodal therapeutic approach and interdisciplinary challenge for the treatment of unresectable head and neck squamous cell carcinoma in six cats: a pilot study. *Vet Comp Oncol.* 11 (2012), S. 101-112
720. MARINO, DJ.; MATTHIESEN, DT.; STEFANACCI, JD.; MOROFF, SD.: Evaluation of dogs with digit masses: 117 cases (1981-1991). *J Am Vet Med Assoc.* 207 (1995), S. 726-728
721. MARKEL, MD.; WHEAT, JD.; JONES, K.: Genital neoplasms treated by en bloc resection and penile retroversion in horses: 10 cases (1977-1986). *J Am Vet Med Assoc.* 192 (1988), S. 396-400
722. MARKS, SL.; SONG, MD.; STANNARD, AA.; POWER, HT.: Clinical evaluation of etretinate for the treatment of canine solar-induced squamous cell carcinoma and preneoplastic lesions. *J Am Acad Dermatol.* 27 (1992), S. 11-16
723. MARTANO, M.; MORELLO, E.; UGHETTO, M.; IUSSICH, S.; PETTERINO, C.; CASCIO, P.; BURACCO, P.: Surgery alone versus surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: a report on 69 cases. *Vet J.* 170 (2005), S. 84-90
724. MARTIN, CL.: Canine epibulbar melanomas and their management. *J Am Anim Hosp Assoc.* 17 (1981), S. 83-90
725. MARTIN, PM.; COTARD, M.; MIALOT, JP.; ANDRÉ, F.; RAYNAUD, JP.: Animal models for hormone-dependent human breast cancer. Relationship between steroid receptor profiles in canine and feline mammary tumors and survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 12 (1984), S. 13-7
726. MARTÍN DE LAS MULAS, J.; ORDÁS, J.; MILLÁN, Y.; FERNÁNDEZ-SORIA, V.; RAMÓN Y CAJAL, S.: Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Breast Cancer Res Treat.* 80 (2003), S. 363-367
727. MARTÍN DE LAS MULAS, J.; ORDÁS, J.; MILLÁN, MY.; CHACÓN, F.; DE LARA, M.; ESPINOSA DE LOS MONTEROS, A.; REYMUNDO, C.; JOVER, A.: Immunohistochemical expression of estrogen receptor beta in normal and tumoral canine mammary glands. *Vet Pathol.* 41 (2004), S. 269-272
728. MARTÍNEZ, CM.; PEÑAFIEL-VERDÚ, C.; VILAFRANCA, M.; RAMÍREZ, G.; MÉNDEZ-GALLEGO, M.; BUENDÍA, AJ.; SÁNCHEZ, J.: Cyclooxygenase-2 expression is related with localization, proliferation, and overall survival in canine melanocytic neoplasms. *Vet Pathol.* 48 (2011), S. 1204-1211

729. MAS, A.; BLACKWOOD, L.; CRIPPS, P.; MURPHY, S.; DE VOS, J.; DERVISIS, N.; MARTANO, M.; POLTON, GA.: Canine tonsillar squamous cell carcinoma - a multi-centre retrospective review of 44 clinical cases. *J Small Anim Pract.* 52 (2011), S. 359-364
730. MATOS, AJ.; LOPES, C.; CARVALHEIRA, J.; SANTOS, M.; RUTTEMAN, GR.; GÄRTNER, F.: E-cadherin expression in canine malignant mammary tumours: relationship to other clinico-pathological variables. *J Comp Pathol.* 134 (2006), S. 182-189
731. MATTHIESEN, DT.; CLARK, GN.; ORSHER, RJ.; PARDO, AO.; GLENNON, J.; PATNAIK, AK.: En bloc resection of primary rib tumors in 40 dogs. *Vet Surg.* 21 (1992), S. 201-204
732. MATUS, RE.; LEIFER, CE.: Immunoglobulin-producing tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 15 (1985), S. 741-153
733. MATUS, RE.; LEIFER, CE.; MACEWEN, EG.: Acute lymphoblastic leukemia in the dog: a review of 30 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 183 (1983), S. 859-862
734. MATUS, RE.; LEIFER, CE.; MACEWEN, EG.; HURVITZ, AI.: Prognostic factors for multiple myeloma in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* 188 (1986), S. 1288-1292
735. MAULDIN, GN.: Treatment of feline oral squamous cell carcinoma with radiation therapy alone or radiation therapy and hyperthermia. *Vet Cancer Soc Newsl.* 16 (1992), S. 4-5
736. MAULDIN, GN.: Soft tissue sarcomas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 27 (1997), S. 139-148
- 737a. MAULDIN, GN.; MATUS, RE.; WITHROW, SJ.; PATNAIK, AK.: Canine osteosarcoma. Treatment by amputation versus amputation and adjuvant chemotherapy using doxorubicin and cisplatin. *J Vet Intern Med.* 2 (1988), S. 177-180
- 737b. MAULDIN, GN.; MATUS, RE.; PATNAIK, AK.; BOND, BR.; MOONEY, SC.: Efficacy and toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide used in the treatment of selected malignant tumors in 23 cats. *J Vet Intern Med.* 2 (1988), S. 60-65
738. MAULDIN, GE.; MOONEY, SC.; MELEO, KA. ET AL.: Chemotherapy in 132 cats with lymphoma: 1988-1994. *Proc Vet Cancer Soc 15th Annual Conference, Tucson, AZ.* 15 (1995), S. 35-36
739. MAYER, SJ.: Stratospheric ozone depletion and animal health. *Vet Rec.* 131 (1992), S. 120-122
740. MAYER, MN.; GRIER, CK.: Palliative radiation therapy for canine osteosarcoma. *Can Vet J.* 47 (2006), S. 707-709
741. MAYER, MN.; TREUIL, PL.; LARUE, SM.: Radiotherapy and surgery for feline soft tissue sarcoma. *Vet Radiol Ultrasound.* 6 (2009), S. 669-672
742. MAYR, B.; NIEBAUER, GW.; GEBHART, W.; HOFHECKER, G.; KÜGL, A.; SCHLEGER, W.: Untersuchungen an peripheren Leukozyten melanomtragender und melanomfreier Schimmelpferde verschiedener Altersstufen. *Zentralbl Veterinärmed A.* 26 (1979), S. 417-427
743. MCCALLA, TL.; MOORE, CP.; COLLIER, LL.: Immunotherapy of periocular squamous cell carcinoma with metastasis in a pony. *J Am Vet Med Assoc.* 200 (1992), S. 1678-1681
744. MCCAULEY, CT.; HAWKINS, JF.; ADAMS, SB.; FESSLER, JF.: Use of a carbon dioxide laser for surgical management of cutaneous masses in horses: 32 cases (1993-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 220 (2002), S. 1192-1197
745. 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.* 8 (1994), S. 406-408

746. MCCAW, DL.; MILLER, MA.; BERGMAN, PJ.; WITHROW, SJ.; MOORE, AS.; KNAPP, DW.; FOWLER, D.; JOHNSON, JC.: Vincristine therapy for mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med.* 11 (1997), S. 375-378
747. MCCAW, DL.; POPE, ER.; PAYNE, JT.; WEST, MK.; TOMPSON, RV.; TATE, D.: Treatment of canine oral squamous cell carcinomas with photodynamic therapy. *Br J Cancer.* 82 (2000), S. 1297-1299
748. MCCUE, PM.: Neoplasia of the female reproductive tract. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 14 (1998), S. 505-515
749. MCENTEE, MC.; PAGE, RL.: Feline vaccine-associated sarcomas. *J Vet Intern Med.* 15 (2001), S. 176-182
750. MCENTEE, MC.; PAGE, RL.; NOVOTNEY, CA.; THRALL, DE: Palliative radiotherapy for canine appendicular osteosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound.* 34 (1993), S. 367-370
751. MCINNIS, CL.; GIULIANO, EA.; JOHNSON, PJ.; TURK, JR.: Immunohistochemical evaluation of cyclooxygenase expression in corneal squamous cell carcinoma in horses. *Am J Vet Res.* 68 (2007), S. 165-170
752. MCKENZIE, EC.; MILLS, JN.; BOLTON, JR.: Gastric squamous cell carcinoma in three horses. *Aust Vet J.* 75 (1997), S. 480-3
753. MCKNIGHT, JA.; MAULDIN, GN.; MCENTEE, MC.; MELEO, KA.; PATNAIK, AK.: Radiation treatment for incompletely resected soft-tissue sarcomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 217 (2000), S. 205-210
754. MCMAHON, M.; MATHIE, T.; STINGLE, N.; ROMANSIK, E.; VAIL, D.; LONDON, C.: Adjuvant carboplatin and gemcitabine combination chemotherapy postamputation in canine appendicular osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 25 (2011), S. 511-517
755. MCMANUS, PM.: Frequency and severity of mastocytemia in dogs with and without mast cell tumors: 120 cases (1995-1997). *J Am Vet Med Assoc.* 215 (1999), S. 355-357
756. MCNEILL, CJ.; OVERLEY, B.; SHOFER, FS.; KENT, MS.; CLIFFORD, CA.; SAMLUK, M. Haney, S.; VAN WINKLE, TJ.; SORENMO, KU.: Characterization of the biological behaviour of appendicular osteosarcoma in Rottweilers and a comparison with other breeds: a review of 258 dogs. *Vet Comp Oncol.* 5 (2007), S. 90-98
757. MCNEILL, CJ.; SORENMO, KU.; SHOFER, FS.; GIBEON, L.; DURHAM, AC.; BARBER, LG.; BAEZ, JL.; OVERLEY, B.: Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *J Vet Intern Med.* 23 (2009), S. 123-129
758. MCNIEL, EA.: Vaccine-associated sarcomas in cats: a unique cancer model. *Clin Orthop Relat Res.* 382 (2001), S. 21-27
759. MEHL, ML.; WITHROW, SJ.; SEGUIN, B.; POWERS, BE.; DERNELL, WS.; PARDO, AD.; ROSENTHAL, RC.; DOLGINOW, SZ.; PARK, RD.: Spontaneous regression of osteosarcoma in four dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 219 (2001), S. 614-617
760. MELEO, K.; MAULDIN, G.: Post-operative radiotherapy for the treatment of fibrosarcomas in 9 cats. In: XX: Proc 14th Ann Conf Vet Cancer Soc. Townsend, TN.; 1994, S. 127-128
761. MELLANBY, RJ.; STEVENSON, RK.; HERRTAGE, ME.; WHITE, RA.; DOBSON, JM.: Long-term outcome of 56 dogs with nasal tumours treated with four doses of radiation at intervals of seven days. *Vet Rec.* 151 (2002), S. 253-157

762. MELZER, K.; GUSCETTI, F.; ROHRER BLEY, C.; SUMOVA, A.; ROOS, M.; KASER-HOTZ, B.: Ki67 reactivity in nasal and periocular squamous cell carcinomas in cats treated with electron beam radiation therapy. *J Vet Intern Med.* 20 (2006), S. 676-681
763. MEYER, JA.; DUELAND, RT.; MACEWEN, EG.; MACY, DW.; HOEFLE, WD.; RICHARDSON, RC.; ALEXANDER, JW.; TROTTER, E.; HAUSE, WR.: Canine osteogenic sarcoma treated by amputation and MER: an adverse effect of splenectomy on survival. *Cancer.* 49 (1982), S. 1613-1616
764. MEYER, B.; MURUA ESCOBAR, H.; HAUKE, S.; RICHTER, A.; WINKLER, S.; ROGALLA, P.; FLOHR, AM.; BULLERDIEK, J.; NOLTE, I.: Expression pattern of the HMGB1 gene in sarcomas of the dog. *Anticancer Res.* 24 (2004), S. 707-710
765. MEYER, J.; DELAY, J.; BIENZLE, D.: Clinical, laboratory, and histopathologic features of equine lymphoma. *Vet Pathol.* 43 (2006), S. 914-924
766. MICHAU, TM.; DAVIDSON, MG.; GILGER, BC.: Carbon dioxide laser photoablation adjunctive therapy following superficial lamellar keratectomy and bulbar conjunctivectomy for the treatment of corneolimbic squamous cell carcinoma in horses: a review of 24 cases. *Vet Ophthalmol.* 14 (2011), S. 245-253
767. 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.* 38 (2002), S. 458-466
- 768a. MILLANTA, F.; FRATINI, F.; CORAZZA, M.; CASTAGNARO, M.; ZAPPULLI, V.; POLI, A.: Proliferation activity in oral and cutaneous canine melanocytic tumours: correlation with histological parameters, location, and clinical behaviour. *Res Vet Sci.* 73 (2002), S. 45-51
- 768b. MILLANTA, F.; LAZZERI, G.; MAZZEI, M.; VANNOZZI, I.; POLI, A.: MIB-1 labeling index in feline dysplastic and neoplastic mammary lesions and its relationship with postsurgical prognosis. *Vet Pathol.* 39 (2002), S. 120-126
- 768c. MILLANTA, F.; LAZZERI, G.; VANNOZZI, I.; VIACAVA, P.; POLI, A.: Correlation of vascular endothelial growth factor expression to overall survival in feline invasive mammary carcinomas. *Vet Pathol.* 39 (2002), S. 690-696
- 769a. MILLANTA, F.; CALANDRELLA, M.; BARI, G.; NICCOLINI, M.; VANNOZZI, I.; POLI, A.: Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. *Res Vet Sci.* 79 (2005), S. 225-232
- 769b. MILLANTA, F.; CALANDRELLA, M.; CITI, S.; DELLA SANTA, D.; POLI, A.: Overexpression of HER-2 in feline invasive mammary carcinomas: an immunohistochemical survey and evaluation of its prognostic potential. *Vet Pathol.* 42 (2005), S. 30-34
- 770a. MILLANTA, F.; CALANDRELLA, M.; VANNOZZI, I.; POLI, A.: Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance. *Vet Rec.* 158 (2006), S. 821-824
- 770b. MILLANTA, F.; SILVESTRI, G.; VASELLI, C.; CITI, S.; PISANI, G.; LORENZI, D.; POLI, A.: The role of vascular endothelial growth factor and its receptor Flk-1/KDR in promoting tumour angiogenesis in feline and canine mammary carcinomas: a preliminary study of autocrine and paracrine loops. *Res Vet Sci.* 81 (2006), S. 350-357

- 770c. MILLANTA, F.; CITI, S.; DELLA SANTA, D.; PORCIANI, M.; POLI, A.: COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Res Treat.* 98 (2006), S. 115-120
771. MILLANTA, F.; CANESCHI, V.; RESSEL, L.; CITI, S.; POLI, A.: Expression of vascular endothelial growth factor in canine inflammatory and non-inflammatory mammary carcinoma. *J Comp Pathol.* 142 (2009), S. 36-42
772. MILLER, DM.: The occurrence of mast cell tumors in young Shar-Peis. *J Vet Diagn Invest.* 7 (1995), S. 360-363
773. MILLER, WW.; BOOSINGER, TR.: Intraocular osteosarcoma in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 23 (1987), S. 317-320
774. MILLER, AB.; HOOGSTRATEN, B.; STAQUET, M.; WINKLER, A.: Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 47 (1981), S. 207-214
775. MILLER, MA.; NELSON, SL.; TURK, JR.; PACE, LW.; BROWN, TP.; SHAW, DP.; FISCHER, JR.; GOSSER, HS.: Cutaneous neoplasia in 340 cats. *Vet Pathol.* 28 (1991), S. 389-395
776. MILLER, WH.; SCOTT, DW.; ANDERSON, WI.: Feline cutaneous melanocytic neoplasms: a retrospective analysis of 43 cases (1979-1991). *Vet Dermatol.* 4 (1993), S. 19-26
777. MILLER, AG.; MORLEY, PS.; RAO, S.; AVERY, AC.; LANA, SE.; OLVER, CS.: Anemia is associated with decreased survival time in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 23 (2009), S. 116-122
778. MILLICHAMP, NJ.: Conjunctiva. In: AUER, JA. und STICK, JA.: *Equine Surgery*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1999, S. 465-471
779. MILNER, RJ.; PEARSON, J.; NESBIT, JW.; CLOSE, P.: Immunophenotypic classification of canine malignant lymphoma on formalin-mixed paraffin wax-embedded tissue by means of CD3 and CD79a cell markers. *Onderstepoort J Vet Res.* 63 (1996), S. 309-313
780. MILNER, RJ.; DORMEHL, I.; LOUW, WK.; CROFT, S.: Targeted radiotherapy with Sm-153-EDTMP in nine cases of canine primary bone tumours. *J S Afr Vet Assoc.* 69 (1998), S. 12-17
781. MILNER, RJ.; PEYTON, J.; COOKE, K.; FOX, LE.; GALLAGHER, A.; GORDON, P.; HESTER, J.: Response rates and survival times for cats with lymphoma treated with the University of Wisconsin-Madison chemotherapy protocol: 38 cases (1996-2003). *J Am Vet Med Assoc.* 227 (2005), S. 1118-1122
782. MIR, LM.; DEVAUCHELLE, P.; QUINTIN-COLONNA, F.; DELISLE, F.; DOLIGER, S.; FRADELIZI, D.; BELEHRADEK, J. Jr.; ORLOWSKI, S.: First clinical trial of cat soft-tissue sarcomas treatment by electrochemotherapy. *Br J Cancer.* 76 (1997), S. 1617-1622
783. MISDORP, W.: *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*. London: Academic Press, 1976, S. 191-221
- 784a. MISDORP, W.: The impact of pathology on the study and treatment of cancer. In: THEILEN, GH. und MADEWELL, BR.: *Veterinary Cancer Medicine*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1987, S. 53-70
- 784b. MISDORP, W.: Incomplete surgery, local immunostimulation, and recurrence of some tumour types in dogs and cats. *Vet Q.* 9 (1987), S. 279-286
785. MISDORP, W.: Canine mammary tumours: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. *Vet Q.* 10 (1988), S. 26-33

786. MISDORP, W.: Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, DJ.: Tumors in Domestic Animals. 4. Aufl. Ames, IA: Iowa State Press, 2002, S. 575-606
787. MISDORP, W.: Mast cells and canine mast cell tumours. A review. *Vet Q.* 26 (2004), S. 156-169
788. MISDORP, W.; HART, AA.: Prognostic factors in canine mammary cancer. *J Natl Cancer Inst.* 56 (1976), S. 779-786
- 789a. MISDORP, W.; HART, AA.: Canine mammary cancer. II. Therapy and causes of death. *J Small Anim Pract.* 20 (1979), S. 395-404
- 789b. MISDORP, W.; HART, AA.: Some prognostic and epidemiologic factors in canine osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst.* 62 (1979), S. 537-545
790. MISDORP, W.; COTCHIN, E.; HAMPE, JF.; JABARA, AG.; VON SANDERSLEBEN, J.: Canine malignant mammary tumours. I. Sarcomas. *Vet Pathol.* 8 (1971), S. 99-117
791. MISDORP, W.; COTCHIN, E.; HAMPE, JF.; JABARA, AG.; VON SANDERSLEBEN, J.: Canine malignant mammary tumors. II. Adenocarcinomas, solid carcinomas and spindle cell carcinomas. *Vet Pathol.* 9 (1972), S. 447-470
792. MISDORP, W.; COTCHIN, E.; HAMPE, JF.; JABARA, AG.; VON SANDERSLEBEN, J.: Canine malignant mammary tumors. III. Special types of carcinomas, malignant mixed tumors. *Vet Pathol.* 10 (1973), S. 241-256
793. MISDORP, W.; KLEIN, WR.; RUITENBERG, EJ.; HART, G.; DE JONG, WH.; STEERENBERG, PA.: Clinico-pathological aspects of immunotherapy by intralesional injection of BCG cell walls or live BCG in bovine ocular squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 20 (1985), S. 223-230
794. MISDORP, W.; ROMIJN, A.; HART, AA.: Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors. *Anticancer Res.* 11 (1991), S. 1793-1797
795. MISDORP, W.; ELSE, RW.; HELLMEN, E.; LIPSCOMB, TP.: Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. In: XX: International Histological Classification of Tumours of the Domestic Animals. Bd. 7. 2. Aufl. Washington, DC: World Health Organization and Armed Forces Institute of Pathology, 1999, S. 11-56
796. MITCHELL, L.; DE LA IGLESIA, FA.; WENKOFF, MS.; VAN DREUMEL, AA.; LUMB, G.: Mammary tumors in dogs: survey of clinical and pathological characteristics. *Can Vet J.* 15 (1974), S. 131-138
797. MODIANO, JF.; BREEN, M.; VALLI, VE.; WOJCIESZYN, JW.; CUTTER, GR.: Predictive value of p16 or Rb inactivation in a model of naturally occurring canine non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia.* 21 (2007), S. 184-187
798. MOE, L.: Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. *J Reprod Fertil Suppl.* 57 (2001), S. 439-443
799. MOLANDER-MCCRARY, H.; HENRY, CJ.; POTTER, K.; TYLER, JW.; BUSS, MS.: Cutaneous mast cell tumors in cats: 32 cases (1991-1994). *J Am Anim Hosp Assoc.* 34 (1998), S. 281-284
800. MONLUX, AW.; ROSZEL, JF.; MACVEAN, DW.; PALMER, TW.: Classification of epithelial canine mammary tumors in a defined population. *Vet Pathol.* 14 (1977), S. 194-217
801. MONTGOMERY, KW.; VAN DER WOERDT, A.; AQUINO, SM.; SAPIENZA, JS.; LEDBETTER, EC.: Periocular cutaneous mast cell tumors in cats: evaluation of surgical excision (33 cases). *Vet Ophthalmol.* 13 (2010), S. 26-30

802. MOONEY, SC.; HAYES, AA.: Lymphoma in the cat: an approach to diagnosis and management. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1 (1986), S. 51-57
803. MOONEY, SC.; HAYES, AA.; MATUS, RE.; MACEWEN, EG.: Renal lymphoma in cats: 28 cases (1977-1984). *J Am Vet Med Assoc*. 191 (1987), S. 1473-1477
804. MOONEY, SC.; HAYES, AA.; MACEWEN, EG.; MATUS, RE.; GEARY, A.; SHURGOT, BA.: Treatment and prognostic factors in lymphoma in cats: 103 cases (1977-1981). *J Am Vet Med Assoc*. 194 (1989), S. 696-702
805. MOORE, AS.; OGILVIE, GK.: Tumors of the alimentary tract. In: OGILVIE, GK. und MOORE, AS.: *Feline Oncology: A Comprehensive Guide to Compassionate Care*. Trenton, NJ: Veterinary Learning Systems, 2002, S. 271-277
806. MOORE, AS.; THEILEN, GH.; NEWELL, AD.; MADEWELL, BR.; RUDOLF, AR.: Preclinical study of sequential tumor necrosis factor and interleukin 2 in the treatment of spontaneous canine neoplasms. *Cancer Res*. 51 (1991), S. 233-238
- 807a. MOORE, AS.; OGILVIE, GK.; VAIL, DM.: Actinomycin D for reinduction of remission in dogs with resistant lymphoma. *J Vet Intern Med*. 8 (1994), S. 343-344
- 807b. MOORE, AS.; OGILVIE, GK.; RUSLANDER, D.; RAND, WS.; COTTER, SM.; GETZY, DM.; L'HEUREUX, DA.; DENNIS, RA.: Evaluation of mitoxantrone for the treatment of lymphoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 204 (1994), S. 1903-1905
808. MOORE, AS.; RUSLANDER, D.; COTTER, SM.; RAND, WM.; L'HEUREUX, DA.: Efficacy of, and toxicoses associated with, oral idarubicin administration in cats with neoplasia. *J Am Vet Med Assoc*. 206 (1995), S. 1550-1554
809. MOORE, AS.; COTTER, SM.; FRIMBERGER, AE.; WOOD, CA.; RAND, WM.; L'HEUREUX, DA.: A comparison of doxorubicin and COP for maintenance of remission in cats with lymphoma. *J Vet Intern Med*. 10 (1996), S. 372-375
810. MOORE, AS.; LONDON, CA.; WOOD, CA.; WILLIAMS, LE.; COTTER, SM.; L'HEUREUX, DA.; FRIMBERGER, AE.: Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *J Vet Intern Med*. 13 (1999), S. 395-398
811. MOORE, AS.; COTTER, SM.; RAND, WM.; WOOD, CA.; WILLIAMS, LE.; LONDON, CA.; FRIMBERGER, AE.; L'HEUREUX, DA.: Evaluation of a discontinuous treatment protocol (VELCAP-S) for canine lymphoma. *J Vet Intern Med*. 15 (2001), S. 348-354
812. MOORE, AS.; BEAM, SL.; RASSNICK, KM.; PROVOST, R.: Long-term control of mucocutaneous squamous cell carcinoma and metastases in a horse using piroxicam. *Equine Vet J*. 35 (2003), S. 715-718
813. MOORE, AS.; DERNELL, WS.; OGILVIE, GK.; KRISTAL, O.; ELMSLIE, R.; KITCHELL, B.; SUSANECK, S.; ROSENTHAL, R.; KLEIN, MK.; OBRADOVICH, J.; LEGENDRE, A.; HADDAD, T.; HAHN, K.; POWERS, BE.; WARREN, D.: Doxorubicin and BAY 12-9566 for the treatment of osteosarcoma in dogs: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Vet Intern Med*. 21 (2007), S. 783-790
814. MORELLO, E.; BURACCO, P.; MARTANO, M.; PEIRONE, B.; CAPURRO, C.; VALAZZA, A.; COTTO, D.; FERRACINI, R.; SORA, M.: Bone allografts and adjuvant cisplatin for the treatment of canine appendicular osteosarcoma in 18 dogs. *J Small Anim Pract*. 42 (2001), S. 61-66

815. MORELLO, E.; VASCONI, E.; MARTANO, M.; PEIRONE, B.; BURACCO, P.: Pasteurized tumoral autograft and adjuvant chemotherapy for the treatment of canine distal radial osteosarcoma: 13 cases. *Vet Surg.* 32 (2003), S. 539-544
816. MORELLO, E.; MARTANO, M.; BURACCO, P.: Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: Similarities and differences with human osteosarcoma. *Vet J.* 189 (2010), S. 268-277
817. MORIELLO, KA.; ROSENTHAL, RC.: Clinical approach to tumors of the skin and subcutaneous tissues. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 20 (1990), S. 1163-1190
818. MORRIS, JS.; DOBSON, JM.; BOSTOCK, DE.; O'FARRELL, E.: Effect of ovariohysterectomy in bitches with mammary neoplasms. *Vet Rec.* 142 (1998), S. 656-658
819. MORRISON, WB.: Lymphoma in dogs and cats. Jackson, WY: Teton NewMedia, 2005, S. 54-56
820. MORRISON, WB.; STARR, RM.; VACCINE-ASSOCIATED FELINE SARCOMA TASK FORCE.: Vaccine-associated feline sarcomas. *J Am Vet Med Assoc.* 218 (2001), S. 697-702
821. MORRISON-COLLISTER, KE.; RASSNICK, KM.; NORTHRUP, NC.; KRISTAL, O.; CHRETIN, JD.; WILLIAMS, LE.; COTTER, SM.; MOORE, AS.: A combination chemotherapy protocol with MOPP and CCNU consolidation (Tufts VELCAP-SC) for the treatment of canine lymphoma. *Vet Comp Oncol.* 1 (2003), S. 180-190
822. MOSUNIC, CB.; MOORE, PA.; CARMICHEAL, KP.; CHANDLER, MJ.; VIDYASHANKAR, A.; ZHAO, Y.; ROBERTS, RE.; DIETRICH, UM.: Effects of treatment with and without adjuvant radiation therapy on recurrence of ocular and adnexal squamous cell carcinoma in horses: 157 cases (1985-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 225 (2004), S. 1733-1738
823. MOULTON, JE.: Histological classification of canine mammary tumors: study of 107 cases. *Cornell Vet.* 44 (1954), S. 168-180
824. MOULTON, JE.: Tumors in Domestic Animals. Berkeley, CA: University of California Press, 1961, S. 62-74
825. MOULTON, JE.: Tumours in Domestic Animals. Berkeley, CA: University of California Press, 1978, S. 31-32
826. MOULTON, JE.: Tumors of the mammary gland. In: MOULTON, JE.: Tumors in Domestic Animals. 3. Aufl. Berkeley, CA: University of California Press, 1990, S. 518-552
827. MOULTON, JE.; HARVEY, JW.: Tumors of the lymphoid and hematopoietic tissues. In: MOULTON, JE.: Tumors in Domestic Animals. 3. Aufl. Berkeley, CA: University of California Press, 1990, S. 1-307
828. MOULTON, JE.; TAYLOR, DO.; DORN, CR.; ANDERSEN, AC.: Canine mammary tumors. *Pathol Vet.* 7 (1970), S. 289-320
829. MOULTON, JE.; ROSENBLATT, LS.; GOLDMAN, M.: Mammary tumors in a colony of beagle dogs. *Vet Pathol.* 23 (1986), S. 741-749
830. MUELLER, F.; POIRIER, V.; MELZER, K.; NITZL, D.; ROOS, M.; KASER-HOTZ, B.: Palliative radiotherapy with electrons of appendicular osteosarcoma in 54 dogs. *In Vivo.* 19 (2005), S. 713-716
831. MUKARATIRWA, S.; CHIKAFA, L.; DLIWAYO, R.; MOYO, N.: Mast cells and angiogenesis in canine melanomas: malignancy and clinicopathological factors. *Vet Dermatol.* 17 (2006), S. 141-146

832. MULLER, GH.; KIRK, RW.; SCOTT, DW.: Small Animal Dermatology. Bd. 74. 3. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1983, S. 751-757
833. MÜLLER, J.; FEIGE, K.; WUNDERLIN, P.; HÖDL, A.; MELI, ML.; SELTENHAMMER, M.; GREST, P.; NICOLSON, L.; SCHELLING, C.; HEINZERLING, LM.: Double-blind placebo-controlled study with interleukin-18 and interleukin-12-encoding plasmid DNA shows antitumor effect in metastatic melanoma in gray horses. *J Immunother.* 34 (2011), S. 58-64
834. MULLIGAN, RM.: Melanoblastic tumors in the dog. *Am J Vet Res.* 22 (1961), S. 345-51
835. MULLIGAN, RM.: Mammary cancer in the dog: a study of 120 cases. *Am J Vet Res.* 36 (1975), S. 1391-1396
836. MULLINS, MN.; LANA, SE.; DERNELL, WS.; OGILVIE, GK.; WITHROW, SJ.; EHRHART, EJ.: Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. *J Vet Intern Med.* 18 (2004), S. 859-865
837. MULLINS, MN.; DERNELL, 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.* 228 (2006), S. 91-95
838. MURAKAMI, Y.; TATEYAMA, S.; RUNGSIPIPAT, A.; UCHIDA, K.; YAMAGUCHI, R.: Immunohistochemical analysis of cyclin A, cyclin D1 and P53 in mammary tumors, squamous cell carcinomas and basal cell tumors of dogs and cats. *J Vet Med Sci.* 62 (2000), S. 743-750
839. MURAKAMI, A.; MORI, T.; SAKAI, H.; MURAKAMI, M.; YANAI, T.; HOSHINO, Y.; MARUO, K.: Analysis of KIT expression and KIT exon 11 mutations in canine oral malignant melanomas. *Vet Comp Oncol.* 9 (2011), S. 219-224
840. MURPHY, S.; SPARKES, AH.; SMITH, KC.; BLUNDEN, AS.; BREARLEY, MJ.: Relationships between the histological grade of cutaneous mast cell tumours in dogs, their survival and the efficacy of surgical resection. *Vet Rec.* 154 (2004), S. 743-746
- 841a. MURPHY, S.; HAYES, A.; ADAMS, V.; MAGLENNON, G.; NEATH, P.; LADLOW, J.; BREARLEY, MJ.: Role of carboplatin in multi-modality treatment of canine tonsillar squamous cell carcinoma - a case series of five dogs. *J Small Anim Pract.* 47 (2006), S. 216-220
- 841b. 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.* 158 (2006), S. 287-291
842. MURUA ESCOBAR, H.; BECKER, K.; BULLERDIEK, J.; NOLTE, I.: The canine ERBB2 gene maps to a chromosome region frequently affected by aberrations in tumors of the dog (*Canis familiaris*). *Cytogenet Cell Genet.* 94 (2001), S. 194-195
843. MUTSAERS, AJ.; GLICKMAN, NW.; DENICOLA, DB.; WIDMER, WR.; BONNEY, PL.; HAHN, KA.; KNAPP, DW.: Evaluation of treatment with doxorubicin and piroxicam or doxorubicin alone for multicentric lymphoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 220 (2002), S. 1813-1817
844. MYERS, NC. 3rd.; MOORE, AS.; RAND, WM.; GLIATTO, J.; COTTER, SM.: Evaluation of a multidrug chemotherapy protocol (ACOPA II) in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 11 (1997), S. 333-339
845. NAKAGAWA, T.; UYAMA, R.; OHASHI, E.; TAKAHASHI, T.; HONG, SH.; MOCHIZUKI, M.; MATSUNAGA, S.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N.: The expression of sialyl Lewis X in canine and feline mammary gland tumors. *J Vet Med Sci.* 64 (2002), S. 949-952

846. NAKAICHI, M.; YUNUKI, T.; OKUDA, M.; UNE, S.; TAURA, Y.: Activity of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in canine oronasal tumors. *Res Vet Sci.* 82 (2007), S. 271-279
847. NEWKIRK, KM.; ROHRBACH, BW.: A retrospective study of eyelid tumors from 43 cats. *Vet Pathol.* 46 (2009), S. 916-27
848. NEWMAN, SJ.; MRKONJICH, L.; WALKER, KK.; ROHRBACH, BW.: Canine subcutaneous mast cell tumour: diagnosis and prognosis. *J Comp Pathol.* 136 (2007), S. 231-239
849. NEYENS, IJ.; KIRPENSTEIJN, J.; GRINWIS, GC.; TESKE, E.: Pilot study of intraregional deionised water adjunct therapy for mast cell tumours in dogs. *Vet Rec.* 154 (2004), S. 90-91
850. NIELSEN, SW.; COLE, CR.: Canine mastocytoma; a report of one hundred cases. *Am J Vet Res.* 19 (1958), S. 417-432
851. NIELSEN, L.; TOFT, N.; ECKERSALL, PD.; MELLOR, DJ.; MORRIS, JS.: Serum C-reactive protein concentration as an indicator of remission status in dogs with multicentric lymphoma. *J Vet Intern Med.* 21 (2007), S. 1231-1236
852. NIETO, A.; PENA, L.; PEREZ-ALENZA, MD.; SANCHEZ, MA.; FLORES, JM.; CASTANO, M.: Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. *Vet Pathol.* 37 (2000), S. 239-247
853. 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.* 40 (2004), S. 309-315
- 854a. NORTHRUP, NC.; HARMON, BG.; GIEGER, TL.; BROWN, CA.; CARMICHAEL, KP.; GARCIA, A.; LATIMER, KS.; MUNDA, 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.* 17 (2005), S. 245-248
- 854b. NORTHRUP, NC.; HOWERTH, EW.; HARMON, BG.; BROWN, CA.; CARMICHEAL, KP.; GARCIA, AP.; LATIMER, KS.; MUNDAY, JS.; RAKICH, PM.; RICHEY, LJ.; STEDMAN, NL.; GIEGER, TL.: Variation among pathologists in the histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors with uniform use of a single grading reference. *J Vet Diagn Invest.* 17 (2005), S. 561-564
855. NORTHRUP, NC.; SELTING, KA.; RASSNICK, KM.; KRISTAL, O.; O'BRIEN, MG.; DANK, G.; DHALIWAL, RS.; JAGANNATHA, S.; CORNELL, KK.; GIEGER, TL.: Outcomes of cats with oral tumors treated with mandibulectomy: 42 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 42 (2006), S. 350-360
856. NORTHRUP, NC.; GIEGER, TL.; KOSAREK, CE.; SABA, CF.; LEROY, BE.; WALL, TM.; HUME, KR.; CHILDRESS, MO.; KEYS, DA.: Mechlorethamine, procarbazine and prednisone for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *Vet Comp Oncol.* 7 (2009), S. 38-44
857. NOVOSAD, CA.: Principles of treatment for mammary gland tumors. *Clin Tech Small Anim Pract.* 18 (2003), S. 107-109
858. NOVOSAD, CA.; BERGMAN, PJ.; O'BRIEN, MG.; MCKNIGHT, JA.; CHARNEY, SC.; SELTING, KA.; GRAHAM, JC.; CORREA, SS.; ROSENBERG, MP.; GIEGER, TL.: Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 42 (2006), S. 110-120
859. OBERTHALER, KT.; MAULDIN, E.; MCMANUS, PM.; SHOFER, FS.; SORENMO, KU.: Rescue therapy with doxorubicin-based chemotherapy for relapsing or refractory feline lymphoma: a retrospective study of 23 cases. *J Feline Med Surg.* 11 (2009), S. 259-265

860. O'BRIEN, MG.; BERG, J.; ENGLER, SJ.: Treatment by digital amputation of subungual squamous cell carcinoma in dogs: 21 cases (1987-1988). *J Am Vet Med Assoc.* 201 (1992), S. 759-761
861. O'BRIEN, MG.; STRAW, RC.; WITHROW, SJ.; POWERS, BE.; JAMESON, VJ.; LAFFERTY, M.; OGILVIE, GK.; LARUE, SM.: Resection of pulmonary metastases in canine osteosarcoma: 36 cases (1983-1992). *Vet Surg.* 22 (1993), S. 105-109
862. O'BRIEN, MG.; WITHROW, SJ.; STRAW, RC.; POWERS, BE.; KIRPENSTEIJN, JK.: Total and partial orbitectomy for the treatment of periorbital tumors in 24 dogs and 6 cats: a retrospective study. *Vet Surg.* 25 (1996), S. 471-479
863. O'CONNOR, CM.; SHEPPARD, S.; HARTLINE, CA.; HULS, H.; JOHNSON, M.; PALLA, SL.; MAITI, S.; MA, W.; DAVIS, RE.; CRAIG, S.; LEE, DA.; CHAMPLIN, R.; WILSON, H.; COOPER, LJ.: Adoptive T-cell therapy improves treatment of canine non-Hodgkin lymphoma post chemotherapy. *Sci Rep.* 2 (2012). Online im Internet: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278154/pdf/srep00249.pdf> (2014)
864. ODENDAAL, JS.; CRONJE, JD.; BASTIANELLO, SS.: Fibrosarcoma in a cat was repeatedly treated unsuccessfully by surgery and chemotherapy, which included drugs such as amethopterin sodium at very high dosages, vincristine sulphate and doxyrubicine hydrochloride. *J S Afr Vet Assoc.* 54 (1983), S. 205-208
865. O'DONOGHUE, LE.; PTITSYN, AA.; KAMSTOCK, DA.; SIEBERT, J.; THOMAS, RS.; DUVAL, DL.: Expression profiling in canine osteosarcoma: identification of biomarkers and pathways associated with outcome. *BMC Cancer.* 22 (2010), S. 506
- 866a. OGILVIE, G.; MOORE, AS.: Lymphosarcoma. In: OGILVIE, G. und MOORE, AS.: *Managing the veterinary cancer patient: a practice manual.* Trenton, NJ: Veterinary Learning Systems, 1995, S. 228-259
- 866b. OGILVIE, GK.; MOORE, AS.: Vaccine-associated sarcomas in cats. In: OGILVIE, GK. und MOORE, AS.: *Managing the veterinary cancer patient: a practice manual.* Trenton, NJ: Veterinary Learning Systems, 1995, S. 515-518
867. OGILVIE, GK.; MOORE, AS.: *Feline oncology. A comprehensive guide to compassionate care.* Trenton, NJ: Veterinary Learning Systems, 2001, S. 412-418
868. OGILVIE, GK.; REYNOLDS, HA.; RICHARDSON, RC.; WITHROW, SJ.; NORRIS, AM.; HENDERSON, RA.; KLAUSNER, JS.; FOWLER, JD.; MCCAW, D.: Phase II evaluation of doxorubicin for treatment of various canine neoplasms. *J Am Vet Med Assoc.* 195 (1989), S. 1580-1583
- 869a. OGILVIE, GK.; VAIL, DM.; KLEIN, MK.; POWERS, BE.; DICKINSON, K.: Weekly administration of low-dose doxorubicin for treatment of malignant lymphoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 198 (1991), S. 1762-1764
- 869b. OGILVIE, GK.; OBRADOVICH, JE.; ELMSLIE, RE.; VAIL, DM.; MOORE, AS.; STRAW, RC.; DICKINSON, K.; COOPER, MF.; WITHROW, SJ.: Efficacy of mitoxantrone against various neoplasms in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 198 (1991), S. 1618-1621
870. OGILVIE, GK.; VAIL, DM.; WHEELER, SL.; FETTMAN, MJ.; SALMAN, MD.; JOHNSTON, SD.; HEGSTAD, RL.: Effects of chemotherapy and remission on carbohydrate metabolism in dogs with lymphoma. *Cancer.* 69 (1992), S. 233-238

- 871a. OGILVIE, GK.; STRAW, RC.; JAMESON, VJ.; WALTERS, LM.; LAFFERTY, MH.; POWERS, BE.; WITHROW, SJ.: Evaluation of single-agent chemotherapy for treatment of clinically evident osteosarcoma metastases in dogs: 45 cases (1987-1991). *J Am Vet Med Assoc.* 202 (1993), S. 304-306
- 871b. OGILVIE, GK.; MOORE, AS.; OBRADOVICH, JE.; ELMSLIE, RE.; VAIL, DM.; STRAW, RC.; SALMON, MD.; KLEIN, MK.; ATWATER, SW.; CIEKOT, PE.: Toxicoses and efficacy associated with administration of mitoxantrone to cats with malignant tumors. *J Am Vet Med Assoc.* 202 (1993), S. 1839-1844
872. OGILVIE, GK.; MOORE, AS.: Mast cell tumors. In: OGILVIE, GK.; MOORE, AS.: *Managing the veterinary cancer patient: a practice manual.* Trenton, NJ: Veterinary Learning Systems, 1995, S. 503-514
873. OGILVIE, GK.; FETTMAN, MJ.; MALLINCKRODT, CH.; WALTON, JA.; HANSEN, RA.; DAVENPORT, DJ.; GROSS, KL.; RICHARDSON, KL.; ROGERS, Q.; HAND, MS.: Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer.* 88 (2000), S. 1916-1928
874. O'KEEFE, DA.: Canine mast cell tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 20 (1990), S. 1105-1115
875. O'KEEFE, DA.: Tumors of the genital system and mammary glands. In: ETTINGER, SJ. und FELDMAN, EC.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 4. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1995, S. 1702-1704
876. O'KEEFE, DA.; COUTO, CG.; BURKE-SCHWARTZ, C.; JACOBS, RM.: Systemic mastocytosis in 16 dogs. *J Vet Intern Med.* 1 (1987), S. 75-80
877. OLLIVIER, FJ.; KALLBERG, ME.; PLUMMER, CE.; BARRIE, KP.; O'REILLY, S.; TAYLOR, DP.; GELATT, KN.; BROOKS, DE.: Amniotic membrane transplantation for corneal surface reconstruction after excision of corneolimbic squamous cell carcinomas in nine horses. *Vet Ophthalmol.* 9 (2006), S. 404-413
878. OLSEN, SN.: Squamous cell carcinoma of the equine stomach: a report of five cases. *Vet Rec.* 131 (1992), S. 170-173
879. OLSON, C.; BAUMGARTNER, LE.: Pathology of lymphosarcoma in sheep induced with bovine leukemia virus. *Cancer Res.* 36 (1976), S. 2365-2373
880. OMARA-OPYENE, AL.; VARMA, S.; SAYER, PD.: Cryosurgery of bovine squamous cell carcinoma of the vulva. *Vet Rec.* 117 (1985), S. 518-520
881. ONUMA, M.; YASUTOMI, Y.; YAMAMOTO, M.: Chemotherapy and immunotherapy of bovine leukosis. *Vet Immunol Immunopathol.* 22 (1989), S. 245-254
882. ORENBERG, EK.; LUCK, EE.; BROWN, DM.; KITCHELL, BE.: Implant delivery system: intraleisional delivery of chemotherapeutic agents for treatment of spontaneous skin tumors in veterinary patients. *Clin Dermatol.* 9 (1991), S. 561-568
883. OTT, RL.: Viral diseases. In: CATCOTT, EJ.: *Feline medicine and surgery.* Santa Barbara, CA: American Veterinary Publications, 1975, S. 54-62
884. OTTER, WD.; CADÉE, J.; GAVHUMENDE, R.; DE GROOT, CJ.; HENNINK, WE.; STEWART, R.: Effective cancer therapy with a single injection of interleukin-2 at the site of the tumour. *Cancer Immunol Immunother.* 48 (1999), S. 419-420

885. OVERLEY, B.; SHOFER, FS.; GOLDSCHMIDT, MH.; SHERER, D.; SORENMO, KU.: Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. *J Vet Intern Med.* 19 (2005), S. 560-563
886. OWEN, LN.: TNM classification of tumors in domestic animals. Genf: World Health Organization, 1980, S. 21-25
887. OWEN, LN.: Cancer chemotherapy and immunotherapy. In: ETTINGER, SJ.: Textbook of veterinary internal medicine: Disease of the dog and cat. 2. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1983, S. 368-392
888. OWEN, LN.; BOSTOCK, DE.: Effects of intravenous BCG in normal dogs and in dogs with spontaneous osteosarcoma. *Eur J Cancer.* 10 (1974), S. 775-780
889. OWEN, LN.; BOSTOCK, DE.; LAVELLE, RB.: Studies on therapy of osteosarcoma in dogs using BCG vaccine. *J Am Vet Radiol Soc.* 18 (1977), S. 27-29
890. OXENHANDLER, RW.; ADELSTEIN, EH.; HAIGH, JP.; HOOK, RR. Jr.; CLARK, WH. Jr.: Malignant melanoma in the Sinclair miniature swine: an autopsy study of 60 cases. *Am J Pathol.* 96 (1979), S. 707-720
891. OZAKI, K.; YAMAGAMI, T.; NOMURA, K.; NARAMA, I.: Mast cell tumors of the gastrointestinal tract in 39 dogs. *Vet Pathol.* 39 (2002), S. 557-564
892. OZAKI, K.; YAMAGAMI, T.; NOMURA, K.; NARAMA, I.: Prognostic significance of surgical margin, Ki-67 and cyclin D1 protein expression in grade II canine cutaneous mast cell tumor. *J Vet Med Sci.* 69 (2007), S. 1117-1121
893. PAGE, RL.; THRALL, DE.; DEWHIRST, MW.; MACY, DW.; GEORGE, SL.; MCENTEE, MC.; HEIDNER, GL.; NOVOTNEY, CA.; ALLEN, SA.; WITHROW, SJ.; OGILVIE, GK.; GILLETTE, EL.: Phase I study of melphalan alone and melphalan plus whole body hyperthermia in dogs with malignant melanoma. *Int J Hyperthermia.* 7 (1991), S. 559-566
894. PAGE, RL.; MACY, DW.; OGILVIE, GK.; ROSNER, GL.; DEWHIRST, MW.; THRALL, DE.; WITHROW, SJ.; MCENTEE, MC.; CLINE, JM.; HEIDNER, GL.; NOVOTNEY, CA.; GILLETTE, EL.: Phase III evaluation of doxorubicin and whole-body hyperthermia in dogs with lymphoma. *Int J Hyperthermia.* 8 (1992), S. 187-197
895. PARODI, AL.; DARGENT, F.; CRESPEAU, F.: Histological classification of canine malignant lymphomas. *Zentralbl Veterinärmed A.* 35 (1988), S. 178-92
896. PARSHLEY, DL.; LARUE, SM.; KITCHELL, B.; HELLER, D.; DHALIWAL, RS.: Abdominal irradiation as a rescue therapy for feline gastrointestinal lymphoma: a retrospective study of 11 cats (2001-2008). *J Feline Med Surg.* 13 (2011), S. 63-68
897. PATNAIK, AK.: Canine extraskeletal osteosarcoma and chondrosarcoma: a clinicopathologic study of 14 cases. *Vet Pathol.* 27 (1990), S. 46-55
898. PATNAIK, AK.; MOONEY, S.: Feline melanoma: a comparative study of ocular, oral, and dermal neoplasms. *Vet Pathol.* 25 (1988), S. 105-112
- 899a. PATNAIK, AK.; LIEBERMAN, PH.; ERLANDSON, RA.; LIU, SK.: Canine sinonasal skeletal neoplasms: chondrosarcomas and osteosarcomas. *Vet Pathol.* 21 (1984), S. 475-482
- 899b. PATNAIK, AK.; EHLER, WJ.; MACEWEN, EG.: Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol.* 21 (1984), S. 469-474

-
900. PATTERSON-KANE, JC.; KUGLER, BP.; FRANCIS, K.: The possible prognostic significance of immunophenotype in feline alimentary lymphoma: a pilot study. *J Comp Pathol.* 130 (2004), S. 220-222
901. PAYNE, RJ.; LEAN, MS.; GREET, TR.: Third eyelid resection as a treatment for suspected squamous cell carcinoma in 24 horses. *Vet Rec.* 165 (2009), S. 740-743
902. PEASTON, AE.; GRIFFEY, SM.: Visceral mast cell tumour with eosinophilia and eosinophilic peritoneal and pleural effusions in a cat. *Aust Vet J.* 71 (1994), S. 215-217
903. PEASTON, AE.; MADDISON, JE.: Efficacy of doxorubicin as an induction agent for cats with lymphosarcoma. *Aust Vet J.* 77 (1999), S. 442-444
904. PEASTON, AE.; LEACH, MW.; HIGGINS, RJ.: Photodynamic therapy for nasal and aural squamous cell carcinoma in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 202 (1993), S. 1261-1265
905. PEDERSEN, NC.; MADEWELL, BR.: Feline leukemia virus disease complex. In: KIRK, RW.: Current veterinary therapy VII: Small animal practice. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1980, S. 404-410
906. PEETERS, CF.; DE WAAL, RM.; WOBBS, T.; WESTPHAL, JR.; RUERS, TJ.: Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer.* 119 (2006), S. 1249-1253
907. PELT, DR.; FOWLER, JD.; LEIGHTON, FA.: Multiple Cutaneous Mast Cell Tumors in a Dog: A Case Report and Brief Review. *Can Vet J.* 27 (1986), S. 259-263
908. PENA, LL.; NIETO, AI.; PEREZ-ALENZA, D.; CUESTA, P.; CASTANO, M.: Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. *J Vet Diagn Invest.* 10 (1998), S. 237-246
909. PENWICK, RC.; NUNAMAKER, DM.: Rostral mandibulectomy: a treatment for oral neoplasia in the dog and cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 23 (1987), S. 19-25
910. PEÑA, L.; PEREZ-ALENZA, MD.; RODRIGUEZ-BERTOS, A.; NIETO, A.: Canine inflammatory mammary carcinoma: histopathology, immunohistochemistry and clinical implications of 21 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 78 (2003), S. 141-148
911. PEREIRA, PD.; LOPES, CC.; MATOS, AJ.; CORTEZ, PP.; GÄRTNER, F.; MEDEIROS, R.; LOPES, C.: Caveolin-1 in Diagnosis and Prognosis of Canine Mammary Tumours: Comparison of Evaluation Systems. *J Comp Pathol.* 143 (2010), S. 87-93
912. PÉREZ, J.; MOZOS, E.; MARTÍN, MP.; DAY, MJ.: Immunohistochemical study of the inflammatory infiltrate associated with equine squamous cell carcinoma. *J Comp Pathol.* 121 (1999), S. 385-397
913. PÉREZ ALENZA, MD.; RUTTEMAN, GR.; KUIPERS-DIJKSHOORN, NJ.; PEÑA, L.; MONTROYA, A.; MILDORP, W.; CORNELISSE, CJ.: DNA flow cytometry of canine mammary tumours: the relationship of DNA ploidy and S-phase fraction to clinical and histological features. *J Comp Pathol.* 58 (1995), S. 238-243
914. PÉREZ ALENZA, MD.; PENA, L.; NIETO, AI.; CASTANO, M.: Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. *Ann Ist Super Sanita.* 33 (1997), S. 581-585
915. PÉREZ ALENZA, MD.; PENA, L.; DEL CASTILLO, N.; NIETO, AI.: Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *J Small Anim Pract.* 41 (2000), S. 287-291
916. PÉREZ ALENZA, MD.; TABANERA, E.; PENA, L.: Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999). *J Am Vet Med Assoc.* 219 (2001), S. 1110-1114

917. PERRY, JA.; THAMM, DH.; EICKHOFF, J.; AVERY, AC.; DOW, SW.: Increased monocyte chemo-tactic protein-1 concentration and monocyte count independently associate with a poor prognosis in dogs with lymphoma. *Vet Comp Oncol.* 9 (2011), S. 55-64
918. PERUZZI, D.; GAVAZZA, A.; MESITI, G.; LUBAS, G.; SCARSELLI, E.; CONFORTI, A.; BENDTSEN, C.; CILIBERTO, G.; LA MONICA, N.; AURISICCHIO, L.: A Vaccine Targeting Telomerase Enhances Survival of Dogs Affected by B-cell Lymphoma. *Mol Ther.* 18 (2010), S. 1559-1567
919. PHELPS, HA.; KUNTZ, CA.; MILNER, RJ.; POWERS, BE.; BACON, NJ.: Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 239 (2011), S. 97-106
920. PHILIBERT, JC.; SNYDER, PW.; GLICKMAN, N.; GLICKMAN, LT.; KNAPP, DW.; WATERS, DJ.: Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *J Vet Intern Med.* 17 (2003), S. 102-106
921. PHILLIPS, BS.; KASS, PH.; NAYDAN, DK.; WINTHROP, MD.; GRIFFEY, SM.; MADEWELL, BR.: Apoptotic and proliferation indexes in canine lymphoma. *J Vet Diagn Invest.* 12 (2000), S. 111-117
922. PHILLIPS, B.; POWERS, BE.; DERNELL, WS.; STRAW, RC.; KHANNA, C.; HOGGE, GS.; VAIL, DM.: Use of single-agent carboplatin as adjuvant or neoadjuvant therapy in conjunction with amputation for appendicular osteosarcoma in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 45 (2009), S. 33-38
923. PIEK, CJ.; RUTTEMAN, GR.; TESKE, E.: Evaluation of the results of a L-asparaginase-based continuous chemotherapy protocol versus a short doxorubicin-based induction chemotherapy protocol in dogs with malignant lymphoma. *Vet Q.* 21 (1999), S. 44-49
924. PIRES, I.; GARCIA, A.; PRADA, J.; QUEIROGA, FL.: COX-1 and COX-2 Expression in Canine Cutaneous, Oral and Ocular Melanocytic Tumours. *J Comp Pathol.* 143 (2010), S. 142-149
925. PIRKEY-EHRHART, N.; WITHROW, SJ.; STRAW, RC.; EHRHART, EJ.; PAGE, RL.; HOTTINGER, HL.; HAHN, KA.; MORRISON, WB.; ALBRECHT, MR.; HEDLUND, CS. ET AL.: Primary rib tumors in 54 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 31 (1995), S. 65-69
926. PLATT, H.: Alimentary lymphomas in the horse. *J Comp Pathol.* 97 (1987), S. 1-10
927. PLATT, H.: Observations on the pathology of non-alimentary lymphomas in the horse. *J Comp Pathol.* 98 (1988), S. 177-194
928. PLATZ, SJ.; BREUER, W.; PFLEGHAAR, S.; MINKUS, G.; HERMANN, W.: Prognostic value of histopathological grading in canine extramedullary plasmacytomas. *Vet Pathol.* 36 (1999), S. 23-27
929. PLUMMER, CE.; SMITH, S.; ANDREW, SE.; LASSALINE, ME.; GELATT, KN.; BROOKS, DE.; KALLBERG, ME.; OLLIVIER, FJ.: Combined keratectomy, strontium-90 irradiation and permanent bulbar conjunctival grafts for corneolimbic squamous cell carcinomas in horses (1990-2002): 38 horses. *Vet Ophthalmol.* 10 (2007), S. 37-42
930. POIRIER, VJ.; THAMM, DH.; KURZMAN, ID.; JEGLUM, KA.; CHUN, R.; OBRADOVICH, JE.; O'BRIEN, M.; FRED, RM. 3rd.; PHILLIPS, BS.; VAIL, DM.: Liposome-encapsulated doxorubicin (Doxil) and doxorubicin in the treatment of vaccine-associated sarcoma in cats. *J Vet Intern Med.* 16 (2002), S. 726-731
- 931a. POIRIER, VJ.; BLEY, CR.; ROOS, M.; KASER-HOTZ, B.: Efficacy of radiation therapy for the treatment of macroscopic canine oral soft tissue sarcoma. *In Vivo.* 20 (2006), S. 415-419

- 931b. 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.* 42 (2006), S. 430-434
932. POLLACK, M.; MARTIN, RA.; DITERS, RW.: Metastatic squamous cell carcinoma in multiple digits of a cat: case report. *J Am Anim Hosp Assoc.* 20 (1984), S. 835-839
933. PONCE, F.; MAGNOL, JP.; MARCHAL, T.; CHABANNE, L.; LEDIEU, D.; BONNEFONT, C.; FELMAN, P.; FOURNEL-FLEURY, C.: High-grade canine T-cell lymphoma/leukemia with plasmacytoid morphology: a clinical pathological study of nine cases. *J Vet Diagn Invest.* 15 (2003), S. 330-337
934. PONCE, F.; MAGNOL, JP.; LEDIEU, D.; MARCHAL, T.; TURINELLI, V.; CHALVET-MONFRAY, K.; FOURNEL-FLEURY, C.: Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy. *Vet J.* 167 (2004), S. 158-166
935. POSTORINO, NC.; SUSANECK, SJ.; WITHROW, SJ.; MACY, DW.; HARRIS, C.: Single agent therapy with adriamycin for canine lymphosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 25 (1989), S. 221-225
936. POSTORINO, NC.; TURREL, JM.; WITHROW, SJ.: Oral squamous cell carcinoma in the cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 29 (1993), S. 438-441
937. POSTORINO - REEVES, NC.; TURREL, JM.; WITHROW, SJ.: Oral squamous cell carcinoma in the cat. *J Am Anita Hosp Assoc.* 29 (1993), S. 438-441
938. POWERS, BE.; WITHROW, SJ.; THRALL, DE., Straw, RC.; LARUE, SM.; PAGE, RL.; GILLETTE, EL.: Percent tumor necrosis as a predictor of treatment response in canine osteosarcoma. *Cancer.* 67 (1991), S. 126-134
939. POWERS, BE.; HOOPEES, PJ.; EHRHART, EJ.: Tumor diagnosis, grading, and staging. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 10 (1995), S. 158-167
940. PREZIOSI, R.; SARLI, G.; BENAZZI, C.; MANDRIOLI, L.; MARCATO, PS.: Multiparametric survival analysis of histological stage and proliferative activity in feline mammary carcinomas. *Res Vet Sci.* 73 (2002), S. 53-60
- 941a. PREZIOSI, R.; SARLI, G.; PALTRINIERI, M.: Prognostic value of intratumoral vessel density in cutaneous mast cell tumors of the dog. *J Comp Pathol.* 130 (2004), S. 143-151
- 941b. PREZIOSI, R.; MORINI, M.; SARLI, G.: Expression of the KIT protein (CD117) in primary cutaneous mast cell tumors of the dog. *J Vet Diagn Invest.* 16 (2004), S. 554-561
942. PREZIOSI, R.; SARLI, G.; PALTRINIERI, M.: Multivariate survival analysis of histological parameters and clinical presentation in canine cutaneous mast cell tumours. *Vet Res Commun.* 31 (2007), S. 287-296
943. PRICE, GS.; PAGE, RL.; FISCHER, BM.; LEVINE, JF.; GERIG, TM.: Efficacy and toxicity of doxorubicin/cyclophosphamide maintenance therapy in dogs with multicentric lymphosarcoma. *J Vet Intern Med.* 5 (1991), S. 259-262
944. PRIESTER, WA.: Skin tumors in domestic animals. Data from 12 United States and Canadian colleges of veterinary medicine. *J Natl Cancer Inst.* 50 (1973), S. 457-466
945. PRIESTER, WA.; MANTEL, N.: Occurrence of tumors in domestic animals. Data from 12 United States and Canadian colleges of veterinary medicine. *J Natl Cancer Inst.* 47 (1971), S. 1333-1344

946. PROULX, DR.; RUSLANDER, DM.; DODGE, RK.; HAUCK, ML.; WILLIAMS, LE.; HORN, B.; PRICE, GS.; THRALL, DE.: A retrospective analysis of 140 dogs with oral melanoma treated with external beam radiation. *Vet Radiol Ultrasound*. 44 (2003), S. 352-359
947. PSCHYREMBEL, W.: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 259. Aufl. Berlin, New York: De Gruyter, 2002, S. 1358
948. PYEON, D.; SPLITTER, GA.: Interleukin-12 p40 mRNA expression in bovine leukemia virus-infected animals: increase in alymphocytosis but decrease in persistent lymphocytosis. *J Virol*. 72 (1998), S. 6917-6921
949. QUEIROGA, FL.; PEREZ-ALENZA, MD.; SILVAN, G.; PEÑA, L.; LOPES, C.; ILLERA, JC.: Cox-2 levels in canine mammary tumors, including inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological features and prognostic significance. *Anticancer Res*. 25 (2005), S. 4269-4275
950. QUEIROGA, FL.; ALVES, A.; PIRES, I.; LOPES, C.: Expression of Cox-1 and Cox-2 in canine mammary tumours. *J Comp Pathol*. 136 (2007), S. 177-185
951. QUEIROGA, FL.; PIRES, I.; LOBO, L.; LOPES, CS.: The role of Cox-2 expression in the prognosis of dogs with malignant mammary tumours. *Res Vet Sci*. 88 (2010), S. 441-445
952. QUIGLEY, PJ.; LEEDALE, AH.: Tumors involving bone in the domestic cat: a review of fifty-eight cases. *Vet Pathol*. 20 (1983), S. 670-686
953. QUINTIN-COLONNA, F.; DEVAUCHELLE, P.; FRADELIZI, D.; MOUROT, B.; FAURE, T.; KOURILSKY, P.; ROTH, C.; MEHTALI, M.: Gene therapy of spontaneous canine melanoma and feline fibrosarcoma by intratumoral administration of histoincompatible cells expressing human interleukin-2. *Gene Ther*. 3 (1996), S. 1104-1112
954. RAKICH, PM.; LATIMER, KS.; WEISS, R.; STEFFENS, WL.: Mucocutaneous plasmacytomas in dogs: 75 cases (1980-1987). *J Am Vet Med Assoc*. 194 (1989), S. 803-810
955. RAMIREZ, O.; DODGE, RK.; PAGE, RL.; PRICE, GS.; HAUCK, ML.; LADUE, TA.; NUTTER, F.; THRALL, DE.: Palliative radiotherapy of appendicular osteosarcoma in 95 dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 40 (1999), S. 517-522
956. RAMOS-VARA, JA.; BEISENHERZ, ME.; MILLER, MA.; JOHNSON, GC.; PACE, LW.; FARD, A.; KOTTLER, SJ.: Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. *Vet Pathol*. 37 (2000), S. 597-608
957. RAPPAPORT, H.: Tumors of the hematopoietic system. In: XX: Atlas of Tumor Pathology, Section III, fascicle 8. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966, S. 9-15
958. RASSNICK, KM.; NJAA, BL.: Cyclooxygenase-2 immunoreactivity in equine ocular squamous-cell carcinoma. *J Vet Diagn Invest*. 19 (2007), S. 436-439
- 959a. RASSNICK, KM.; MAULDIN, GN.; MOROFF, SD.; MAULDIN, GE.; MCENTEE, MC.; MOONEY, SC.: Prognostic value of argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) staining in feline intestinal lymphoma. *J Vet Intern Med*. 13 (1999), S. 187-190
- 959b. 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*. 13 (1999), S. 601-605
960. RASSNICK, KM.; RUSLANDER, DM.; Cotter, SM.; AL-SARRAF, R.; BRUYETTE, DS.; GAMBLIN, RM.; MELEO, KA.; MOORE, AS.: Use of carboplatin for treatment of dogs with malignant melanoma: 27 cases (1989-2000). *J Am Vet Med Assoc*. 218 (2001), S. 1444-1448

961. RASSNICK, KM.; MAULDIN, GE.; AL-SARRAF, R.; MAULDIN, GN.; MOORE, AS.; MOONEY, SC.: MOPP chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs: a retrospective study of 117 cases (1989-2000). *J Vet Intern Med.* 16 (2002), S. 576-580
962. RASSNICK, KM.; RODRIGUEZ, CO.; KHANNA, C.; ROSENBERG, MP.; KRISTAL, O.; CHAFFIN, K.; PAGE, RL.: Results of a phase II clinical trial on the use of ifosfamide for treatment of cats with vaccine-associated sarcomas. *Am J Vet Res.* 67 (2006), S. 517-523
963. RASSNICK, KM.; MCENTEE, MC.; ERB, HN.; BURKE, BP.; BALKMAN, CE.; FLORY, AB.; KISELOW, MA.; AUTIO, K.; GIEGER, TL.: Comparison of 3 protocols for treatment after induction of remission in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 21 (2007), S. 1364-1373
- 964a. RASSNICK, KM.; WILLIAMS, LE.; KRISTAL, O.; AL-SARRAF, R.; BAEZ, JL.; ZWAHLEN, CH.; DANK, G.: Lomustine for treatment of mast cell tumors in cats: 38 cases (1999-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 232 (2008), S. 1200-1205
- 964b. 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.* 22 (2008), S. 1390-1396
965. RASSNICK, KM.; MOORE, AS.; COLLISTER, KE.; NORTHRUP, NC.; KRISTAL, O.; CHRETIN, JD.; BAILEY, DB.: Efficacy of combination chemotherapy for treatment of gastrointestinal lymphoma in dogs. *J Vet Intern Med.* 23 (2009), S. 317-322
- 966a. RASSNICK, KM.; BAILEY, DB.; MALONE, EK.; INTILE, JL.; KISELOW, MA.; FLORY, AB.; BARLOW, LL.; BALKMAN, CE.; BARNARD, SM.; WAITE, AH.: Comparison between L-CHOP and an L-CHOP protocol with interposed treatments of CCNU and MOPP (L-CHOP-CCNU-MOPP) for lymphoma in dogs. *Vet Comp Oncol.* 8 (2010), S. 243-253
- 966b. RASSNICK, KM.; AL-SARRAF, R.; BAILEY, DB.; CHRETIN, JD.; PHILLIPS, B.; ZWAHLEN, CH.: Phase II open-label study of single-agent hydroxyurea for treatment of mast cell tumours in dogs. *Vet Comp Oncol.* 8 (2010), S. 103-111
- 966c. RASSNICK, KM.; BAILEY, DB.; RUSSELL, DS.; FLORY, AB.; KISELOW, MA.; INTILE, JL.; MALONE, EK.; BALKMAN, CE.; BARNARD, SM.: A phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of alternating CCNU and high-dose vinblastine and prednisone (CVP) for treatment of dogs with high-grade, metastatic or nonresectable mast cell tumours. *Vet Comp Oncol.* 8 (2010), S. 138-152
967. RAYNER, SG.; VAN ZYL, N.: The use of mitomycin C as an adjunctive treatment for equine ocular squamous cell carcinoma. *Aust Vet J.* 84 (2006), S. 43-46
968. REBHUN, WC.: Treatment of advanced squamous cell carcinomas involving the equine cornea. *Vet Surg.* 19 (1990), S. 297-302
969. REBHUN, WC.; BERTONE, A.: Equine lymphosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 184 (1984), S. 720-721
970. REBHUN, RB.; LANA, SE.; EHRHART, EJ.; CHARLES, JB.; THAMM, DH.: Comparative analysis of survivin expression in untreated and relapsed canine lymphoma. *J Vet Intern Med.* 22 (2008), S. 989-995
971. REBHUN, RB.; KENT, MS.; BORROFKA, SA.; FRAZIER, S.; SKORUPSKI, K.; RODRIGUEZ, CO.: CHOP chemotherapy for the treatment of canine multicentric T-cell lymphoma. *Vet Comp Oncol.* 9 (2011), S. 38-44

972. REICHERT, M.; STEC, J.: Simultaneous use of two primer pairs increases the efficiency of polymerase chain reaction assay in the diagnosis of bovine leukemia virus infection. *J Vet Diagn Invest.* 11 (1999), S. 543-547
973. REIS, AL.; CARVALHEIRA, J.; SCHMITT, FC.; GÄRTNER, F.: Immunohistochemical study of the expression of E-cadherin in canine mammary tumours. *Vet Rec.* 152 (2003), S. 621-624
974. RENDLE, DI.; DURHAM, AE.; THOMPSON, JC.; ARCHER, J.; MITCHELL, M.; SAUNDERS, K.; MILLERE, J.; PAILLOT, R.; SMITH, KC.; KYDD, JH.: Clinical, immunophenotypic and functional characterisation of T-cell leukaemia in six horses. *Equine Vet J.* 39 (2007), S. 522-528
975. RESSEL, L.; MILLANTA, F.; CALERI, E.; INNOCENTI, VM.; POLI, A.: Reduced PTEN protein expression and its prognostic implications in canine and feline mammary tumors. *Vet Pathol.* 46 (2009), S. 860-868
976. RESTUCCI, B.; DE VICO, G.; MAIOLINO, P.: Evaluation of angiogenesis in canine mammary tumors by quantitative platelet endothelial cell adhesion molecule immunohistochemistry. *Vet Pathol.* 37 (2000), S. 297-301
977. RESTUCCI, B.; PAPPARELLA, S.; MAIOLINO, P.; DE VICO, G.: Expression of vascular endothelial growth factor in canine mammary tumors. *Vet Pathol.* 39 (2002), S. 488-493
978. RIEDER, S., Stricker, C., Joerg, H., Dummer, R. and Stranzinger, G.: A comparative genetic approach for the investigation of ageing grey horse melanoma. *J Anim Breed Genet.* 117 (2000), S. 73-82
979. RILEY, JH.; RILEY, MGI.: Metastatic mammary carcinoma treated with cytotoxic drugs. *Vet Rec.* 111 (1982), S. 8-11
980. RISBON, RE.; DE LORIMIER, LP.; SKORUPSKI, K.; BURGESS, KE.; BERGMAN, PJ.; CARRERAS, J.; HAHN, K.; LEBLANC, A.; TUREK, M.; IMPELLIZERI, J.; FRED, R. 3rd.; WOJCIESZYN, JW.; DROBATZ, K.; CLIFFORD, CA.: Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999-2004). *J Vet Intern Med.* 20 (2006), S. 1389-1397
981. ROBERTS, WG.; KLEIN, MK.; LOOMIS, M.; WELDY, S.; BERNS, MW.: Photodynamic therapy of spontaneous cancers in felines, canines, and snakes with chloro-aluminum sulfonated phthalocyanine. *J Natl Cancer Inst.* 83 (1991), S. 18-23
982. ROCCABIANCA, P.; VERNAU, W.; CANIATTI, M.; MOORE, PF.: Feline large granular lymphocyte (LGL) lymphoma with secondary leukemia: primary intestinal origin with predominance of a CD3/CD8(alpha)(alpha) phenotype. *Vet Pathol.* 43 (2006), S. 15-28
983. RODO, A.; MALICKA, E.: E-cadherin immunohistochemical expression in mammary gland neoplasms in bitches. *Pol J Vet Sci.* 11 (2008), S. 47-54
984. RODRIGUEZ, CO.; CRABBS, TA.; WILSON, DW.; CANNAN, VA.; SKORUPSKI, KA.; GORDON, N.; KOSHKINA, N.; KLEINERMAN, E.; ANDERSON, PM.: Aerosol Gemcitabine: Preclinical Safety and In Vivo Antitumor Activity in Osteosarcoma-Bearing Dogs. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 32 (2010), S. 197-206
985. RODRIGUEZ-CARIÑO, C.; FONDEVILA, D.; SEGALES, J.; RABANAL, R.: Expression of KIT receptor in feline cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol.* 46 (2009), S. 878-883

986. ROELS, S.; DUCATELLE, R.; VAN DE VIJVER, B.; DE KRUIF, A.: Successful treatment of an equine preputial fibrosarcoma using 5-fluorouracil/evaluation of the treatment using quantitative PCNA and Ki67 (MIB 1) immunostaining. (case report). *Zentralbl Veterinärmed A.* 45 (1998), S. 591-598
987. ROELS, S.; TILMANT, K.; DUCATELLE, R.: PCNA and Ki67 proliferation markers as criteria for prediction of clinical behaviour of melanocytic tumours in cats and dogs. *J Comp Pathol.* 121 (1999), S. 13-24
988. ROELS, S.; TILMANT, K.; VAN DAELE, A.; VAN MARCK, E.; DUCATELLE, R.: Proliferation, DNA ploidy, p53 overexpression and nuclear DNA fragmentation in six equine melanocytic tumours. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 47 (2000), S. 439-448
989. ROELS, S.; TILMANT, K.; DUCATELLE, R.: p53 expression and apoptosis in melanomas of dogs and cats. *Res Vet Sci.* 70 (2001), S. 19-25
990. ROGERS, KS.: Mast cell tumors: dilemmas of diagnosis and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 26 (1996), S. 87-102
991. ROGERS, KS.; HELMAN, RG.; WALKER, MA.: Squamous cell carcinoma of the canine nasal planum: eight cases (1988-1994). *J Am Anim Hosp Assoc.* 31 (1995), S. 373-378
992. ROGERS, KS.; WALKER, MA.; HELMAN, RG.: Squamous cell carcinoma of the canine nasal cavity and frontal sinus: eight cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 32 (1996), S. 103-110
993. ROMANELLI, G.; MARCONATO, L.; OLIVERO, D.; MASSARI, F.; ZINI, E.: Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001-2007). *J Am Vet Med Assoc.* 232 (2008), S. 1193-1199
994. ROMANSIK, EM.; REILLY, CM.; KASS, PH.; MOORE, PF.; LONDON, CA.: Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol.* 44 (2007), S. 335-341
995. ROMANUCCI, M.; MARINELLI, A.; SARLI, G.; DELLA SALDA, L.: Heat shock protein expression in canine malignant mammary tumours. *BMC Cancer.* 27 (2006), S. 171
996. ROMANUCCI, M.; D'AMATO, G.; MALATESTA, D.; BONGIOVANNI, L.; PALMIERI, C.; CICCARELLI, A.; BURACCO, P.; MORELLO, E.; MANISCALCO, L.; DE MARIA, R.; MARTANO, M.; DELLA SALDA, L.: Heat shock protein expression in canine osteosarcoma. *Cell Stress Chaperones.* 17 (2011), S. 131-138
997. ROSEN, PP.; OBERMAN, HA.: TNM staging of breast carcinoma. In: xx: Tumors of the Mammary Glands: Atlas of Tumor Pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1993, S. 115-117
998. ROSENBERG, MP.; MATUS, RE.; PATNAIK, AK.: Prognostic factors in dogs with lymphoma and associated hypercalcemia. *J Vet Intern Med.* 5 (1991), S. 268-271
999. ROSENTHAL, C.: Epidemiology of canine lymphosarcoma. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 4 (1982), S. 855-860
1000. ROSENTHAL, RC.; MAC EWEN, EG.: Treatment of lymphoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 196 (1990), S. 774-781
1001. ROSOL, TJ.; CAPEN, CC.: Biology of disease: Mechanism of cancer- induced hypercalcemia. *Lab Invest.* 67 (1992), S. 680-702
1002. ROTH, AD.; KIRKWOOD, JM.: New clinical trials with interleukin-2: rationale for regional administration. *Nat Immun Cell Growth Regul.* 8 (1989), S. 153-164

1003. ROTHWELL, TL.; HOWLETT, CR.; MIDDLETON, DJ.; GRIFFITHS, DA.; DUFF, BC.: Skin neoplasms of dogs in Sydney. *Aust Vet J.* 64 (1987), S. 161-164
1004. ROUBICEK, CB.; RAY, DE.: Genetic study of "cancer eye" in Hereford cows. *Proc Am Soc Anim Sci.* 25 (1974), S. 49-51
1005. ROWE, EL.; SULLINS, KE.: Excision as treatment of dermal melanomatosis in horses: 11 cases (1994-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 225 (2004), S. 94-96
1006. RU, G.; TERRACINI, B.; GLICKMAN, LT.: Host related risk factors for canine osteosarcoma. *Vet J.* 156 (1998), S. 31-39
1007. RUDMANN, DG.; VAN ALSTINE, WG.; DODDY, F.; SANDUSKY, GE.; BARKDULL, T.; JANOVITZ, EB.: Pulmonary and mediastinal metastases of a vaccination-site sarcoma in a cat. *Vet Pathol.* 33 (1996), S. 466-469
1008. RUSBRIDGE, C.; WHEELER, SJ.; LAMB, CR.; PAGE, RL.; CARMICHAEL, S.; BREARLEY, MJ.; BJORNSON, AP.: Vertebral plasma cell tumors in 8 dogs. *J Vet Intern Med.* 13 (1999), S. 126-133
1009. RUSLANDER, DA.; GEBHARD, DH.; TOMPKINS, MB.; GRINDEM, CB.; PAGE, RL.: Immunophenotypic characterization of canine lymphoproliferative disorders. *In Vivo.* 11 (1997), S. 169-172
1010. RUSSELL, WO.; WYNNE, ES.; LOQUOVAN GS.: Studies on bovine ocular squamous carcinoma (cancer eye). I. Pathological anatomy and historical review. *Cancer.* 9 (1956), S. 1-52
1011. RUSSELL, WC.; BRINKS, JS.; KAINER, RA.: Incidence and heritability of ocular squamous cell tumors in Hereford cattle. *J Anim Sci.* 43 (1976), S. 1156-1162
1012. RUTLEY, M.; MACDONALD, V.: Managing the canine lymphosarcoma patient in general practice. *Can Vet J.* 48 (2007), S. 977-979
1013. RUTTEMAN, GR.: Mammatumoren des Hundes. In: KESSLER, M.: Kleintieronkologie: Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hunden und Katzen. 2. Aufl. Stuttgart: Parey bei Mvs, 2005, S. 237-246
1014. RUTTEMAN, GR.; WITHROW, SJ.; MACEWEN, EG.: Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, SW. und MACEWEN, EG.: Small Animal Clinical Oncology. 3. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001, S. 467-473
1015. RUTTEN, VP.; KLEIN, WR.; DE JONG, WA.; MISDORP, W.; DEN OTTER, W.; STEERENBERG, PA.; DE JONG, WH.; RUITENBERG, EJ.: Local interleukin-2 therapy in bovine ocular squamous cell carcinoma. A pilot study. *Cancer Immunol Immunother.* 30 (1989), S. 165-169
- 1016a. RUTTEN, VP.; DE JONG, WA.; KLEIN, WR.; DEN OTTER, W.; STEERENBERG, PA.; RUITENBERG, EJ.: Immunotherapy of bovine ocular squamous cell carcinoma: isolation, culture and characterization of lymphocytes present in the tumor. *Anticancer Res.* 11 (1991), S. 1259-1264
- 1016b. RUTTEN, VP.; KLEIN, WR.; DE JONG, WA.; MISDORP, W.; STEERENBERG, PA.; DE JONG, WH.; DEN OTTER, W.; RUITENBERG, EJ.: Immunotherapy of bovine ocular squamous cell carcinoma by repeated intralesional injections of live bacillus Calmette-Guérin (BCG) or BCG cell walls. *Cancer Immunol Immunother.* 34 (1991), S. 186-190
1017. RYAN, AM.; DITERS, RW.: Clinical and pathologic features of canine ocular melanomas. *J Am Vet Med Assoc.* 184 (1984), S. 60-67
1018. SAAM, DE.; LIPTAK, JM.; STALKER, MJ.; CHUN, R.: Predictors of outcome in dogs treated with adjuvant carboplatin for appendicular osteosarcoma: 65 cases (1996-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 238 (2011), S. 195-206

1019. SABA, CF.; THAMM, DH.; VAIL, DM.: Combination chemotherapy with L-asparaginase, lomustine, and prednisone for relapsed or refractory canine lymphoma. *J Vet Intern Med.* 21 (2007), S. 127-132
1020. SABA, CF.; HAFEMAN, SD.; VAIL, DM.; THAMM, DH.: Combination Chemotherapy with continuous L-Asparaginase, Lomustine, and Prednisone for Relapsed Canine Lymphoma. *J Vet Intern Med.* 23 (2009), S. 1058-1063
1021. SABATTINI, S.; BETTINI, G.: Prognostic Value of Histologic and Immunohistochemical Features in Feline Cutaneous Mast Cell Tumors. *Vet Pathol.* 47 (2010), S. 643-653
1022. SABATTINI, S.; MARCONATO, L.; ZOFF, A.; MORINI, M.; SCARPA, F.; CAPITANI, O.; BETTINI, G.: Epidermal growth factor receptor expression is predictive of poor prognosis in feline cutaneous squamous cell carcinoma. *J Feline Med Surg.* 12 (2010), S. 760-768
1023. SALISBURY, SK.; LANTZ, GC.: Long-term results of partial mandibulectomy for treatment of oral tumors in 30 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 24 (1988), S. 285-294
1024. SÁNCHEZ, J.; RAMÍREZ, GA.; BUENDIA, AJ.; VILAFRANCA, M.; MARTÍNEZ, CM.; ALTIMIRA, J.; NAVARRO, JA.: Immunohistochemical characterization and evaluation of prognostic factors in canine oral melanomas with osteocartilaginous differentiation. *Vet Pathol.* 44 (2007), S. 676-682
- 1025a. SANDMEYER, LS.; PANIZZI, L.; GRAHN, BH.: Diagnostic ophthalmology. Squamous cell carcinoma. *Can Vet J.* 49 (2008), S. 309-310
- 1025b. SANDMEYER, LS.; BREAUX, CB.; GRAHN, BH.: Diagnostic ophthalmology. Squamous cell carcinoma. *Can Vet J.* 49 (2008), S. 507-508
- 1026a. SARLI, G.; PREZIOSI, R.; BRUNETTI, B.; BENAZZI, C.: E-cadherin expression in canine malignant mammary tumours: correlation with invasiveness, proliferation and survival. In: XX: 20th Meeting ESVP. Grugliasco (TO) Italy, 2002, S. 230
- 1026b. SARLI, G.; PREZIOSI, R.; BENAZZI, C.; CASTELLANI, G.; MARCATO, PS.: Prognostic value of histologic stage and proliferative activity in canine malignant mammary tumors. *J Vet Diagn Invest.* 14 (2002), S. 25-34
1027. SARLI, G.; PREZIOSI, R.; BENAZZI, C.; BAZZO, R.; MANDRIOLI, L.; MARCATO, PS.: Rate of apoptosis in feline mammary tumors is not predictive of postsurgical survival. *J Vet Diagn Invest.* 15 (2003), S. 115-122
1028. SARLI, G.; PREZIOSI, R.; DE TOLLA, L.; BRUNETTI, B.; BENAZZI, C.: E-cadherin immunoreactivity in canine mammary tumors. *J Vet Diagn Invest.* 16 (2004), S. 542-547
1029. SARTIN, EA.; BARNES, S.; KWAPIEN, RP.; WOLFE, LG.: Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs. *Am J Vet Res.* 53 (1992), S. 2196-2200
1030. SASSI, F.; BENAZZI, C.; CASTELLANI, G.; SARLI, G.: Molecular-based tumour subtypes of canine mammary carcinomas assessed by immunohistochemistry. *BMC Vet Res.* 6 (2010), S. 5
1031. SATO, M.; YAMAZAKI, J.; GOTO-KOSHINO, Y.; TAKAHASHI, M.; FUJINO, Y.; OHNO, K.; TSUJIMOTO, H.: Increase in minimal residual disease in peripheral blood before clinical relapse in dogs with lymphoma that achieved complete remission after chemotherapy. *J Vet Intern Med.* 25 (2011), S. 292-296

1032. SAUERBREY, ML.; MULLINS, MN.; BANNINK, EO.; VAN DORP, TE.; KANEENE, JB.; OBRADOVICH, JE.: Lomustine and prednisone as a first-line treatment for dogs with multicentric lymphoma: 17 cases (2004-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 230 (2007), S. 1866-1869
1033. SAUVAGE, JP.: 'Vaccine-associated' feline sarcoma. *Vet Rec.* 152 (2003), S. 542
1034. SCARAFF, RW.; TORLIONI, H.: Histological grading. In: XX: Histological Typing of Breast Tumors. Geneva: World Health Organisation, 1968, S. 13-20
1035. 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.* 20 (2006), S. 151-158
1036. SCHAFER, KA.; KELLY, G.; SCHRADER, R.; GRIFFITH, WC.; MUGGENBURG, BA.; TIERNEY, LA.; LECHNER, JF.; JANOVITZ, EB.; HAHN, FF.: A canine model of familial mammary gland neoplasia. *Vet Pathol.* 35 (1998), S. 168-177
1037. SCHÄFFER, EH.; FUNKE, K.: Primary intraocular malignant melanomas in dogs and cats. *Tierärztl Prax.* 13 (1985), S. 343-359
1038. SCHÄFFER, EH.; GORDON, S.: Feline ocular melanoma. Clinical and pathologico-anatomic findings in 37 cases. *Tierärztl Prax.* 21 (1993), S. 255-264
1039. SCHATTEN, WE.: An experimental study of postoperative tumor metastases. I. Growth of pulmonary metastases following total removal of primary leg tumor. *Cancer.* 11 (1958), S. 455-459
1040. SCHECK, JL.: Treatment of an ocular squamous cell carcinoma in a stallion with atrial fibrillation. *Can Vet J.* 46 (2005), S. 922-924
1041. SCHMIDT, BR.; GLICKMAN, NW.; DENICOLA, DB.; DE GORTARI, AE.; KNAPP, DW.: Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 218 (2001), S. 1783-1786
1042. SCHMIDT, K.; BERTANI, C.; MARTANO, M.; MORELLO, E.; BURACCO, P.: Reconstruction of the lower eyelid by third eyelid lateral advancement and local transposition cutaneous flap after "en bloc" resection of squamous cell carcinoma in 5 cats. *Vet Surg.* 34 (2005), S. 78-82
1043. SCHNEIDER, R.; DORN, CR.; TAYLOR, DO.: Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J Natl Cancer Inst.* 43 (1969), S. 1249-1261
1044. SCHOBERT, CS.; LABELLE, P.; DUBIELZIG, RR.: Feline conjunctival melanoma: histopathological characteristics and clinical outcomes. *Vet Ophthalmol.* 13 (2010), S. 43-46
1045. SCHUH, JC.: Squamous cell carcinoma of the oral, pharyngeal and nasal mucosa in the horse. *Vet Pathol.* 23 (1986), S. 205-207
1046. SCHULMAN, FY.; LIPSCOMB, TP.: Questions data supporting conclusions on grade-III mast cell tumors. *J Am Vet Med Assoc.* 224 (2004), S. 501
1047. SCHULTHEISS, PC.: Histologic features and clinical outcomes of melanomas of lip, haired skin, and nail bed locations of dogs. *J Vet Diagn Invest.* 18 (2006), S. 422-425
1048. SCHULTHEISS, PC.; GARDINER, DW.; RAO, S.; OLEA-POPELKA, F.; TUOHY, JL.: Association of histologic tumor characteristics and size of surgical margins with clinical outcome after surgical removal of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 238 (2011), S. 1464-1469
1049. SCHUMACHER, J.: Penis and Prepuce. In: AUER, JA. und STICK, JA.: Equine Surgery. 3. Aufl. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006, S. 811-835
1050. SCHWARTZ, I.; LÉVY, D.: Pathobiology of bovine leukemia virus. *Vet Res.* 25 (1994), S. 521-536

- 1051a. SCHWARZ, PD.; WITHROW, SJ.; CURTIS, CR.; POWERS, BE.; STRAW, RC.: Partial maxillary resection as a treatment for oral cancer in 61 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 27 (1991), S. 617-624
- 1051b. SCHWARZ, PD.; WITHROW, SJ.; CURTIS, CR.; POWERS, BE.; STRAW, RC.: Mandibular resection as a treatment for oral cancer in 81 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 27 (1991), S. 601-610
1052. SCHWEIZER, G.; HILBE, M.; BRAUN, U.: Clinical, haematological, immunohistochemical and pathological findings in 10 cattle with cutaneous lymphoma. *Vet Rec.* 153 (2003), S. 525-528
1053. SCHWINK, K.: Factors influencing morbidity and outcome of equine ocular squamous cell carcinoma. *Equine Vet J.* 19 (1987), S. 198-200
1054. SCOTT, DW.: Feline dermatology 1900-1978: a monograph. *J Am Anim Hosp Assoc.* 16 (1980), S. 19-425
1055. SCOTT, DW.; MILLER, WH.; GRIFFIN, CG.: Mast cell tumors. In: SCOTT, DW.; MILLER, WH. und GRIFFIN, CG.: *Small Animal Dermatology*. 6. Aufl. St. Louis, MO: WB Saunders Co, 2001, S. 1320-1330
- 1056a. SÉGUIN, B.: Feline injection site sarcomas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 32 (2002), S. 983-95
- 1056b. SÉGUIN, B.: Injection site sarcomas in cats. *Clin Tech Small Anim Pract.* 17 (2002), S. 168-173
1057. SÉGUIN, 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.* 218 (2001), S. 1120-1123
1058. SÉGUIN, 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.* 20 (2006), S. 933-940
1059. SEIXAS, F.; PALMEIRA, C.; PIRES, MA.; LOPES, C.: Mammary invasive micropapillary carcinoma in cats: clinicopathologic features and nuclear DNA content. *Vet Pathol.* 44 (2007), S. 842-848
- 1060a. SEIXAS, F.; PALMEIRA, C.; PIRES, MA.; LOPES, C.: Are complex carcinoma of the feline mammary gland and other invasive mammary carcinoma identical tumours? Comparison of clinicopathologic features, DNA ploidy and follow up. *Res Vet Sci.* 84 (2008), S. 428-433
- 1060b. SEIXAS, F.; PIRES, MA.; LOPES, CA.: Complex carcinomas of the mammary gland in cats: Pathological and immunohistochemical features. *Vet J.* 176 (2008), S. 210-215
1061. SEIXAS, F.; PALMEIRA, C.; PIRES, MA.; BENTO, MJ.; LOPES, C.: Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: A clinicopathological and survival analysis. *Vet J.* 187 (2011), S. 65-71
1062. SELTENHAMMER, MH.; SIMHOFER, H.; SCHERZER, S.; ZECHNER, R.; CURIK, I.; SÖLKNER, J.; BRANDT, SM.; JANSEN, B.; PEHAMBERGER, H.; EISENMENGER, E.: Equine melanoma in a population of 296 grey Lipizzaner horses. *Equine Vet J.* 35 (2003), S. 153-157
1063. SELTING, KA.; POWERS, BE.; THOMPSON, LJ.; MITTLEMAN, E.; TYLER, JW.; LAFFERTY, MH.; WITHROW, SJ.: Outcome of dogs with high-grade soft tissue sarcomas treated with and without adjuvant doxorubicin chemotherapy: 39 cases (1996-2004). *J Am Vet Med Assoc.* 227 (2005), S. 1442-1448

1064. SELVARAJAH, GT.; KIRPENSTEIJN, J.; VAN WOLFEREN, ME.; RAO, NA.; FIETEN, H.; MOL, JA.: Gene expression profiling of canine osteosarcoma reveals genes associated with short and long survival times. *Mol Cancer*. 8 (2009), S. 72
1065. SELVARAJAH, GT.; VERHELJE, MH.; KIK, M.; SLOB, A.; ROTTIER, PJ.; MOL, JA.; KIRPENSTEIJN, J.: Expression of epidermal growth factor receptor in canine osteosarcoma: Association with clinicopathological parameters and prognosis. *Vet J*. 193 (2012), S. 412-419
1066. 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*. 226 (2005), S. 1368-1374
1067. SFILIGOI, G.; THÉON, AP.; KENT, MS.: Response of nineteen cats with nasal lymphoma to radiation therapy and chemotherapy. *Vet Radiol Ultrasound*. 48 (2007), S. 388-393
- 1068a. SHAPIRO, W.; KITCHELL, BE.; FOSSUM, TW.; COUTO, CG.; THEILEN, G.: Cisplatin for treatment of transitional cell and squamous cell carcinomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 193 (1988), S. 1530-1533
- 1068b. SHAPIRO, W.; FOSSUM, TW.; KITCHELL, BE.; COUTO, CG.; THEILEN, GH.: Use of cisplatin for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 192 (1988), S. 507-511
1069. SHEAHAN, BJ.; ATKINS, GJ.; RUSSELL, RJ.; O'CONNOR, JP.: Histiolympocytic lymphosarcoma in the subcutis of two horses. *Vet Pathol*. 17 (1980), S. 123-133
1070. SHOENEMAN, JK.; EHRHART, EJ. 3rd.; EICKHOFF, JC.; CHARLES, JB.; POWERS, BE.; THAMM, DH.: Expression and function of survivin in canine osteosarcoma. *Cancer Res*. 72 (2012), S. 249-259
1071. SHOFER, FS.; SONNENSCHNEIN, EG.; GOLDSCHMIDT, MH.; LASTER, LL.; GLICKMAN, LT.: Histopathologic and dietary prognostic factors for canine mammary carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 13 (1989), S. 49-60
1072. SIEDLECKI, CT.; KASS, PH.; JAKUBIAK, MJ.; DANK, G.; LYONS, J.; KENT, MS.: Evaluation of an actinomycin-D-containing combination chemotherapy protocol with extended maintenance therapy for canine lymphoma. *Can Vet J*. 47 (2006), S. 52-59
1073. SILVER, M.; RUSK, A.; PHILLIPS, B.; BECK, E.; JANKOWSKI, M.; PHILIBERT, J.; HAHN, K.; HERSHEY, E.; MCKEEGAN, E.; BAUCH, J.; KRIVOSHIK, A.; KHANNA, C.: Evaluation of the Oral Antimitotic Agent (ABT-751) in Dogs with Lymphoma. *J Vet Intern Med*. 26 (2012), S. 349-354
1074. SIMOES, JP.; SCHONING, P.; BUTINE, M.: Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods. *Vet Pathol*. 31 (1994), S. 637-647
- 1075a. SIMON, D.; NOLTE, I.; EBERLE, N.; ABBREDERIS, N.; KILLICH, M.; HIRSCHBERGER, J.: Treatment of dogs with lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol. *J Vet Intern Med*. 20 (2006), S. 948-954
- 1075b. SIMON, D.; SCHOENROCK, D.; BAUMGARTNER, W.; NOLTE, I.: Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. *J Vet Intern Med*. 20 (2006), S. 1184-1190
- 1076a. SIMON, D.; EBERLE, N.; LAACKE-SINGER, L.; NOLTE, I.: Combination chemotherapy in feline lymphoma: treatment outcome, tolerability, and duration in 23 cats. *J Vet Intern Med*. 22 (2008), S. 394-400

- 1076b. SIMON, D.; MORENO, SN.; HIRSCHBERGER, J.; MORITZ, A.; KOHN, B.; NEUMANN, S.; JURINA, K.; SCHARVOGEL, S.; SCHWEDES, C.; REINACHER, M.; BEYERBACH, M.; NOLTE, I.: Efficacy of a continuous, multiagent chemotherapeutic protocol versus a short-term single-agent protocol in dogs with lymphoma. *J Am Vet Med Assoc.* 232 (2008), S. 879-885
1077. 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.* 224 (2004), S. 236-240
1078. SKORUPSKI, KA.; OVERLEY, B.; SHOFER, FS.; GOLDSCHMIDT, MH.; MILLER, CA.; SØRENMO, KU.: Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats. *J Vet Intern Med.* 19 (2005), S. 52-55
1079. SLAWIENSKI, MJ.; MAULDIN, GE.; MAULDIN, GN.; PATNAIK, AK.: Malignant colonic neoplasia in cats: 46 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 211 (1997), S. 878-881
1080. SLOSS, V.; SMITH, TJ.; DE YI, G.: Controlling ocular squamous cell carcinoma in Hereford cattle. *Aust Vet J.* 63 (1986), S. 248-251
1081. SMITH, SH.; GOLDSCHMIDT, MH.; MCMANUS, PM.: A comparative review of melanocytic neoplasms. *Vet Pathol.* 39 (2002), S. 651-678
1082. SMITH, KM.; SCASE, TJ.; MILLER, JL.; DONALDSON, D.; SANSOM, J.: Expression of cyclooxygenase-2 by equine ocular and adnexal squamous cell carcinomas. *Vet Ophthalmol.* 11, Suppl. 1 (2008), S. 8-14
1083. SMITH, AJ.; NJAA, BL.; LAMM, CG.: Immunohistochemical expression of c-KIT protein in feline soft tissue fibrosarcomas. *Vet Pathol.* 46 (2009), S. 934-939
1084. SNYDER, HW. Jr.; REED, DE.; JONES, FR.: Remission of FeLV-associated lymphosarcoma and persistent viral infection after extracorporeal immunoadsorption of plasma using staphylococcal protein A columns: details of immune response. *Semin Hematol.* 26, Suppl. 1 (1989), S. 25-30
1085. SOFRENOVIC, D.; BRANDT, HP.: Generalised hemangioendotheliomatosis in dogs. *Z Krebsforsch.* 65 (1963), S. 600-606
1086. SOREMNO, K.; OVERLEY, B.; KRICK, E.; FERRARA, T.; LABLANC, A.; SHOFER, F.: Outcome and toxicity associated with a dose-intensified, maintenance-free CHOP-based chemotherapy protocol in canine lymphoma: 130 cases. *Vet Comp Oncol.* 8 (2010), S. 196-208
1087. SORENMO, K.: Canine mammary gland tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 33 (2003), S. 573-596
1088. SORENMO, KU.; SHOFER, FS.; GOLDSCHMIDT, MH.: Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *J Vet Intern Med.* 14 (2000), S. 266-270
1089. SORENMO, KU.; KRISTIANSEN, VM.; COFONE, MA.; SHOFER, FS.; BREEN, AM.; LANGELAND, M.; MONGIL, CM.; GRONDAHL, AM.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, MH.: Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet Comp Oncol.* 7 (2009), S. 162-172
1090. SORENMO, KU.; KRICK E.; COUGHLIN, CM.; OVERLEY, B.; GREGOR, TP.; VONDERHEIDE, RH.; MASON, NJ.: CD40-Activated B Cell Cancer Vaccine Improves Second Clinical Remission and Survival in Privately Owned Dogs with Non-Hodgkin's Lymphoma. *PLoS One.* 6 (2011), S. e24167. doi: 10.1371/journal.pone.0024167.

- 1091a. SORENSEN, KC.; KITCHELL, BE.; SIEGEL, AM.; MARDIS, P.: Isolation, characterization, and expression of feline stromelysin-1 in naturally developing tumors in cats. *Am J Vet Res.* 65 (2004), S. 213-219
- 1091b. SORENSEN, KC.; KITCHELL, BE.; SCHAEFFER, DJ.; MARDIS, PE.: Expression of matrix metalloproteinases in feline vaccine site-associated sarcomas. *Am J Vet Res.* 65 (2004), S. 373-379
1092. SOTNIK, JL.; RAO, S.; LAFFERTY, MH.; THAMM, DH.; MORLEY, PS.; WITHROW, SJ.; DOW, SW.: Association of blood monocyte and lymphocyte count and disease-free interval in dogs with osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 24 (2010), S. 1439-1444
1093. SPANGLER, WL.; KASS, PH.: The histologic and epidemiologic bases for prognostic considerations in canine melanocytic neoplasia. *Vet Pathol.* 43 (2006), S. 136-149
1094. SPANGLER, WL.; CULBERTSON, MR.; KASS, PH.: Primary mesenchymal (nonangiomatous/non-lymphomatous) neoplasms occurring in the canine spleen: anatomic classification, immunohistochemistry, and mitotic activity correlated with patient survival. *Vet Pathol.* 31 (1994), S. 37-47
- 1095a. SPODNICK, GJ.; BERG, J.; MOORE, FM.; COTTER, SM.: Spinal lymphoma in cats: 21 cases (1976-1989). *J Am Vet Med Assoc.* 200 (1992), S. 373-376
- 1095b. SPODNICK, GJ.; BERG, J.; RAND, WM.; SCHELLING, SH.; COUTO, G.; HARVEY, HJ.; HENDERSON, RA.; MAC EWEN, G.; MAULDIN, N.; MCCAW, DL.; MOORE, AS.; MORRISON, W.; NORRIS, AM.; O'BRADOVICH, J.; O'KEEFE, DA.; PAGE, R.; RUSLANDER, D.; KLAUSNER, J.; STRAW, R.; THOMPSON, JP.; WITHROW, SJ.: Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978-1988). *J Am Vet Med Assoc.* 200 (1992), S. 995-999
1096. SPOORMAKERS, TJ.; KLEIN, WR.; JACOBS, JJ.; VAN DEN INGH, TS.; KOTEN, JW.; DEN OTTER, W.: Comparison of the efficacy of local treatment of equine sarcoids with IL-2 or cisplatin/IL-2. *Cancer Immunol Immunother.* 52 (2003), S. 179-184
1097. SPRADBROW, PB.; HOFFMANN, D.: Bovine ocular squamous cell carcinoma. *Vet Bull.* 50 (1980), S. 449-459
1098. SPRADBROW, PB.; WILSON, BE.; HOFFMANN, D.; KELLY, WR.; FRANCIS, J.: Immunotherapy of bovine ocular squamous cell carcinomas. *Vet Rec.* 100 (1977), S. 376-378
1099. SPUGNINI, EP.; RUSLANDER, D.; BARTOLAZZI, A.: Extraskelletal osteosarcoma in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 219 (2001), S. 60-62, 49
- 1100a. SPUGNINI, EP.; VINCENZI, B.; BALDI, F.; CITRO, G.; BALDI, A.: Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cell tumors. *Anticancer Res.* 26 (2006), S. 4585-4589
- 1100b. SPUGNINI, EP.; DRAGONETTI, E.; VINCENZI, B.; ONORI, N.; CITRO, G.; BALDI, A.: Pulse-mediated chemotherapy enhances local control and survival in a spontaneous canine model of primary mucosal melanoma. *Melanoma Res.* 16 (2006), S. 23-27
1101. SPUGNINI, EP.; BALDI, A.; VINCENZI, B.; BONGIORNI, F.; BELLELLI, C.; CITRO, G.; PORRELLO, A.: Intraoperative versus postoperative electrochemotherapy in high grade soft tissue sarcomas: a preliminary study in a spontaneous feline model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 59 (2007), S. 375-381
1102. SPUGNINI, EP.; VINCENZI, B.; CITRO, G.; TONINI, G.; DOTSINSKY, I.; MUDROV, N.; BALDI, A.: Electrochemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma in cats: a preliminary report. *Vet J.* 179 (2009), S. 117-120

- 1103a. SPUGNINI, EP.; RENAUD, SM.; BUGLIONI, S.; CAROCCI, F.; DRAGONETTI, E.; MURACE, R.; CARDELLI, P.; VINCENZI, B.; BALDI, A.; CITRO, G.: Electrochemotherapy with cisplatin enhances local control after surgical ablation of fibrosarcoma in cats: an approach to improve the therapeutic index of highly toxic chemotherapy drugs. *J Transl Med.* 14 (2011), S. 152
- 1103b. SPUGNINI, EP.; VINCENZI, B.; CITRO, G.; DOTSINSKY, I.; MUDROV, T.; BALDI, A.: Evaluation of Cisplatin as an electrochemotherapy agent for the treatment of incompletely excised mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med.* 25 (2011), S. 407-411
1104. SQUIRE, RA.; BUSH, M.; MELBY, EC.; NEELEY, LM.; YARBROUGH, B.: Clinical and pathologic study of canine lymphoma: clinical staging, cell classification, and therapy. *J Natl Cancer Inst.* 51 (1973), S. 565-574
1105. 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.* 232 (2008), S. 53-62
1106. STARRAK, GS.; BERRY, CR.; PAGE, RL.; JOHNSON, JL.; THRALL, DE.: Correlation between thoracic radiographic changes and remission/survival duration in 270 dogs with lymphosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound.* 38 (1997), S. 411-418
1107. STEBBINS, KE.; MORSE, CC.; GOLDSCHMIDT, MH.: Feline oral neoplasia: a ten-year survey. *Vet Pathol.* 26 (1989), S. 121-128
1108. STEIN, TJ.; PELLIN, M.; STEINBERG, H.; CHUN, R.: Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *J Am Anim Hosp Assoc.* 46 (2010), S. 413-417
1109. STEINHAEUER, D.: Pathologische Befunde bei FIV-infizierten Sektionskatzen. Gießen: Fachverlag Koehler, 2000. - 3-934229-41-7, S. 63
1110. STELL, AJ.; DOBSON, JM.; LANGMACK, K.: Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. *J Small Anim Pract.* 42 (2001), S. 164-169
1111. STEWART, RJE.; HILL, FWG.; MASZTALERZ, A.; JACOBS, JIL.; KOTEN, JW.; DEN OTTER, W.: Local low dose interleukin-2 therapy of bovine ocular squamous cell carcinomas in cattle in Zimbabwe. (*eingereicht*). (2003)
1112. STEWART, RJ.; MASZTALERZ, A.; JACOBS, JJ.; DEN OTTER, W.: Local interleukin-2 and interleukin-12 therapy of bovine ocular squamous cell carcinomas. *Vet Immunol Immunopathol.* 106 (2005), S. 277-284
1113. STEWART, RJ.; HILL, FW.; MASZTALERZ, A.; JACOBS, JJ.; KOTEN, JW.; DEN OTTER, W.: Treatment of ocular squamous cell carcinomas in cattle with interleukin-2. *Vet Rec.* 159 (2006), S. 668-672
1114. STIGLMAIR-HERB, MT.: Hauttumoren bei Katzen - eine retrospektiven Studie. *Tierärztl Umschau.* 42 (1987), S. 681-686
1115. STIMSON, EL.; COOK, WT.; SMITH, MM.; FORRESTER, SD.; MOON, ML.; SAUNDERS, GK.: Extraskelatal osteosarcoma in the duodenum of a cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 36 (2000), S. 332-336
1116. STONE, MS.; GOLDSTEIN, MA.; COTTER SM.: Comparison of two protocols for induction of remission in dogs with lymphoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 27 (1991), S. 315-321
1117. STRAFUSS, AC.: Squamous cell carcinoma in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 168 (1976), S. 61-62

1118. STRAFUSS, AC.; DOMMERT, AR.; TUMBLESON, ME.; MIDDLETON, CC.: Cutaneous melanoma in miniature swine. *Lab Anim Care*. 18 (1968), S. 165-9
1119. STRAFUSS, AC.; COOK, JE.; SMITH, JE.: Squamous cell carcinoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 168 (1976), S. 425-427
1120. STRATMANN, N.; FAILING, K.; RICHTER, A.; WEHREND, A.: Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Vet Surg*. 37 (2008), S. 82-86
1121. STRAW, RC.; WITHROW, SJ.: Limb-sparing surgery versus amputation for dogs with bone tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 26 (1996), S. 135-143
1122. STRAW, RC.; WITHROW, SJ.; POWERS, BE.: Management of canine appendicular osteosarcoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 20 (1990), S. 1141-1161
1123. STRAW, RC.; WITHROW, SJ.; RICHTER, SL.; POWERS, BE.; KLEIN, MK.; POSTORINO, NC.; LARUE, SM.; OGILVIE, GK.; VAIL, DM.; MORRISON, WB.; MCGEE, M.; DICKINSON, K.: Amputation and cisplatin for treatment of canine osteosarcoma. *J Vet Intern Med*. 5 (1991), S. 205-210
1124. STRAW, RC.; POWERS, BE.; KLAUSNER, J.; HENDERSON, RA.; MORRISON, WB.; MCCAW, DL.; HARVEY, HJ.; JACOBS, RM.; BERG, RJ.: Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980-1992). *J Am Anim Hosp Assoc*. 32 (1996), S. 257-262
1125. STREFEZZI, R. de F.; XAVIER, JG.; CATÃO-DIAS, JL.: Morphometry of canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol*. 40 (2003), S. 268-275
1126. STREFEZZI, Rde, F.; XAVIER, JG.; KLEEB, SR.; CATÃO-DIAS, JL.: Nuclear morphometry in cytopathology: a prognostic indicator for canine cutaneous mast cell tumors. *J Vet Diagn Invest*. 21 (2009), S. 821-815
1127. SULLIVAN, TC.; NASISSE, MP.; DAVIDSON, MG.; GLOVER, TL.: Photocoagulation of limbal melanoma in dogs and cats: 15 cases (1989-1993). *J Am Vet Med Assoc*. 208 (1996), S. 891-894
1128. SUNDBERG, JP.; BURNSTEIN, T.; PAGE, EH.; KIRKHAM, WW.; ROBINSON, FR.: Neoplasms of Equidae. *J Am Vet Med Assoc*. 170 (1977), S. 150-152
1129. SUTER, PF.; KOHN, B.; NIEMAND, HG.: Hämatopoetische Tumoren. In: SUTER, PF. und KOHN, B.: Praktikum der Hundeklinik. 10. Aufl. Stuttgart: Parey bei Mvs, 2006, S. 1125-1132
1130. SYKES, JA.; DMOCHOWSKI, L.; WYNNE, ES.: Bovine ocular squamous-cell carcinoma. IV. Tissue-culture studies of bovine ocular squamous-cell carcinoma and its benign precursor lesions. *Res Vet Sci*. 26 (1961), S. 445-471
1131. SZCZUBIAL, M.; LOPUSZYNSKI, W.: Prognostic value of regional lymph node status in canine mammary carcinomas. *Vet Comp Oncol*. 9 (2011), S. 296-303
1132. 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*. 216 (2000), S. 222-226
1133. TAMS, TR.; MACY, DW.: Canine mast cell tumors. *Compend Contin Educ Pract Vet*. 3 (1981), S. 869-878
1134. TANIMOTO, T., Minami, A.; YANO, S.; OHTSUKI, Y.: Ileal lymphoma in swine. *Vet Pathol*. 31 (1994), S. 629-636
1135. TAYLOR, RL.; HANKS, MA.: Viral isolations from bovine eye tumors. *Am J Vet Res*. 30 (1969), S. 1885-1886
1136. TAYLOR, RL.; HANKS, MA.: Developmental changes in precursor lesions of bovine ocular carcinoma. *Vet Med Small Anim Clin*. 67 (1972), S. 669-671

1137. TAYLOR, GN.; SHABESTARI, L.; WILLIAMS, J.; MAYS, CW.; ANGUS, W.; MCFARLAND, S.: Mammary neoplasia in a closed beagle colony. *Cancer Res.* 36 (1976), S. 2740-2743
1138. TAYLOR, SD.; PUSTERLA, N.; VAUGHAN, B.; WHITCOMB, MB.; WILSON, WD.: Intestinal neoplasia in horses. *J Vet Intern Med.* 20 (2006), S. 1429-1436
- 1139a. TAYLOR, SD.; HALDORSON, GJ.; VAUGHAN, B.; PUSTERLA, N.: Gastric Neoplasia in Horses. *J Vet Intern Med.* 23 (2009), S. 1097-1102
- 1139b. TAYLOR, SS.; GOODFELLOW, MR.; BROWNE, WJ.; WALDING, B.; MURPHY, S.; TZANNES, S.; GEROU-FERRIANI, M.; SCHWARTZ, A.; DOBSON, JM.: Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. *J Small Anim Pract.* 50 (2009), S. 584-592
- 1139c. 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.* 50 (2009), S. 284-289
1140. TENG, SP.; HSU, WL.; CHIU, CY.; WONG, ML.; CHANG, SC.: Overexpression of P-glycoprotein, STAT3, phospho-STAT3 and KIT in spontaneous canine cutaneous mast cell tumours before and after prednisolone treatment. *Vet J.* 193 (2012), S. 551-556
1141. TENNANT, B.; KEIRN, DR.; WHITE, KK.; BENTINCK-SMITH, J.; KING, JM.: Six cases of squamous cell carcinoma of the stomach of the horse. *Equine Vet J.* 14 (1982), S. 238-243
- 1142a. TESKE, E.: Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *Vet Q.* 16 (1994), S. 209-219
- 1142b. TESKE, E.: Prognostic factors for malignant lymphoma in the dog: an update. *Vet Q.* 16, Suppl. 1 (1994), S. 29-31
1143. TESKE, E.; RUTTEMAN, GR.; VAN HEERDE, P.; MISDORP, W.: Polyethylene glycol-L-asparaginase versus native L-asparaginase in canine non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer.* 26 (1990), S. 891-895
1144. TESKE, E.; VAN HEERDE, P.; RUTTEMAN, GR.; KURZMAN, ID.; MOORE, PF.; MACEWEN, EG.: Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 205 (1994), S. 1722-1728
1145. TESKE, E.; RUTTEMAN, GR.; VD INGH, TS.; VAN NOORT, R.; MISDORP, W.: Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (L-MTP-PE): a randomized clinical trial in dogs with mammary carcinoma. *Anticancer Res.* 18 (1998), S. 1015-1019
1146. TESKE, E.; VAN STRATEN, G.; VAN NOORT, R.; RUTTEMAN, GR.: Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP) in cats with malignant lymphoma: new results with an old protocol. *J Vet Intern Med.* 16 (2002), S. 179-186
1147. THAMM, DH.; VAIL, DM.: Mast cell tumors. In: WITHROW, SJ. und VAIL, DM.: *Small Animal Clinical Oncology.* 3. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001, S. 261-282
1148. THAMM, DH.; VAIL, DM.: Mast cell tumors. In: WITHROW, SJ. und VAIL, DM.: *Small Animal Clinical Oncology.* 3. Aufl. St. Louis, MO: WB Saunders Co, 2003, S. 261-282
1149. THAMM, DH.; VAIL, DM.: Mast cell tumors. In: WITHROW, SJ. und VAIL, DM.: *Small Animal Clinical Oncology.* 4. Aufl. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2007, S. 402-424
1150. THAMM, DH.; MAULDIN, EA.; VAIL, DM.: Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor - 41 cases (1992-1997). *J Vet Intern Med.* 13 (1999), S. 491-497

1151. THAMM, DH.; TUREK, MM.; VAIL, DM.: Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 cases. *J Vet Med Sci.* 68 (2006), S. 581-587
- 1152a. THAMM, DH.; EHRHART, EJ. 3rd.; CHARLES, JB.; ELCE, YA.: Cyclooxygenase-2 expression in equine tumors. *Vet Pathol.* 45 (2008), S. 825-828
- 1152b. THAMM, DH.; O'BRIEN, MG.; VAIL, DM.: Serum vascular endothelial growth factor concentrations and postsurgical outcome in dogs with osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 6 (2008), S. 126-132
- 1151a. THEILEN, GH.; MADEWELL, BR.: Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: THEILEN, GH. und MADEWELL, BR.: *Veterinary Cancer Medicine*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1979, S. 123-191
- 1151b. THEILEN, GH.; MADEWELL, BR.: Tumors of the digestive tract. In: THEILEN, GH. und MADEWELL, BR.: *Veterinary Cancer Medicine*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1979, S. 307-331
- 1151c. THEILEN, GH.; MADEWELL, BR.: Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: THEILEN, GH. und MADEWELL, BR.: *Veterinary Cancer Medicine*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1979, S. 134
1152. THEILEN, GH.; MADEWELL, BR.: *Veterinary Cancer Medicine*. 2. Aufl. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1987, S. 345-470
1153. THEILEN, GH.; WORLEY, M.; BENJAMINI, E.: Chemoimmunotherapy for canine lymphosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 170 (1977), S. 607-610
1154. THÉON, AP.; PASCOE, JR.: Iridium-192 interstitial brachytherapy for equine periocular tumours: treatment results and prognostic factors in 115 horses. *Equine Vet J.* 27 (1995), S. 117-121
- 1155a. THÉON, AP.; MADEWELL, BR.; HARB, MF.; DUNGWORTH, DL.: Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavities in 77 dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 202 (1993), S. 1469-1475
- 1155b. THÉON, AP.; PASCOE, JR.; CARLSON, GP.; KRAG, DN.: Intratumoral chemotherapy with cisplatin in oily emulsion in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 202 (1993), S. 261-267
1156. THÉON, AP.; PASCOE, JR.; MEAGHER, DM.: Perioperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous tumors in equidae. *J Am Vet Med Assoc.* 205 (1994), S. 1170-1176
1157. THÉON, AP.; MADEWELL, BR.; SHEARN, VI.; MOULTON, JE.: Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 206 (1995), S. 991-996
1158. THÉON, AP.; VANVECHTEN, MK.; MADEWELL, BR.: Intratumoral administration of carboplatin for treatment of squamous cell carcinomas of the nasal plane in cats. *Am J Vet Res.* 57 (1996), S. 205-210
- 1159a. THÉON, AP.; PASCOE, JR.; MADIGAN, JE.; CARLSON, G.; METZGER, L.: Comparison of intratumoral administration of cisplatin versus bleomycin for treatment of periocular squamous cell carcinomas in horses. *Am J Vet Res.* 58 (1997), S. 431-436
- 1159b. THÉON, AP.; RODRIGUEZ, C.; MADEWELL, BR.: Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation. *J Am Vet Med Assoc.* 210 (1997), S. 778-784

1160. THÉON, AP.; PASCOE, JR.; GALUPPO, LD.; FISHER, PE.; GRIFFEY, SM.; MADIGAN, JE.: Comparison of perioperative versus postoperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinomas in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 215 (1999), S. 1655-1660
1161. THÉON, AP.; WILSON, WD.; MAGDESIAN, KG.; PUSTERLA, N.; SNYDER, JR.; GALUPPO, LD.: Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae: 573 cases (1995-2004). *J Am Vet Med Assoc.* 230 (2007), S. 1506-1513
1162. THERASSE, P.; ARBUCK, SG.; EISENHAEUER, EA.; WANDERS, J.; KAPLAN, RS.; RUBINSTEIN, L.; VERWEIJ, J.; VAN GLABBEKE, M.; VAN OOSTEROM, AT.; CHRISTIAN, MC.; GWYTHYER, SG.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 92 (2000), S. 205-216
1163. THIRLOWAY, L.; RUDOLPH, R.; LEIPOLD, HW.: Malignant melanomas in a Duroc boar. *J Am Vet Med Assoc.* 170 (1977), S. 345-347
1164. THOMPSON, JP.; FUGENT, MJ.: Evaluation of survival times after limb amputation, with and without subsequent administration of cisplatin, for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs: 30 cases (1979-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 200 (1992), S. 531-533
- 1165a. THOMPSON, JJ.; PEARL, DL.; YAGER, JA.; BEST, SJ.; COOMBER, BL.; FOSTER, RA.: Canine subcutaneous mast cell tumor: characterization and prognostic indices. *Vet Pathol.* 48 (2011), S. 156-168
- 1165b. THOMPSON, JJ.; YAGER, JA.; BEST, SJ.; PEARL, DL.; COOMBER, BL.; TORRES, RN.; KIUPEL, M.; FOSTER, RA.: Canine subcutaneous mast cell tumors: cellular proliferation and KIT expression as prognostic indices. *Vet Pathol.* 48 (2011), S. 169-181
1166. THOMSEN, BV.; MYERS, RK.: Extraskelletal osteosarcoma of the mandibular salivary gland in a dog. *Vet Pathol.* 36 (1999), S. 71-73
1167. THRALL, DE.: Orthovoltage radiotherapy of oral fibrosarcomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 179 (1981), S. 159-162
1168. THRALL, DE.; ADAMS, WM.: Radiotherapy of squamous cell carcinomas of the canine nasal plane. *Vet Radiol Ultrasound.* 23 (1982), S. 193-195
1169. THRALL, DE.; DEWHIRST, MW.: Use of radiation and/or hyperthermia for treatment of mast cell tumors and lymphosarcoma in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 15 (1985), S. 835-843
1170. THRALL, DE.; WITHROW, SJ.; POWERS, BE.; STRAW, RC.; PAGE, RL.; HEIDNER, GL.; RICHARDSON, DC.; BISSONNETTE, KW.; BETTS, CW.; DEYOUNG, DJ.; WRIGLEY, RH.; SIM, DA.; RICHTER, SL.; LARUE, SM.; GILLETTE, EL.: Radiotherapy prior to cortical allograft limb sparing in dogs with osteosarcoma: a dose response assay. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 18 (1990), S. 1351-1357
1171. THRALL, DE.; LARUE, SM.; YU, D.; SAMULSKI, T.; SANDERS, L.; CASE, B.; ROSNER, G.; AZUMA, C.; POULSON, J.; PRUITT, AF.; STANLEY, W.; HAUCK, ML.; WILLIAMS, L.; HESS, P.; DEWHIRST, MW.: Thermal dose is related to duration of local control in canine sarcomas treated with thermoradiotherapy. *Clin Cancer Res.* 11 (2005), S. 5206-5214
1172. THURMOND, MC.; MADEN, CB.; CARTER, RL.: Cull rates of dairy cattle with antibodies to bovine leukemia virus. *Cancer Res.* 45 (1985), S. 1987-1989

1173. TJALMA, RA.: Canine bone sarcoma: estimation of relative risk as a function of body size. *J Natl Cancer Inst.* 36 (1966), S. 1137-1150
1174. TODOROFF, RJ.; BRODEY, RS.: Oral and pharyngeal neoplasia in the dog: a retrospective survey of 361 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 175 (1979), S. 567-571
1175. TOMLINSON, MJ.; BARTEAUX, L.; FERNS, LE.; ANGELOPOULOS, E.: Feline Mammary Carcinoma: A Retrospective Evaluation of 17 Cases. *Can Vet J.* 25 (1984), S. 435-439
1176. TROXEL, MT.; VITE, CH.; VAN WINKLE, TJ.; NEWTON, AL.; TICHES, D.; DAYRELL-HART, B.; KAPATKIN, AS.; SHOFER, FS.; STEINBERG, SA.: Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985-2001). *J Vet Intern Med.* 17 (2003), S. 850-859
1177. TUBARO, A.; STOPPACCIARO, A.; VELOTTI, F.; BOSSOLA, PC.; CUSUMANO, G.; VICENTINI, C.; DE CARLI, P.; RUCO, L.; SANTONI, A.; CANCRINI, A. ET AL.: Local immunotherapy of superficial bladder cancer by intravesical instillation of recombinant interleukin-2. *Eur Urol.* 28 (1995), S. 297-303
1178. TURREL, JM.: Radiation therapy and hyperthermia. In: HOLZWORTH, J.: Diseases of the cat. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1987, S. 606-615
1179. TURREL, JM.; POOL, RR.: Primary bone tumors in the cat: a retrospective study of 15 cats and a literature review. *Vet Radiol Ultrasound.* 23 (1982), S. 152-166
1180. 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.* 193 (1988), S. 936-940
- 1181a. TURREL, JM.; FARRELLY, J.; PAGE, RL.; MCENTEE, MC.: Evaluation of strontium 90 irradiation in treatment of cutaneous mast cell tumors in cats: 35 cases (1992-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 228 (2006), S. 898-901
- 1181b. TURREL, JM.; MCENTEE, MC.; BURKE, BP.; PAGE, RL.: Sodium iodide I 131 treatment of dogs with nonresectable thyroid tumors: 39 cases (1990-2003). *J Am Vet Med Assoc.* 229 (2006), S. 542-548
1182. ÜBERREITER, O.: Mammary tumors in the dog and the cat. Clinical experiences in 2574 mammary tumor operations. *Wien Tierärztl Monatsschr.* 55 (1968), S. 481-503
1183. USUI, T.; KONNAI, S.; OHASHI, K.; ONUMA, M.: Interferon-gamma expression associated with suppression of bovine leukemia virus at the early phase of infection in sheep. *Vet Immunol Immunopathol.* 115 (2007), S. 17-23
1184. VACCINE-ASSOCIATED FELINE SARCOMA TASK FORCE.: The current understanding and management of vaccine-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 226 (2005), S. 1821-1842
1185. VAIL, DM.: Mast cell tumors. In: WITHROW, SJ. und MAC EWEN, EG.: Small Animal Clinical Oncology. 2. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1996, S. 192-210
1186. VAIL, DM.: Hematopoietic tumors. In: ETTINGER, SJ. und FELDMAN, EC.: Textbook of veterinary internal medicine. 5. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2000, S. 507-523
1187. VAIL, DM.: Feline lymphoma and leukemia. In: WITHROW, SJ. und VAIL, DM.: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. St. Louis, MO: WB Saunders Co, 2007, S. 733-756
1188. VAIL, D.; WHITHROW, S.: Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: WITHROW, SJ. und MAC EWEN, EG.: Small Animal Clinical Oncology. 3. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001, S. 233-243

1189. VAIL, DM.; YOUNG, KM.: Canine lymphoma and lymphoid leukemia. In: WITHROW, SJ. und VAIL, DM.: Small animal clinical oncology. 4. Aufl. St. Louis, MO: WB Saunders Co, 2007, S. 699-733
1190. VAIL, DM.; KISSEBERTH, WC.; OBRADOVICH, JE.; MOORE, FM.; LONDON, CA.; MACEWEN, EG.; RITTER, MA.: Assessment of potential doubling time (Tpot), argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNOR), and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as predictors of therapy response in canine non-Hodgkin's lymphoma. *Exp Hematol.* 24 (1996), S. 807-815
- 1191a. VAIL, DM.; CHUN, R.; THAMM, DH.; GARRETT, LD.; COOLEY, AJ.; OBRADOVICH, JE.: Efficacy of pyridoxine to ameliorate the cutaneous toxicity associated with doxorubicin containing pegylated (Stealth) liposomes: a randomized, double-blind clinical trial using a canine model. *Clin Cancer Res.* 4 (1998), S. 1567-1571
- 1191b. VAIL, DM.; MOORE, AS.; OGILVIE, GK.; VOLK, LM.: Feline lymphoma (145 cases): proliferation indices, cluster of differentiation 3 immunoreactivity, and their association with prognosis in 90 cats. *J Vet Intern Med.* 12 (1998), S. 349-354
1192. VAIL, DM.; KURZMAN, ID.; GLAWE, PC.; O'BRIEN, MG.; CHUN, R.; GARRETT, LD.; OBRADOVICH, JE.; FRED, RM. 3rd; KHANNA, C; COLBERN, GT; WORKING, PK.: STEALTH liposome-encapsulated cisplatin (SPI-77) versus carboplatin as adjuvant therapy for spontaneously arising osteosarcoma (OSA) in the dog: a randomized multicenter clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 50 (2002), S. 131-136
1193. VAIL, DM.; THAMM, DH.; REISER, H.; RAY, AS.; WOLFGANG, GH.; WATKINS, WJ.; BABUSIS, D.; HENNE, IN.; HAWKINS, MJ.; KURZMAN, ID.; JERAJ, R.; VANDERHOEK, M.; PLAZA, S.; ANDERSON, C.; WESSEL, MA.; ROBAT, C.; LAWRENCE, J.; TUMAS, DB.: Assessment of GS-9219 in a pet dog model of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res.* 15 (2009), S. 3503-3510
1194. VALENTINE, BA.: Equine melanocytic tumors: a retrospective study of 53 horses (1988 to 1991). *J Vet Intern Med.* 9 (1995), S. 291-297
1195. VALENTINE, BA.: Survey of equine cutaneous neoplasia in the Pacific Northwest. *J Vet Diagn Invest.* 18 (2006), S. 123-126
1196. VALERIUS, KD.; OGILVIE, GK.; MALLINCKRODT, CH.; GETZY, DM.: Doxorubicin alone or in combination with asparaginase, followed by cyclophosphamide, vincristine, and prednisone for treatment of multicentric lymphoma in dogs: 121 cases (1987-1995). *J Am Vet Med Assoc.* 210 (1997), S. 512-516
1197. VALERIUS, KD.; OGILVIE, GK.; FETTMAN, MJ.; WALTON, JA.; RICHARDSON, K.; POWERS, BE.; MCNIEL, EA.; ROGERS, QR.: Comparison of the effects of asparaginase administered subcutaneously versus intramuscularly for treatment of multicentric lymphoma in dogs receiving doxorubicin. *J Am Vet Med Assoc.* 214 (1999), S. 353-356
1198. VALLI, VE.; MCSHERRY, BJ.; DUNHAM, BM.; JACOBS, RM.; LUMSDEN, JH.: Histocytology of lymphoid tumors in the dog, cat and cow. *Vet Pathol.* 18 (1981), S. 494-512
1199. VALLI, VE.; JACOBS, RM.; NORRIS, A.; COUTO, CG.; MORRISON, WB.; MCCAW, D.; COTTER, S.; OGILVIE, G.; MOORE, A.: The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation. *J Vet Diagn Invest.* 12 (2000), S. 295-306

- 1200a. VAN DEN TOP, JG.; DE HEER, N.; KLEIN, WR.; ENSINK, JM.: Penile and preputial squamous cell carcinoma in the horse: a retrospective study of treatment of 77 affected horses. *Equine Vet J.* 40 (2008), S. 533-537
- 1200b. VAN DEN TOP, JG.; DE HEER, N.; KLEIN, WR.; ENSINK, JM.: Penile and preputial tumours in the horse: a retrospective study of 114 affected horses. *Equine Vet J.* 40 (2008), S. 528-532
1201. VAN DEN TOP, JG.; ENSINK, JM.; GRÖNE, A.; KLEIN, WR.; BARNEVELD, A.; VAN WEEREN, PR.: Penile and preputial tumours in the horse: literature review and proposal of a standardised approach. *Equine Vet J.* 42 (2010), S. 746-757
1202. VAN DER LINDE-SIPMAN, JS.; DE WIT, MM.; VAN GARDEREN, E.; MOLENBEEK, RF.; VAN DER VELDE-ZIMMERMANN, D.; DE WEGER, RA.: Cutaneous malignant melanomas in 57 cats: identification of (amelanotic) signet-ring and balloon cell types and verification of their origin by immunohistochemistry, electron microscopy, and in situ hybridization. *Vet Pathol.* 34 (1997), S. 31-38
1203. VAN VECHTEN, MK.; THEON, AP.: Strontium-90 plesiotherapy for treatment of early squamous cell carcinomas of the nasal planum in 25 cats. *Proc Ann Conf Vet Cancer Soc.* 13 (1993), S. 107-108
1204. VAN VECHTEN, M.; HELFAND, SC.; JEGLUM, KA.: Treatment of relapsed canine lymphoma with doxorubicin and dacarbazine. *J Vet Intern Med.* 4 (1990), S. 187-191
1205. VASCELLARI, M.; MELCHIOTTI, E.; BOZZA, MA.; MUTINELLI, F.: Fibrosarcomas at presumed sites of injection in dogs: characteristics and comparison with non-vaccination site fibrosarcomas and feline post-vaccinal fibrosarcomas. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 50 (2003), S. 286-291
1206. VASSEUR P.: Limb preservation in dogs with primary bone tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 17 (1987), S. 889-903
1207. VAUGHAN, A.; JOHNSON, JL.; WILLIAMS, LE.: Impact of chemotherapeutic dose intensity and hematologic toxicity on first remission duration in dogs with lymphoma treated with a chemoradiotherapy protocol. *J Vet Intern Med.* 21 (2007), S. 1332-1339
1208. VERNAU, W.; MOORE, PF.: An immunophenotypic study of canine leukemias and preliminary assessment of clonality by polymerase chain reaction. *Vet Immunol Immunopathol.* 2 (1999), S. 145-164
1209. VISONNEAU, S.; CESANO, A.; JEGLUM, KA.; SANTOLI, D.: Adjuvant treatment of canine osteosarcoma with the human cytotoxic T-cell line TALL-104. *Clin Cancer Res.* 5 (1999), S. 1868-1875
1210. VISTE, JR.; MYERS, SL.; SINGH, B.; SIMKO, E.: Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator. *Can Vet J.* 43 (2002), S. 33-37
1211. VON EULER, H.; EINARSSON, R.; OLSSON, U.; LAGERSTEDT, AS.; ERIKSSON, S.: Serum thymidine kinase activity in dogs with malignant lymphoma: a potent marker for prognosis and monitoring the disease. *J Vet Intern Med.* 18 (2004), S. 696-702
1212. VON ZALLINGER, C.; TEMPEL, K.: Radiotherapy in veterinary medicine (review). *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.* 111 (1998), S. 60-69
1213. VOS, JH.; VAN DER GAAG, I.: Canine and feline oral-pharyngeal tumours. *Zentralbl Veterinärmed A.* 34 (1987), S. 420-427

1214. VRIELING, HE.; SCHEPMAN, KP.; THEYSE, LF.; VAN DER WAAL, I.: Oral carcinoma in 34 dogs. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 106 (1999), S. 122-125
1215. WAKUI, S.; MUTO, T.; YOKOO, K.; YOKOO, R.; TAKAHASHI, H.; MASAOKA, T.; HANO, H.; FURUSATO, M.: Prognostic status of p53 gene mutation in canine mammary carcinoma. *Anticancer Res.* 21 (2001), S. 611-616
1216. WALDER, EJ.: Comparative aspects of nonmelanoma skin cancer. *Clin Dermatol.* 13 (1995), S. 569-578
1217. WALKER, M.; GOBLE, D.; GEISER, D.: Two-year non-recurrence rates for equine ocular and peri-orbital squamous cell carcinoma following radiotherapy. *Vet Radiol Ultrasound.* 27 (1986), S. 146-148
1218. WALLACE, J.; MATTHIENEN, DT.; PATNAIK, AK.: Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. *Vet Surg.* 21 (1992), S. 337-341
1219. 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.* 41 (2004), S. 371-377
- 1220a. WEBSTER, JD.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; KANEENE, JB.; MILLER, R.; RESAU, JH.; KIUPEL, M.: The role of c-KIT in tumorigenesis: evaluation in canine cutaneous mast cell tumors. *Neoplasia.* 8 (2006), S. 104-111
- 1220b. WEBSTER, JD.; KIUPEL, M.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.: Evaluation of the kinase domain of c-KIT in canine cutaneous mast cell tumors. *BMC Cancer.* 6 (2006), S. 85
1221. WEBSTER, JD.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; MILLER, RA.; KANEENE, JB.; KIUPEL, M.: Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. *Vet Pathol.* 44 (2007), S. 298-308
1222. 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.* 13 (2008), S. 32
1223. WEIDEN, PL.; STORB, R.; TSOI, M-S.; DEEG, HJ.; GRAHAM, TC.: Canine osteosarcoma: Results of amputation with and without adjuvant immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 5 (1978), S. 181-186
1224. WEIDEN, PL.; STORB, R.; DEEG, HJ.; GRAHAM, TC.; THOMAS, ED.: Prolonged disease-free survival in dogs with lymphoma after total-body irradiation and autologous marrow transplantation consolidation of combination-chemotherapy-induced remissions. *Blood.* 54 (1979), S. 1039-1049
1225. WEIJER, K.; HART, AA.: Prognostic factors in feline mammary carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 70 (1983), S. 709-716
1226. WEIJER, K.; HEAD, KW.; MISDORP, W.; HAMPE, JF.: Feline malignant mammary tumors. I. Morphology and biology: some comparisons with human and canine mammary carcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 49 (1972), S. 1697-1704
1227. WEISS, C.: Univariate Datenbeschreibung. In: WEISS, C.: Basiswissen Medizinische Statistik. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 1999, S. 31-65
- 1228a. WEISS, E.; FRESE, K.: Tumours of the skin. *Bull World Health Organ.* 50 (1974), S. 79-100
- 1228b. WEISS, E.; FRESE, K.: Histological classification and nomenclature of tumours of the skin. *Bull World Health Organ.* 50 (1974), S. 79-100

1229. WEISSE, C.; SHOFRER, FS.; SORENMO, K.: Recurrence rates and sites for grade II canine cutaneous mast cell tumors following complete surgical excision. *J Am Anim Hosp Assoc.* 38 (2002), S. 71-73
1230. WEISSE, C.; SOARES, N.; BEAL, MW.; STEFFEY, MA.; DROBATZ, KJ.; HENRY, CJ.: Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 cases (1986-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 226 (2005), S. 575-579
1231. WELLE, MM.; BLEY, CR.; HOWARD, J.; RÜFENACHT, S.: Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Vet Dermatol.* 19 (2008), S. 321-339
1232. WELLER, RE.: Systemic mastocytosis and mastocytemia in a cat. *Mod Vet Pract.* 59 (1978), S. 41-43
1233. WELLER, RE.: Canine lymphoma: current and future considerations. *Proceedings of the 10th Annual Kal Kan Symposium for the Treatment of Small Animal Diseases* 10 (1986), S. 75-79
- 1234a. WELLER, RE.; THEILEN, GH.; MADEWELL, BR.; CROW, SE.; BENJAMINI, E.; VILLALOBOS, A.: Chemoimmunotherapy for canine lymphosarcoma: a prospective evaluation of specific and nonspecific immunomodulation. *Am J Vet Res.* 41 (1980), S. 516-521
- 1234b. WELLER, RE.; HOLMBERG, CA.; THEILEN, GH.; MADEWELL, BR.: Histologic classification as a prognostic criterion for canine lymphosarcoma. *Am J Vet Res.* 41 (1980), S. 1310-1314
1235. WELLER, RE.; THEILEN, GH.; MADEWELL, BR.: Chemotherapeutic responses in dogs with lymphosarcoma and hypercalcemia. *J Am Vet Med Assoc.* 181 (1982), S. 891-893
1236. WERNER, RE.: Canine oral neoplasia: a review of 19 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 17 (1981), S. 67-69
1237. WHITE, R.: Mandibulectomy and maxillectomy in the dog: long term survival in 100 cases. *J Small Anim Pract.* 32 (1991), S. 69-74
1238. WHITE, RAS.: Tumours of the oral cavity. In: DOBSON, J. und LASCELLES BDX.: *BSAVA Manual Canine and Feline Oncology.* 2. Aufl. Quedgeley, UK: BSAVA, 2003, S. 208
1239. WHITE, SD.; ROSYCHUK, RA.; SCOTT, KV.; TRETTIEN, AL.; JONAS, L.; DENEROLLE, P.: Use of isotretinoin and etretinate for the treatment of benign cutaneous neoplasia and cutaneous lymphoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 202 (1993), S. 387-391
1240. WHITEHEAD, JE.: Neoplasia in the cat. *Vet Med Small Anim Clin.* 62 (1967), S. 357-358
1241. WHITTEMORE, JC.; PRESTON, CA.; KYLES, AE.; HARDIE, EM.; FELDMAN, EC.: Nontraumatic rupture of an adrenal gland tumor causing intraabdominal or retroperitoneal hemorrhage in four dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 219 (2001), S. 329-33, 324
1242. WILCOCK, BP.; PEIFFER, RL. Jr.: Morphology and behavior of primary ocular melanomas in 91 dogs. *Vet Pathol.* 23 (1986), S. 418-424
1243. WILCOCK, BP.; YAGER, JA.: The behavior of epidermotropic lymphoma in twenty-five dogs. *Can Vet J.* 30 (1989), S. 754-756
1244. WILCOCK, BP.; YAGER, JA.; ZINK, MC.: The morphology and behavior of feline cutaneous mastocytomas. *Vet Pathol.* 23 (1986), S. 320-324
1245. WILKERSON, MJ.; DOLCE, K.; KOOPMAN, T.; SHUMAN, W.; CHUN, R.; GARRETT, L.; BARBER, L.; AVERY, A.: Lineage differentiation of canine lymphoma/leukemias and aberrant expression of CD molecules. *Vet Immunol Immunopathol.* 106 (2005), S. 179-196

1246. WILKIE, DA.; BURT, JK.: Combined treatment of ocular squamous cell carcinoma in a horse, using radiofrequency hyperthermia and interstitial ¹⁹⁸Au implants. *J Am Vet Med Assoc.* 196 (1990), S. 1831-1833
1247. WILLIAMS, LW.; GELATT, KN.: Food animal ophthalmology. In: GELATT, KN.: Textbook of veterinary ophthalmology. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1981, S. 622-632
1248. WILLIAMS, LE.; JOHNSON, JL.; HAUCK, ML.; RUSLANDER, DM.; PRICE, GS.; THRALL, DE.: Chemotherapy followed by half-body radiation therapy for canine lymphoma. *J Vet Intern Med.* 18 (2004), S. 703-709
1249. WILLIAMS, LE.; RASSNICK, KM.; POWER, HT.; LANA, SE.; MORRISON-COLLISTER, KE.; HANSEN, K.; JOHNSON, JL.: CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. *J Vet Intern Med.* 20 (2006), S. 136-143
1250. WILLIAMS, MJ.; AVERY, AC.; LANA, SE.; HILLERS, KR.; BACHAND, AM.; AVERY, PR.: Canine lymphoproliferative disease characterized by lymphocytosis: immunophenotypic markers of prognosis. *J Vet Intern Med.* 22 (2008), S. 596-601
1251. WILLIAMS, LE.; PRUITT, AF.; THRALL, DE.: Chemotherapy followed by abdominal cavity irradiation for feline lymphoblastic lymphoma. *Vet Radiol Ultrasound.* 51 (2010), S. 681-687
1252. WITHROW, SJ.: Tumors of the gastrointestinal system. Cancer of the oral cavity. In: WITHROW, SJ. und MACEWEN, EG.: Small Animal Clinical Oncology. 2. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1996, S. 227-235
1253. WITHROW, SJ.: Surgery for skeletal sarcomas. *Clin Tech Small Anim Pract.* 13 (1998), S. 53-58
- 1254a. WITHROW, SJ.: Cancer of the gastrointestinal tract. In: WITHROW, SJ. und MACEWEN, EG.: Small Animal Clinical Oncology. 3. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001, S. 465-466
- 1254b. WITHROW, SJ.: Cancer of the gastrointestinal tract. Cancer of the oral cavity. In: WITHROW, SJ. und MACEWEN, EG.: Small Animal Clinical Oncology. 3. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001, S. 305-318
- 1254c. WITHROW, SJ.: Cancer of the gastrointestinal tract. In: WITHROW, SJ. und MACEWEN, EG.: Small Animal Clinical Oncology. 3. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001, S. 350-361
1255. WITHROW, SJ.; HOLMBERG, DL.: Mandibulectomy in the treatment of oral cancer. *J Am Anim Hosp Assoc.* 19 (1983), S. 273-286
1256. WITHROW, SJ.; MACEWEN, EG.: Small Animal Clinical Oncology. 3. Aufl. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001, S. 283-304
1257. WITHROW, SJ.; STRAW, RC.: Resection of the nasal planum in nine cats and five dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 26 (1990), S. 219-222
1258. WITHROW, SJ.; VAIL, DM.: Small Animal Clinical Oncology. 4. Aufl. Edinburgh, Scotland: Saunders Elsevier, 2007, S. 699-733
1259. WITHROW, SJ.; POWERS, BE.; STRAW, RC.; THRALL, DE.; GILLETTE, EL.; LARUE, SM.; RICHTER, SL.: Tumor necrosis following radiation therapy and/or chemotherapy for canine osteosarcoma. *Chir Organi Mov.* 75, Suppl. (1990), S. 29-31
1260. WITHROW, SJ.; POWERS, BE.; STRAW, RC.; WILKINS, RM.: Comparative aspects of osteosarcoma. Dog versus man. *Clin Orthop Relat Res.* 270 (1991), S. 159-68

1261. WITHROW, SJ., Thrall, DE.; STRAW, RC.; POWERS, BE.; WRIGLEY, RH.; LARUE, SM.; PAGE, RL.; RICHARDSON, DC.; BISSONETTE, KW.; BETTS, CW.; DEYOUNG, DJ.; RICHTER, SL.; JAMESON, VJ.; GEORGE, SL.; DODGE, R.; GILLETTE, EL.; DOUPLE, EB.: Intra-arterial cisplatin with or without radiation in limb-sparing for canine osteosarcoma. *Cancer*. 71 (1993), S. 2484-2490
1262. WITHROW, SJ.; LIPTAK, JM.; STRAW, R.; DERNELL, WS.; JAMESON, VJ.; POWERS, BE.; JOHNSON, JL.; BREKKE, JH.; DOUPLE, EB.: Biodegradable cisplatin polymer in limb-sparing surgery for canine osteosarcoma. *Ann Surg Oncol*. 11 (2004), S. 705-713
1263. WOBESER, BK.; KIDNEY, BA.; POWERS, BE.; WITHROW, SJ.; MAYER, MN.; SPINATO, MT.; ALLEN, AL.: Diagnoses and clinical outcomes associated with surgically amputated canine digits submitted to multiple veterinary diagnostic laboratories. *Vet Pathol*. 44 (2007), S. 355-361
1264. WOLFESBERGER, B.; TONAR, Z.; FUCHS-BAUMGARTINGER, A.; WALTER, I.; SKALICKY, M.; WITTER, K.; THALHAMMER, JG.; PAGITZ, M.; KLEITER, M.: Angiogenic markers in canine lymphoma tissues do not predict survival times in chemotherapy treated dogs. *Res Vet Sci*. 92 (2011), S. 444-450
1265. WOOD, CA.; MOORE, AS.; GLIATTO, J.; ABLIN, LA.; BERG, RJ.; RAND, WM.: Prognosis for dogs with stage I or II splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy alone: 32 cases (1991-1993). *J Am Anim Hosp Assoc*. 34 (1998), S. 417-421
1266. WOODWARD, RR.; KNAPP, B. Jr.: The hereditary aspects of cancer eye in Hereford cattle. *J Anim Sci*. 9 (1950), S. 578-581
1267. WOOG, J.; ALBERT, DM.; GONDER, JR.; CARPENTER, JJ.: Osteosarcoma in a phthisical feline eye. *Vet Pathol*. 20 (1983), S. 209-214
1268. WORKMAN, HC.; VERNAU, W.: Chronic lymphocytic leukemia in dogs and cats: the veterinary perspective. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 33 (2003), S. 1379-1399
1269. WRIGHT, ZM.; ROGERS, KS.; MANSELL, J.: Survival data for canine oral extramedullary plasmacytomas: a retrospective analysis (1996-2006). *J Am Anim Hosp Assoc*. 44 (2008), S. 75-81
1270. WU, H.; HAYASHI, T.; INOUE, M.: Immunohistochemical expression of Mdm2 and p53 in canine cutaneous mast cell tumours. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 53 (2006), S. 65-68
1271. YAGER, JA.; SCOTT, DW.: The skin and appendages. In: JUBB, KVF.; KENNEDY, PC. und PALMER, N.: Pathology of domestic animals. 3. Aufl. Orlando, FL: Academic Press, 1985, S. 519-520
1272. YAGER, JA.; WILCOCK, BP.: Color atlas and text of surgical pathology of the dog and cat: Dermatopathology and Skin Tumors. Bd. 1. Spain: Mosby Year Book, Europe Limited, 1994, S. 85-93
1273. YAMADA, N.; MORI, T.; MURAKAMI, M.; NOGUCHI, S.; SAKAI, H.; AKAO, Y.; MARUO, K.: Fascin-1 expression in canine cutaneous and oral melanocytic tumours. *Vet Comp Oncol*. 10 (2011), S. 303-311
- 1274a. YAMAGAMI, T.; KOBAYASHI, T.; TAKAHASHI, K.; SUGIYAMA, M.: Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J Vet Med Sci*. 58 (1996), S. 1079-1083
- 1274b. YAMAGAMI, T.; KOBAYASHI, T.; TAKAHASHI, K.; SUGIYAMA, M.: Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours. *J Small Anim Pract*. 37 (1996), S. 462-464

1275. YAMAZAKI, J.; TAKAHASHI, M.; SETOGUCHI, A.; FUJINO, Y.; OHNO, K.; TSUJIMOTO, H.: Monitoring of Minimal Residual Disease (MRD) after Multidrug Chemotherapy and Its Correlation to Outcome in Dogs with Lymphoma: A Proof-of-Concept Pilot Study. *J Vet Intern Med.* 24 (2010), S. 897-903
1276. ZACHOS, TA.; CHIARAMONTE, D.; DiRESTA, GR. ET AL.: Canine osteosarcoma: treatment with surgery, chemotherapy and/or radiation therapy. In: XX: Proc 19th Ann Conf Vet Cancer Soc. Woods Hole, MA., 1999, S. 12
1277. ZANATTA, R.; ABATE, O.; D'ANGELO, A.; MINISCALCO, B.; MANNELLI, A.: Diagnostic and prognostic value of serum lactate dehydrogenase (LDH) and LDH isoenzymes in canine lymphoma. *Vet Res Commun.* 27, Suppl. 1 (2003), S. 449-452
1278. ZEDLER, W.; MÜLLER, E.: Eye tumors in cattle. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.* 79 (1966), S. 222-226
1279. ZEMANN, BI.; MOORE, AS.; RAND, WM.; MASON, G.; RUSLANDER, DM.; FRIMBERGER, AE.; WOOD, CA.; L'HEUREUX, DA.; GLIATTO, J.; COTTER, SM.: A combination chemotherapy protocol (VELCAP-L) for dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 12 (1998), S. 465-470
1280. ZEMKE, D.; YAMINI, B.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.: Characterization of an undifferentiated malignancy as a mast cell tumor using mutation analysis in the proto-oncogene c-KIT. *J Vet Diagn Invest.* 13 (2001), S. 341-345
1281. 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.* 39 (2002), S. 529-535
1282. ZENKER, I.; MEICHNER, K.; STEINLE, K.; KESSLER, M.; HIRSCHBERGER, J.: Thirteen-week dose-intensifying simultaneous combination chemotherapy protocol for malignant lymphoma in dogs. *Vet Rec.* 167 (2010), S. 744-748
1283. ZUCCARI, DA.; SANTANA, AE.; CURY, PM.; CORDEIRO, JA.: Immunocytochemical study of Ki-67 as a prognostic marker in canine mammary neoplasia. *Vet Clin Pathol.* 33 (2004), S. 23-28
1284. ZUCCARI, DA.; CASTRO, R.; GAVIOLI, AF.; MANCINI, UM.; FRADE, CS.; LEONEL, C.: Immunohistochemical and molecular analysis of caveolin-1 expression in canine mammary tumors. *Genet Mol Res.* 11 (2012), S. 153-165
1285. ZWAHLEN, CH.; LUCROY, MD.; KRAEGEL, SA.; MADEWELL, BR.: Results of chemotherapy for cats with alimentary malignant lymphoma: 21 cases (1993-1997). *J Am Vet Med Assoc.* 213 (1998), S. 1144-1149

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis und Fachbegriffe

5-ALA	5-Aminolävulinsäure (photodynamische Substanz)
ABT-751	antimitotisch wirksames Sulfonamid
AdR	Art der Remission
AgNOR	argyrophilic nucleolar organiser region-associated protein
AL-PCTS	chloroaluminum phthalocyanine tetrasulfonate (photodynamische Substanz)
AP	Alkalische Phosphatase
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
B-CLL	Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zelltyp
BLV	Bovines Leukämie-Virus
Calcitriol	Vitamin K
CASPc	chloro-aluminum sulfonated phthalocyanine (photodynamische Substanz)
CD	cluster of differentiation
CHOP	Kombinationschemotherapie aus: Cyclophosphamid Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin) Vincristin (Oncovin [®]) Prednison/Prednisolon
c-Kit	Protoonkogen der Rezeptortyrosinkinase
COP	Kombinationschemotherapie aus: Cyclophosphamid Vincristin (Oncovin [®]) Prednison/Prednisolon
COX-2	Cyclooxygenase-2

CP	<i>Corynebakterium-Parvum</i>
CR	totale Remission
DFIR	Heilungsrate
EGFR	epidermal growth factor receptor
et al.	et aliae (und andere)
EtNBS	5-ethylamino-9-diethylaminobenzo(a)phenothiazinium (photodynamische Substanz)
EU	Europäische Union
FeLV	Felines Leukämievirus
FIV	Felines Immunschwäche-Virus
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GS-9219	Vorstufe von PMEG = 9-(2-Phosphonylmethoxyethyl) Guanin
HER-2	human epidermal growth factor receptor 2
Hkt	Hämatokrit
hpf	high power field
Hsp72	Hitzeschockprotein 72
IL	Interleukin
Ki-67	Antigen zu MIB-1 (Protein)
Ki-67-Index	Proliferations(fraktions)index Labelling Index MIP-1-PI
Kit	Rezeptortyrosinkinase
KLF4	Krüppel-like factor 4
Labelling Index	Proliferations(fraktions)index Ki-67-Index MIP-1-PI

L-CHOP	Kombinationschemotherapie aus: L-Asparaginase Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin) Vincristin (Oncovin®) Prednison/Prednisolon
LDCs	liposome-DNA complexes Liposomen-DNA-Komplexe
LDH	Laktatdehydrogenase
LI	Labelling Index
L-MTP-PE	liposome-encapsulated muramyl tripeptide-phosphatidyl- ethanolamine
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1
MDFI	mediane krankheitsfreie Zeit
meanDFI	durchschnittliche krankheitsfreie Zeit
meanRD	durchschnittliche Remissionsdauer
meanRE	durchschnittliche Dauer bis zum Remissionseintritt
meanST	durchschnittliche Überlebenszeit
MI	mitotischer Index
MIB-1	monoklonaler Antikörper zu Ki-67
MIB-1-PI	Proliferations(fraktions)index Ki-67-Index Labelling Index
MMP-2	Matrix-Metalloproteinase-2
MR	Metastasierungsrate
MRD	mediane Remissionsdauer
MRE	mediane Dauer bis zum Remissionseintritt
MST	mediane Überlebenszeit

m-THPC	meta-Tetrahydroxyphenylchlorin (photodynamische Substanz)
MVD	microvessel density
NR	keine Therapieantwort
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drugs Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika
p53	Protein
PCNA	proliferating-cell-nuclear-antigen
PD	progressiver Krankheitsverlauf
PR	partielle Remission
Proliferations(fraktions)index	Ki-67-Index Labelling Index MIP-1-PI
PubMed	medizinische Online-Datenbank
rcGM-CSF	recombinant canine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
RMR	Remissionsrate
RR	Rezidivrate
RR+MR	Rückfallrate (Rezidivrate + Metastasierungsrate)
Samarium Sm 153 lexidronam bzw. 153Sm-EDTMP	Samarium [¹⁵³ Sm] Lexidronam + Ethylendiamin-Tetra- methylenphosphonat
SD	gleichbleibender Krankheitsverlauf
S-Phase	Synthesephase (Zellzyklus)
SR	Überlebensrate
SU11654	Toceranib (Tyrosinkinase-Inhibitor)
klinisches Substadium a	ohne klinische oder systemische Symptomatik

klinisches Substadium b	mit klinischer oder systemischer Symptomatik
TALL-104	humane leukämische T-Zelllinie
T-CLL	chronische lymphatische Leukämie vom T-Zelltyp
TK	Thymidinkinase
TNM-Klassifikation	Tumor-Nodules-Metastasis-Classification
TR	Todesrate (tumorbedingt)
Treg	regulatorische T-Zellen
T-stage	klinisches Tumorstadium bezogen auf die Tumorgroße und seine Ausbreitung ins umliegende Gewebe
UICC	Union for International Cancer Control Internationale Vereinigung gegen Krebs
USA	United States of America Vereinigte Staaten von Amerika
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organisation Weltgesundheitsorganisation

8.2 Tabellenverzeichnis zu 4. Ergebnisse (siehe beigefügte CD Innenseite Rückdeckel)

8.3 Tabellen zu 4. Ergebnisse (siehe beigefügte CD Innenseite Rückdeckel)

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Manfred Reinacher für die Überlassung des interessanten Themas, für seine hilfreichen Anregungen bei der Durchführung dieser Arbeit und die Zeit, welche er sich für Besprechungen genommen hat.

Ich danke Herrn Dr. Kernt Köhler für die freundliche Beratung bei Fragen zur graphischen Darstellung der Daten und Computerproblemen.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Klaus Failing für die kompetente Beratung hinsichtlich der statistischen Aufbereitung und Darstellung der Daten.

Ganz herzlich danke ich meinen Eltern für ihre mentale und finanzielle Unterstützung sowie für ihre unendliche Geduld.

Schließlich möchte ich noch all denjenigen danken, die ebenfalls in unterschiedlichster Art und Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.





édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6378-8



9 783835 196378