

Inaugural-Dssertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

**Vergleich von MRT-basierter Volumetrie mit
Schieblehren-basierter Volumetrie zur Evaluierung der Tumorantwort von
soliden subkutanen Tumoren am Beispiel einer Therapiestudie am feline
Fibrosarkom**

von Silke Baer
aus Halle (Saale)

München 2025

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Prof. Johannes Hirschberger

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Johannes Hirschberger

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Andreas W. Brühschwein

Tag der Promotion: 26. Juli 2025

Tina und Andrea

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Feline injektionsassoziierte Fibrosarkome.....	3
1.1.	Andere Weichteilsarkome	4
2.	Zielgerichtete Chemotherapie mittels thermosensitiver Liposomen in Kombination mit regionaler Hyperthermie.....	5
3.	Spezielle Untersuchung des Tumors.....	6
3.1.	Vermessung mit der Schieblehre.....	6
3.2.	Untersuchung im MRT.....	6
3.2.1.	MRT in der Tiermedizin	8
3.3.	Tumorgröße	8
3.3.1.	Längster Durchmesser und errechnetes Tumolvolumen.....	8
3.3.2.	Segmentierung.....	9
3.3.3.	Wahres Tumolvolumen.....	10
4.	Evaluierung der Tumorantwort	10
4.1.	Prognostische Faktoren	11
III.	MATERIAL UND METHODEN	13
1.	Studie	13
1.1.	Patientenrekrutierung	13
1.2.	Einschlusskriterien	13
1.2.	Voruntersuchungen	14
1.3.	Verlaufskontrollen.....	15
1.4.	Therapie.....	15
2.	Spezielle Untersuchung des Tumors.....	16
2.1.	Bildgebung	17
2.1.1.	Durchführung der MRT	18
2.1.2.	Anästhesie	18
2.1.2.1.	Anästhesie im 1,5-Tesla-MRT	19

2.1.2.2.	Anästhesie im 3-Tesla-PET-MRT	19
2.2.	Vermessung der Dimensionen	20
2.2.1.	Messungen mit der Schieblehre	20
2.2.2.	Messungen im MRT	21
2.2.3.	Vermessung von Ausläufern und weiteren Tumorformationen	22
3.	Evaluierung der Tumorantwort	23
3.1.	Festlegen der Referenz	23
3.1.1.	Segmentierung	23
3.2.	Volumetrie	24
3.3.	Bestimmung von Kriterien zum Nutzen einer MRT	25
4.	Auswertung der Daten	25
4.1.	Statistik	25
IV.	ERGEBNISSE	27
1.	Patienten	27
2.	Tumoren	27
3.	Bildgebung	28
4.	Tumormerkmale	30
5.	Tumorgröße	32
5.1.	Länge, Breite, Tiefe	32
5.2.	Längster Durchmesser	35
5.3.	Messunterschiede	37
5.4.	Tumorvolumen	42
6.	Tumorantwort	45
6.1.	Sensitivität und Spezifität	46
6.1.1.	MRT	46
6.1.2.	Schieblehre	46
6.2.	Vergleich der Tumorantworten	47
7.	Nutzen der MRT zusätzlich zur Schieblehre	49
8.	Der Einfluss der Tumormerkmale auf die Messung	50
8.1.	Ausläufer	52
8.2.	Sitz auf einer knöchernen Struktur	56

8.3.	Muskelinfiltration.....	60
8.4.	Peritumoröse Schwellung.....	64
V.	DISKUSSION	67
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	78
VII.	SUMMARY.....	80
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	82
IX.	ANHANG	92
X.	DANKSAGUNG	109

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabelle 1: Signalement der Patienten.....	27
Tabelle 2: Eigenschaften der Tumoren	28
Tabelle 3: Häufigkeit der Schieblehren- und MRT-Messungen	29
Tabelle 4: Mittlerer Abstand in Tagen zwischen MRT-Untersuchung und Therapiesitzung*	30
Tabelle 5: Korrelation der Messungen des Durchmessers in der Länge, Breite und Tiefe..	33
Tabelle 6: Darstellung des größten abgeschätzten Tumolvolumens durch die drei Methoden und des Vorhandenseins von Tumormerkmalen.....	45
Tabelle 7: Evaluierung der Tumorantwort anhand der prozentualen Veränderung des Tumolvolumens* im Vergleich Baseline-Messung.....	47
Abbildung 1: Vorhandensein der untersuchten Tumormerkmale.....	32
Abbildung 2: Korrelation der Längenmessung.....	33
Abbildung 3: Korrelation der Breitenmessung.....	34
Abbildung 4: Korrelation der Tiefenmessung.	35
Abbildung 5: Längster Durchmesser in den drei Dimensionen.....	36
Abbildung 6: Längster Durchmesser..	37
Abbildung 7: Absolute Messunterschiede in der Länge	38
Abbildung 8: Absolute Messunterschiede in der Breite	39
Abbildung 9: Absolute Messunterschiede in der Tiefe.	40
Abbildung 10: Relative Messunterschiede in den drei Dimensionen.....	41
Abbildung 11: Relative Messunterschiede im längsten Durchmesser und im Tumolvolumen zwischen MRT und Schieblehre.	42
Abbildung 12: Tumolvolumina, die durch die drei Methoden ermittelt wurden.	43
Abbildung 13: Genauigkeit der Tumorantworten in Abhängigkeit von der Tumorgröße.....	44
Abbildung 14: Sensitivität und Spezifität von MRT und Schieblehre.	48
Abbildung 15: Nutzen der MRT zusätzlich zu der Messung mit der Schieblehre.	50

Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit, eine falsche Aussage über die Tumorantwort zu treffen, wenn ein Merkmal vorliegt.	51
Abbildung 17: Wahrscheinlichkeit für die Bestimmung der richtigen Tumorantwort in Abhängigkeit von dem Vorhandensein von Ausläufern.	52
Abbildung 18: Wahrscheinlichkeit für die Bestimmung der richtigen Tumorantwort in Abhängigkeit von dem Sitz auf einer knöchernen Struktur. E.	57
Abbildung 19: Wahrscheinlichkeit für die Bestimmung der richtigen Tumorantwort in Abhängigkeit von dem Vorhandensein einer Muskelinfiltration.	61
Abbildung 20: Wahrscheinlichkeit für die Bestimmung der richtigen Tumorantwort in Abhängigkeit von dem Vorhandensein einer peritumorösen Schwellung.	65
Bild 1: Hyperthermieapplikator.	16
Bild 2: Tumorlokalisation.	17
Bild 3: Manuelle 3-dimensionale Vermessung des Tumors mittels Schieblehre.	21
Bild 4: Beispiel für die 3-dimensionale Vermessung des Tumors in der MRT.	22
Bild 5: Beispiel für die Segmentierung eines Tumors.	24
Bild 6: Beispiele zu den untersuchten Tumormerkmalen.	31
Bild 7: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre besser eingeschätzt wurde, wenn Ausläufer vorhanden waren.	53
Bild 8: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn Ausläufer vorhanden waren.	54
Bild 9: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn Ausläufer vorhanden waren.	55
Bild 10: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn Ausläufer vorhanden waren.	55
Bild 11: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn Ausläufer vorhanden waren.	56
Bild 12: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre besser eingeschätzt wurde, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur saß.	58
Bild 13: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt	

wurde, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur saß.	59
Bild 14: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur saß.	59
Bild 15: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur saß.	60
Bild 16: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre besser eingeschätzt wurde, wenn eine Muskelinfiltration vorlag.	62
Bild 17: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre besser eingeschätzt wurde, wenn eine Muskelinfiltration vorlag.	63
Bild 18: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn eine Muskelinfiltration vorlag.	63
Bild 19: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre besser eingeschätzt wurde, wenn eine peritumoröse Schwellung vorlag.	66
Bild 20: Beispiel für flüssigkeitsgefüllten Innenraum.	74

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASA	American Society of Anesthesiologists
C	Katze (Cat)
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CR	Complete Remission
CT	Computertomographie
DOX	Doxorubicin
DPPG ₂ -TSL-DOX	Doxorubicin-beladene thermosensitive Phosphatidylglycerin Liposomen
FDG	Fluorodesoxyglucose
FELV	Felines Leukämievirus
FIV	Felines Immundefizienzvirus
FISS	Felines Injektionsassoziiertes Fibrosarkom (feline injection associated soft tissue sarcoma)
FLAIR	fluid attenuation inversion recovery
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
kg	Kilogramm
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MBq	Megabecquerel
mg	Milligramm
min	Minuten
mk	männlich kastriert
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
PD	Progressive Disease
PET	Positronenemissionstomographie
PR	Partial Remission
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SD	Stable Disease
STIR	short time inversion recovery
t	timepoint (Zeitpunkt)
T1	longitudinale Relaxationszeit
T2	transversale Relaxationszeit
TSL	Thermosensitives Liposom
TUM	Technische Universität München

u.a.	unter anderem
V	Volumen
Vcal	mit der Schieblehre abgeschätztes Tumolvolumen
Vmri	in der MRT abgeschätztes Tumolvolumen
Vseg	durch die Segmentierung ermitteltes Tumolvolumen
vs.	versus
wk	weiblich kastriert
WHO	World Health Organisation
x	multipliziert
ZPF	Zentrum für Präklinische Forschung
z.B.	zum Beispiel
z.T	zum Teil
π	Pi

I. EINLEITUNG

Die Diagnostik und Therapie von Tumoren spielen in der Tiermedizin eine zunehmend größere Rolle. Durch die bessere medizinische Versorgung ist die Lebenserwartung von Hunden und Katzen deutlich höher als früher. Auch die Sensibilität der Besitzer für Krankheiten ihrer Vierbeiner führt dazu, dass tierische Patienten immer häufiger mit Tumorerkrankungen vorgestellt werden (Dobson, 2019). Dabei ist der diagnostische Schritt längst nicht mehr den technisch voll ausgestatteten Tierkliniken vorbehalten. Feinnadelaspirationen, Biopsieentnahmen, diagnostische Exzision, gefolgt von patho- oder immunhistologischen Untersuchungen gehören mittlerweile zum Standardrepertoire vieler Kleintierpraxen (Romanelli et al., 2008; Phelps et al., 2011; Bray and Polton, 2016; Dobson, 2019).

Das frühzeitige Erkennen einer malignen Erkrankung ist der wichtigste Faktor für eine günstige Prognose. Mit der Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten wächst daher auch die Frage nach Antitumortherapien und demzufolge das vermehrte Angebot, diese Therapien in den Kleintierpraxen durchzuführen.

Auch das Interesse an umfangreichen, randomisierten, kontrollierten Studien im Bereich der onkologischen Tiermedizin wächst stetig. Nicht zuletzt aus dem Grund, dass in der translationalen Medizin wichtige Erkenntnisse sowohl vom Menschen auf das Tier als auch andersherum übertragen werden können (Martano et al., 2005; Dillon et al., 2005; Romanelli et al., 2008; Phelps et al., 2011; Ferrari et al., 2017; Delgado-SanMartin et al., 2019).

Als Maß für den Erfolg einer Antitumorbehandlung gilt dabei, sowohl im experimentellen als auch im alltäglichen Praxisalltag, neben der Verträglichkeit und dem Allgemeinbefinden des Individuums, auch immer die Größenveränderung der tumorösen Struktur (Cornelissen et al., 2005).

Die Tumorgröße ist in der Humanmedizin schon seit Beginn der gezielten antitumoralen Behandlung von Interesse (Forssell-Aronson et al., 2002).

Angefangen mit Richtlinien der World Health Organisation (WHO), ergänzt durch die RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), werden fortlaufend Empfehlungen zur Vermessung tumoröser Strukturen und der Evaluierung Ihrer Antwort aktualisiert (World Health Organization, 1979; Miller et al., 1981; Therasse et al., 2000; Therasse et al., 2005; Therasse et al., 2006; Eisenhauer et al., 2009).

In der Humanmedizin bedient man sich hierfür verschiedener Bildgebungstechniken, oft kombiniert mit radioaktiven Substanzen und intelligenten Detektionssoftwares (Forssell-Aronson et al., 2002).

Diese hochsensible Technik ist jedoch für tiermedizinische Fragestellungen, sowohl aus Kosten- als auch ethischen Gründen, nur bedingt oder gar nicht zugänglich (Schepper, 2005; Girit et al., 2008).

Dem Kleintierpraktiker steht nur selten die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung. Selbst in Tierkliniken, in denen MRT angeboten wird, ist die wiederholte Untersuchung der Tumorantwort aufgrund der jeweils notwendigen Allgemeinanästhesie beim häufig schon geriatrischen Tier nicht praktikabel (Girit et al 2008).

Somit bleibt zur Verlaufskontrolle von soliden Tumorerkrankungen dem Tierarzt meist nur der Ultraschall, die Röntgenkontrolle oder die Vermessung des Tumors mit der Schieblehre (Romanelli et al., 2008; Phelps et al., 2011; Bray and Polton, 2016; Ferrari et al., 2017).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Messungen der Tumorantwort mit der Schieblehre mit den Messungen in der MRT zu vergleichen. Grundlage hierfür war eine große Studie zu einer neuartigen Chemotherapie am feline Fibrosarkom. Im Rahmen dieser Studie wurden an insgesamt 26 Katzen regelmäßig Schieblehren- und MRT-Messungen durchgeführt, um die Tumorantwort zu untersuchen. Goldstandard für den Vergleich der Messmethoden waren die durch die Segmentierung des Tumors ermittelten Volumina.

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben zum Ziel, aufzuzeigen, dass auch Schieblehren-Messungen valide Informationen darüber geben, ob eine Antitumorthherapie anschlägt oder nicht, auch wenn die einzelnen Messwerte nicht so genau wie in der MRT sind. Dies könnte dazu beitragen, sich in praxi an eine nicht-chirurgische Antitumorthérapie heranzuwagen und deren Erfolg zu überwachen, auch wenn keine Bildgebung zur Verfügung steht.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Feline injektionsassoziierte Fibrosarkome

Feline injektionsassoziierte Fibrosarkome (FISS) sind Malignome des Bindegewebes der Katze, welche seit ca. 30 Jahren beobachtet werden (Hendrick and Goldschmidt, 1991).

FISS zeichnen sich durch ihr hoch aggressives lokales Verhalten aus und neigen dazu, infiltrativ in das umliegende Gewebe zu wachsen (Doddy et al., 1996; Séguin, 2002; Rousset et al., 2013; Ferrari et al., 2017; Longo et al., 2018).

Hierbei können sowohl umliegendes Muskelgewebe als auch Knochengewebe, oder sogar Organe betroffen sein. Die Rezidivrate von bis zu 70% ist hinsichtlich der Heilung der FISS besorgniserregend (Müller and Kessler, 2018). Da FISS sehr häufig zwischen den Schulterblättern liegen, ist trotz der großzügigen Resektion ein Wiederkehren der Erkrankung sehr wahrscheinlich (Hirschberger and Kessler, 2001; Kamenica et al., 2008; Phelps et al., 2011; Longo et al., 2018).

Gelegentlich bildet sich entlang eines Ausläufers peripher ein Satellitentumor, der palpatorisch nicht in Verbindung mit dem Primärtumor steht. Metastasen bildet das Fibrosarkom nur 10 % - 20 % der Fälle (Hershey et al., 2000, Couto et al. 2002).

Seit 1998 ist bekannt, dass Entzündungsreaktionen im Subkutangewebe, beispielsweise durch Injektionen, Fremdkörper oder Verletzungen, zur Entstehung eines FISS führen können (Hendrick and Goldschmidt, 1991; Couto et al., 2002). Dies erklärt das vermehrte Auftreten entlang typischer Injektionslokalisationen (dorsal im Nacken, an den Hinterbeinen, zwischen den Schulterblättern, an der Flanke, an der seitlichen Thoraxwand, im dorsalen Lumbalbereich (Hartmann et al., 2015). Im Unterschied dazu sind die nicht injektionsassoziierten Fibrosarkome am Kopf oder den Gliedmaßen lokalisiert, wo in der Regel nicht injiziert wird. FISS entwickeln sich typischerweise in der Unterhaut, seltener intramuskulär oder intraokulär (Dubielzig, 1984; Hendrick et al., 1992; Dubielzig et al., 1993). Sie können zwischen vier Monaten und bis zu drei Jahren nach einer Injektion auftreten (Hirschberger and Kessler, 2001; Hartmann et al., 2015).

Vorgestellt werden häufig adulte bis ältere Katzen zwischen acht und zwölf Jahren, wobei Rasse- und Geschlechtsmerkmale gleichmäßig verteilt sind (Kass et al., 1993).

Für die chirurgische Planung wird eine Bildgebung wie die Computertomographie (CT) oder MRT empfohlen (McEntee and Smii, 2000; Phelps et al., 2011; Travetti et al., 2013; Nemanic et al., 2016; Fleming et al., 2019), auch wenn bis heute kein Goldstandard für die diagnostische Bildgebung festgelegt wurde (Longo et al., 2018; Garcia Mora et al., 2022).

Die bislang erfolgversprechendste Therapie ist die großzügige chirurgische Exzision (Hershey et al., 2000; Kobayashi et al., 2002; Romanelli et al., 2008; Phelps et al., 2011). Um ausreichend Sicherheitsabstand zu gewährleisten, sollten dabei rings um den Tumor drei bis fünf Zentimeter (cm) gesundes Gewebe und mindestens eine Faszien­schicht in die Tiefe en Block reseziert werden (Dernell et al., 1998; Martano et al., 2005; Phelps et al., 2011; Müller and Kessler, 2018). Es wurde auch eine Therapie an 21 Katzen mittels adjuvanter Chemotherapie und großzügiger Resektion versucht, bei der eine mittlere Überlebenszeit von 2014 Tagen erreicht wurde (Bray and Polton, 2016). Allerdings gilt die Kombinationstherapie noch nicht als Standardmethode (Martano et al., 2005; Hartmann et al., 2015). Chemotherapie im Sinne einer multimodalen Therapie, wie bereits vor über 20 Jahren postuliert wurde, ist aber durchaus überlegenswert (Séguin, 2002).

Nach der Resektion wird standardmäßig zu einer postoperativen Strahlentherapie geraten, um die Rezidivrate nach Exzision, auch bei gesunden Schnitt­rändern, zu vermindern (Hartmann et al., 2015). Das Auftreten eines Rezidives verschlechtert die Prognose (Dobromylskyj et al., 2021).

Beim Auftreten des Tumors an der Gliedmaße, kann die Amputation allein heilend sein (Enneking et al., 1981).

1.1. Andere Weichteilsarkome

Das Fibrosarkom ist bei Katzen die häufigste mesenchymale Neoplasie (Kamenica et al., 2008). Im Gegensatz zum Menschen, wo Weichteilsarkome selten sind, sind sie bei kleinen Haustieren mit bis zu 20 % aller Krebserkrankungen eher häufig (Dobson, 2019). Beim Hund sind ebenfalls Weichteilsarkome zu erwarten, allerdings stellen diese sich als nicht so unförmig und lokal invasiv wachsend wie bei der Katze dar (Cronin et al., 1998; Zardo et al., 2016).

Andere mesenchymale Neoplasien, die jedoch seltener vorkommen, sind maligne fibröse Histiozytome, Leiomyosarkome, Osteosarkome, Chondrosarkome, Myofibrosarkome, Rhabdomyosarkome und undifferenzierte Sarkome (Hendrick et al., 1992; Esplin et al., 1993; Dubielzig et al., 1993; Doddy et al., 1996; Hartmann et al., 2015).

Außerdem werden zu der Gruppe der Weichteilsarkome auch die Myxosarkome, die peripheren Nervenscheidentumoren, die Gefäßwandtumoren und die Liposarkome hinzugezählt (Dobromylskyj et al., 2021). Diese stammen zwar von unterschiedlichen Zellen ab, zeigen aber ein ähnliches biologisches Verhalten und haben ein vergleichbares histologisches Muster (Dobromylskyj et al., 2021).

Obwohl Weichteilsarkome als Entartung des Bindegewebes überall im Körper auftreten können, ist die Haut, inklusive der Unterhaut eine der häufigsten anatomischen Strukturen, die einen mesenchymalen

Tumor aufweist (Dobromylskyj et al., 2021). Dies könnte daran liegen, dass sie das größte und exponierteste Organ des Körpers ist oder dass Umfangsvermehrungen in diesem Teil des Körpers auch vom Besitzer leicht zu ertasten sind (Ho et al., 2018). Somit bietet sich auch bei diesen Tumoren mit einer Manifestation in der Haut oder unmittelbar angrenzendem Bindegewebe die Schieblehre als eine unkomplizierte und leicht anwendbare Messmethode an.

2. Zielgerichtete Chemotherapie mittels thermosensitiver Liposomen in Kombination mit regionaler Hyperthermie

Neuartige Einsatzverfahren verfolgen den Ansatz des Transportes der Chemotherapie über sogenannte Nanocarrier direkt zum Wirkungsort (Barenholz, 2012; Mura et al., 2013). Hierbei werden z.B. thermosensitive Liposomen (TSL) mit Zytostatika beladen. Die Liposomen sind so beschaffen, dass sie erst ab einer leicht erhöhten, spezifischen Umgebungstemperatur ihren Inhalt freigeben (Kneidl et al. 2014; Dunne et al. 2020). Kombiniert man diese neuartige Chemotherapie mit regionaler Hyperthermie, erfolgt die Wirkstofffreisetzung intravaskular im erwärmten Tumor, während die normothermen Körpergewebe nicht exponiert werden (Manzoor et al., 2012). Dadurch erhöht sich die Konzentration des therapeutischen Agens im Tumor, während sich die Schäden in anderen Geweben und somit auch die Nebenwirkungen minimieren (Yang et al. 2014).

Bei der regionalen Hyperthermie handelt es sich um eine adjuvante Therapieform, welche in der humanmedizinischen Onkologie angewandt wird, um oberflächliche Tumoren in ihrer Integrität zu schädigen und abzutöten (Issels, 2008). Dabei führt die Wärmebehandlung zu einem direkten zytotoxischen Effekt (Sapareto et al., 1987; Wust et al. 2003). Gleichzeitig führen eine erhöhte Gefäßpermeabilität, ein verstärkter Blutfluss und eine verbesserte Tumoroxygenierung dazu, dass manche Chemotherapeutika besser vom Tumorgewebe aufgenommen werden (Issels, 2008). Aufgrund dieser synergistischen Wirkung (Song et al., 1996; Saini, 2001) wird die Hyperthermie in der Humanmedizin häufig mit Chemotherapie oder auch Strahlentherapie kombiniert (Datta et al 1990; Overgaard et al, 1995, Issels et al. 2010). Bereits in einer vorangegangenen Studie wurde die regionale Hyperthermie als Teil einer multidisziplinären Therapie des Hochrisiko-Weichteilsarkoms des Menschen angedacht (Lindner and Issels, 2011).

In der aktuellen Studie wurden 26 Katzen untersucht, um die Wirksamkeit von neuartigen mit Doxorubicin beladenen TSL in Kombination mit regionaler Hyperthermie zu untersuchen. Die liposomale Formulierung DPPG₂-TSL-DOX basiert auf dem neuartigen Phospholipid DPPG₂ (Hossann et al., 2021) und zeigt bereits im Sarkommodell der Ratte ein Therapieansprechen der Tiere (Schmidt, 2011). Die Ergebnisse der Studie wurden ebenfalls bereits publiziert (Zimmermann, 2014; Troedson, 2015; Zimmermann et al., 2017; Hossann et al., 2021).

3. Spezielle Untersuchung des Tumors

Die Untersuchung eines Tumors beinhaltet neben der Dignität auch die Größe. Speziell wenn es um die Antwort einer tumorösen Erkrankung auf eine Therapie geht, wird häufig die Reduktion der Tumorgöße herangezogen (Hartmann et al., 2015; Porcellato et al., 2017; Dobromylskyj et al., 2021). In der klinischen Tiermedizin spielen dabei die Reduktion der Last auf den Patienten, die Vermeidung des Aufbrechens des Tumors, die Verbesserung des Allgemeinbefindens des Patienten, die Verkleinerung eventueller Metastasen und somit schlussendlich auch die Lebensverlängerung die vordergründige Rolle. In der Forschung und der komparativen Medizin ist die Evaluierung des Tumors hinsichtlich der Veränderung des Tumolvolumens oder seines größten Durchmessers am wichtigsten. Somit hängt der Erfolg einer Therapie maßgeblich von der Verkleinerung des Tumors ab.

In der Humanmedizin wird die spezielle Untersuchung des Tumors heutzutage fast ausschließlich mittels MRT oder CT, wenn nicht sogar mittels Positronenemissionstomographie (PET) durchgeführt. In der Tiermedizin wird die Größenveränderung oft noch manuell mittels Schieblehre eruiert.

3.1. Vermessung mit der Schieblehre

Unter der Schieblehre oder dem Calliper versteht man ein kostengünstiges und platzsparendes Gerät, um ein Objekt in seiner Länge zu messen. In der Tiermedizin kommt die Schieblehre häufig zum Einsatz, um die Ausdehnung eines Tumors, einer Wunde, einer dermalen Veränderung oder Ähnlichem zu messen. In präklinischen Studien an Tieren wird ebenfalls oft noch die Schieblehre zur Tumorgößenmessung herangezogen (Cornelissen et al., 2005; Delgado-SanMartin et al., 2019).

Es handelt sich um ein Lineal, welches aus einer festen Einheit mit zwei Messschenkeln und einer beweglichen Einheit mit zwei Messschenkeln besteht. Werden die jeweiligen Messschenkelpaare an dem zu messenden Areal angelegt, kann der Untersuchende die exakte Länge ablesen. Aufgrund der rechtwinkligen Begrenzungen misst die Schieblehre genauer als ein einfaches Lineal. Die Schieblehre gibt es analog oder mit digitaler Anzeige. In dieser Arbeit wurde die digitale Version genutzt (siehe **Bild 3**).

3.2. Untersuchung im MRT

Die MRT ist ein schon seit langer Zeit etabliertes bildgebendes Verfahren in der Humanmedizin (Bermejo et al., 2013). Bilder können in jeder erdenklichen Ausrichtung angefertigt werden, ohne die Lagerung des Patienten zu ändern. Außerdem können mithilfe bestimmter Sequenzen bestimmte Gewebe unterdrückt oder besonders hervorgehoben werden (LeBlanc and Daniel, 2007).

Der gute Weichteilkontrast sowie das Fehlen ionisierender Strahlung hebt die MRT von der CT ab (Bermejo et al., 2013). Nicht zuletzt weist die MRT eine sehr viel höhere Spezifität für pathologisches Gewebe als zum Beispiel die Untersuchung mittels Ultraschalles auf. Aus diesem Grund wird die MRT vorwiegend bei der Diagnostik von Weichteil- und Gelenkerkrankungen, aber auch bei neurologischen Fragestellungen benutzt (Schepper et al., 2000; Schepper, 2005; Bermejo et al., 2013). In der Onkologie wird diese Form der Bildgebung zum Messen der Tumorgöße oder zum Evaluieren einer Tumorantwort auf eine Therapie genutzt (Forsell-Aronson et al., 2002).

Außerdem beschreiben Forsell-Aronson et al., dass „die MRT in der Lage ist, zwischen Narbengewebe und lebensfähigem Tumorrezidiv nach einer Strahlentherapie zu unterscheiden“ und sich daher für die Nachsorge nach einer Strahlentherapie, insbesondere von Weichteiltumoren, eigne (Forsell-Aronson et al., 2002).

Das Prinzip der MRT ist die Nutzung der magnetischen Eigenschaften der Wasserstoffprotonen im Gewebe, das sogenannte magnetische Moment. Durch ein starkes Magnetfeld wird eine lokale Nettomagnetisierung erzeugt. Es werden demzufolge alle Wasserstoffatome im Körper entlang des Magnetfeldes ausgerichtet. Externe Magnetfelder oder Radiofrequenzpulsen können die Nettomagnetisierung beeinflussen, indem sie lokal und zeitlich variiert werden, wodurch ein Bild erzeugt wird. Ein Radiofrequenzpuls lenkt die Nettomagnetisierung aus. Beobachtet wird dann die Relaxation der Nettomagnetisierung nach der Auslenkung. Das messbare Signal variiert abhängig von der Protonendichte, der Art der Auslenkung und der Kodierung mit Magnetfeldern, aber auch durch die lokalen Eigenschaften des Gewebes. Das aufgefangene Signal wird schließlich dann als Grauwert eines Pixels im Bild dargestellt. Je nach örtlicher und zeitlicher Variation der Messparameter können unterschiedliche Eigenschaften der Wasserprotonen im Gewebe betont werden und entsprechende Bilder erzeugt werden, die diese Eigenschaften darstellen. Aus der Kombination mehrerer dieser Bilder können Rückschlüsse auf die biologischen Eigenschaften des Gewebes gezogen werden oder ermöglichen eine verbesserte Abgrenzung verschiedener Gewebearten durch den Kontrast zwischen den Geweben. Mittels verstärkter Wichtung der Relaxationszeiten (T1- und T2-Wichtung) können verschieden Gewebe unterschiedlich kontrastiert bzw. hervorgehoben und auf diese Weise MRT-Aufnahmen beeinflusst werden (Peller et al., 2002; Serai, 2022). Mit der intravenösen (iv.) Injektion von Kontrastmittel können die Signalintensität verstärkt und kontrastmittelanreichernde, also zum Beispiel gut durchblutete Gewebe (Gefäße, Tumoren, Entzündungen) von nichtanreichernden Geweben unterschieden werden. Eine Anomalie des Gewebes kann somit erkannt und vermessen werden (Weishaupt, 2013; Lattimer, 2019).

3.2.1. MRT in der Tiermedizin

Die MRT als bildgebende Methode wird auch in der Tiermedizin immer häufiger genutzt. Einige Kliniken haben bereits ihren eigenen Magnetresonanztomographen. Es gibt sogar schon Fachzentren für bildgebende Diagnostik bei Tieren (Lattimer, 2019). Tiermedizinische Onkologen berufen sich für eine verlässliche Aussage ebenfalls gerne auf bildgebende Techniken (LeBlanc and Daniel, 2007).

Leider sind Magnetresonanztomographen aufgrund der hohen Anschaffungs- und Wartungskosten noch nicht flächendeckend zu finden (LeBlanc and Daniel, 2007; Lattimer, 2019). Klinisch wird die MRT in der Tiermedizin vor allem bei neurologischen Fragestellungen angewandt (LeBlanc and Daniel, 2007; Lattimer, 2019). Aufgrund des guten Weichteilkontrastes ist die MRT auch für Therapieplanung von FISS und intranasalen Tumoren nützlich (Dobson, 2019).

Nichtsdestotrotz sind viele Tierbesitzer noch nicht bereit, ihre Tiere auf diese Weise untersuchen oder eine vorhandene Krebserkrankung „stagen“ zu lassen. Hierbei spielen vor allem immense Kosten gegenüber des Röntgens oder der Schieblehre eine Rolle (LeBlanc and Daniel, 2007).

Auch die notwendige Anästhesie wirkt in vielen Fällen abschreckend (Lattimer, 2019). Nicht selten sind die Tiere, die eine medizinische Untersuchung zur Tumordiagnostik brauchen, schon älter. Daher ist die Bereitschaft, die Tiere zum Teil wiederholt in Narkose zu legen, eher gering. Die MRT dient dann eher der Einstufung des Primärtumors als der wiederholten Messung zur Verlaufskontrolle (Dobson, 2019).

3.3. Tumorgröße

Die Größe eines Tumors wird häufig mittels des längsten Durchmessers beschrieben (Romanelli et al. 2008, Phelps et al. 2011, Bray und Polton 2016). Der längste Durchmesser wird in cm oder Millimeter (mm) angegeben.

Das Volumen (V) eines Tumors wird in Kubikzentimeter (cm³) angegeben und ist, neben dem längsten Durchmesser, die wichtigste Maßzahl zur Bestimmung der Größe eines Tumors.

3.3.1. Längster Durchmesser und errechnetes Tumolvolumen

Als Formel für die Berechnung des Tumolvolumens wird die mathematische Gleichung für das Volumen einer ellipsoiden Kugel genommen (Euhus et al., 1986; Tomayko und Reynolds, 1989) Dabei können zwei (Cornelissen et al., 2005; Girit et al., 2008; Jensen et al., 2008; Kersemans et al., 2013) oder drei (Harrington et al., 2001; Cornelissen et al., 2005; Iliadis et al., 2009; Rousset et al. 2013) Durchmesser in die Formel

eingefügt werden.

Formel (1): $\text{Volumen} = \frac{1}{2} (\text{Länge} \times \text{Breite}^2)$

Formel (2): $\text{Volumen} = \frac{\pi}{6} \times \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe}$

Für die Entscheidung, zwei oder drei Durchmesser zu verwenden, spielt es auch eine Rolle, ob man das Tumolvolumen zum Zwecke der chirurgischen Planung ermittelt oder zum Zwecke der Evaluierung der Tumorantwort. Laut Tomayko und Reynolds korrelieren aber beide Berechnungsarten gleich gut mit der Tumormasse (Tomayko and Reynolds, 1989).

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Bestimmung des Tumolvolumens die drei längsten Durchmesser herangezogen und in die mathematische Formel (2) eingesetzt.

3.3.2. Segmentierung

In der Humanmedizin ist es für die Prognose einer Tumorerkrankung essenziell, das genaue Volumen der neoplastischen Struktur zu ermitteln. Mittlerweile bedient man sich des Verfahrens der Segmentierung anhand von MRT- oder CT-Bildern (Tran et al., 2004; Iliadis et al., 2009; Kersemans et al., 2013; Zaitoun et al., 2015; Wang et al., 2022).

Die Verwendung der Segmentierung ermöglicht eine dreidimensionale Rekonstruktion der Tumoren. Hierfür werden geeignete Sequenzen durch den Nutzer ausgesucht. Die Auswahl erfolgt anhand der Darstellbarkeit des Tumors und dessen Abgrenzbarkeit zu benachbarten, gesunden Geweben. Anschließend wird der Tumor bei der semiautomatischen Segmentierung in einigen charakteristischen Schnittbildern durch den Nutzer umrandet und vom Programm rekonstruiert. Bei der vollautomatischen Segmentierung ist lediglich eine Kontrolle der Rekonstruktion durch den Nutzer erforderlich. Anhand der Rekonstruktion des Tumors wird dessen Volumen berechnet.

Ein gutes Programm ergibt nahezu exakte Volumina der pathologischen Struktur (Longo et al., 2018). Die Abgrenzbarkeit des normalerweise hyperechogenen Tumors zu physiologischen Strukturen erleichtert dabei die Vorbereitung durch den Untersucher und hilft dem Programm, Tumorgrenzen zu bestimmen. Als besonders geeignet erweisen sich T1-gewichtete Kontrastmittelaufnahmen (Iliadis et al., 2009; Rominger et al., 2009).

In der Tiermedizin werden neben der traditionellen Spin-Echo-Sequenz, in der T1- und T2-gewichtet werden, spezielle Sequenzen wie FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) zur Suppression von Flüssigkeiten oder STIR (short time inversion recovery) für die Fettsuppression genutzt (LeBlanc et al., 2021). Die Segmentierung ist jedoch für tiermedizinische Fragestellungen meist zu zeitaufwendig und

damit für den Tierbesitzer meist zu teuer.

In Zukunft könnte jedoch mit der Weiterentwicklung geeigneter Bildgebungssysteme und des Wissens auch die Segmentierung in der Tiermedizin Einzug halten (Longo et al., 2018).

3.3.3. Wahres Tumolvolumen

Das wahre Volumen eines Tumors kann bestimmt werden, indem man das Tumorgewebe in Wasser eintaucht (Cornelissen et al., 2005; Brodin et al., 2015) oder es wiegt (Montelius et al., 2012; Delgado-SanMartin et al., 2019). In beiden Fällen ist es notwendig, den Tumor gänzlich von gesundem Gewebe zu befreien. Da dies nicht Ziel und Endpunkt der Therapiestudie war, wurde der Tumor retrospektiv anhand der angefertigten MRT-Bilder segmentiert.

4. Evaluierung der Tumorantwort

Die Messung der Veränderung der Größe eines Tumors hat immensen einen Wert, um über die Effektivität einer Antitumorthérapie Aussagen zu treffen und wird sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin genutzt.

Für die zweidimensionale Tumorausmessung anhand der längsten Durchmesser wurden bereits 1979 Richtlinien der WHO herausgebracht (World Health Organization, 1979; Miller et al., 1981). Im Jahr 2009 haben Therasse et al. die Evaluierung der Tumorantwort anhand der RECIST Kriterien ausgewertet. Dabei diente lediglich der längste Durchmesser aus bis zu fünf Läsionen als Orientierungspunkt. Diese Messmethode löste jene der WHO bei soliden Tumoren bald ab und wurde zum Standard für die Evaluierung der Tumorantwort in soliden Tumoren (Therasse et al., 2000; Therasse et al., 2005; Therasse et al., 2006; Eisenhauer et al., 2009).

Die Kriterien für die Tumorantwort aus der Durchmessermessung wurden für die Volumenmessung angepasst. Die prozentuale Veränderung des längsten Durchmessers ist nicht mit der Tumorantwort gleichzusetzen, die sich aus einer Volumenveränderung schließen lässt (Sohaib et al., 2000, Prasad et al., 2002; Tran et al., 2004; Garcia Mora et al., 2022). Es benötigt größere prozentuale Werte, um von einer Tumorantwort im Sinne eines progressiven Krankheitsverlaufes (PD), einer partiellen Remission des Tumors (PR), eines stabilen Krankheitsverlaufes (SD) oder einer kompletten Remission (CR) ausgehen zu können. (Tomayko und Reynolds, 1989; Pasqualin et al., 1991; Hopper et al., 1996; Sohaib et al., 2000, Schwartz et al., 2000, Harrington et al., 2001; Mozley et al., 2012). Jene Kriterien für die Volumenveränderung wurden zur Evaluierung der Tumorantwort in der vorliegenden Arbeit gewählt.

4.1. Prognostische Faktoren

Prognostische Faktoren können die Wahrscheinlichkeit, ob eine Therapie anschlägt und wie eine Krankheit verläuft, eingrenzen. Wie schon Schepper et. al. beschrieben haben, wird in der Tiermedizin der Ruf nach genaueren Prognosen lauter. Patientenbesitzer sind eher mit einem Therapieversuch einverstanden, wenn die Prognose für eine Herausforderung der Erkrankung oder für eine Heilung gut ist (Schepper, 2005).

In der Humanmedizin wird das Wachstumsverhalten als wichtigster prognostischen Faktor angegeben (Fisher et al., 2016).

In der Tiermedizin wurde bisher lediglich von Porcellato et al. eine prognostische Untersuchung speziell zum feline Fibrosarkom angestellt. Danach sind die Tumorgröße und der mitotische Index aussagekräftige Indikatoren für den Verlauf der Erkrankung, während z.B. die Infiltration in die Tiefe eine untergeordnete Rolle spielt (Porcellato et al., 2017).

In einer neueren Studie von Dobromylskyj et al. wurde ein Grading-System vorgeschlagen, welches den Grad der Entzündung, den mitotischen Index, den Grad der Nekrose und den histologischen Grad mit einbezieht und zu deren Beurteilung die klassische Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) ausreicht (Dobromylskyj et al., 2021). Auch war in dieser Studie das Wiederauftreten des Tumors nach Resektion ausschlaggebend für die Prognose, was neben allen histologischen Kriterien auch wieder die Tumorgröße in den Vordergrund rückt.

Laut Ferrari et al. ist die Tumorgröße bei der ersten Patientenvorstellung ausschlaggebend, um eine Prognose skizzieren und eine Therapie planen zu können (Ferrari et al., 2017).

Während das Tumolvolumen, dass mit der Schieblehre abgeschätzt wurde, laut Romanelli et al. prognostisch nicht ausschlaggebend sei (Romanelli et al., 2008), war in einer anderen Studie wiederum der Operateur der Meinung, dass die Schieblehren-Messung für die chirurgische Planung ausreichend sei, sofern bei der Operation ein großer Sicherheitsabstand von fünf cm und zwei Faszien-schichten eingehalten werden (Phelps et al., 2011).

Nicht zuletzt hängt die Prognose einer Tumorerkrankung auch von dem Alter, vorhandenen Begleiterkrankungen und der ‚Compliance‘ der Besitzer ab. Denn schlussendlich wird durch sie bestimmt, ob ein Therapieversuch sinnvoll ist oder nicht.

In der vorliegenden Arbeit soll lediglich die Größe des soliden Tumors als prognostischer Faktor für das Ansprechen der Therapie eine Rolle spielen. Das Ausbilden von Metastasen, eine systemische Progression oder das Auftreten von Nebenwirkungen wurden nicht betrachtet.

5. Hypothese

Die Hypothese für diese Arbeit ist, dass die wiederholte Abschätzung des Tumorzvolumens aus den Messungen mittels Schieblehre in drei Dimensionen ein zuverlässiges Verfahren ist, um die Antwort eines soliden subkutanen Tumors auf eine Antitumortherapie einzuschätzen. Auch wenn die Einzelwerte der Schieblehren-Messung von jenen, mittels MRT ermittelten Werten, abweichen, bleibt der Trend der Größenveränderung gleich. Eine MRT ist zur Evaluierung der Tumorantwort nicht unbedingt nötig.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Studie

Innerhalb der Therapiestudie wurden die Messungen für die vorliegende Arbeit angefertigt. Die Studie wurde in der Kleintierklinik der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München in Kooperation mit der Gynäkologischen und Chirurgischen Kleintierklinik der tierärztlichen Fakultät der LMU München, dem Zentrum für Präklinische Forschung (ZPF) des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM), der Nuklearmedizin des Klinikums Rechts der Isar der TUM, der Medizinischen Physik der Klinik und Poliklinik für Radiologie am LMU Klinikum München und der Medizinischen Klinik III - Onkologie und Hämatologie - am LMU Klinikum München durchgeführt. An der Studie waren fünf Doktorandinnen (Tierärztin im Bereich Onkologie) der tierärztlichen Fakultät beteiligt.

1.1. Patientenrekrutierung

Es kamen 26 Katzen für die Therapiestudie in Frage. Diese wurden in der onkologischen Sprechstunde der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München vorgestellt. Davon wurden zunächst 19 für die Arbeiten „Doxorubicin-beladene thermosensitive Phosphatidylglycerin Liposomen mit simultaner regionaler Hyperthermie als Therapieoption des inoperablen feline Fibrosarkoms“ und „Dosisfindungsstudie zur Therapie des feline Fibrosarkoms mit Doxorubicin-beladenen thermosensitiven Phosphatidylglycerin-Liposomen mit simultaner regionaler Hyperthermie Toxizität und Effektivität“ rekrutiert (Zimmermann, 2014; Troedson, 2015). Anschließend wurden sechs Katzen, die als Kontrollgruppe dienten, rekrutiert. Bei diesen sechs Katzen wurde ebenfalls die Hyperthermie angewandt, jedoch freies Doxorubicin benutzt.

Für den Therapieteil dieser Studie lagen zwei Tierversuchsgenehmigungen nach §8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes vor (AZ: 55.2-1-54-2532-154-11 und

55.2-1-54-2532-21-12). Für den Kontrollteil lag eine Tierversuchsgenehmigung mit dem Aktenzeichen 55.2-1-54-2532-93-14 vor.

1.2. Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war die histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose

eines spontanen Fibrosarkoms am Rumpf.

Dieses musste mindestens drei Zentimeter (längster Durchmesser) messen und es musste von einer Inoperabilität ausgegangen werden. Die Messung erfolgte mit der Schieblehre. Da sich die Dimensionen mancher Tumoren der ersten fünf Katzen als zu groß und somit inkompatibel für den Hyperthermieapplikator erwiesen, wurden mit der sechsten Studienkatze nur noch Tumoren in die Studie zugelassen, die nicht größer als fünf Zentimeter (längster Durchmesser) waren. Die verbleibende Lebenserwartung sollte mindestens sechs Monate betragen.

Begleiterkrankungen, wie die Infektion mit dem Felinen Leukämie-Virus (FeLV), dem Felinen Immundefizienz-Virus (FIV) sowie kardiovaskulären oder renalen Dysfunktionen, wurden hinsichtlich der zahlreichen Narkosen als zu riskant angesehen (American Society of Anesthesiologists (ASA) Gruppe III, IV, V) und führten daher zum Ausschluss. Hinsichtlich der geplanten Verabreichung der radioaktiven Substanz ^{18}F -Fluordesoxyglukose (FDG) ab Katze neun, konnten Tiere mit Diabetes mellitus oder einer Trächtigkeit nicht als geeignet betrachtet werden.

Ebenfalls nicht aufgenommen wurden Katzen, bei denen Metastasen festgestellt wurden oder deren Fibrosarkom an einer Gliedmaße lokalisiert war. Erstere konnten nicht in dieser Studie behandelt werden, da es sich bei dem Prinzip der Freisetzung des Chemotherapeutikums unter Hyperthermie nur um eine lokale Therapie handelt. Für letztere Patienten stellt die Amputation der Gliedmaße die geeignete Therapie dar (Enneking et al., 1981).

Bei Katzen mit Rezidiven, die bereits in diesem Bereich bestrahlt wurden, musste die Therapie abgelehnt werden, da thermische Schäden durch die Hyperthermie an der vorbelasteten Haut erwartet wurden.

Andere vorangegangene Therapieversuche im Sinne einer OP des Primärtumors bei Rezidiven oder die Vorbehandlung mit Schmerzmitteln, Immunopharmaka oder Kortison stellten keinen Grund zum Ausschluss dar.

Es lagen unterschriebene Einverständniserklärungen von jedem Besitzer zur Teilnahme an der Studie vor.

1.2. Voruntersuchungen

Vor Therapiebeginn wurden alle Katzen hinsichtlich des Tumor- und Metastasen-Screenings, eventueller Begleiterkrankungen sowie der ASA-Klassifizierung des Narkoserisikos untersucht.

Bestandteil dieser Untersuchungen waren: Serumchemie, Blutbild mit Differenzierung, Gesamtthyroxin, FeLV-/FIV-Titer, Ultraschall vom Abdomen, Röntgen Thorax in drei Ebenen, Echokardiographie und Echokardiosonographie.

Die Größe des Tumors wurde mittels Schieblehre (Brown&Shape, TESA, Schweiz) in drei Dimensionen (Länge, Breite, Tiefe) gemessen, wobei die längsten Durchmesser und das daraus abgeschätzte Tumolvolumen der Schieblehren-Messung (V_{cal}) notiert wurden.

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung erhielten die Katzen C1 - 8, C12, 13 und C20 eine MRT und die Katzen C9 - C11, C14 - C19 und C21 - C26 eine PET-MRT, die im weiteren Therapieverlauf zur Evaluierung der Tumorantwort wiederholt wurde. Auch hier wurde jeweils die längsten Durchmesser und das daraus abgeschätzte Tumolvolumen der MRT-Messung (V_{mri}) notiert.

1.3. Verlaufskontrollen

Es fanden ein bis zwei Verlaufskontrollen statt. Hierbei wurden neben der MRT auch die manuelle Vermessung des Tumors mittels Schieblehre wiederholt.

Bei den Katzen C1 - C9 war laut Studiendesign nur eine Verlaufskontrolle vorgesehen. Bei den Katzen C10 - C26 waren zwei Verlaufskontrollen vorgesehen. Katzen C2, C3, C5, C8, C12, C13 und C24 erhielten gar keine Verlaufskontrolle, da sie aufgrund schlechten Allgemeinbefindens oder Besitzerwunsch aus der Studie austraten.

Die Verlaufskontrollen dienten der Kontrolle des Therapieerfolgs und ließen eine Evaluierung der Tumorantwort zu. Zudem half die letzte MRT im Sinne der Abschlussuntersuchung bei der Planung des chirurgischen Eingriffs, sofern eine chirurgische Exzision in Frage kam.

1.4. Therapie

Im Rahmen der Studie wurde der Tumor in jeweils sechs Therapiesitzungen unter Allgemeinanästhesie auf 41,5 °C (Zieltemperatur) erwärmt. Die Erhitzung des Tumors dauerte ca. 60 Minuten und erfolgte mittels eines Hyperthermieapplikators (BSD 50 microwave generator, MA-151 applicator, Sennewald Medizintechnik, Munich, Germany) (siehe **Bild 1**). Gleichzeitig erhielt die Therapiegruppe (C1 - C19) eine 15-minütige Infusion mit DPPG₂-TSL-DOX. Die Kontrollgruppe (C20 - C26) erhielt eine Infusion mit freiem Doxorubicin (Doxo-cell 50mg, cell-pharm, 2mg/ml) (Hossann et al., 2021).

Bei 23 der 26 Katzen (C1 - C8 und C12 - C26) ging den Therapiesitzungen eine Sitzung ohne Erhitzen des Tumors voraus. Diese diente der Pharmakokinetik-Untersuchung des liposomalen, respektive freien Doxorubicins. Zwischen den Therapiesitzungen lagen jeweils ungefähr zwei Wochen. Der liposomale Wirkstoff DPPG₂-TSL-DOX wurde, je nach Therapiegruppe, in Dosierungen zwischen 0,1 mg/kg und 1 mg/kg Doxorubicin und der freie Wirkstoff in einer Dosierung von 1 mg/kg Doxorubicin verabreicht.



Bild 1: Hyperthermieapplikator. Platzierung des Hyperthermieapplikators auf dem Tumor der Katze 20. Ein Gelkissen zwischen Gerät und Körper vermeidet thermische Schäden durch Überhitzung der Haut oder des Gewebes.

2. Spezielle Untersuchung des Tumors

Die spezielle Untersuchung des Tumors erfolgte zur Erstuntersuchung sowie bei jeder weiteren Vorstellung des Tieres zu einer Therapiesitzung oder MRT-Untersuchung. Der Tumor wurde adspektorisch und palpatorisch auf Lage, Gewebezugehörigkeit, Ulzeration, Konsistenz, Verschieblichkeit und Abgrenzbarkeit untersucht. Die speziellen Untersuchungen fanden in der Regel in tiefer Allgemeinanästhesie statt, da die Katzen sowohl für die Therapie mit Hyperthermie als auch die MRT in Narkose gelegt werden mussten (siehe **Bild 2**).

Fanden die Untersuchungen in der MRT und die manuelle Untersuchung des Tumors nicht am selben Tag statt, wurde die Schieblehren-Messung am wachen Tier durchgeführt. Dies war zum Beispiel der Fall, wenn die zuständige Doktorandin bei der MRT-Untersuchung nicht anwesend sein konnte.



Bild 2: Tumorlokalisierung. Katze 23 in tiefer Narkose mit dem Tumor auf der Wirbelsäule.

2.1. Bildgebung

Für jede Katze waren im Therapieverlauf zwei bis drei MRT-Untersuchungen vorgesehen. Die erste Untersuchung erfolgte im Rahmen der Eingangsuntersuchung vor Therapiebeginn und diente der Beurteilung des Ausmaßes des Tumorzentrums und seiner Ausläufer sowie der Gefäßversorgung und der damit verbundenen Diffusions- und Perfusionsrate. Außerdem konnte mithilfe der Aufnahmen des Tumors die bestmögliche Positionierung des Applikators ermittelt werden. Diese Untersuchung diente als Baseline.

Die zweite MRT folgte - soweit durchgeführt - nach der zweiten Therapiesitzung, die dritte MRT nach der letzten Therapiesitzung. Diese dienten als Follow Up-Untersuchungen.

Bei der MRT wurde der Tumor auch anhand zusätzlicher Merkmale bewertet, von denen einige bei manuellen Untersuchungen nicht zu erkennen waren. Dazu gehörten Ausläufer, Muskelfiltration, peritumoröse Schwellung oder der Sitz auf einer knöchernen Struktur.

Bei elf Katzen (C1 - C8, C12, C13, C20) wurde die MRT in der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der LMU München in einem 1,5-Tesla-Tomographen (1.5 Tesla Magnetom, Symphony, Siemens Health Care, Erlangen) durchgeführt.

Die anderen 15 Katzen (C9 - C11, C14 - C19 und C21 - C26) erhielten in einem Kooperationsprojekt mit der Nuklearmedizin des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München eine erweiterte PET-MRT in einem 3,0-Tesla-Tomographen mit integriertem Positronenemissionstomographen (Biograph

mMR, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn. 3,0 Tesla).

2.1.1. Durchführung der MRT

Die Katzen wurden so gelagert, dass der Tumor frei nach oben zeigte. Auf diese Weise wurde der Tumor möglichst ohne Kompression der MRT zu unterzogen. Dies erforderte, abhängig von der Lage und palpatorischen Ausdehnung, entweder die Bauch- oder Seitenlage des Tieres. Seltener wurde der Tumor von unten mittels Schaumstoffkissen und Einmaldecken so umpolstert, dass er unter dem Gewicht der Katze frei hing. Über dem Bereich des Tumors wurde die Körperspule positioniert. Die Tiere wurden Kopf voran in den Tomographen geschoben. Das Kontrastmittel Omniscan® (Gadolinium Dimeglubin, 0,1 mmol/kg i.v., GE-Healthcare) wurde nach Erzeugung der Nativbilder manuell über einen Dreiwegehahn intravenös verabreicht. Es wurde jeweils der gesamte Tumor aufgenommen.

Es wurden eine T1-gewichtete Gradient-Echo-Sequenz sowie eine T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz erzeugt. Die Ortskodierung war jeweils der Lage des Tumors angemessenen (in der Regel axial und sagittal und/oder dorsal). Die Aufnahme erfolgte vor und nach Kontrastmittelgabe. In der T1-Messung fand nach Kontrastmittelgabe zudem optional eine Fettunterdrückung statt. Mitunter war vor Beginn der eigentlichen Messung eine Localizer-Sequenz nötig. Die Schichtdicke betrug sowohl im 1,5 Tesla MRT als auch im 3,0 Tesla MRT drei Millimeter.

Als Tracer für die PET-Untersuchung diente FDG. Dieses wurde im Klinikum Rechts der Isar mittels Zyklotron hergestellt. Die Verabreichung erfolgte per Venenkatheter. Dieser wurde vor Ort in die Vena cephalica antibrachii oder Vena saphena medialis gelegt. Die injizierte Aktivität der FDG konnte durch Messung der Spritzenaktivität vor und nach der Applikation und der jeweiligen Zeitpunkte, unter Berücksichtigung der Halbwertszeit, ermittelt werden. Die Patienten erhielten im Durchschnitt 12,9 MBq/kg (10,2 - 20,9 Mbq/kg). Zwischen Tracer-Injektion und Start der PET-Messungen vergingen in der Regel 102 Minuten (70 – 169 min).

Die Auswertungen der PET-Untersuchungen waren Bestandteil einer anderen Doktorarbeit (Kreuzmann, 2016).

2.1.2. Anästhesie

Die Katzen fasteten für mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung. Die Protokolle der Anästhesie während einer MRT unterschieden sich aufgrund der Örtlichkeit, der zur Verfügung stehenden Geräte und der überwachenden Tierärzte geringfügig von jenen während einer PET-MRT. Die Überwachung der

Narkose erfolgte jeweils durch einen diplomierten Veterinäranaesthetisten und die zuständige Doktorandin.

2.1.2.1. Anästhesie im 1,5-Tesla-MRT

Die Katzen erhielten ab ca. zwei Stunden vor Untersuchungsbeginn eine Infusionstherapie mit Sterofundin® ISO (Braun, Meisungen, Deutschland, Infusionsrate 15 ml/kg/h), um eine ausreichende Perfusion der Nieren zu gewährleisten.

Als Prämedikation wurden 0,2 mg/kg i.v. Methadon (Comfortan®, Bladel, Niederlande) verwendet. Zehn Minuten später folgte die Narkoseeinleitung mit Alfaxalon (Alfaxan®, Vétoquinol, Ravensburg, Deutschland) 2 mg/kg i.v. Nach der Intubation wurde die Narkose mit Isofluran (Isofluran, Baxter®, Baxter Unterschleißheim, Deutschland) aufrechterhalten. Die Narkoseüberwachung erfolgte anhand von Kapnographie und Pulsoxymetrie sowie der visuellen Kontrolle auf Bewegungen durch ein Sichtfenster.

Mit Beendigung der Untersuchung wurde die Gaszufuhr gestoppt. Während der Aufwachphase wurden die Katzen warmgehalten und ihnen wurde, sofern toleriert, Sauerstoff über eine Maske zugeführt.

2.1.2.2. Anästhesie im 3-Tesla-PET-MRT

Kurz vor Applikation des radioaktiven Tracers wurden die Patienten mit Butorphanol (Morphasol 4 mg/ml, Albrecht GmbH, Aulendorf oder Alvegesic 10 mg/ml, CP Pharma, Burgdorf) 0,2 mg/kg i.v. prämediziert. Dieses sollte die Aktivität der Katzen reduzieren, um Muskelanreicherungen des Tracers zu vermeiden. Es folgte eine etwa einstündige Pause, während derer die Katzen so wenig wie möglich gestört wurden. Anschließend wurde die Narkose eingeleitet. Hierzu wurde Propofol (Narcofol®, CP Pharma, Burgdorf) in einer Dosierung von 4 – 6 mg/kg i.v. verwendet, bis die Katzen intubiert werden konnten. Die Narkose wurde mittels des Narkosegases Isofluran (Isofluran, Baxter®, Baxter Unterschleißheim, Deutschland), welches über ein „anaesthetic conserving device“ AnaConDa®-System (Sedana Medical AB, Uppsala, Schweden) geleitet wurde, aufrechterhalten. Die Beatmung erfolgte maschinell.

Das Monitoring während der Anästhesie umfasste Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, Pulsfrequenz, O₂-Sättigung, endexpiratorische CO₂-Konzentration und endexpiratorische Isoflurankonzentration. Trat eine Bradykardie auf, wurde dieser mit Atropin 0,02 mg/kg intramuskulär (im.) oder i.v. entgegengewirkt. Ohrstöpsel, die in die Ohrmuscheln der Katzen eingebracht wurden, dienten als Gehörschutz.

Am Ende der Untersuchung wurde die Aufwachphase durch Drosselung der Isofluranzufuhr eingeleitet. Diese Phase wurde genutzt, um Stanzbiopsien der Tumoreale zu entnehmen, die eine starke Kontrastmittelanreicherung aufwiesen. Erst, wenn die Katzen ausreichend wach und freigemessen waren,

wurden sie nach Hause entlassen.

2.2. Vermessung der Dimensionen

Es wurden jeweils die drei längsten Durchmesser des Tumors gemessen (Länge, Breite und Tiefe) und daraus mittels der vereinfachten Formel (2) zur Volumenberechnung ellipsoider Strukturen das Tumolvolumen abgeschätzt (Harrington et al. 2001; Cornelissen et al. 2005; Iliadis et al. 2009; Rousset et al. 2013).

Ähnlich dem Ansatz von Ferrari et al. und Longo et al. wurden die Dimensionen wie folgt definiert: Länge = längster Durchmesser des Tumors entlang der Körperachse (kranio-kaudal); Breite = längster Durchmesser des Tumors orthogonal zur Länge (Ferrari et al., 2017; Longo et al., 2018). Im Gegensatz zu Ferrari et al. wurde zusätzlich die dritte Dimension "Tiefe" verwendet. Diese definierte sich als der längste Durchmesser des Tumors senkrecht zur Körperachse. Je nach Beschaffenheit des Tumors wurden Achsenabweichungen von bis zu 45 % toleriert, falls der längste Durchmesser nicht direkt in Achse lag (Kreutzmann, 2016).

2.2.1. Messungen mit der Schieblehre

Die Tumoren wurden mit einer elektrischen Schieblehre (Brown&Shape, TESA, Schweiz) manuell vermessen, wie in **Bild 3** dargestellt.

War der Tumor von besonders viel Haut oder Fettgewebe umgeben, wurde versucht, die Schieblehre weit in das Gewebe zu drücken, ohne dem Tier Schmerzen zuzufügen. War der Tumor fest in umliegendes Muskelgewebe verwachsen und dadurch nicht vollständig von der Schieblehre einfassbar, wurde die Schieblehre lediglich an die umfassenden Fingerkuppen gehalten, um eine ungefähre Größe dem Tastbefund entsprechend zu ermitteln.

Es wurde darauf geachtet, diese Messungen weitestgehend bei einer Katze von derselben Person durchführen zu lassen, da diese mit den Messpunkten am Tumor am besten vertraut war. Die Ergebnisse wurden in einer tiermedizinischen elektronischen Datenbank (Vetera) erfasst und für retrospektive Untersuchungen zugänglich gemacht.



Bild 3: Manuelle 3-dimensionale Vermessung des Tumors mittels Schieblehre. Katze 23, MRT 3, Tumor auf der Brustwirbelsäule. Links: Länge (längster kranio-kaudaler Durchmesser des Tumors); Mitte: Breite (längster Durchmesser orthogonal zur Länge); Rechts: Tiefe (längster messbarer Durchmesser senkrecht zur Körperachse).

2.2.2. Messungen im MRT

Ähnlich wurde anhand der erzeugten MRT-Bilder vorgegangen. Hierbei erfolgte die Messung der jeweils längsten Durchmesser im Rahmen eines Konsensus-Treffens zwischen der zuständigen Doktorandin, eines Diplomphysikers und eines diplomierten Veterinärradiologen, wobei Letztere während der gesamten Studie die Gleichen blieben.

Die Messungen erfolgten entlang der makroskopisch erkennbaren Grenzen des neoplastischen Gewebes (siehe **Bild 4**). Hierfür bediente man sich der T1-gewichteten Aufnahmen, nach Kontrastmittelgabe, mit oder ohne Fettunterdrückung. T1-Sequenzen eignen sich besonders gut zur Abgrenzung von Tumorrändern (Rousset et al., 2013). Konnten die Grenzen in diesen Aufnahmen nicht eindeutig festgelegt werden, wurden z.T. mit anderen Sequenzen (T2, respektive T1 ohne Kontrastmittel) verglichen oder aber die Grenzen wurden geschätzt (z.B. bei dünnen Ausläufern oder ausgeprägter Muskelinvasion). In den Sagittalschnitten wurde die Lokalisation mit der größten Ausdehnung des Tumors entlang der z-Achse aufgesucht und diese vermessen. In einem Axialschnitt wurden die jeweils längsten Durchmesser entlang der x-Achse und der y-Achse bestimmt. Aus den drei bestimmten Durchmessern wurde anhand Formel (2) V_{mri} berechnet.

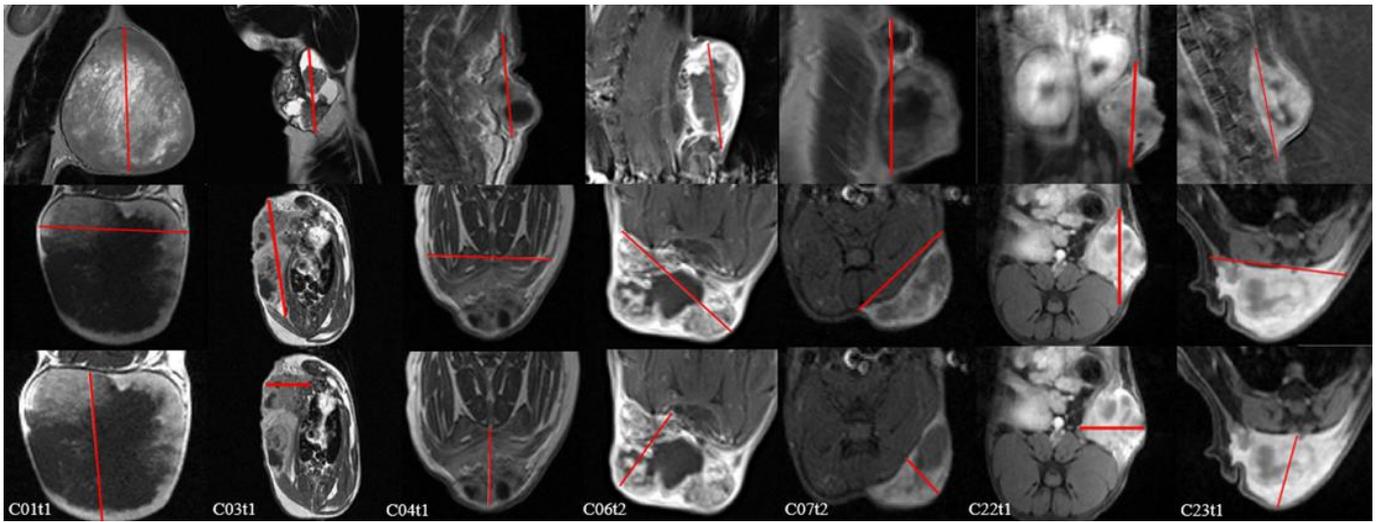


Bild 4: Beispiel für die 3-dimensionale Vermessung des Tumors in der MRT. Hier in C1, C3, C4, C6, C7, C22 und C23 (von links nach rechts). Obere Reihe: Länge in sagittaler oder koronaler Ebene. Mittlere Reihe: Breite in der axialen Ebene. Untere Reihe: Tiefe in der axialen Ebene.

2.2.3. Vermessung von Ausläufern und weiteren Tumorformationen

Fielen während der klinischen Untersuchung oder der MRT-Untersuchung weitere Strukturen auf, die nicht der normalen Anatomie zuzuordnen waren, musste anhand der Nähe oder etwaiger Verbindung zum Tumor entschieden werden, ob diese in die Vermessung des Tumors mit einbezogen werden konnten.

Konnten Strukturen ertastet werden, die vom Tumor ins benachbarte Gewebe zogen, wurden diese in Länge und Breite vermessen und separat vermerkt. Satellitentumoren ohne erkennbare Verbindung zum Haupttumor wurden ebenfalls separat vermessen und vermerkt. Satellitentumoren mit Verbindung zum Tumor und große Ausläufer wurden in die Vermessung des Tumors mit der Schieblehre mit einbezogen.

Im Vergleich zum Tastbefund lassen sich in der MRT benachbarte Strukturen eher dem Tumor bzw. der physiologischen Anatomie zuordnen. Dementsprechend konnten bei der MRT auffällige Strukturen bereits als Ausläufer, Satellitentumoren, Muskelfiltrationen, geschwollenes anliegendes Gewebe oder Metastasen angesprochen werden. Dementsprechend wurden auch feinere Ausläufer und dem Tumor direkt anliegende Satelliten zum jeweils längsten Durchmesser hinzugezogen. Muskelfiltrationen wurden ebenfalls zum eigentlichen Tumor gezählt. Tumorferne und nicht verbundene Satelliten sowie Metastasen wurden separat vermessen. Angrenzendes, geschwollenes Gewebe wurde nicht vermessen, wenn es nicht Kontrastmittel anreicherte.

3. Evaluierung der Tumorantwort

3.1. Festlegen der Referenz

Um eine Aussage über die Verlässlichkeit der beiden Untersuchungsmethoden (Schieblehre vs. MRT) treffen zu können, bedurfte es einer Referenzgröße, die dem wahren Tumolvolumen möglichst nah kommt. In dieser Arbeit dienten die durch Segmentierung ermittelten Tumolvolumina als Goldstandard.

3.1.1. Segmentierung

Mithilfe der Software MITK (MITK 2016.11 release, Medical Imaging Interaction Toolkit, German Cancer Research Center, Division of Medical Image Computing, Heidelberg) wurden die mittels MRT erzeugten Bilder der Segmentierung zugänglich gemacht (Nolden et al., 2013; Goch et al., 2017). Es handelt sich um eine freie Open Source Software für den medizinischen Bedarf. Die Installation und Nutzung dieser Software erfolgte in der Medizinischen Physik der Klinik und Poliklinik für Radiologie am LMU Klinikum München.

Die in dieser Arbeit angewandte Methode der Segmentierung ist ein semiautomatisiertes Verfahren. Es wurden, neben T1-gewichteten Kontrastmittelaufnahmen, auch andere Sequenzen (z.B. T2) zur Bearbeitung herangezogen, sofern in diesen die Tumorgrenzen besser darstellbar waren.

Zunächst wurde der Tumor in mehreren axialen Schnittbildern manuell mittels eines Cursors detailliert umrandet. Dasselbe wurde in sagittalen oder dorsalen Orientierungen wiederholt. Anschließend folgte der Befehl zur Rekonstruktion, woraufhin das Programm per Interpolation die restlichen Schnittbilder selbstständig umrandete. Die nun durch das Programm erzeugten Ränder mussten durch den Nutzer erneut kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert werden, sodass ein möglichst identisches Abbild des Tumors entstand. In der Regel erfolgte die Korrektur in axialer Orientierung.

Im letzten Schritt wurde der Befehl zur endgültigen Rekonstruktion gegeben, worauf hin das Programm eigenständig das Volumen des Tumors ermittelte (siehe **Bild 5**).

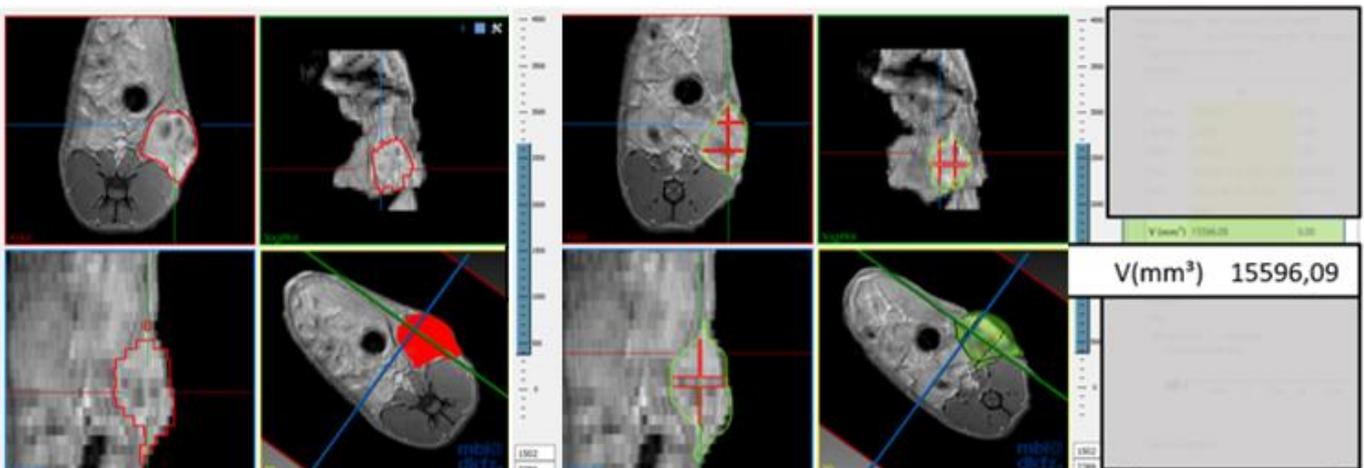


Bild 5: Beispiel für die Segmentierung eines Tumors. Schritt 1: manuelle Umrandung des Tumors (rot) in jeder Ausrichtung. Schritt 2: halbautomatische dreidimensionale Rekonstruktion des Tumors nach Interpolation (grün) der manuell abgegrenzten (roten) Segmente in jeder Ebene. Schritt 3: Manuelle Korrektur der vorgeschlagenen Interpolation in jeder Schicht der axialen Ebene. Schritt 4: Ermittlung des Tumorvolumens nach dem Befehl zur Rekonstruktion. Katze C22, MRT 1. obere Reihe: axiale und sagittale Ebene. Untere Reihe: Koronale Ebene und vorgeschlagene Rekonstruktion.

3.2. Volumetrie

Die Antwort des Tumors wurde anhand der Veränderung des Tumorvolumens bewertet. Die Größenveränderungen wurden prozentual zur Baseline erfasst. Die sich daraus ergebene Tumorantwort der drei Messmethoden wurden miteinander verglichen.

Die Übereinstimmungen der Tumorantworten wurden hierbei unabhängig von den tatsächlichen Zahlenwerten untersucht.

Wie in früheren Studien zur Volumetrie definiert, wurde das Verschwinden der Zielläsion als komplette Remission (CR), eine Abnahme des Tumorvolumens um $\geq 65\%$ als partielle Remission (PR) und eine Zunahme des Tumorvolumens um $\geq 44\%$ als Fortschreiten der Erkrankung (PD) betrachtet. Jede Volumenveränderung $< 65\%$ Abnahme und $< 44\%$ Zunahme wurde als stabile Erkrankung (SD) definiert (Sohaib et al., 2000; Prasad et al., 2002; Tran et al., 2004; Heussel et al., 2007; Fabel and Bolte, 2008; Schramm et al., 2013; Zimmermann et al., 2017).

Das Auftreten neuer Läsionen, wie Satellitentumoren, Metastasen oder Umfangsvermehrungen ohne Verbindung zum untersuchten Tumor, wurde zwar dokumentiert, ging aber entgegen der Richtlinien nach RECIST nicht in die Evaluierung der Tumorantwort ein (Therasse et al., 2000; Therasse et al., 2005; Therasse et al., 2006; Eisenhauer et al., 2009). Dieses Vorgehen ist damit begründet, dass nur das Ansprechen der erhitzen Region untersucht wurde (Zimmermann, 2014; Troedson, 2015).

Hat am Tag der MRT-Untersuchung keine Schieblehren-Messung stattgefunden, so wurde zum Vergleich die manuelle Messung mit dem geringsten zeitlichen Abstand zur MRT-Untersuchung gewählt.

3.3. Bestimmung von Kriterien zum Nutzen einer MRT

Bezugnehmend auf die Hypothese dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Schieblehren-Messung allein ausreicht, um anhand der Volumetrie eine Aussage über die Wirksamkeit einer Therapie treffen zu können. Hierfür wurden Kriterien festgelegt, nach denen das Anfertigen einer MRT keinen zusätzlichen Vorteil gegenüber der Schieblehren-Messung hat.

Folgende Ereignisse wurden für diese Situation definiert:

1. Gleiche Tumorantwort in allen drei Methoden (die Wahl der Methode machte keinen Unterschied).
2. Gleiche Tumorantwort mittels Schieblehre und MRT, aber abweichend von der Segmentierung (MRT- und Schieblehren-Messung lagen beide falsch).
3. Gleiche Tumorantwort mittels Schieblehre und Segmentierung, aber abweichend von der MRT (MRT-Messung lag falsch).

Das Ereignis „Gleiche Tumorantwort mittels MRT und Segmentierung, aber abweichend von der Schieblehre (Schieblehre-Messung lag falsch)“ dagegen war Hinweis darauf, dass eine MRT nötig ist, um die richtige Aussage über die Wirksamkeit einer Therapie treffen zu können.

4. Auswertung der Daten

4.1. Statistik

Ein Statistiker mit dem Schwerpunkt tiermedizinische Auswertung half, die Daten zu evaluieren und zu visualisieren. Die Daten wurden mehrheitlich deskriptiv ausgewertet und in % angegeben. Die statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Die statistischen Grafiken der Abbildungen 2 - 4, 6, 7 - 9, 10, 13 und 17 - 20 wurden von Yury Zabłowski erstellt.

Tumordurchmesser. Zuerst wurde der absolute Messunterschied in den drei Dimensionen (Länge, Breite und Tiefe), der zwischen den zwei Methoden bestand, mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, sowie der relative Messunterschied mit dem Durbin-Conover-Test untersucht. Außerdem wurde untersucht, in welcher Dimension Unterschied bezüglich des längsten Durchmessers gemessen wurden. Hierfür wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Entsprechend wurde zusätzlich die Korrelation der Längen-, Breiten- und Tiefenmessung der jeweiligen Methode mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet.

Tumorvolumen. Es wurde verglichen, mit welcher Messmethode (MRT oder Schieblehre) die größeren Tumolvolumina abgeschätzt wurden. Die Korrelation der Volumenwerte der jeweiligen Methode wurde mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet.

Tumorantworten. Für die Kalkulation der Übereinstimmung der Tumorantworten wurde der Cohen`s-Kappa-Tests genutzt. Außerdem wurde dargestellt, inwieweit sich bestimmte Tumormerkmale auf die Genauigkeit der Bestimmung der Tumorantwort auswirken. Jeweils ein separater Graph hat diese Ergebnisse zum Ausdruck gebracht. Zuletzt wurde der Fragestellung nachgegangen, ob sich für die Evaluierung der Tumorantwort eher die Messung des längsten Durchmessers oder die Volumetrie eignet.

IV. ERGEBNISSE

1. Patienten

Im Zeitraum von Juli 2012 bis Dezember 2016 wurden insgesamt 26 Katzen in die Studie eingeschlossen. Alle 26 Katzen stammten aus privaten Haushalten und waren laut zytologischer oder histologischer Untersuchung an einem spontanen Fibrosarkom erkrankt, welches lokal fortgeschritten war.

Unter den 26 Katzen befanden sich überwiegend Europäisch Kurzhaar (85 %), zwei (8 %) Norwegische Waldkatzen und jeweils eine (4 %) Abessinier und eine (4 %) Maine Coon. Die Hälfte der Katzen war weiblich. Alle Tiere waren kastriert.

Das mediane Alter der Katzen betrug elf Jahre (6 bis 15 Jahre). Das Signalement ist in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tabelle 1: Signalement der Patienten

Katzen		26
Geschlecht	wk*	13
	mk**	13
Rasse	Europäisch Kurzhaar	22
	Norwegische Waldkatze	2
	Abessinier	1
	Maine Coon	1
Alter	Bereich	6 - 15
	Median	11

**weiblich kastriert **männlich kastriert*

2. Tumoren

25/26 Katzen hatten Fibrosarkome. Diese wurden vor Einschluss in die Studie mittels Feinnadelaspiration oder Biopsie bestätigt. Bei einem Tumor (C21) handelte es sich zwar laut zytologischer Diagnose um ein Fibrosarkom, die spätere histologische Untersuchung post operationem ergab jedoch ein subkutanes Osteosarkom.

Elf Katzen wurden mit einem Rezidiv vorgestellt, davon drei Katzen mit dem zweiten, respektive fünften und siebten Rezidiv. Bei den anderen 15 Katzen handelte es sich um einen Primärtumor. Die Lokalisation

der Tumoren war entlang des Rumpfes unterschiedlich. Bei den meisten (n = 10) Katzen befand sich der Tumor zwischen den Schulterblättern. Bei acht Katzen hatte sich der Tumor an der lateralen Brustwand, bei vier Katzen an der lateralen Bauchwand, bei drei Katzen in der Lendenregion und bei einer Katze dorsal auf der Brustwirbelsäule gebildet (siehe **Tabelle 2**).

Tabelle 2: *Eigenschaften der Tumoren*

Histologie*	Fibrosarkom	25
	Andere	1
Präsentation	Primärtumor	15
	Rezidiv	11
Lokalisation	interskapulär	10
	Brustwand	8
	Bauchwand	4
	Lendenregion	3
	Brustwirbelsäule	1

**Einschluss in die Studie nach zytologischer oder histologischer Diagnose eines Fibrosarkoms. Erneute histologische Untersuchung nach Entfernung des Tumors.*

3. Bildgebung

13 Katzen erhielten drei MRT-Untersuchungen (50 %; C10 - C11; C14 - C16; C18 - C23; C25; C26), sechs Katzen zwei MRT-Untersuchungen (23 %; C1, C4; C6; C7; C9; C17) und sieben Katzen nur eine MRT-Untersuchung (27 %; C2; C3; C5; C8; C12; C13; und C24).

Die erste Untersuchung wurde bei allen Katzen vor der ersten Therapiesitzung durchgeführt. Nur bei der ersten Katze fand die erste MRT erst nach der zweiten Therapiesitzung statt (vergleiche **Tabelle 3**).

Tabelle 3: Häufigkeit der Schieblehren- und MRT-Messungen

Katze	Baseline = t0	Nach 2. TS* = t1	Nach letzter TS* = t2	Tesla**
1		x	x	1,5
2	x			1,5
3	x			1,5
4	x		x	1,5
5	x			1,5
6	x		x	1,5
7	x		x	1,5
8	x			1,5
9	x		x	3
10	x	x	x	3
11	x	x	x	3
12	x			1,5
13	x			1,5
14	x	x	x	3
15	x	x	x	3
16	x	x	x	3
17	x		x	3
18	x	x	x	3
19	x	x	x	3
20	x	x	x	1,5
21	x	x	x	3
22	x	x	x	3
23	x	x	x	3
24	x			3
25	x	x	x	3
26	x	x	x	3

* TS = Therapiesitzung, **Feldstärke des Magnetresonanztomographen

Im Durchschnitt wurden die MRT- bzw. PET-MRT-Untersuchungen elf (3 - 22) Tage nach einer Therapiesitzung durchgeführt, um Entzündungsartefakte sowohl in der MRT-Projektion als auch in der Traceranreicherung zu vermeiden.

In 44/58 (76 %) Fällen fanden die Messung mit der Schieblehre und die MRT-Untersuchung am selben Tag statt. In 14 (24 %) Fällen gab es eine Verzögerung von durchschnittlich vier (1 - 12) Tagen zwischen manueller Untersuchung und Bildgebung.

Bei den Katzen C12 und C24 wurde die Studie wegen Tumorprogression noch vor der ersten Therapiesitzung abgebrochen. Von den sieben Katzen, die eine Baseline und eine Abschlussuntersuchung erhielten, beendeten sechs Katzen den kompletten Therapiezyklus aus sechs Therapiesitzungen. Eine Katze

musste die Therapie vorzeitig nach der dritten Therapiesitzung aufgrund von Herzproblemen beenden (C17). Von den elf Katzen, bei denen zusätzlich eine Verlaufskontrolle nach der zweiten Therapiesitzung durchgeführt wurde, mussten drei Katzen den Therapiezyklus wegen Verschlechterung des Allgemeinbefindens frühzeitig beenden (C15, C21, C25), (siehe **Tabelle 4**).

Tabelle 4: Mittlerer Abstand in Tagen zwischen MRT-Untersuchung und Therapiesitzung*

Baseline-MRT bis Start Therapie	28
Zweite Therapiesitzung bis 1.Follow Up-MRT	9
Letze Therapiesitzung bis 2. Follow Up- MRT	12
<i>*im Durchschnitt erhielt jede Katze 4,7 Therapiesitzungen (zwischen Tumormessung in der MRT und mittels Schieblehre lagen im Durchschnitt 1,3 Tage)</i>	

4. Tumormerkmale

Im Rahmen der Diagnostik können verschiedene Tumormerkmale auftreten, die möglicherweise die Messungen mit der Schieblehre beeinflussen. Vor allem FISS erweisen sich aufgrund ihres Wachstumsverhaltens als heteromorphe Tumoren. Wie unter 2.2.3. unter „Material und Methoden“ beschrieben, wurden Strukturen, die vom Tumor ausgingen, sowohl bei der Messung mit der Schieblehre als auch in der MRT zum Tumordurchmesser hinzugezählt.

Bei den vier besonders markanten Strukturen wurde untersucht, ob sie die Messungen mit der Schieblehre beeinflussen und ob Rückschlüsse für den klinischen Alltag gezogen werden können.

Es wurden vier Tumormerkmale (Ausläufer, auf knöcherner Struktur aufsitzend, Muskelinfiltration und peritumoröse Schwellung), die anhand der MRT-Aufnahmen auffielen, untersucht (Beispiel siehe **Bild 6**).

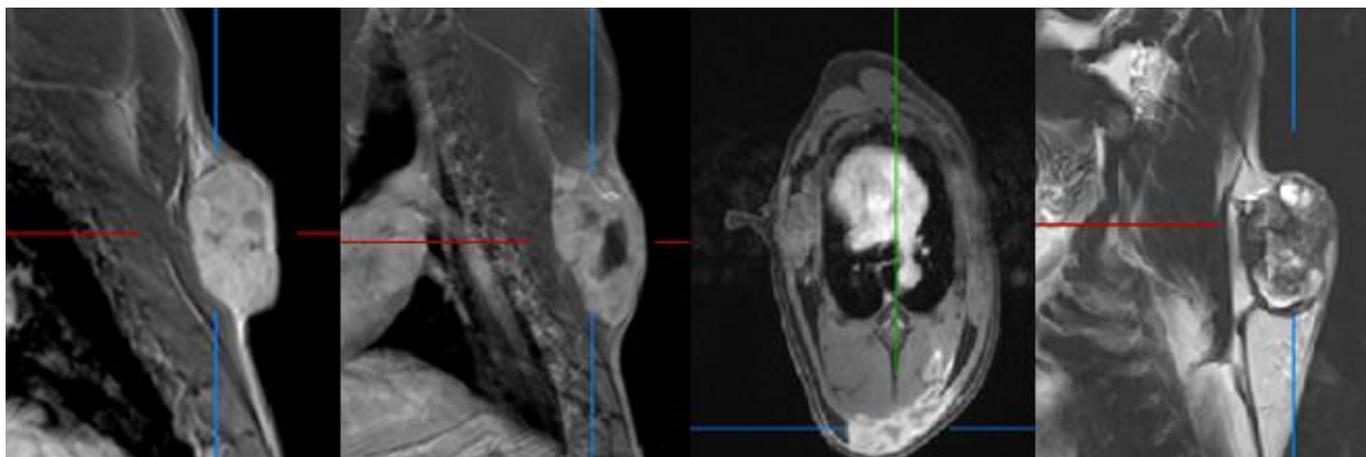


Bild 6: Beispiele zu den untersuchten Tumormerkmalen. Von links nach rechts: Ausläufer nach kaudal und kranial bei C10t1, Lage auf einer knöchernen Struktur bei C9t1, Muskelinfiltration bei C16t1, peritumoröse Schwellung bei C6t2.

Die Häufigkeit der Tumormerkmale wurden in **Abbildung 1** zusammengefasst. In den 58 Untersuchungen waren eines oder mehrere dieser Merkmale vorhanden. Das Vorhandensein von Ausläufern war mit 37/58 (64 %) Fällen das häufigste Merkmal. Die Lage auf einer knöchernen Struktur folgte mit 34/58 (59 %), eine Muskelinfiltration in 24/58 (41 %) Fällen. Die peritumoröse Schwellung war in 7/58 (12 %) Fällen zu finden.

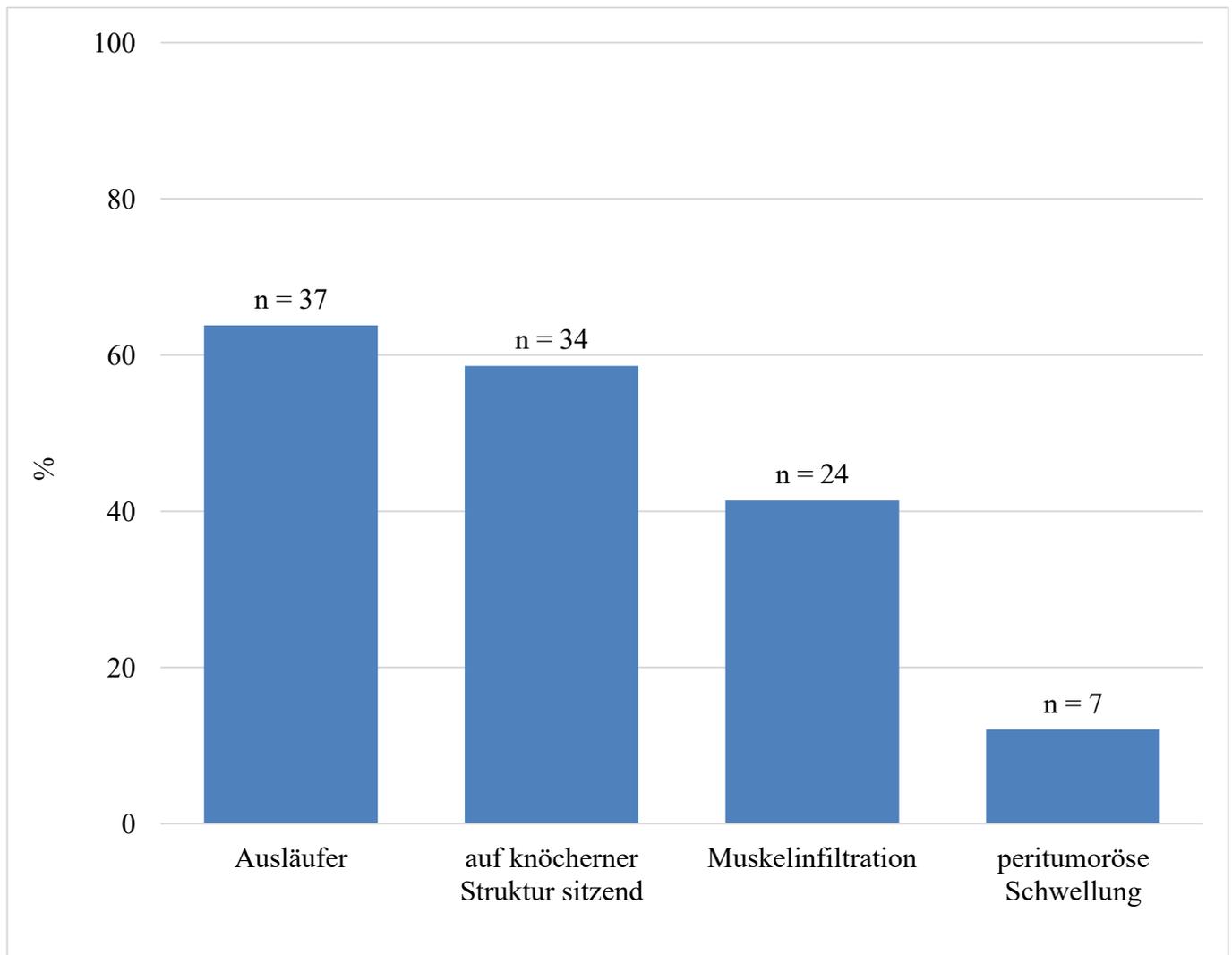


Abbildung 1: Vorhandensein der untersuchten Tumormerkmale. Bei den 58 Untersuchungen waren Ausläufer 37 Mal, Muskelinfiltrationen 24 Mal und eine peritumoröse Schwellung 7 Mal vorhanden. 34 Mal saß der Tumor auf einer knöchernen Struktur auf. X-Achse: Untersuchte Tumormerkmale. Y-Achse Prozent der Gesamtzahl der Untersuchungen ($n = 58$).

5. Tumorgroße

5.1. Länge, Breite, Tiefe

Insgesamt wurden 58 Messungen der Tumorgroße sowohl mit der MRT als auch mit der Schieblehre durchgeführt. Die Korrelation der Längenmessungen der einzelnen Dimensionen (Länge, Breite, Tiefe) ist in **Tabelle 5** und in den **Abbildungen 2 – 4** dargestellt. Dementsprechend korrelieren die Messungen der Länge mit der Schieblehre und in der MRT ($p_{\text{Spearman}} = 0,78$) am besten, während die Messungen der Breite am wenigsten übereinstimmen ($p_{\text{Spearman}} = 0,59$). Die Messung der Tiefe liegt mit einem p_{Spearman} -Wert von 0,63 dazwischen. Alle drei Dimensionen weisen dabei eine hohe bis sehr hohe Korrelation auf. Das Konfidenzintervall betrug 95 %.

Tabelle 5: Korrelation der Messungen des Durchmessers in der Länge, Breite und Tiefe

	Länge	Breite	Tiefe
Korrelation nach Spearman*	0,78**	0,59**	0,63**

* p_{Spearman} ; ** $p = <0,001$

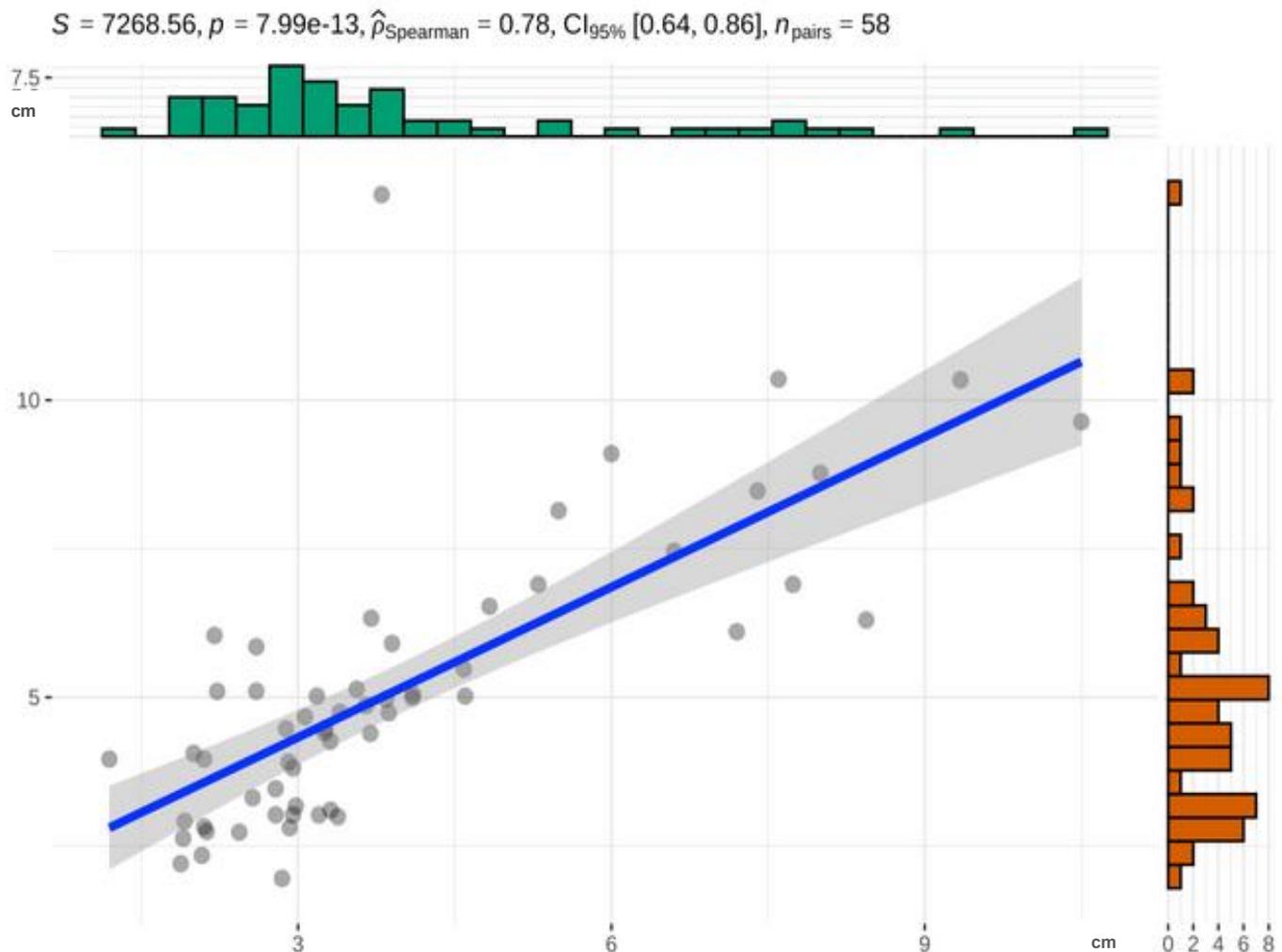


Abbildung 2: Korrelation der Längenmessung. Die Messungen der Länge mittels Schieblehre korrelieren am besten mit den Messungen in der MRT. X-Achse: Länge in cm mit der Schieblehre. Y-Achse: Länge in cm in der MRT. $p_{\text{Spearman}} = 0,78$. Grafik: Yury Zabłowski.

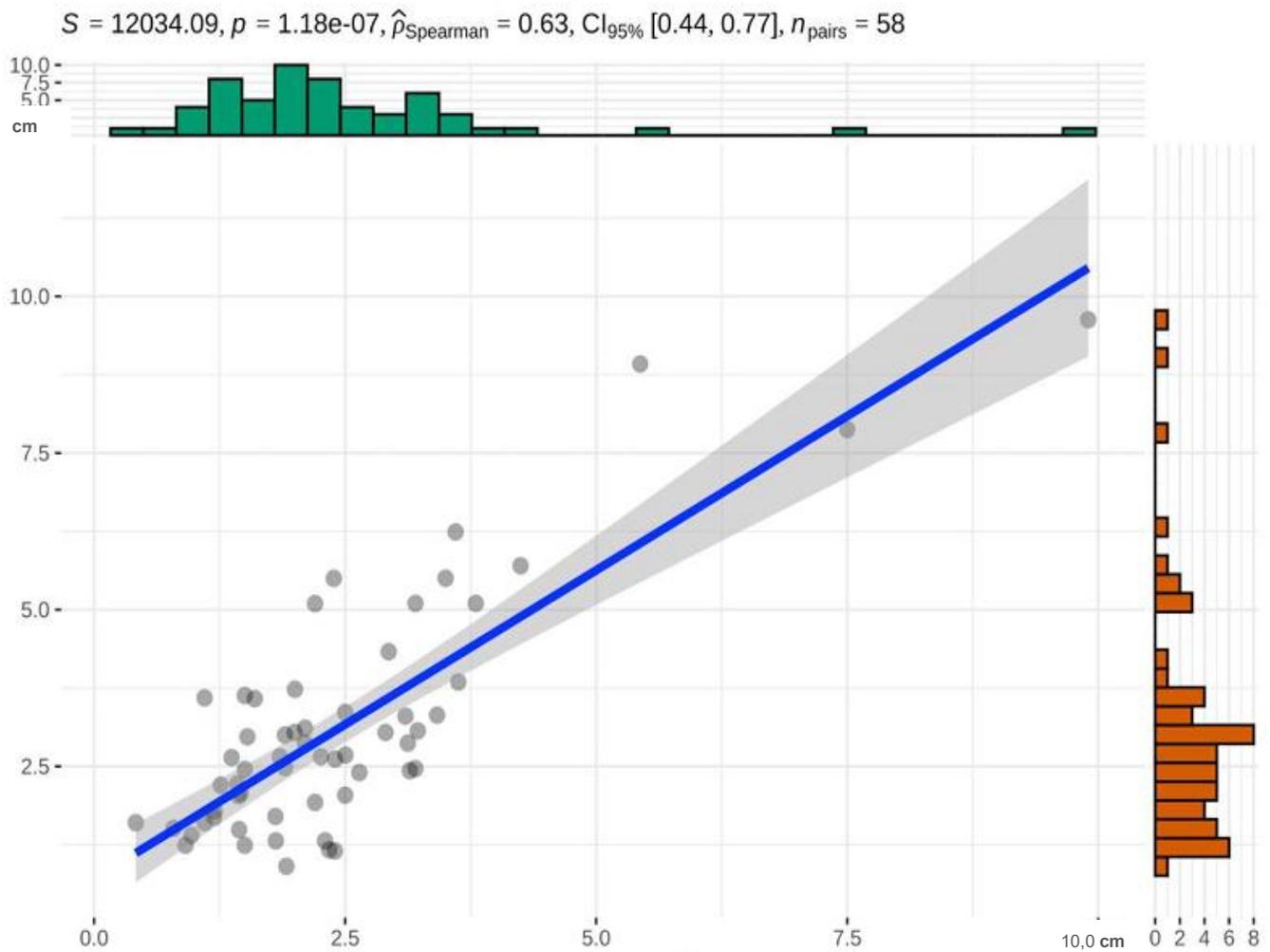


Abbildung 3: Korrelation der Breitenmessung. Die Messungen mittels Schieblehre und MRT korrelieren in der Breite am schlechtesten. X-Achse: Breite in cm mit der Schieblehre. Y-Achse: Breite in cm in der MRT. $\rho_{\text{Spearman}} = 0,59$. Grafik: Yury Zablowski.

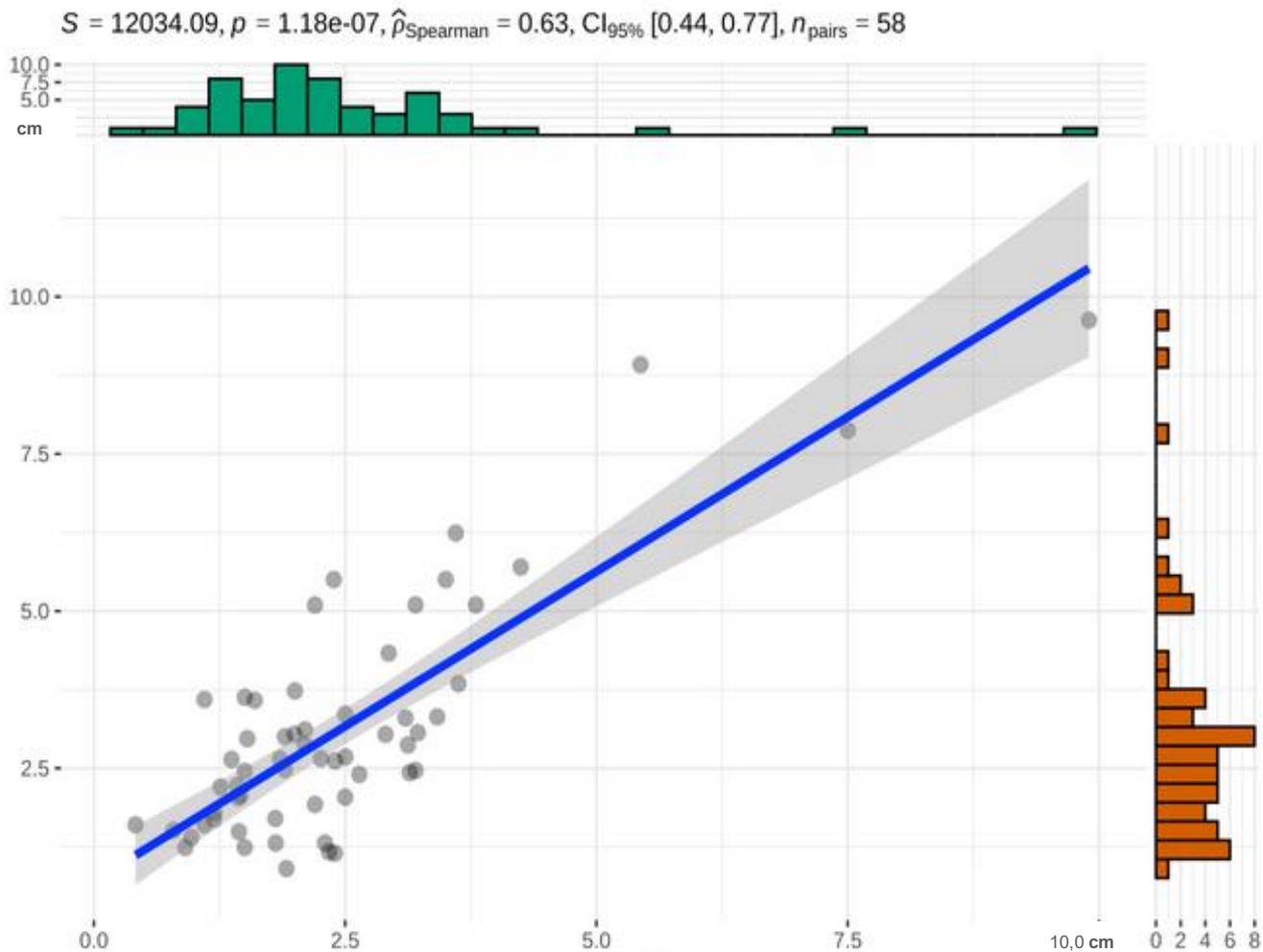


Abbildung 4: Korrelation der Tiefenmessung. Die Messungen der Tiefe mittels Schieblehre und MRT korrelieren besser, als die Messungen der Breite, aber nicht so gut wie die Längenmessungen. X-Achse: Tiefe in cm mit der Schieblehre ; Y-Achse: Tiefe in cm in der MRT. $p_{\text{Spearman}} = 0,63$. Grafik: Yury Zablowski.

5.2. Längster Durchmesser

Die Verteilung der längsten Durchmesser ist in **Abbildung 5** zusammengefasst. In der MRT wurde der längste Durchmesser überwiegend in der Breite gemessen (31/58; 53 %), gefolgt von der Länge mit 26/58-mal (45 %). In der Tiefe wurde nur 1/58-mal (2 %) der längste Durchmesser gemessen. Mit der Schieblehre dagegen wurde der längste Durchmesser überwiegend in der Länge (33/58; 57 %) gemessen, gefolgt von der Breite mit 21/58-mal (36 %). In der Tiefe wurde 4/58mal (7 %) der längste Durchmesser gemessen.

Mit der Schieblehre und der MRT wurde der längste Durchmesser in mehr als der Hälfte der Fälle (31/58; 53 %) in der gleichen Dimension gemessen, davon überwiegend in der Länge (17/31; 55 %). 14/31-mal (45 %) gab es in der Breite Übereinstimmungen. In der Tiefe gab es keine Übereinstimmungen.

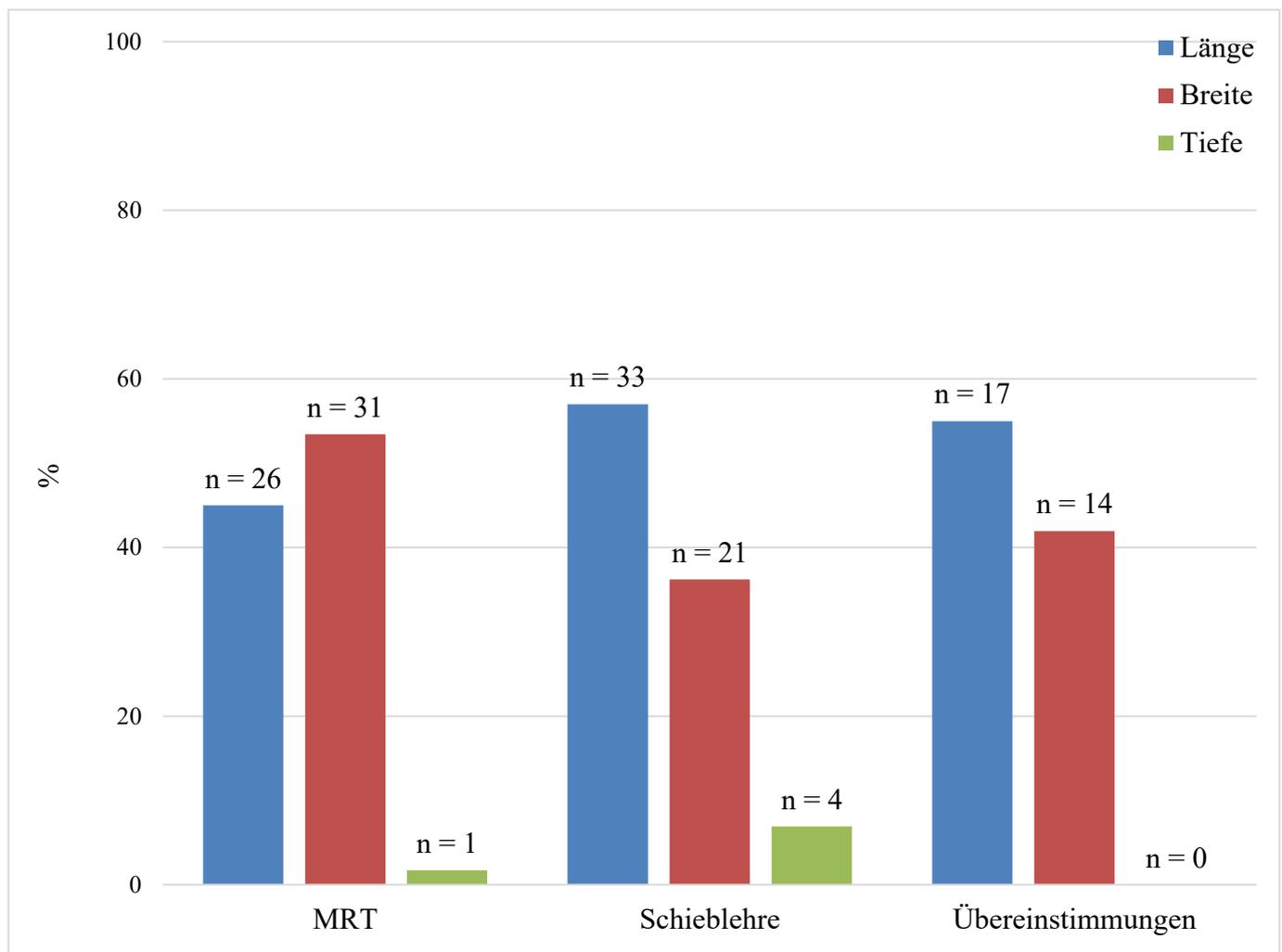


Abbildung 5: Längster Durchmesser in den drei Dimensionen. Verteilung der Messung des längsten Durchmessers in der MRT und mit der Schieblehre bei den 58 Untersuchungen. X-Achse: Messungen in der MRT, Messungen mit der Schieblehre, Übereinstimmungen der beiden Methoden. Y-Achse: Prozent der Gesamtanzahl der Untersuchungen ($n = 58$).

Wie in **Abbildung 6** zu sehen, wurde der längste Durchmesser in der MRT bis auf wenige Ausnahmen signifikant größer gemessen als mit der Schieblehre. Der Median des längsten in der MRT gemessenen Durchmessers betrug 5,1 cm. Der Median des längsten mit der Schieblehre gemessenen Durchmessers betrug 3,4 cm.

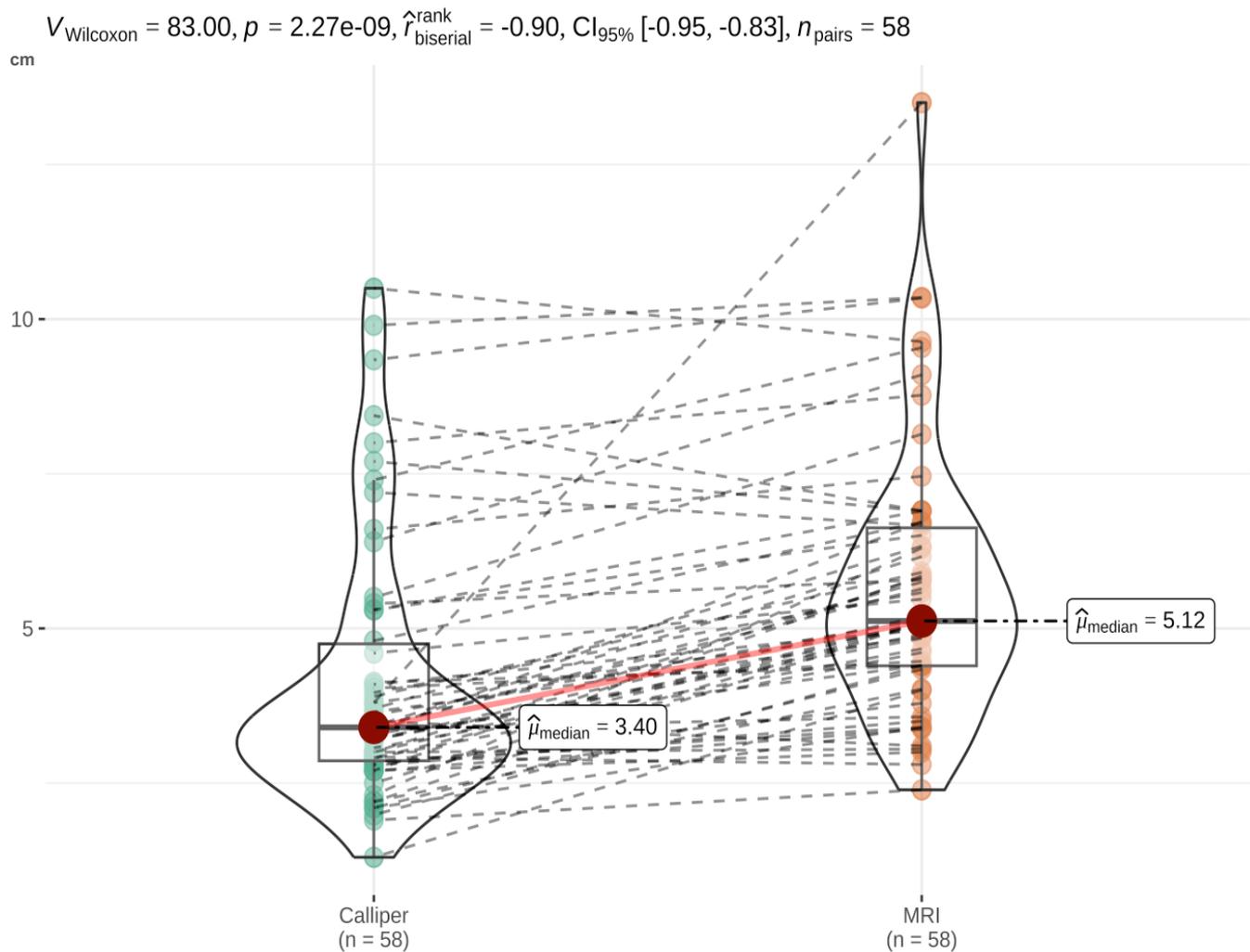


Abbildung 6: Längster Durchmesser. Der längste Durchmesser wurde in der MRT bis auf wenige Ausnahmen signifikant größer gemessen als mit der Schieblehre. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. X-Achse: Schieblehre (links) und MRT (rechts); Y-Achse: Längster Durchmesser (angegeben in cm). Grafik: Yury Zablawski.

5.3. Messunterschiede

Die meisten und größten absoluten Unterschiede zeigten sich in der Messung der Breite (25/58, 43 %). Der Median der Breitenmessung betrug im MRT 4,7 cm, mit der Schieblehre 3,2 cm. Die Abweichungen zwischen MRT- und Schieblehren-Messung betrugen im Durchschnitt 2,3 cm. In der Länge wurden 21/58 (36 %) der größten absoluten Messunterschiede, mit durchschnittlich 2,1 cm, gefunden. Der Median der Längenmessung betrug im MRT 4,8 cm, mit der Schieblehre 3,3 cm. In der Tiefe wurden nur 12/58 (21 %) der größten absoluten Messunterschiede, mit durchschnittlich 1,8 cm gefunden. Der Median der Tiefenmessung betrug im MRT 2,7 cm, mit der Schieblehre 2,2 cm. Die absoluten Messunterschiede sind in den **Abbildungen 7 – 9** zusammengefasst (vergleiche auch **Anhang 5**).

$\hat{V}_{\text{Wilcoxon}} = 5.12, \rho = 1e-07, \hat{r}_{\text{biserial}}^{\text{rank}} = -0.80, \text{CI}_{95\%} [-0.89, -0.67], n_{\text{pairs}} = 58$

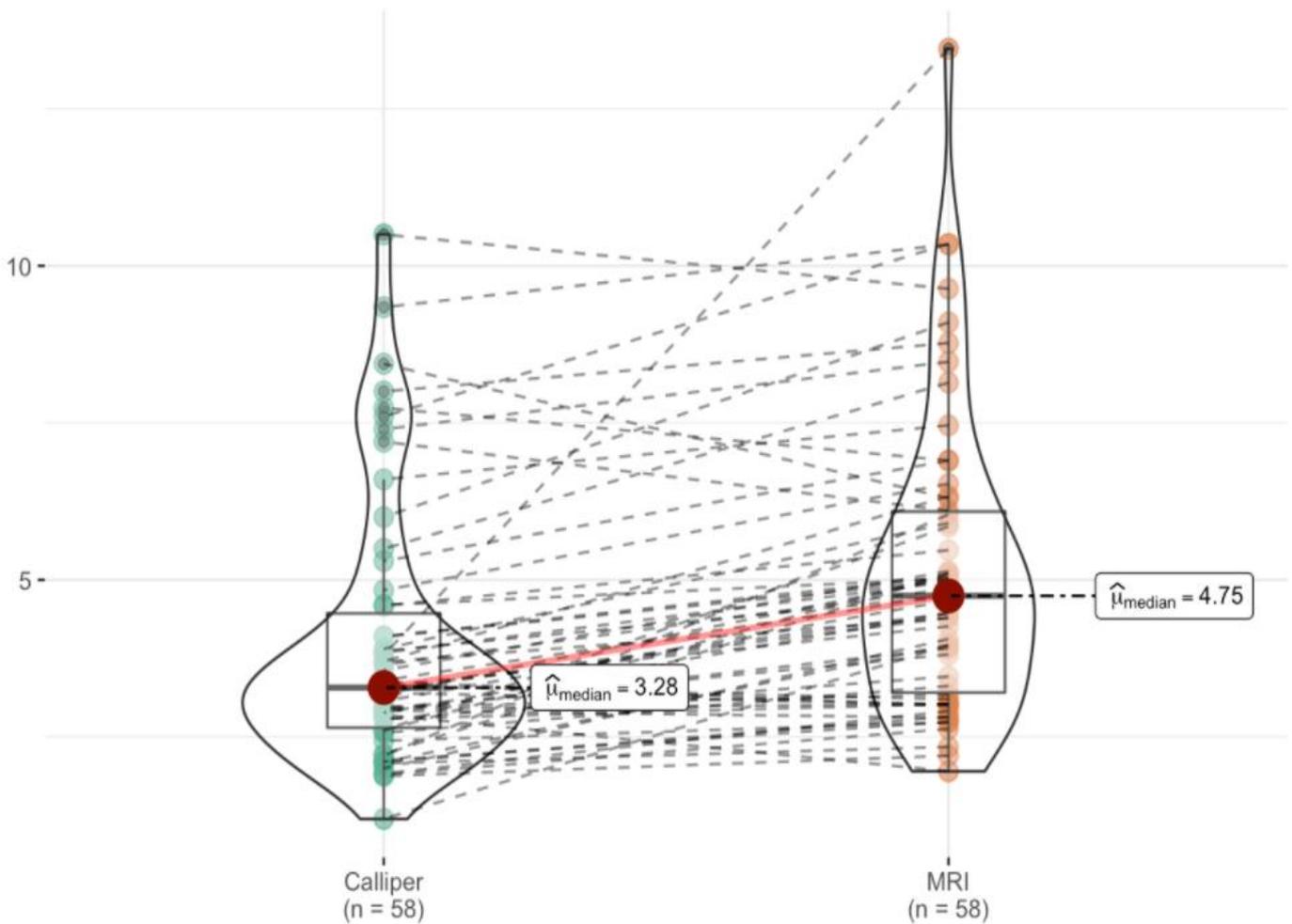


Abbildung 7: Absolute Messunterschiede in der Länge. In der Länge zeigten sich 36 % der größten absoluten Messunterschiede zwischen MRT und Schieblehre mit einer durchschnittlichen Abweichung von 2,1 cm. Die absoluten Messunterschiede in der Länge sind signifikant. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. X-Achse: Schieblehre (links) und MRT (rechts). Y-Achse: Länge des Tumors (angegeben in cm). Grafik: Yury Zabłowski.

$\log_e(V_{\text{Wilcoxon}}) = 5.00, p = 4.4e-08, \hat{r}_{\text{biserial}}^{\text{rank}} = -0.83, \text{CI}_{95\%} [-0.90, -0.71], n_{\text{pairs}} = 58$

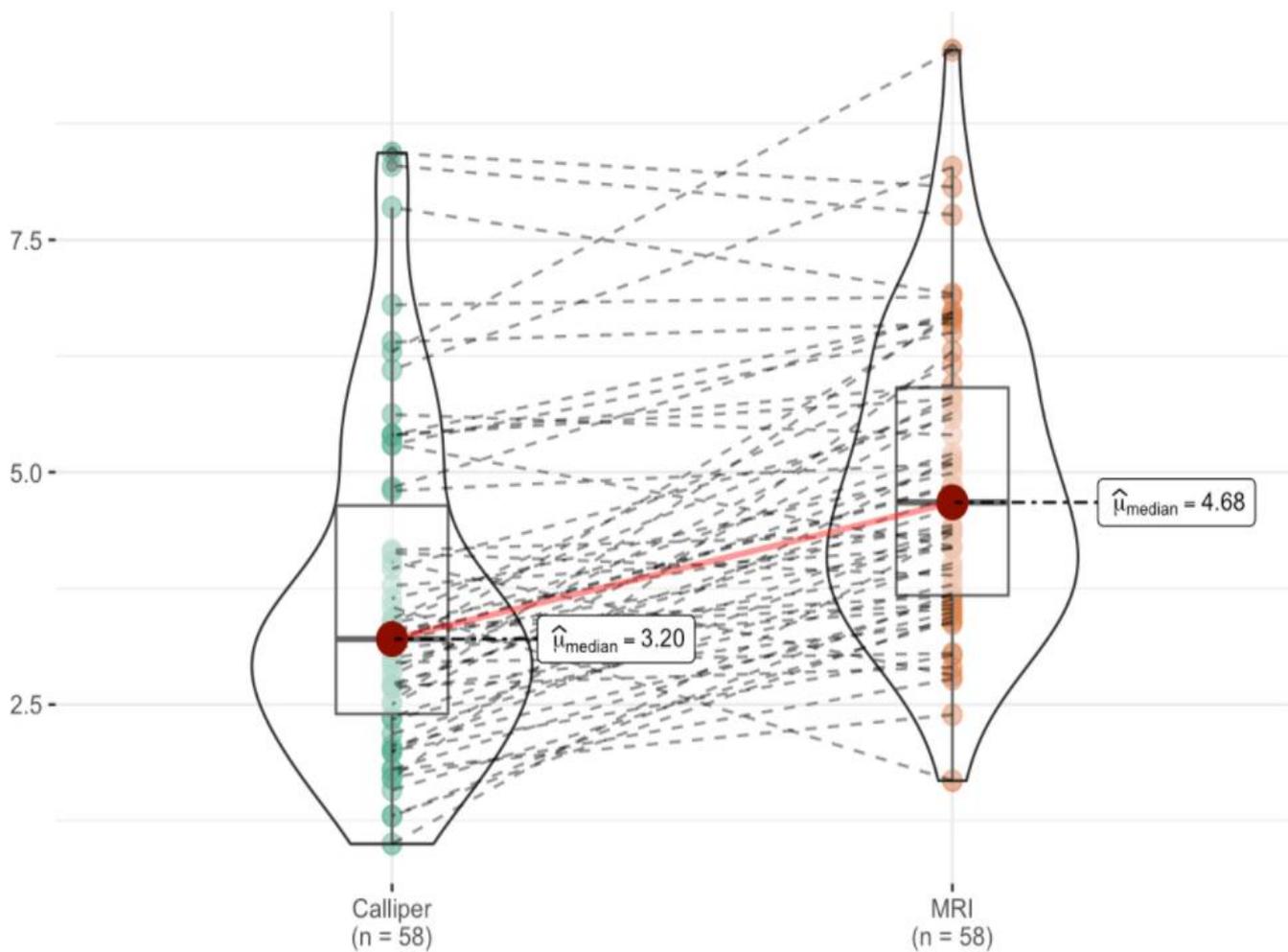


Abbildung 8: Absolute Messunterschiede in der Breite. In der Breite zeigten sich die meisten größten absoluten Messunterschiede zwischen MRT und Schieblehre (43 %) mit einer durchschnittlichen Abweichung von 2,3 cm. Die absoluten Messunterschiede in der Breite sind signifikant. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. X-Achse: Schieblehre (links) und MRT (rechts). Y-Achse: Breite des Tumors (angegeben in cm). Grafik: Yury Zabłowski.

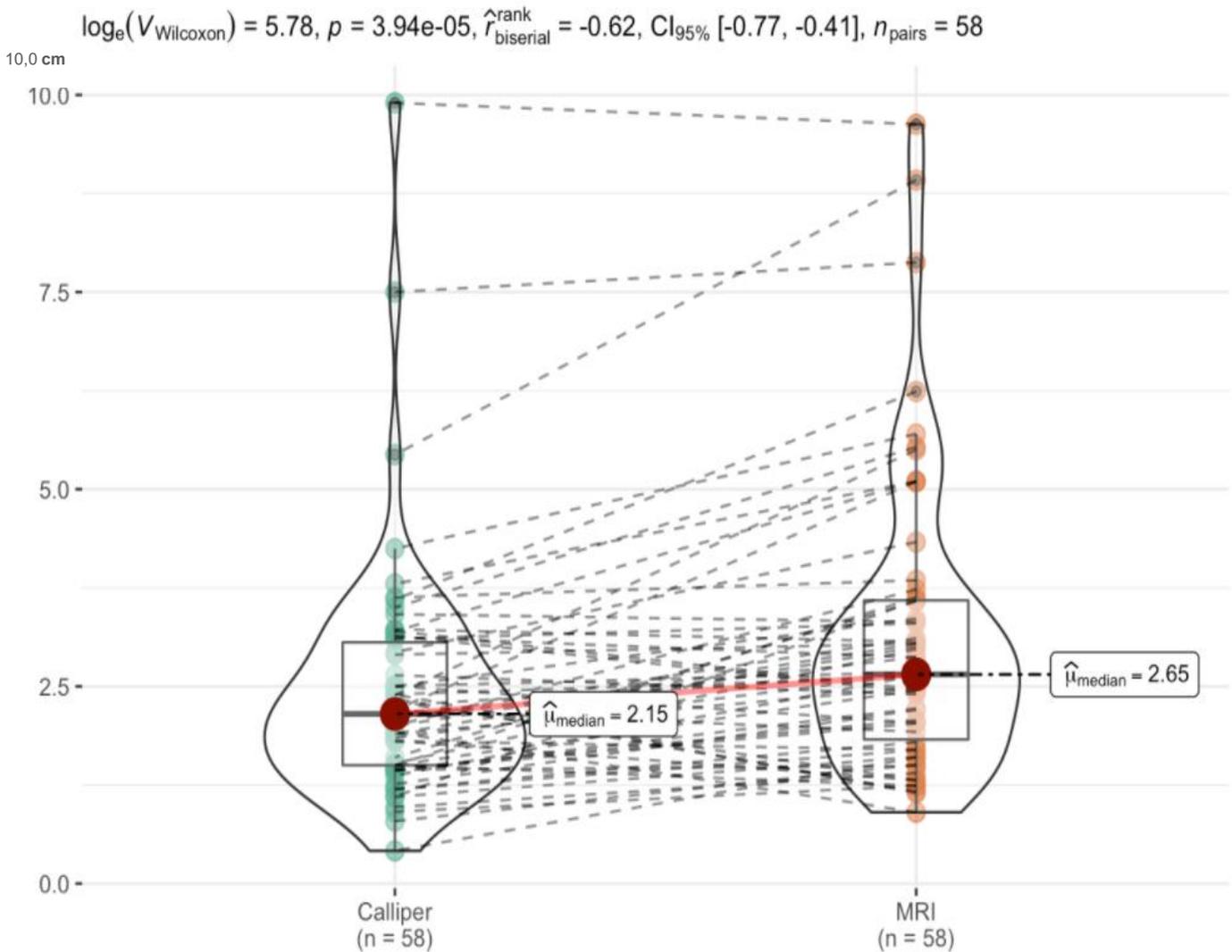


Abbildung 9: Absolute Messunterschiede in der Tiefe. In der Tiefe zeigten sich nur 21 % der größten absoluten Messunterschiede zwischen MRT und Schieblehre mit einer durchschnittlichen Abweichung von 1,8 cm. Die absoluten Messunterschiede in der Tiefe sind signifikant. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. X-Achse: Schieblehre (links) und MRT (rechts). Y-Achse: Tiefe des Tumors (angegeben in cm). Grafik: Yury Zablawski.

Setzt man die gemessenen Durchmesser zueinander in Relation (Bsp. C1 Länge MRT = 9,6 cm; Länge Schieblehre = 10,5 cm; relativer Unterschied = 8 %), wurden die meisten und größten relativen Unterschiede mit fast der Hälfte dagegen nicht in der Breite, sondern in der Tiefe gemessen (28/58, 48 %), (siehe **Abbildung 10**).

Davon wurde die Tiefe in vier Fällen vom MRT mehr als doppelt so groß gemessen als mit der Schieblehre. Auch in der Länge wurden in fünf Fällen mehr als doppelt so hohe Werte gemessen als mit der Schieblehre. Die Abweichungen betragen im Durchschnitt 75 %, die mediane Abweichung lag bei 42,4 %. Auch diesmal wurden die relativen Messunterschiede am zweithäufigsten (20/58, 35 %) in der Länge gefunden. Die Messwerte lagen in dieser Dimension im Durchschnitt 72 % auseinander, die mediane Abweichung lag bei 29,2 %. In der Breite lagen die Messwerte im Durchschnitt um 55 % auseinander, die mediane Abweichung

lag hier bei 31,4 %. In dieser Dimension lag nur 10/58-mal (17 %) der größte relative Messunterschied vor (siehe **Abbildung 10** und **Anhang 5**).

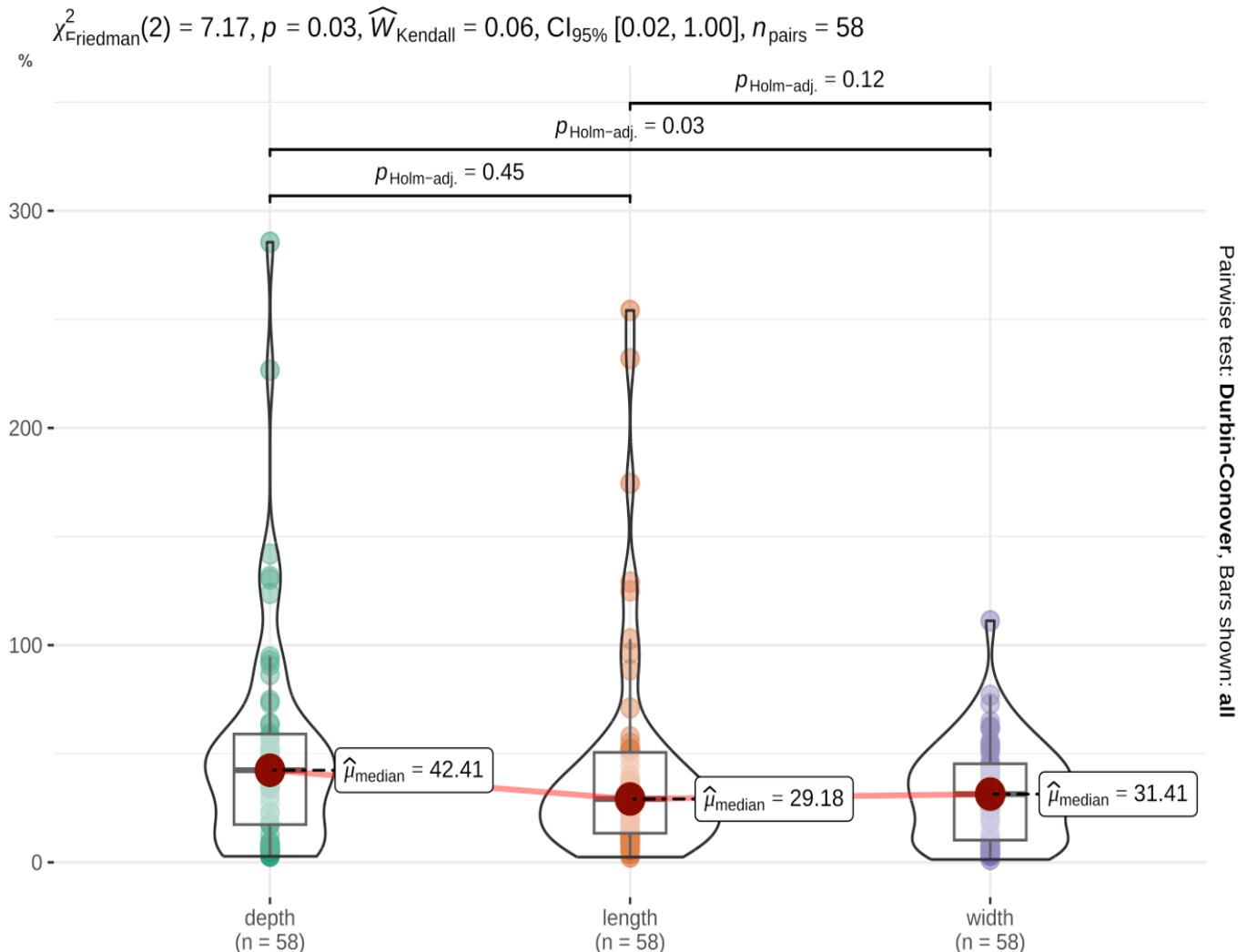


Abbildung 10: Relative Messunterschiede in den drei Dimensionen. In der Tiefe zeigten sich die meisten der größten relativen Messunterschiede zwischen MRT und Schieblehre mit einer durchschnittlichen Abweichung von 75 % der Messergebnisse, gefolgt von der Länge mit 72 % und der Breite mit 55 %. Durbin-Conover-Test. X-Achse (von links nach rechts): Tiefe, Länge, Breite. Y-Achse: Prozentuale Abweichung der Messergebnisse zwischen MRT und Schieblehre. Grafik: Yury Zablawski.

Die relativen Unterschiede bei der Messung des längsten Durchmessers waren geringer als bei der Volumetrie durch die beiden Methoden. Wurde der längste Durchmesser bestimmt, so wichen die Ergebnisse der Schieblehre im Durchschnitt 52 % von jenen in der MRT ermittelten Ergebnisse ab. Wurde das Tumervolumen abgeschätzt, so wichen die Ergebnisse der Schieblehre im Durchschnitt um 254 %, also fast das Dreifache, von jenen in der MRT ermittelten Ergebnisse, ab (vergleiche **Abbildung 11**).

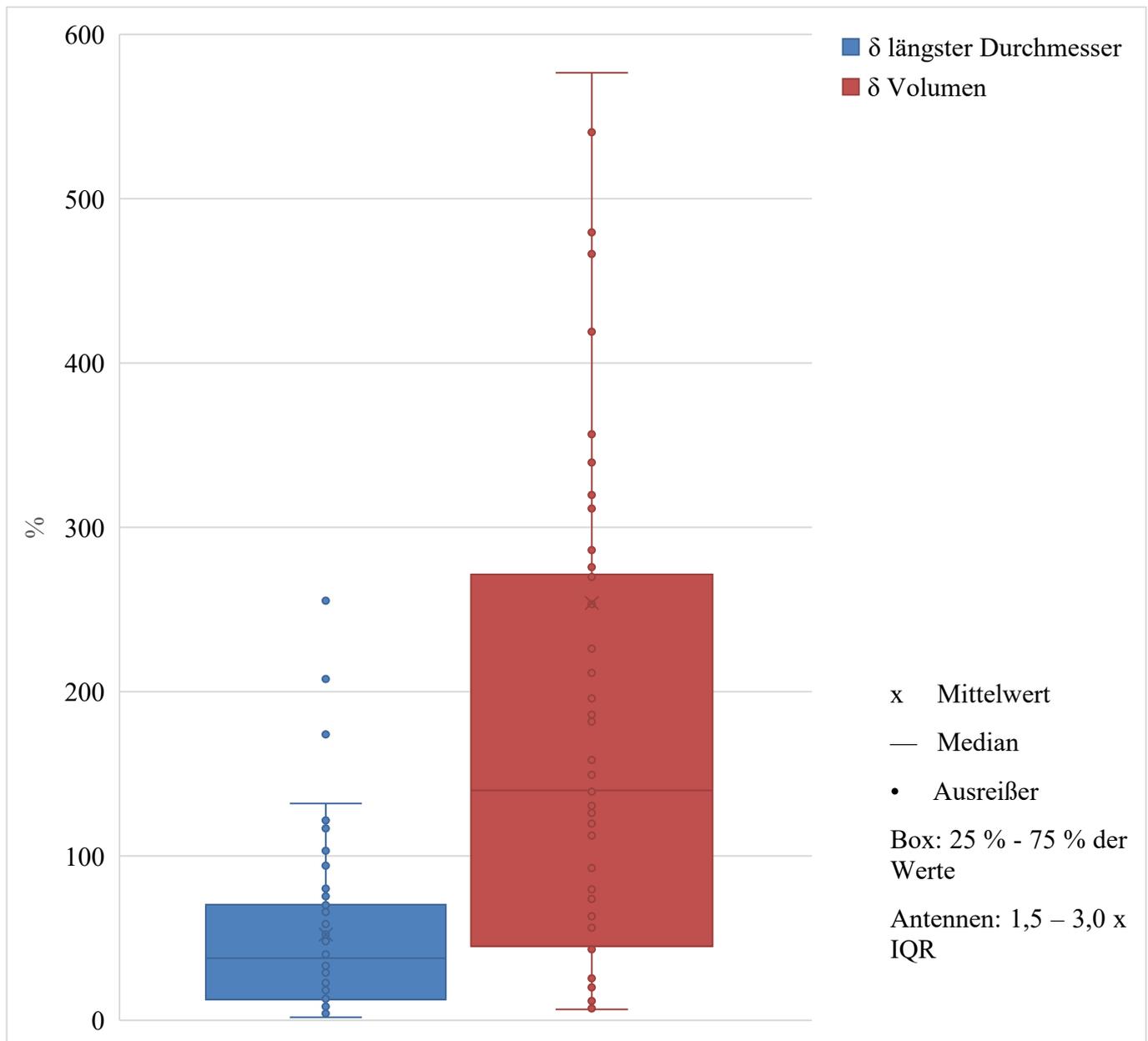


Abbildung 11: Relative Messunterschiede im längsten Durchmesser und im Tumolvolumen zwischen MRT und Schieblehre. Die Abschätzung des Tumolvolumens zeigt größere relative Unterschiede (durchschnittlich 254 %) als die Messung des längsten Durchmessers des Tumors (durchschnittlich 52 %) mit den beiden Methoden. Nicht aufgeführt: C6t2 = 1664 % Volumenunterschied. Boxplot. Wertebereich, in dem sich die mittleren 50 % der Daten befinden. IQR: Interquartilabstand. X-Achse: relative Messunterschiede im längsten Tumordurchmesser (links), relative Messunterschiede im Tumolvolumen (rechts). Y-Achse: Prozentuale Abweichung der Messergebnisse zwischen MRT und Schieblehre. Nicht aufgeführte Ausreißer: δ Volumen C10t0 784 %, δ Volumen C4t1 1664 %, δ Volumen C16t2 3542 %.

5.4. Tumolvolumen

Aus den gemessenen Durchmessern wurden 58-mal das Volumen des Tumors jeweils mittels MRT und Schieblehre abgeschätzt.

Während die Segmentierung ein durchschnittliches Tumolvolumen von 58,0 cm³ ergab, wurden in der

MRT Tumolvolumen von durchschnittlich $61,4 \text{ cm}^3$ und mittels Schieblehre von $32,7 \text{ cm}^3$ abgeschätzt. Insgesamt wurde in der MRT in 89 % der Fälle ein größeres Volumen abgeschätzt als mit der Schieblehre (siehe **Abbildung 12**). Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten von z.B. Ferrari et al. und Longo et al., wo ebenfalls mittels Bildgebung die größten Volumenwerte abgeschätzt wurden (Ferrari et al., 2017; Longo et al., 2018). Dennoch waren die Korrelationen der Volumenwerte zwischen Segmentierung und MRT bzw. zwischen Segmentierung und Schieblehre jeweils sehr hoch ($p_{\text{Spearman(MRT)}} = 0,92$; $p_{\text{Spearman(Schieblehre)}} = 0,81$).

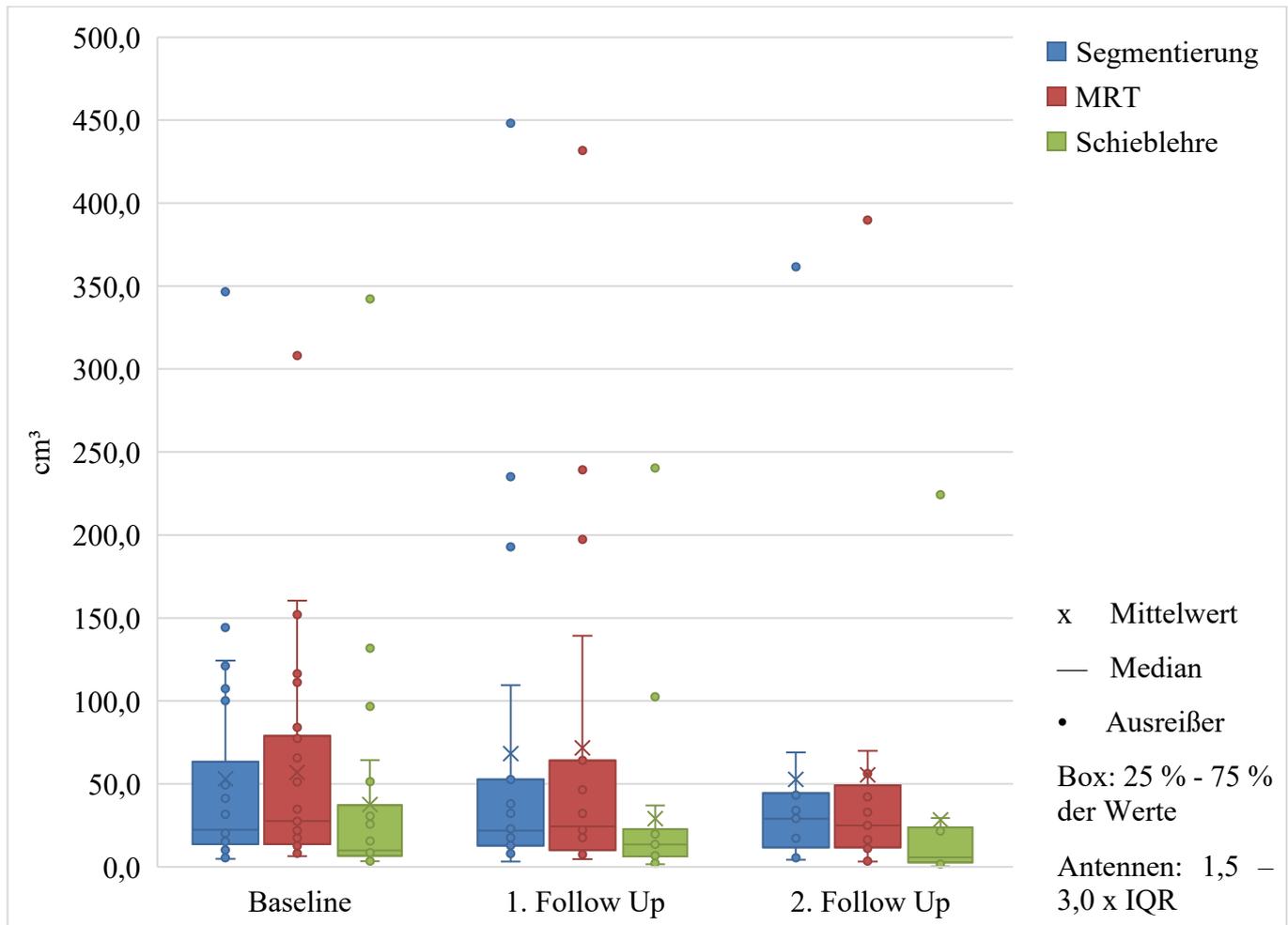


Abbildung 12: Tumolvolumina, die durch die drei Methoden ermittelt wurden. Im MRT wurden die größten Tumolvolumina abgeschätzt. Die größten Ausreißer wurden mit der Schieblehre ($0,3 \text{ cm}^3$) und durch die Segmentierung ($448,1 \text{ cm}^3$) ermittelt. Boxplot. Wertebereich, in dem sich die mittleren 50 % der Daten befinden. IQR: Interquartilabstand. X-Achse: drei Untersuchungszeitpunkte zur Evaluierung der Tumorantwort. Y-Achse: Tumolvolumen in cm^3 .

Die tatsächliche Größe des Tumors hatte allerdings keinen Einfluss auf die Genauigkeit der Bestimmung der Tumorantwort mit MRT oder Schieblehre. Der Graph in **Abbildung 13** zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Übereinstimmung der Tumorantworten mit der Segmentierung (Match) und Vseg als Repräsentierung des wahren Tumolvolumens. Obwohl die Durchschnittslinien geringfügig

divergieren, lässt sich daraus nicht schlussfolgern, dass das Anfertigen einer MRT mit größer werdendem Tumor nützlicher war.

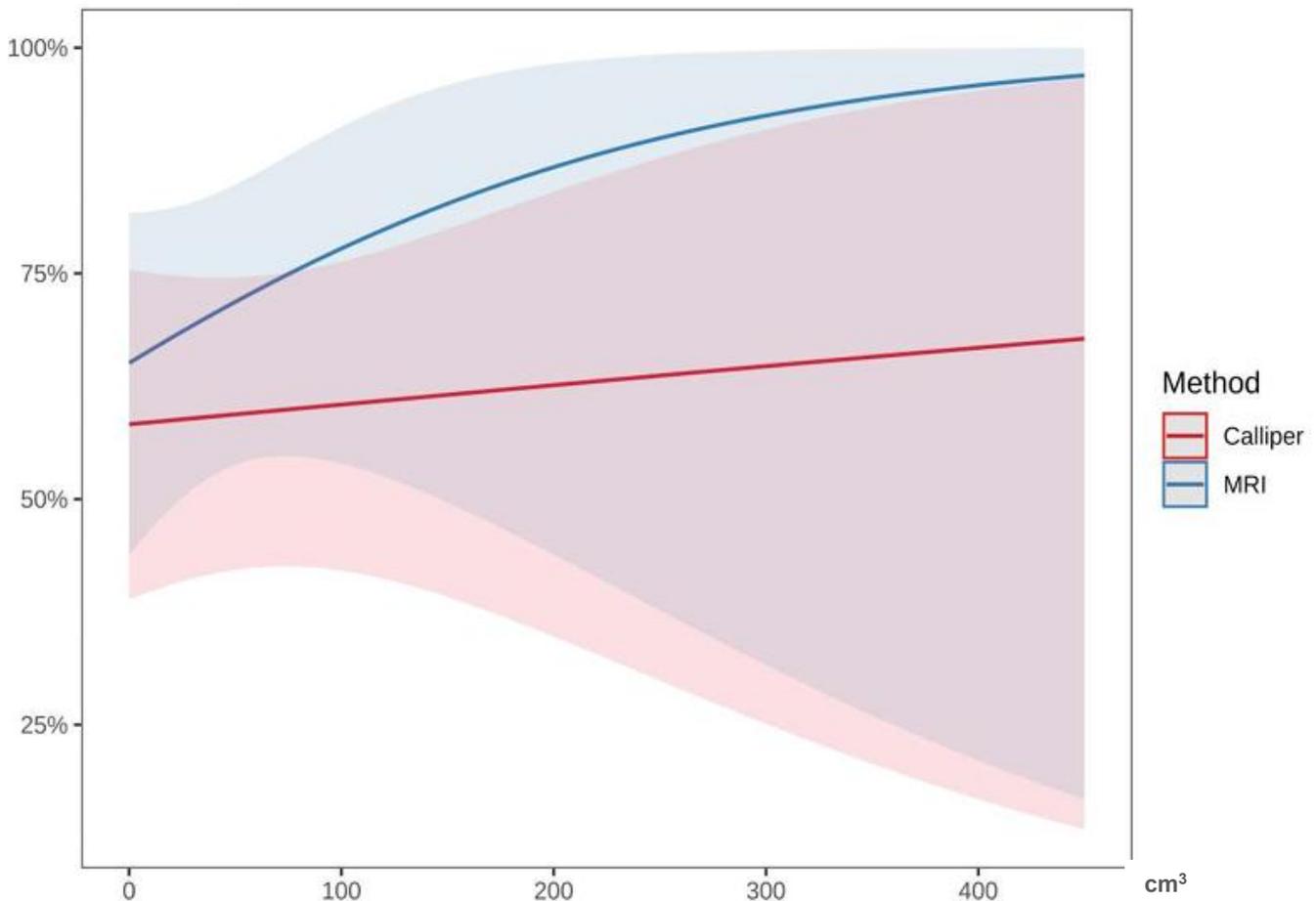


Abbildung 13: Genauigkeit der Tumorantworten in Abhängigkeit von der Tumorgröße. Mit größer werdendem Tumor stimmen die Tumorantworten der beiden Methoden geringgradig mehr mit jenen der Segmentierung überein (Linien). Jedoch war auch die Streuung der Messergebnisse sowohl mit der Schieblehre (blassroter Bereich) als auch in der MRT (blassblauer Bereich) größer. X-Achse: Tumolvolumen in cm^3 (durch die Segmentierung ermittelt). Y-Achse: Prozentualer Anteil der Übereinstimmungen der Tumorantworten von MRT (blau) und Schieblehre (rot) mit der Segmentierung (Match). Grafik: Yury Zablowski.

Tabelle 6 zeigt, welche Merkmale vorhanden waren, wenn das größte Tumolvolumen in der jeweiligen Messmethode abgeschätzt wurde. V_{mri} wurde am größten ermittelt, wenn der Tumor Ausläufer hatte (23/31, 74 %), gefolgt von dem Aufsitzen auf einer knöchernen Struktur (18/31, 58 %). Beide Tumormerkmale traten zu fast der Hälfte (13/31, 42 %) zusammen auf. Eine Muskelinfiltration war 13-mal (42 %) vorhanden, wobei sie nie allein vorkam. Die peritumoröse Schwellung führte nur 4-mal (13 %) dazu, dass in der MRT das größte Tumolvolumen abgeschätzt wurde, allerdings war dieses Merkmal auch immer gleichzeitig mit dem Aufsitzen auf einer knöchernen Struktur vorhanden.

Mit der Schieblehre wurde lediglich viermal das größte Tumolvolumen abgeschätzt. Interessanterweise

zeigten drei davon keines der vier Merkmale. Bei einem Tumor waren Ausläufer und das Aufsitzen auf einer knöchernen Struktur vorhanden.

In der Segmentierung zeigte sich ein ähnliches Bild wie in der MRT. Insgesamt ergab Vseg 23-mal (40 %) die größten Werte. Davon am häufigsten, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur aufsaß (15/23, 65 %), gefolgt von dem Vorhandensein von Ausläufern (13/23; 57 %) und der Muskelinfiltration (11/23; 48 %).

Eine peritumoröse Schwellung war dreimal (13 %) vorhanden, wenn durch die Segmentierung das größte Tumolvolumen ermittelt wurde. Jedoch war sie immer vergesellschaftet mit anderen Merkmalen (dreimal mit dem Aufsitzen auf einer knöchernen Struktur und zweimal zusätzlich mit Ausläufern).

Tabelle 6: Darstellung des größten abgeschätzten Tumolvolumens durch die drei Methoden und des Vorhandenseins von Tumormerkmalen

größtes Volumen	Ausläufer	auf knöcherner Struktur sitzend	Muskel- infiltration	peritumoröse Schwellung
Segmentierung $n = 23$	13	15	11	3
MRT $n = 31$	23	18	13	4
Schieblehre $n = 4$	1	1	0	0

6. Tumorantwort

Es fanden 32 Verlaufskontrollen statt, die eine Evaluierung der Tumorantwort zuließen (siehe **Anhang 7** und **Tabelle 7**). Die Tumorantwort ergab sich aus der Größenzu- oder -abnahme.

Die Tumoren wurden anhand der MRT-Bilder segmentiert. Die Segmentierung ergab 10/32-mal (31 %) eine PD, 21/32-mal (66 %) eine SD und 1/32-mal (3 %) eine PR.

Die Messungen in der MRT ergaben 12/32-mal (38 %) eine PD, 18/32-mal (56 %) eine SD und 2/3-mal (6 %) eine PR.

Die Messungen mit der Schieblehre ergaben 12/32-mal (38 %) eine PD, 16/32-mal (50 %) eine SD und 4/32-mal (13 %) eine PR.

Die Übereinstimmungen der Tumorantworten zwischen MRT und Segmentierung nach Cohen's Kappa sind lediglich „*moderate*“ (0,45), die Übereinstimmungen zwischen Schieblehre und Segmentierung sogar nur „*fair*“ (0,26).

6.1. Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität gibt an, wie oft mit der Schieblehre oder in der MRT die gleiche Tumorantwort wie durch die Segmentierung bestimmt wurde. Die Spezifität gibt an, wie häufig eine Tumorantwort, wie z.B. eine PD, richtig negativ ist, also zurecht nicht von der Methode angenommen wurde (siehe **Tabelle 7**).

6.1.1. MRT

Beim Vergleich von Segmentierung und MRT stimmten 23/32 (72 %) Tumorantworten überein (7 PD; 15 SD; 1 PR). Die MRT zeigte somit eine Sensitivität von 70 % für eine richtig positive PD, 71 % für eine richtig positive SD und 100 % für eine richtig positive PR. Die Spezifität für eine richtig negative PD betrug 77 %, für eine richtig negative SD 73 % und für eine richtig negative PR 97 %.

6.1.2. Schieblehre

Vergleicht man die Segmentierung mit der Schieblehre, so stimmten 19/32 (59 %) Tumorantworten überein (6 PD; 12 SD; 1 PR). Somit zeigte die Schieblehre eine Sensitivität von 60 % für eine richtig positive PD, 57 % für eine richtig positive SD und 100 % für eine richtig positive PR. Die Spezifität für eine richtig negative PD betrug 73 %, für eine richtig negative SD 64 % und für eine richtig negative PR 90 %.

Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität

		Tumor- antworten		Überein- stimmungen*		Sensitivität **	Spezifität ***
Segmentierung							
	PD	10	31%				
	SD	21	66%				
	PR	1	3%				
MRT				23	72%		
	PD	12	38%	7	22%	70%	77%
	SD	18	56%	15	47%	71%	73%
	PR	2	6%	1	3%	100%	97%
Schieblehre				19	59%		
	PD	12	38%	6	19%	60%	73%
	SD	16	50%	12	38%	57%	64%
	PR	4	13%	1	3%	100%	90%

selbe Evaluierung der Tumorantwort wie Segmentierung; *richtig positive Tumorantworten verglichen mit der Segmentierung; *richtig negative Tumorantworten verglichen mit der Segmentierung*

6.2. Vergleich der Tumorantworten

In der MRT wurden 4/32 (13 %) Tumorantworten positiver und 5/32 (16 %) Tumorantworten negativer eingeschätzt als sie laut Segmentierung waren. 3/10 (30 %) der PD wurden trotz dem Anfertigen einer MRT verpasst. Fünfmal (50 %) wurde in der MRT eine PD fälschlicherweise angenommen.

Mit der Schieblehre wurden 7/32 (22 %) Tumorantworten positiver und 6/32 (19 %) negativer eingeschätzt als sie laut Segmentierung waren. Die Schieblehren-Messung übersah in 4/10 (40 %) Fällen eine PD und nahm in 6/10 (60 %) Fällen fälschlicherweise eine PD an.

Auch die Sensitivität und die Spezifität für eine PD und eine SD sind mittels MRT gemessen höher als mittels Schieblehre. Die Spezifität für eine PR war mittels MRT doppelt so hoch wie mittels Schieblehre. Lediglich die Sensitivität für eine PR ist mit 100 % mit beiden Methoden gleich hoch. Die in der MRT bestimmten Tumorantworten stimmen in mehr Fällen (23/32, 72 %) mit den durch die Segmentierung ermittelten Tumorantworten überein, als die mit der Schieblehre bestimmten Tumorantworten (19/32, 59 %). Stimmt die Tumorantworten beider Methoden nicht mit der Segmentierung überein (MRT 9/32, Schieblehre 13/32), so wurden in der MRT und mittels Schieblehre jeweils fast gleich viele bessere Tumorantworten wie schlechtere Tumorantworten bestimmt (56 %, respektive 54 %). **Abbildung 14** stellt diese Ergebnisse graphisch dar.

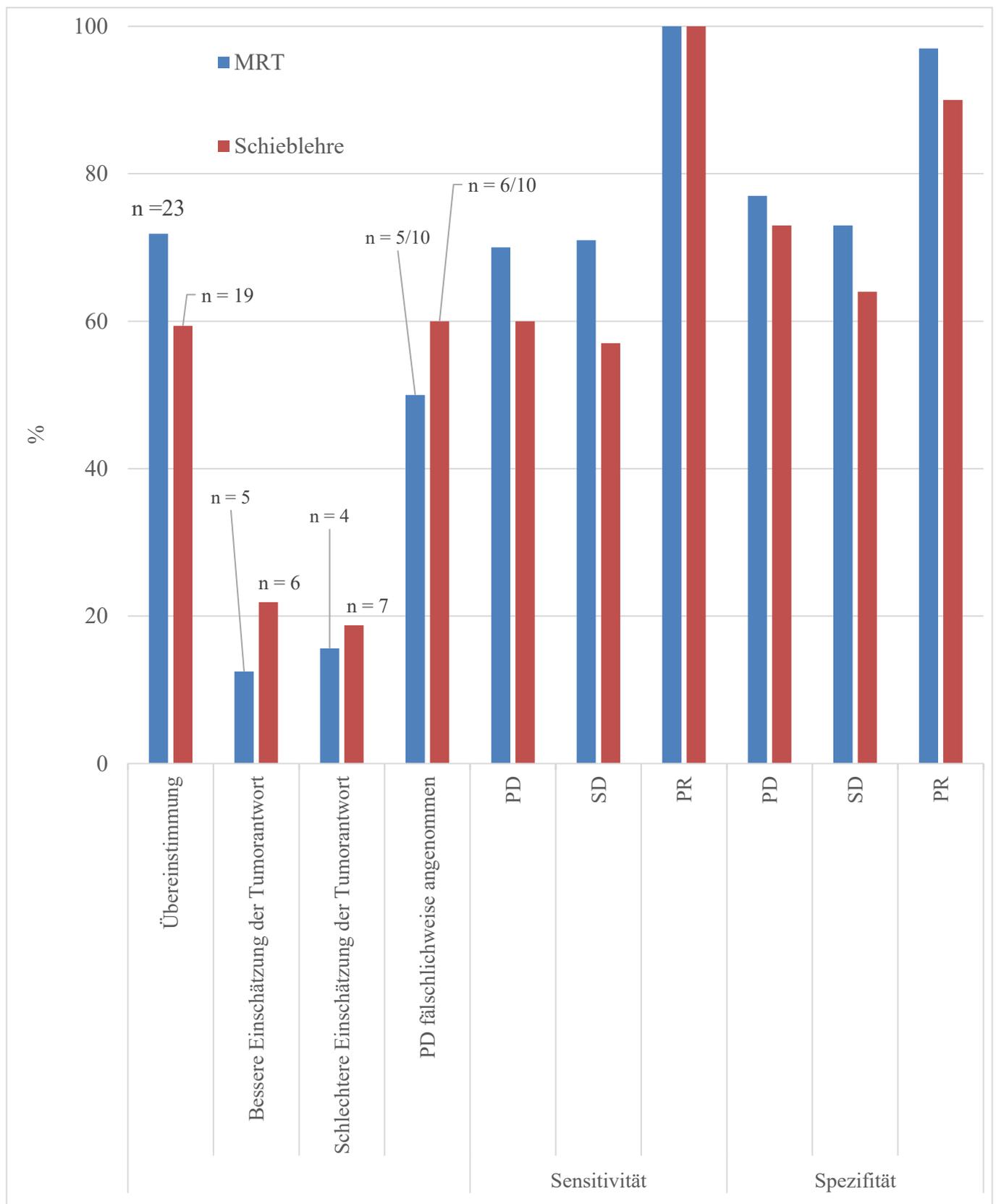


Abbildung 14: Sensitivität und Spezifität von MRT und Schieblehre. Vergleich der Tumorantworten von MRT und Schieblehre mit der Segmentierung (Goldstandard). "Sensitivität": Anteil der Übereinstimmungen an der Gesamtzahl der jeweiligen Tumorantworten durch Segmentierung; "Spezifität": Anteil der Übereinstimmungen an der Gesamtzahl der jeweiligen Tumorantworten durch MRT oder Schieblehre. X-Achse: Vergleich von den Tumorantworten, die mit der Schieblehre (rot) und der MRT (blau) ermittelt wurden mit die Segmentierung (Goldstandard). Y-Achse: Prozent der Gesamtzahl der Verlaufskontrollen ($n = 32$).

7. Nutzen der MRT zusätzlich zur Schieblehre

Beim Vergleich aller drei Messmethoden und unter Berücksichtigung des Kriteriums, ob das Anfertigen einer MRT zusätzlich zur Schieblehren-Messung nützlich ist, um die Tumorantwort richtig zu bestimmen, ergeben sich die folgenden Ergebnisse:

In 10/32 (31 %) Fällen ergab die Messung mit der Schieblehre eine andere Tumorantwort als in der MRT oder durch die Segmentierung. In diesen zehn Fällen war die MRT von Vorteil, um die Tumorantwort richtig einzuschätzen.

In 22/32 (69 %) Fällen war die Schieblehren-Messung für die Bestimmung der richtigen Tumorantwort ausreichend. In 13/22 (59 %) Fällen kamen alle drei Messmethoden zu demselben Ergebnis (3 PD, 9 SD, 1 PR). In 3/22 (14 %) Fällen ermittelten MRT und Schieblehre die gleiche Tumorantwort, aber abweichend von der Segmentierung. Hier lagen MRT und Schieblehre gleichermaßen falsch. In 6/22 (27 %) Fällen lag nur die MRT falsch. In **Abbildung 15** sind diese Ergebnisse in einem Tortendiagramm dargestellt.

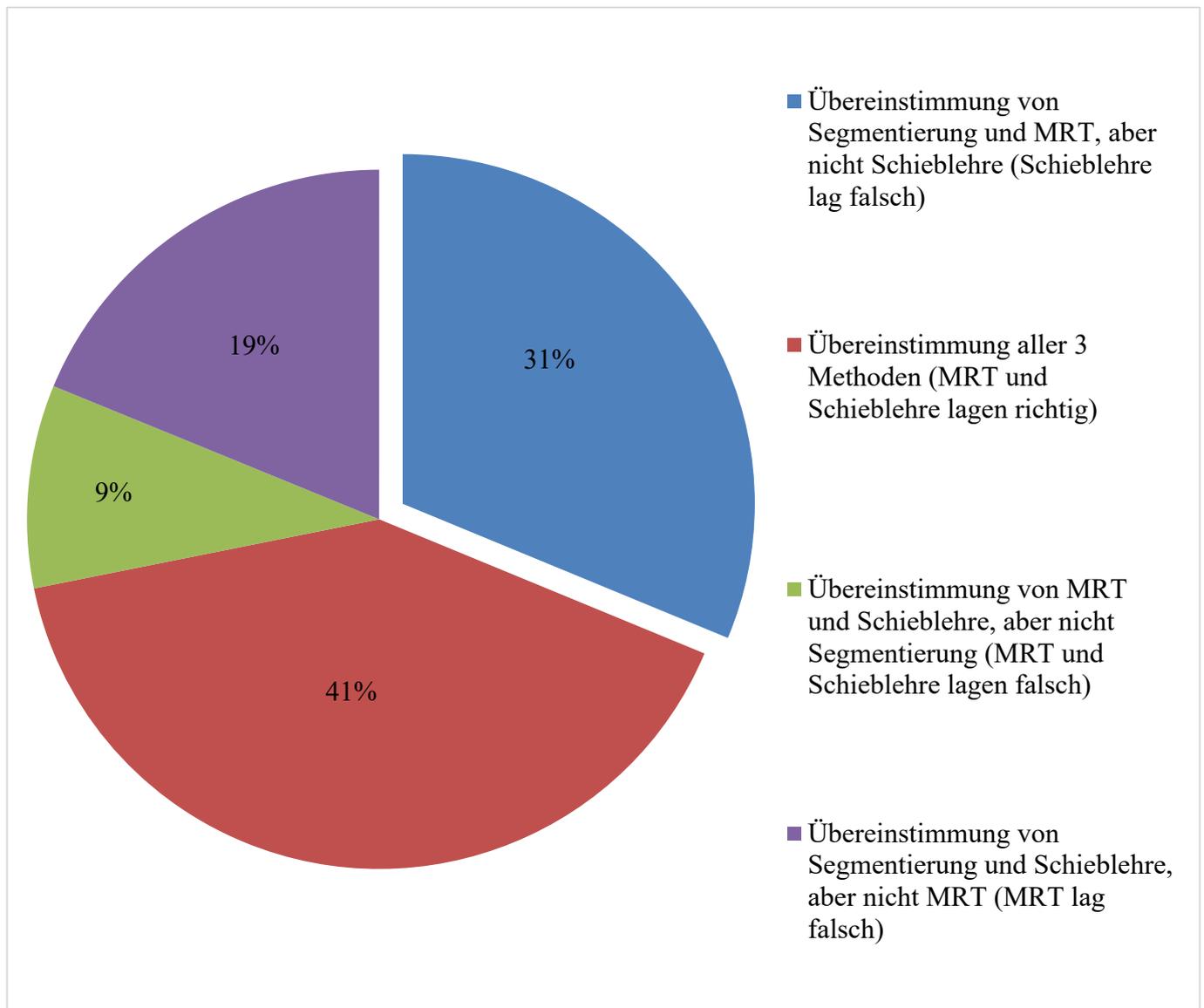


Abbildung 15: Nutzen der MRT zusätzlich zu der Messung mit der Schieblehre. In 31 % der Fälle war das Anfertigen einer MRT nützlich, um die Tumorantwort richtig zu bestimmen (blau: #2; 5; 6; 8; 10; 14; 15; 17; 18; 20). Bei 69 % hatte das Anfertigen einer MRT keinen zusätzlichen Nutzen (rot: #1; 3; 4; 9; 13; 16; 19; 23; 24; 26; 29; 31; 32, grün: #11; 21; 22, lila: #7; 12; 25; 27; 28; 30).

8. Der Einfluss der Tumormerkmale auf die Messung

Es wurde versucht, herauszufinden, ob es wahrscheinlicher ist, sich mit der Schieblehre zu vermessen, wenn der Tumor bestimmte Merkmale aufweist. Dafür wurde in der **Abbildung 16** das Ereignis „Merkmal ja, Übereinstimmung nein“ im Verhältnis zur Gesamtzahl des Merkmals betrachtet.

Wie in dieser Abbildung zu sehen ist, ist die peritumoröse Schwellung am häufigsten der Grund, mit der Schieblehre eine Fehlinterpretation über die Tumorantwort zu machen. Der Sitz auf einer knöchernen Struktur lag hinsichtlich der Fehlinterpretationen, die bei der Messung mit der Schieblehre gemacht wurden, mit der Muskelinfiltration gleichauf. Ausläufer waren nur in neunmal vorhanden, wenn mit der

Schieblehre Tumorantwort falsch bestimmt wurde. Ihr Vorhandensein stellte den geringsten Grund dar, die Tumorantwort mit der Schieblehre falsch einzuschätzen.

In der MRT dagegen spielt die peritumoröse Schwellung für die Bestimmung der Tumorantwort keine Rolle. Die Tumorantworten wurden in der MRT am häufigsten fehlinterpretiert, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur aufsaß. Am zweithäufigsten waren Ausläufer der Grund dafür, die Tumorantwort falsch einzuschätzen. Muskelinfiltration stellte den geringsten Grund dar, in der MRT die Tumorantwort falsch zu bestimmen.

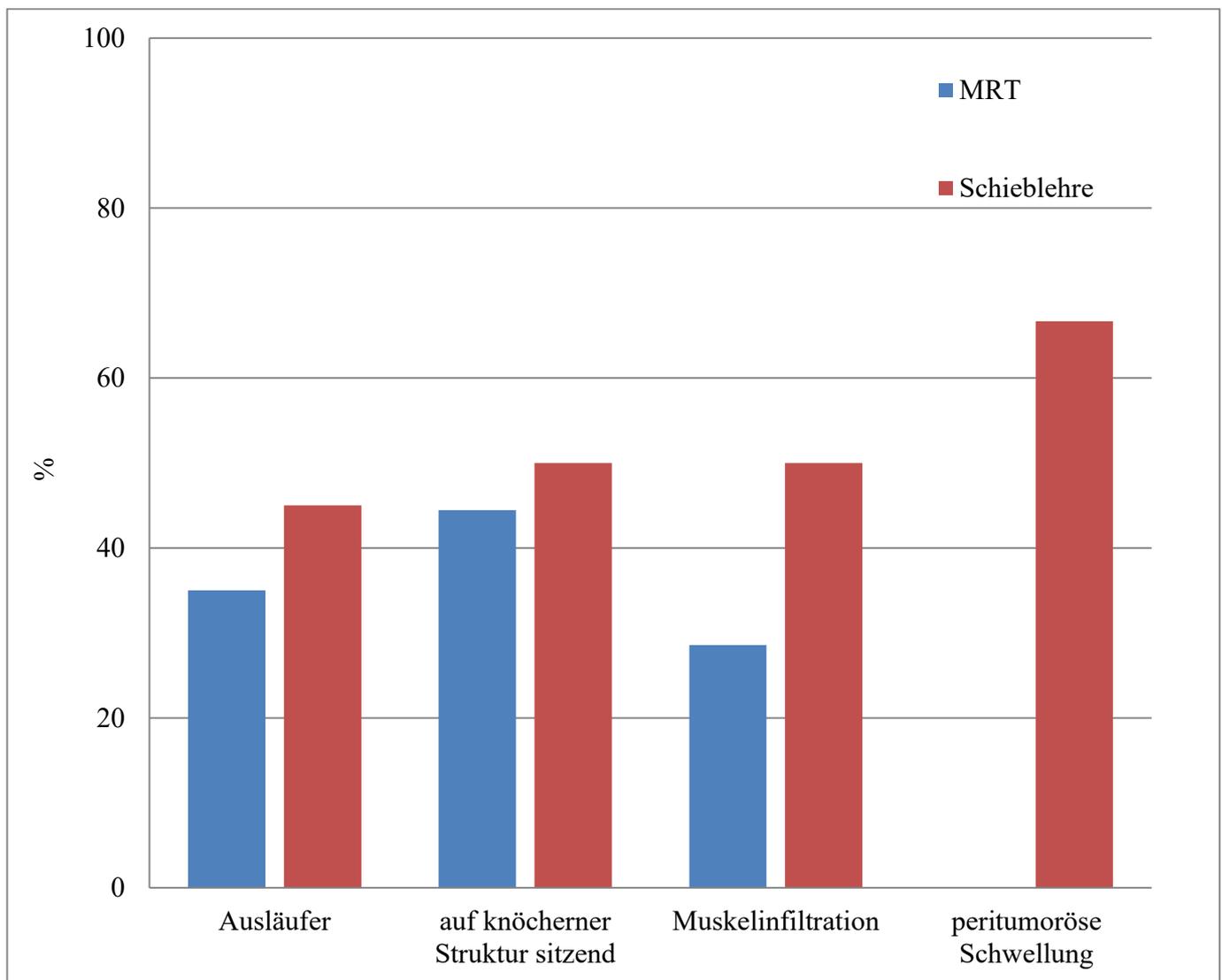


Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit, eine falsche Aussage über die Tumorantwort zu treffen, wenn ein Merkmal vorliegt. 20-mal traten Ausläufer auf, davon wurde siebenmal (35 %) in der MRT und in neunmal (45 %) mit der Schieblehre die Tumorantwort falsch bestimmt. 18-mal saß der Tumor auf einer knöchernen Struktur. Davon wurde achtmal (44 %) in der MRT und neunmal (50 %) mit der Schieblehre die Tumorantwort falsch eingeschätzt. Eine Muskelinfiltration lag in 14 Fällen vor. Davon wurde viermal (29 %) in der MRT und siebenmal (50 %) mit der Schieblehre die Tumorantwort falsch bestimmt. Die peritumoröse Schwellung des angrenzenden Gewebes trat dreimal auf. Davon wurde die Tumorantwort zweimal (67 %) mit der Schieblehre fehlinterpretiert. In der MRT kein Mal. X-Achse: Tumormerkmale. Y-Achse: Prozentualer Anteil der Fehlinterpretationen der MRT-Messungen (blau) und der Schieblehren-Messungen (rot) an der Gesamtanzahl des jeweiligen Merkmals.

8.1. Ausläufer

In fast zwei Drittel der Follow Up-Untersuchungen (20/32-mal) zogen Ausläufer in das umliegende Gewebe. Davon wurden mit der Schieblehre neun Tumorantworten falsch eingeschätzt. In der MRT wurden die Tumorantworten siebenmal falsch interpretiert. Insgesamt lagen mit beiden Methoden mehr Übereinstimmungen mit der Segmentierung vor, wenn keine Ausläufer vorhanden waren, als wenn der Tumor Ausläufer hatte. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Eignung der beiden Methoden zur Evaluierung der Tumorantwort festgestellt werden (siehe **Abbildung 17**).

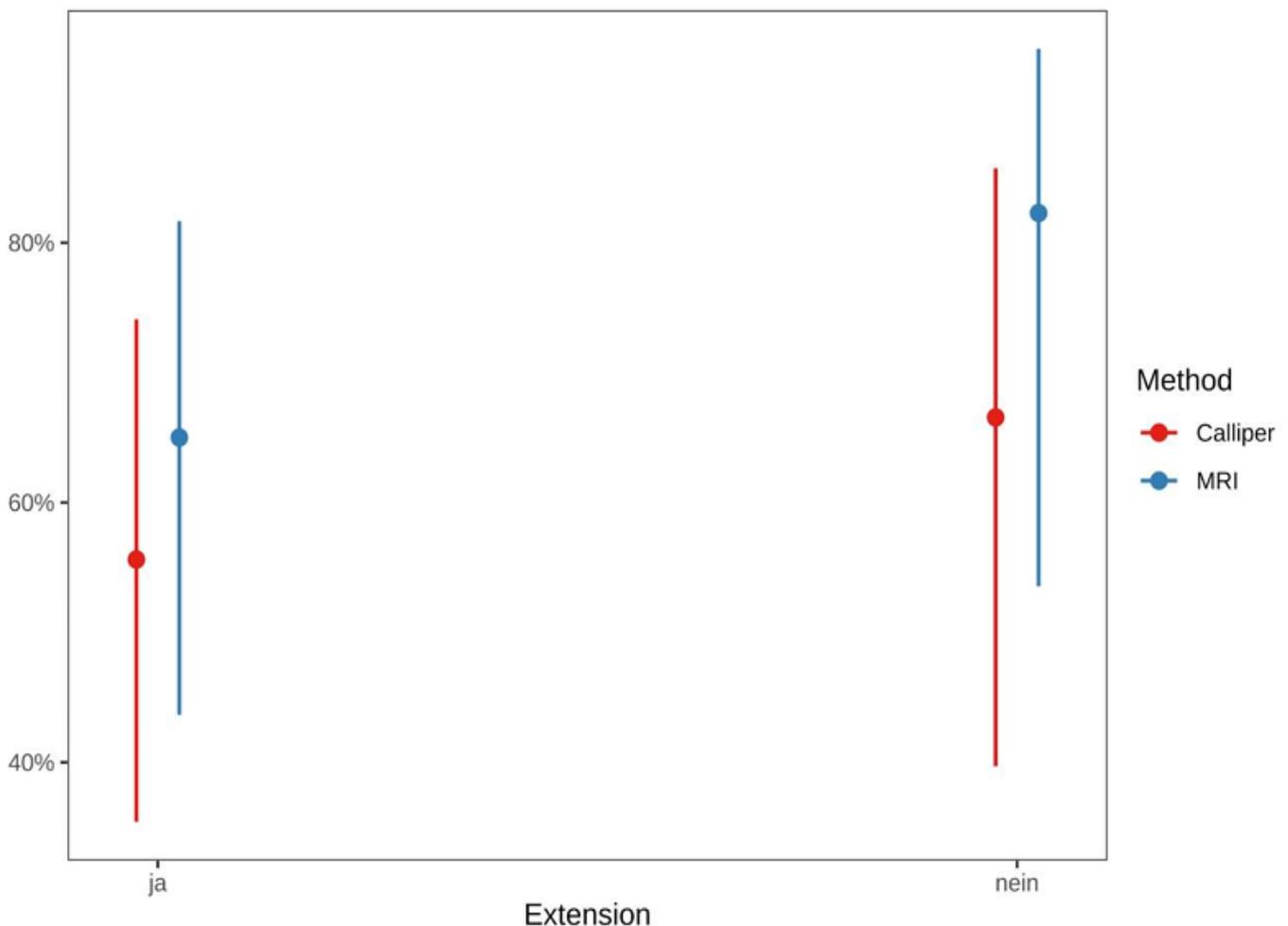


Abbildung 17: Wahrscheinlichkeit für die Bestimmung der richtigen Tumorantwort in Abhängigkeit von dem Vorhandensein von Ausläufern. Es macht für die Wahrscheinlichkeit die Tumorantwort richtig zu bestimmen keinen signifikanten Unterschied, ob die Tumorantwort durch die Schieblehre (rot) oder in der MRT (blau) bestimmt wird, wenn Ausläufer vorhanden sind. Außerdem macht es innerhalb derselben Messmethode keinen signifikanten Unterschied, ob der Tumor das untersuchte Merkmal zeigt oder nicht. Kenward-Roger-Methode. Konfidenzintervall: 95 %. Punkt: Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung oder der nicht Übereinstimmung. Linie: obere bzw. untere Grenze der akzeptierten Variation (upper and lower control limit). X-Achse: Ausläufer (Extensions) sind vorhanden (links); Ausläufer sind nicht vorhanden (rechts). Y-Achse: Prozent der Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung mit der Segmentierung (Match). Grafik: Yury Zablowski.

In vier Fällen wurde die Tumorgröße mit der Schieblehre unterschätzt und somit die Tumorantwort besser interpretiert als sie in Wirklichkeit war (C4t1, C16t1 und C16 t2, C18t2). Dabei wurde sogar zweimal eine PD verkannt (C4t1 und C18t2) (vergleiche **Tabelle 7**, **Anhang 3** und **Bild 7**).

Bei C4t1 zogen die Ausläufer nach lateral, was, hinsichtlich der Lage auf der Wirbelsäule, für eine Fehlmessung in der Breite sprechen würde. Dennoch lag der größte Messunterschied in der Länge. Wahrscheinlich wurde der Tumor bei der manuellen Vermessung der Follow Up-Untersuchung in der Länge komprimiert, sodass geringere Werte angenommen wurden. Auch wurde die Tiefe des Tumors unterschätzt, da bei dieser Katze eine großflächige Muskelfiltration vorlag. Aufgrund der manuellen Kompression, der lateralen Ausläufer und der Muskelbeteiligung konnte die Schieblehre hier ohne die Hilfe der MRT nicht zu einer zufriedenstellenden Bestimmung der Tumorantwort gelangen.

Bei C16 wurden in beiden Follow Up-Untersuchungen ebenfalls die Tiefe durch die Schieblehre geringer gemessen. Dies lässt annehmen, dass bei dieser Katze nicht die Ausläufer, sondern die Muskelfiltration Grund für die Fehleinschätzung der Tumorantwort war.

In der 2. Follow Up-Untersuchung von C18 fielen in der MRT deutliche Ausläufer nach dorsal und ventral auf. Diese spiegeln sich auch in den Messunterschieden des längsten Durchmessers von Schieblehre und MRT wider. Hier wurde die Breite des Tumors durch die Schieblehre deutlich unterschätzt. Bei diesem Tumor hatten die Ausläufer Auswirkungen auf die Bestimmung der Tumorantwort.

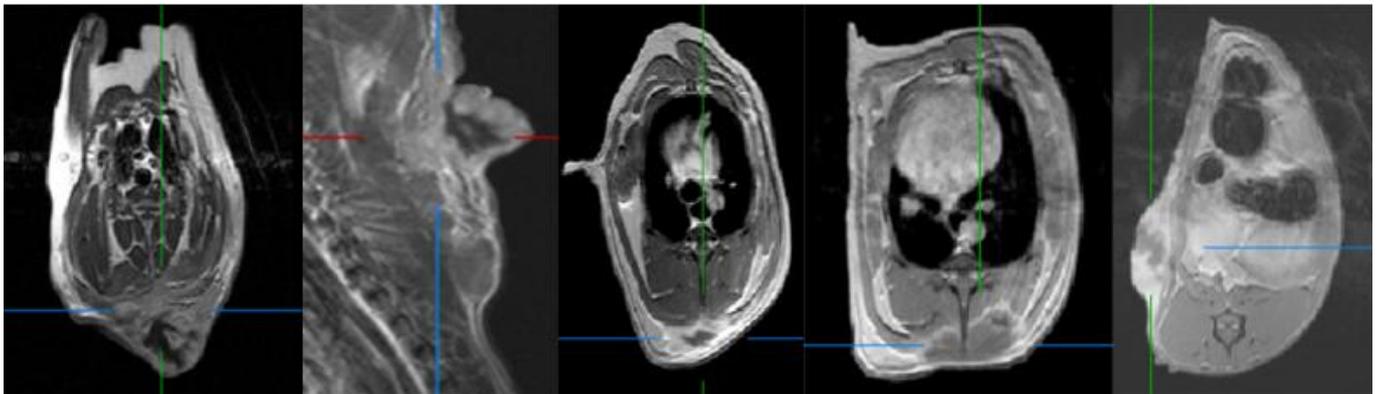


Bild 7: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre besser eingeschätzt wurde, wenn Ausläufer vorhanden waren. Mit der Schieblehre wurden die Tumorantworten falsch bestimmt. In der MRT dagegen wurden die Tumorantworten richtig bestimmt. Katze 4. Tumor interskapulär. Erste Follow Up-Untersuchung. C4t1: Segmentierung PD, MRT PD, Schieblehre SD. Katze 16. Tumor interskapulär. Erste und zweite Follow Up-Untersuchung. C16t1: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PR. C16t2: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PR. Katze 18. Tumor an der Brustwand. Zweite Follow Up-Untersuchung. C18t2: Segmentierung PD, MRT PD, Schieblehre SD Von links nach rechts: C4t1 axial, C4t1 sagittal, C16t1, C16t2, C18t2 axial, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

In fünf Fällen, in denen Ausläufer vorhanden waren, wurde die Tumorantwort von der Schieblehre, trotz kleinerer Volumenwerte, schlechter eingeschätzt. So wurde eine PD angenommen, während die

Segmentierung eine SD ergab (C10t1, C14t1 und C14t2, C18t1, C20t1).

Bei C10t1 verliefen die Ausläufer rechts und links der Wirbelsäule nach ventral. Dementsprechend wurden die größten Messunterschiede in der Breite erwartet. Die Messergebnisse zeigten jedoch, dass die größten absoluten Messunterschiede in der Länge vorlagen. Der größte relative Unterschied wurde in der Tiefe gemessen. Sowohl in der Länge als auch in der Tiefe wurden die Durchmesser von der Schieblehre in der Baseline-Messung besonders klein eingeschätzt, was dazu führte, dass in der Follow Up-Untersuchung eine PD gemessen wurde. Vor allem, weil sich der Tumor ab der zweiten Untersuchung als solider darstellt. Anzunehmen ist, dass der Tumor in der Baseline-Messung von der Schieblehre aufgrund des flüssigkeitsgefüllten Innenraums in zwei Dimensionen komprimiert wurde. Somit wurde zu Beginn der Therapie von einem kleineren Tumolvolumen ausgegangen. Mittels MRT und Segmentierung wurde eine SD bestimmt, während mit der Schieblehre von einer deutlichen PD ausgegangen wurde (vergleiche **Tabelle 7, Anhang 3 und Bild 8**).

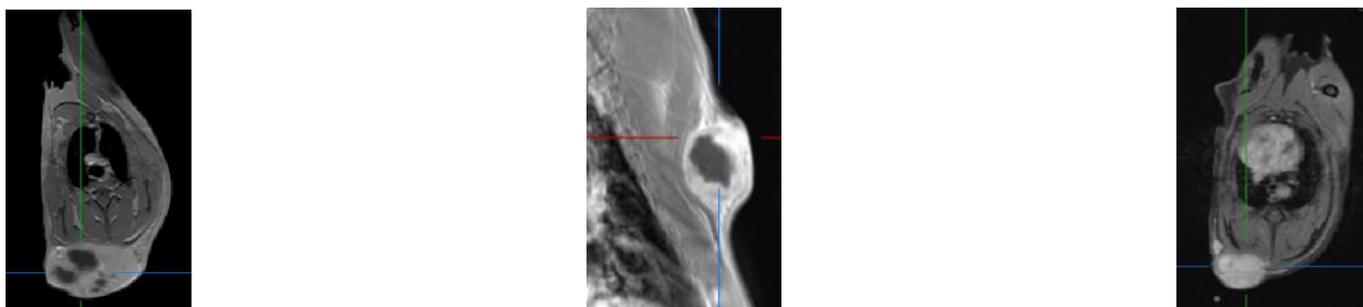


Bild 8: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn Ausläufer vorhanden waren. Mit der Schieblehre wurde die Tumorantwort falsch bestimmt. In der MRT dagegen wurde die Tumorantwort richtig bestimmt. Katze 10. Tumor interskapulär. Baseline- und erste Follow Up-Untersuchung. C10t1: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PD. Von links nach rechts: C10t0 axial, C10t0 sagittal und C10t1 axial, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

Der Tumor bei C14 zeigte Ausläufer nach kranial und kaudal. Die Messunterschiede zwischen Schieblehre und MRT wurden jedoch nicht in der Länge gefunden, sondern in der Breite (absolut) und in der Tiefe (relativ). Eine mögliche Erklärung ist, dass sich der Tumor auch in die Breite ausdehnte. Dies konnte durch die Schieblehre erfasst werden, während die Ausläufer nach kranial und kaudal manuell nicht erfasst werden konnten. Die MRT dagegen sah die Tumorprogression eher in der Tiefe. Die Unterschiede in der Volumenveränderung, verglichen mit der Segmentierung, lagen also bei der Schieblehre eher an der Verbreiterung des Tumors, in der MRT eher an der Muskelinfiltration. (vergleiche **Tabelle 7, Anhang 3 und Bild 9**).

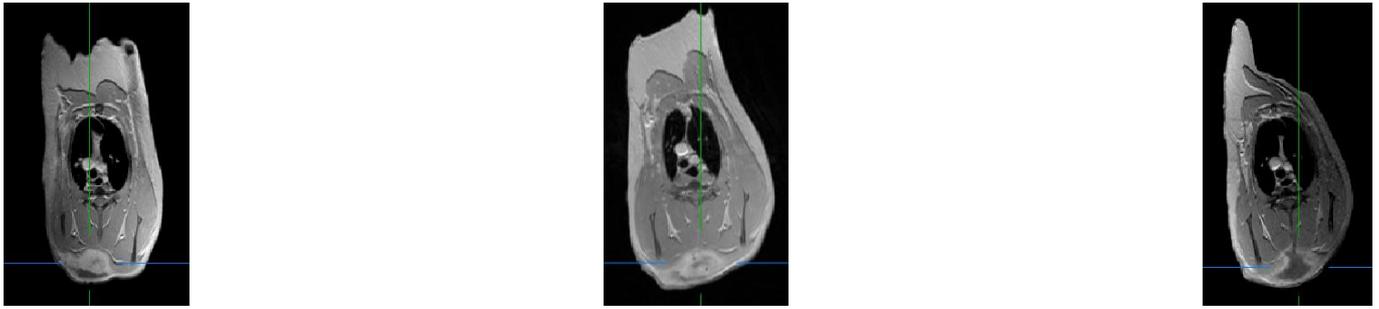


Bild 9: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn Ausläufer vorhanden waren. Mit der Schieblehre und der MRT wurden die Tumorantworten falsch bestimmt. Katze 14. Tumor interskapulär. Baseline-, erste und zweite Follow Up-Untersuchung. C14t1: Segmentierung SD, MRT PD, Schieblehre PD. Von links nach rechts: C14t0, C14t1 und C14t2 axial, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

Interessanterweise wurde bei C18 mit der Schieblehre zuerst eine PD und in der zweiten Follow Up-Untersuchung eine SD angenommen, während sowohl MRT und Segmentierung die Tumorantwort genau umgekehrt eingeschätzt haben.

Die einzelnen Messwerte ergeben, dass mit der Schieblehre in der ersten Follow Up-Untersuchung ein deutlicher Durchmesserzuwachs in der Tiefe gemessen wurde, welcher eine PD annehmen ließ. Möglicherweise war der Tumor besser greifbar. In der MRT dagegen wurde in der ersten Follow Up-Untersuchung eine geringere Tiefe gemessen als in der Baseline-Untersuchung. In der zweiten Follow Up-Untersuchung waren in der MRT die größer werdenden Ausläufer ausschlaggebend dafür, dass von einer PD ausgegangen wurde. Diese jedoch wurden von der Schieblehre nicht erfasst. In beiden Fällen stimmten die Bestimmungen der Tumorantworten der MRT mit denen der Segmentierung überein (vergleiche **Tabelle 7, Anhang 3** und **Bild 10**).

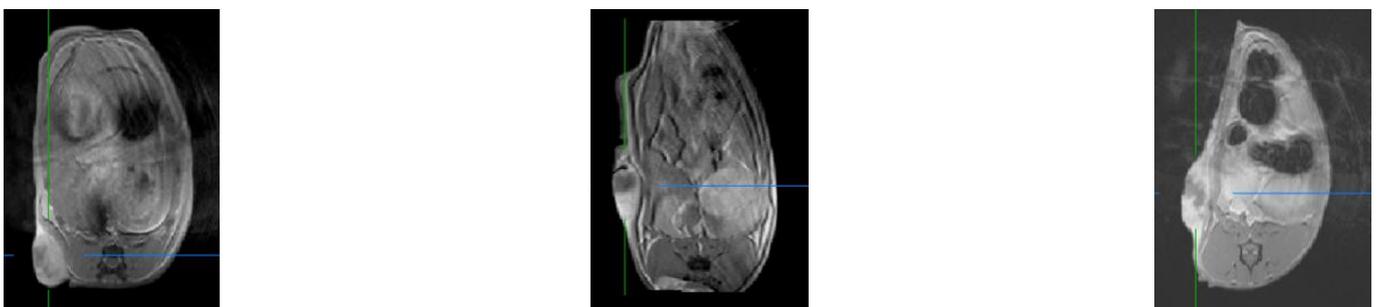


Bild 10: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn Ausläufer vorhanden waren. Mit der Schieblehre wurden die Tumorantworten falsch bestimmt. In der MRT dagegen wurden die Tumorantworten richtig bestimmt. Katze 18. Tumor an der Brustwand. Baseline-, erste und zweite Follow Up-Untersuchung. C18t1: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PD. C18t2: Segmentierung PD, MRT PD, Schieblehre SD. Von links nach rechts: C18t0, C18t1 und C18t2 axial, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

Obwohl bei C20t1 und C20t2 die größten absoluten Unterschiede bei der Messung der Breite gemacht

wurden, war für die Einschätzung der Tumorantwort mit der Schieblehre die Durchmesserzunahme in der Tiefe ausschlaggebend. Die Volumenunterschiede sind zwar auf das Vorhandensein von Ausläufern zurückzuführen, jedoch war Höhenzunahme des Tumors für die Einschätzung der Tumorantwort mit der Schieblehre relevant. Bei dieser Katze wurde die Tumorantwort sowohl mit der Schieblehre als auch in der MRT fehlinterpretiert (vergleiche Tabelle 7, Anhang 3 und Bild 11).

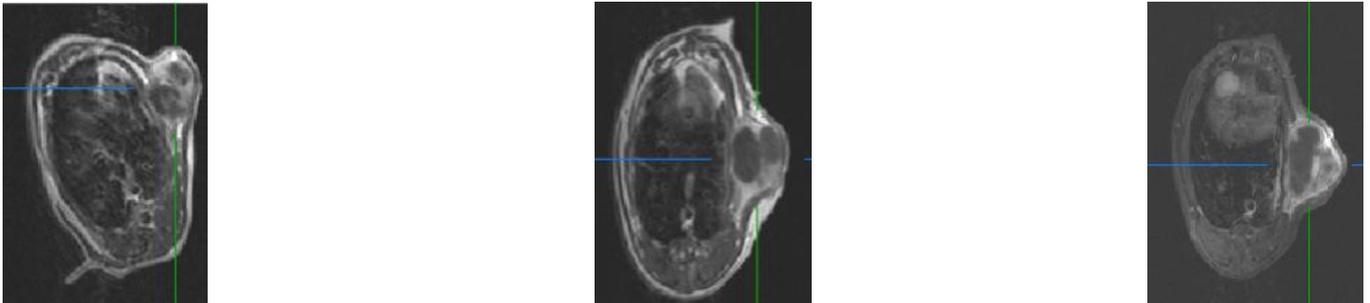


Bild 11: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn Ausläufer vorhanden waren. Mit der Schieblehre und der MRT wurden die Tumorantworten falsch bestimmt. Katze 20. Tumor an der Brustwand. Baseline-, erste und zweite Follow Up-Untersuchung. C20t1: Segmentierung SD, MRT PD, Schieblehre PD. C20t2: Segmentierung SD, MRT PD, Schieblehre PD. Von links nach rechts: C20t0, C20t1 und C20t2 axial, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

8.2. Sitz auf einer knöchernen Struktur

Bei 18 Follow Up-Untersuchungen befand sich der Tumor auf einer knöchernen Struktur (z. B. auf den Rippen oder der Wirbelsäule).

In der Hälfte dieser Fälle (9/18) wurde die Tumorantwort mit der Schieblehre falsch eingeschätzt. In der MRT wurden die Tumorantworten 8/18-mal falsch eingeschätzt. Insgesamt wurden mit beiden Methoden mindestens halb so viele (Schieblehre) oder mehr (MRT) Tumorantworten richtig eingeschätzt, wenn der Tumor nicht auf einer knöchernen Struktur aufsaß. Keine der beiden Methoden erwies sich als geeigneter, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur saß. Jedoch waren die Messungen in der MRT signifikant genauer, wenn der Tumor nicht auf einer knöchernen Struktur aufsaß (siehe **Abbildung 18**).

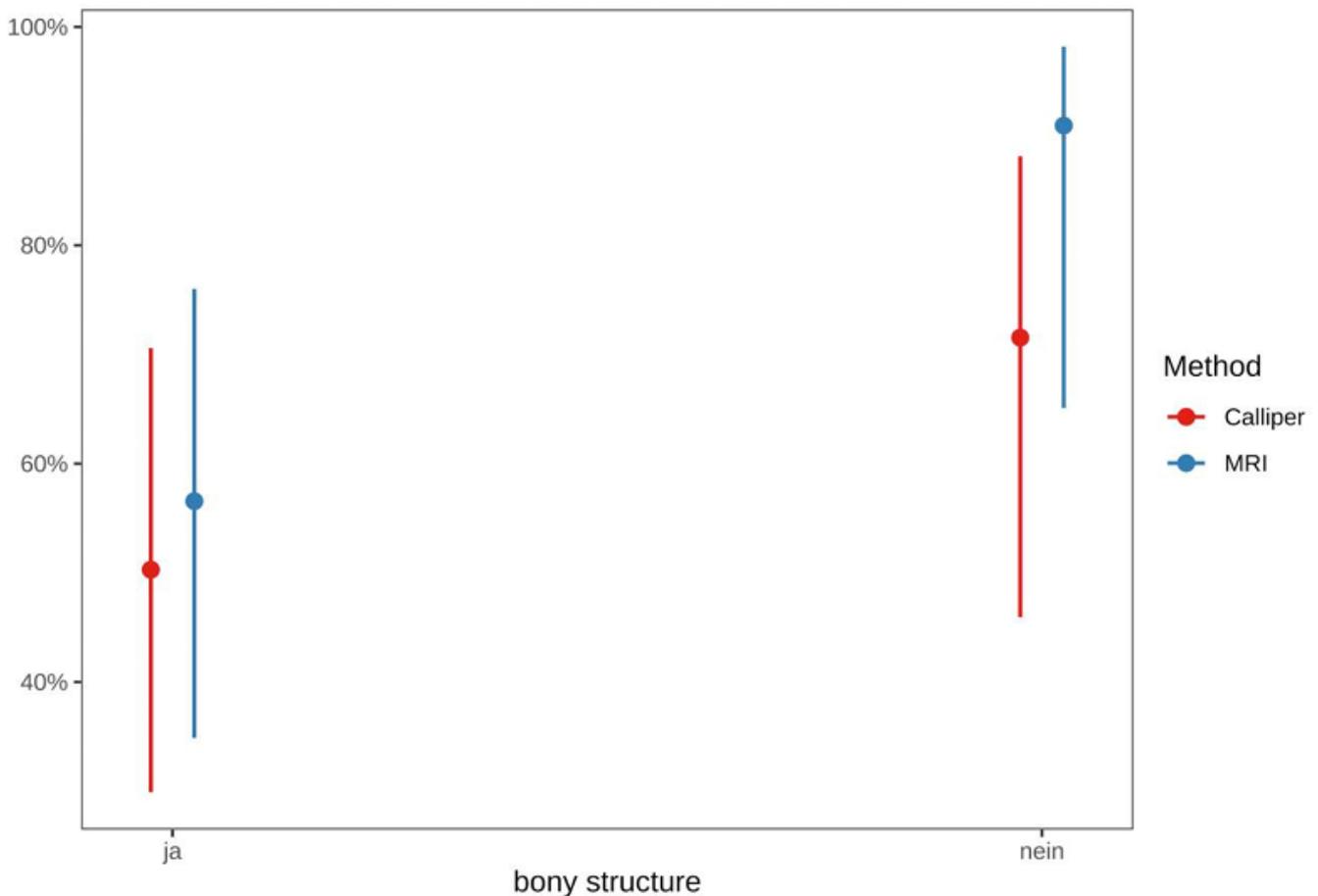


Abbildung 18: Wahrscheinlichkeit für die Bestimmung der richtigen Tumorantwort in Abhängigkeit von dem Sitz auf einer knöchernen Struktur. Es macht für die Wahrscheinlichkeit die Tumorantwort richtig zu bestimmen keinen Unterschied, ob die Tumorantwort durch die Schieblehre (rot) oder in der MRT (blau) bestimmt wird, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur sitzt. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung mit der Segmentierung in der MRT signifikant höher, wenn der Tumor nicht auf einer knöchernen Struktur aufsitzt. Während es für die Messung mit der Schieblehre keinen signifikanten Unterschied macht. Kenward-Roger-Methode. Konfidenzintervall: 95 %. Punkt: Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung oder der nicht Übereinstimmung. Linie: obere bzw. untere Grenze der akzeptierten Variation (upper and lower control limit). X-Achse: Tumor sitzt auf einer knöchernen Struktur (Bony structure) (links); Tumor sitzt nicht auf einer knöchernen Struktur (rechts). Y-Achse: Prozent der Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung mit der Segmentierung (Match). Grafik: Yury Zablawski.

Viermal wurde die Tumorgröße mit der Schieblehre unterschätzt (C4t1, C9t1, C16t1 und C16t2) und somit eine bessere Tumorantwort bestimmt, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur saß. Zweimal davon wurde sogar eine PD verpasst (C16t1 und C16t2). Alle vier Tumoren saßen auf der Wirbelsäule und wiesen zusätzlich zu der Lokalisation auch eine Muskelinfiltration auf.

Außerdem war bei C16 auch eine peritumoröse Schwellung vorhanden. In allen vier Fällen stimmte die Tumorantwort, welche in der MRT bestimmt wurde mit jener der Segmentierung überein (vergleiche **Tabelle 7, Anhang 3** und **Bild 12**).

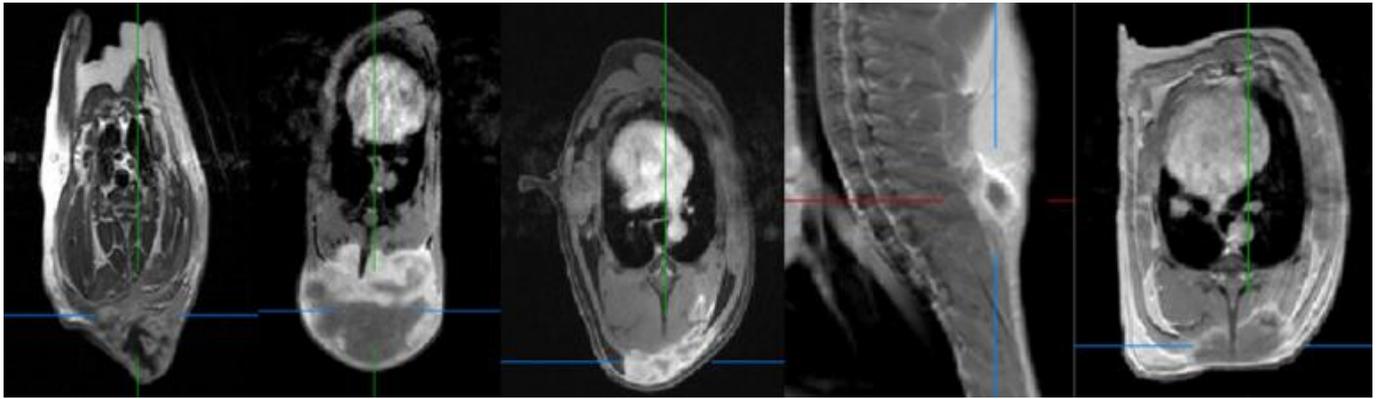


Bild 12: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre besser eingeschätzt wurde, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur saß. Mit der Schieblehre wurden die Tumorantworten falsch bestimmt. In der MRT dagegen wurden die Tumorantworten richtig bestimmt. Katzen 4 und 9. Tumoren jeweils interskapulär. Erste Follow Up-Untersuchung. C4t1: Segmentierung PD, MRT PD, Schieblehre SD. C9t1: Segmentierung PD, MRT PD, Schieblehre SD. Katze 16. Tumor interskapulär. Erste und Zweite Follow Up-Untersuchung. C16t1: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PR. C16t2: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PR. Von links nach rechts: C4t1, C9t1, C16t1 axial, C16t1 sagittal, C16t2 axial, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

Fünffmal wurde die Tumorgöße mit der Schieblehre überschätzt (C10t1, C14t1 und C14t2, C20t1 und C20t2) und somit die Tumorantwort schlechter eingeschätzt, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur saß. Dabei wurde bei der Messung mit der Schieblehre stets eine PD angenommen. Auch die MRT-Messung konnte nur in zwei Fällen (C10t1 und C14t1) die richtige Tumorantwort angeben.

Bei C10 und C14 lag der Tumor jeweils auf der Wirbelsäule. Auffällig ist bei C10, dass, während sich das Tumolvolumen sowohl in der MRT als auch in der Segmentierung stetig verkleinerte, mit der Schieblehre zum Zeitpunkt der ersten Follow Up-Untersuchung das Tumolvolumen deutlich größer eingeschätzt wurde. Dies könnte wiederum daran gelegen haben, dass sich lateral ein Ausläufer in Form eines Satelliten gebildet hatte, welcher den Tumor in der Schieblehren-Messung größer erschienen ließ, während er, in der MRT betrachtet, kleiner wurde (vergleiche **Tabelle 7**, **Anhang 3** und **Bild 13**).

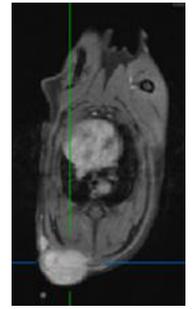
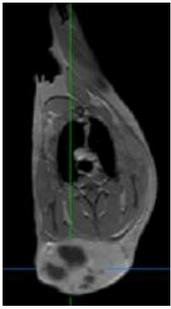


Bild 13: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur saß. Mit der Schieblehre wurde die Tumorantwort falsch bestimmt. In der MRT dagegen wurde die Tumorantwort richtig bestimmt. Tumor interskapulär. Erste Follow Up-Untersuchung. C10t1: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PD. Von links nach rechts: C10t0 und C10t1 axial, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

Bei C14 wurde durch die Schieblehre anfangs ein sehr kleines Tumolvolumen abgeschätzt, während die Segmentierung bereits von Anfang an ein höheres Tumolvolumen ergab. Da der Tumor stetig größer und somit wahrscheinlich auch manuell greifbarer geworden ist, wurde mittels Schieblehre ab der ersten Follow Up-Untersuchung eine PD gemessen. Die MRT hat zwar bei der ersten Follow Up-Untersuchung die richtige Tumorantwort bestimmt, in der zweiten Follow Up-Untersuchung lagen dann aber sowohl Schieblehre als auch MRT falsch. Wahrscheinlich wurde von der MRT eine PD angenommen, weil es unter Therapie zu einer Muskelfiltration kam. Diese trug zwar in der Segmentierung nur geringfügig zum Tumolvolumen bei, vergrößerte jedoch den Durchmesser in der Tiefe in der MRT deutlich. Somit hatte die Muskelfiltration eine größere Auswirkung auf das in der MRT abgeschätzte Tumolvolumen (vergleiche **Tabelle 7, Anhang 3 und Bild 14**).

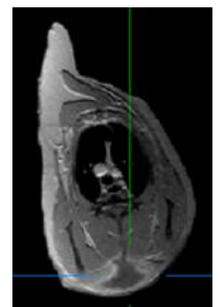
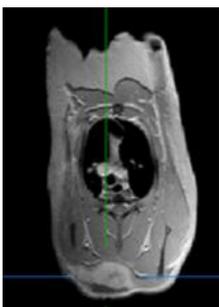


Bild 14: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur saß. Mit der Schieblehre wurden die Tumorantworten falsch bestimmt. In der MRT wurden dagegen die Tumorantworten erst richtig, dann falsch bestimmt. Katze 14. Tumor interskapulär. Erste und zweite Follow Up-Untersuchung. C14t1: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PD. C14t2: Segmentierung SD, MRT PD, Schieblehre PD. Von links nach rechts: C14t0, C14t1 und C14t2 axial, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

Bei C20 befand sich der Tumor auf den Rippen. Er wurde mit der Schieblehre als auch in der MRT als progressiv eingeschätzt, obwohl die Segmentierung eine SD ergab. Das Ausgangsvolumen des Tumors wurde sowohl von der Schieblehre als auch in der MRT klein eingeschätzt. Möglicherweise ist dies damit

zu erklären, dass er zu dem Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung großflächig mit dem Untergrund verbacken war. Infolgedessen könnte das Wachstum des Tumors zu den Follow Up-Untersuchungen überschätzt worden sein. Dagegen ergab die Segmentierung von Anfang an ein recht großes Tumolvolumen, welches sich im Laufe der Therapie kaum veränderte (vergleiche **Tabelle 7**, **Anhang 3** und **Bild 15**).

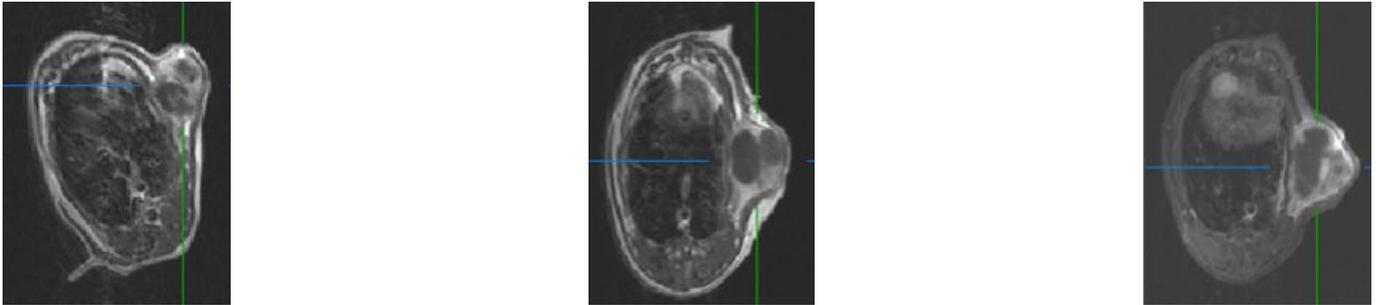


Bild 15: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur saß. Mit der Schieblehre und der MRT wurden die Tumorantworten falsch bestimmt. Katze 20. Tumor an der Brustwand. Erste und zweite Follow Up-Untersuchung. C20t1: Segmentierung SD, MRT PD, Schieblehre PD. C20t2: Segmentierung SD, MRT PD, Schieblehre PD. Von links nach rechts: C20t0, C20t1 und C20t2 axial, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

8.3. Muskelinfiltration

Eine Muskelinfiltration zeigte sich in 14 Follow Up-Untersuchungen. Jede zweite Tumorantwort (7/14) wurde mit der Schieblehre falsch eingeschätzt. In der MRT wurden 4/14 Tumorantworten falsch. Insgesamt wurden mit beiden Methoden mindestens halb so viele (Schieblehre) oder mehr (MRT) Tumorantworten richtig eingeschätzt, wenn der Tumor kein infiltratives Wachstum zeigte. Jedoch konnte nicht festgestellt werden, dass sich eine der beiden Methoden besser zur Evaluierung der Tumorantwort eignet, wenn der Tumor eine Muskelinfiltration aufweist (siehe **Abbildung 19**).

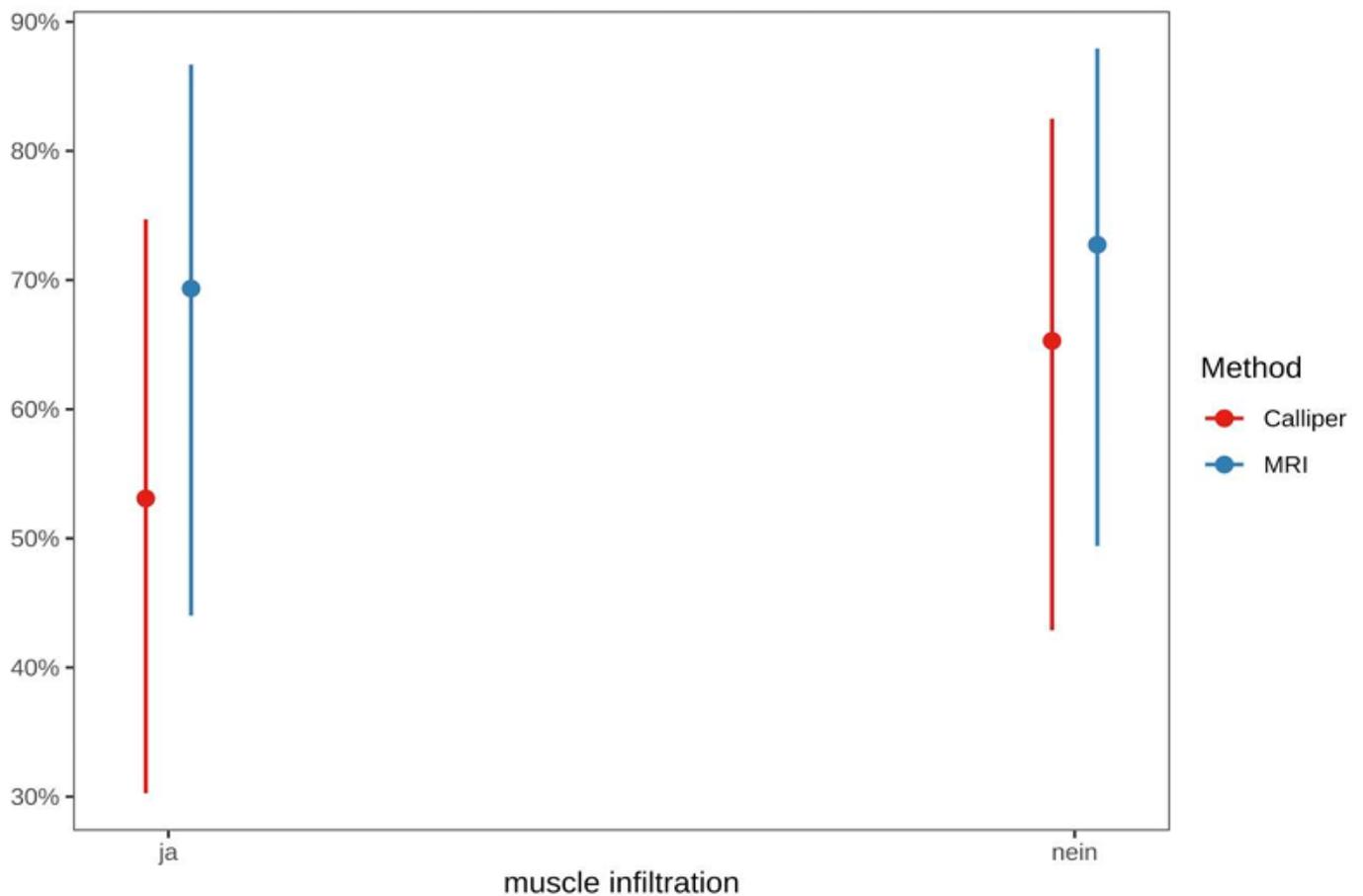


Abbildung 19: Wahrscheinlichkeit für die Bestimmung der richtigen Tumorantwort in Abhängigkeit von dem Vorhandensein einer Muskelinfiltration. Es macht für die Wahrscheinlichkeit die Tumorantwort richtig zu bestimmen keinen signifikanten Unterschied, ob die Tumorantwort durch die Schieblehre (rot) oder in der MRT (blau) bestimmt wird, wenn eine Muskelinfiltration vorliegt. Außerdem macht es innerhalb derselben Messmethode keinen signifikanten Unterschied, ob der Tumor das untersuchte Merkmal zeigt oder nicht. Kenward-Roger-Methode. Konfidenzintervall: 95 %. Punkt: Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung oder der nicht Übereinstimmung. Linie: obere bzw. untere Grenze der akzeptierten Variation (upper and lower control limit). X-Achse: Eine Muskelinfiltration (muscle infiltration) liegt vor (links); eine Muskelinfiltration liegt nicht vor (rechts). Y-Achse: Prozent der Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung mit der Segmentierung (Match). Grafik: Yury Zablowski.

Mit der Schieblehre wurde die Tumorgröße fünf Mal kleiner als in der Segmentierung eingeschätzt, wenn der Tumor in die Tiefe infiltrierte. Dies führte zu einer Fehleinschätzung der Tumorantwort in allen fünf Fällen (C4t1, C9t1, C16t1 und t2, C19t2). Bei C4 und C9 wurde sogar eine PD verpasst.

Zwar wurde die Tumorgröße bei C4t1 mit der Schieblehre in der Tiefe unterschätzt, jedoch hatte die Verkleinerung der Längenmessung den größten Einfluss auf die Einschätzung der Tumorantwort.

Bei C9t1 wurde mit der Schieblehren-Messung verpasst, dass sich der Tumor aufgrund der Muskelinfiltration in der Tiefe progressiv zeigte. Stattdessen wurde eine Verringerung der Tiefe in der Follow Up-Untersuchung gemessen, was zur Einschätzung einer SD führte (vergleiche **Tabelle 7, Anhang 3** und **Bild 16**).

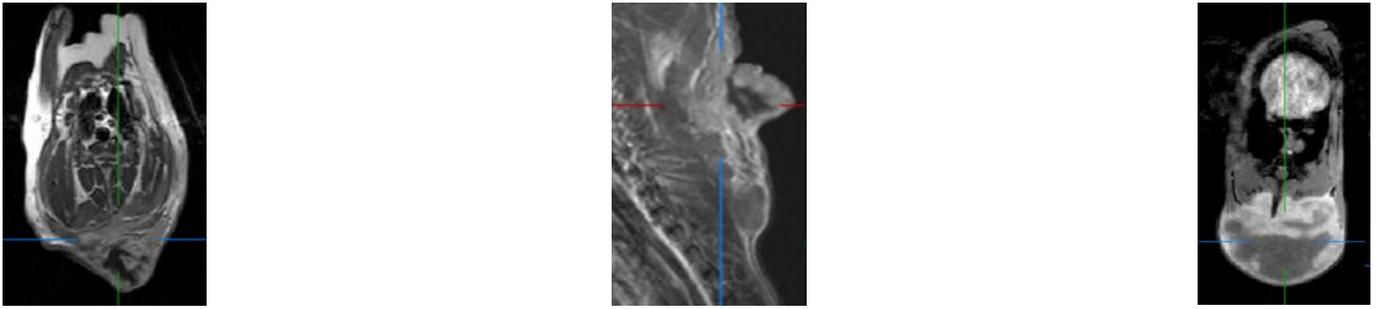


Bild 16: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre besser eingeschätzt wurde, wenn eine Muskelinfiltration vorlag. Mit der Schieblehre wurden die Tumorantworten falsch bestimmt. In der MRT dagegen wurden die Tumorantworten richtig bestimmt. Katze 4. Tumor interskapulär. Erste Follow Up-Untersuchung. C4t1: Segmentierung PD, MRT PD, Schieblehre SD. Katze 9. Tumor interskapulär. Erste Follow Up-Untersuchung. C9t1: Segmentierung PD, MRT PD, Schieblehre SD. Von links nach rechts: C4t1 axial, C4t1 sagittal, C9t1 axial, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

Bei C16t1 und C16t2 wurde der größte relative Messunterschied in der Tiefe gefunden. Auch war die Veränderung in der Tiefe ausschlaggebend für die Einschätzung der Tumorantwort. Bei dieser Katze wurde der Tumor in der Tiefe kaum noch tastbar. Während die Segmentierung die Muskulinfiltration mit erfasste und nur von einer SD ausging, wurde mit der Schieblehre in allen Dimensionen, aber vor allem in der Tiefe, eine PR gemessen.

Bei C19 wurde ebenfalls nach der Schieblehren-Messung von einer PR ausgegangen. Der größte relative Messunterschied wurde in der Tiefe gefunden. Dies würde dafürsprechen, dass die Muskulinfiltration einen Einfluss auf die Messung hatte. Jedoch wurde die Durchmesseränderung, die sich auf die Tumorantwort auswirkte, in der Breite gemessen. Möglicherweise konnte der Tumor anfangs nicht so gut gegriffen werden und die Breite war daher nur schlecht messbar (vergleiche **Tabelle 7**, **Anhang 3** und **Bild 17**).

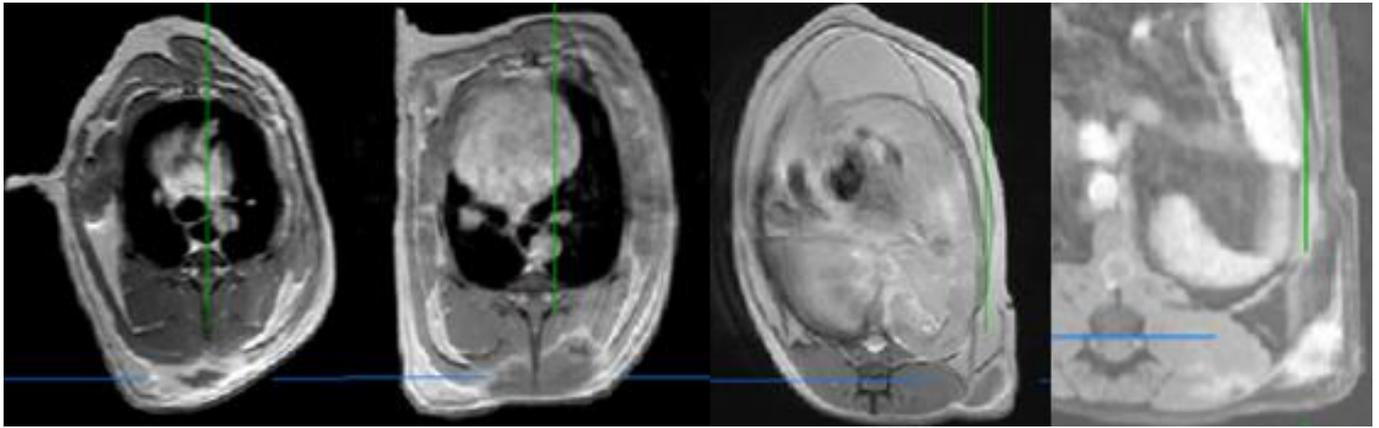


Bild 17: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre besser eingeschätzt wurde, wenn eine Muskelinfiltration vorlag. Mit der Schieblehre wurden die Tumorantworten falsch bestimmt. In der MRT dagegen wurden die Tumorantworten richtig bestimmt. Katze 16. Tumor interskapulär. Erste und zweite Follow Up-Untersuchung. C16t1: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PR. C16t2: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PR. Katze 19. Tumor an der Brustwand. Zweite Follow Up-Untersuchung. C19t2: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PR. Von links nach rechts: C16t1, C16t2 und C19t2 axial, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe. ganz rechts: Vergrößerung von C19t2 in T1-Wichtung mit Fettunterdrückung.

In zwei Fällen wurde nach der Schieblehren-Messung eine PD angenommen, wenn der Tumor eine Muskelinfiltration zeigte. Beide Fälle betrafen Katze C14. Die Segmentierung ergab beide Male eine SD, während zuerst nur die Schieblehre, dann auch die MRT die Tumorerkrankung als progressiv einschätzte. Zwar wurde mit der Schieblehre der größte relative Unterschied in der Tiefe gemessen, jedoch wurde der Tumor auch in der MRT recht flach eingeschätzt. Die Größenveränderung, die sich auf die Tumorantwort auswirkte, wurde in der ersten Follow Up-Untersuchung in der Breite und in der zweiten Follow Up-Untersuchung in der Länge gemessen. Hier hatte die Muskelinfiltration keinen Einfluss auf die Bestimmung der Tumorantwort mit der Schieblehre (vergleiche **Tabelle 7**, **Anhang 3** und **Bild 18**).

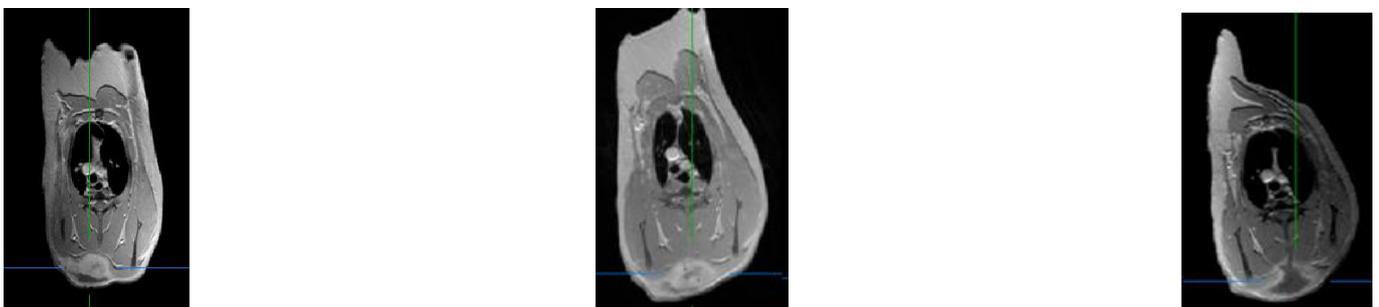


Bild 18: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre schlechter eingeschätzt wurde, wenn eine Muskelinfiltration vorlag. Mit der Schieblehre wurden die Tumorantworten falsch bestimmt. In der MRT dagegen wurden die Tumorantworten erst richtig, dann falsch bestimmt. Katze 14. Tumor interskapulär. Erste und zweite Follow Up-Untersuchung. C14t1: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PD. C14t2: Segmentierung SD, MRT PD, Schieblehre PD. Von links nach rechts: C14t0, C14t1 und C14t2 axial, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

8.4. Peritumoröse Schwellung

In drei Follow Up-Untersuchungen (C6t1, C16t1 und C16t2) war eine peritumoröse Schwellung vorhanden (3/32, 9,4 %), bei der es sich höchstwahrscheinlich um eine Schwellung des angrenzenden Fettgewebes handelte. Davon wurden mit der Schieblehre zwei Tumorantworten falsch eingeschätzt. In der MRT führte die peritumoröse Schwellung nicht zu einer Fehlbestimmung der Tumorantwort. Trotzdem gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Wahl der Methoden. Dass die Wahrscheinlichkeit höher ist, mit der MRT eine genaue Tumorantwort zu bestimmen, wenn der Tumor eine Schwellung zeigt, lag möglicherweise nur an der kleinen Fallzahl und sollte nicht missinterpretiert werden (siehe **Abbildung 20**).

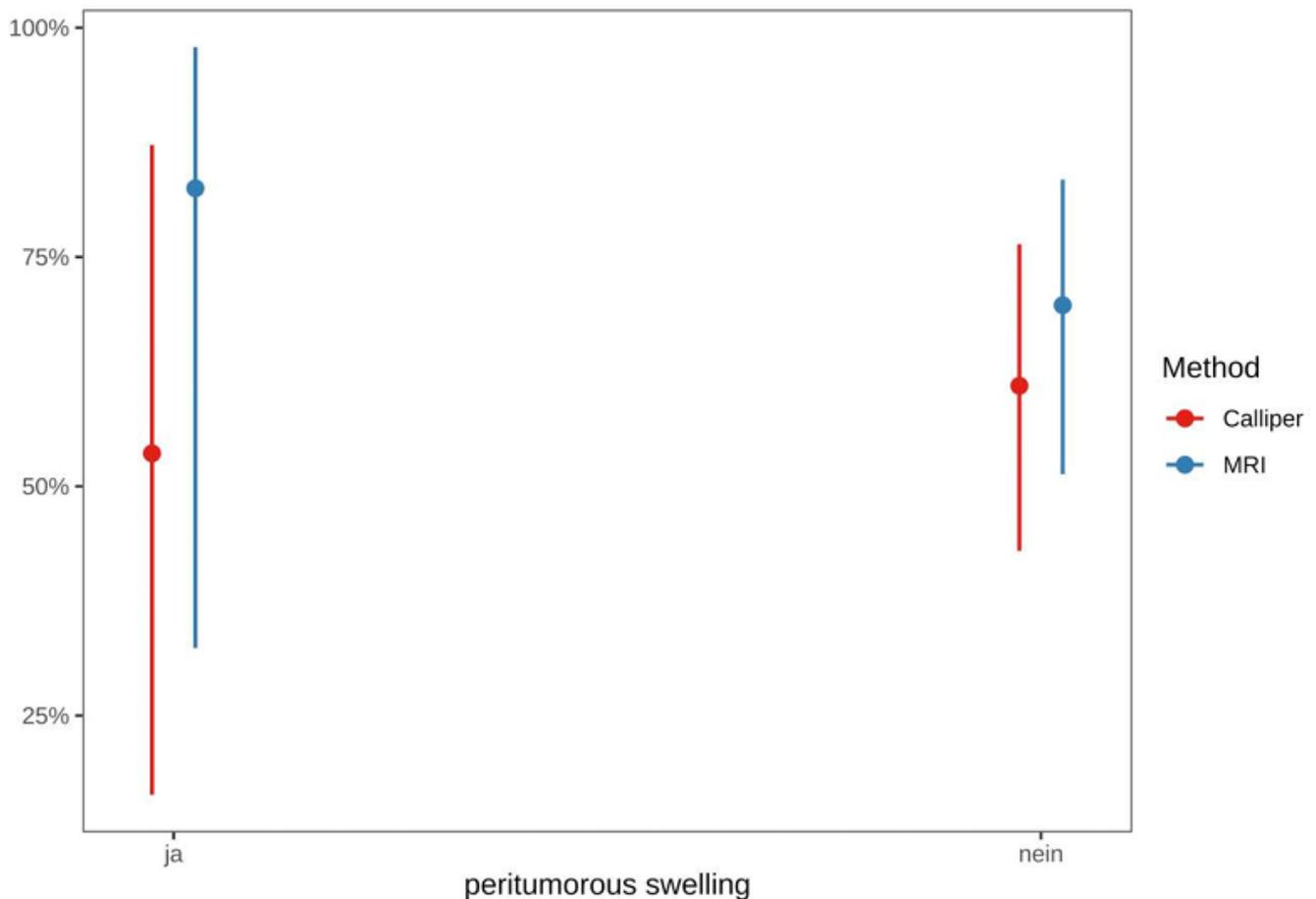


Abbildung 20: Wahrscheinlichkeit für die Bestimmung der richtigen Tumorantwort in Abhängigkeit von dem Vorhandensein einer peritumorösen Schwellung. Es macht für die Wahrscheinlichkeit die Tumorantwort richtig zu bestimmen keinen signifikanten Unterschied, ob die Tumorantwort durch die Schieblehre (rot) oder in der MRT (blau) bestimmt wird, wenn eine peritumoröse Schwellung vorliegt. Außerdem macht es innerhalb derselben Messmethode keinen signifikanten Unterschied, ob der Tumor das untersuchte Merkmal zeigt oder nicht. Kenward-Roger-Methode. Konfidenzintervall: 95 %. Punkt: Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung oder der nicht Übereinstimmung. Linie: obere bzw. untere Grenze der akzeptierten Variation (upper and lower control limit). X-Achse: Eine peritumoröse Schwellung (peritumorous swelling) liegt vor (links); eine peritumoröse Schwellung liegt nicht vor (rechts). Y-Achse: Prozent der Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung mit der Segmentierung (Match). Grafik: Yury Zabłowski.

Bei C16t1 und C16t2 wurde die Tumorgröße von der Schieblehre kleiner eingeschätzt als in der MRT und der Segmentierung. Hier wurde zu beiden Zeitpunkten mittels Schieblehre eine PR angenommen, während die Segmentierung eine SD ergab. Die MRT-Volumetrie stimmte in beiden Fällen mit der Segmentierung überein (vergleiche **Tabelle 7**, **Anhang 3** und **Bild 19**).



Bild 19: Fälle, in denen die Tumorantwort durch die Schieblehre besser eingeschätzt wurde, wenn eine peritumoröse Schwellung vorlag. Mit der Schieblehre wurden die Tumorantworten falsch bestimmt. In der MRT dagegen wurden die Tumorantworten richtig bestimmt. Katze 16. Tumor interskapulär. Erste und zweite Follow Up-Untersuchung. C16t1: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PR. C16t2: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PR. Von links nach rechts: C16t0, C16t1 und C16t2 sagittal, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

V. DISKUSSION

Die Hypothese dieser Arbeit war, dass die wiederholte Abschätzung des Tumolvolumens aus Messungen in drei Dimensionen mittels Schieblehre ein zuverlässiges Verfahren ist, um die Antwort eines soliden subkutanen Tumors auf eine Antitumorthherapie einzuschätzen, sodass eine zusätzliche MRT nicht nötig ist.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine zusätzliche MRT lediglich in einem Drittel der Fälle (31 %) nützlich war, um die Tumorantwort richtig einzuschätzen. Die Schieblehre schätzte die Tumorantwort in 60 % richtig ein. In 41 % der Fälle stimmten die Tumorantworten aller drei Messmethoden überein. Zusammen mit den 9 %, in denen weder MRT noch Schieblehre die Tumorantwort richtig und den 19 %, in denen die MRT die Tumorantwort sogar falsch einschätzte, war eine zusätzliche MRT in mehr als zwei Drittel (69 %) nicht nötig (siehe **Abbildung 15**). Folglich könnte die Schieblehren-Messung allein zur Evaluierung der Tumorantwort eingesetzt werden, da der Trend der Größenveränderung gleichbleibt, auch wenn die einzelnen Volumenwerte von jenen, mittels MRT ermittelten Werten, abweichen.

Der Vergleich von verschiedenen Methoden zur Abschätzung des Tumolvolumens war schon des Öfteren Inhalt von wissenschaftlichen Arbeiten (Mazurchuk et al., 1997; Belton et al., 2003; Ayers et al., 2010; Baris et al., 2020). Dabei ist die Verwendung eines Goldstandards, wie dem Wiegen (Montelius et al., 2012; Delgado-SanMartin et al., 2019) oder der Wasserverdrängung (Cornelissen et al., 2005; Brodin et al., 2015) der tumorösen Masse nützlich, um einen Vergleichspunkt zu haben, der dem wahren Volumen so nah wie möglich kommt.

In der Therapiestudie waren diese beiden physikalischen Methoden nicht möglich, da nicht jeder Tumor operiert wurde. Die Studie war primär darauf ausgelegt, die Behandlung mit DPPG₂-TSL-DOX in Kombination mit regionaler Hyperthermie anhand des Ansprechens des Tumors auf die Therapie zu evaluieren. Der Vergleich von MRT- und Schieblehren-Messungen wurde zusätzlich durchgeführt. Daher diente in dieser Arbeit die semiautomatische Segmentierung als Goldstandard, um die abgeschätzten Tumolvolumina der zwei Messmethoden (Schieblehre und MRT) in Relation zu setzen. Die durchführende Person entschied dabei, welches Gewebe zum Tumolvolumen hinzugezählt wurde. Somit konnte eine gewisse Subjektivität bei der Differenzierung einer pathologischen Struktur von einer physiologischen Struktur nicht vermieden werden. Ähnliches haben auch Tran et al. beschrieben (Tran et al., 2004). Es wurden folglich insgesamt drei Konsenssitzungen mit jeweils einem Veterinärradiologen und einem Radiophysiker abgehalten, um die Objektivität des Goldstandards zu wahren.

Wachstumsmuster und Merkmale. FISS werden als Tumoren beschrieben, die sich durch ihr aggressives Wachstum auszeichnen (Doddy et al., 1996; Séguin, 2002; Rousset et al., 2013; Ferrari et al., 2017). Manche Studien beschreiben ein heterogenes Inneres, eine irreguläre Begrenzung, fingerähnliche

Ausläufer, einen kapselähnlichen Rand und eine häufige vorkommende angrenzende Gewebsschwellung (Doddy et al., 1996; Zardo et al., 2016; Winfield et al., 2019). Dies ist mit den unterschiedlichen Größen und dem Wachstumsmuster in dieser Arbeit vereinbar.

Das Wachstum der Tumoren in die Länge und Breite könnte damit erklärt werden, dass sich die Tumoren zunächst entlang der kranial-kaudalen Achse ausdehnen als in die Tiefe, weil es einfacher ist, zwischen den Strukturen zu wachsen, als Muskeln zu infiltrieren oder die Haut aufzuwölben.

Die Progression in die Tiefe dagegen setzte eine gewisse Tumoraggressivität voraus. Da es sich bei elf Tumoren um Rezidive handelte, war von einem eher aggressiven Wachstumsverhalten auszugehen. Außerdem sollten die Tumoren inoperabel sein, was ebenfalls ein aggressives Wachstumsverhalten voraussetzte. Nicht zu vernachlässigen ist auch der Umstand, dass sich manche Tumoren womöglich in tiefere Bereiche zurückgezogen haben, wo die Hitze des Applikators und damit die Antitumortherapie nicht mehr so stark waren. Dieses Phänomen wurde auch schon in einer früheren Doktorarbeit im Rahmen der Studie beschrieben (Zimmermann, 2014).

Bewertung der Tumorantwort. Während die Tumoren eine partielle Remission (PR) zeigten, stabil blieben (SD) oder ein progressives Wachstum (PD) aufwiesen, gab es in der vorliegenden Arbeit keinen Fall einer kompletten Remission (CR). In der Tiermedizin werden niedrigere Dosen der Chemotherapie eingesetzt, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Daher wurde in der Arbeit nicht von einer CR ausgegangen. Gleichsam führte eine PD nicht zwangsläufig zu einem Abbruch oder einer Modifikation der Therapie.

Längster Durchmesser. In der vorliegenden Arbeit wurden die drei längsten Durchmesser zur Abschätzung des Tumolvolumens gemessen. Die meisten Messunterschiede zwischen MRT und Schieblehre wurden in der Tiefe erwartet, da in dieser Dimension oft die Möglichkeiten zu messen limitiert waren. Stattdessen wurden die meisten der größten absoluten Unterschiede in der Breite (25/58; 43 % Breite vs. 21/58; 36 % Länge vs. 12/58; 21 % Tiefe) gefunden.

In den Fällen, in denen die Breite mit der Schieblehre unterschätzt wurde (23/25, 92 %), ist denkbar, dass einige Tumoren bei der manuellen Messung gestaucht wurden. Dies kann vorkommen, wenn der Tumor sehr weich oder im Inneren mit Flüssigkeit gefüllt ist. In 18 dieser Fälle (78 %) waren zudem Ausläufer vorhanden, die zu einer Unterschätzung oder Überschätzung (Schieblehre vs. MRT) des Tumordurchmessers geführt haben könnten. Auch die Lage an der Bauchdecke kann zu niedrigeren Werten mit der Schieblehre führen als im MRT.

Die meisten der größten relativen Messunterschiede zeigten sich wiederum in der Tiefe (48 % (28/58) vs. Länge 35 % (20/58) vs. Breite 17 % (10/58)). Der Messunterschied in der Tiefe lag im Durchschnitt bei 75% mit einem Bereich von 34 % bis 286 %. In fast drei Viertel der Fälle wurden die Tumoren von der

Schieblehre in der Tiefe kleiner eingeschätzt als in der MRT.

Dies ist zum Teil auf die Infiltration ins Muskelgewebe zurückzuführen. Ein anderer Grund für die unterschiedlichen Messwerte ist die Tatsache, dass einige Tumoren für die manuelle Messung nicht vollständig zugänglich waren. Entweder waren sie zu fest mit ihrer Umgebung verwachsen oder sie saßen auf einer knöchernen Struktur und konnten daher nur geschätzt werden. Auch eine geringe Tumorgöße könnte dazu geführt haben, dass der Tumor in der Tiefe nicht richtig greifbar war, wie auch schon Troedson bei einem Teil der Katzen beschrieb (Troedson, 2015). Oft wurde mit der Schieblehre anfangs ein sehr kleines Tumolvolumen abgeschätzt, während die Segmentierung ein höheres Tumolvolumen ergab. Wenn der Tumor größer und somit wahrscheinlich auch manuell greifbarer geworden war, wurde mit der Schieblehre ein größerer Zuwachs wahrgenommen und somit eine PD angenommen, während die Segmentierung lediglich eine geringfügige Volumenveränderung im Sinne einer SD ergab.

Des Weiteren sind die Unterschiede der Tumorgöße zwischen MRT und Schieblehre deutlicher, wenn die Volumetrie verwendet wird, als wenn nur der längste Durchmesser des Tumors verwendet wird (siehe **Abbildung 11**). Bei wachen Katzen ist die Länge oder Breite in der Regel leichter zu messen als z. B. die Tiefe eines Tumors. Daher könnte der Fehler bei der Verwendung von drei Durchmessern zur Abschätzung des Tumolvolumens höher sein als bei der Verwendung nur eines Durchmessers.

Nichtsdestotrotz werden bei der Verwendung eines einzelnen Durchmessers die verbleibenden Dimensionen vernachlässigt, was das Potential für Ungenauigkeiten hat. Die Volumetrie aus drei Durchmessern kann am frühesten Veränderungen der Tumorgöße detektieren (Garcia Mora et al., 2022). Dies trifft sowohl für die Schieblehre wie auch für die Messung im MRT zu.

Der Messfehler der Schieblehre selbst liegt etwa zwischen 0,01 mm und 0,2 mm und kann vernachlässigt werden. Selbst wenn die Schieblehre gekippt wird, hat die Ungenauigkeit der Messung kaum Einfluss auf die Ergebnisse.

Volumetrie. Volumetrie und Tumorausdehnung stehen nur bei kugelförmigen Läsionen in einem mathematischen Verhältnis zueinander, aber oft hat man es bei Tumoren mit keinen perfekten Formen zu tun (Saini, 2001). Es wird angenommen, dass die Benutzung einer ellipsoiden Formel zu einer mathematischen Überschätzung der Tumorgöße führen könnte (Longo et al., 2018). Auch in vorherigen Studien wurden nur geringe bis mäßige Übereinstimmungen zwischen Abschätzung des Tumolvolumens aus den drei längsten Durchmessern und dem wahren Tumolvolumen gefunden, selbst wenn der Tumor eher rundlich war (Delgado-SanMartin et al., 2019). In der vorliegenden Arbeit waren die Übereinstimmungen der Volumenwerte mit dem Goldstandard dagegen sehr hoch ($p_{\text{Spearman(MRT)}} = 0,92$; $p_{\text{Spearman(Schieblehre)}} = 0,81$). Trotzdem variierten manche einzelnen Volumenwerte zwischen den Methoden stark (Bsp. C4t1 oder C21t1). Die Verwendung einer Volumenformel für ellipsoide Formen könnte folglich

in diesen Fällen zu einer Fehleinschätzung der Tumorgröße geführt haben. Da viele Tumoren unregelmäßige Formen hatten, wurden Ausstülpungen oder Einziehungen nicht erfasst oder andersherum ganze Tumoren anhand ihrer längsten Ausdehnung gemessen, was in einigen Fällen eine Therapieänderung zur Folge gehabt hätte. Bei der Messung mit der Schieblehre kamen zudem bei wachen Katzen Abwehrspannungen, eine ungeeignete Lokalisation oder eine eingeschränkte Greifbarkeit des Tumors hinzu.

Auch wenn Tumormerkmale selten zu einer deutlichen Vergrößerung des Volumens beitragen, werden die längsten Durchmesser teilweise sehr stark fehlinterpretiert. In der MRT führt das Vorhandensein von z.B. Ausläufern oder einer Muskelfiltration häufig zu einer Überschätzung der Tumorgröße. Mit der Schieblehre dagegen werden die Durchmesser häufig unterschätzt. Dadurch wurde folglich, ähnlich wie in anderen Studien, das Tumolvolumen oft kleiner eingeschätzt (Longo et al., 2018; Fleming et al., 2019).

Genauigkeit. Betrachtet man die Messwerte der Schieblehre und der MRT einzeln, weichen diese zum Teil stark voneinander ab. Dies gilt sowohl für abgeschätzten Tumolvolumina als auch die gemessenen Durchmesser. Dabei unterschätzt die Schieblehre die Tumorgröße fast immer. Dennoch gleicht sich jener Messunterschied häufig aus, wenn zur wiederholten Messung immer dieselbe Methode verwendet wird. Dies zeigte sich u.a. auch in einer Studie zur Vermessung von intrakraniellen Tumoren beim Hund (Garcia Mora et al., 2022). Dies unterstützt die Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass zwar die mittels Schieblehre gemessenen Werte stark von jenen in der MRT abweichen, aber der Trend überwiegend gleichbleibt.

Ausläufer. Mit der Schieblehre wurden 9/20 Tumorantworten falsch eingeschätzt, wenn Ausläufer vorhanden waren. Eine MRT anzufertigen war in sechs der neun (67 %) Fälle nützlich, um die richtige Tumorantwort einzuschätzen. Allerdings wurden auch in der MRT 7/20 Tumorantworten falsch eingeschätzt.

Das Vorhandensein von Ausläufern hat einen größeren Einfluss auf die Genauigkeit der Messung mit der Schieblehre als auf die Messung im MRT. In den 20 Follow Up-Untersuchungen, in denen Tumoren Ausläufer hatten, wurden mit der Schieblehre 19-mal (95 %) kleinere Volumenwerte ermittelt als in der MRT. Dies ist damit zu erklären, dass nicht jeder Ausläufer, der im MRT erkannt wurde, in der klinischen Untersuchung manuell tastbar war. Außerdem wurden Strukturen, die vom Tumor ausgehend ins umliegende Gewebe zogen, zum Teil separat gemessen, da sie sowohl als Ausläufer als auch z.B. Muskelstränge angesprochen werden konnten.

Trotzdem stellt das Vorhandensein von Ausläufern bei der Messung mit der Schieblehre, das geringste Risiko dar, die Tumorantwort falsch einzuschätzen. Im Gegensatz dazu stellen Ausläufer in der MRT das

zweitgrößte Risiko dar, die Tumorantwort falsch einzuschätzen. Dies könnte daran gelegen haben, dass sich der Durchmesser und somit das Tumolvolumen entsprechend der Länge des Ausläufers vergrößert. Somit kann sich rechnerisch ein größeres Volumen in der MRT-Messung ergeben, als der Tumor tatsächlich hat, was wiederum die Tumorantwort bedingt haben könnte.

Allerdings ist ein Zusammenhang zwischen der Evaluierung der Tumorantwort und dem Vorhandensein von Ausläufern fraglich, da die Tumorantworten von MRT und Schieblehre nur bei zwei Messungen einstimmig falsch lagen. Ausläufer traten oft zusammen mit dem Sitz auf einer knöchernen Struktur auf, wenn mit der MRT oder der Schieblehre die Tumorantwort falsch bestimmt wurde (5/9-mal bei Messungen mit der Schieblehre vs. 4/7-mal bei Messungen in der MRT). Möglicherweise hatte diese Merkmal mehr Einfluss auf die Bestimmung der Tumorantwort. Es ist zu diskutieren, ob die Auswirkung von Ausläufern auf das Tumolvolumen relevant ist oder ob sie sowohl manuell als auch in der MRT separat notiert werden sollten.

Knöcherne Struktur. Die Hälfte der Tumorantworten (9/18) wurde von der Schieblehre falsch eingeschätzt, wenn der Tumor auf einer knöchernen Struktur saß. Damit wird dieses Merkmal als Risiko, die Tumorantwort falsch einzuschätzen, nur noch von dem Vorhandensein einer peritumorösen Schwellung übertroffen. Die MRT war in 5/9 (56 %) Fällen hilfreich, die richtige Tumorantwort zu bestimmen.

Einerseits hindert die natürliche Kompartimentierung durch die knöcherne Struktur den Tumor daran, in tiefere Bereiche vorzudringen oder sich ins Innere zurückzuziehen. Gleichzeitig ist er jedoch schwerer greifbar, was die Messung mit der Schieblehre ungenauer macht.

Zudem können Abwehrspannungen bei wachen Katzen die manuelle Messung erschweren. Bei einer Lokalisation auf der Brustwirbelsäule kann es dazu kommen, dass die Schulterblätter näher an den Tumor gezogen werden und so die Messung verfälschen. Eine Lage auf den Rippen dagegen ist generell schwieriger zu erreichen, weil die Katze dafür ein Bein ausstrecken muss. Auch hier würde eine Abwehrspannung dazu führen, dass der Tumor schwerer zu messen ist.

Im MRT stellte das Aufsitzen auf einer knöchernen Struktur sogar das größte Risiko dar, die Tumorantwort falsch zu bestimmen, obwohl hier Abwehrspannungen keine Rolle spielen. Eine Erklärung könnte sein, dass Tumoren, die der Wirbelsäule aufsitzen, in ihrer Breite aufgrund der natürlichen Wölbung des Rückens nicht eindeutig zu messen sind. Die größte Tumorausdehnung in einer Dimension wird anhand der zwei exzentrischsten Punkte festgemacht. Die Messlinie durchzieht dann manchmal auch gesundes Gewebe und könnte zu einer Überschätzung der Tumorgöße und somit zur Verfälschung der Tumorantwort führen.

Muskelinfiltration. In 14 Follow Up-Untersuchungen zeigte der Tumor eine Muskelinfiltration. Davon stimmten die Hälfte der Bestimmungen der Tumorantwort durch die Schieblehre nicht mit der

Segmentierung überein. Für die Messung mit der Schieblehre stellt also die Infiltration von Muskelgewebe das gleiche Risiko dar, die Tumorantwort falsch einzuschätzen, wie das Aufsitzen auf einer knöchernen Struktur. In der MRT dagegen stellt die Muskelinfiltration ein eher geringes Risiko dar, die Tumorantwort falsch einzuschätzen.

Die Messungenauigkeit mit der Schieblehre ließe sich damit erklären, dass eine Muskelinfiltration manuell nur unzureichend oder gar nicht erfasst werden und daher das Tumolvolumen nicht genau abgeschätzt werden kann.

Allerdings war der Tumor bei C9t1 im Inneren großflächig mit Flüssigkeit gefüllt. Bei C16t1 und C16t2 insgesamt sehr flach. In diesen drei Fällen könnte die Tiefe neben der Muskelinfiltration auch noch durch andere Eigenschaften fehlinterpretiert worden sein.

Einmal lag der größte Messunterschied zwischen Schieblehre und MRT zudem trotz der deutlichen Muskelinfiltration nicht in der Tiefe, sondern in der Länge (C4t1). Bei dieser Katze stellte sich der Tumor in der ersten Follow UP-Untersuchung im MRT als sehr inhomogen dar. Die Wuchsrichtung nach kranial und kaudal haben zusammen mit der schlechten Abgrenzbarkeit in die Tiefe dazu geführt, dass das Tumolvolumen und somit auch die Tumorantwort mit der Schieblehre unterschätzt wurden.

In zwei Follow Up-Untersuchungen (C14t1 und C14t2) wurde die Tumorgöße von der Schieblehre sogar überschätzt und somit die Tumorerkrankung als progressiv eingestuft, obwohl sich die Messungen der Tiefe bei dieser Katze nicht veränderten.

Somit ist fraglich, ob die Muskelinfiltration als Risiko, die Tumorantwort falsch zu bestimmen, angesehen werden kann. Zwar war das Anfertigen einer MRT mehr als zwei Drittel (71 %) der Fälle hilfreich, um die Tumorantwort richtig einzuschätzen, jedoch spielten möglicherweise andere Faktoren eine größere Rolle, die zur Fehlmessung mit der Schieblehre führten. Insofern ist abzuwägen, zwischen der therapeutische Konsequenzen, die das Wissen um eine Muskelinfiltration hat (OP, klinische Symptome) und dem Nutzen der MRT zur reinen Größenmessung des Tumors.

Peritumoröse Schwellung. Eine peritumoröse Schwellung war nur selten (C6t1, C16t1 und C16t2) in den Follow Up-Untersuchungen zu finden. In zwei der drei Fälle (C16t1 und C16t2) wurde die Tumorantwort von der Schieblehre falsch eingeschätzt, wobei das Tumolvolumen in allen drei Fällen kleiner eingeschätzt wurde. Die Schwellung trat ausschließlich in der der kranio-kaudalen Achse auf. Es wäre zu vermuten, dass der Tumor entlang der Schwellung zusammengedrückt wurde und dass daraus eine Fehleinschätzung der Tumorgöße resultierte.

Bei C6t1 waren die Messunterschiede in der Länge allerdings nicht besonders groß. Bei dieser Katze waren die Messunterschiede in der Tiefe gravierender. Hier lag neben der peritumorösen Schwellung auch eine

Muskelinfiltration vor. Zudem lag der Tumor auf einer knöchernen Struktur. Letztendlich wurde die Bestimmung der Tumorantwort aber trotz aller genannten Merkmale nicht beeinflusst.

Bei C16t1 und C16t2 sind die relativen Messunterschiede ebenfalls in der Tiefe besonders groß. Dieser Tumor zeigte zusätzlich eine Muskelinfiltration und saß auf einer knöchernen Struktur. Es ist anzunehmen, dass er aufgrund seiner geringen Größe nicht richtig greifbar war und dies zur Fehleinschätzung der Tumorantwort mit der Schieblehre führte.

Die Unterscheidung einer peritumorösen Schwellung von tatsächlichem Tumorgewebe ist mittels MRT häufig möglich. So können verlässlichere Aussagen bezüglich der Größenveränderung des Tumors getroffen werden als mit der Schieblehre. Auch in der vorliegenden Arbeit stimmten die Tumorantworten der MRT mit jenen der Segmentierung überein. Trotzdem lag der Messunterschied zwischen MRT und Schieblehre nicht in der Länge, sondern in der Tiefe, was gegen den Einfluss der peritumorösen Schwellung auf die Evaluierung der Tumorantwort durch die Schieblehre spricht.

Flüssigkeit im Inneren des Tumors. Bei einigen Katzen stellte sich der Tumor in der MRT im Inneren mit Flüssigkeit gefüllt dar. Diese ist mit einer intratumoralen Nekrose, einer intratumoralen Zyste oder einem intratumoralen Ödem vereinbar, deren Ursachen unterschiedliche Genese haben können (Baur et al., 2003; Cornelissen et al., 2005).

Im Gegensatz zu der Studie von Sorensen et al. wurden für die vorliegende Arbeit flüssige Areale nicht aus dem Tumolvolumen herausgerechnet (Sorensen et al., 2001).

Somit wurde bei manchen Katzen eine PD aufgrund der Größenzunahme angenommen, obwohl das flüssige Innere zystische oder nekrotische Anteile vermuten lässt (z.B. C4t1, C9t1, C11t1 und C11t2, C15t2, C22t1 und C22t2, C23t1 und C23t2). Bei anderen Tumoren wiederum führte der flüssigkeitsgefüllte Innenraum nicht dazu, dass eine schlechtere Tumorantwort bestimmt wurde (C1t1, C6t1, C7t1, C10t1 und C10t2, C14t1 und C14t2, C15t1, C19t1 und C19t2, C20t1 und C20t2, C25t1 und C25t2). Möglich ist, dass der Tumor aufgrund seines flüssigen Inneren zusammengedrückt wurde, was die einzelnen Messwerte veränderte und somit auch zu einer Fehlinterpretation der Tumorantwort geführt hat.

Bei Ersteren wäre eine Tumorgrößenzunahme nicht zwangsläufig mit einer PD gleichzusetzen (Doddy et al., 1996). Dies lässt sich allerdings mit der Schieblehre allein nicht beurteilen. Unter dieser Annahme verlöre die alleinige Größemessung ihren prognostischen Charakter. Dies wiederum ist Gegenstand verschiedener Diskussionen, ob standardisierte Schemata wie z.B. RECIST geeignet sind, um die Tumorantwort solider Tumoren zu kategorisieren und soll in dieser Arbeit nicht weiter erörtert werden (Doddy et al., 1996). Möglicherweise hatte der flüssigkeitsgefüllte Innenraum mancher Tumore einen größeren Einfluss auf die Messungenauigkeit mit der Schieblehre und somit die Evaluierung der Tumorantwort als die untersuchten Merkmale.

Nutzen der MRT. Das Anfertigen einer MRT ist nützlich, um die Wechselwirkung des Tumors mit dem umliegenden Gewebe zu evaluieren und das Vorhandensein von Metastasen zu erkennen, vor allem präoperativ (Travetti et al., 2013) Infiltratives Wachstum ist mittels Schieblehre nur zu erahnen. Lag bei den untersuchten Tumoren eine Muskelinfiltration vor oder war der Tumor mit dem Untergrund breitflächig verwachsen, wurde mit der Schieblehre oft ein kleineres Tumolvolumen abgeschätzt.

Auch Ausläufer sind manchmal so klein, dass sie nur mittels Bildgebung zu erfassen sind (Giudice et al., 2010; Travetti et al., 2013; Ferrari et al., 2017). Allerdings hatte dieses Merkmal nur geringe Auswirkung auf die Größenveränderung des Tumors und somit in der vorliegenden Arbeit auf die Bestimmung der Tumorantwort.

Bei einer Katze (C4t1) fallen die enormen Volumenunterschiede zwischen MRT und Schieblehre auf, während das Tumolvolumen in der MRT mit jenem der Segmentierung nahezu übereinstimmt (Segmentierung 235,1 cm³, MRT 239,4 cm³, Schieblehre 13,6 cm³; Tumorantwort: PD, PD, SD). Obwohl der Tumor eine deutliche Muskelinvasion sowie Ausläufer nach lateral zeigte, lagen die größten Messunterschiede zwischen MRT- und Schieblehren-Messung nicht in der Tiefe oder Breite, sondern in der Länge. Hier wichen die relativen Messwerte um mehr als 250 % voneinander ab. Am ehesten kommt als Ursache für die manuelle Fehlmessung der flüssigkeitsgefüllte Innenraum und die mit dem Greifen verbundene vermutliche Stauchung des Tumors infrage. Dieser Tumor ist ein Beispiel dafür, dass die Durchführung einer MRT für die Bestimmung der richtigen Tumorantwort von Nutzen war (vergleiche **Tabelle 7, Anhang 3 und Bild 20**).

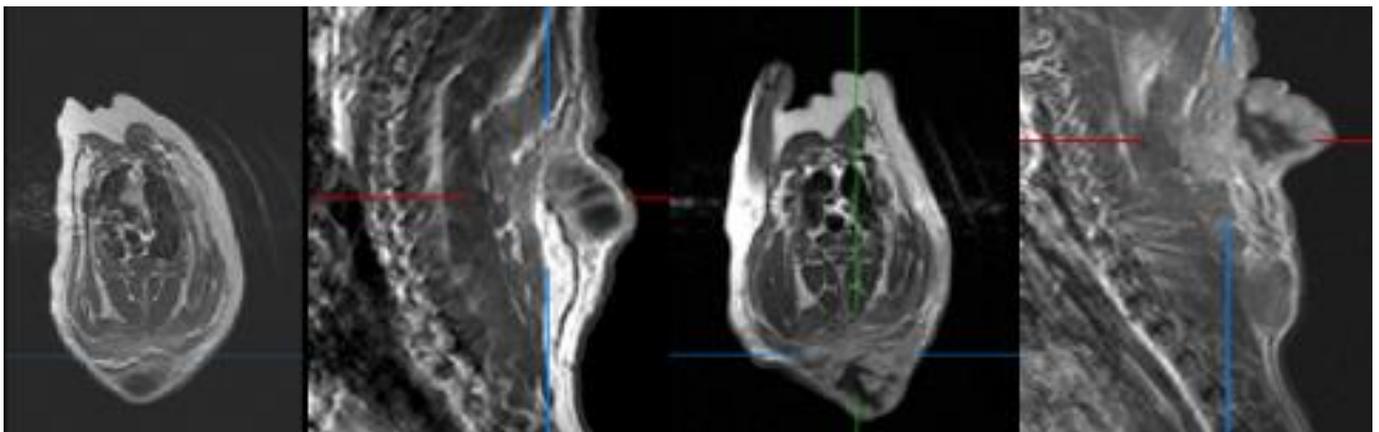


Bild 20: Beispiel für flüssigkeitsgefüllten Innenraum. Mit der Schieblehre wurde die Tumorantwort falsch bestimmt. In der MRT dagegen wurde die Tumorantwort richtig bestimmt. Katze 4, Tumor interskapulär. Erste Follow Up-Untersuchung. C4t1: Segmentierung SD, MRT SD, Schieblehre PR. Von links nach rechts: C4t0 axial und sagittal und C4t1 axial und sagittal, T1-Wichtung, nach Kontrastmittelgabe.

Der Nutzen der MRT für die Bestimmung der Tumorantwort anhand der Volumenveränderung dagegen ist weniger eindeutig. In der Mehrheit der Fälle (41 %) stimmten die Tumorantworten aller drei Messmethoden überein. In 9 % der Fälle bestimmten weder MRT noch Schieblehre die Tumorantwort richtig. In jedem fünften Fall (19 %) lag die MRT mit der Einschätzung der Tumorantwort falsch, während die Schieblehre die Tumorantwort richtig einschätzte. Insgesamt wurde die Tumorantwort in der MRT fast jedes dritte (Mal 28 %) falsch eingeschätzt. Das Anfertigen einer MRT zur Bestimmung der Tumorgröße war also nur in 31 % der Fälle der Messung mit der Schieblehre überlegen. Die Korrelation der Tumorantworten zwischen Schieblehre und Segmentierung waren zwar nur „fair“, allerdings war sie zwischen MRT und Segmentierung auch nur „moderate“. Dies relativiert den zusätzlichen Nutzen einer MRT hinsichtlich der Tumorgröße.

Kosten und Durchführbarkeit. Die Schieblehre ist zweifelsohne ein kostengünstiges und platzsparendes Messinstrument. Da es so gut wie keine Expertise für die Handhabung braucht, ist ihre Benutzung weit verbreitet (Girit et al., 2008; Wang et al., 2024). Bei der Vermessung kutaner Läsionen zeigt sie außerdem eine gute Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit (Thalheimer et al., 2021). Allerdings zeigt sie Schwächen bei subkutanen Läsionen, da hier die dritte Dimension nicht eindeutig vermessen werden kann (Wang et al., 2024). Gerade bei der Vermessung der Tiefe traten auch in der vorliegenden Arbeit die größten relativen Messunterschiede auf. Auch für besonders flache Tumoren sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in einer humanmedizinischen Studie zum kutanen Neurofibromatom erwies sich die Schieblehre als weniger geeignetes Messinstrument (Troedson, 2015; Wang et al., 2024).

Die Kosten der MRT sowie die Verbreitung der Geräte und die Durchführbarkeit der Untersuchung sind in der Tiermedizin limitiert. Die Expertise, diese Geräte zu bedienen, ist noch nicht Teil der tiermedizinischen Ausbildung und ist daher noch selten. Die Länge der Untersuchung und die Erforderlichkeit, still zu halten, macht eine Allgemeinanästhesie unumgänglich. Nicht zuletzt sind Magnetresonanztomographen sehr empfindlich auf Metall und Cobalt. Hier können Mikrochips (C15t2), metallhaltiges Nahtmaterial, Hämooclips, aber auch Geschossreste zu Artefakten führen und die Aussagekraft der Untersuchung schmälern (Lattimer, 2019).

In der Forschung, wo die Verfügbarkeit von geeigneten Geräten und die nötige Expertise gegeben sind, ist eine MRT-Messung der Schieblehren-Messung jedoch vorzuziehen (Ishimori et al., 2005; Wang et al., 2024). Zum einen spielen wiederholte Anästhesien und die entstehenden Kosten keine so große Rolle, zum anderen sind die Werte genauer und die MRT ist zur Messung vieler Tumoren bei der Maus oder Ratte schneller als die Schieblehren-Messung (Ishimori et al., 2005; Wang et al., 2024).

Interobserver Variabilität. Die Messunterschiede, die auftreten können, wenn verschiedene Personen

denselben Tumor messen, wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Die Katzen wurden von der jeweils zuständigen Doktorandin betreut und daher die Tumoren stets von derselben Person vermessen. Nichtsdestotrotz ist davon auszugehen, dass es einen Unterschied macht, ob der Tumor von derselben oder von verschiedenen Personen gemessen wird. Vor allem die Messung mit der Schieblehre sollte daher immer von derselben Person durchgeführt werden, um interpersonelle Messunterschiede zu eliminieren (Wang et al., 2024).

Limitationen. Zu den Einschränkungen der Arbeit gehört die geringe Anzahl von Fällen und die Heterogenität der Tumorformen. Außerdem lagen zwischen manchen Messungen mit der Schieblehre und der Messung in der MRT ein oder mehrere Tage, was die Vergleichbarkeit reduziert. Manche Schieblehren-Messungen wurden außerdem im wachen Zustand der Katze durchgeführt, was zu Abwehrspannungen und folglich zu Fehlmessungen geführt haben könnte.

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Bestimmung der Tumorantwort nur die Größenveränderung des Tumors genutzt. Metastasenentwicklung (z.B. C23) deuten zwar auf eine Progression der Erkrankung hin, wurden aber nicht berücksichtigt, da mit DPPG₂-TSL-DOX in Verbindung mit regionaler Hyperthermie keine Metastasen, sondern der Tumor behandelt wurde. Ausläufer wurden nicht immer in die Schieblehren-Messung mit einbezogen, während sie in die MRT-Messung mit einfließen. Auch wenn das Ausbilden Ausläufern nicht zu einer deutlichen Tumolvolumenveränderung geführt hat, limitiert diese Uneinheitlichkeit in der Messung die Vergleichbarkeit der Messmethoden.

Es muss zudem darauf hingewiesen werden, dass die Katzen zwar teilweise mehrfach untersucht wurden, aber die einzelnen Messergebnisse statistisch nicht in Abhängigkeit gesetzt wurden, da der Verlauf pro Patient nicht Gegenstand der Arbeit war.

Schlussfolgerung. Die Durchführung von bildgebenden Verfahren ist in der Humanmedizin Stand der Technik bei der Beurteilung der Tumorantwort. Obwohl auch in dieser Arbeit herausgefunden wurde, dass die Sensitivität bei der Beurteilung der Tumorantwort mit MRT höher ist, war der Gesamtnutzen gegenüber der Schieblehren-Messung in nicht einmal einem Drittel (31 %) der für die in der Therapiestudie untersuchten Fälle gegeben. Die MRT-Volumetrie hatte in 22/32 (69 %) Fällen keinen zusätzlichen Nutzen für die Evaluierung der Tumorantwort, weil sie allein oder gemeinsam mit der Schieblehren-Volumetrie die Tumorantwort fehlerhaft einschätzte oder weil alle drei Methoden zum selben Ergebnis kamen. Überraschenderweise kam es häufig sowohl mit der Schieblehre als auch in der MRT zu einer Fehleinschätzung der Tumorantwort, wenn die Tumoren auf einer knöchernen Struktur saßen. Dennoch ließ das Vorhandensein der vier untersuchten Tumormerkmale (Ausläufer, Sitz auf einer knöchernen Struktur, Muskelinfiltration, peritumoröse Schwellung) keine Aussage über die Notwendigkeit einer MRT zu. Obwohl die Volumenwerte der MRT-Messung genauer sind, ist der Trend des Tumorwachstums in der

überwiegenden Anzahl der Messungen (19/32) mit der Schieblehre gleich. Der Einfluss der Präsentation des Tumors (Rezidiv oder Primärtumor) und des flüssigkeitsgefüllten Innenraumes auf die Messgenauigkeit mit der Schieblehre sollten trotzdem noch genauer untersucht werden.

In der Tiermedizin sind immer zusätzliche Geräte, zusätzliches Personal und eine zusätzliche Anästhesie erforderlich, um ein MRT durchzuführen. Außerdem muss das Tier manipuliert werden, auch wenn die MRT selbst nicht invasiv ist (Girit et al., 2008). Ganz zu schweigen von den zusätzlichen Kosten für die Patientenbesitzer. Dies muss gegen den Vorteil der MRT abgewogen werden, welcher darin besteht, dass der Tierarzt mehr Informationen über den Tumor erhält. Veränderung der Konsistenz, Invasivität, Organbeteiligung, Ausdehnung und das Bilden von Metastasen beispielsweise, lassen Rückschlüsse auf das Ansprechen auf eine Therapie zu (Felice et al., 2016). So haben beide Techniken ihre Vorteile, sind aber wegen ihrer Nachteile noch nicht standardisiert (Ferrari et al., 2017).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MRT zur Einschätzung der Tumorantwort hilfreich sein kann, wenn sie verfügbar und durchführbar ist. Allerdings kann für die alleinige Größenmessung die Schieblehrenbasierte Volumetrie als wertvoller Parameter für die Evaluierung der Tumorantwort bei soliden subkutanen Tumoren bei Katzen angesehen werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Mit dem Aufkommen der Antitumorthherapie bei Haustieren ist auch die Beurteilung der Tumorantwort auf eine Therapie für Tierärzte zunehmend interessant geworden (Schepper, 2005; Dobson, 2019).

Die Verfügbarkeit von Computer- oder Magnetresonanztomographen hat bereits zugenommen, ebenso das nötige *Know-how*, um diese technischen Verfeinerungen zu nutzen. Auch die Compliance der Besitzer hinsichtlich der zusätzlichen Diagnostik ist gestiegen (LeBlanc and Daniel, 2007).

Nichtsdestotrotz ist bis heute der Stand der Technik für die Beurteilung der Tumorantwort auf eine Therapie von subkutanen soliden Tumoren in der Tiermedizin und tiermedizinischen Studien oft die Messung mit der Schieblehre oder dem Lineal (Martano et al., 2005; Dillon et al., 2005; Cornelissen et al., 2005; Romanelli et al., 2008; Phelps et al., 2011; Ferrari et al., 2017).

Inhalt dieser Arbeit ist der Vergleich der Evaluierung der Tumorantwort auf der Grundlage des abgeschätzten Volumens aus Schieblehren- und MRT-Messungen. Die Hypothese ist, dass bei Haustieren die wiederholte Volumetrie durch die Schieblehre ein zuverlässiges Verfahren ist, um die Antwort eines soliden subkutanen Tumors auf eine Antitumorthherapie einzuschätzen. Goldstandard war die Volumetrie mittels halbautomatischer Segmentierung mit dem Programm MITK (MITK 2016.11 release, Medical Imaging Interaction Toolkit, German Cancer Research Center, Division of Medical Image Computing, Heidelberg).

Es wurden Daten von 26 Katzen mit subkutanem Fibrosarkom gesammelt, die Teil einer Studie zur Sicherheit und Effizienz von DPPG₂-TSL-DOX in Kombination mit regionaler Hyperthermie für die zielgerichtete Chemotherapie waren. Insgesamt wurden 58 Schieblehren- und MRT-Untersuchungen durchgeführt. 32 davon dienten als Follow Up-Untersuchungen, um die Tumorantwort zu bestimmen.

In 22/32 Fällen (69 %) hatte eine MRT-Untersuchung keinen zusätzlichen Nutzen für die Einschätzung der Tumorantworten, da entweder alle drei Methoden die gleiche Tumorantwort ergaben, die MRT zusammen mit der Schieblehre oder alleine eine falsche Tumorantwort ergab.

In 10/32 Fällen (31 %) waren die MRT-Messungen wichtig für die Bestimmung der richtigen Tumorantwort. Hier haben die Schieblehren-Messungen zu der Bestimmung einer falschen Tumorantwort geführt.

Die Sensitivität für die Erkennung einer PD betrug 60 % für die Schieblehren-Volumetrie und 70 % für die MRT-Volumetrie. Die Spezifität für die Vorhersage von PD betrug 50 % für die Schieblehren-Volumetrie und 58 % für die MRT-Volumetrie.

Beeinflusst werden die Messungen durch Tumormerkmale wie die Ausbildung von Ausläufern, der

Infiltration von Muskelgewebe, der peritumorösen Schwellung oder dem Sitz des Tumors auf einer knöchernen Struktur. Den größten Einfluss auf die Genauigkeit der Messung mit der Schieblehre hatte in dieser Arbeit die peritumoröse Schwellung. Während den größten Einfluss auf die Genauigkeit der Messung im MRT der Sitz auf einer knöchernen Struktur hatte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MRT für die Beurteilung der Tumorantwort, wie sie in der Humanmedizin durchgeführt wird, hilfreich sein kann, wenn sie verfügbar und durchführbar ist. Allerdings sollte auch nicht außer Acht gelassen werden, dass auch die MRT in 28 % der Fälle die Tumorantwort falsch eingeschätzt hat. Mit der Schieblehre wurde die Tumorantwort in 40 % falsch und in 60 % richtig eingeschätzt. Obwohl die Sensitivität für PD bei der Verwendung von MRT zur Beurteilung der Tumorantwort höher ist, ist der Gesamtnutzen der MRT gegenüber der Schieblehre in nicht einmal einem Drittel (31 %) der Fälle gegeben.

Unter Abwägung aller Vor- und Nachteile, kann die Schieblehre als alleinige Mess-Methode für die Evaluierung der Tumorantwort auf eine Therapie bei soliden subkutanen Tumoren bei Katzen eingesetzt werden.

VII. SUMMARY

With the emerge of antitumour therapy in pets, the assessment of tumour response to therapy has also become increasingly interesting for veterinarians (Schepper, 2005; Dobson, 2019).

The availability of computer or magnetic resonance imaging has already increased, as has the know-how required to use these technical refinements. Also, the compliance of the owner with additional diagnostics has increased (LeBlanc and Daniel, 2007).

Nevertheless, to date, the most common tool for assessing tumour response to therapy of subcutaneous solid tumours in veterinary medicine and veterinary studies is often measurement with callipers or rulers (Martano et al, 2005; Dillon et al, 2005; Cornelissen et al, 2005; Romanelli et al, 2008; Phelps et al, 2011; Ferrari et al, 2017).

The aim of this study is to compare the evaluation of tumour response based on the calculated volume from calliper and MRI measurements. The hypothesis is that in pets, repeated volumetry by calliper is a reliable method to assess the response of a solid subcutaneous tumour to antitumour therapy. The gold standard was volumetry using semi-automatic segmentation with the MITK program (MITK 2016.11 release, Medical Imaging Interaction Toolkit, German Cancer Research Center, Division of Medical Image Computing, Heidelberg).

Data were collected from 26 cats with subcutaneous fibrosarcoma that were part of a study on the safety and efficacy of DPPG2-TSL-DOX in combination with regional hyperthermia for targeted chemotherapy. A total of 58 calliper and MRI examinations were performed. 32 of these served as follow-up examinations to determine the tumour response.

In 22/32 cases (69%), an MRI examination provided no additional benefit for assessing tumor responses, as either all three methods yielded the same tumor response, or the MRI together with the caliper or alone yielded an incorrect tumor response.

In 10/32 cases (31 %), the MRI measurements were important for determining the correct tumour response. Here, the calliper measurements led to the determination of an incorrect tumour response.

The sensitivity for the detection of PD was 60 % for calliper volumetry and 70 % for MRI volumetry. The specificity for the prediction of PD was 50 % for calliper volumetry and 58 % for MRI volumetry.

The measurements are influenced by tumour characteristics such as the formation of extensions, the infiltration of muscle tissue, peritumourous swelling or the location of the tumour on a bony structure. In the present study peritumourous swelling had the greatest influence on the accuracy of the calliper measurement. While the greatest influence on the accuracy of the MRI measurement was the location of

the tumour on a bony structure.

In summary, MRI can be helpful for the assessment of tumour response as performed in human medicine when it is available and feasible. However, it should not be ignored that MRI also misjudged the tumour response in 28% of cases. With callipers, the tumour response was estimated incorrectly in 40% and correctly in 60%. Although the sensitivity for PD is higher when MRI is used to assess tumour response, the overall benefit of MRI over calliper is less than one-third (31%) of the time.

Considering all the advantages and disadvantages, callipers can be used as the sole measurement method for evaluating tumour response to therapy in solid subcutaneous tumours in cats.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- Ayers GD, McKinley ET, Zhao P, Fritz JM, Metry RE, Deal BC et al. Volume of preclinical xenograft tumors is more accurately assessed by ultrasound imaging than manual caliper measurements. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2010; 29(6): 891–901.
- Barenholz Y. Doxil®--the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *Journal of controlled release* 2012; 160 (2): 117–134.
- Baris MM, Serinan E, Calisir M, Simsek K, Aktas S, Yilmaz O et al. Xenograft Tumor Volume Measurement in Nude Mice: Estimation of 3D Ultrasound Volume Measurements Based on Manual Caliper Measurements. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences* 2020: 90–5.
- Baur A, Stähler A, Wendtner CM, Arbogast S, Rahman SA, Santl M et al. MR-imaging changes of musculoskeletal soft-tissue sarcomas associated with neoadjuvant chemotherapy and hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia* 2003; 19(4): 391–401.
- Belton A, Saini S, Liebermann K, Boland G, Halpern E. Tumour Size Measurement in an Oncology Clinical Trial: Comparison Between Off-site and On-site Measurements. *Clinical Radiology* 2003; 58(4): 311–4.
- Bermejo A, Bustamante TD de, Martinez A, Carrera R, Zabía E, Manjón P. MR imaging in the evaluation of cystic-appearing soft-tissue masses of the extremities. *Radiographics* 2013; 33(3): 833–55.
- Bray J, Polton G. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy combined with anatomical resection of feline injection-site sarcoma: results in 21 cats. *Veterinary and Comparative Oncology* 2016; 14(2): 147–60.
- Brodin NP, Tang J, Skalina K, Quinn TJ, Basu I, Guha C et al. Semi-automatic cone beam CT segmentation of in vivo pre-clinical subcutaneous tumours provides an efficient non-invasive alternative for tumour volume measurements. *British Journal of Radiology* 2015; 88(1050): 20140776.
- Cornelissen B, Kersemans V, Jans L, Staelens L, Oltenfreiter R, Thonissen T et al. Comparison between 1 T MRI and non-MRI based volumetry in inoculated tumours in mice. *British Journal of Radiology* 2005; 78(928): 338–42.
- Couto SS, Griffey SM, Duarte PC, Madewell BR. Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. *Veterinary Pathology* 2002; 39(1): 33–41.

- Cronin K, Page RL, Spodnick G, Dodge R, Haridie EN, Price S et al. Radiation Therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 1998; 39(1): 51–6.
- Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S. Head and neck cancers: Results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *International Journal of Hyperthermia* 1990; 6(3): 479–86.
- Delgado-SanMartin J, Ehrhardt B, Paczkowski M, Hackett S, Smith A, Waraich W et al. An innovative non-invasive technique for subcutaneous tumour measurements. *PLoS One* 2019; 14(10): e0216690.
- Dernell WS, Withrow SJ, Kuntz CA, Powers BE. Principles of treatment for soft tissue sarcoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 1998; 13(1): 59–64.
- Dillon CJ, Mauldin GN, Baer KE. Outcome following surgical removal of nonvisceral soft tissue sarcomas in cats: 42 cases (1992–2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005; 227(12): 1955–7.
- Dobromylskyj MJ, Richards V, Smith KC. Prognostic factors and proposed grading system for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in cats, based on a retrospective study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2021; 23(2): 168–74.
- Dobson JM. Significant advances in veterinary oncology - 60 years on. *Journal of Small Animal Practice* 2019; 60(12): 711–22.
- Doddy FD, Glickman LT, Glickman NW, Janovitz EB. Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *Journal of Comparative Pathology* 1996; 114(2): 165–74.
- Dubielzig RR. Ocular sarcoma following trauma in three cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1984; 184(5): 578–81.
- Dubielzig RR, Hawkins KL, Miller PE. Myofibroblastic sarcoma originating at the site of rabies vaccination in a cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 1993; 5(4): 637–8.
- Dunne M, Regenold M, Allen C. Hyperthermia can alter tumor physiology and improve chemo- and radio-therapy efficacy. *Advanced drug delivery reviews* 2020; 163-164: 98–124.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; 45(2): 228–47.
- Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981; 47(5): 1005–22.

- Esplin DG, McGill LD, Meininger AC, Wilson SR. Postvaccination sarcomas in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1993; 202(8): 1245–7.
- Euhus DM, Hudd C, LaRegina MC, Johnson FE. Tumor measurement in the nude mouse. *Journal of Surgical Oncology* 1986; 31(4): 229–34.
- Fabel M, Bolte H. Automatisierte Verfahren zur Volumetrie von Metastasen: Ermittlung der Tumorlast. *Radiologie* 2008; 48(9): 857–62.
- Felice F de, Izzo L, Musio D, Lisa M. A, Bulzonetti N, Pugliese F et al. Clinical predictive factors of pathologic complete response in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7(22): 33374–80.
- Ferrari R, Di Giancamillo M, Stefanello D, Giudice C, Grieco V, Longo M et al. Clinical and computed tomography tumour dimension assessments for planning wide excision of injection site sarcomas in cats: how strong is the agreement? *Veterinary and Comparative Oncology* 2017; 15(2): 374–82.
- Fisher SM, Joodi R, Madhuranthakam AJ, Öz OK, Sharma R, Chhabra A. Current utilities of imaging in grading musculoskeletal soft tissue sarcomas. *European Journal of Radiology* 2016; 85(7): 1336–44.
- Fleming K, Nemanic S, Löhr CV, Terry J, Milovancev M. CT angiography and MRI imaging features do not predict the tumor type and grade of feline injection site sarcoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2019; 60(6): 668–79.
- Forssell-Aronson E, Kjellén E, Mattson S, Hellström M, Swedish Cancer Society Investigation Group. Medical Imaging for Improved Tumour Characterization, Delineation and Treatment Verification. *Acta Oncologica* 2002; 41(7/8): 604–14.
- Garcia Mora JK, Robertson J, Hsu F-C, Shinn RL, Larson MM, Rylander CG et al. Comparison of linear and volumetric criteria for the determination of therapeutic response in dogs with intracranial gliomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2022; 36(3): 1066–74.
- Girit IC, Jure-Kunkel M, McIntyre KW. A Structured Light-based System for Scanning Subcutaneous Tumors in Laboratory Animals [Vol 58, No 3]. *American Association for Laboratory Animal Science* 2008; (3): 264–70.
- Giudice C, Stefanello D, Sala M, Cantatore M, Russo F, Romussi S et al. Feline injection-site sarcoma: recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. *Veterinary Journal* 2010; 186(1): 84–8.

- Goch C, Metzger J, Nolden M. Tutorial: Medical Image Processing with MITK Introduction and new Developments. *Bildverarbeitung für die Medizin 2017*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017: 10.
- Harrington KJ, Mohammadtaghi S, Uster PS, Glass D, Peters AM, Vile RG et al. Effective Targeting of Solid Tumors in Patients with Locally Advanced Cancers by Radiolabeled Pegylated Liposomes. *Clinical Cancer Research* 2001; 7: 243–54.
- Hartmann K, Day MJ, Thiry E, Lloret A, Frymus T, Addie D et al. Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2015; 17(7): 606–13.
- Hendrick MJ, Goldschmidt MH. Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1991; 199(8): 968.
- Hendrick MJ, Goldschmidt MH, Shofer F, S., Wang Y-Y, Somlyo AP. Postvaccinal sarcomas in the cat epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Research* 1992; (52): 5391–4.
- Hershey AE, Sorenmo KU, Hendrick MJ, Shofer FS, Vail DM. Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2000; 216(1): 58–61.
- Heussel CP, Meier S, Wittelsberger S, Götte H, Mildenerger P, Kauczor H-U. Quantitative CT-Verlaufskontrolle von Lebermalignomen nach RECIST und WHO im Vergleich zur Volumetrie. *RöFo* 2007; 179(9): 958–64.
- Hirschberger J, Kessler M. Das Feline Fibrosarkom: Hirschberger J, Kessler M. Das Feline Fibrosarkom. *Tierärztl Prax* 2001; 29 (K): 66-71. *Tierärztliche Praxis* 2001: 66–71.
- Ho NT, Smith KC, Dobromylyskij MJ. Retrospective study of more than 9000 feline cutaneous tumours in the UK: 2006-2013. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2018; 20(2): 128–34.
- Hopper KK, Kasales CJ, Egli KD, TenHave TR, Belman NM, Potok PS et al. The Impact of 2D Versus 3D Quantitation of Tumor Bulk Determination on Current Methods of Assessing Response to Treatment. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1996; 20(6): 930–7.
- Hossann M, Hirschberger J, Schmidt R, Baumgartner C, Zimmermann K, Baer S et al. A Heat-Activated Drug-Delivery Platform Based on Phosphatidyl-(oligo)-glycerol Nanocarrier for Effective Cancer Treatment. *Advanced NanoBiomed Research* 2021: 2000089.

- Iliadis G, Selviaridis P, Kalogera-Fountzila A, Fragkoulidi A, Baltas D, Tselis N et al. The importance of tumor volume in the prognosis of patients with glioblastoma: comparison of computerized volumetry and geometric models. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 2009; 185(11): 743–50.
- Ishimori T, Tatsumi M, Wahl RL. Tumor response assessment is more robust with sequential CT scanning than external caliper measurements. *Academic Radiology* 2005; 12(6): 776–81.
- Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *European Journal of Cancer* 2008; 44(17): 2546–54.
- Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem B-C et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *The Lancet Oncology* 2010: 561–70.
- Jensen MM, Jørgensen JT, Binderup T, Kjaer A. Tumor volume in subcutaneous mouse xenografts measured by microCT is more accurate and reproducible than determined by 18F-FDG-microPET or external caliper. *BMC medical imaging* 2020; 8: 16.
- Kamenica K, Brill T, Hirschberger J, Köstlin R, Hermanns W. Vakzineassoziierte feline Fibrosarkome: histopathologische Befunde und Prognose. *Tierärztliche Praxis* 2008: 127–34.
- Kass PH, Barnes WG, Jr., Spangler WL, Chomel BB, Culbertson MR. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1993; 203(3): 396–405.
- Kersemans V, Cornelissen B, Allen PD, Beech JS, Smart SC. Subcutaneous tumor volume measurement in the awake, manually restrained mouse using MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2013; 37(6): 1499–504.
- Kneidl B, Peller M, Winter G, Lindner LH, Hossann M. Thermosensitive liposomal drug delivery systems: state of the art review. *International journal of nanomedicine* 2014; 9: 4387–4398.
- Kobayashi T, Hauck ML, Dodge R, Page RL, Price GS, Williams LE et al. Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2002; 43(5): 473–9.
- Kreutzmann N. PET-MRT als Methode zur Beurteilung des Therapieeffekts der Hyperthermie mit thermosensiblen, Doxorubicin-beladenen Liposomen beim feline Fibrosarkom [Dissertation vet. med.]. München: LMU; 2016.
- Lattimer JC. *Magnetic Resonance Imaging in Animals*, MSD Veterinary Manual 2019.

- LeBlanc AK, Atherton M, Bentley RT, Boudreau CE, Burton JH, Curran KM et al. Veterinary Cooperative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology* 2021; 19(2): 311–52.
- LeBlanc AK, Daniel GB. Advanced imaging for veterinary cancer patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2007; 37(6): 1059-77.
- Lindner LH, Issels RD. Hyperthermia in soft tissue sarcoma. *Current Treatment Options in Oncology* 2011; 12(1): 12–20.
- Longo M, Zani DD, Ferrari R, Bassi J, Andreis ME, Stefanello D et al. Dynamic tomographic studies of interscapular feline injection-site sarcoma: essential or useless practice? *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2018; 20(6): 502–8.
- Manzoor AA, Lindner LH, Landon CD, Park JY, Simnick AJ, Dreher MR et al. Overcoming limitations in nanoparticle drug delivery: triggered, intravascular release to improve drug penetration into tumors. *Cancer research* 2012; 72 (21): 5566–5575.
- Martano M, Morello E, Ughetto M, Iussich S, Petterino C, Cascio P. Surgery alone versus surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: a report on 69 cases. *Veterinary Journal* 2005; 170(1): 84–90.
- Masciotti J, Provenzano F, Papa J, Klose A, Hur J, Gu X et al. Monitoring tumor growth and treatment in small animals with magnetic resonance and optical tomographic imaging. *Multimodal Biomedical Imaging: SPIE* 2006: 608105.
- Mazurchuk R, Glaves D, Raghavan D. Magnetic resonance imaging of response to chemotherapy in orthotopic xenografts of human bladder cancer. *Clinical Cancer Research* 1997; 3(9): 1635–41.
- McEntee MC, Smii VF. The utility of contrast enhanced computed tomography in feline vaccine associated sarcomas [Abstracts from the annual meeting of the American College of Veterinary Chicago, Illinois] 2000: 557–80.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; (47): 207–14.
- Montelius M, Ljungberg M, Horn M, Forssell-Aronsson E. Tumour size measurement in a mouse model using high resolution MRI. *BMC Medical Imaging* 2012; 12: 1–7.

- Mozley PD, Bendtsen C, Binsheng Z, Schwartz LH, Thorn M, Rong Y et al. Measurement of tumor volumes improves RECIST-based response assessments in advanced lung cancer. *Translational Oncology* 2012; 5(1): 19–25.
- Müller N, Kessler M. Curative-intent radical en bloc resection using a minimum of a 3 cm margin in feline injection-site sarcomas: a retrospective analysis of 131 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2018; 20(6): 509–19.
- Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nature materials* 2013; 12 (11): 991–1003.
- Nemanic S, Milovancev M, Terry JL, Stieger-Vanegas SM, Löhr CV. Microscopic Evaluation of Peritumoral Lesions of Feline Injection Site Sarcomas Identified by Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. *Veterinary Surgery* 2016; 45(3): 392–401.
- Nolden M, Zelzer S, Seitel A, Wald D, Müller M, Franz AM et al. The Medical Imaging Interaction Toolkit: challenges and advances. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 2013; 8(4): 607–20.
- Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof, M. C. C. M., Arcangeli G, Dahl O, Mella. O. et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *The Lancet* 1995: 540–3.
- Pasqualin A, Barone G, Cioffi F, Scienza R, Da Pian R, Rosta L. The Relevance of Anatomic and Hemodynamic Factors to a Classification of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery* 1991; 28(3): 370–9.
- Peller M, Reinl HM, Weigel A, Meininger M, Issels RD, Reiser M. T1 relaxation time at 0.2 Tesla for monitoring regional hyperthermia: feasibility study in muscle and adipose tissue. *Magnet Resonance in Medicine* 2002; 47(6): 1194–201.
- Phelps HA, Milner RJ, Powers BE, Bacon NJ. Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2011; 239(1): 97–106.
- Porcellato I, Menchetti L, Brachelente C, Sforza M, Reginato A, Lepri E et al. Feline Injection-Site Sarcoma. *Veterinary Pathology* 2017; 54(2): 204–11.

- Prasad SR, Jhaveri KS, Saini S, Hahn PF, Halpern EF, Sumner JE. CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques initial observations. *Radiology* 2002; 225(2): 416–9.
- 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). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2008; (232): 1193–9.
- Rousset N, Holmes MA, Caine A, Dobson J, Herrtage ME. Clinical and low-field MRI characteristics of injection site sarcoma in 19 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2013; 54(6): 623–9.
- Saini S. Radiologic Measurement of Tumor Size in Clinical Trials. *American Journal of Roentgenology* 2001; 176(2): 333–4.
- Sapareto SA, Hopwood LE, Dewey WC, et al. Effects of hyperthermia on survival and progression of Chinese hamster ovary cells. *Cancer Research* 1978; (38): 393–400.
- Schepper AM de. *Imaging of Soft Tissue Tumors*. Dordrecht: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. KG; 2005.
- Schepper AM de, Beuckeleer L de, Vandevenne J, Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. *European Radiology* 2000; 10(2): 213–23.
- Schmidt, R. (2011): Neuartige thermosensitive Liposomen zur zielgerichteten Therapie solider Tumoren - Charakterisierung in vitro und in vivo -. [Dissertation vet. med.]. München: LMU; 2011.
- Schramm N, Englhart E, Schlemmer M, Hittinger M, Übleis C, Becker CR et al. Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy: comparison of RECIST, Choi and volumetric criteria. *European Journal of Radiology* 2013; 82(6): 951–8.
- Schwartz LH, Ginsberg MS, DeCorato D, Rothenberg LN, Einstein S, Kijewski P et al. Evaluation of Tumor Measurements in Oncology: Use of Film-Based and Electronic Techniques. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(10): 2179–84.
- Séguin B. Injection site sarcomas in cats. *Clinical techniques in small animal practice* 2002; 17(4): 168-73.
- Serai SD. Basics of magnetic resonance imaging and quantitative parameters T1, T2, T2*, T1rho and diffusion-weighted imaging. *Pediatric Radiology* 2022; 52(2): 217–27.

- Sohaib SA, Turner B, Hanson JA, Farquharson M, Oliver RT, Reznick RH. CT assessment of tumour response to treatment: comparison of linear, cross-sectional and volumetric measures of tumour size. *British Journal of Radiology* 2000; 73(875): 1178–84.
- Song CW, Shakil A, Osborn JL, Iwata K. Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures. *International Journal of Hyperthermia* 1996; 12(3): 367–73.
- Sorensen AG, Shevta P, Harmath C, Bridges S, Synnott J, Sievers A et al. Comparison of Diameter and Perimeter Methods for Tumor Volume Calculation. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(2): 551–7.
- Thalheimer RD, Merker VL, Ly KI, Champlain A, Sawaya J, Askenazi NL et al. Validating Techniques for Measurement of Cutaneous Neurofibromas: Recommendations for Clinical Trials. *Neurology* 2021; 97(7 Suppl 1): 32-41.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J. 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]. *The Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92(3): 205–16.
- Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *European Journal of Cancer* 2006; 42(8): 1031–9.
- Therasse P, Le Cesne A, van Glabbeke M, Verweij J, Judson I. RECIST vs. WHO: prospective comparison of response criteria in an EORTC phase II clinical trial investigating ET-743 in advanced soft tissue sarcoma. *European Journal of Cancer* 2005; 41(10): 1426–30.
- Tomayko MM, Reynolds CP. Determination of subcutaneous tumor size in athymic (nude) mice. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1989; 24(3): 148–54.
- Tran LN, Brown MS, Goldin JG, Yan X, Pais RC, McNitt-Gray MF et al. Comparison of treatment response classifications between unidimensional, bidimensional, and volumetric measurements of metastatic lung lesions on chest computed tomography. *Academic Radiology* 2004; 11(12): 1355–60.
- Travetti O, Di Giancamillo M, Stefanello D, Ferrari R, Giudice C, Grieco V et al. Computed tomography characteristics of fibrosarcoma -- a histological subtype of feline injection-site sarcoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2013; 15(6): 488–93.
- Troedson K. Dosisfindungsstudie zur Therapie des felinen Fibrosarkoms mit Doxorubicin-beladenen thermosensitiven Phosphatidylglycerin-Liposomen mit simultaner regionaler Hyperthermie - Toxizität und Effektivität [Dissertation vet. med.]. München: LMU; 2015.

- van Elk M, Deckers R, Oerlemans C, Shi Y, Storm G, Vermonden T et al. Triggered release of doxorubicin from temperature-sensitive poly(N-(2-hydroxypropyl)-methacrylamide mono/dilactate) grafted liposomes. *Biomacromolecules* 2014; 15(3): 1002–9
- Wang H, Yi F, Wang J, Yi Z, Zhang H. RECISTSup: Weakly-supervised Lesion Volume Segmentation using RECIST Measurement. *IEEE Trans Med Imaging* 2022; 41(7): 1849-1861
- Wang X, Xu J, Zhu Y, Wei C, Wang Z. Volumetric measurement techniques for assessment of cutaneous neurofibromas: A review. *Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* 2024; 6(2): 83–6.
- Weishaupt D. *Wie funktioniert MRI? : Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 7th ed. Dordrecht: Springer; 2013.
- Winfield J, Basiru A, Strauss D, Thway K, Collins D, deSouza N et al. Utility of Multi-Parametric Quantitative Magnetic Resonance Imaging for Characterization and Radiotherapy Response Assessment in Soft-Tissue Sarcomas and Correlation with Histopathology. *Frontiers in Oncology* 2019; 9: 1–11.
- World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment 1979; (48): 1–42.
- Wust P, Hegewisch-Becker S, Issels R. Hyperthermie – aktueller Stand und therapeutische Ergebnisse. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2003; (128): 2023–9.
- Yang Y, Yang Y, Xie X, Cai X, Zhang H, Gong W et al. PEGylated liposomes with NGR ligand and heat-activable cell-penetrating peptide-doxorubicin conjugate for tumor-specific therapy. *Biomaterials* 2014; 35(14): 4368–81.
- Zardo KM, Damiani LP, Matera JM, Brandão de Campos Fonseca-Pinto AC. Recurrent and non-recurrent feline injection-site sarcoma: computed tomographic and ultrasonographic findings. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2016; 18(10): 773–82.
- Zimmermann K. *Doxorubicin-beladene thermosensitive Phosphatidylglycerin Liposomen mit simultaner regionaler Hyperthermie als Therapieoption des inoperablen feline Fibrosarkoms [Dissertation vet. med.]*. München: LMU; 2014.
- Zimmermann K, Hossann M, Hirschberger J, Troedson K, Peller M, Schneider M et al. A pilot trial of doxorubicin containing phosphatidylglycerol based thermosensitive liposomes in spontaneous feline soft tissue sarcoma. *International Journal of Hyperthermia* 2017; 33(2): 178–90.

IX. ANHANG*Anhang 1 Signalement*

Katze	Geschlecht	Rasse	Alter
1	wk	EKH	8
2	wk	EKH	11
3	mk	EKH	11
4	mk	EKH	12
5	wk	NWK	10
6	wk	EKH	14
7	mk	EKH	12
8	wk	EKH	12
9	mk	EKH	13
10	wk	EKH	9
11	wk	EKH	11
12	mk	EKH	9
13	wk	EKH	12
14	mk	EKH	11
15	mk	EKH	7
16	mk	EKH	9
17	mk	EKH	10
18	mk	A	6
19	mk	EKH	10
20	mk	EKH	14
21	mk	MC	8
22	wk	EKH	7
23	wk	EKH	15
24	wk	EKH	11

25	wk	NWK	7
26	wk	EKH	12

wk: weiblich kastriert; mk: männlich kastriert; EKH: Europäisch Kurzhaar; NWK: Norwegische Waldkatze; A: Abessinier; MC: Maine Coon

Anhang 2 Tumoreigenschaften

Katze	Präsentation	Histologie	Lokalisation	Richtung
1	P	FS	L	d
2	P	FS	i	dl
3	R	FS	B	l
4	P	FS	i	d
5	R	FS	B	dl
6	P	FS	i	d
7	R	FS	L	dl
8	R	FS	A	l
9	P	FS	i	d
10	P	FS	i	d
11	R	FS	B	l
12	R	FS	i	d
13	P	FS	i	d
14	R	FS	i	d
15	P	FS	B	l
16	P	FS	i	d
17	P	FS	B	vl
18	R	FS	B	l
19	P	FS	B	l
20	P	FS	B	l
21	R	kOS	A	l
22	R	FS	A	l
23	P	FS	BW	d
24	P	FS	L	l
25	P	FS	i	d
26	R	FS	A	l

P: Primärtumor; R: Rezidiv; FS: Fibrosarkom, kOS: kutanes Osteosarkom; B: Brustwand; i: interskapulär; L: Lumbalregion; BW: Brustwirbelsäule; A: Abdomen; d: dorsal; l; lateral; dl; dorsolateral; vl: ventrolateral

Anhang 3 Messungen des Durchmessers in der MRT und mittels Schieblehre

Katze (C) und
Zeitpunkt (t)

	Länge* MRT	Länge* Schieblehre	Breite* MRT	Breite* Schieblehre	Tiefe* MRT	Tiefe* Schieblehre
C1t0	9,6	10,5	7,8	8,3	7,9	7,5
C1t1	10,4	7,6	8,3	6,1	9,6	9,9
C2t0	6,9	5,3	4,2	5,3	5,5	3,5
C3t0	8,5	7,4	9,5	6,3	3,6	1,1
C4t0	6,1	7,2	6,7	5,4	3,6	1,5
C4t1	13,5	3,8	6,7	3,1	5,1	2,2
C5t0	4,1	2,0	5,1	2,9	1,6	1,1
C6t0	5,0	4,6	5,8	5,4	3,4	2,5
C6t1	5,0	4,1	6,5	5,3	3,7	2,0
C7t0	6,3	3,7	3,6	1,8	2,0	2,5
C7t1	5,9	3,9	4,2	3,2	1,8	1,2
C8t0	2,6	1,9	5,1	2,0	1,9	2,2
C9t0	7,5	6,6	5,1	4,8	3,3	3,1
C9t1	8,1	5,5	5,9	5,4	5,5	2,4
C10t0	5,9	2,6	4,7	2,7	3,6	1,6
C10t1	4,9	3,7	4,4	3,4	3,1	2,1
C10t2	4,7	3,1	3,0	2,0	2,1	1,5
C11t0	6,3	8,4	6,9	7,9	5,1	3,8
C11t1	8,8	8,0	6,9	6,8	6,2	3,6
C11t2	10,3	9,3	8,1	8,4	8,9	5,4
C12t0	9,1	6,0	6,6	6,4	5,1	3,2
C13t0	6,9	7,7	5,4	5,6	5,7	4,2
C14t0	2,7	2,1	4,0	2,2	2,2	1,4
C14t1	3,2	3,0	5,2	3,2	2,0	1,4
C14t2	3,9	2,9	4,6	2,7	2,6	1,4
C15t0	3,0	3,4	3,6	3,3	2,5	1,5

C15t1	4,3	3,3	6,7	2,5	1,5	1,4
C15t2	6,5	4,8	6,7	4,8	3,0	2,0
C16t0	4,4	3,3	3,5	3,1	2,7	1,9
C16t1	2,9	1,9	4,4	2,0	1,5	0,8
C16t2	4,0	1,2	3,7	1,3	1,6	0,4
C17t0	2,8	2,1	2,9	2,7	3,0	1,9
C17t1	2,3	2,1	3,4	1,6	2,2	1,3
C18t0	3,3	2,6	3,4	2,7	1,7	1,2
C18t1	3,5	2,8	3,8	2,3	1,3	1,8
C18t2	3,8	3,0	5,8	2,8	1,4	1,0
C19t0	3,1	3,3	1,7	3,5	3,0	1,5
C19t1	2,7	2,4	3,1	3,0	1,7	1,8
C19t2	2,2	1,9	2,4	1,8	1,2	0,9
C20t0	3,0	3,2	4,8	3,2	2,9	2,1
C20t1	5,0	3,2	6,2	3,4	2,9	3,1
C20t2	4,7	3,9	5,6	4,0	3,0	2,9
C21t0	4,8	3,4	5,6	2,5	2,5	1,9
C21t1	6,0	2,2	6,3	1,7	1,3	2,3
C21t2	4,0	2,1	4,3	1,0	1,2	1,5
C22t0	5,1	2,2	4,4	2,4	2,7	2,5
C22t1	4,5	2,9	5,8	3,4	2,4	2,6
C22t2	5,0	3,8	5,0	3,6	4,3	2,9
C23t0	5,1	2,6	4,0	3,0	2,6	2,4
C23t1	5,1	3,6	3,7	3,3	2,5	3,2
C23t2	5,5	4,6	4,3	4,2	2,7	2,3
C24t0	3,0	3,0	4,9	3,2	2,4	3,1
C25t0	4,4	3,7	3,9	4,1	3,1	3,2
C25t1	4,5	3,3	2,8	4,0	3,3	3,4
C25t2	5,0	4,1	4,2	3,8	3,8	3,6
C26t0	3,0	2,8	3,5	2,1	1,2	2,3

C26t1	2,8	2,9	2,8	1,7	1,1	2,4	
C25t2	2,0		2,8	3,4	1,3	0,9	1,9

** in cm*

Anhang 4 Unterschiede der Längen-, Breiten-, und Tiefenmessungen mit MRT und Schieblehre

Katze (C) und Zeitpunkt							
(t)	δ Länge *	δ Breite *	δ Tiefe *	δ Länge **	δ Breite **	δ	Tiefe **
C1t0	0,9	0,5	0,4	8	7		5
C1t1	2,8	2,2	0,3	36	26		3
C2t0	1,6	1,1	2,0	30	26		58
C3t0	1,1	3,2	2,5	14	34		227
C4t0	1,1	1,3	2,1	15	19		142
C4t1	9,7	3,6	2,9	254	53		132
C5t0	2,1	2,2	0,5	103	43		46
C6t0	0,4	0,4	0,9	9	7		34
C6t1	0,9	1,2	1,7	23	19		86
C7t0	2,6	1,8	0,5	71	50		18
C7t1	2,0	1,0	0,6	51	23		49
C8t0	0,7	3,1	0,3	38	61		13
C9t0	0,9	0,3	0,2	13	6		6
C9t1	2,6	0,5	3,1	48	9		130
C10t0	3,3	2,0	2,0	125	43		124
C10t1	1,2	1,1	1,0	33	24		48
C10t2	1,6	1,0	0,6	52	34		42
C11t0	2,1	0,9	1,3	25	13		34
C11t1	0,8	0,1	2,6	10	1		73
C11t2	1,0	0,4	3,5	11	5		64
C12t0	3,1	0,2	1,9	52	3		59
C13t0	0,8	0,2	1,5	11	4		34
C14t0	0,6	1,8	0,8	29	46		56
C14t1	0,2	2,0	0,6	6	38		41
C14t2	1,0	1,9	1,3	34	41		93

C15t0	0,4	0,3	1,0	12	8	63
C15t1	1,0	4,2	0,0	29	62	3
C15t2	1,7	1,9	1,0	35	28	52
C16t0	1,1	0,4	0,8	35	12	43
C16t1	1,0	2,4	0,7	52	55	91
C16t2	2,8	2,4	1,2	232	65	286
C17t0	0,7	0,2	1,1	34	7	58
C17t1	0,3	1,8	0,9	13	54	75
C18t0	0,7	0,7	0,5	29	21	42
C18t1	0,7	1,4	0,5	24	38	28
C18t2	0,9	3,0	0,4	29	52	45
C19t0	0,2	1,9	1,4	6	111	95
C19t1	0,3	0,1	0,1	12	3	6
C19t2	0,3	0,6	0,3	17	25	36
C20t0	0,2	1,6	0,8	6	34	37
C20t1	1,8	2,7	0,3	58	44	8
C20t2	0,9	1,6	0,1	23	29	5
C21t0	1,4	3,1	0,6	40	56	31
C21t1	3,8	4,6	1,0	175	73	43
C21t2	1,9	3,3	0,3	89	77	17
C22t0	2,9	2,0	0,2	129	46	7
C22t1	1,6	2,4	0,2	55	41	9
C22t2	1,1	1,3	1,4	29	27	48
C23t0	2,5	1,0	0,2	96	24	9
C23t1	1,6	0,3	0,7	44	9	23
C23t2	0,9	0,2	0,4	19	4	17
C24t0	0,1	1,7	0,7	2	34	23
C25t0	0,7	0,2	0,2	19	6	5
C25t1	1,2	1,2	0,1	37	43	3
C25t2	0,9	0,4	0,2	22	10	6

C26t0	0,2	1,4	1,2	8	41	50
C26t1	0,1	1,1	1,2	4	38	52
C25t2	0,9	2,1	1,0	31	62	53

** in cm; ** in %*

Anhang 5 Größter Messunterschied, Tumormerkmale und Bewertung der Tumorantworten

Katze (C) und Zeitpunkt	absolut**	relativ***	A	akSs	M	pS	Seg	MRT	SL
C1t0	L	L	+	+	-	-			
C1t1	L	L	-	+	-	-	SD	SD	SD
C2t0	T	T	+	+	+	-			
C3t0	B	T	+	+	+	-			
C4t0	T	T	+	+	+	-			
C4t1	L	L	+	+	+	-	PD	PD	SD
C5t0	B	L	+	-	-	-			
C6t0	T	T	-	+	+	+			
C6t1	T	T	-	+	+	+	SD	SD	SD
C7t0	L	L	+	-	-	-			
C7t1	L	L	-	-	-	-	SD	SD	SD
C8t0	B	B	+	+	-	-			
C9t0	L	L	-	+	+	-			
C9t1	T	T	-	+	+	-	PD	PD	SD
C10t0	L	L	-	+	-	+			
C10t1	L	T	+	+	-	-	SD	SD	PD
C10t2	L	L	+	+	+	-	SD	PR	SD
C11t0	L	T	-	-	-	-			
C11t1	T	T	-	-	-	-	PD	PD	SD
C11t2	T	T	-	-	-	-	PD	PD	PD
C12t0	L	T	+	+	+	+			
C13t0	T	T	-	+	-	-			
C14t0	B	T	+	+	+	-			
C14t1	B	T	+	+	+	-	SD	SD	PD
C14t2	B	T	+	+	+	-	SD	PD	PD
C15t0	T	T	+	+	-	-			
C15t1	B	B	-	+	-	-	SD	PD	SD

C15t2	B	T	+	+	+	-	PD	PD	PD
C16t0	L	T	-	+	+	+			
C16t1	B	T	+	+	+	+	SD	SD	PR
C16t2	L	T	+	+	+	+	SD	SD	PR
C17t0	T	T	+	-	+	-			
C17t1	B	T	+	-	+	-	SD	SD	SD
C18t0	L	T	+	-	-	-			
C18t1	B	B	+	-	-	-	SD	SD	PD
C18t2	B	B	+	-	-	-	PD	PD	SD
C19t0	B	B	-	-	-	-			
C19t1	L	L	-	-	-	-	SD	SD	SD
C19t2	B	T	-	-	+	-	SD	SD	PR
C20t0	B	T	+	+	-	-			
C20t1	B	L	+	+	-	-	SD	PD	PD
C20t2	B	B	-	+	-	-	SD	PD	PD
C21t0	B	B	+	-	-	-			
C21t1	B	L	+	-	-	-	SD	SD	SD
C21t2	B	L	+	-	-	-	PR	PR	PR
C22t0	L	L	+	-	-	-			
C22t1	B	L	+	-	-	-	PD	SD	PD
C22t2	T	T	+	-	+	-	PD	PD	PD
C23t0	L	L	+	+	+	-			
C23t1	L	L	+	+	+	-	PD	SD	PD
C23t2	L	L	+	+	+	-	PD	SD	PD
C24t0	B	B	+	-	-	-			
C25t0	L	L	+	+	-	-			
C25t1	B	B	+	+	-	-	SD	SD	SD
C25t2	L	L	+	+	-	-	SD	PD	SD
C26t0	B	T	-	-	-	-			
C26t1	T	T	-	-	-	-	SD	SD	SD

C25t2	B	B	-	-	-	-	SD	SD	SD
-------	---	---	---	---	---	---	----	----	----

***Messunterschiede; A = Ausläufer; akSs = auf knöcherner Struktur sitzend; M = Muskelfiltration; pS = peritumoröse Schwellung; Seg = Segmentierung; SL = Schieblehre*

*Anhang 6 Tumorvolumen**

Katze (C) und Zeitpunkt (t)	Vseg	Vmri	Vcal
C1t0	347	308	342
C1t1	448	432	240
C2t0	51	84	52
C3t0	121	152	27
C4t0	100	77	31
C4t1	235	239	14
C5t0	14	17	3
C6t0	45	51	33
C6t1	53	64	23
C7t0	16	25	9
C7t1	18	23	8
C8t0	5	14	4
C9t0	49	66	51
C9t1	109	139	37
C10t0	41	52	6
C10t1	22	35	14
C10t2	19	15	5
C11t0	107	116	132
C11t1	193	197	103
C11t2	362	390	224
C12t0	144	160	64
C13t0	124	111	97
C14t0	13	13	4
C14t1	16	18	7
C14t2	17	25	6
C15t0	20	14	9
C15t1	23	22	6
C15t2	69	70	24

C16t0	23	22	10
C16t1	13	10	2
C16t2	20	12	0
C17t0	14	13	6
C17t1	20	9	2
C18t0	8	10	4
C18t1	10	9	6
C18t2	29	16	4
C19t0	10	8	9
C19t1	8	7	7
C19t2	4	3	2
C20t0	32	22	11
C20t1	38	47	18
C20t2	46	42	23
C21t0	23	35	9
C21t1	12	26	5
C21t2	6	11	2
C22t0	15	32	7
C22t1	26	32	14
C22t2	43	56	22
C23t0	17	28	10
C23t1	32	24	20
C23t2	34	33	23
C24t0	13	19	16
C25t0	22	27	26
C25t1	19	22	24
C25t2	32	42	29
C26t0	5	7	7
C26t1	3	5	6
C25t2	5	3	4

* *in cm³*

Anhang 7: Evaluierung der Tumorantwort anhand der prozentualen Veränderung des Tumolvolumens im Vergleich Baseline-Messung*

##*	Untersuchung	Segmentierung	MRT	Schieblehre	Nutzen MRT
1	C1t1	SD	SD	SD	nein
2	C4t1	PD	PD	SD	ja
3	C6t1	SD	SD	SD	nein
4	C7t1	SD	SD	SD	nein
5	C9t1	PD	PD	SD	ja
6	C10t1	SD	SD	PD	ja
7	C10t2	SD	PR	SD	nein
8	C11t1	PD	PD	SD	ja
9	C11t2	PD	PD	PD	nein
10	C14t1	SD	SD	PD	ja
11	C14t2	SD	PD	PD	nein
12	C15t1	SD	PD	SD	nein
13	C15t2	PD	PD	PD	nein
14	C16t1	SD	SD	PR	ja
15	C16t2	SD	SD	PR	ja
16	C17t1	SD	SD	SD	nein
17	C18t1	SD	SD	PD	ja
18	C18t2	PD	PD	SD	ja
19	C19t1	SD	SD	SD	nein
20	C19t2	SD	SD	PR	ja
21	C20t1	SD	PD	PD	nein
22	C20t2	SD	PD	PD	nein
23	C21t1	SD	SD	SD	nein
24	C21t2	PR	PR	PR	nein
25	C22t1	PD	SD	PD	nein
26	C22t2	PD	PD	PD	nein
27	C23t1	PD	SD	PD	nein
28	C23t2	PD	SD	PD	nein

29	C25t1	SD	SD	SD	nein
30	C25t2	SD	PD	SD	nein
31	C26t1	SD	SD	SD	nein
32	C26t2	SD	SD	SD	nein

**Tumorvolumen abgeschätzt aus den drei maximalen Durchmessern unter Verwendung der Formel (2); ** Nummer der Evaluierung der Tumorantwort (32/58 Messungen waren Verlaufskontrollen); PR: ≥ 65 %ige Abnahme des Tumorvolumens; PD: ≥ 44 %ige Zunahme des Tumorvolumens; SD: <65 %ige Abnahme und <44 %ige Zunahme des Tumorvolumens.*

X. DANKSAGUNG

Ganz herzlich danken möchte ich zuerst meinem Doktorvater Prof. Johannes Hirschberger, der mir diese Arbeit anvertraut hat und mich bis zur Fertigstellung der Arbeit geduldig und tatkräftig betreut hat.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Andreas Brüschwein und Dr. Michael Peller für die Unterstützung bei der Auswertung der MRT. Beide waren Teil der Konsensus Meetings. Zudem hat Dr. Brüschwein die 1,5 Tesla MRT durchgeführt. Dr. Peller hat mich in die Nutzung des Programmes “MITK” eingeführt und mir während der Segmentierung der Katzentumoren mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Ohne sein Wissen und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes wäre diese Art der Auswertung der Tumorgößen nicht möglich gewesen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. Schwaiger für die Kooperation und die Bereitstellung des humanen 3,0 Tesla Magnetresonanztomographen sowie Sylvia Schachoff für deren Bedienung und die Koordination der verschiedenen Arbeitsbereiche bedanken. Ganz herzlich möchte ich auch Dr. Christine Baumgartner, Dr. Johannes Fischer, Dr. Riki Schillinger und André Gürgen sowie dem gesamten Team des Zentrums für präklinische Forschung für die Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung der PET-MRT danken.

Sehr dankbar bin ich auch für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten durch Yury Zablowski, der statistisches Licht ins Dunkel der verschiedenen Tumorgößen gebracht hat. Außerdem möchte ich mich bei Martin Hossann bedanken, dessen Hintergrundwissen zur Therapiestudie eine große Hilfe war und der wertvolle Hinweise beim Verfassen der Arbeit gegeben hat.

Natürlich möchte ich mich auch bei dem gesamten Team der Onkologie und der Anästhesie der Medizinischen Kleintierklinik für die Unterstützung und das *Know-how* aus den vorangegangenen Studien bedanken. Hier seien vor allem Dr. Melanie Wergin, Dr. René Dörfelt, Dr. Katja Zimmermann und Dr. Karin Troedson zu nennen. Ein großer Dank gebührt nicht zuletzt Tina Ratzlaff für die Durchführung der Chemotherapie und Hyperthermieapplikation und die exzellente Versorgung der Studienpatienten. Ohne sie wären die vielen sehr frühen Therapie- und die sehr späten MRT-Tage nur ein Bruchteil so schön gewesen.

Ein großer Dank gilt außerdem meiner Mama und meiner Oma, die nie den Glauben verloren haben, dass es mit der Doktorarbeit noch funktioniert und die mit ihrer grammatikalischen (Oma) und gesamtverständlichen (Mama) Korrektur einen wertvollen Beitrag zur Fertigstellung der Arbeit geleistet haben.

Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei Gregor für seine unendliche Geduld, seine Zuversicht

und seine Unterstützung bedanken! Er hat mir gerade in der letzten Phase den Rücken freigehalten, sodass ich mich vollkommen auf die Doktorarbeit konzentrieren konnte. Außerdem hat er mit seiner kompetenten Korrektur aus Sicht eines ebenso Promovierenden wesentlich zur Form der Arbeit beigetragen. Danke dafür und für alles andere!