

Prognostische Relevanz
der Neutrophilen-Lymphozyten-Rate und
der Lymphozyten-Monozyten-Rate
beim feline Fibrosarkom

von Janine Hanesch geb. Pollok

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

Prognostische Relevanz
der Neutrophilen-Lymphozyten-Rate und
der Lymphozyten-Monozyten-Rate
beim feline Fibrosarkom

von Janine Hanesch

aus Georgsmarienhütte

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:
Univ.-Prof. Dr. Johannes Hirschberger

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

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

Berichtersteller/in: Univ.-Prof. Dr. Johannes Hirschberger

Korreferent/en: Priv.-Doz. Dr. Sonja Härtle

Tag der Promotion: 26.07.2025

Meiner Mama

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1	Das feline Fibrosarkom.....	3
1.1	Historie und Epidemiologie.....	3
1.2	Pathogenese	4
1.3	Tumorcharakteristika.....	5
1.4	Diagnostik und Staging	6
1.5	Therapie	7
1.6	Prognose und Prävention.....	10
2	Einfluss der Entzündung auf die Kanzerogenese	12
2.1	Tumorassoziierte Entzündungszellen.....	15
2.1.1	Makrophagen und dendritischen Zellen	15
2.1.2	Lymphozyten und natürliche Killerzellen	16
2.1.3	Neutrophile Granulozyten.....	17
2.2	Leukozytenzahlen als prognostische Faktoren	18
2.3	Leukozyten-Raten als prognostische Faktoren	19
2.3.1	Neutrophilen-Lymphozyten-Rate.....	20
2.3.2	Lymphozyten-Monozyten-Rate	21
III.	MATERIAL UND METHODEN	23
1	Auswahl der Patienten.....	23
2	Durchführung der Messungen und Errechnen der NLR und LMR.....	23
3	Datenerhebung und Follow Up	24
4	Statistische Auswertung	25
4.1	Deskriptive Statistik	25
4.2	Überlebenszeitanalyse	26
IV.	ERGEBNISSE.....	27
1	Deskriptive Statistik.....	27
2	Überlebenszeitanalyse.....	28
3	Bestimmung der Cut-off-Werte mittels ROC-Kurvenanalyse	37

V.	DISKUSSION	42
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	52
VII.	SUMMARY	54
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	56
IX.	ANHANG	69
X.	DANKSAGUNG	71

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAFP	Association of Feline Practitioners
AUC	Fläche unter der Kurve
bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CTK	Chirurgische Kleintierklinik
CTL	zytotoxische T-Lymphozyten
DC	dendritische Zellen
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EKH	Europäische Kurzhaarkatze
EOS	Eosinophile/eosinophile Granulozyten
FeLV	felines Leukämievirus
FeSV	felines Sarkom Virus
FISS	felines injektionsassoziiertes Sarkom
FIV	felines Immundefizienz-Virus
FSA	Fibrosarkom
ggf.	gegebenenfalls
G-CSF	Granulozyten-Kolonestimulierender-Faktor
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonestimulierender Faktor
HR	Hazard Ratio
IBD	chronisch entzündliche Darmerkrankung
IL	Interleukin
IFN	Interferon
LMR	Lymphozyten-Monozyten-Rate
LYM	Lymphozyten
MCT	Mastzelltumor
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MI	mitotischer Index
MIF	Makrophagen migrationshemmender Faktor
MON	Monozyten
MRT	Magnetresonanztomographen

MTK	Medizinische Kleintierklinik
NEU	Neutrophile/neutrophile Granulozyten
NER	Neutrophilen-Eosinophilen-Rate
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Rate
NSAIDs	nichtsteroidale Antiphlogistika
OST	Überlebenszeit
OP	Operation
PCR	Polymerase Kettenreaktion
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
RTH	Strahlentherapie
TAM	tumorassoziierte Makrophagen
TH-Zellen	T-Helfer-Zellen
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
TCR	T-Zellrezeptor
TGF	transformierender Wachstumsfaktor
TTR	Zeit bis zum Rezidiv
V.a.	Verdacht auf
VAFSTF	Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force
vs.	versus
VGG	Vaccination Guidelines Group
WBC	Gesamtleukozytenzahl
WSAVA	World Small Animal Veterinary Association

I. EINLEITUNG

Das feline Fibrosarkom (FSA) ist einer der häufigsten Hauttumore bei der Katze (HO et al., 2018). Charakteristisch für die bösartige Neoplasie ist neben einer geringen Metastasierungsgefahr vor allem das schnelle sowie invasive Wachstum, welches zu einer zentralen Nekrose im Tumor führt, und die Ausbildung von Ausläuferzellen, die das umliegende Gewebe infiltrieren (MARTANO et al., 2011). Das FSA ist ein injektionsassoziiertes Weichteilsarkom, welches noch Jahre nach dem initialen Auslöser durch chronische Entzündungsreaktionen entstehen kann. Lymphozyten (LYM) und Makrophagen umgeben die Neoplasie (HENDRICK et al., 1992). Meistens liegt diese in der Subkutis, aber sie kann auch in der Muskulatur vorkommen (DUBIELZIG et al., 1993; HENDRICK & BROOKS, 1994).

Nach wie vor tritt das FSA bei Katzen auf und stellt die praktischen Tierärzte aufgrund seiner Wachstumseigenschaften im Rahmen der Therapie vor große Herausforderungen. Vorab sollte in jedem Fall eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen, damit das gesamte Ausmaß der Neoplasie mitsamt der Tumorausläufer und gegebenenfalls (ggf.) Metastasen erkannt werden können (LADLOW, 2013). Am sinnvollsten hat sich bisher eine multimodale Therapie bestehend aus einer weiträumigen Entfernung der Neoplasie, einer postoperativen Strahlentherapie (RTH) und ggf. einer anschließenden Chemotherapie oder metronomischen Chemotherapie erwiesen (MARTANO et al., 2011). Als Goldstandard wird nach wie vor die chirurgische Tumoresektion angesehen, da mit dieser Therapie die beste Prognose in Bezug auf die Zeit bis zum Rezidiv (TTR) und die Überlebenszeit (OST) erzielt werden kann (HERSHEY et al., 2000).

Um eine möglichst exakte Aussage über die Prognose zu treffen, ist es sinnvoll die prognostischen Faktoren mit einzubeziehen. Positiv prognostische Faktoren mit gutem Einfluss werden von negativ prognostischen Faktoren mit schlechtem Einfluss auf die Tumorentwicklung unterschieden. Als allgemein bekannte prognostische Faktoren sind die Tumorgöße, die Invasivität, die Lokalisation der Neoplasie und das Auftreten von Metastasen oder eines Rezidivs zu nennen. Zusätzlich sind histologische Parameter wie die Tumordifferenzierung, der mitotische Index (MI) und die Expression von p53 zu beachten (HERSHEY et al., 2005). Einige der genannten prognostischen

Faktoren sind erst nach Tumorresektion und teilweise nur mit Hilfe einer histologischen Untersuchung möglich. Deshalb erscheint es sinnvoll, wenig invasiv und präoperativ messbare prognostische Faktoren zu ermitteln.

Sowohl die Kanzerogenese als auch das Tumorwachstum gehen meistens mit einer Entzündungsreaktionen einher. Zudem besteht ein Zusammenspiel zwischen der körpereigenen und der tumorassoziierten Entzündungsreaktion (SINGH et al., 2019). In den letzten Jahren sind sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin verschiedene Studien in Bezug auf Laborparameter in der Tumordiagnostik durchgeführt worden. Vor allem die Zellzahlen der Leukozytensubpopulationen und deren Raten erwiesen sich als gute prognostische Faktoren (GUTHRIE et al., 2013b).

Beispielsweise haben Geng et al. herausfinden können, dass eine hohe Neutrophilen-Lymphozyten-Rate (NLR) bei Frauen mit Brustkrebs, die sich einer kurativen Tumorresektion unterzogen, einen negativ prognostischen Faktor in Bezug auf die OST darstellte (GENG et al., 2018). Auch Petrucci et al. konnten nachweisen, dass sich eine hohe NLR bei Katzen mit Mammakarzinom als ein unabhängiger negativ prognostischer Faktor erwies (PETRUCCI et al., 2021). Li et al. stellten eine hohe Lymphozyten-Monozyten-Rate (LMR) als positiv prognostischen Faktor bei Hunden mit generalisiertem großzelligen B-Zell Lymphom fest (LI et al., 2014). Die jeweiligen Raten wurden als Quotient aus den absoluten Zellzahlen der einzelnen Zellpopulation berechnet.

Um die aktuelle Forschung fortzusetzen, wurde diese retrospektive Studie mit einer vielversprechend hohen Patientenzahl, die in keiner der bisherigen Studien erreicht werden konnte, durchgeführt. In erster Linie sollten die Auswirkungen der NLR und der LMR auf die OST und die TTR beim FSA untersucht werden. Ein weiteres Ziel bestand darin, nachzuweisen, ob die Gesamtleukozytenzahl (WBC), die Anzahl der Neutrophilen (NEU), die Anzahl der LYM oder die Anzahl der Monozyten (MON) einen Einfluss auf die Prognose hatten. Zusätzlich wurden der Einfluss eines Rezidivs bei Erstvorstellung, der Tumorgröße sowie der Tumorlokalisation auf die OST und die TTR betrachtet. Zuletzt sollten Cut-off-Werte für die jeweiligen Raten erstellt werden, anhand derer die praktischen Tierärzte, die Prognose der Patienten besser abschätzen und somit eine geeignete Therapie planen können.

II. LITERATURÜBERSICHT

1 Das feline Fibrosarkom

1.1 Historie und Epidemiologie

Erstmals wurde das FSA im Jahr 1991 beschrieben (HENDRICK & GOLDSCHMIDT, 1991). Nach Implementierung einer Impfpflicht für Katzen gegen Tollwut wurde ein neuer Impfstoff auch zur subkutanen Anwendung zugelassen. Kurze Zeit später zeigten Beobachtungen, dass deutlich mehr Katzen an den primären Injektionsstellen ein FSA entwickelten. Zu der Zeit bestand das Adjuvans vieler Impfstoffe unter anderem aus Aluminium und dieses konnte mittels Elektronenmikroskopie in der Tumorumgebung nachgewiesen werden (HENDRICK et al., 1992). Auch andere Impfstoffe wie zum Beispiel der Leukose-Impfstoff führten zur Ausbildung von Tumoren, sodass das FSA anfangs als „impfassoziertes Fibrosarkom“ bezeichnet wurde (KASS et al., 1993). Später wurde herausgefunden, dass auch andere injizierte Substanzen wie ein Langzeitcortison oder Langzeitantibiotika sowie verschiedene Medizinprodukte – wie ein implantierter Mikrochip oder nicht resorbierbare Fäden – zur Entstehung eines FSA beitrugen (BURACCO et al., 2002; KASS et al., 2003; DALY et al., 2008). Deshalb wurde der Tumor als „felines injektionsassoziertes Sarkom (FISS)“ reklassifiziert. In den meisten Fällen handelt es sich beim FISS um ein FSA, aber es können auch andere Tumorarten wie ein Osteosarkom, ein Chondrosarkom, ein Rhabdomyosarkom oder ein malignes fibröses Histiozytom auftreten (HENDRICK & BROOKS, 1994). Zusätzlich werden injektionsassozierte von nicht injektionsassozierten FSA unterschieden, wobei erstere häufiger bei jüngeren Katzen auftraten, aggressiveres Verhalten zeigten und häufiger rezidierten (HENDRICK et al., 1994).

In den Vereinigten Staaten und Kanada wurde eine Inzidenz von 0,63 FSA pro 10.000 Katzen beschrieben, wobei zuvor bei 11,8 auf 10.000 Impfdosen eine Entzündungsreaktion aufgetreten war (GOBAR & KASS, 2002). Im Vergleich dazu wurde im Vereinigten Königreich eine deutlich geringere Inzidenz von 1/16.666 bis 1/50.000 Katzen

beziehungsweise (bzw.) von 1/12.500 bis 1/5.000 Impfungen festgestellt (DEAN et al., 2013). Das Risiko der Tumorentwicklung steigt mit häufigerer Vakzination. Bei Patienten mit zwei Impfungen an der gleichen Lokalisation ist die Tumorinzidenz 127 Prozent höher und bei Katzen mit drei oder vier Impfungen sogar 175 Prozent höher als bei Katzen, die nicht geimpft wurden (Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force (VAFSTF, 2005)).

Eine Rasse- oder Geschlechtsprädisposition besteht nicht. Die Katzen zeigten ein durchschnittliches Alter von 9,4 bis 10,5 Jahren bei Diagnosestellung, wobei der Tumor in jedem Alter auftreten kann (DODDY et al., 1996; WILCOCK et al., 2012). Nach der Injektion wird ein Zeitraum von zwei Monaten bis zehn Jahren bis zur Entstehung der Neoplasie beschrieben (MCENTEE & PAGE, 2001).

1.2 Pathogenese

Bisher ist die Pathogenese des FSA noch nicht abschließend geklärt worden, obwohl diesbezüglich bereits viel Forschung stattgefunden hat. Am weitesten verbreitet ist inzwischen die Annahme, dass das FSA an der jeweiligen Injektionsstelle durch eine chronische Entzündungsreaktion entsteht. Diese Entzündung ist durch nekrotische Areale, Aggregate von LYM und Plasmazellen sowie durch die Ausbildung von Granulationsgewebe charakterisiert (DODDY et al., 1996) und scheint der Auslöser für eine unkontrollierte Proliferation der Fibroblasten und Myofibroblasten sowie eine in einigen Fällen darauffolgende maligne Transformation zu sein (HENDRICK et al., 1992; HARTMANN et al., 2015).

Daneben tragen auch die Aktivierung von Onkogenen und die Inaktivierung von Tumorsuppressorgen sowie verschiedene Wachstumsfaktoren entscheidend zur Kanzerogenese bei (HENDRICK & BROOKS, 1994). Bei Katzen mit FSA konnte eine übermäßige Expression von Wachstumsfaktoren in der Neoplasie festgestellt werden (HENDRICK, 1999; NIETO et al., 2003). Viele Tumoren produzieren eigenständig Rezeptoren für die Wachstumsfaktoren und auch auf den umliegenden LYM und Makrophagen waren die Rezeptoren zu finden. (HENDRICK, 1999). Vor allem der Thrombozytenwachstumsfaktor, der Fibroblastenwachstumsfaktor-beta sowie der

transformierende Wachstumsfaktor-alpha (TGF- α) konnten im FSA vermehrt dargestellt werden (NIETO et al., 2003).

Zusätzlich spielt das häufig abwesende oder im Tumor nachweislich mutierte Tumorsuppressorgen p53 eine große Rolle bei der Entstehung des FSA (MAYR et al., 1998; MAYR et al., 2000). Normalerweise kodiert dieses ein Kernprotein und sorgt somit für die Regulation des Zellzyklus. Durch das Stoppen des Zyklus wird Zeit gewonnen, um Schäden der Desoxyribonukleinsäure (DNS) zu reparieren oder bei irreparabilem Schaden eine Apoptose zu initiieren (LEVINE, 1997). Dementsprechend wird die Replikation beschädigter DNS und die dadurch bedingte Onkogenese verhindert. Kommt es zu einer Mutation oder Abwesenheit des p53 Gens, wird der Zellzyklus nicht mehr reguliert und die beschädigte DNS kann ungehindert repliziert werden. Dies führt zur Entstehung von malignen Tumoren. In einer Studie konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit p53 Gen im Zytoplasma die TTR deutlich kürzer war als bei Katzen mit p53 Gen im Zellkern (HERSHEY et al., 2005).

Nachdem herausgefunden wurde, dass nicht jede Katze in Zusammenhang mit einer Injektion ein FSA entwickelte, wurde eine genetische Prädisposition einiger Katzen vermutet (BANERJI et al., 2007). Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass manchen Katzen neben impfassozierten Sarkomen teils zeitgleich und teils anschließend auch andere Tumore entwickelten (MADEWELL et al., 2004). Zusätzlich fiel auf, dass die Neoplasie auch bei Patienten auftrat, die Geschwister waren (MARTANO et al., 2005).

Eine virale Tumorentstehung konnte widerlegt werden, da weder das feline Leukämievirus (FeLV), noch das feline Sarkom Virus (FeSV) oder andere Viren im FSA mittels Immunhistochemie oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen werden konnten (ELLIS et al., 1996).

1.3 Tumorcharakteristika

Je nach Art der Injektion liegt das FSA – wie in den meisten Fällen – in der Subcutis oder seltener in der Muskulatur (HENDRICK & BROOKS, 1994). Die Neoplasie ist als derbes und knotiges Gewebe palpierbar und bei sehr großen Tumoren kann es zu oberflächlichen Ulzerationen kommen (COUTO et al., 2002). Dem FSA werden weiterhin ein sehr schnelles Wachstum, welches zur Nekrose im Tumorzentrum führt,

sowie ein sehr invasives und infiltratives Wachstum durch die Bildung von Ausläuferzellen zugeschrieben (MARTANO et al., 2011). Die Tumorausläufer können makroskopisch nicht ohne Weiteres erkannt werden, weshalb diese mittels Kontrastmittel-CT dargestellt werden müssen. Nur durch eine CT kann die tatsächliche Tumorgroße bestimmt werden, welche durchschnittlich doppelt so groß ist wie die initial gemessene Tumorgroße (MCENTEE & PAGE, 2001).

Die Metastasierung liegt bei einer geringen Häufigkeit von 10-28 Prozent der Fälle (HERSHEY et al., 2000; BREGAZZI et al., 2001). Meistens treten Metastasen in der Lunge auf, es kann aber auch an anderen Orten wie den regionalen Lymphknoten, der Leber oder in subkutanem Gewebe zu Metastasen kommen (LADLOW, 2013). Mit einer besseren Therapie und einer entsprechend längeren OST der Patienten scheint die Häufigkeit einer Metastasierung zu steigen (WILCOCK et al., 2012). Trotz weiträumiger chirurgischer Tumoresektion tritt vor allem aufgrund des infiltrativen Wachstums ein Tumorrezidiv in 45 bis 70 Prozent der Fälle auf (DAVIDSON et al., 1997; CRONIN et al., 1998).

1.4 Diagnostik und Staging

Zu Beginn einer jeden Diagnostik steht eine ausführliche Anamnese. Je nach Symptomatik wird ein Schwerpunkt gesetzt, der ausführlicher beleuchtet wird. Dementsprechend wird beim Verdacht auf (V.a.) ein FSA vor allem nach der Injektionshistorie sowie den Lokalisationen dieser Injektionen gefragt. Darauf folgen klinische Untersuchungen, in denen erste Gesamteindrücke von dem Patienten und der Neoplasie gewonnen werden können. Beispielsweise werden Lokalisation, Größe und Form des Tumors ermittelt (VAFSTF, 2005). In den weiterführenden Untersuchungen wird versucht die Verdachtsdiagnose zu untermauern.

Mittels Feinnadelaspiration und anschließender zytologischer Untersuchung kann wenig invasiv in ungefähr 50 Prozent der Fälle eine Diagnose gestellt werden. Ist bereits bekannt, dass eine Umfangsvermehrung länger als drei Monate nach der Injektion besteht, innerhalb eines Monats nach der Injektion an Größe zunimmt oder größer als zwei Zentimeter ist, so stellt eine Biopsie mit anschließender pathohistologischer Untersuchung das diagnostische Mittel der Wahl dar (VAFSTF, 2005). Aufgrund der LYM

und Makrophagen, welche das FSA umgeben, besteht die Gefahr die falsche Diagnose eines Granuloms zu stellen. Daher sollte eine Inzisionsbiopsie gegenüber einer Stanzbiopsie bevorzugt werden (MARTANO et al., 2011). Um ein Verschleppen der Tumorzellen zu verhindern, sollte die Biopsie so erfolgen, dass der Stichkanal im Rahmen einer späteren Tumoresektion ebenfalls entfernt werden kann ohne, dass das Operationsfeld erweitert werden muss (SÉGUIN, 2002).

Nach Sicherung der Diagnose wird ein Staging durchgeführt. Im Rahmen des Stagings wird der aktuelle Gesundheitszustand des Patienten ermittelt. Neben einer hämatologischen Untersuchung einschließlich Differentialblutbild, einer vollständigen Serumchemie, dem Feline Immundefizienz-Virus- (FIV) und dem FeLV-Status sowie einer Urinuntersuchung sollte ein besonderes Augenmerk auf die Bildgebung gelegt werden. Zur Detektion von Lungenmetastasen sollten in jedem Fall mindestens zwei laterale Röntgenaufnahmen des Thorax erfolgen sowie eine Sonographie des Abdomens bei entsprechender Tumorlokalisation. Zusätzlich ist eine CT oder eine MRT des Tumors sinnvoll, um die Tumorgrenzen besser einschätzen und dessen Resektion entsprechend planen zu können (MARTANO et al., 2011; LADLOW, 2013). Besteht die Möglichkeit eine CT oder MRT des gesamten Rumpfes anzufertigen, ist dies die sensitivere Methode im Hinblick auf der Suche nach Metastasen.

Da beim FSA initial eher selten eine Metastasierung vorliegt (HERSHEY et al., 2000), besteht die größte Herausforderung der Therapie in der weiträumigen chirurgischen Resektion des infiltrativ wachsenden Tumors.

1.5 Therapie

Bisher gibt es nicht die eine perfekte Methode zur Bekämpfung des FSA, aber eine multimodale Therapie hat sich als effektiv erwiesen (MARTANO et al., 2011). Die Multimodalitätstherapie besteht aus der Kombination verschiedener Therapieansätze, wobei meistens eine Entfernung der Neoplasie im Vordergrund steht und mit anderen Optionen wie RTH, Chemotherapie und/oder Immuntherapie verknüpft wird.

Als Goldstandard gilt nach wie vor eine radikale *en-bloc*-Resektion des Tumors mit einem Abstand von mindestens drei, besser fünf Zentimetern um den makroskopischen Tumor (DAVIDSON et al., 1997; PHELPS et al., 2011). Bei einer *en-bloc*-

Resektion wird das Operationsfeld vorab ausgemessen. Stellt der Chirurg anschließend intraoperativ fest, dass Muskelstränge über das zuvor bestimmte Operationsfeld hinausgehen, werden diese durchtrennt (BRAY & POLTON, 2016). Neben dem beschriebenen Resektionsrand sollte das Operationsfeld mindestens eine, besser zwei Faszien-schichten in die Tiefe einschließen. Um diese Vorgaben einhalten zu können, ist es ggf. nötig umliegende knöcherne Strukturen wie die Dornfortsätze, das Schulterblatt oder die Rippen teilweise oder komplett zu reseziieren oder ganze Gliedmaßen zu amputieren (MARTANO et al., 2011; PHELPS et al., 2011; LADLOW, 2013). Davidson et al. zeigten, dass bei einer Resektion der Neoplasie mit einem Sicherheitsabstand von drei Zentimetern nur eine mediane krankheitsfreie Zeit von zehn Monaten erreicht wurde (DAVIDSON et al., 1997). Infiltrieren Tumorzellen den Randbereich des entfernten Gewebes, sind die Resektionsränder nicht sauber und die Rezidivrate ist zehnmal höher als bei sauberen Resektionsrändern. Dennoch treten in 19 Prozent der Fälle mit sauberen Resektionsrändern ebenfalls Rezidive auf (GIUDICE et al., 2010). Bei Patienten mit sauberen Resektionsrändern konnte mittels postoperativer RTH eine bedeutend längere mediane TTR von 700 Tagen als bei den Patienten mit unsauberen Resektionsrändern mit einer medianen TTR von 112 Tagen erzielt werden (CRONIN et al., 1998). Gleiches konnten Kobayashi et al. darstellen. Katzen, deren Neoplasie vollständig entfernt werden konnte, erreichten nach RTH eine mediane OST von 986 Tagen. Im Vergleich dazu konnte bei Katzen mit unvollständiger Tumorresektion nur eine mediane OST von 292 Tagen festgestellt werden (KOBAYASHI et al., 2002). All diese Studien zeigen, dass saubere Resektionsränder von essenzieller Bedeutung für eine geringer Rezidivrate sind. Da eine vollständige Tumorresektion mit steigender Anzahl der Operationen (OP) schwieriger wird, ist es für eine bessere Chance auf Heilung von besonderer Bedeutung, schon bei der ersten OP den Tumor vollständig zu entfernen (DAVIDSON et al., 1997). Patienten, die bereits häufiger als einmal operiert werden mussten, zeigten eine signifikant geringere TTR von median 233 Tagen als die Patienten, die das erste Mal operiert wurden, mit einer TTR von median 1430 Tagen (ROSSI et al., 2019). Operiert ein sehr erfahrener Chirurg und wird ein größerer Resektionsrand zum Tumor eingehalten, ist die Prognose dementsprechend deutlich besser (HERSHEY et al., 2000).

Die RTH wird ergänzend zur Tumorresektion durchgeführt. Diese Therapieoption wird entweder präoperativ zur Verkleinerung des Tumorumfanges und somit zur Erleichterung der OP oder postoperativ eingesetzt, um im Tumorbett verbliebene Zellen zu

töten (CRONIN et al., 1998; COHEN et al., 2001; KOBAYASHI et al., 2002). Es besteht auch die Möglichkeit eine prä- und postoperative RTH einzusetzen. Im Vergleich zur präoperativen RTH stellte sich die postoperative RTH als effizienter heraus, da letztere mit einer medianen OST von 705 Tage im Gegensatz zur ersteren mit 310 Tagen überzeugte (MAYER et al., 2009). In anderen Studien konnte ebenfalls festgestellt werden, dass das Outcome mittels RTH verbessert wurde. Beispielsweise konnte durch kurative postoperative RTH eine mediane OST von 1290 Tagen sowie eine mediane TTR von 1110 Tagen erreicht werden. Bei Patienten, deren FSA inoperabel war, konnte durch palliative RTH eine OST von 720 Tagen und eine TTR von 300 Tagen erzielt werden (ECKSTEIN et al., 2009). Zusätzlich konnte herausgefunden werden, dass sowohl die OST als auch die TTR umso kürzer waren, je länger der zeitliche Abstand zwischen OP und Beginn der RTH war (COHEN et al., 2001). Dementsprechend sollte nach der Tumorresektion nicht zu lange gewartet werden, bis mit der RTH gestartet wird.

Eine Chemotherapie wurde bisher ebenfalls präoperativ und postoperativ eingesetzt, wobei diese nicht als effektive Therapie des FSA bestätigt ist (LADLOW, 2013). Zwar wiesen Mitoxantron und Doxorubicin eine hohe Effektivität gegen FSA-Kulturen auf (WILLIAMS et al., 2001), aber Martano et al. konnten keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die TTR oder die Entwicklung von Lungenmetastasen bei Patienten mit und ohne Behandlung mit Doxorubicin feststellen (MARTANO et al., 2005). In einer weiteren Studie konnte herausgefunden werden, dass der Unterschied der OST und der TTR zwischen der Gruppe, die im Anschluss an die OP bestrahlt wurde und Doxorubicin erhalten hat, und der Gruppe, die nach der OP nur bestrahlt wurde, nicht signifikant war. Demnach wurde die Effektivität von Doxorubicin als unsicher beurteilt (BREGAZZI et al., 2001). Dagegen konnten Poirier et al. nachweisen, dass der Einsatz von Doxorubicin und liposomalem Doxorubicin bei Katzen mit makroskopischem Tumor im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer längeren TTR von 388 versus (vs.) 93 Tagen führte. In Bezug auf die OST zeigte sich bei den Patienten, die bereits eine OP erhalten hatten, allerdings kein signifikanter Unterschied (POIRIER et al., 2002). Auch Barber et al. konnten in ihrer Studie darstellen, dass bei der Hälfte der Katzen durch eine Therapie mit Doxorubicin eine Tumorreduktion von mehr als 50 Prozent und dadurch eine deutlich längere OST von median 242 Tagen im Vergleich zu 83 Tagen bei den Katzen, die nicht auf die Therapie ansprachen, erreicht werden konnte (BARBER et al., 2000).

Daneben wurden die Auswirkungen von Epirubicin als Chemotherapeutikum im prä- und postoperativen Einsatz untersucht und eine geringe Rezidivrate von nur 14 Prozent erreicht. Die Patienten dieser Studie wurde nach der Hälfte der Chemotherapiezyklen nicht mittels *en-bloc*-Resektion operiert, sondern indem der gesamte betroffene Muskel entfernt wurde, was ebenfalls das Ergebnis beeinflussen könnte (BRAY & POLTON, 2016). Bei nicht operierten Katzen wurde der Einfluss von Ifosfamid auf den Tumor betrachtet. Es konnte bei einem Patienten eine komplette Tumoremision und bei zehn von insgesamt 27 Patienten eine partielle Remission erzielt werden, wobei der erzielte Erfolg im Median nur 70 Tage anhielt (RASSNICK et al., 2006). Ebenso wurden Analysen über Lomustin, welches alle drei Wochen oral verabreicht wurde, durchgeführt. Hier wurde ein Ansprechen von einem Viertel der Tumoren beschrieben, wobei nur in einem Fall von insgesamt 28 eine komplette Remission eintrat und die mediane progressionsfreie Zeit bei lediglich 60,5 Tagen lag (SABA et al., 2012).

In einer weiteren retrospektiven Studie wurde die Wirkung verschiedener Chemotherapeutika ermittelt. Im Vergleich von Carboplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Vincristin konnte nur bei Katzen, die mit Carboplatin behandelt wurden, ein besseres Outcome festgestellt werden (KOBAYASHI et al., 2002).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die effektivste Therapie eine Kombination aus weiträumiger Tumorentfernung und RTH zu sein scheint (ZABIELSKA-KOCZYWAŚ et al., 2017).

1.6 Prognose und Prävention

Die Prognose der Patienten hängt vor allem beim FSA von vielen verschiedenen Faktoren ab. Einerseits sind die Tumorcharakteristika und die Therapieoptionen von Bedeutung, andererseits hängen letztere häufig von ersteren ab.

Je häufiger eine Injektion an der gleichen Lokalisation stattgefunden hat, desto höher ist das Risiko der Entwicklung eines FSA (VAFSTF, 2005). Ist das FSA frühzeitig entdeckt worden und dementsprechend noch sehr klein, ist es deutlich leichter dieses vollständig zu reseziieren. Gleiches gilt, wenn die Neoplasie an einer Lokalisation auftritt, an der die Möglichkeit besteht, weiträumig zu operieren oder ggf. eine Amputation

durchzuführen. Allerdings macht das durch Ausläuferzellen bedingte sehr infiltrative und invasive Wachstum des FSA eine vollständige Tumoresektion deutlich schwieriger (MARTANO et al., 2011).

Handelt es sich bei dem Tumor um einen Primärtumor, ist es leichter die Neoplasie vollständig zu entfernen, da in diesen Fällen das Operationsfeld großzügiger gewählt werden kann (ROSSI et al., 2019). Auch das Auftreten von Fernmetastasen ist prognostisch von Relevanz und führt im Vergleich zu den meisten zuvor genannten Faktoren zu einem schlechteren Outcome (ROMANELLI et al., 2008).

Zusätzlich sind histologische Parameter der Neoplasie von Bedeutung, welche nach Biopsie oder Tumoresektion bestimmt werden können. Liegt eine gute Differenzierung der Neoplasie vor, sind die Ursprungszellen des Tumors noch gut zu erkennen und dieser ist oft weniger aggressiv. Mit Hilfe des MI wird die Anzahl der Mitosen pro Gesichtsfeld bestimmt. Daher können aus diesem Wert Rückschlüsse auf die Teilungsaktivität des Tumors geschlossen werden. Ist der MI hoch, muss von einer häufigen Zellteilung und dementsprechend einer schnellen Größenzunahme der Neoplasie sowie einer schlechteren Prognose ausgegangen werden (PORCELLATO et al., 2017). Wenn das Tumorsuppressorgen p53 mutiert ist oder im Zytoplasma auftritt, muss ebenfalls mit einer schlechteren Prognose gerechnet werden, da das Protein nicht mehr seine physiologische Funktion im Zellzyklus erfüllt (HERSHEY et al., 2005).

Aus den genannten prognostischen Faktoren kann auf Maßnahmen zur Prävention geschlossen werden.

Da das FSA sich vor allem nach Injektionen verschiedenster Substanzen entwickelt, erscheint es sinnvoll, eine Injektionsstelle zu wählen, an der eine Neoplasie bei Bedarf weiträumig entfernt werden könnte. Daher ist von interskapulären Injektionen generell abzusehen (HARTMANN et al., 2015). Auch die Experten der American Association of Feline Practitioners (AAFP) empfehlen eine Injektionslokalisation am Schwanz sowie möglichst distal an den Gliedmaßen, zumindest aber distal von Knie oder Ellenbogen (SCHERK et al., 2013; STONE et al., 2020). Oftmals ist dies praktisch nicht möglich, sodass die Vaccination Guidelines Group (VGG) der World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) dazu geraten hat, subkutan am lateralen Abdomen zu impfen (SQUIRES et al., 2024).

Am besten ist es, den Katzen die Medikamente oral oder intravenös zu verabreichen und nur so selten wie möglich subkutan zu injizieren (HARTMANN et al., 2015). Zusätzlich sollten die Substanzen vor der Injektion auf Raumtemperatur erwärmt werden, da ein höheres Risiko für die Entwicklung eines FSA bei gekühlten Lösungen beobachtet wurde (KASS et al., 2003).

Das empfohlene Impfschema der Hersteller sollte eingehalten werden und vor allem für adulte Katzen sollten Impfstoffe, die nur alle drei oder vier Jahre geboostert werden müssen, bevorzugt werden. Außerdem sollten Katzen nur geimpft werden, wenn ein Infektionsdruck besteht. Beispielsweise müssen Wohnungskatzen nicht gegen Tollwut oder FeLV und FeLV-positive Tiere nicht gegen FeLV geimpft werden. Ebenso ist es sinnvoll den Antikörpertiter zu bestimmen, bevor eine Boosterimpfung durchgeführt wird (HARTMANN et al., 2015).

Im Anschluss an eine Injektion ist es von besonderer Bedeutung die Lokalisation zu beobachten und die Besitzer dementsprechend zu schulen, um eine potenzielle Entstehung eines FSA frühzeitig zu bemerken. Entwickelt sich an der Injektionsstelle eine Umfangsvermehrung und besteht diese länger als drei Monate, wird größer als zwei Zentimeter oder nimmt innerhalb eines Monats an Größe zu, so ist eine Inzisionsbiopsie oder eine Exzisionsbiopsie mit anschließender histologischer Untersuchung indiziert (VAFSTF, 2005).

2 Einfluss der Entzündung auf die Kanzerogenese

Man geht davon aus, dass sechs essenzielle Veränderungen in der Zellphysiologie gemeinsam das maligne Wachstum bestimmen. Dazu zählen eine Selbstversorgung mit Wachstumssignalen, eine Unempfindlichkeit gegenüber wachstumshemmenden Signalen, eine Vermeidung des programmierten Zelltods (Apoptose), ein unbegrenztes Replikationspotenzial, eine anhaltende Angiogenese sowie eine Gewebeinvasion und Metastasierung. Jede dieser Veränderungen stellt ein erfolgreiches Überwinden der Mechanismen zur Tumorabwehr einer Zelle dar (HANAHAHAN & WEINBERG, 2000).

Bereits seit dem 19. Jahrhundert ist bekannt, dass chronische Entzündungen durch physikalische und chemische Reize, autoimmun bedingt oder unbekannter Genese

sowie Verletzungen zu diesen Veränderungen beitragen und somit die Tumorentstehung sowie die Tumorprogression fördern (EKBOM et al., 1990; GULUMIAN, 1999). Es wurde festgestellt, dass ein intrinsischer von einem extrinsischen Weg der Tumorentstehung unterschieden werden kann. Als untersucht wurde, warum Entzündungszellen und -mediatoren auch in der Mikroumgebung von Tumoren ohne vorangegangene Entzündung festgestellt wurden, wurde der intrinsische Weg erstmals beschrieben. Dieser ist durch genetische Veränderungen der Zellen gekennzeichnet, welche wiederum zu Entzündung und Tumoren führen können. Zum Beispiel kann eine Mutation von Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen auftreten. Der extrinsische Weg ist durch Entzündungen oder Infektionen bedingt, welche das Tumorrisiko erhöhen. Dazu gehört beispielsweise eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (IBD) (MANTOVANI et al., 2008).

Eine physiologische Entzündungsreaktion führt zu Zellveränderungen und Immunreaktionen, welche für eine Reparatur des beschädigten Gewebes sowie für die Zellvermehrung an der Lokalisation des verletzten Gewebes sorgen. Bleibt die Ursache der Entzündung bestehen oder fallen Kontrollmechanismen aus, die den Prozess unterbinden sollen, kann die Entzündung chronisch werden. Darauf kann es durch die chronische Entzündung zu Zellmutationen und Zellvermehrung kommen, wodurch häufig ein Milieu geschaffen wird, das die Tumorentstehung begünstigt (SINGH et al., 2019). Zunächst führen kontinuierliche Gewebeschäden zu dessen Atrophie. Anschließend folgt eine erhöhte proliferative Aktivität, welche für gewöhnlich mit einer reversiblen Veränderung der Zellen (Metaplasie) einhergeht, bei der differenzierte Zellen durch andere differenzierte Zellen ersetzt werden. Kommt es zu einer Störung der Zellvermehrung (Dysplasie), die durch unregelmäßige proliferative Veränderungen gekennzeichnet ist, ist das Resultat eine atypische Zellproduktion. Häufig lassen sich dysplastische Veränderungen in der Tumorumgebung finden (CORDON-CARDO & PRIVES, 1999).

Der größte Unterschied zwischen tumorösem und normalem Gewebe besteht darin, dass Tumorzellen ausgelöst durch Hypoxie verschiedene Chemokine und Zytokine produzieren können, welche wiederum Leukozyten anlocken (SINGH et al., 2019). Dementsprechend kann die Mikroumgebung eines entstehenden Tumors aus den unterschiedlichsten Zellpopulationen wie Makrophagen, NEU, dendritische Zellen (DC), eosinophile Granulozyten (EOS), Mastzellen oder LYM bestehen. Diese sind ebenfalls dazu in der Lage Zytokine, zytotoxische Mediatoren, Serin- und Cysteinproteasen,

Matrix Metalloproteinasen und membranperforierende Agentien sowie lösliche Mediatoren des Zelluntergangs wie Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α), Interleukine (IL) und Interferone (IFN) zu produzieren (WAHL & KLEINMAN, 1998).

Die Immunantwort auf Neoplasien besteht aus Zytokinen, welche vom Tumor selbst oder von benachbarten Zellen gebildet werden. Werden Zytokine wie der Fas-Ligand, Endothelwachstumsfaktoren oder der transformierende Wachstumsfaktor-h vom Tumor produziert, kann die Immunantwort leichter unterdrückt werden (NAYLOR et al., 1993).

Auch am Prozess der Wanderung, der Invasion sowie der Metastasierung sind Entzündungsmediatoren und -zellen beteiligt (MANTOVANI et al., 2008). Sowohl TNF- als auch CC-Chemokine können die Produktion von Proteasen induzieren. Diese sind für die Invasion in Tumorzellen sowie in Makrophagen wichtig. Man geht davon aus, dass die MON, die das Tumorgewebe infiltrieren, den Tumorzellen einen vorgefertigten Weg für die Invasion bieten (Theorie der Gegenstrominvasion) (OPDENAKKER & VAN DAMME, 1992). In einem Hauttumormodell wurde dargestellt, dass Entzündungszellen Matrix-Metalloproteinase-9 produzierten. Dies war mit einer epithelialen Hyperproliferation, Angiogenese sowie einem erhöhten bösartigen Potenzial verbunden. Die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen wird durch TNF und IL-1 gesteigert (EKBOM et al., 1990; MANTOVANI et al., 1992; NEGUS et al., 1997; GULUMIAN, 1999). Einige Tumorzellen verfügen über Rezeptoren für die Adhäsionsmoleküle und nutzen die Rezeptoren genauso wie wandernde Leukozyten, um an entfernte anatomische Strukturen zu gelangen (MARTÌN-PADURA et al., 1991). Rezeptoren, die für die Einwanderung von LYM und DC in die Lymphknoten von Bedeutung sind, könnten eine Rolle in der lymphatischen Streuung bestimmter Karzinome spielen (ALLAVENA et al., 2000). Dies zeigt, dass Tumorzellen die gleichen Mittel und Wege wie Leukozyten während einer Entzündung nutzen, um sich an fernen anatomischen Strukturen anzusiedeln (BALKWILL & MANTOVANI, 2001).

In vielen Studien konnte dargestellt werden, dass Patienten, die über lange Zeit Aspirin oder andere nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) einnahmen, ein geringeres Risiko an Krebs zu erkranken zeigten (COUSSENS & WERB, 2002). Diese Pharmazeutika bewirken eine Hemmung von Cyclooxygenasen (Cyclooxygenase-1 und Cyclooxygenase-2), welche essenziell für die Prostaglandinsynthese sind. Prostaglandine verursachen eine Entzündungsreaktion im beschädigten Gewebe (WILLIAMS et al., 1999). Dementsprechend werden unter Medikation mit NSAIDs

Entzündungsreaktionen reduziert und weniger Neoplasien können entstehen, was ein weiterer Nachweis für die große Rolle der Entzündung bei der Kanzerogenese ist (COUSSENS & WERB, 2002).

Darüber hinaus exprimieren Tumorzellen, Mikrometastasen sowie tumorassoziierte Makrophagen und MON eine ungewöhnlich hohe Konzentration an Gewebefaktor, welcher durch seine Schlüsselfunktion in der Homöostase den extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade aktiviert und somit zu Thrombosen führt. Eine thromboseinduzierte Entzündung kann Schäden des Endothels und somit Gefäßundichtigkeiten verursachen, wodurch die Tumorzellen aus den Blutgefäßen gelangen können. Demnach können NSAIDs die Interaktion zwischen Tumormetastasen und tumorassoziierter Thrombosen durch Suppression der Thrombozytenfunktion unterbrechen, was sich negativ auf im Blut zirkulierende Tumorzellen auswirkt (ZHAO et al., 2017).

2.1 Tumorassoziierte Entzündungszellen

Die Mikroumgebung von Tumoren ist durch das Vorhandensein von Leukozyten sowohl im umgebenden Stroma als auch im Tumorbereich gekennzeichnet (NEGUS et al., 1997).

2.1.1 Makrophagen und dendritischen Zellen

Hauptbestandteil der meisten Tumordinfiltrate sind tumorassoziierte Makrophagen (TAM). Sie stammen aus im peripheren Blut zirkulierenden MON, welche durch Chemokine in das Tumorgewebe geleitet werden und dort zu Makrophagen differenzieren. Bei entsprechender Aktivierung können TAM die Tumorzellen abtöten oder gewebezzerstörende Reaktionen auslösen, die sich auf das Gefäßendothel zentrieren. Jedoch produzieren TAM auch Angiogenese- und Wachstumsfaktoren sowie Proteasen, welche die extrazelluläre Matrix abbauen. Dementsprechend können TAM die Tumorzellproliferation stimulieren, die Angiogenese fördern und sowohl die Invasion als auch die Metastasierung begünstigen (MANTOVANI et al., 1992). Zusätzlich erzeugen Makrophagen zusammen mit anderen Leukozyten hohe Konzentrationen reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen, um Infektionen zu bekämpfen. Allerdings sind diese

in einer chronisch entzündlichen Umgebung schädlich, da sie mutagene Stoffe wie Peroxynitrit produzieren können. Diese reagieren mit der DNS und verursachen Mutationen in proliferierenden Epithel- und Stromazellen (MAEDA & AKAIKE, 1998). Darüber hinaus können von TAM und anderen Immunzellen produzierte Zytokine wie der TNF- α und der Makrophagen migrationshemmende Faktor (MIF) zu DNS-Schäden beitragen (POLLARD, 2004). Beispielsweise beeinträchtigt MIF die p53-abhängigen Schutzreaktionen, wodurch die Reparatur von DNS-Schäden ausbleibt, und verursacht somit eine Häufung onkogener Mutationen (HUDSON et al., 1999). Außerdem wurde festgestellt, dass bei Mäusen, denen TNF- α fehlte, die Entzündungsreaktion geringer war und die Entstehung von Hauttumoren ausblieb (MOORE et al., 1999).

In Anwesenheit der Zytokine Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor (GM-CSF) und IL-4 differenzieren sich MON zu unreifen DC (TALMOR et al., 1998). Sowohl bei der Aktivierung der antigenspezifischen Immunität als auch beim Aufrechterhalten der Toleranz spielen diese eine große Rolle. Dementsprechend stellen sie eine Verbindung zwischen der angeborenen und der adaptiven Immunität dar. Die DC migrieren in entzündetes Gewebe und fangen dort Antigene ab. Nach Ausreifung wandern diese in die Lymphknoten, um T-Lymphozyten zu aktivieren. Meistens sind die DC in der Tumorumgebung unreif und nicht in der Lage T-Lymphozyten zu aktivieren (ALLAVENA et al., 2000). Dies kann auf das Fehlen von Reifungssignalen, das Vorhandensein von Reifungsinhibitoren oder auf eine schnelle Migration der reifen DC in die Lymphknoten deuten. Daher scheinen DC nur schlecht wirksame Tumorantigenreaktionen auszulösen (SINGH et al., 2019).

2.1.2 Lymphozyten und natürliche Killerzellen

Häufig treten zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) als Teil der zellvermittelten, erworbenen Immunantwort auf. Nachdem durch den T-Zellrezeptor (TCR) Tumorantigene erkannt wurden, welche von Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)-Klasse-I-Molekülen präsentiert wurden, können die CTL die Zellen mit MHC-I auf der Oberfläche durch Ausschüttung von Proteasen und Perforinen zerstören (BLAESE et al., 1995). T-Helfer-Zellen (TH-Zellen) dagegen können nur Antigene erkennen, welche auf MHC-Klasse-II-Molekülen präsentiert werden. Sind die TH-Zellen aktiviert, produzieren diese verschiedene Zytokine wie IL, IFN und TNF, welche wiederum durch eine

vermehrte Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen zur Verstärkung der tumorzerstörenden Wirkung der CTL führt (FOSS, 2002).

Dagegen sind natürliche Killerzellen (NK-Zellen) in der Mikroumgebung von Neoplasien selten. NK-Zellen zerstören vor allem durch Viren infizierte Zellen sowie Zellen bestimmter Neoplasien. Diese sind nicht in der Lage die MHC-Klasse-I-Moleküle an der Oberfläche zu exprimieren, weshalb sie nicht wie die körpereigenen Zellen, die fast alle MHC-Klasse-I-Moleküle auf der Oberfläche aufweisen, vor der Lyse der NK-Zellen geschützt sind (KÄRRE, 2002). Allerdings weisen NK-Zellen eine sehr spezifische lytische Aktivität auf. Daher konnte in vitro eine Resistenz bestimmter neoplastischer Zellen gegenüber der NK-Zellen nachgewiesen werden (KIM et al., 2004). Durch Bildung des Fas-Liganden und Proteasen können NK-Zellen die Apoptose auslösen. Zusätzlich produzieren aktivierte NK-Zellen IFN- γ , welches die Bildung von IL-12 durch Makrophagen und DC anregt. Anschließend aktiviert IL-12 weitere Zellen der immununspezifischen Immunantwort (BLATTMAN & GREENBERG, 2004). Durch Zytokine wie IFN, IL und TNF kann die Wirkung der NK-Zellen gesteigert werden (TAKI, 2002). Werden NK-Zellen durch IL-2 aktiviert, spricht man von Lymphokin-aktivierten-Killerzellen, welche eine besonders große Lysefähigkeit von Tumorzellen aufweisen (FUNK et al., 2005).

2.1.3 Neutrophile Granulozyten

NEU machen 50-70 Prozent der WBC aus und sind demnach die Immunzellpopulation, die am häufigsten vertreten ist. Pro Tag können mehr als 100 Milliarden NEU produziert werden (DANCEY et al., 1976). Tumorbedingt kann diese Zahl weiter ansteigen und Patienten mit verschiedenen Tumoren weisen häufig eine Neutrophilie auf (TEMPLETON et al., 2014). Hauptsächlich wird die Bildung der NEU durch den Granulozyten-Koloniestimulierenden-Faktor (G-CSF) reguliert (LIESCHKE et al., 1994; LIU et al., 1996). Dieser induziert auf Ebene der myeloischen Vorläuferzellen deren Proliferation und Differenzierung. Aber auch andere Moleküle wie GM-CSF, IL-6 oder der Kit-Ligand können eine Rolle in der Granulopoese spielen (LIU et al., 1997; SEYMOUR et al., 1997; KUONEN et al., 2012). Durch Hochregulieren der Zytokine kommt es in Mausekrebsmodellen zu einer übermäßigen Granulopoese, einer Neutrophilie und Metastasierung (WRIGHT et al., 2011; KUONEN et al., 2012; COFFELT et

al., 2016). G-CSF hemmt die Retention der NEU im Knochenmark (WENGNER et al., 2008). Daher kann es sowohl durch G-CSF als auch durch andere von Tumoren oder Stromazellen produzierten Zytokinen dazu kommen, dass nicht nur reife segmentkernige NEU, sondern auch vorzeitig unreife stabkernige NEU in den Blutkreislauf gelangen. Je nach Faktor führt die Polarisierung von NEU zu unterschiedlichen Phänotypen (FRIDLENDER et al., 2009; SAGIV et al., 2015; COFFELT et al., 2016). TGF- β und G-CSF fördern indirekt durch Aktivierung weiterer Zytokine, die die immunsuppressiven Funktionen der NEU regulieren, sowohl die Kanzerogenese als auch die Metastasierung (FRIDLENDER et al., 2009; WAIGHT et al., 2011; PANG et al., 2013). NEU tragen vor allem durch ihre immunsupprimierenden Fähigkeiten und die aus den NEU stammende Elastase zur Kanzerogenese bei (HOUGHTON et al., 2010; GONG et al., 2013). Darüber hinaus können NEU indirekt die Angiogenese induzieren und somit zur Proliferation beitragen (YANG et al., 2004). Die Kontrolle des Verhaltens der NEU durch TNF ist kontextabhängig, da sogar unter Verwendung derselben transplantierbaren Zelllinien gegensätzliche Ergebnisse festgestellt wurden. Während die einen Studien eine tumorfördernde Rolle der NEU darlegten, berichteten anderen Studien von einer ausbleibenden Wirkung auf die Tumormodelle (SRIVASTAVA et al., 2012; FINISGUERRA et al., 2015).

2.2 Leukozytenzahlen als prognostische Faktoren

Periphere Blutzellen können ein direkter Marker des Zusammenspiels von systemischer und tumorassoziierte Entzündung sein (COUSSENS & WERB, 2002; SINGH et al., 2019). Dementsprechend haben Leukozytenzahlen im peripheren Blut einen prognostischen Wert (TERAMUKAI et al., 2009). Im Allgemeinen konnte herausgefunden werden, dass einerseits höhere Zellzahlen der lymphatischen Reihe mit einer besseren Überlebenschance und andererseits höhere Zellzahlen der myeloischen Reihe mit einer schlechteren Überlebenschance verbunden waren (GENTLES et al., 2015). Vor allem T-Gedächtniszellen sind bei verschiedenen Tumorarten mit einer guten Prognose verbunden (ZHANG et al., 2003; GALON et al., 2006). NEU dagegen sind dafür bekannt, das Tumorwachstum zu fördern und gelten dementsprechend als negativ prognostischer Faktor (TEMPLETON et al., 2014). Neben den NEU ist ebenfalls eine höhere Anzahl an MON im peripheren Blut, aus denen je nach Chemokin TAM oder

DC entstehen können, mit einer kürzeren krankheitsfreien Zeit assoziiert (PERRY et al., 2011). Darüber hinaus werden MON als Ersatzmarker der Tumormikroumgebung angesehen (LIN et al., 2015). Im Gegensatz zu den zuletzt genannten Zellpopulationen ist eine höhere Anzahl an EOS mit einem positiven Outcome verbunden, da diese nach Aktivierung durch IL-33 in der Lage sind Tumorzellen durch die Freisetzung von zytotoxischen Granula abzutöten (VARRICCHI et al., 2018).

2.3 Leukozyten-Raten als prognostische Faktoren

Auch wenn nicht immer ein Zusammenhang der Leukozyten-Rate mit der OST oder der TTR festgestellt wurde, konnte unter anderem herausgefunden werden, dass beispielsweise die NLR bei Patienten mit Tumoren signifikant höher war als bei gesunden Patienten oder Patienten mit entzündlichen Erkrankungen (REJEC et al., 2017). Darüber hinaus scheinen die Leukozyten-Raten wertvollere prognostische Faktoren als die einzelnen Leukozytenzahlen zu sein, da diese sowohl die antitumoröse Immunantwort durch die eine Zellpopulation als auch die proinflammatorische und somit tumorfördernde Wirkung durch die andere Zellpopulation betrachten (PETRUCCI et al., 2021). Daher wurden über die letzten Jahre viele verschiedene Leukozyten-Raten zunächst in der Humanmedizin und später auch in der Veterinärmedizin in Bezug auf die OST und die TTR bei den verschiedensten Tumoren untersucht und immer mehr als prognostische Faktoren etabliert.

Man sollte beachten, dass es nur sinnvoll ist, eine Rate aus den Zellzahlen der Entzündungszellen im peripheren Blut zu ermitteln, wenn diese auch mit einem Auftreten in der Neoplasie oder in der Tumorumgebung assoziiert sind. Dementsprechend sollte nicht jede Rate für einen Tumor bestimmt werden, sondern vielmehr die Raten, die sinnvoll erscheinen. Beispielsweise tritt durch die Produktion von eosinophilen chemotaktischen Faktoren in Mastzelltumoren (MCT) eine durch EOS bedingte Entzündung auf (LONDON & SEGUIN, 2003; BLACKWOOD et al., 2012). Dementsprechend ist die Neutrophilen-Eosinophilen-Rate (NER) bei Hunden mit MCT als guter unabhängiger prognostischer Faktor festgestellt worden. Patienten mit einer niedrigeren NER zeigten eine signifikant längere OST sowie TTR als Patienten mit einer höheren NER (SKOR et al., 2017).

Bei Katzen mit FSA ist es sinnvoll die LMR zu berechnen, da das FSA neben Makrophagen, welche aus peripher zirkulierenden MON entstehen, vor allem von LYM umgeben ist (HENDRICK et al., 1992; COUSSENS & WERB, 2002). Auch NEU haben einen signifikanten Anteil in der Mikroumgebung von Tumoren und tragen vor allem durch ihre immunsupprimierenden Fähigkeiten zur Kanzerogenese bei (HOUGHTON et al., 2010; GONG et al., 2013). Deshalb erscheint es fast immer sinnvoll, die NLR zu bestimmen. Darüber hinaus ist das FSA ein gutes Vergleichsmodell für das Weichteilsarkom beim Menschen und hier konnte bereits nachgewiesen werden, dass eine hohe NLR einen negativen Einfluss auf das Outcome hat (SZKANDERA et al., 2013). Ebenso konnte herausgefunden werden, dass eine niedrigere LMR bei Patienten mit Weichteilsarkom mit einer schlechteren Prognose einhergeht (SZKANDERA et al., 2014).

2.3.1 Neutrophilen-Lymphozyten-Rate

Die NLR berechnet sich bekanntermaßen aus dem Quotienten der NEU und der LYM und hat sich in den letzten Jahren als routinemäßig verfügbarer und guter prognostischer Faktor erwiesen. Wie bereits beschrieben sind NEU mit einem negativen und LYM mit einem positiven Einfluss auf das Outcome assoziiert. Konsequenterweise konnte bereits in vielen Studien nachgewiesen werden, dass eine hohe NLR, die durch eine hohe Anzahl an NEU und eine niedrige Anzahl an LYM entsteht, mit einer schlechteren Prognose verbunden ist als eine niedrige NLR.

Je nach Patientengruppe kann die NLR einen unterschiedlichen prognostischen Wert haben. Beispielsweise konnte bei Patienten unter strahlentherapeutischer Behandlung, bei afroamerikanischen Patienten, bei Patienten mit einer Neoplasie im Stadium IV und bei Patienten mit einem Melanom eine stärkere Assoziation der NLR mit der OST festgestellt werden. Zusätzlich wurde sowohl eine höhere Sensitivität als auch eine höhere Spezifität der NLR bei diesen Patientengruppen ermittelt. Deshalb hat die NLR bei Patienten mit bestimmten demographischen und klinischen Merkmalen einen höheren Wert zur Einschätzung der Prognose (HOWARD et al., 2019).

Im Vergleich der NLR von Patienten mit operablem Tumor, mit präoperativer Behandlung und Resektion, nur mit chemo- bzw. strahlentherapeutischer Behandlung oder mit

inoperablem Tumor stellte sich heraus, dass die NLR vor allem bei den Patienten mit inoperablen Neoplasien oder bei Patienten unter Chemotherapie besonders zuverlässig erhöht war. Darüber hinaus konnte in Korrelationsstudien dargestellt werden, dass die NLR vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium oder aggressiverem Tumorverhalten erhöht ist (GUTHRIE et al., 2013b).

In neueren Studien konnte beobachtet werden, dass eine hohe NLR mit einem IL-17-Anstieg sowie vermehrtem Auftreten von Makrophagen in der Mikroumgebung der Neoplasie korreliert (MOTOMURA et al., 2013). Dementsprechend konnte darauf geschlossen werden, dass die NLR durch die erhöhte Konzentration an Zytokinen sowie die erhöhte Menge an TAM die hochregulierte angeborene Immunantwort widerspiegelt (GUTHRIE et al., 2013b).

Aufgrund starker Variationen der NEU ist es allerdings schwer mit nur einer präoperativen Messung Prognose und Behandlungsplan der Patienten zu bestimmen. Eine bessere Aussagekraft kann erreicht werden, wenn postoperativ eine erneute Messung durchgeführt wird. Steigt der Wert der NEU oder der NLR an, kann dies auf ein Wiederauftreten oder eine Progression des Tumorgeschehens hindeuten. Ein Abfall der Werte kann auf eine bessere Überlebensrate hindeuten (GUTHRIE et al., 2013a).

2.3.2 Lymphozyten-Monozyten-Rate

Die LMR berechnet sich bekanntermaßen aus dem Quotienten der LYM und der MON. Wie bereits beschrieben sind LYM mit einem positiven und MON mit einem negativen Einfluss auf das Outcome assoziiert. Konsequenterweise ist eine hohe LMR, die durch eine hohe Anzahl an LYM und eine niedrige Anzahl an MON entsteht, mit einer besseren Prognose verbunden als eine niedrige LMR.

Zuerst konnten Szkandera et al. nachweisen, dass die LMR bei Patienten mit Weichteilsarkom in Bezug auf die OST und die TTR einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt (SZKANDERA et al., 2014). In einer anderen Studie war zwar der prognostische Effekt der LMR bei Patienten mit nicht hämatogenen solitären Tumoren in Bezug auf die OST mit metastasierten Tumoren numerisch höher, aber der Unterschied zu Patienten ohne Metastasen oder gemischten Patientengruppen ist nicht signifikant. Nach Unterteilung in Untergruppen konnte zusätzlich festgestellt werden, dass

die Effektstärke der LMR in der Untergruppe signifikant am größten war, in der der Cut-off unter 3,0 lag, wobei eine niedrigere LMR auch bei den anderen Untergruppen mit höheren Cut-offs mit einem schlechteren Outcome einherging. Dennoch könnten niedrigere Grenzwerte der LMR einen besseren prognostischen Wert haben (NISHIJIMA et al., 2015).

Außerdem wurde herausgefunden, dass bei Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom eine niedrige LMR mit einem hohen internationalen Prognoseindex und einem hohen Ann-Abor-Stadium, welches zur Stadieneinteilung von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen genutzt wird, zusammenhängt. Darüber hinaus konnte in dieser Studie herausgefunden werden, dass die LMR bei Patienten, die eine Immunchemotherapie erhielten, weniger anfällig war als die LMR bei Patienten, die mittels Chemotherapie behandelt wurden (LIN et al., 2015).

III. MATERIAL UND METHODEN

Vor Beginn der Studie wurde ein Ethikantrag gestellt, welcher mit dem Aktenzeichen 155-21-01-2019 der Ethikkommission der tierärztlichen Fakultät genehmigt worden ist.

1 Auswahl der Patienten

In die retrospektive Studie wurden ausschließlich Katzen eingeschlossen, die aufgrund eines histologisch diagnostizierten FSA zwischen Januar 1999 und Dezember 2016 in der Onkologie der Medizinischen Kleintierklinik (MTK) in Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Kleintierklinik (CTK) der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt worden sind und aus Privathaushalten stammten. Als ersten Therapieansatz mussten alle Katzen durch eine vollständige bzw. radikale *en-bloc*-Resektion behandelt worden sein. Ein weiteres unumgebares Einschlusskriterium war eine vollständig dokumentierte hämatologische Untersuchung mitsamt Differentialblutbild bei Diagnosestellung, wobei die Untersuchung nicht länger als 14 Tage vor der OP liegen durfte. Die Katzen mussten einem Staging unterzogen worden sein, welches sowohl Röntgenaufnahmen und/oder eine CT des Thorax als auch eine Sonographie des Abdomens beinhaltete, um eine Metastasierung auszuschließen. Zum Ausschluss von Patienten kam es, wenn die Katzen präoperativ oder im Anschluss an die OP durch eine Chemotherapie, eine metronomische Chemotherapie und/oder durch eine RTH behandelt worden sind.

2 Durchführung der Messungen und Errechnen der NLR und LMR

Nach Diagnosestellung wurde den Katzen peripheres Blut abgenommen, welches in Ethylendiamintetraazetat-Röhrchen aufgefangen wurde. Mit Hilfe eines Durchflusszytometers wurde das Blut hämatologisch untersucht und ein Differentialblutbild erstellt. Bei dem verwendeten Gerät handelte es sich bis Oktober 2010 um den CellDyn 3500

Abbott und seit November 2010 um den Sysmex XT-2000iVet. Anschließend wurde die NLR als Quotient der absoluten Zahl der NEU und der absoluten Zahl der LYM mittels Microsoft Excel® berechnet. Ebenso wurde die LMR als Quotient der absoluten Zahl der LYM und der absoluten Zahl der MON berechnet. Die Referenzwerte für die WBC, die NEU, die LYM und die MON der verschiedenen Gerätetype sind in nachfolgender Tabelle 1 aufgeführt.

	Referenzwert Abbott	Referenzwert Sysmex
WBC	6-11	6-11
NEU	3-11	3-11
LYM	1-4	1-4
MON	0,04-0,5	0,04-0,5

Tabelle 1: *Referenzintervalle der Gesamtleukozytenzahl und derer Untergruppen*

3 Datenerhebung und Follow Up

Neben dem Signalement in Form von Alter, Rasse und Geschlecht wurden Tumorcharakteristika wie Größe, Lokalisation und Primärtumor bzw. Rezidiv bei Erstvorstellung in der MTK erfasst. Die Tumorgößen wurden nach dem von Hirschberger und Kessler beschriebenen TNM-System für Fibrosarkome klassifiziert (HIRSCHBERGER & KESSLER, 2001). Dadurch, dass keine der Katzen bei der Erstvorstellung Metastasen in den regionalen Lymphknoten oder Fernmetastasen aufwies, war kein Patient mit Stadium IV dabei.

Stadium	Tumorgröße	Metastasen in regionale Lymphknoten	Fernmetastasen
I	< 2 cm	N0	M0
II	2-3 cm	N0	M0
III	> 3cm oder	N0	M0
IV	Jede Größe	N1 oder	M1

Tabelle 2: *Tumorklassifizierung nach Hirschberger und Kessler (2001)*

Zusätzlich wurden die TTR und die OST einschließlich Todesursache, welche in Fibrosarkom-bedingt, durch einen anderen Tumor bedingt und durch eine andere Ursache bedingt unterteilt wurde, notiert. Der weitere Krankheitsverlauf wurde bei den meisten Katzen in der Datenbank der MTK dokumentiert. War dies nicht der Fall, wurden die Patientenbesitzer telefonisch kontaktiert und nach dem weiteren Verlauf der Erkrankung befragt. Besonderes Augenmerk wurde auf die TTR und die OST gelegt. Beide Zeiträume stellten Endpunkte der Studie dar. Waren die Patientenbesitzer nicht mehr erreichbar, konnte weder die Todesursachen noch der Todeszeitpunkt oder der Zeitpunkt des Rezidivs dieser Patienten ermittelt werden. Deshalb wurden diese Patienten zum Zeitpunkt des letzten Besitzerkontakts zensiert (lost to follow up). Lebten die Patienten am Ende der Studie noch (Stichtag 01.04.2021), stellte dieser Zeitpunkt den Endpunkt dar. Die TTR wurde als Zeitintervall zwischen der chirurgischen Entfernung des Tumors und der ersten Dokumentation eines Wiederauftretens des Tumors oder dessen Metastasierung definiert. Die OST wurde als Zeitintervall zwischen der Diagnosestellung und dem Tod bzw. der Euthanasie definiert.

4 Statistische Auswertung

Die gesamte Statistik wurde mit dem Programm R® erstellt.

4.1 Deskriptive Statistik

Zunächst wurden das Signalement der Patienten und die Eigenschaften des Tumors unter Verwendung absoluter und relativer Häufigkeiten als qualitative Variablen beschrieben. Durch den Mittelwert, den Median und die Standardabweichung wurden die Patienten- und Tumoreigenschaften als quantitative Variablen dargestellt. Mittels Shapiro-Wilk-Test konnte festgestellt werden, dass die Daten nicht normal verteilt waren. Daher wurde die Spearman-Korrelation verwendet, um zu überprüfen, ob es eine Korrelation zwischen der NLR, der LMR, der WBC, der NEU, der LYM und der MON und den Variablen der TTR und der OST gab. Zusätzlich wurde untersucht, ob eine Beziehung zwischen der Tumorgroße, der Lokalisation des Tumors sowie der

Abwesenheit eines Rezidivs bei der Erstvorstellung mit der OST oder der TTR in der Klinik vorlag.

4.2 Überlebenszeitanalyse

Mittels Kaplan-Meier-Kurven wurde eine Überlebensanalyse für die TTR und die OST angefertigt. Wenn der Krankheitsverlauf der Patienten nicht mehr nachvollzogen werden konnte oder diese am Ende der Studie noch lebten, wurden diese zum Zeitpunkt des letzten Besitzerkontaktes bzw. zum Ende der Studie (Stichtag 01.04.2021) zensiert. Um die prognostischen Auswirkungen der NLR, der LMR, der WBC, der NEU, der LYM, der MON und der Abwesenheit des Rezidivs bei Erstvorstellung auf die OST und die TTR zu analysieren, wurde eine univariable Cox-Regression erstellt. Daneben wurde untersucht, ob die Tumorgöße und/oder die Tumorlokalisation bei Katzen mit Primärtumor bei der Erstvorstellung in der MTK einen prognostischen Einfluss auf die OST und/oder die TTR haben. Um den Einfluss eines Rezidivs bei Erstvorstellung in der MTK komplett auszuschließen, wurden in diesen Abschnitt nur Katzen mit Primärtumor inkludiert.

Anschließend wurde in der multivariablen Cox-Analyse die Unabhängigkeit der verschiedenen Variablen getestet. Um nachweislich voneinander abhängige Variablen separat zu untersuchen, wurden drei Modelle verwendet. Ein viertes Modell wurde genutzt, damit die Unabhängigkeit von Tumorgöße und Tumorlokalisation bei den Patienten mit Primärtumor getestet werden konnte.

Um die Spezifität und Sensitivität für die NLR und die LMR als prognostische Faktoren von Rezidiv und Mortalität zu berechnen, wurden Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) erstellt. Mittels Youden-Index sollten die Cut-offs der jeweiligen Rate ermittelt werden, sodass anhand derer die Prognose der Patienten besser eingeschätzt werden konnte.

IV. ERGEBNISSE

1 Deskriptive Statistik

Insgesamt konnten 721 Katzen mit einem mittleren Alter von 9,7 Jahren (1-18 Jahre), bei denen ein histologisch bestätigtes FSA diagnostiziert wurde, in die Studie aufgenommen werden. Von diesen Patienten waren 363 männlich (55 %) und 328 weiblich (45 %) sowie folgende Katzenrassen vertreten: 663 Europäische Kurzhaarkatzen (EKH) (92 %), fünf Norwegische Waldkatzen (0,7 %), fünf Perserkatzen (0,7 %), vier Maine Coons (0,6 %), zwei Langhaarkatzen (0,3%), zwei Angorakatzen (0,3 %), zwei Balinesische Katzen (0,3 %), zwei Karthäuser (0,3 %), zwei Siamkatzen (0,3 %), eine Amerikanische Kurzhaarkatze (0,13 %), eine Russische Blaukatze (0,13 %), eine Schildpattkatze (0,13 %), und 31 Mischlinge (4 %).

Bei der Erstvorstellung wiesen 368 Patienten (51 %) einen Primärtumor auf und 353 (49 %) hatten bereits ein Rezidiv. Keine der Katzen hatte zu diesem Zeitpunkt Lungenmetastasen und jede wurde einer OP als erstem Therapieansatz unterzogen.

Eine Tumorgroße von unter zwei Zentimeter wurde bei 271 Patienten (38 %), von zwei bis drei Zentimeter bei 225 Patienten (31 %) und von mehr als drei Zentimeter bei 220 Katzen (31 %) gemessen. Das FSA trat in 195 Fällen interskapulär (27 %), in 145 Fällen an der lateralen rechten Thoraxwand (20 %), in 94 Fällen an der linken lateralen Thoraxwand (13 %), in 53 Fällen an der rechten lateralen Abdomenwand (7 %), in 45 Fällen an der linken lateralen Abdomenwand (6 %), in 85 Fällen im Bereich des rechten Schulterblattes (12 %), in 51 Fällen im Bereich des linken Schulterblattes (7 %) und in 52 Fällen an anderen Lokalisationen (7 %) auf. In einem Fall war keine Tumorlokalisation angegeben.

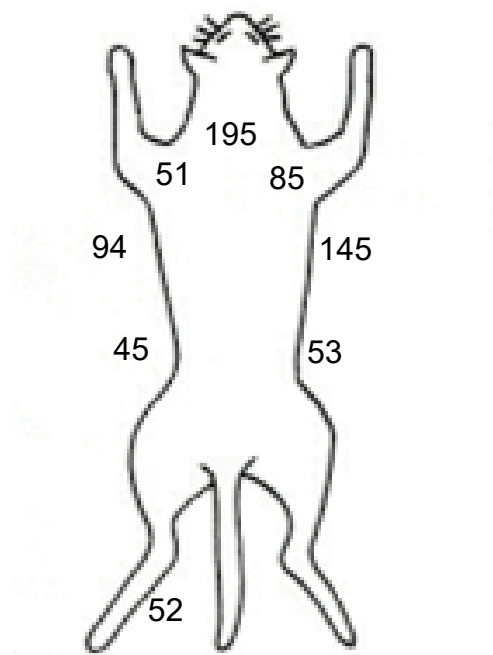


Abbildung 1: absolute Anzahl der verschiedenen Tumorlokalisationen
 Quelle Katzenvorlage: Vetera ®

Präoperativ wurde bei 121 Katzen (17 %) eine Leukozytose, bei 193 (27 %) eine Leukopenie, bei 56 (8 %) eine Neutrophilie, bei 70 (10 %) eine Neutropenie, bei 22 (3 %) eine Lymphozytose, bei 204 (28 %) eine Lymphozytopenie, bei 66 (9 %) eine Monozytose und bei 93 (13 %) eine Monozytopenie festgestellt.

Am Ende der Studie waren 335 Katzen (46 %) aufgrund eines Rezidivs des FSA oder dessen Metastasierung, 48 Katzen (7 %) aufgrund eines anderen Tumors und 193 (27 %) Katzen aus anderen Gründen verstorben. Insgesamt waren sieben Katzen (1 %) am Ende der Datenerhebung noch am Leben während bei 138 (19 %) Katzen der Krankheitsverlauf nicht weiterverfolgt werden konnte.

2 Überlebenszeitanalyse

Die mediane OST der insgesamt 721 Patienten lag bei 533 Tagen (Diagramm 1) und die mediane TTR bei 251 Tagen (Diagramm 2). Innerhalb eines Jahres nach der OP entwickelten 437 Katzen (60,6 %) ein Rezidiv und 525 Katzen (72,8 %) innerhalb von

zwei Jahren. 254 Katzen (35,2 %) verstarben innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung und 429 (59,5 %) Katzen innerhalb von zwei Jahren.

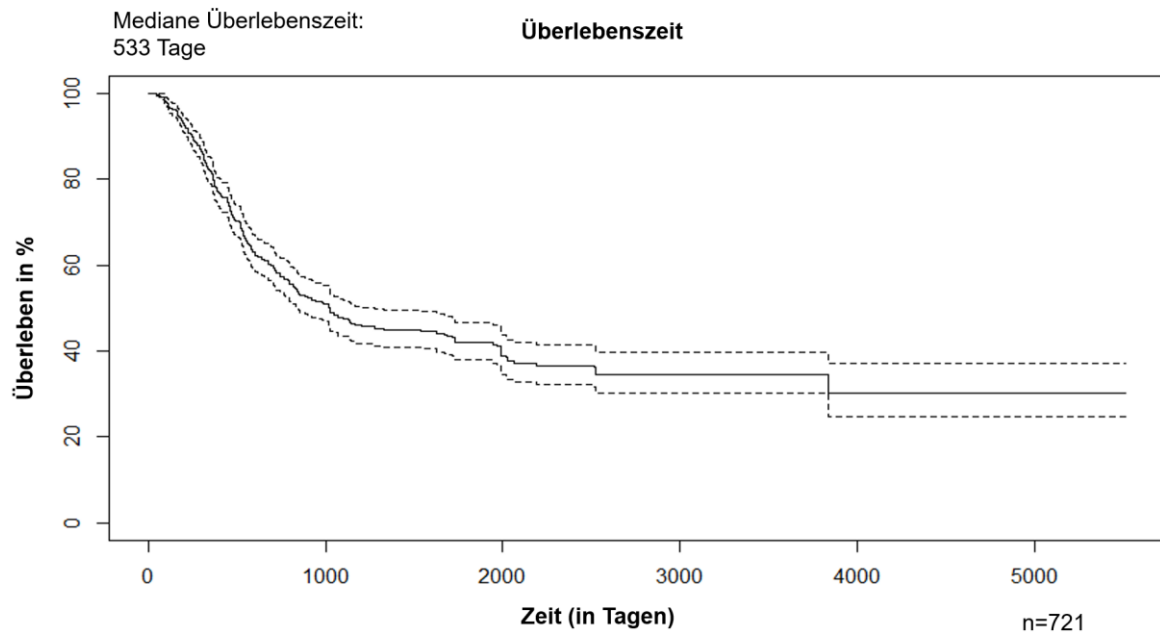


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve über die Überlebenszeit von 721 Katzen und einem Konfidenzintervall von 95 %

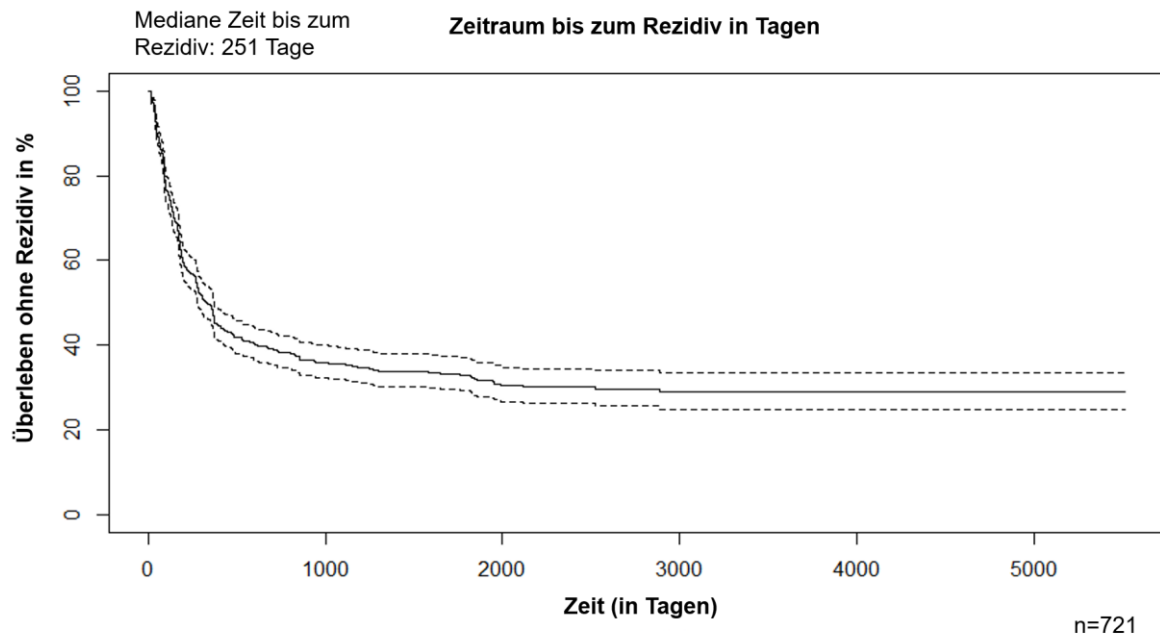


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve über die Zeit bis zum Rezidiv von 721 Katzen und einem Konfidenzintervall von 95 %

Die univariable Cox-Analyse wurde durchgeführt, um die Faktoren mit prognostischer Relevanz für die OST und die TTR zu bestimmen. Anschließend wurde die multivariable Cox-Analyse durchgeführt, um zu prüfen, ob es sich um unabhängige prognostische Faktoren handelt, die eine Auswirkung auf die OST (Tabelle 3 und 5 a+b) und/oder die TTR (Tabelle 4 und 6 a+b) haben. Damit bekanntermaßen voneinander abhängige Variablen separat betrachtet werden konnten, wurden diese in drei verschiedenen Modellen untersucht.

Zunächst konnte festgestellt werden, dass eine höhere absolute Zahl der NEU ($p=0,014$) sowie ein Rezidiv bei Erstvorstellung ($p<0,001$) mit einer signifikant kürzeren OST verbunden waren. Zusätzlich erwiesen sich beide Parameter als unabhängige prognostische Faktoren ($p=0,002$ und $p<0,001$).

Charakteristikum	Univariable			Multivariable		
	HR ¹²	95 % CI ²	p-value	HR ¹²	95 % CI ²	p-value
WBC	1.03	1.00, 1.06	0.059			
NEU	1.04*	1.01, 1.08	0.014	1.06**	1.02, 1.10	0.002
LYM	0.96	0.87, 1.07	0.485	0.94	0.85, 1.06	0.315
MON	1.52	0.92, 2.52	0.102	1.11	0.63, 1.97	0.719
Rezidiv bei Erstvorstellung						
nein / ja	0.56***	0.45, 0.70	<0.001	0.55***	0.44, 0.70	<0.001
¹ * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$ ² HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval						

Tabelle 3: Univariable und multivariable Cox-Analyse der Leukozytensubpopulationen und eines Rezidivs bei Erstvorstellung für die Überlebenszeit bei 721 Katzen
 Notiz: Die fettgedruckten Werte sind die signifikanten Ergebnisse ($p<0,05$)

Als nächstes konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die absolute Zellzahl der NEU ($p=0,024$) als auch ein Rezidiv bei Erstvorstellung der Patienten ($P<0,001$) einen signifikanten negativen Einfluss auf die TTR hatten. Beide Faktoren erwiesen sich in der multivariablen Cox-Analyse als unabhängig ($p=0,005$ und $p<0,001$).

Charakteristikum	Univariable			Multivariable		
	HR ¹²	95 % CI ²	p-value	HR ¹²	95 % CI ²	p-value
WBC	1.02	1.00, 1.05	0.102			
NEU	1.03*	1.00, 1.06	0.024	1.04**	1.01, 1.07	0.005
LYM	0.96	0.88, 1.05	0.387	0.95	0.86, 1.04	0.230
MON	1.23	0.81, 1.87	0.340	1.17	0.74, 1.83	0.509
Rezidiv bei Erstvorstellung						
nein / ja	0.51***	0.42, 0.62	<0.001	0.50***	0.41, 0.60	<0.001

¹*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

²HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Tabelle 4: Univariable und multivariable Cox-Analyse der Leukozytensubpopulationen und eines Rezidivs bei Erstvorstellung für die Zeit bis zum Rezidiv bei 721 Katzen

Notiz: Die fettgedruckten Werte sind die signifikanten Ergebnisse (p<0,05)

Die Katzen mit einer niedrigeren NLR (p=0,028) sowie die mit einer höheren LMR (p=0,027) überlebten signifikant länger. Mit einem P-Wert von 0,020 (LMR) und 0,010 (NLR) konnte bewiesen werden, dass beide Faktoren unabhängig sind. Auch das Nichtvorhandensein eines Rezidivs bei Erstvorstellung erwies sich in diesen Modellen als signifikanter und unabhängiger prognostischer Faktor (jeweils p<0,001).

Charakteristikum	Univariable			Multivariable		
	HR ¹²	95 % CI ²	p-value	HR ¹²	95 % CI ²	p-value
NLR	1.02*	1.00, 1.04	0.028	1.02*	1.01, 1.04	0.010
Rezidiv bei Erstvorstellung						
nein / ja	0.56***	0.45, 0.70	<0.001	0.56***	0.45, 0.69	<0.001

¹*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

²HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Tabelle 5: Univariable und multivariable Cox-Analyse der NLR und eines Rezidivs bei Erstvorstellung für die Überlebenszeit bei 721 Katzen

Notiz: Die fettgedruckten Werte sind die signifikanten Ergebnisse ($p < 0,05$)

Charakteristikum	Univariable			Multivariable		
	HR ¹²	95 % CI ²	p-value	HR ¹²	95 % CI ²	p-value
LMR	0.99*	0.97, 1.00	0.027	0.99*	0.97, 1.00	0.020
Rezidiv bei Erstvorstellung						
nein / ja	0.56***	0.45, 0.70	<0.001	0.58***	0.46, 0.73	<0.001

¹* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

²HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Tabelle 6: Univariable und multivariable Cox-Analyse der LMR und eines Rezidivs bei Erstvorstellung für die Überlebenszeit bei 721 Katzen

Notiz: Die fettgedruckten Werte sind die signifikanten Ergebnisse ($p < 0,05$)

Für die TTR dagegen stellte sich lediglich die Abwesenheit eines Rezidivs bei Erstvorstellung in der MTK als signifikanter ($p < 0,001$) und unabhängiger ($p < 0,001$) prognostischer Faktor heraus. Weder die NLR noch die LMR erwiesen sich in der univariablen Cox-Analyse als signifikant, wobei die NLR beinahe signifikant war ($p = 0,069$, $p = 0,136$). Es konnte dargestellt werden, dass die NLR in der multivariablen Cox-Analyse ein unabhängiger Faktor zu sein scheint ($p = 0,011$).

Charakteristikum	Univariable			Multivariable		
	HR ¹²	95 % CI ²	p-value	HR ¹²	95 % CI ²	p-value
NLR	1.01	1.00, 1.03	0.069	1.02*	1.00, 1.03	0.011
Rezidiv bei Erstvorstellung						
nein / ja	0.51***	0.42, 0.62	<0.001	0.50***	0.41, 0.60	<0.001

¹* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

²HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Tabelle 7: Univariable und multivariable Cox-Analyse der NLR und eines Rezidivs bei Erstvorstellung für die Zeit bis zum Rezidiv bei 721 Katzen

Notiz: Die fettgedruckten Werte sind die signifikanten Ergebnisse ($p < 0,05$)

Charakteristikum	Univariable			Multivariable		
	HR ¹²	95 % CI ²	p-value	HR ¹²	95 % CI ²	p-value
LMR	0.99	0.98, 1.00	0.136	0.99	0.98, 1.00	0.087
Rezidiv bei Erstvorstellung						
nein / ja	0.51***	0.42, 0.62	<0.001	0.51***	0.42, 0.63	<0.001
¹ p<0.05; ² p<0.01; ***p<0.001						
² HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval						

Tabelle 8: Univariable und multivariable Cox-Analyse der LMR und eines Rezidivs bei Erstvorstellung für die Zeit bis zum Rezidiv bei 721 Katzen
 Notiz: Die fettgedruckten Werte sind die signifikanten Ergebnisse (p<0,05)

Zusätzlich wurde in einem vierten Modell die uni- und die multivariable Cox-Analyse für die Größe sowie die Lokalisation in Bezug auf die OST und die TTR durchgeführt (Tabelle 7 und 8). Dabei konnte festgestellt werden, dass Katzen mit einer Tumorgroße von mehr als drei Zentimeter (Größe III) deutlich kürzer überlebten als diese mit einer Tumorgroße von weniger als zwei (Größe I; p=0,004) oder von zwei bis drei Zentimeter (Größe II; p<0,001). Die Größe III stellte sich als unabhängiger prognostischer Faktor in der multivariablen Cox-Analyse dar (p=0,04, p<0,001). War die Neoplasie nicht am linken (Lokalisation e), sondern am rechten lateralen Abdomen (Lokalisation d, p=0,022), am linken (Lokalisation c, p=0,002) oder rechten (Lokalisation b, p=0,003) lateralen Thorax, im Bereich des rechten (Lokalisation f, p=0,048) Schulterblatts, interskapulär (Lokalisation a, p<0,001) oder an einer sonstigen Stelle (Lokalisation h, p=0,042) lokalisiert, war die OST der Katzen signifikant länger. Die Lokalisation e erwies sich im Vergleich zu den anderen Lokalisationen (p=0,023, p=0,003, p=0,002, p=0,032, p<0,001, p=0,030) als unabhängiger prognostischer Faktor.

Charakteristikum	Univariable			Multivariable		
	HR ¹²	95 % CI ²	p-value	HR ¹²	95 % CI ²	p-value
Größe						
II / I	0.96	0.59, 1.56	0.883	0.98	0.60, 1.59	0.934
III / I	1.91**	1.22, 2.97	0.004	1.92**	1.23, 3.00	0.004
III / II	1.98***	1.35, 2.90	<0.001	1.96***	1.34, 2.87	<0.001

Charakteristikum	Univariable			Multivariable		
	HR ¹²	95 % CI ²	p-value	HR ¹²	95 % CI ²	p-value
Lokalisation						
b / a	1.06	0.64, 1.76	0.814	1.09	0.65, 1.80	0.750
c / a	0.82	0.42, 1.59	0.555	0.88	0.45, 1.73	0.719
c / b	0.77	0.38, 1.57	0.474	0.81	0.40, 1.67	0.575
d / a	1.07	0.52, 2.21	0.853	1.12	0.55, 2.32	0.752
d / b	1.01	0.47, 2.17	0.984	1.04	0.48, 2.23	0.929
d / c	1.31	0.54, 3.16	0.550	1.27	0.53, 3.07	0.594
e / a	2.78***	1.56, 4.99	<0.001	2.90***	1.62, 5.21	<0.001
e / b	2.62**	1.39, 4.95	0.003	2.67**	1.42, 5.04	0.002
e / c	3.40**	1.57, 7.35	0.002	3.28**	1.52, 7.09	0.003
e / d	2.60*	1.15, 5.90	0.022	2.58*	1.14, 5.86	0.023
f / a	1.43	0.84, 2.45	0.189	1.40	0.82, 2.40	0.214
f / b	1.35	0.74, 2.44	0.325	1.29	0.71, 2.35	0.395
f / c	1.75	0.84, 3.66	0.136	1.59	0.76, 3.33	0.220
f / d	1.34	0.61, 2.94	0.469	1.25	0.57, 2.75	0.579
f / e	0.51*	0.27, 0.99	0.048	0.48*	0.25, 0.94	0.032
g / a	1.42	0.69, 2.94	0.338	1.32	0.64, 2.74	0.449
g / b	1.34	0.62, 2.89	0.454	1.22	0.56, 2.63	0.613
g / c	1.74	0.72, 4.21	0.218	1.50	0.62, 3.64	0.373
g / d	1.33	0.53, 3.35	0.545	1.18	0.47, 2.98	0.729
g / e	0.51	0.23, 1.16	0.108	0.46	0.20, 1.04	0.061
g / f	1.0	0.45, 2.19	0.989	0.94	0.43, 2.07	0.883
h / a	1.25	0.64, 2.44	0.508	1.23	0.63, 2.40	0.535
h / b	1.18	0.58, 2.41	0.651	1.14	0.56, 2.32	0.724
h / c	1.53	0.66, 3.53	0.318	1.40	0.60, 3.23	0.435
h / d	1.17	0.48, 2.82	0.727	1.10	0.45, 2.65	0.834
h / e	0.45*	0.21, 0.97	0.042	0.43*	0.20, 0.92	0.030
h / f	0.87	0.42, 1.83	0.721	0.88	0.42, 1.84	0.732
h / g	0.88	0.36, 2.12	0.775	0.93	0.39, 2.26	0.877

¹*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001
²HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Tabelle 9: Uni- und multivariable Cox-Analyse für die Überlebenszeit bei 371 Katzen mit Primär-tumor bei Erstvorstellung, wobei: a = interskapulär, b = lateraler Thorax

rechts, c = lateraler Thorax links, d = laterales Abdomen rechts, e = laterales Abdomen links, f = Scapula rechts, g = Scapula links, h = sonstige
Notiz: Die fettgedruckten Werte sind die signifikanten Ergebnisse ($p < 0,05$)

Bei Katzen mit kleineren Neoplasien mit einer Größe von weniger als zwei (Größe I; $p=0,019$) oder zwei bis drei Zentimeter (Größe II; $p=0,002$) war die TTR signifikant länger als bei Patienten mit einer Tumorgöße von mehr als drei Zentimeter (Größe III). Auch in Bezug auf die TTR erwiesen sich besonders große Tumore als negative unabhängige prognostische Faktoren gegenüber kleinen und mittelgroßen Neoplasien ($p=0,017$, $p=0,003$). Ähnlich wie bei der OST wurde herausgefunden, dass eine Tumorklassifikation am linken lateralen Abdomen (Lokalisation e) gegenüber den Lokalisationen am rechten lateralen Abdomen (Lokalisation d, $p < 0,001$), am linken (Lokalisation c, $p < 0,001$) oder rechten (Lokalisation b, $p < 0,001$) lateralen Thorax, im Bereich des rechten (Lokalisation f, $p < 0,001$), hier aber auch des linken (Lokalisation g, $p=0,003$) Schulterblatts, interskapulär (Lokalisation a, $p < 0,001$) sowie an einer sonstigen Stelle (Lokalisation h, $p < 0,001$) mit einer geringen TTR der Neoplasie verbunden war. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass die Lokalisation e ein unabhängiger prognostischer Faktor neben den anderen Lokalisationen war ($p=0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p=0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Charakteristikum	Univariable			Multivariable		
	HR ¹²	95 % CI ²	p-value	HR ¹²	95 % CI ²	p-value
Größe						
II / I	0.94	0.62, 1.40	0.746	0.96	0.64, 1.44	0.839
III / I	1.57*	1.08, 2.28	0.019	1.59*	1.09, 2.32	0.017
III / II	1.68**	1.21, 2.32	0.002	1.66**	1.19, 2.30	0.003
Lokalisation						
b / a	0.73	0.47, 1.15	0.174	0.74	0.47, 1.16	0.187
c / a	1.00	0.61, 1.65	0.987	1.04	0.63, 1.71	0.871
c / b	1.37	0.78, 2.41	0.278	1.41	0.80, 2.48	0.237
d / a	0.90	0.48, 1.67	0.733	0.95	0.51, 1.77	0.875
d / b	1.22	0.62, 2.41	0.559	1.29	0.65, 2.53	0.468
d / c	0.89	0.44, 1.82	0.758	0.91	0.45, 1.86	0.802

Charakteristikum	Univariable			Multivariable		
	HR ¹²	95 % CI ²	p-value	HR ¹²	95 % CI ²	p-value
e / a	3.17***	1.90, 5.27	<0.001	3.16***	1.90, 5.26	<0.001
e / b	4.32***	2.42, 7.69	<0.001	4.27***	2.39, 7.61	<0.001
e / c	3.15***	1.70, 5.84	<0.001	3.03***	1.64, 5.62	<0.001
e / d	3.53***	1.72, 7.24	<0.001	3.32**	1.62, 6.82	0.001
f / a	1.09	0.68, 1.76	0.720	1.09	0.67, 1.75	0.738
f / b	1.49	0.86, 2.58	0.159	1.47	0.84, 2.55	0.174
f / c	1.09	0.60, 1.97	0.782	1.04	0.58, 1.89	0.893
f / d	1.22	0.60, 2.44	0.584	1.14	0.57, 2.30	0.712
f / e	0.34***	0.19, 0.63	<0.001	0.34***	0.19, 0.63	<0.001
g / a	1.02	0.54, 1.94	0.946	0.93	0.49, 1.77	0.823
g / b	1.39	0.69, 2.80	0.352	1.26	0.62, 2.53	0.525
g / c	1.02	0.49, 2.11	0.962	0.89	0.43, 1.86	0.760
g / d	1.14	0.50, 2.58	0.756	0.98	0.43, 2.23	0.955
g / e	0.32**	0.15, 0.68	0.003	0.29**	0.14, 0.62	0.001
g / f	0.94	0.46, 1.92	0.858	0.86	0.42, 1.76	0.672
h / a	0.91	0.50, 1.65	0.748	0.91	0.50, 1.65	0.753
h / b	1.24	0.64, 2.39	0.529	1.23	0.64, 2.37	0.542
h / c	0.90	0.45, 1.80	0.772	0.87	0.44, 1.74	0.698
h / d	1.01	0.46, 2.21	0.981	0.96	0.44, 2.10	0.909
h / e	0.29***	0.14, 0.58	<0.001	0.29***	0.14, 0.58	<0.001
h / f	0.83	0.42, 1.64	0.593	0.84	0.42, 1.65	0.609
h / g	0.89	0.40, 1.98	0.770	0.98	0.44, 2.19	0.957

¹p<0.05; ²p<0.01; ***p<0.001

²HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Tabelle 10: Uni- und multivariable Cox-Analyse für die Zeit bis zum Rezidiv bei 371 Katzen mit Primärtumor bei Erstvorstellung, wobei: a = interskapulär, b = lateraler Thorax rechts, c = lateraler Thorax links, d = laterales Abdomen rechts, e = laterales Abdomen, f = Scapula rechts, g = Scapula links, h = sonstige
Notiz: Die fettgedruckten Werte sind die signifikanten Ergebnisse (p<0,05)

3 Bestimmung der Cut-off-Werte mittels ROC-Kurvenanalyse

Zuletzt wurden ROC-Kurvenanalysen durchgeführt, um die Grenzwerte der NLR und der LMR für ein längeres Überleben bzw. einen längeren Zeitraum bis zum Wiederauftreten der Neoplasie zu ermitteln. Anhand dieser Grenzwerte sollen die Kliniker einschätzen können, ob ein besseres oder schlechteres Outcome der erkrankten Katzen zu erwarten ist. Ziel war es, die bestmögliche Kombination aus einer hohen Sensitivität und zugleich einer hohen Spezifität zu erreichen, sodass ein möglichst exakter Cut-off-Wert bestimmt werden konnte. Es stellte sich heraus, dass sowohl die ROC-Kurve der NLR als auch die der LMR jeweils in Bezug auf die OST und die TTR beinahe linear verliefen und die jeweiligen Flächen unter den Kurven (AUC) entsprechend gering ausfielen. Daher konnten keine sinnvollen einzelnen Grenzwerte herausgefunden werden, aber es konnten jeweils Grenzbereiche ermittelt werden.

Für die NLR lag dieser Bereich zwischen 5,13 und 5,28 mit einem Youden-Index von 0,085 bis 0,095 und einer entsprechenden Sensitivität zwischen 39,7 Prozent und 37,3 Prozent sowie einer Spezifität zwischen 68,9 Prozent und 71,2 Prozent. Mit diesem Youden-Index kann der Test zwar als vernünftig, aber nicht als gut eingestuft werden. Dennoch kann man sagen, dass Patienten mit einer NLR über 5,28 eine kürzere OST hatten als Patienten mit einem Wert unter 5,13. Der Bereich zwischen diesen Werten ist eine Grauzone, in welcher keine eindeutige Aussage getroffen werden kann.

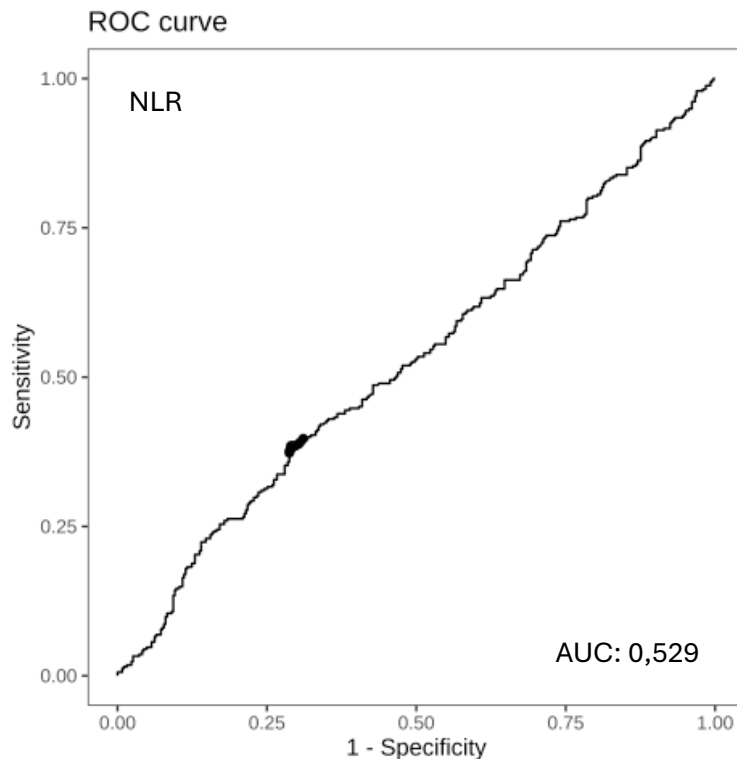


Abbildung 4: ROC-Kurve der NLR in Bezug auf die Überlebenszeit

Für die LMR lag der Bereich zwischen 5,28 und 5,72, wobei ein weiterer Grenzwert von 1,66 ermittelt wurde. Der Youden-Index reichte von 0,0565 bis 0,0645 und einer entsprechenden Sensitivität zwischen 64,9 Prozent und 61 Prozent sowie einer Spezifität zwischen 40,8 Prozent und 44,6 Prozent. Der Youden-Index des weiteren Cut-offs lag bei 0,567 mit einer Sensitivität von 97 Prozent und einer Spezifität von 8,7 Prozent. Mit diesem Youden-Index kann der Test ebenfalls als vernünftig, aber nicht als gut eingestuft werden. Dennoch kann man sagen, dass Patienten mit einer LMR über 5,72 bzw. 1,66 eine längere OST zeigten als Patienten mit einem Wert unter 5,28 bzw. 1,66.

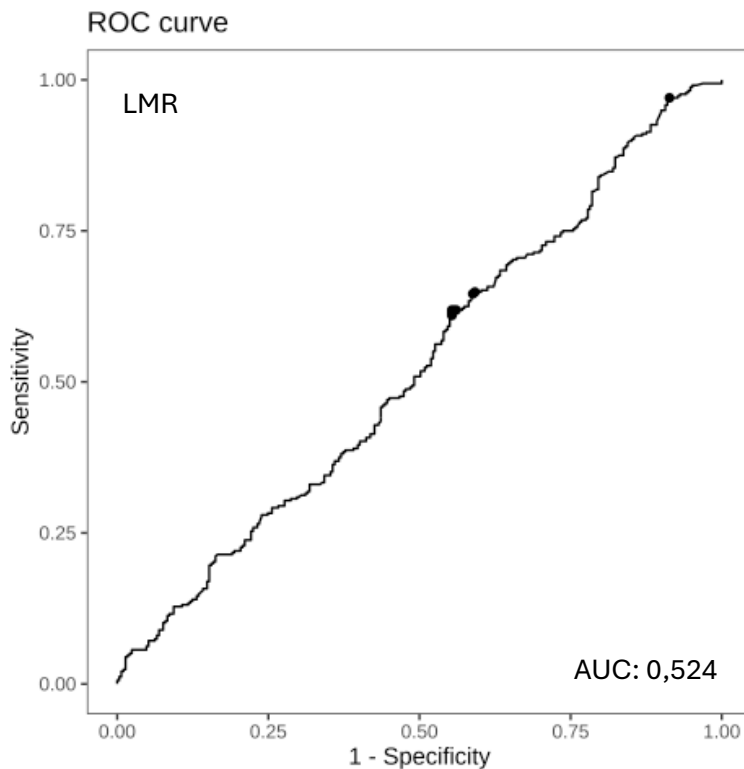


Abbildung 5: ROC-Kurve der LMR in Bezug auf die Überlebenszeit

In Bezug auf die TTR lag der optimale Cut-off der NLR zwischen 3,87 und 5,27 mit einem Youden-Index von 0,075 bis 0,085 und einer entsprechenden Sensitivität zwischen 53 Prozent und 35,8 Prozent sowie einer Spezifität zwischen 54,8 Prozent und 71,7 Prozent. Mit diesem Youden-Index kann der Test wie bei der OST als vernünftig, aber nicht als gut eingestuft werden. Dennoch kann man sagen, dass Patienten mit einer NLR über 5,27 eine kürzere OST zeigten als Patienten mit einem Wert unter 3,87. Der Bereich zwischen diesen Werten ist eine Grauzone, in welcher keine eindeutige Aussage getroffen werden kann.

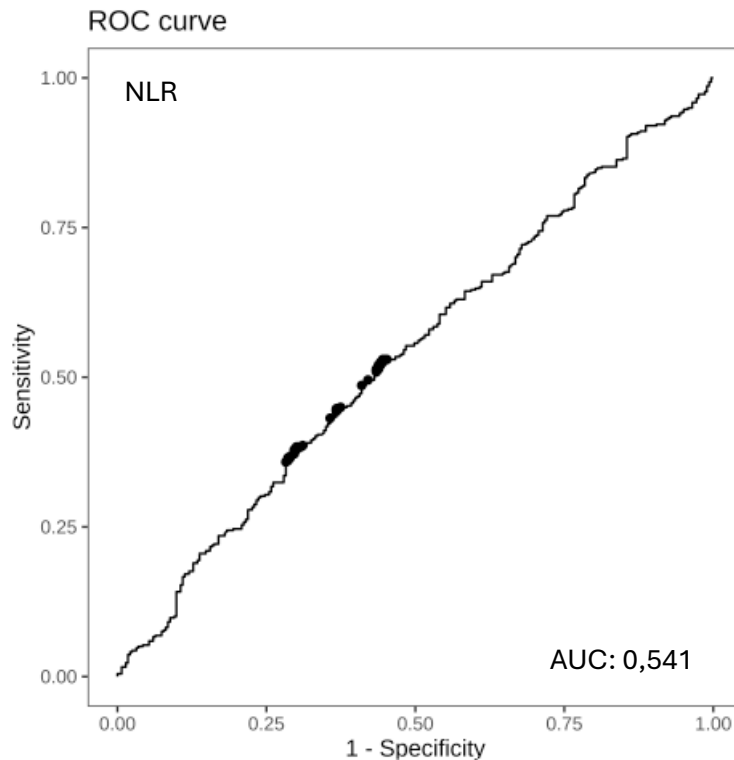


Abbildung 6: *ROC-Kurve der NLR in Bezug auf die Zeit bis zum Rezidiv*

Für die LMR lag der Bereich zwischen 3,04 und 5,8 mit einem Youden-Index von 0,066 bis 0,076 und einer entsprechenden Sensitivität zwischen 86,2 Prozent und 61,9 Prozent sowie einer Spezifität zwischen 20,4 Prozent und 44,7 Prozent. Mit diesem Youden-Index kann der Test ebenfalls als vernünftig, aber nicht als gut eingestuft werden. Dennoch kann man sagen, dass Patienten mit einer LMR über 5,8 eine längere OST hatten als Patienten mit einem Wert unter 3,04. Auch hier besteht in dem Bereich zwischen diesen Werten eine Grauzone.

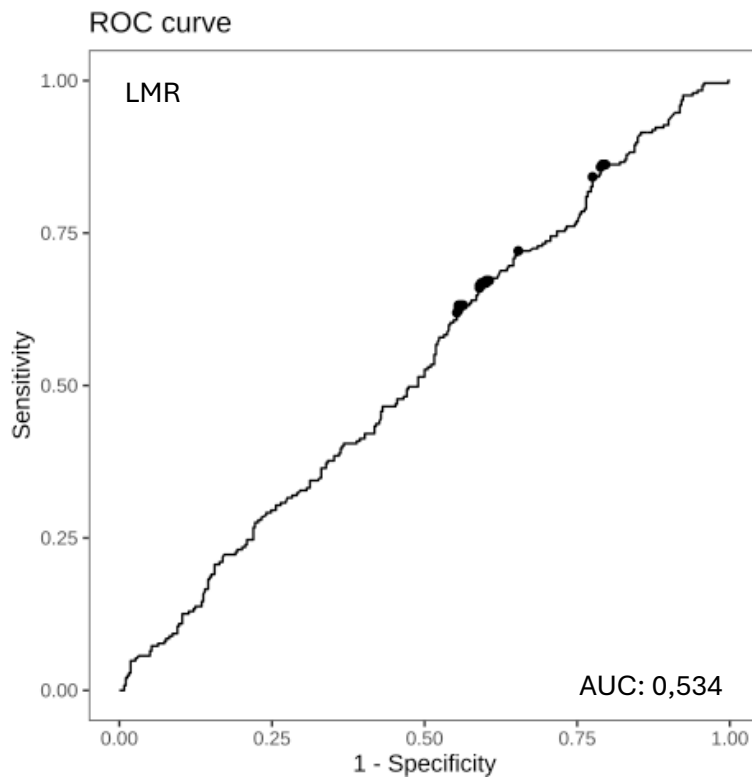


Abbildung 7: *ROC-Kurve der LMR in Bezug auf die Zeit bis zum Rezidiv*

V. DISKUSSION

Ziel der Studie und Patientenauswahl

In dieser retrospektiven Studie sollten die NLR und die LMR als prognostische Faktoren bei Katzen mit FSA untersucht und Cut-off-Werte zur besseren Einschätzung der Prognose bestimmt werden. Darüber hinaus wurde der Einfluss eines Rezidivs bei Erstvorstellung, der Tumorgröße und der Tumorlokalisation betrachtet. Das primäre Augenmerk der Datenauswertung lag auf der OST und der TTR. Insgesamt konnten Daten von 721 Katzen ausgewertet werden, die aufgrund eines histologisch bestätigten FSA als Patient in der MTK waren.

Es wurden ausschließlich Patienten in die Studie aufgenommen, von denen eine vollständige präoperative hämatologische Untersuchung vorlag und die als erste Therapiemaßnahme eine radikale Tumoresektion erhielten. Darüber hinaus musste bei allen Katzen ein Staging in Form eines Röntgens oder einer CT des Thorax und einer Sonographie des Abdomens durchgeführt worden sein. Durch das Staging wurde eine Metastasierung der Neoplasie ausgeschlossen, welche bekanntlich zu einem schlechteren Outcome führt (ROMANELLI et al., 2008).

Um ein möglichst einheitlich behandeltes Patientengut zu erhalten, wurden Patienten, die postoperativ eine Chemotherapie und/oder eine RTH erhielten, ausgeschlossen. Da zwar beide Therapiemaßnahmen zu einem besseren Outcome führen, die Chemotherapie aber einen geringeren Erfolg verspricht als die RTH, wären bei unterschiedlichen Behandlungsmethoden zu viele weitere Einflussfaktoren zu berücksichtigen gewesen (KOBAYASHI et al., 2002; RASSNICK et al., 2006; ECKSTEIN et al., 2009).

Die Tumorlokalisation und die Tumorgröße als prognostische Faktoren wurden ausschließlich bei Katzen untersucht, welche mit Primärtumor vorstellig waren, da ein Rezidiv bekanntermaßen einen deutlichen negativen Einfluss auf das Outcome hat (DAVIDSON et al., 1997; ROSSI et al., 2019). NLR, LMR sowie die absoluten Zellzahlen der Leukozytensubpopulationen wurden sowohl bei Patienten mit Primärtumor als auch bei Patienten mit Tumorezidiv analysiert, da diese Faktoren für alle Patienten herangezogen werden sollen, um deren Prognose besser einschätzen zu können und über weitere Therapieoptionen zu entscheiden.

Die Patientenpopulation zeigt sich als repräsentativ, da sowohl die Verteilung von Alter als auch von Rasse und Geschlecht mit den Angaben aus der Literatur übereinstimmen. In dieser Studie betrug das mediane Alter der Patienten 9,7 Jahre, wobei das mediane Alter in der Literatur zwischen acht und elf Jahren angegeben wird (DODDY et al., 1996; COUTO et al., 2002; KASS et al., 2003; BANERJI et al., 2007; WILCOCK et al., 2012). Da mit 92 Prozent hauptsächlich EKH und nur wenige Rassekatzen im Patientengut vertreten waren, entsprach auch die Verteilung der Katzenrassen dieser Studie der in der Literatur beschriebenen Verteilung (HERSHEY et al., 2000; KOBAYASHI et al., 2002; GIUDICE et al., 2010; PHELPS et al., 2011). Darüber hinaus sind die Literaturangaben zur Geschlechterverteilung sehr unterschiedlich. Dementsprechend passt auch die Geschlechterverteilung in unserer Studie mit etwas mehr männlichen als weiblichen Tieren (55 % vs. 45 %) zu den Angaben aus der Literatur (COHEN et al., 2001; COUTO et al., 2002; ROMANELLI et al., 2008).

Tumorgröße, Tumorlokalisation und Rezidiv bei Erstvorstellung

Die Tumorgröße wurde mittels Schieblehre in drei Dimensionen gemessen, wobei 38 Prozent der Patienten einen kleinen Tumor von unter zwei Zentimeter und jeweils 31 Prozent einen mittelgroßen Tumor von zwei bis drei bzw. einen großen Tumor von mehr als drei Zentimeter aufwiesen. Die Tumorgröße III (> 3 cm) erwies sich im Vergleich zu kleineren Tumoren als signifikanter prognostischer Faktor in Bezug auf die OST und die TTR. Darüber hinaus war die Tumorgröße hinsichtlich OST und TTR ein unabhängiger prognostischer Faktor. Demnach entwickelten Katzen mit größeren Tumoren schneller ein Rezidiv und verstarben früher an dem Tumor. Auch in der Literatur ist beschrieben, dass die Tumorgröße einen signifikanten Einfluss auf das Outcome der Patienten hat, wobei größere Tumoren mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (COHEN et al., 2001). Außerdem sind Neoplasien von geringerer Größe leichter weiträumig zu resektieren, da der Sicherheitsabstand um den Tumor herum leichter eingehalten, somit saubere Resektionsränder und ein besseres Outcome erreicht werden können (MARTANO et al., 2011). Am besten ist es präoperativ eine CT der Neoplasie anzufertigen, damit auch die für das FSA typischen, nicht palpablen Ausläuferzellen detektiert werden können (LADLOW, 2013). Wahrscheinlich ist die Neoplasie daher häufig deutlich größer als durch die Palpation vermutet wurde (MCENTEE & PAGE, 2001).

Die häufigste Tumorlokalisation war in dieser Studie mit 33 Prozent die rechte (20 %) bzw. linke (13 %) laterale Thoraxwand. Am zweithäufigsten befand sich der Tumor interskapulär (27 %) und am dritthäufigsten im Bereich des rechten (12 %) bzw. linken (7 %) Schulterblattes bei insgesamt 19 Prozent der Fälle. Da das FSA vor allem injektionsassoziiert auftritt und früher die bevorzugte Injektionsstelle aus praktischen Gründen zwischen den Schulterblättern war, wurde anfangs die interskapuläre Region als häufigste Lokalisation des FSA beschrieben (DODDY et al., 1996). Allerdings berichteten Müller und Kessler ebenfalls, dass die Neoplasie bei deren Studienpatienten am häufigsten an der lateralen Brustwand auftrat (MÜLLER & KESSLER, 2018). Obwohl Experten der AAFP eine Injektionslokalisation am Schwanz oder möglichst weit distal an den Gliedmaßen empfohlen, sind diese in unserer Studie so selten vertreten, dass sie unter sonstige Lokalisation zusammengefasst wurden und nur bei sieben Prozent der Patienten auftraten (SCHERK et al., 2013; STONE et al., 2020). Da diese Lokalisationen oft nur sehr schwer zur Injektion erreicht werden können, riet die VGG der WSAVA dazu, subkutan am lateralen Abdomen zu impfen (SQUIRES et al., 2024). Dennoch waren nur insgesamt 13 Prozent der Neoplasien unserer Patienten am rechten (7 %) bzw. linken (6 %) lateralen Abdomen lokalisiert. Wider Erwarten stellte sich bei Patienten mit Primärtumor die Tumorlokalisation am linken lateralen Abdomen (Lokalisation e) gegenüber den anderen Lokalisationen in Bezug auf die TTR und die OST als signifikanter prognostischer Faktor heraus. Zusätzlich schien diese Lokalisation ein unabhängiger prognostischer Faktor hinsichtlich OST und TTR zu sein. Katzen mit einer Neoplasie an dieser Lokalisation bekamen signifikant schneller ein Rezidiv und überlebten signifikant weniger lange. Dieses Ergebnis lässt sich nur schwer erklären, da im Bereich des Abdomens besonders gut weiträumig operiert werden kann. Somit sollten sowohl die empfohlenen zwei Faszien-schichten in die Tiefe entfernt als auch der empfohlene Sicherheitsabstand von drei, besser fünf Zentimeter eingehalten und ein sauberer Resektionsrand erreicht werden können (MARTANO et al., 2011; PHELPS et al., 2011). Zwar wurden die meisten Patienten dieser Studie von demselben Chirurgen in der CTK operiert, aber einige Patienten wurden auch von Haustierärzten operiert. Außerdem ist zu bedenken, dass der Tumor nur bei sechs Prozent der Studienpatienten am linken lateralen Abdomen lokalisiert war und ggf. dieser geringe Anteil zum unerwarteten Ergebnis beitrug. In einer anderen Studie wurde kein Zusammenhang dieser Tumorlokalisation mit dem Outcome festgestellt (DAVIDSON et al., 1997).

Ein Rezidiv bei Erstvorstellung in der MTK konnte bei knapp der Hälfte der Patienten festgestellt werden (49 %). Das spiegelt erfahrungsgemäß die klassische Klientel einer Kleintierklinik wider, da einige Besitzer sich bei einem tumorösen Geschehen direkt an eine Klinik wenden und andere erst beim Wiederauftreten der Neoplasie. Die Entscheidung eine Kleintierklinik aufzusuchen, hängt bekanntlich von dem Ausmaß des Tumors, dem sonstigen Gesundheitszustand und dem Alter des Patienten sowie der Bereitschaft und der finanziellen Möglichkeiten der Tierhalter für aufwendige Diagnostik und Therapie ab. In dieser Studie zeigten die Katzen mit Primärtumor ein längeres rezidivfreies Intervall und lebten signifikant länger. Dementsprechend war ein Rezidiv bei Erstvorstellung ein signifikanter prognostischer Faktor hinsichtlich der OST sowie der TTR und mit einem schlechteren Outcome verbunden. Zusätzlich handelte es sich hier um einen unabhängigen prognostischen Faktor in Bezug auf die TTR und die OST. Auch in der Literatur wurde beschrieben, dass eine vollständige Tumorresektion mit steigender Anzahl der OP schwieriger wird und deshalb möglichst bereits mit der ersten OP saubere Resektionsränder erreicht werden sollten. Demnach ist ein Rezidiv mit einem schlechteren Outcome verbunden (DAVIDSON et al., 1997). Zusätzlich wurde von einer geringeren TTR bei Patienten, die aufgrund eines Rezidivs operiert wurden, als bei Patienten, die aufgrund eines Primärtumors operiert wurden, berichtet. Das liegt vor allem daran, dass das Operationsfeld bei Primärtumoren im Regelfall großzügiger gewählt und somit ein sauberer Resektionsrand erreicht werden kann (ROSSI et al., 2019). Außerdem verhalten sich rezidierte Sarkome aggressiver und treten vor allem entlang der Faszien sowie der durch die OP geschaffenen Schnittlinien auf. Daher konnte mittels postoperativer RTH bei Katzen, die bereits häufiger als einmal operiert wurden, lediglich ein geringeres krankheitsfreies Intervall erreicht werden als bei Katzen, die vor der RTH nur einmal operiert wurden (COHEN et al., 2001).

Leukozytensubpopulationen

Präoperativ wurde von jedem Patienten dieser Studie mittels Durchflusszytometrie eine hämatologische Untersuchung einschließlich Differentialblutbild erstellt. Hier konnte bei acht Prozent der Katzen eine Neutrophilie, bei zehn Prozent eine Neutropenie, bei drei Prozent eine Lymphozytose, bei 28 Prozent eine Lymphozytopenie, bei neun Prozent eine Monozytose und bei 13 Prozent eine Monozytopenie festgestellt werden. Da periphere Blutzellen ein direkter Marker des Zusammenspiels von

systemischer und tumorassoziierter Entzündung sein können, wurden die Zellen auch in unserer Studie als prognostische Marker betrachtet (COUSSENS & WERB, 2002; SINGH et al., 2019). Im Allgemeinen sind höhere Zellzahlen der lymphatischen Reihe mit einer besseren Überlebenschance verbunden, währenddessen höhere Zellzahlen der myeloischen Reihe mit einer schlechteren Überlebenschance einhergehen (GENTLES et al., 2015).

Vor allem CTL haben als Teil der zellvermittelten Immunantwort eine tumorzerstörende Wirkung. MHC-Klasse-I-Moleküle präsentieren Tumorantigene auf der Oberfläche, welche durch den TCR erkannt werden. Anschließend können CTL die Zellen durch Ausschüttung von Proteasen und Perforinen zerstören (BLAESE et al., 1995). TH-Zellen dagegen erkennen nur Antigene, die auf MHC-Klasse-II-Molekülen präsentiert werden. Durch Produktion verschiedener Zytokine, welche die Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen und somit die Wirkung der CTL verstärken, zeigen auch TH-Zellen eine indirekte antitumoröse Wirkung (FOSS, 2002). Dementsprechend sollte eine hohe Anzahl an LYM mit einer besseren Prognose verbunden sein. In unserer Studie hatten die LYM allerdings keinen signifikanten Einfluss auf die OST oder die TTR und daher handelte es sich bei diesen auch nicht um einen unabhängigen prognostischen Faktor.

NEU dagegen gelten oft als negativ prognostische Faktoren, da diese bekanntermaßen das Tumorwachstum fördern. Zusätzlich tritt bei Patienten mit verschiedenen Tumoren häufig eine Neutrophilie auf (TEMPLETON et al., 2014). Je nachdem durch welche Moleküle die Granulopoese gefördert wird, führt die Polarisierung zu einem antitumorösen oder einem protumorösen Phänotyp der NEU (FRIDLENDER et al., 2009; SAGIV et al., 2015; COFFELT et al., 2016). Vor allem durch ihre immunsupprimierende Fähigkeit und durch die Elastase, welche aus den NEU stammt, können diese zur Kanzerogenese beitragen (HOUGHTON et al., 2010; GONG et al., 2013). Darüber hinaus sind NEU in der Lage indirekt die Angiogenese zu induzieren und somit die Proliferation zu fördern (YANG et al., 2004). Das Ergebnis dieser Studie spiegelt einen protumorösen Phänotypen der NEU bei Katzen mit FSA wider, da sich die NEU als signifikanter prognostischer Faktor herausstellten und höhere Werte sowohl mit einer kürzeren OST als auch mit einer kürzeren TTR einhergingen. Darüber hinaus stellte sich dieser Faktor hinsichtlich der OST und der TTR als unabhängiger prognostischer Faktor heraus. Chiti et al. zeigten ebenfalls, dass die NEU als signifikanter, aber nicht als unabhängiger prognostischer Faktor herangezogen werden können (CHITI et al., 2019). Allerdings war deren Patientenzahl deutlich geringer als die in dieser Studie

und es wurden Katzen mit unterschiedlichen Weichteilsarkomen und nicht nur mit FSA untersucht. Daher sollten diese Ergebnisse in weiteren Studien validiert werden.

Je nach Chemokin differenzieren sich die MON aus dem peripheren Blut zu DC oder TAM. Dementsprechend können die MON im peripheren Blut die TAM und die DC aus der Tumormikroumgebung widerspiegeln und werden deshalb als Ersatzmarker dieser angesehen (LIN et al., 2015). TAM können einerseits Tumorzellen abtöten oder gewebezerstörende Reaktionen auslösen, die sich auf das Gefäßendothel zentrieren, und andererseits Angiogenese- und Wachstumsfaktoren sowie Proteasen produzieren, die die extrazelluläre Matrix abbauen. Demnach sind TAM in der Lage die Angiogenese zu fördern, die Tumorzellproliferation zu stimulieren und die Invasion sowie die Metastasierung zu begünstigen (MANTOVANI et al., 1992). Die DC dagegen wandern in entzündetes Gewebe, fangen dort Antigene ab und migrieren nach Ausreifung in Lymphknoten, um T-Lymphozyten zu aktivieren. Allerdings sind die DC in der Tumorumgebung meistens unreif und dementsprechend nicht in der Lage T-Lymphozyten zu aktivieren (ALLAVENA et al., 2000). Dieses Phänomen lässt sich durch das Vorhandensein von Reifungsinhibitoren, das Fehlen von Reifungssignalen oder eine schnelle Migration der DC in die Lymphknoten erklären. Deshalb lösen DC nur schlecht wirksame Tumorantigenreaktionen aus (SINGH et al., 2019). Mit diesem Hintergrund erwarteten wir, dass auch in unserer Studie höhere Werte der MON zu einem schlechteren Outcome beitragen, aber es konnte kein signifikanter Einfluss der MON auf die OST oder auf die TTR festgestellt werden. Dementsprechend handelte es sich bei den MON weder um einen signifikanten noch um einen unabhängigen prognostischen Faktor. Im Gegensatz dazu berichten die meisten Studien, dass höhere Werte der MON mit einem kürzeren krankheitsfreien Intervall und somit einer schlechteren Prognose einhergehen (SOTTNIK et al., 2010; PERRY et al., 2011; MARCONATO et al., 2015). Daher bedarf es auch in Bezug auf diese Werte weiterer Forschung.

Todesursache

Am Ende der Studie waren von 721 Katzen 46 Prozent aufgrund eines Rezidivs des FSA oder dessen Metastasierung, sieben Prozent aufgrund eines anderen Tumors und 27 Prozent aus anderen Gründen verstorben. Ein Prozent der Katzen war am Ende der Datenerhebung noch am Leben während bei 19 Prozent der Katzen der Krankheitsverlauf und dementsprechend auch der Todeszeitpunkt nicht weiterverfolgt

werden konnten (lost to follow up). Trotz intensiver postoperativer Betreuung verstarben innerhalb der ersten 14 Tage post OP fünf Patienten aus verschiedenen unbekannten Gründen und von vier Patienten fehlte nach Entlassung das Follow Up. Mögliche Ursachen für das schnelle postoperative Versterben sind ein postoperatives Nieren- oder Herzversagen, Infektionen, der große Gewebeverlust oder eine kompromitierte Atmung bei entsprechender OP. Auch in der Studie von Kobayashi et al. verstarben innerhalb der ersten sieben Tage post OP drei von 92 Patienten (KOBAYASHI et al., 2002). Selbst wenn man die vier Patienten, deren weiterer Krankheitsverlauf unbekannt ist, mit zu den verstorbenen Patienten innerhalb der ersten 14 Tage post OP zählt, liegt die postoperative Todesrate in dieser Studie bei 1,2 Prozent. In Anbetracht der Größe des durchgeführten Eingriffs, des häufig bereits fortgeschrittenen Alters der Katzen und der möglichen Komplikationen wird die Todesrate als akzeptabel bewertet.

Leukozyten-Raten

Die NLR wurde aus dem Quotienten der präoperativ ermittelten absoluten Zellzahlen der NEU und der LYM und die LMR aus dem Quotienten der präoperativ ermittelten absoluten Zellzahlen der LYM und MON berechnet, nachdem die Werte mittels Durchflusszytometrie bestimmt wurden. Sowohl die NLR als auch die LMR haben sich in den letzten Jahren als gute und leicht zu ermittelnde prognostische Faktoren erwiesen.

In dieser Studie konnte herausgefunden werden, dass die NLR ein signifikanter negativer prognostischer Faktor in Bezug auf die OST ist. Demnach sind die Patienten mit einer höheren NLR deutlich früher aufgrund der Neoplasie verstorben. Ebenfalls entwickelten die Patienten bei einer höheren NLR früher ein Rezidiv, aber in diesem Fall handelte es sich nur beinahe um einen signifikanten prognostischen Faktor. Darüber hinaus war die NLR sowohl in Bezug auf die OST als auch auf die TTR ein unabhängiger prognostischer Faktor.

Wie bereits beschreiben haben LYM eine antitumoröse Wirkung und NEU in der Mikroumgebung der Neoplasien eine die Kanzerogenese sowie die Inflammation fördernde Wirkung. Daher kann mittels NLR sowohl eine vermehrte tumorfördernde Entzündung als auch eine verminderte tumorhemmende Immunantwort des Patienten dargestellt werden. Somit erscheint diese als sinnvollerer prognostischer Faktor als die einzelnen Leukozytensubpopulationen (PETRUCCI et al., 2021). Zum Zeitpunkt der

Diagnosestellung ist die NLR also in der Lage den Schweregrad der tumorassoziierten Entzündung im Patienten anzuzeigen und somit die Prognose widerzuspiegeln (ZAHOREC, 2001; HOWARD et al., 2019). Bei dem humanen Weichteilsarkom konnte die NLR bereits als wertvoller prognostischer Faktor etabliert werden und war ebenfalls bei höheren Werten mit einem schlechteren Outcome assoziiert (SZKANDERA et al., 2013). Darüber hinaus konnte in einer weiteren Studie erneut gezeigt werden, dass Katzen sich als gutes Tumormodell aus der Tiermedizin für das humane Weichteilsarkom eignen, da die Tumoren viele Gemeinsamkeiten aufweisen (BEER et al., 2023). Deshalb sollte die NLR sowohl für die bessere Einschätzung der Prognose als auch für die Entscheidung der Therapieoptionen mit einbezogen werden.

Zwar konnte in unserer Studie kein eindeutiger Grenzwert für die NLR festgelegt werden, aber bei einer NLR über 5,28 überlebten die Patienten deutlich weniger lange als Patienten mit einer präoperativen NLR unterhalb von 5,13. Die TTR der Katzen war länger, wenn die NLR unter 3,87 lag und entsprechend kürzer, wenn die NLR über 5,27 lag. Der Bereich zwischen den angegebenen Werten ist eine Grauzone, innerhalb derer die Werte weder einem besseren noch einem schlechteren Outcome zugeordnet werden können. Die ermittelten Werte weichen allerdings von denen einer anderen Studie ab, welche die NLR bei Katzen mit FSA untersuchte. Nur der untere Grenzwert der NLR in Bezug auf die TTR war in einem ähnlichen Bereich angesiedelt (CHITI et al., 2019). Dies kann auf das deutlich geringere Patientengut oder die unterschiedliche Methodik zurückzuführen sein. In der vorherigen Studie wurde die OST nicht als Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Todeszeitpunkt, sondern als Zeitintervall zwischen OP und Todeszeitpunkt definiert und es wurden nicht nur Katzen mit FSA, sondern auch mit anderen Weichteilsarkomen eingeschlossen. Darüber hinaus konnte in unserer Studie kein eindeutiger Cut-off-Wert bestimmt werden, da die ROC-Kurve beinahe linear verlief und somit nur ein Grenzbereich ermittelt werden konnte. Auch bei unterschiedlichen Studien, die die NLR bei Katzen mit Mammakarzinomen untersuchten, wichen die Werte voneinander ab (NAITO et al., 2021; PETRUCCI et al., 2021). Deshalb wird es als notwendig angesehen, prospektive Studien durchzuführen, um vertrauenswürdiger Grenzwerte für die NLR bei Katzen mit verschiedenen Tumoren festzulegen.

Im Gegensatz zur NLR ging eine höhere präoperative LMR bei den Katzen unserer Studie mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit an dem Tumor zu sterben einher als bei den Patienten mit einer geringeren LMR. Obwohl eine höhere LMR mit

einer längeren TTR einherging, hatte die LMR keinen signifikanten Einfluss auf die TTR. Dementsprechend stellte sich die LMR als signifikanter prognostischer Faktor in Bezug auf die OST, nicht aber auf die TTR heraus. Darüber hinaus war die LMR ein unabhängiger prognostischer Faktor hinsichtlich der OST und beinahe bezüglich der TTR.

Genau wie die NLR kann auch die LMR die Wirkung zweier Leukozytensubpopulationen und somit sowohl eine verminderte tumorhemmende Immunantwort des Patienten als auch eine vermehrte tumorfördernde Entzündung darstellen. Auf der einen Seite wird die antitumoröse Wirkung der LYM betrachtet, auf der anderen Seite die Wirkung der MON, welche als Ersatzmarker der prokanzerogenen Tumormikroumgebung fungieren (LIN et al., 2015). Dementsprechend erwies sich auch die LMR als ein wertvoller prognostischer Faktor als die einzelnen Leukozytensubpopulationen. Darüber hinaus wurde die LMR auch beim humanen Weichteilsarkom bereits als guter prognostischer Faktor etabliert und war bei geringeren Werten ebenfalls mit einem schlechteren Outcome verbunden (SZKANDERA et al., 2014). Deshalb sollte neben der NLR auch die LMR sowohl für die bessere Einschätzung der Prognose als auch für die Entscheidung der Therapieoptionen mit einbezogen werden.

Für die LMR konnte ebenfalls kein eindeutiger Grenzwert mittels ROC-Kurvenanalyse festgelegt werden. Bei Werten oberhalb von 5,72 war mit einem längeren Überleben der Patienten zu rechnen als bei Patienten mit einem Wert, der unter 5,28 lag. Darüber hinaus konnte ein weiterer Grenzwert mit einer LMR von 1,66 angegeben werden. Das liegt daran, dass auch die ROC-Kurve der LMR beinahe linear verläuft und es daher trotz kontinuierlicher Analyse des gesamten Bereichs zu mehreren Cut-offs gekommen ist, die allesamt nicht optimal sind. Bei einer LMR oberhalb von 5,8 war die TTR der Katzen länger als bei einer LMR unterhalb von 3,04. Im Bereich zwischen den bestimmten Cut-offs der LMR konnte ebenfalls keine Aussage hinsichtlich einer besseren oder schlechteren Prognose getätigt werden. Darüber hinaus stimmten die Ergebnisse nicht mit denen aus der Humanmedizin überein, obwohl die Katze mit FSA ein gutes Modell für Patienten mit Weichteilsarkom darstellt (SZKANDERA et al., 2014; BEER et al., 2023). Die verschiedenen Werte können zwar dadurch entstehen, dass die TTR nicht als Zeitintervall zwischen der OP und der ersten Dokumentation des Wiederauftretens des Tumors, sondern als Zeitintervall zwischen der Diagnosestellung des Wiederauftretens des Tumors, definiert wurde oder dadurch, dass es sich letztendlich um verschieden Patientenspezies handelt, aber es ist wahrscheinlicher, dass die beinahe

lineare ROC-Kurve und die geringe AUC kein gutes Modell widerspiegeln. Soweit uns bekannt ist, liegen noch keine Cut-offs für die LMR beim FSA vor, sodass hier kein Vergleich angestellt werden konnte. Dementsprechend sollten die ermittelten Cut-off-Werte zunächst mittels prospektiver Studien validiert werden, bevor diese von den praktischen Tierärzten genutzt werden.

Limitationen und Stärken der Studie

Obwohl es sich bei unserer Studie um eine retrospektive Studie handelte, wurden die meisten Katzen von demselben Chirurgen operiert, sodass von einer gleichmäßig guten sowie radikalen OP-Technik ausgegangen werden konnte. Darüber hinaus konnten auch die Einschlusskriterien sehr eng gewählt werden und alle Patienten, die im Anschluss an eine OP eine Chemotherapie und/oder RTH erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Obwohl durch dieses Kriterium viele Patienten ausgeschlossen werden mussten, konnte ein sehr großes Patientengut von 721 Katzen und somit eine sehr hohe Aussagekraft in der Studie erreicht werden. Bisher gab es unseres Wissens nach keine Studie mit einer solch hohen Patientenzahl, die sich mit der NLR und der LMR als prognostische Faktoren beim FSA beschäftigt hat. Eine Limitation der Studie ist, dass subklinische Infektionen der Patienten ggf. unbemerkt geblieben sind. Da diese ebenfalls einen Einfluss auf das Differentialblutbild haben, konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die detektierten Veränderungen nicht auch durch eine subklinische Infektion stammten. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass Katzen in ungewohnten Situationen wie dem Handling beim Tierarzt schnell zu Stressreaktionen neigen, welche sich in Form eines Stressleukogramms zeigen. Daher können auch diese Stressreaktionen zu den beobachteten Werten dieser Studie beigetragen haben, ohne, dass der Einfluss berücksichtigt werden konnte. Aus den genannten Gründen ist es sinnvoll eine prospektive Studie mit zuvor genau bestimmten Einschlusskriterien durchzuführen und alle Faktoren, die ebenfalls einen Einfluss auf das Outcome haben, entweder genau zu berücksichtigen oder direkt auszugrenzen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Neutrophilen-Lymphozyten-Rate (NLR) und die Lymphozyten-Monozyten-Rate (LMR) erwiesen sich als leicht bestimmbare und wenig invasive prognostische Faktoren, da präoperativ bei jedem Patienten eine hämatologische Untersuchung einschließlich Differentialblutbild erstellt wurde.

Die mediane Überlebenszeit (OST) der Katzen lag bei 533 Tagen und die mediane Zeit bis zum Rezidiv (TTR) lag bei 251 Tagen. Bei Patienten mit felinem Fibrosarkom stellten sich sowohl eine höhere NLR als auch eine niedrigere LMR und eine höhere Anzahl an Neutrophilen (NEU) als signifikante prognostische Faktoren für die OST heraus ($p = 0,028$, $p = 0,027$, $p = 0,014$). In der multivariablen Cox-Analyse waren nur die NLR und die NEU unabhängige prognostische Faktoren ($p = 0,010$, $p = 0,002$). Für die TTR wurden die NEU als signifikanter prognostischer Faktor festgestellt ($p = 0,024$) und diese waren ebenfalls unabhängig ($p = 0,005$). Daneben erwies sich die NLR als beinahe signifikanter ($p = 0,069$), aber unabhängiger ($p = 0,011$) prognostischer Faktor in Bezug auf die TTR. Zusätzlich wurde wie in vielen Studien zuvor nachgewiesen, dass große Neoplasien im Vergleich zu kleinen und mittelgroßen Neoplasien und ein Rezidiv bei Erstvorstellung jeweils signifikante negative prognostische Faktoren für die OST ($p = 0,004$, $p < 0,001$, $p < 0,001$) und die TTR ($p = 0,019$, $p = 0,002$, $p < 0,001$) darstellen. Beide Faktoren waren hinsichtlich der OST ($p = 0,004$, $p < 0,001$, $p < 0,001$) sowie der TTR ($p = 0,017$, $p = 0,003$, $p < 0,001$) unabhängig.

In der Receiver-Operating-Characteristic-Kurvenanalyse konnte weder eine gute Spezifität noch eine gute Sensitivität der genannten prognostischen Faktoren dargestellt werden. Die Fläche unter der Kurve (AUC) zeigte ebenfalls, dass es sich um kein gutes Modell handelte. Dennoch wurde versucht Grenzwerte zu bestimmen, um einen Anhaltspunkt zur Einschätzung der Prognose für die praktischen Tierärzte zu liefern. Allerdings konnten sowohl für die NLR als auch für die LMR in Bezug auf OST und TTR lediglich Grenzbereiche bestimmt werden. Bei einer NLR unter 5,13 überlebten die Katzen länger als bei einer NLR von über 5,28, genauso wie sie bei einer LMR über 5,72 länger überlebten als bei einer LMR unter 5,28. Die TTR war bei Patienten mit einer NLR über 5,27 deutlich kürzer als bei denen mit einem Wert unter 3,87 und bei Katzen mit einer LMR über 5,8 deutlich länger als bei Patienten mit einem Wert unter

3,04. Lagen die Werte der Raten im Bereich zwischen den genannten Werten, konnte keine eindeutige Aussage hinsichtlich der OST oder der TTR getroffen werden.

Nichtsdestotrotz kann davon ausgegangen werden, dass durch diese Studie mit der NLR, der LMR und den NEU gute prognostische Faktoren zur Einschätzung des Outcomes bei Katzen mit FSA geliefert werden konnten. Diese können sehr wenig invasiv und routinemäßig präoperativ durch eine hämatologische Untersuchung mit Differentialblutbild bestimmt werden. Daher sollten die Faktoren bei Aussagen über die Prognose und Entscheidungen über den Therapieplan mit einbezogen werden, auch wenn lediglich ein Cut-off-Bereich für die entsprechenden Faktoren bestimmt werden konnte. In erster Linie sollten die praktischen Tierärzte prognostische Faktoren wie die Tumorgroße sowie die Unterscheidung zwischen Primärtumor und Rezidiv mit in die Prognose einbeziehen. Auch diese Parameter sind unabhängige und signifikante prognostische Faktoren. Die Tumorlokalisation sollte bei guter, weiträumiger Resektion – bei Bedarf einschließlich der Entfernung von knöchernen Strukturen – keine große Rolle für die Prognose spielen.

VII. SUMMARY

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) proved to be easily determinable and less invasive prognostic factors, since a hematological examination, including a differential blood count, was performed preoperatively on each patient.

The median survival time (OST) of the cats was 533 days and the median time to recurrence (TTR) was 251 days. In patients with feline fibrosarcoma, both a higher NLR and a lower LMR as well as a higher neutrophil count (NEU) were found to be significant prognostic factors for OST ($p = 0.028$, $p = 0.027$, $p = 0.014$). In multivariable Cox analysis, only NLR and NEU were independent prognostic factors ($p = 0.010$, $p = 0.002$). For TTR, NEU were identified as a significant prognostic factor ($p = 0.024$) and were also independent ($p = 0.005$). Additionally, NLR was found to be an almost significant ($p = 0.069$) but independent ($p = 0.011$) prognostic factor in relation to TTR. As demonstrated in many previous studies, large tumors compared with small and medium-sized tumors as well as recurrence at first presentation were significant negative prognostic factors for OST ($p = 0.004$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) and TTR ($p = 0.019$, $p = 0.002$, $p < 0.001$). Furthermore, both factors were independent regarding OST ($p = 0.004$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) and TTR ($p = 0.017$, $p = 0.003$, $p < 0.001$).

Receiver Operating Characteristic analysis showed neither good specificity nor good sensitivity of the prognostic factors mentioned. Area under the curve (AUC) also indicated that it was not a good model. Nevertheless, attempts were made to determine cut-off values to provide a reference point for estimating the prognosis for veterinary practitioners. However, for both NLR and LMR, only limit ranges could be determined concerning OST and TTR. Cats with an NLR below 5.13 survived longer than those with an NLR above 5.28. Similarly, cats with an LMR above 5.72 survived longer than those with an LMR below 5.28. TTR was significantly shorter in patients with an NLR above 5.27 than in those with a value below 3.87 and significantly longer in cats with an LMR above 5.8 than in patients with a value below 3.04. If the values of these ratios fell within the range between the values mentioned, no definitive conclusion could be made regarding OST or TTR.

Nevertheless, this study demonstrated that NLR, LMR and NEU are valuable prognostic factors for the assessment of outcome in cats with FSA. These factors can be

determined with very small invasiveness and routinely preoperatively by hematological examination, including differential blood count. Therefore, these factors should be included into prognosis assessments and therapeutic planning, even if only cut-off ranges for the corresponding factors could be determined. Primarily, practical veterinarians should consider prognostic factors such as tumor size and the distinction between primary tumors and recurrences when assessing prognosis. These parameters are also significant and independent prognostic factors. Tumor location should not play a major role in the prognosis, provided there is a good, wide surgical excision – including the removal of bony structures if necessary – performed.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Allavena P, Sica A, Vecchi A, Locati M, Sozzani S, Mantovani A. The chemokine receptor switch paradigm and dendritic cell migration: its significance in tumor tissues. *Immunol Rev* 2000; 177: 141-9.

Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-45.

Banerji N, Kapur V, Kanjilal S. Association of germ-line polymorphisms in the feline p53 gene with genetic predisposition to vaccine-associated feline sarcoma. *J Hered* 2007; 98: 421-7.

Barber LG, Sørenmo KU, Cronin KL, Shofer FS. Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000; 36: 416-21.

Beer P, Pauli C, Haberecker M, Grest P, Beebe E, Fuchs D, Markkanen E, Krudewig C, Nolff MC. Cross-species evaluation of fibroblast activation protein alpha as potential imaging target for soft tissue sarcoma: a comparative immunohistochemical study in humans, dogs, and cats. *Front Oncol* 2023; 13: 1210004.

Blackwood L, Murphy S, Buracco P, De Vos JP, De Fornel-Thibaud P, Hirschberger J, Kessler M, Pastor J, Ponce F, Savary-Bataille K, Argyle DJ. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet Comp Oncol* 2012; 10: e1-e29.

Blaese M, Blankenstein T, Brenner M, Cohen-Haguenauer O, Gansbacher B, Sorrentino B, Velu T. European School of Oncology position paper. Gene therapy for the medical oncologist. *Eur J Cancer* 1995; 31a: 1531-7.

Blattman JN, Greenberg PD. Cancer immunotherapy: a treatment for the masses. *Science* 2004; 305: 200-5.

Bray J, Polton G. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy combined with anatomical resection of feline injection-site sarcoma: results in 21 cats. *Vet Comp Oncol* 2016; 14: 147-60.

Bregazzi VS, LaRue SM, McNiel E, Macy DW, Dernell WS, Powers BE, Withrow SJ. Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery

and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995-2000). J Am Vet Med Assoc 2001; 218: 547-50.

Buracco P, Martano M, Morello E, Ratto A. Vaccine-associated-like fibrosarcoma at the site of a deep nonabsorbable suture in a cat. Vet J 2002; 163: 105-7.

Chiti LE, Martano M, Ferrari R, Boracchi P, Giordano A, Grieco V, Buracco P, Iussich S, Giudice C, Miniscalco B, Zani DD, Proverbio D, Morello E, Stefanello D. Evaluation of leukocyte counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictors of local recurrence of feline injection site sarcoma after curative intent surgery. Vet Comp Oncol 2019;

Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more. Nat Rev Cancer 2016; 16: 431-46.

Cohen M, Wright JC, Brawner WR, Smith AN, Henderson R, Behrend EN. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996-2000). J Am Vet Med Assoc 2001; 219: 1582-9.

Cordon-Cardo C, Prives C. At the crossroads of inflammation and tumorigenesis. J Exp Med 1999; 190: 1367-70.

Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002; 420: 860-7.

Couto SS, Griffey SM, Duarte PC, Madewell BR. Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. Vet Pathol 2002; 39: 33-41.

Cronin K, Page RL, Spodnick G, Dodge R, Hardie EN, Price GS, Ruslander D, Thrall DE. Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. Vet Radiol Ultrasound 1998; 39: 51-6.

Daly MK, Saba CF, Crochik SS, Howerth EW, Kosarek CE, Cornell KK, Roberts RE, Northrup NC. Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. J Feline Med Surg 2008; 10: 202-5.

Dancey JT, Deubelbeiss KA, Harker LA, Finch CA. Neutrophil kinetics in man. J Clin Invest 1976; 58: 705-15.

Davidson EB, Gregory CR, Kass PH. Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. Vet Surg 1997; 26: 265-9.

Dean RS, Pfeiffer DU, Adams VJ. The incidence of feline injection site sarcomas in the United Kingdom. *BMC Vet Res* 2013; 9: 17.

Doddy FD, Glickman LT, Glickman NW, Janovitz EB. Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *J Comp Pathol* 1996; 114: 165-74.

Dubielzig RR, Hawkins KL, Miller PE. Myofibroblastic sarcoma originating at the site of rabies vaccination in a cat. *J Vet Diagn Invest* 1993; 5: 637-8.

Eckstein C, Guscetti F, Roos M, Martín de las Mulas J, Kaser-Hotz B, Rohrer Bley C. A retrospective analysis of radiation therapy for the treatment of feline vaccine-associated sarcoma. *Vet Comp Oncol* 2009; 7: 54-68.

Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228-33.

Ellis JA, Jackson ML, Bartsch RC, McGill LG, Martin KM, Trask BR, Haines DM. Use of immunohistochemistry and polymerase chain reaction for detection of oncornaviruses in formalin-fixed, paraffin-embedded fibrosarcomas from cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 767-71.

Finisguerra V, Di Conza G, Di Matteo M, Serneels J, Costa S, Thompson AA, Wauters E, Walmsley S, Prenen H, Granot Z, Casazza A, Mazzone M. MET is required for the recruitment of anti-tumoural neutrophils. *Nature* 2015; 522: 349-53.

Foss FM. Immunologic mechanisms of antitumor activity. *Semin Oncol* 2002; 29: 5-11.

Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, Worthen GS, Albelda SM. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell* 2009; 16: 183-94.

Funk J, Schmitz G, Failing K, Burkhardt E. Natural killer (NK) and lymphokine-activated killer (LAK) cell functions from healthy dogs and 29 dogs with a variety of spontaneous neoplasms. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 87-92.

Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pagès F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-4.

Geng SK, Fu SM, Fu YP, Zhang HW. Neutrophil to lymphocyte ratio is a prognostic factor for disease free survival in patients with breast cancer underwent curative resection. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11898.

Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, Bratman SV, Feng W, Kim D, Nair VS, Xu Y, Khuong A, Hoang CD, Diehn M, West RB, Plevritis SK, Alizadeh AA. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med* 2015; 21: 938-45.

Giudice C, Stefanello D, Sala M, Cantatore M, Russo F, Romussi S, Travetti O, Di Giancamillo M, Grieco V. Feline injection-site sarcoma: recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. *Vet J* 2010; 186: 84-8.

Gobar GM, Kass PH. World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 1477-82.

Gong L, Cumpian AM, Caetano MS, Ochoa CE, De la Garza MM, Lapid DJ, Mirabolfathinejad SG, Dickey BF, Zhou Q, Moghaddam SJ. Promoting effect of neutrophils on lung tumorigenesis is mediated by CXCR2 and neutrophil elastase. *Mol Cancer* 2013; 12: 154.

Gulumian M. The role of oxidative stress in diseases caused by mineral dusts and fibres: current status and future of prophylaxis and treatment. *Mol Cell Biochem* 1999; 196: 69-77.

Guthrie GJ, Roxburgh CS, Farhan-Alanie OM, Horgan PG, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of longitudinal measurements of systemic inflammation in patients undergoing curative resection of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013a; 109: 24-8.

Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013b; 88: 218-30.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.

Hartmann K, Day MJ, Thiry E, Lloret A, Frymus T, Addie D, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Gruffydd-Jones T, Horzinek MC, Hosie MJ, Lutz H, Marsilio F, Pennisi

MG, Radford AD, Truyen U, Mostl K, European Advisory Board on Cat D. Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 606-13.

Hendrick MJ, Goldschmidt MH. Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199: 968.

Hendrick MJ, Goldschmidt MH, Shofer FS, Wang YY, Somlyo AP. Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Res* 1992; 52: 5391-4.

Hendrick MJ, Brooks JJ. Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. *Vet Pathol* 1994; 31: 126-9.

Hendrick MJ, Shofer FS, Goldschmidt MH, Haviland JC, Schelling SH, Engler SJ, Gliatto JM. Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205: 1425-9.

Hendrick MJ. Feline vaccine-associated sarcomas. *Cancer Invest* 1999; 17: 273-7.

Hershey AE, Sorenmo KU, Hendrick MJ, Shofer FS, Vail DM. Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 58-61.

Hershey AE, Dubielzig RR, Padilla ML, Helfand SC. Aberrant p53 expression in feline vaccine-associated sarcomas and correlation with prognosis. *Vet Pathol* 2005; 42: 805-11.

Hirschberger J, Kessler M. Feline fibrosarcoma. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2001; 29: 66-71.

Ho NT, Smith KC, Dobromylskyj MJ. Retrospective study of more than 9000 feline cutaneous tumours in the UK: 2006-2013. *J Feline Med Surg* 2018; 20: 128-34.

Houghton AM, Rzymkiewicz DM, Ji H, Gregory AD, Egea EE, Metz HE, Stolz DB, Land SR, Marconcini LA, Kliment CR, Jenkins KM, Beaulieu KA, Mouded M, Frank SJ, Wong KK, Shapiro SD. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. *Nat Med* 2010; 16: 219-23.

Howard R, Kanetsky PA, Egan KM. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Sci Rep* 2019; 9: 19673.

Hudson JD, Shoaibi MA, Maestro R, Carnero A, Hannon GJ, Beach DH. A proinflammatory cytokine inhibits p53 tumor suppressor activity. *J Exp Med* 1999; 190: 1375-82.

Kärre K. NK cells, MHC class I molecules and the missing self. *Scand J Immunol* 2002; 55: 221-8.

Kass PH, Barnes WG, Jr., Spangler WL, Chomel BB, Culbertson MR. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 396-405.

Kass PH, Spangler WL, Hendrick MJ, McGill LD, Esplin DG, Lester S, Slater M, Meyer EK, Boucher F, Peters EM, Gobar GG, Htoo T, Decile K. Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223: 1283-92.

Kim HR, Park HJ, Park JH, Kim SJ, Kim K, Kim J. Characteristics of the killing mechanism of human natural killer cells against hepatocellular carcinoma cell lines HepG2 and Hep3B. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 461-70.

Kobayashi T, Hauck ML, Dodge R, Page RL, Price GS, Williams LE, Hardie EM, Mathews KG, Thrall DE. Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43: 473-9.

Kuonen F, Laurent J, Secondini C, Lorusso G, Stehle JC, Rausch T, Faes-Van't Hull E, Bieler G, Alghisi GC, Schwendener R, Andrejevic-Blant S, Mirimanoff RO, Rüegg C. Inhibition of the Kit ligand/c-Kit axis attenuates metastasis in a mouse model mimicking local breast cancer relapse after radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4365-74.

Ladlow J. Injection site-associated sarcoma in the cat: treatment recommendations and results to date. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 409-18.

Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88: 323-31.

Li YL, Pan YY, Jiao Y, Ning J, Fan YG, Zhai ZM. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome for patients with diffuse large B cell lymphoma after standard first-line regimens. *Ann Hematol* 2014; 93: 617-26.

Lieschke GJ, Grail D, Hodgson G, Metcalf D, Stanley E, Cheers C, Fowler KJ, Basu S, Zhan YF, Dunn AR. Mice lacking granulocyte colony-stimulating factor have chronic neutropenia, granulocyte and macrophage progenitor cell deficiency, and impaired neutrophil mobilization. *Blood* 1994; 84: 1737-46.

Lin B, Chen C, Qian Y, Feng J. Prognostic role of peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 2563-8.

Liu F, Wu HY, Wesselschmidt R, Kornaga T, Link DC. Impaired production and increased apoptosis of neutrophils in granulocyte colony-stimulating factor receptor-deficient mice. *Immunity* 1996; 5: 491-501.

Liu F, Poursine-Laurent J, Wu HY, Link DC. Interleukin-6 and the granulocyte colony-stimulating factor receptor are major independent regulators of granulopoiesis in vivo but are not required for lineage commitment or terminal differentiation. *Blood* 1997; 90: 2583-90.

London CA, Seguin B. Mast cell tumors in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003; 33: 473-89, v.

Madewell BR, Gieger TL, Pesavento PA, Kent MS. Vaccine site-associated sarcoma and malignant lymphoma in cats: a report of six cases (1997-2002). *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 47-50.

Maeda H, Akaike T. Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation, and cancer. *Biochemistry (Mosc)* 1998; 63: 854-65.

Mantovani A, Bottazzi B, Colotta F, Sozzani S, Ruco L. The origin and function of tumor-associated macrophages. *Immunol Today* 1992; 13: 265-70.

Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-44.

Marconato L, Martini V, Stefanello D, Moretti P, Ferrari R, Comazzi S, Laganga P, Riondato F, Aresu L. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio as a useful

prognostic factor in dogs with diffuse large B-cell lymphoma receiving chemoimmunotherapy. *Vet J* 2015; 206: 226-30.

Martano M, Morello E, Ughetto M, Iussich S, Petterino C, Cascio P, Buracco P. Surgery alone versus surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: a report on 69 cases. *Vet J* 2005; 170: 84-90.

Martano M, Morello E, Buracco P. Feline injection-site sarcoma: past, present and future perspectives. *Vet J* 2011; 188: 136-41.

Martín-Padura I, Mortarini R, Lauri D, Bernasconi S, Sanchez-Madrid F, Parmiani G, Mantovani A, Anichini A, Dejana E. Heterogeneity in human melanoma cell adhesion to cytokine activated endothelial cells correlates with VLA-4 expression. *Cancer Res* 1991; 51: 2239-41.

Mayer MN, Treuil PL, LaRue SM. Radiotherapy and surgery for feline soft tissue sarcoma. *Vet Radiol Ultrasound* 2009; 50: 669-72.

Mayr B, Reifinger M, Alton K, Schaffner G. Novel p53 tumour suppressor mutations in cases of spindle cell sarcoma, pleomorphic sarcoma and fibrosarcoma in cats. *Vet Res Commun* 1998; 22: 249-55.

Mayr B, Blauensteiner J, Edlinger A, Reifinger M, Alton K, Schaffner G, Brem G. Presence of p53 mutations in feline neoplasms. *Res Vet Sci* 2000; 68: 63-70.

McEntee MC, Page RL. Feline vaccine-associated sarcomas. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 176-82.

Moore RJ, Owens DM, Stamp G, Arnott C, Burke F, East N, Holdsworth H, Turner L, Rollins B, Pasparakis M, Kollias G, Balkwill F. Mice deficient in tumor necrosis factor-alpha are resistant to skin carcinogenesis. *Nat Med* 1999; 5: 828-31.

Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y, Fukuhara T, Uchiyama H, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Maehara Y. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol* 2013; 58: 58-64.

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. *J Feline Med Surg* 2018; 20: 509-19.

Naito E, Yuki M, Hirano T, Kainuma D, Aoyama R. Prognostic utility of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio in cats with malignant mammary tumors. *Res Vet Sci* 2021; 135: 349-54.

Naylor MS, Stamp GW, Foulkes WD, Eccles D, Balkwill FR. Tumor necrosis factor and its receptors in human ovarian cancer. Potential role in disease progression. *J Clin Invest* 1993; 91: 2194-206.

Negus RP, Stamp GW, Hadley J, Balkwill FR. Quantitative assessment of the leukocyte infiltrate in ovarian cancer and its relationship to the expression of C-C chemokines. *Am J Pathol* 1997; 150: 1723-34.

Nieto A, Sánchez MA, Martínez E, Rollán E. Immunohistochemical expression of p53, fibroblast growth factor-b, and transforming growth factor-alpha in feline vaccine-associated sarcomas. *Vet Pathol* 2003; 40: 651-8.

Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 971-8.

Opdenakker G, Van Damme J. Chemotactic factors, passive invasion and metastasis of cancer cells. *Immunol Today* 1992; 13: 463-4.

Pang Y, Gara SK, Achyut BR, Li Z, Yan HH, Day CP, Weiss JM, Trinchieri G, Morris JC, Yang L. TGF- β signaling in myeloid cells is required for tumor metastasis. *Cancer Discov* 2013; 3: 936-51.

Perry JA, Thamm DH, Eickhoff J, Avery AC, Dow SW. Increased monocyte chemotactic protein-1 concentration and monocyte count independently associate with a poor prognosis in dogs with lymphoma. *Vet Comp Oncol* 2011; 9: 55-64.

Petrucci GN, Lobo L, Queiroga F, Martins J, Prada J, Pires I, Henriques J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic marker for feline mammary carcinomas. *Vet Comp Oncol* 2021; 19: 482-91.

Phelps HA, Kuntz CA, Milner RJ, Powers BE, Bacon NJ. Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2011; 239: 97-106.

Poirier VJ, Thamm DH, Kurzman ID, Jeglum KA, Chun R, Obradovich JE, O'Brien M, Fred RM, 3rd, Phillips BS, Vail DM. Liposome-encapsulated doxorubicin (Doxil) and doxorubicin in the treatment of vaccine-associated sarcoma in cats. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 726-31.

Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 71-8.

Porcellato I, Menchetti L, Brachelente C, Sforza M, Reginato A, Lepri E, Mechelli L. Feline Injection-Site Sarcoma. *Vet Pathol* 2017; 54: 204-11.

Rassnick KM, Rodriguez CO, Khanna C, Rosenberg MP, Kristal O, Chaffin K, Page RL. Results of a phase II clinical trial on the use of ifosfamide for treatment of cats with vaccine-associated sarcomas. *Am J Vet Res* 2006; 67: 517-23.

Rejec A, Butinar J, Gawor J, Petelin M. Evaluation of Complete Blood Count Indices (NLR, PLR, MPV/PLT, and PLCRi) in Healthy Dogs, Dogs With Periodontitis, and Dogs With Oropharyngeal Tumors as Potential Biomarkers of Systemic Inflammatory Response. *J Vet Dent* 2017; 34: 231-40.

Romanelli G, Marconato L, Olivero D, Massari F, Zini E. Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001-2007). *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 1193-9.

Rossi F, Marconato L, Sabattini S, Cancedda S, Laganga P, Leone VF, Rohrer Bley C. Comparison of definitive-intent finely fractionated and palliative-intent coarsely fractionated radiotherapy as adjuvant treatment of feline microscopic injection-site sarcoma. *J Feline Med Surg* 2019; 21: 65-72.

Saba CF, Vail DM, Thamm DH. Phase II clinical evaluation of lomustine chemotherapy for feline vaccine-associated sarcoma. *Vet Comp Oncol* 2012; 10: 283-91.

Sagiv JY, Michaeli J, Assi S, Mishalian I, Kisos H, Levy L, Damti P, Lumbroso D, Polyansky L, Sionov RV, Ariel A, Hovav AH, Henke E, Fridlender ZG, Granot Z. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer. *Cell Rep* 2015; 10: 562-73.

Scherk MA, Ford RB, Gaskell RM, Hartmann K, Hurley KF, Lappin MR, Levy JK, Little SE, Nordone SK, Sparkes AH. 2013 AAEP Feline Vaccination Advisory Panel Report. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 785-808.

Séguin B. Injection site sarcomas in cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 2002; 17: 168-73.

Seymour JF, Lieschke GJ, Grail D, Quilici C, Hodgson G, Dunn AR. Mice lacking both granulocyte colony-stimulating factor (CSF) and granulocyte-macrophage CSF have impaired reproductive capacity, perturbed neonatal granulopoiesis, lung disease, amyloidosis, and reduced long-term survival. *Blood* 1997; 90: 3037-49.

Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med* 2019; 18: 121-6.

Skor O, Fuchs-Baumgartinger A, Tichy A, Kleiter M, Schwendenwein I. Pretreatment leukocyte ratios and concentrations as predictors of outcome in dogs with cutaneous mast cell tumours. *Vet Comp Oncol* 2017; 15: 1333-45.

Sottnik JL, Rao S, Lafferty MH, Thamm DH, Morley PS, Withrow SJ, Dow SW. Association of blood monocyte and lymphocyte count and disease-free interval in dogs with osteosarcoma. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 1439-44.

Squires RA, Crawford C, Marcondes M, Whitley N. 2024 guidelines for the vaccination of dogs and cats - compiled by the Vaccination Guidelines Group (VGG) of the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA). *J Small Anim Pract* 2024; 65: 277-316.

Srivastava MK, Zhu L, Harris-White M, Kar UK, Huang M, Johnson MF, Lee JM, Elashoff D, Strieter R, Dubinett S, Sharma S. Myeloid suppressor cell depletion augments antitumor activity in lung cancer. *PLoS ONE* 2012; 7: e40677.

Stone AE, Brummet GO, Carozza EM, Kass PH, Petersen EP, Sykes J, Westman ME. 2020 AAHA/AAFP Feline Vaccination Guidelines. *J Feline Med Surg* 2020; 22: 813-30.

Szkandera J, Absenger G, Liegl-Atzwanger B, Pichler M, Stotz M, Samonigg H, Glehr M, Zacherl M, Stojakovic T, Gerger A, Leithner A. Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft-tissue sarcoma patients. *Br J Cancer* 2013; 108: 1677-83.

Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, Absenger G, Stotz M, Friesenbichler J, Trajanoski S, Stojakovic T, Eberhard K, Leithner A, Pichler M. The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas. *Int J Cancer* 2014; 135: 362-70.

Taki S. Type I interferons and autoimmunity: lessons from the clinic and from IRF-2-deficient mice. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13: 379-91.

Talmor M, Mirza A, Turley S, Mellman I, Hoffman LA, Steinman RM. Generation of large numbers of immature and mature dendritic cells from rat bone marrow cultures. *Eur J Immunol* 1998; 28: 811-7.

Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju124.

Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, Minato K, Mio T, Fujita Y, Yonei T, Nakano K, Tsuboi M, Shibata K, Furuse K, Fukushima M. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1950-8.

VAFSTF. The current understanding and management of vaccine-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 1821-42.

Varricchi G, Galdiero MR, Loffredo S, Lucarini V, Marone G, Mattei F, Marone G, Schiavoni G. Eosinophils: The unsung heroes in cancer? *Oncoimmunology* 2018; 7: e1393134.

Wahl LM, Kleinman HK. Tumor-associated macrophages as targets for cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1583-4.

Waight JD, Hu Q, Miller A, Liu S, Abrams SI. Tumor-derived G-CSF facilitates neoplastic growth through a granulocytic myeloid-derived suppressor cell-dependent mechanism. *PLoS ONE* 2011; 6: e27690.

Wengner AM, Pitchford SC, Furze RC, Rankin SM. The coordinated action of G-CSF and ELR + CXC chemokines in neutrophil mobilization during acute inflammation. *Blood* 2008; 111: 42-9.

Wilcock B, Wilcock A, Bottoms K. Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later. *Can Vet J* 2012; 53: 430-4.

Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 1999; 18: 7908-16.

Williams LE, Banerji N, Klausner JS, Kapur V, Kanjilal S. Establishment of two vaccine-associated feline sarcoma cell lines and determination of in vitro chemosensitivity to doxorubicin and mitoxantrone. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1354-7.

Yang L, DeBusk LM, Fukuda K, Fingleton B, Green-Jarvis B, Shyr Y, Matrisian LM, Carbone DP, Lin PC. Expansion of myeloid immune suppressor Gr⁺CD11b⁺ cells in tumor-bearing host directly promotes tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2004; 6: 409-21.

Zabielska-Koczywās K, Wojtalewicz A, Lechowski R. Current knowledge on feline injection-site sarcoma treatment. *Acta Vet Scand* 2017; 59: 47.

Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5-14.

Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, Makrigiannakis A, Gray H, Schlienger K, Liebman MN, Rubin SC, Coukos G. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 203-13.

Zhao X, Xu Z, Li H. NSAIDs Use and Reduced Metastasis in Cancer Patients: results from a meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 1875.

IX. ANHANG

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Referenzintervalle der Gesamtleukozytenzahl und derer Untergruppen	24
Tabelle 2:	Tumorklassifizierung nach Hirschberger und Kessler (2001)	24
Tabelle 3:	Univariable und multivariable Cox-Analyse der Leukozytensubpopulationen und eines Rezidivs bei Erstvorstellung für die Überlebenszeit bei 721 Katzen	30
Tabelle 4:	Univariable und multivariable Cox-Analyse der Leukozytensubpopulationen und eines Rezidivs bei Erstvorstellung für die Zeit bis zum Rezidiv bei 721 Katzen	31
Tabelle 5:	Univariable und multivariable Cox-Analyse der NLR und eines Rezidivs bei Erstvorstellung für die Überlebenszeit bei 721 Katzen	31
Tabelle 6:	Univariable und multivariable Cox-Analyse der LMR und eines Rezidivs bei Erstvorstellung für die Überlebenszeit bei 721 Katzen	32
Tabelle 7:	Univariable und multivariable Cox-Analyse der NLR und eines Rezidivs bei Erstvorstellung für die Zeit bis zum Rezidiv bei 721 Katzen	32
Tabelle 8:	Univariable und multivariable Cox-Analyse der LMR und eines Rezidivs bei Erstvorstellung für die Zeit bis zum Rezidiv bei 721 Katzen	33
Tabelle 9:	Uni- und multivariable Cox-Analyse für die Überlebenszeit bei 371 Katzen mit Primär-tumor bei Erstvorstellung, wobei: a = interskapulär, b = lateraler Thorax rechts, c = lateraler Thorax links, d = laterales Abdomen rechts, e = laterales Abdomen links, f = Scapula rechts, g = Scapula links, h = sonstige	34
Tabelle 10:	Uni- und multivariable Cox-Analyse für die Zeit bis zum Rezidiv bei 371 Katzen mit Primärtumor bei Erstvorstellung, wobei: a = interskapulär, b = lateraler Thorax rechts, c = lateraler Thorax links, d = laterales Abdomen rechts, e = laterales Abdomen, f = Scapula rechts, g = Scapula links, h = sonstige	36

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	absolute Anzahl der verschiedenen Tumorlokalisationen.....	28
Abbildung 2:	Kaplan-Meier Kurve über die Überlebenszeit von 721 Katzen und einem Konfidenzintervall von 95 %	29
Abbildung 3:	Kaplan-Meier Kurve über die Zeit bis zum Rezidiv von 721 Katzen und einem Konfidenzintervall von 95 %	29
Abbildung 4:	ROC-Kurve der NLR in Bezug auf die Überlebenszeit	38
Abbildung 5:	ROC-Kurve der LMR in Bezug auf die Überlebenszeit	39
Abbildung 6:	ROC-Kurve der NLR in Bezug auf die Zeit bis zum Rezidiv	40
Abbildung 7:	ROC-Kurve der LMR in Bezug auf die Zeit bis zum Rezidiv	41

X. DANKSAGUNG

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Johannes Hirschberger ganz herzlich für die sehr gute Betreuung danken! Während der gesamten Zeit hat er sich immer Zeit genommen, meine Fragen zu beantworten und vor allem in der Endphase der Dissertation hat er mich durch seine motivierende Art bestärkt.

Darüber hinaus möchte ich mich bei PhD Yury Zablotski für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken. Gemeinsam haben wir uns mehrere Nachmittage mit dieser auseinandergesetzt, bis das Ziel erreicht war.

Meiner lieben Freundin und Kollegin möchte ich an dieser Stelle für das Korrekturlesen sowie die guten Anmerkungen und Hinweise am Rande danken. So konnte ich das Beste aus meiner Dissertation herausholen.

Auch meinen lieben Kollegen/innen aus der medizinischen Onkologie sowie der Strahlentherapie möchte ich einen großen Dank für zwei unvergessliche Jahre aussprechen. Die gemeinsame Zeit wird mir immer in guter Erinnerung bleiben!

Zum Schluss möchte ich vor allem meinem Mann von Herzen dafür danken, dass er mich immer unterstützt und an mich geglaubt hat. Ohne seine Hilfe und Motivation wäre diese Doktorarbeit nicht mehr zustande gekommen.