

Aus der Medizinischen Kleintierklinik
Lehrstuhl für Innere Krankheiten der kleinen Haustiere und Heimtiere
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Katrin Hartmann

Als gemeinsames Projekt mit dem Institut für Experimentelle Onkologie und
Therapieforschung
Technische Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Gänsbacher

Angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. Johannes Hirschberger

**Klinik, Labordiagnostik und verwendete
Impfstoffe bei Katzen mit einem Fibrosarkom -
Eine Übersicht über die Patienten der
Medizinischen Kleintierklinik
1999 - 2007**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Judith Veronika Haas
aus Wangen im Allgäu

München 2008

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

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. Hirschberger
Korreferent:	Priv.-Doz. Dr. Breuer

Tag der Promotion: 6. Februar 2009

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

I	EINLEITUNG	5
II	LITERATURÜBERSICHT	7
1.	DAS INJEKTIONSASSOZIIERTE FIBROSARKOM	7
1.1.	Ätiologie und Pathogenese.....	7
1.2.	Klinisches und histologisches Bild.....	10
1.3.	Therapie	11
1.3.1.	Operative Entfernung	11
1.3.2.	Bestrahlung als adjuvante Therapie	12
1.3.3.	Therapien mit Zytostatika	13
1.3.4.	Immuntherapie	15
III	MATERIAL UND METHODEN	19
2.	PATIENTENGUT	19
2.1.	Einschlusskriterien in die Studien.....	20
2.2.	Ausschlusskriterien aus der Studie.....	20
2.3.	Durchgeführte Untersuchungen am Aufnahmetag.....	21
2.3.1.	Anamnese	21
2.3.2.	Klinische Untersuchung	21
2.3.4.	Untersuchung des Tumors	21
2.3.5.	Weitere Untersuchungen zur Metastasensuche.....	22
2.3.6.	Labordiagnostische Untersuchungen	22
2.4.	Entstandene Daten die retrospektiv ausgewertet wurden.....	23
2.4.1.	Klinische Parameter	24
2.4.2.	Parameter des Tumors.....	24
2.4.3.	Hämatologische und klinisch-chemische Laborwerte	25
2.4.4.	Impfanamnese	25
2.5.	Statistische Analyse.....	25
IV	ERGEBNISSE	27
3.	BESCHREIBUNG DER STUDIENPOPULATION	27
3.1.	Alter der Tiere	29
3.2.	Geschlecht	30
3.3.	Körpergewicht.....	31
3.4.	Parameter des Tumors	32
3.4.1.	Tumorlokalisierung	32
3.4.2.	Primärtumor und Anzahl der Rezidive	33
3.4.3.	Stadieneinteilung und Anzahl der Tumoren	34
3.4.4.	Tumorvolumen und Tumorgrößen.....	36
3.5.	Analyse der Laborwerte	37
3.5.1.	Rotes Blutbild	37
3.5.2.	Weißes Blutkörperchen inklusive Differentialblutbild.....	38
3.5.3.	Leberenzyme und -funktionsparameter.....	40
3.5.4.	Serum-Gesamteiweiß, Albumin und Kohlenhydrate	42
3.5.5.	Nierenwerte	43
3.5.6.	Elektrolyte	44
3.6.	Impfanamnese	48

3.6.1.	Analyse der Katzensuche-/Katzenschnupfenimpfungen.....	49
3.6.2.	Analyse der Tollwutimpfungen.....	51
3.6.3.	Analyse der Leukoseimpfungen.....	53
3.6.4.	Anteile der verschiedenen Firmen an den Impfungen	54
V	DISKUSSION	56
4.1.	<i>Therapeutische Herausforderung und Tumormodell</i>	56
4.2.	<i>Studienaufbau und daraus resultierende Studienpopulation</i>	56
4.3.	<i>Klinische Daten der Studienpopulation</i>	58
4.3.1.	Alter.....	58
4.3.2.	Geschlecht	59
4.3.3.	Körpergewicht.....	59
4.3.4.	Tumorlokalisierung	60
4.3.5.	Tumorparameter	60
4.4.	<i>Statistisch signifikante Abweichungen der Laborparameter</i>	62
4.4.1.	Rotes Blutbild	62
4.4.2.	Weißes Blutbild.....	63
4.4.3.	Leberstoffwechsel	64
4.4.4.	Serum-Gesamteiweiß, Albumin und Kohlenhydrate	64
4.4.5.	Nierenwerte	65
4.4.6.	Elektrolyte	65
4.5.	<i>Impfanamnese</i>	65
VI	ZUSAMMENFASSUNG	68
VII	SUMMARY	70
VIII	LITERATURVERZEICHNIS	72
IX	ANHANG	80
8.1.	<i>Beispiel eines Studien-Informationsbriefs für Tierärzte</i>	80
8.2.	<i>Beispiel eines Studien-Informationsblatt für Katzenbesitzer</i>	81
8.3.	<i>Beispiel einer Einverständniserklärung der Katzenbesitzer</i>	87
8.4.	<i>Beispiel eines Untersuchungsprotokolls</i>	89
8.5.	<i>Laborparameter ohne signifikante Abweichung</i>	93
X	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	94
XI	TABELLENVERZEICHNIS	95

Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCS	Body-Conditioning-Score
Ca	Kalzium
CK	Kreatinkinase
Cl	Chlorid
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FA-SAT	Major Satellite DNA Family
fe	feline/-s/-r
FeLV	Felines Leukosevirus
FISS	Feline injection-site sarcoma
FIV	Felines Immundefizienz-Virus
FNA	Feinnadelaspirationszytologie
FSA	Fibrosarkom
γ -GT	γ -Glutamyl-Transferase
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
Hgb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
hu	humanes
IE	Internationale Einheiten
IFN- γ	Interferon γ
IL-12	Interleukin 12
K	Kalium
MCH	Mittlerer Hämoglobingehalt der Einzelerythrozyten
MCHC	Mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten
MCV	Mittleres Erythrozytenvolumen
MHC-I	Major Histocompatibility Complex Typ I
MHC-II	Major Histocompatibility Complex Typ II
MRFZ	mediane rezidivfreie Zeit
MTD	maximal tolerierbare Dosis
MÜZ	mediane Überlebenszeit
Na	Natrium
NK	Natürliche Killerzellen
P	Phosphor
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
PDGF	Platelet-derived growth factor
PDGFR	Platelet-derived-growth-factor-Rezeptor
RBC	Rote Blutkörperchen
rfeIFN- ω	rekombinantes felines Interferon ω
SD	Standardabweichung

SGS Serumgallensäuren

SPSS Superior Performance Software System for Windows Version 15

STAT 3 signal transducer and aktivator of transcription

VAFSTF Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force

WBC Leukozyten

I Einleitung

Seit dem Jahre 1999 wird an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in Zusammenarbeit mit dem Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München eine Studie zur Behandlung des injektionsassoziierten Fibrosarkoms durchgeführt. Aufgenommene Katzen werden dabei mit einer Immuntherapie als adjuvante Therapieform zur Operation behandelt. Dabei wurden von 1999 bis 2007 500 Katzen im Rahmen der Studie untersucht. Von diesen 500 Katzen konnten 362 in die Studie aufgenommen werden. Aufgrund der Therapiestudie werden die Katzen speziell an die Medizinische Kleintierklinik überwiesen. Das Patientenaufkommen ist daher einzigartig hoch. Aufgrund der Tatsache, dass die Untersuchungen an nur einer Klinik durchgeführt wurden, ist die Uniformität der Methoden gewährleistet. So stellen die Daten dieser Studie eine Besonderheit dar. In dieser Arbeit wurden die Daten zum ersten Mal geschlossen im Hinblick auf klinische und labordiagnostische Parameter untersucht. Im Laufe der Studie kam der Verdacht auf, dass bestimmte Abweichungen von Laborparametern gehäuft auftraten. Besonderes Augenmerk fiel dabei auf die Zahl der eosinophilen Granulozyten sowie die Zahl der Monozyten. Somit untersucht diese Studie, ob es Laborabweichungen gibt, die bei Katzen mit Fibrosarkom gehäuft auftreten. Darüber hinaus entstand der Eindruck, dass unter der behandelten Population gehäuft adipöse Katzen waren. Dieser Vermutung soll deshalb auf den Grund gegangen werden.

Des Weiteren sollte für die noch folgenden Phasen der Studie und für die Auswertung der einzelnen Phasen des Projektes ein Gesamtbild aller im Rahmen der Studie vorgestellten Patienten geschaffen werden. Inwieweit deckt sich die hier untersuchte Population mit den Angaben, die in der aktuellen Literatur zu finden sind? Die langsam zunehmende Bedeutung, welche die Immuntherapie derzeit im Rahmen der Behandlung von Tumorerkrankungen erfährt, fordert eine genaue Analyse der Studienpopulation um Ergebnisse in diesem Bereich richtig erstellen und deuten zu können. Somit soll dieser Überblick über die vorhandenen Daten weiteren Studienteilnehmern beim Überdenken des Aufbaus ihrer Studie helfen. Des Weiteren wurde in Deutschland bisher noch keine Analyse der Impfungen durchgeführt. Alle bisherigen stets zitierten Studien stammen aus den

USA oder Großbritannien (ESPLIN *et al.*, 1993, GOBAR und KASS, 2002, TENNANT, 2000). Es lagen bisher noch keine Angaben von in Deutschland gehaltenen Katzen mit Fibrosarkom vor, aus denen hervorgeht, gegen welche Krankheitserreger diese Katzen Vakzinationen erhielten und welche Impfstoffe dabei verwendet wurden.

II Literaturübersicht

1. Das Injektionsassoziierte Fibrosarkom

Das feline Fibrosarkom (FSA) ist einer der häufigsten Weichteiltumore der Katze (BROWN *et al.*, 1978, PATNAIK *et al.*, 1975). Mit dem gehäuften Auftreten von Fibrosarkomen nach Einführung der Tollwutimpfung für Katzen entstand der Verdacht, dass Impfungen die auslösende Ursache des Tumorwachstums sein können (HENDRICK und GOLDSCHMIDT, 1991). Jedoch wurden auch bald Fibrosarkome in Folge anderen Injektionen festgestellt (BURTON und MASON, 1997, LESTER *et al.*, 1996). So entstand der Name „injektionsassoziiertes Fibrosarkom“ für Fibrosarkome, die an Stellen auftreten, an denen üblicherweise injiziert wird. Die Literatur verwendet dabei die Abkürzung FISS (Feline injection-site sarcoma).

1.1. Ätiologie und Pathogenese

Nach Einführung der staatlich angeordneten Tollwutimpfung für Katzen im US-Bundesstaat Pennsylvania im Jahre 1987 stellten die Pathologen M. Hendrick und M. Goldschmidt einen Anstieg an granulomatösen Entzündungen und Sarkomen bei Katzen fest. Diese traten vor allem an Stellen auf, die für Vakzinationen verwendet werden (HENDRICK und DUNAGAN, 1991, HENDRICK und GOLDSCHMIDT, 1991, HENDRICK *et al.*, 1994). Eine Reihe von epidemiologischen Studien brachten insbesondere inaktivierte Impfstoffe gegen das Feline Leukosevirus (FeLV) und Tollwut in Verdacht (HENDRICK und GOLDSCHMIDT, 1991, HENDRICK und BROOKS, 1994, HENDRICK *et al.*, 1994, KASS *et al.*, 1993, MACY, 1995, MACY und HENDRICK, 1996). Aber auch Katzen, die ausschließlich mit attenuierten Impfstoffen gegen Panleukopenie und Katzenschnupfen geimpft wurden oder anderweitige Irritationen des Gewebes erfuhren, entwickelten Fibrosarkome. Dabei reichen die Fallberichte von Depotpräparaten über Ektoparasitika bis hin zu Nahtmaterialien als auslösende Ursache (BURACCO *et al.*, 2002, BURTON und MASON, 1997, COYNE *et al.*, 1997, DE MAN und DUCATELLE, 2007, GAGNON, 2000, GOBAR und KASS, 2002, LESTER *et al.*, 1996, MCENTEE und PAGE, 2001). Daher wurde auch die anfängliche Vermutung verworfen, dass es sich bei dem primär auslösenden Agens um Aluminiumhydroxid handelt, das als Adjuvans verwendet wird. Vielmehr

vermutet man inzwischen, dass eine granulomatöse Entzündung, hervorgerufen durch eine übersteigerte Immunreaktion, zur Entartung mesenchymaler Vorläuferzellen führt. Dabei kann ein Adjuvans eine richtungsweisende Rolle spielen (BURACCO *et al.*, 2002, COUTO *et al.*, 2002, HENDRICK *et al.*, 1992, HENDRICK und BROOKS, 1994, HENDRICK, 1998, HENDRICK, 1999, HORZINEK, 2006, KASS *et al.*, 1993, MACY und HENDRICK, 1996, MADEWELL *et al.*, 2001). So zeigten histopathologische Untersuchungen den Übergang von granulomatösen Entzündungen zu Sarkomen (ESPLIN *et al.*, 1993, HENDRICK und BROOKS, 1994). Diese Vorgänge konnten auch bei der Entstehung von posttraumatischen intraokulären Fibrosarkomen gefunden werden (DUBIELZIG, 1984, DUBIELZIG *et al.*, 1990). Eine von Merial finanzierte Studie verglich die Reaktionen der Unterhaut im Anschluss an verschiedene Vakzinationen in histologischen Schnitten. Dabei fiel auf, dass durch eine Vakzination mit aluminiumhaltendem Adjuvans, im Vergleich zu Vakzinationen ohne Adjuvans, vermehrt Entzündungen hervorgerufen wurden. Diese Gewebeerirritationen blieben über einen längeren Zeitraum bestehen, wohingegen das Gewebe nach einer adjuvansfreien Vakzination schneller regenerierte (DAY *et al.*, 2007). Fibrosarkome treten laut einzelner Studien mit einer Häufigkeit von 1 : 1000 postvakzinal auf (HENDRICK und BROOKS, 1994, LESTER *et al.*, 1996), während andere Studien mit 1 – 3,6 : 100 000 ein weitaus selteneres Vorkommen angeben (COYNE *et al.*, 1997, GOBAR und KASS, 2002, MACY und HENDRICK, 1996). Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass das Risiko mit jeder weiteren Impfung an einer Lokalisation steigt (KASS *et al.*, 1993). Viele Studien beschäftigen sich mit der genetischen Komponente bei der Entstehung des FISS. So gibt es inzwischen zahlreiche Studien, die Veränderungen im Chromosomensatz beschreiben (HOOTS, 2001, KALAT *et al.*, 1991, MAYR *et al.*, 1991, MAYR *et al.*, 1994, MAYR *et al.*, 1996, MCNIEL, 2001). Die Rolle des p53-Gens, eines Tumorsuppressorgens, wurde genauer untersucht (MAYR *et al.*, 1995, MAYR *et al.*, 1998, MAYR *et al.*, 2000, NAMBIAR *et al.*, 2000, NAMBIAR *et al.*, 2001, NIETO *et al.*, 2003). Zwei Studien stellten heraus, dass es sich bei der Identifikation einer Mutation oder des Fehlens des p53-Gens nicht unbedingt um eine Ursache der Tumorgenese handelte, da der Defekt in gesundem Gewebe nicht nachgewiesen wurde. Vielmehr stellt ein Defekt des p53-Gens einen prognostischen Wert dar: Bei Katzen mit Veränderungen in diesem Gen traten Rezidive früher auf, zusätzlich hatten sie eine kürzere Überlebenszeit (BANERJI

und KANJILAL, 2006, HERSHEY *et al.*, 2005). Die Studie von BANERJI und KANJILAL zeigt außerdem, dass tumorzellfreie Schnittränder nicht mit einer besseren Prognose korrelieren, was wiederum impliziert, dass nicht alleine eine gute chirurgische Intervention der Grund für eine lange Rezidivfreiheit ist (BANERJI und KANJILAL, 2006). In einer Studie von PETTERINO und Mitarbeitern konnte eine höhere Expression von STAT3 (signal transducer and aktivator of transcription) in den Fibrosarkomen festgestellt werden, die auch eine höhere Mitosezahl aufwiesen. Die Höhe der STAT3-Expression korrelierte ebenso mit dem histologischen Grad des Fibrosarkoms (PETTERINO *et al.*, 2006). 2006 publizierten SANTOS und Mitarbeiter eine Studie, auf deren Basis sie die Vermutung äußerten, dass genetische Veränderungen zu gehäuften Mitosen und somit zur Onkogenese in Fibrosarkomen führen. Sie wiesen eine Vermehrung der Major Satellite DNA Family (FA-SAT) nach, denen eine Rolle bei der Aktivität der Zentromere zugesprochen wird (SANTOS *et al.*, 2006). Wachstumsfaktoren konnten gehäuft in Fibrosarkomen und in den Tumor-infiltrierenden Lymphozyten nachgewiesen werden (HENDRICK, 1998, NIETO *et al.*, 2003). C-jun, ein Proto-Oncogen, wurde von HENDRICK in injektionsassoziierten Fibrosarkomen nachgewiesen, konnte jedoch nicht in Fibrosarkomen anderer Genese gefunden werden (HENDRICK, 1998, HENDRICK, 1999). Eine Virusätiologie gilt für Fibrosarkome als ausgeschlossen. Mehrfach wurden Fibrosarkome von KIDNEY und Mitarbeitern durch eine Polymerase-Chain-Reaktion (PCR) auf verschiedene Virus-Genombestandteile untersucht. Es konnte kein Virusmaterial nachgewiesen werden (KIDNEY *et al.*, 2000, KIDNEY *et al.*, 2001, KIDNEY *et al.*, 2001, KIDNEY *et al.*, 2001, KIDNEY *et al.*, 2002). Die Studie von ELLIS ergab das gleiche Bild für das FeLV, hier wurde auch eine immunhistochemische Studie durchgeführt (ELLIS *et al.*, 1996).

Hinsichtlich der Frage, ob in der Verwendung bestimmter Impfstoffmarken eine Ursache zu suchen ist, konnte auch in groß angelegten prospektiven Studien kein höheres Risiko bei bestimmten Impfstoffherstellern ermittelt werden (GOBAR und KASS, 2002, KASS *et al.*, 2003). Ebenso wenig konnte eine Rasse- und Geschlechtsprädisposition nachgewiesen werden (DODDY *et al.*, 1996, HENDRICK *et al.*, 1992).

1.2. Klinisches und histologisches Bild



Abbildung 1: Fibrosarkom an einer typischen Lokalisation, Injektionsstelle, zwischen den Schulterblättern einer Katze

Das mediane Alter beläuft sich auf 8 – 10 Jahre, während Fibrosarkome unbekannter Genese bei deutlich älteren Katzen auftreten (HENDRICK *et al.*, 1994). Injektionsassoziierte Fibrosarkome treten an typischen Lokalisationen auf, die für Injektionen genutzt werden: interskapulär und an der seitlichen Thoraxwand (siehe Abbildung 1) (HENDRICK *et al.*, 1994). Während diese injektionsassoziierten Fibrosarkome hauptsächlich die Subkutis betreffen, sind nichtinjektionsassoziierte Fibrosarkome meist in der Dermis lokalisiert (DODDY *et al.*, 1996). Das Fibrosarkom scheint klinisch oft gut abgegrenzt, bei Exstirpation ist eine Pseudokapsel sichtbar. Es wächst jedoch stark infiltrativ und erfasst alle umgebenden Strukturen. Häufig werden so die Dornfortsätze der Wirbel oder Rippen angegriffen (BROWN *et al.*, 1978, DODDY *et al.*, 1996). Auch nach radikaler Exstirpation und adjuvanter Therapien beläuft sich die Rezidivrate auf 30 - 70 % (COHEN *et al.*, 2001, MCENTEE und PAGE, 2001). Injektionsassoziierte Fibrosarkome metastasieren mit einer Häufigkeit von bis zu 24 %. Jedoch steigt die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung mit der Anzahl an Rezidiven und der Zeit des Bestehens des Fibrosarkomes an. In erster Linie wird dabei die Lunge, gefolgt von regionalen Lymphknoten und abdominalen Organen infiltriert (CRONIN *et al.*, 1998, HERSHEY *et al.*, 2000, ROMANELLI *et al.*, 2008).

Histologisch dominiert ein Bild von Spindelzellen und mehrkernigen Riesenzellen (HENDRICK und BROOKS, 1994). Dabei finden sich in der Peripherie der Tumorzellverbände häufig folliculäre Lymphozytenaggregate und Plasmazellen. COUTO und Mitarbeiter wiesen nach, dass es sich bei den Lymphozytenaggregaten um T-Zellen handelt (COUTO *et al.*, 2002, DODDY *et al.*, 1996). Diese Aggregate von Lymphozyten sind bei Fibrosarkomen anderer Genese nicht zu finden (DODDY *et al.*, 1996). Injektionsassoziierte Fibrosarkome weisen Merkmale, die für ein malignes Verhalten sprechen, deutlicher auf als nichtinjektionsassoziierte Fibrosarkome: eine hohe Zahl an Mitosen, deutliche Anisozytose, deutliche Anisokaryose sowie vielfach Nekrose (DODDY *et al.*, 1996, HENDRICK und BROOKS, 1994, SEGUIN, 2002). Darüber hinaus konnte, wie bereits erwähnt, der Übergang einer granulomatösen Entzündung zu einer malignen Entartung mehrfach festgestellt werden (ESPLIN *et al.*, 1993, HENDRICK und BROOKS, 1994). Aus Makrophagen mit blau-grauen Granula konnte das inkorporierte Material als Aluminium identifiziert werden (HENDRICK *et al.*, 1992, HENDRICK und BROOKS, 1994, SCHULTZE *et al.*, 1997).

1.3. Therapie

Alle bisherigen Therapien des injektionsassoziierten Fibrosarkoms brachten nicht den gewünschten Erfolg. Die Rezidivrate ist immer noch hoch (BOSTOCK und DYE, 1979, MCENTEE und PAGE, 2001).

1.3.1. Operative Entfernung

Bei der derzeit als Standardtherapie geltenden Operation, reichen die Rezidivraten bis zu 70 % (BOSTOCK und DYE, 1979, MCENTEE und PAGE, 2001). Es konnte jedoch in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die Rezidivrate stark von der Operationstechnik abhängt. Die mediane rezidivfreie Zeit wird durch eine marginale Exzision stark verkürzt (COHEN *et al.*, 2001, DAVIDSON *et al.*, 1997). Die Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force (VAFSTF), die 1996 gegründet wurde, veröffentlichte 1999 unter anderem Richtlinien zur Diagnose und Behandlung von Umfangsvermehrungen an Injektionsstellen. Darin wird empfohlen, Fibrosarkome mit einem Mindestabstand von zwei Zentimetern zum sichtbaren und palpierbaren Tumorrand im Gesunden zu exzidieren. Nach unten sollte mindestens eine Muskel- oder Faszienschicht mit entfernt werden (VAFSTF, 1999). Das deutlichste Beispiel für den Einfluss einer radikalen Chirurgie ist

sicherlich, dass Katzen, die mittels Amputation einer betroffenen Gliedmaße therapiert wurden, eine längere Rezidivfreiheit hatten. HERSHEY und Mitarbeiter zeigten in der gleichen retrospektiven Studie, dass Katzen, die in einer Überweisungsklinik von Spezialisten operiert wurden, länger rezidivfrei waren. Dabei wurde in marginale, weite und radikale Operationstechniken eingeteilt. Eine „weite“ Exzision stellte sogar einen Abstand von über drei Zentimetern dar. Katzen, deren Tumor mit einer „weiten“ Exzision entfernt wurde, hatten eine längere rezidivfreie Zeit als Katzen, die mit einer marginalen Exzision operiert wurden (HERSHEY *et al.*, 2000). KUNTZ und POWERS brachten einen weiteren Beweis, dass eine radikale chirurgische Exzision für eine gute Prognose steht. Sie weiteten den Exzisionsrand auf fünf Zentimeter aus. Über einen Beobachtungszeitraum von 433 Tagen trat kein Rezidiv auf (KUNTZ C, 2000). Jedoch konnte histologisch nachgewiesen werden, dass auch bei einer en bloc Resektion nur 50 % der Tumore in toto entfernt wurden (DAVIDSON *et al.*, 1997, HERSHEY *et al.*, 2000). Drei Studien zeigten anhand von histologischen Schnitten, dass tumorzellfreie Schnittländer mit einer besseren Prognose korrelieren. Die mediane rezidivfreie Zeit (MRFZ) war bei kompletten Exzisionen deutlich höher. Sie wird mit 700 und 986 Tagen angegeben, wohingegen sich die MRFZ für Proben, deren Tumorzellen bis an den Schnitttrand reichten, auf 112 und 292 Tage beläuft (CRONIN *et al.*, 1998, KOBAYASHI *et al.*, 2002, POIRIER *et al.*, 2002).

1.3.2. Bestrahlung als adjuvante Therapie

Als eine vielversprechende, von vielen auch als essentielle Zusatztherapie beschriebene Form, gilt die Radiotherapie (COHEN *et al.*, 2001, CRONIN *et al.*, 1998, KOBAYASHI *et al.*, 2002). Mehrere Studien zeigten, dass sowohl durch eine prä- als auch durch eine postoperative Bestrahlung die MRFZ und die mediane Überlebenszeit (MÜZ) verlängert werden kann. Die MRFZ beträgt in den durchgeführten Studien 398, 405 bzw. 548 Tage (COHEN *et al.*, 2001, CRONIN *et al.*, 1998, KOBAYASHI *et al.*, 2002). Die MÜZ wird von 600 bis 842 Tagen angegeben. In der Studie von COHEN beträgt die MÜZ 730 Tage, für die Analyse wurden jedoch 40 der 76 in die Studie aufgenommenen Katzen zensiert, da sie zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten oder eine andere Todesursache zugrunde lag (BREGAZZI *et al.*, 2001, COHEN *et al.*, 2001, CRONIN *et al.*, 1998). Die Studie von COHEN stellte außerdem heraus, dass die Bestrahlung möglichst bald nach der Operation erfolgen muss. Die Zeit zwischen Operation und Bestrahlung

korrelierte negativ mit der MRFZ und der MÜZ (COHEN *et al.*, 2001). Obwohl all diese Werte zwar vielversprechend klingen, konnte durch eine Erweiterung der Standardtherapie „operative Entfernung“ um eine Strahlentherapie die lokale Tumorkontrolle nicht überzeugend verbessert werden. In 41 bis 54 % der Fälle traten lokale Rezidive auf (COHEN *et al.*, 2001, CRONIN *et al.*, 1998, KOBAYASHI *et al.*, 2002). In der Studie von BREGAZZI konnte festgestellt werden, dass bis auf ein Rezidiv, alle Rezidive im Bestrahlungsgebiet wieder kamen (BREGAZZI *et al.*, 2001).

1.3.3. Therapien mit Zytostatika

Obwohl die Metastasierungsrate beim Fibrosarkom verglichen mit anderen Malignomen gering ist (CRONIN *et al.*, 1998, DAVIDSON *et al.*, 1997, HERSHEY *et al.*, 2000), wird der Einsatz von Chemotherapeutika diskutiert, um die Prognose zu verbessern. *In vitro* wurde für Doxorubicin, Mitoxantron und Paclitaxel eine Wirksamkeit nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, dass die Zahl der lebenden Zellen deutlich verringert wurde. Dieser Effekt trat bei Carboplatin, Methotrexat und Vincristin nicht auf. Es waren jedoch stets noch lebende Zellen vorhanden (BANERJI *et al.*, 2002, WILLIAMS *et al.*, 2001). So wurde der Einsatz von Doxorubicin alleine oder in Kombination mit Cyclophosphamid an Katzen mit inoperablen Tumoren untersucht. Von diesen zwölf Katzen konnte bei sechs eine positive Reaktion auf die Therapie festgestellt werden. Die Tumorgröße dieser sechs Katzen konnte um mehr als 50 % reduziert werden. Leider war diese Reaktion nur kurz und dauerte median 125 Tage (BARBER *et al.*, 2000). RASSNICK und Mitarbeiter untersuchten im Jahre 2006 den Einsatz von Ifosfamid bei 27 Katzen. Aufgrund von Inoperabilität, Rezidivierung oder Metastasierung unterliefen diese Katzen keiner vorherigen Operation. 41 % der Katzen sprachen auf diese Therapie an, der Erfolg hielt für median 70 Tage an (RASSNICK *et al.*, 2006). Trotz dieser Beobachtungen einer Tumorreaktion konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass eine zusätzliche Chemotherapie zu anderen Behandlungsmethoden keine Veränderungen der Rezidivrate und keine Verlängerung der MRFZ sowie der MÜZ ergab (BREGAZZI *et al.*, 2001, CRONIN *et al.*, 1998, MARTANO *et al.*, 2005).

Zu einer Erweiterung dieser Therapieform zählt der Einsatz der Elektrochemotherapie. Elektrische Impulse sollen die Permeabilität von Tumorzellen erhöhen, um so Chemotherapeutika den Eintritt durch die

Zellmembran zu erleichtern. So wurde die Wirkung von Bleomycin, das als intravenöser Bolus gegeben wurde, bei gleichzeitiger Elektrotherapie des Tumors untersucht. Katzen in dieser Studie waren bereits den verschiedenen Standardtherapien unterzogen worden und wurden mit einem großen, rezidivierten, inoperablen Tumor vorgestellt. Eine andere Therapiemöglichkeit bestand nicht mehr. Die MÜZ der therapierten Katzen (6,1 Monate) konnte im Vergleich zu einer untherapierten Kontrollgruppe (0,8 Monate) signifikant verlängert werden. Eine Randomisierung war nicht möglich, die mediane Tumoroberfläche der Kontrollgruppe war größer als die der Therapiegruppe (MIR *et al.*, 1997). Von SPUGNINI und Mitarbeitern wurde der Einsatz von Elektrochemotherapie mit Bleomycin intra- und postoperativ untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte im Vergleich mit einer nur durch Tumorexzision therapierten Kontrollgruppe. In dieser Kontrollgruppe wiesen vier der 14 Katzen ein Rezidiv auf, wohingegen in den beiden Therapiegruppen nur 2 Katzen ein Rezidiv hatten. Für die Kontrollgruppe ergab sich eine MRFZ von 4 Monaten, wohingegen eine intraoperative Therapie zu einer Rezidivfreiheit von median 12 Monaten, eine postoperative Therapie zu medianen 10 Monaten führte (SPUGNINI *et al.*, 2007).

Von POIRIER und Mitarbeitern wurde der Einsatz von in Liposomen eingebettetem Doxorubicin mit dem Einsatz von reinem Doxorubicin nach chirurgischer Exzision verglichen. Diese beiden Therapiegruppen wurden mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Innerhalb der beiden Therapiegruppen ergab sich kein Unterschied der MRFZ (388 Tage), jedoch konnte ein deutlicher Unterschied zur historischen Kontrollgruppe festgestellt werden (93 Tage). Auch in dieser Studie hatte eine komplette chirurgische Exzision wieder einen starken Einfluss auf die MRFZ (POIRIER *et al.*, 2002). In einer retrospektiven Studie von HAHN und Mitarbeitern wurde der Einfluss einer Doxorubicintherapie auf die MRFZ und die MÜZ von Katzen untersucht, deren Tumor nicht im Gesunden entfernt wurde. Alle Katzen erhielten eine Radiotherapie. 29 Katzen wurden zusätzlich mit Doxorubicin behandelt. Bei Analyse der MÜZ konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, jedoch war die MRFZ der Doxorubicintherapiegruppe mit 15,4 Monaten signifikant länger als in der Kontrollgruppe, die ausschließlich mittels Radiotherapie behandelt wurde (5,7 Monate) (HAHN *et al.*, 2007).

1.3.4. Immuntherapie

Als ein weiterer Punkt zur Verbesserung der Prognose des FISS gilt die Immuntherapie. Der Einsatz von Gentherapie spielt dabei eine entscheidende Rolle. Es wurden bisher sechs Studien veröffentlicht, die als Tumormodell unter anderem das FISS wählten. Im Jahr 1996 veröffentlichten QUINTIN-COLONNA und Mitarbeiter eine Studie, in der 16 Katzen nach einer Operation mit anschließender Brachytherapie mit Iridium zusätzlich einer Gentherapie unterzogen wurden. Sie erhielten innerhalb von zwei Monaten sieben Injektionen mit Verozellen, die durch eine genetische Modifikation huIL-2 sezernierten. Die Studie wurde durch eine Gruppe von weiteren 16 Katzen kontrolliert, die mittels Operation und Brachytherapie behandelt wurden. In der Kontrollgruppe trat innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von einem Jahr bei 69 % der Katzen ein Rezidiv auf, während sich die Rezidivrate in der Therapiegruppe auf 31 % belief. Die MÜZ der Kontrollgruppe betrug 8 Monate, die der Therapiegruppe 16 Monate (QUINTIN-COLONNA *et al.*, 1996). In einer anschließend von JOURDIER und Mitarbeitern durchgeführten Studie wurden als Genvektoren Viren verwendet. Die Studienpopulation bestand aus 54 Katzen, die in drei Gruppen eingeteilt wurden. 18 Katzen stellten die Kontrollgruppe dar, die mittels chirurgischer Exzision und anschließender Radiotherapie behandelt wurde. 18 Katzen bekamen im Anschluss an die Tumorexstirpation und Radiotherapie sieben Injektionen der Gentherapie, die für huIL-2 kodierte. Eine weitere Gruppe aus 18 Katzen erhielt eine Gentherapie mit feline Interleukin 2 (feIL-2). In dieser Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied der MÜZ, jedoch belief sich die Rezidivrate der Kontrollgruppe innerhalb eines Jahres auf 61 %. Demgegenüber konnte in den Therapiegruppen eine Rezidivrate von 39 % und 28 % festgestellt werden (JOURDIER *et al.*, 2003). In einer von SIDDIQUI durchgeführten Phase-I-Studie wurde die Therapie um eine Hitzebehandlung erweitert. 13 Katzen erhielten im Anschluss an eine Radiotherapie intratumorale Injektionen mit adenoviralem feline Interleukin 12 (feIL-12). 24 Stunden später erfolgte über 60 Minuten eine Hitzebehandlung mit 41 °C. In Biopsien wurde anschließend Interleukin 12 (IL-12) und Interferon γ (IFN- γ) nachgewiesen (SIDDIQUI *et al.*, 2007). Im Jahre 2007 veröffentlichten HAMPEL und Mitarbeiter eine Phase-I-Studie zur Evaluierung von Nebenwirkungen beim Einsatz von rekombinantem feline Interferon ω (rfeIFN- ω). Die aufgetretenen

Nebenwirkungen wurden als mild eingestuft und waren selbstlimitierend. In einer Durchflusszytometrie von mit rfeIFN- ω inkubierten Tumorzellen konnte eine verstärkte Expression von Major Histocompatibility Complex Typ I (MHC-I) festgestellt werden. Der Major Histocompatibility Complex Typ II (MHC-II) wurde nach der Inkubation mit rfeIFN- ω nicht vermehrt exprimiert (HAMPEL *et al.*, 2007). JAHNKE und Mitarbeiter führten ebenfalls eine Phase-I-Studie durch: Dabei erhielten Katzen präoperativ zwei intratumorale Injektionen mit Plasmiden, die für feIL-2, feIFN- γ und felinen Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor (feGM-CSF) codierten. Dabei traten in der vierten Dosisstufe bei einer Katze selbstlimitierende Nebenwirkungen auf. Auffallend war, dass von den 6 Katzen, welche innerhalb eines Jahres ein Rezidiv bekamen, 4 mit der höchsten Dosisstufe therapiert wurden (JAHNKE *et al.*, 2007). Dieses Phänomen wird einer Umkehr der Dosis-Wirkungskurve von IL-2 zugesprochen. Man vermutet eine glockenförmige Dosis-Wirkungskurve für IL-2 (KIRCHEIS *et al.*, 1998, SCHMIDT *et al.*, 1995). CERRUTI und Mitarbeiter äußerten aufgrund der Ergebnisse ihrer Studie, die das FISS als Tumormodell nutzte, die Meinung, dass IFN- γ als Therapie von Tumorerkrankungen kontraindiziert ist. Eine Immunmodulation, induziert durch IFN- γ , so die Vermutung, führte zu einer verminderten Präsentation von Tumorantigenen durch MHC-I-Komplexe (CERRUTI *et al.*, 2007). In drei bisher publizierten Doktorarbeiten der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden Phase-I-Studien zur Gentherapie mit verschiedenen Immunmodulatoren durchgeführt. In der von WIELAND im Jahre 2002 durchgeführten Studie wurden Katzen mit huIL-2 und feIFN- γ postoperativ im Tumorbett behandelt. Als Vektoren fungierten Adenoviren. Toxizitäten traten bei einer Dosis von 5×10^8 internationalen Einheiten (IE) in Form von erhöhter innerer Körpertemperatur und Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) Serumaktivität auf (WIELAND, 2002). Die Studie von WIEDMANN nahm dieselbe Behandlung vor, diesmal allerdings präoperativ und intratumoral. Die maximal tolerierbare Dosis (MTD) wurde mit 1×10^8 IE festgelegt, da es bei einer höheren Dosisstufe zu Nebenwirkungen in Form von Hyperthermie, Gewichtsverlust, Leuko- und Thrombopenien kam (WIEDMANN, 2005). In einer anschließenden Studie von KEMPF wurden als Vektoren Plasmide eingesetzt, die für eine Immuntherapie mit feIL-2, feIFN- γ und feGM-CSF benutzt wurden. Diese Vektoren wurden auf

einen Kollagenschwamm aufgebracht, der vor Wundverschluss im Tumorbett belassen wurde. Die MTD wurde mit 600 µg/Plasmid festgelegt. Diese Dosis führte zu Lymphozytopenien (KEMPF, 2005). Die Kollagenschwämmchen führten aber in einzelnen Fällen noch nach vielen Tagen post operationem zur Serombildung.

Die Behandlung des Fibrosarkoms mit Imatinib (Glivec®; Novartis Pharma, Basel, Schweiz) beruht auf der Feststellung, dass in Zellen des injektionsassoziierten Fibrosarkoms der Platelet-derived growth factor (PDGF) und sein Rezeptor (PDGFR) überexprimiert werden (HENDRICK, 1998, HENDRICK, 1999, NIETO *et al.*, 2003). Imatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor, stellt einen selektiven Hemmer des PDGFR dar. Durch KATAYAMA wurde eine *In-vitro*-Wirksamkeit festgestellt, indem fünf Zelllinien eines FISS mit Imatinib Mesylate beschickt wurden und anschließend die Hemmung der Aktivität des PDGFR nachgewiesen wurde (KATAYAMA *et al.*, 2004). LACHOWICZ veröffentlichte 2005 eine unkontrollierte Studie, in der vier Katzen mit einer nachgewiesenen Überexprimierung von PDGF oral mit Imatinib behandelt wurden. Über einen Zeitraum von zwei Monaten konnte kein Fortschreiten des Tumorwachstums beobachtet werden (LACHOWICZ *et al.*, 2005).

Acemannan, ein unspezifischer Immunmodulator, der aus der Aloe-Vera-Pflanze gewonnen wird, ist ein weiterer Ansatz in der Immuntherapie des FISS. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Acemannan Makrophagen aktiviert und diese zur Ausschüttung von Interleukin 1 (IL-1) und IFN γ anregt. Zusätzlich steigert es die Aktivität der Natürlichen Killerzellen (NK) und induziert die Reifung von Dendritischen Zellen (DJERABA und QUERE, 2000, HARRIS *et al.*, 1991, ZHANG und TIZARD, 1996). Durch diese Mechanismen zeigt Acemannan theoretisch antivirale und antineoplastische Wirkung.(DJERABA und QUERE, 2000) In zwei Studien wurden Katzen, bei denen ein Fibrosarkom festgestellt wurde, mit Acemannan behandelt. Acemannan wurde sowohl intratumoral als auch intraperitoneal verabreicht. KENT und Mitarbeiter verabreichten das Medikament an drei Katzen, zwei wurden vorher operiert. Eine der Katzen hatte nach zwei Monaten ein Rezidiv, die andere blieb rezidivfrei (KENT, 1993). KING und Mitarbeiter behandelten neben sieben Hunden auch fünf Katzen. Zehn dieser Tiere mit rezidivierendem Fibrosarkom, drei der Tumoren galten als inoperabel. Die Tiere wurden zusätzlich postoperativ bestrahlt. Die

Behandlung wurde vor der chirurgischen Versorgung eingeleitet, während dieser Zeit konnte bei 33 % der Tiere eine Reduktion des Tumolvolumens festgestellt werden. Die histologische Untersuchung stellte eine Zunahme an Nekrose fest, was als Tumorzelluntergang gedeutet wurde (KING *et al.*, 1995).

III Material und Methoden

2. Patientengut

Seit Mai 1999 werden in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in Zusammenarbeit mit dem Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München Katzen mit Verdacht auf ein Fibrosarkom oder einem rezidivierendem Fibrosarkom in Therapiestudien zum FISS aufgenommen. In regelmäßigen Abständen erhalten überweisende Tierärzte Informationen über den aktuellen Stand, Rahmenbedingungen sowie die Einschlusskriterien der Studie. Diese Information erfolgt per Email, per Post (siehe Anhang 8.1.) und auf Fortbildungsveranstaltungen der Medizinischen Kleintierklinik. Darüber hinaus informiert die Studie auf der Homepage der Medizinischen Kleintierklinik unter www.fibrosarkom.de sowohl Patientenbesitzer als auch Tierärzte über den Ablauf. Anschließend erfolgt der Kontakt telefonisch direkt über die betreuenden Tierärzte der Studie. In einem ersten Gespräch wird ermittelt, ob die Einschlusskriterien auf das Tier zutreffen. Mit dem Patientenbesitzer erfolgt zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine Terminvereinbarung, an der er sein Tier in der Medizinischen Kleintierklinik vorstellt. Dort erhält der Besitzer weitere Informationsblätter (siehe Anhang 8.2.), die über das FISS und den Ablauf der Studie aufklären. Es erfolgt die nötige Diagnostik um Ausschlusskriterien zu ermitteln. Alle Tiere werden klinisch untersucht. Im Anschluss erfolgt die Erstellung eines Blutbildes inklusive Differentialblutbild, sowie die Untersuchung verschiedener Serumparameter. Ein Metastasenscreening wird durchgeführt. Liegen keine Ausschlusskriterien vor und der Patientenbesitzer erteilt sein schriftliches Einverständnis (siehe Anhang 8.3.), dass sein Tier innerhalb der Studie behandelt wird, wird das Tier in die Studie aufgenommen. Jede Katze erhält eine eigene Nummer, die fortlaufend in der Studie geführt wird. Der weitere Ablauf gestaltete sich in jeder Phase der Studie hinsichtlich der genterapeutischen Behandlung anders. Alle Tiere wurden in der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (Direktor: Prof. Dr. Ulrike Matis) durch Prof. Dr. R. Köstlin operiert. Die histopathologische Untersuchung erfolgte im Institut für Tierpathologie (Direktor: Prof. Dr. W. Hermanns). Darüber hinaus wurden alle

Tiere über einen Zeitraum von einem Jahr postoperativ regelmäßig untersucht. Genauere Angaben finden sich in den Doktorarbeiten von WIELAND (2002), WIEDMANN (2005), KEMPF (2005), JAHNKE (2008) und HÜTTINGER (2008). Von den 500 Katzen, die im Rahmen der Studie untersucht wurden, verblieben letztendlich 362 Tiere, bei denen sowohl keine Ausschlusskriterien festgestellt wurden, als auch die histopathologische Untersuchung des Tumors die Diagnose Fibrosarkom erbrachte. Von diesen 362 Katzen wurden die erfassten Daten verwendet.

2.1. Einschlusskriterien in die Studien

Damit eine Katze in eine „Fibrosarkom-Studie“ der Medizinischen Kleintierklinik aufgenommen werden konnte, mussten folgende Voraussetzungen gegeben sein:

- Klinischer Verdacht auf ein injektionsassoziiertes Fibrosarkom oder Rezidiv eines Fibrosarkoms
- Lokalisation des Fibrosarkoms am Rumpf der Katze
- Lebenserwartung von mindestens einem Jahr, abgesehen von der vorliegenden Tumorerkrankung
- Eine Tumorresektion en bloc musste anhand der klinischen Untersuchung möglich sein.
- Schriftliche Einverständniserklärung der Besitzer, dass ihr Tier an der Studie teilnimmt.

2.2. Ausschlusskriterien aus der Studie

Lag einer der folgenden Punkte vor, konnte das Tier nicht in die Studie aufgenommen werden oder wurde nachträglich ausgeschlossen:

- Infektion mit dem FeLV oder dem Felinen Immundefizienz Virus (FIV)
- Vorausgegangene oder bestehende andere Tumorerkrankung
- Vorliegen von Metastasen zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung
- Trächtigkeit
- Eine Behandlung mit Immunsuppressiva in den vergangenen 6 Wochen vor Aufnahme in die Studie oder während der Durchführung der Gentherapie

- Eine Vorbehandlung des Tieres mit Chemotherapie, immunologischer Gentherapie oder Bestrahlung in den vorausgegangenen 12 Monaten
- Hochgradige Aggressivität des Tieres, die eine gründliche Untersuchung nur unter Sedation möglich machen würde.
- Sobald das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung eine andere Tumorerkrankung nachwies.
- Wurde während der Operation, um eine *en-bloc*-Resektion zu gewährleisten, eine Gliedmaße amputiert.

2.3. Durchgeführte Untersuchungen am Aufnahmetag

Von allen Katzen wurden annähernd die gleichen Untersuchungen durchgeführt.

2.3.1. Anamnese

Es wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Diese beinhaltete neben der Haltungsform der Katze vorausgegangene Erkrankungen sowie die Merkmale des Tumors. Seit wann ist den Besitzern die Umfangsvermehrung aufgefallen oder um das wievielte Rezidiv handelt es sich? In welchen Zeitabständen ist der Tumor wieder aufgetreten? Es wurde eine Impfanamnese erhoben. Lag ein Impfpass vor, wurde von diesem eine Kopie erstellt.

2.3.2. Klinische Untersuchung

Im Anschluss daran erfolgte eine klinische Untersuchung. Diese beinhaltete: Pflegezustand des Tieres, Hautturgor, Farbe der Schleimhäute, kapilläre Füllungszeit, Messung der rektalen Körpertemperatur, Adspektion der Maulhöhle, Auskultation von Herz und Lunge mit Bestimmung der Herz- und Atemfrequenz, Palpation des Abdomens sowie Palpation der Schilddrüse.

2.3.4. Untersuchung des Tumors

Es wurde festgestellt, inwieweit die Umfangsvermehrung mit umgebenden Strukturen verbunden war, um das Ausmaß einschätzen zu können, das für eine *en-bloc*-Tumorsektion nötig erschien. Lässt sich der Tumor von seinen umgebenden Strukturen abheben? Ist er umgreifbar und verschieblich? Die Tumorgröße wurde mit einer Schieblehre in drei Dimensionen vermessen. Für die Bestimmung der Länge wurde der Tumor von kranial nach kaudal vermessen, die

Bestimmung der Breite erfolgte von medial nach lateral. Bei der Bestimmung der Höhe wurde versucht die Schieblehre möglichst nah an der Basis des Tumors anzulegen, es wurde bis zum entferntesten Punkt des Tumors vom Körper gemessen. (Siehe Abbildung 2)



Abbildung 2: Bestimmung der Tumorgöße mit Hilfe einer Schieblehre

Hier dargestellt die Bestimmung der Breite des Tumors (Aus dem Patientengut der Medizinischen Kleintierklinik)

2.3.5. Weitere Untersuchungen zur Metastasensuche

Eine Metastasensuche wurde mit Hilfe von Röntgenaufnahmen und Sonographie durchgeführt. Es wurden Röntgenaufnahmen des Thorax in drei Ebenen durchgeführt (eine rechts- und eine linksanliegende Aufnahmen im laterolateralen Strahlengang, eine im ventrodorsalen Strahlengang). Der Bauch der Tiere wurde ausgeschoren und es erfolgte eine Sonographie der abdominalen Organe. Dabei wurde die Harnblase, beide Nieren, Milz und Leber mit Gallenblase nach Möglichkeit ganz dargestellt. Der Magendarmtrakt mit seinen dazugehörigen Lymphknoten wurde durchgemustert.

2.3.6. Labordiagnostische Untersuchungen

Die Blutentnahme erfolgte mit einer Kanüle (BD MicrolanceTM 3[®]; Becton Dickinson S.A., Fraga, Spanien) aus der Vena cephalica antebrachii oder der Vena saphena. Es wurden ca. 1,5 ml in ein Kalium-EDTA beschichtetes Röhrchen

entnommen (Sarstedt; Nümbrecht). Zur Serumgewinnung erfolgt die Entnahme von ca. 3 ml Vollblut in ein 5 ml Serumröhrchen (Sarstedt; Nümbrecht). Die Analyse erfolgte im Labor der Medizinischen Kleintierklinik. Die Erstellung des Blutbildes wurde mithilfe eines Analysegerätes (Cell-Dyn[®] 3500R, Abbott Laboratories; Chicago, Illinois; USA) durchgeführt. Es wurde die Erythrozytenzahl, der Hämatokrit, die Hämoglobinkonzentration, die Erythrozytenindizes (Mittleres Erythrozytenvolumen (MCV), Mittlerer Hämoglobingehalt der Einzelerythrozyten (MCH), Mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten (MCHC)) und die Gesamtleukozytenzahl bestimmt. Im Anschluss daran wurde ein Blutausschlag angefertigt, aus dem das Differentialblutbild bestimmt wurde. Es wurden 100 Zellen ausgezählt und daraus das Differentialblutbild mit stab- und segmentkernigen neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten, basophilen Granulozyten und Monozyten errechnet. Die Bestimmung der Thrombozytenzahlen erfolgte manuell in einer Zählkammer. Zur Serumgewinnung wurde fünf Minuten bei 1500 Umdrehungen zentrifugiert und der Überstand abpipettiert. Die Serumparameter wurden innerhalb von vier bis acht Stunden nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie ebenfalls im Labor der Medizinischen Kleintierklinik durch ein Analysegerät bestimmt (Automatic Analyzer Hitachi[®] 911; Roche Diagnostics; Basel, Schweiz). Mithilfe des SNAP[®] FIV/FeLV-Tests (IDEXX GmbH, Ludwigsburg, Deutschland) wurden die Katzen auf bestehende Infektionen getestet. Das verbleibende Serum wurde bei – 72 °C für weitere Untersuchungen asserviert.

2.4. Entstandene Daten die retrospektiv ausgewertet wurden

Die im Laufe der vorausgegangenen Therapiestudien zum Fibrosarkom erhaltenen Daten galten als Grundlage für diese Studie. Während der Therapiestudien wurden alle Untersuchungen, Operations- und Anästhesieprotokolle sowie Pathologiebefunde sowohl handschriftlich in Vorlagen (siehe Anhang 8.4.) eingetragen, als auch im Computerprogramm Vetera[®] (G&P Software, Eltville, Deutschland) der Medizinischen Kleintierklinik dokumentiert und gespeichert. Diese ausgefüllten Formulare sowie die Laborbefunde wurden unter der jeweiligen Studiennummer, welche die Katze erhalten hatte, in Ordnern einsortiert.

2.4.1. Klinische Parameter

Das Alter der Katzen wurde in Jahren angegeben. Es wurde vom Geburtsjahr bis zum Jahr der Aufnahme in die Studie gerechnet. Von Besitzern und praktischen Tierärzten geschätzte Geburtsjahre wurden übernommen, falls das genaue Geburtsjahr nicht bekannt war. Das Geschlecht der Katzen wurde als weiblich, weiblich kastriert, männlich und männlich kastriert angegeben. Am Tag der Aufnahme in die Studie erfolgte die Feststellung des Körpergewichtes mittels einer Waage, welche das Gewicht in Kilogramm mit zwei Dezimalstellen angibt.

Als Kontrollpopulation zur Untersuchung des Körpergewichtes wurden 71 Europäische Kurzhaarkatzen ausgewählt, die in der Gesundheitsberatungssprechstunde der Medizinischen Kleintierklinik, zur Impfung als gesunde Tiere vorgestellt wurden.

2.4.2. Parameter des Tumors

Aus den drei gemessenen Größen des Tumors, Länge, Breite und Höhe, ließ sich mittels der Formel (Länge x Breite x Höhe) x $\pi/6$ das Tumolvolumen in cm^3 berechnen (CHOU *et al.*, 1997). Bei Katzen mit multiplen Umfangsvermehrungen wurden zur Analyse des Tumolvolumens die Dimensionen der größten Umfangsvermehrung herangezogen (HAHN *et al.*, 2007). Die Anzahl der Umfangsvermehrungen wurde dokumentiert. Eine Stadieneinteilung der Katzen erfolgte nach HIRSCHBERGER und KESSLER (2001). Der Tumordurchmesser wurde als Mittelwert der drei gemessenen Dimensionen Länge, Breite und Höhe errechnet. Stadium I stellt dabei eine Tumorgröße unter zwei Zentimetern dar, Stadium II steht für eine Tumorgröße zwischen zwei und drei Zentimetern, Stadium III gilt für Tumoren über drei Zentimetern oder multiple Tumoren. Da Metastasen ein Ausschlusskriterium waren, wurde Stadium IV nicht verwendet (HIRSCHBERGER und KESSLER, 2001, KATAYAMA *et al.*, 2004). Die Lage des Tumors wurde notiert. Es erfolgte eine Einteilung der Tumorlokalisation in „Interskapulärbereich“, „Bereich kaudal der Schulterblätter“, die „rechte Thoraxwand“, die „linke Thoraxwand“, „rechte Bauchwand“, „linke Bauchwand“, „Hals-/Nackenregion“, „Becken“ und „Sonstige“, welche anschließend gesondert vermerkt wurden. Lag ein Rezidiv vor, wurde angegeben um das wievielte Rezidiv es sich handelt.

2.4.3. Hämatologische und klinisch-chemische Laborwerte

Zur Analyse von labordiagnostischen Abweichungen bei Katzen mit Fibrosarkom wurden die durchgeführten labordiagnostischen Untersuchungen vom Aufnahmetag der Katzen in die Therapiestudien verwendet.

Als Kontrollpopulation fungierten die Labordaten einer Gruppe gesunder Katzen, die im Rahmen zweier Studien an der Medizinischen Kleintierklinik durch Veronika von Rohrscheidt und Julia Marschall gesammelt wurden. Da für verschiedene Laborparameter eine Altersabhängigkeit belegt wurde (KRAFT W, 1995, KRAFT W, 1996), erfolgte mittels dem Statistikprogramm Superior Performance Software System for Windows Version 15 (SPSS) eine Auswahl der Kontrollpopulation, so dass das mediane Alter der Kontrollpopulation in Jahren mit dem der zu untersuchenden Studienpopulation übereinstimmte. Die dabei verbliebenen 49 Katzen stellten die Kontrollpopulation dar.

2.4.4. Impfanamnese

Von 77 der insgesamt 362 untersuchten Katzen lag die Kopie des Impfausweises vor. Da Fibrosarkome laut Literatur im Verlauf von bis zu zehn Jahren nach einer Impfung auftreten können (GOBAR und KASS, 2002), wurden die Impfungen der zurückliegenden zehn Jahre bis zum Zeitpunkt der Operation analysiert. Die Impfstoffe wurden verschlüsselt in eine Excel Tabelle eingetragen. Dabei wurde in Impfungen gegen Tollwut, Katzenseuche/Katzenschnupfen und Leukose unterteilt. Impfstoffe, deren Handelsnamen sich durch betriebsinterne Änderungen der Pharmaindustrie unterschieden, die aber dieselben Inhaltsstoffe aufwiesen, wurden zusammengefasst, z. B. hat der Impfstoff Feliniffa PT[®] die gleichen Inhaltsstoffe wie der Impfstoff Eurifel PT[®]. Die Namensänderung beruht auf der Übernahme der Firma Rhone Merieux GmbH durch Merial. Daher wurden diese beiden Impfstoffe unter einem Schlüssel zusammengefasst. Die Häufigkeiten der so erhaltenen Daten wurden mithilfe von Excel erstellt, für weitere Analysen und graphische Darstellungen wurden die Daten in SPSS übertragen.

2.5. Statistische Analyse

Die statistische Analyse der zuvor beschriebenen Einzeldaten erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS. Aus der Datenmenge konnten drei Aufstellungen angefertigt werden: Die eine zeigt die Laborwerte der Kontrolltiere und der

Fibrosarkomkaten, die zweite beinhaltet alle klinischen Daten und Daten bezüglich des Tumors, die dritte dient zur Analyse der Impfanamnese.

Ein Großteil der Analyse bestand aus der Ermittlung von Häufigkeiten. Diese wurden in Histogrammen und Balkendiagrammen dargestellt. Die Kontrollgruppe für die statistische Analyse der Labordaten sowie die Kontrollgruppe zur statistischen Analyse des Körpergewichtes wurde aus den vorhandenen Daten so ausgewählt, dass das mediane Alter der Kontrollpopulationen mit dem Alter der zu untersuchenden Population übereinstimmte. Es wurde für alle Labordaten und das Gewicht eine deskriptive Statistik angefertigt. Die Analyse der Labordaten und des Körpergewichtes erfolgt mithilfe nichtparametrischer Tests (Mann-Whitney-U-Test), da der Großteil der Daten nicht normalverteilt war. Unterschiede mit $p < 0,05$ galten als statistisch signifikant.

IV Ergebnisse

3. Beschreibung der Studienpopulation

Von den 500 Katzen, die im Rahmen der Studien untersucht wurden, mussten 108 Tiere vorzeitig ausgeschlossen werden. Drei Tiere konnten nicht in die Studie aufgenommen werden, da sie aufgrund einer anderen Erkrankung mit Cortison behandelt wurden. Insgesamt 17 Tiere waren so aggressiv, dass davon auszugehen war, dass eine Behandlung innerhalb der Studie mit allen Kontrollterminen einen unzumutbaren Stress für die Katzen darstellen würde. Darüber hinaus konnte eine gründliche Untersuchung nicht gewährleistet werden. In diesen Fällen wurde mit den Besitzern gemeinsam entschieden, dass eine Operation außerhalb der Studie am sinnvollsten wäre. Bei zwölf Tieren wurde im Rahmen der palpatorischen Tumoruntersuchung festgestellt, dass eine *en-bloc*-Resektion aufgrund der Größe und der Adhäsion des Tumors an umgebende Strukturen nicht möglich war. Von einer Operation musste abgeraten werden. Fünf Tiere litten laut Vorbericht an einer zusätzlichen Tumorerkrankung oder es wurde während der Eingangsuntersuchung eine weitere Tumorerkrankung neben dem FISS festgestellt. In jeweils einem Fall handelte es sich um ein Adenokarzinom des Dünndarmes und ein Schilddrüsenkarzinom, in drei Fällen um Mammatumoren. Insgesamt 13 Katzen zeigten im Rahmen der Eingangsuntersuchung Metastasen oder es wurde der hochgradige Verdacht auf Metastasen des Fibrosarkoms geäußert. Lediglich eine Katze wies eine intraabdominale Masse auf, bei den zwölf anderen Tieren lag der Verdacht auf Lungenmetastasen vor. In 15 Fällen gaben die Besitzer ihre Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie nicht. Eine Besitzerin nahm nach durchgeführter Gentherapie die Katze aus der Studie. Ein Grossteil dieser Besitzer war wegen mehrerer vorausgegangener Operationen verunsichert und entschied sich deshalb gegen eine erneute Operation. Bei insgesamt vier Katzen entschieden sich die Tierärzte aufgrund der Bilder der Computertomographie gegen eine Operation, da eine *en-bloc*-Resektion nicht gewährleistet werden konnte. Insgesamt 13 Katzen mussten aufgrund einer anderen Grunderkrankung ausgeschlossen werden. Darunter zwei Katzen, die einen positiven FeLV-Test hatten, mehrere Tiere mit chronischer Niereninsuffizienz, eine Katze mit hochgradigen Stridor, eine Katze mit Verdacht auf eine Feline Infektiöse Peritonitis und Katzen mit Leukozytose und Fieber

unbekannter Genese. All diese Tiere wurden zur weiteren Diagnostik und Therapie vereinbarungsgemäß an die Haustierärzte zurücküberwiesen. Bei zehn Tieren bestand aufgrund der palpatorischen Untersuchung der Umfangsvermehrung der hochgradige Verdacht, dass es sich um eine Impf- oder Injektionsreaktion handelt. In allen Fällen konnte ein Zusammenhang zu einer nahe zurückliegenden Injektion hergestellt und gemeinsam mit den Besitzern entschieden werden, dass eine weitere Woche abgewartet werden sollte. In allen Fällen bildete sich die Umfangsvermehrung innerhalb dieser Zeit deutlich zurück. Sieben Tiere konnten nicht im Rahmen der Studie behandelt werden, da zur vollständigen Tumorsektion die Entfernung vieler Rippen oder die Amputation einer Gliedmaße nötig gewesen wäre. Eine Katze verstarb bei Einleitung der Narkose. Die Diagnose der Feinnadelaspirationszytologie, durchgeführt am Aufnahmetag, lautete bei einer Katze Osteosarkom, weshalb die Katze nicht im Rahmen der Studie operiert wurde. Von sieben Tieren lagen keine Angaben vor, warum die Tiere nicht in die Studie aufgenommen wurden. In Abbildung 3 ist die Häufigkeit der zum Ausschluss aus der Studie führenden Gründe und die Anzahl Fälle dargestellt.

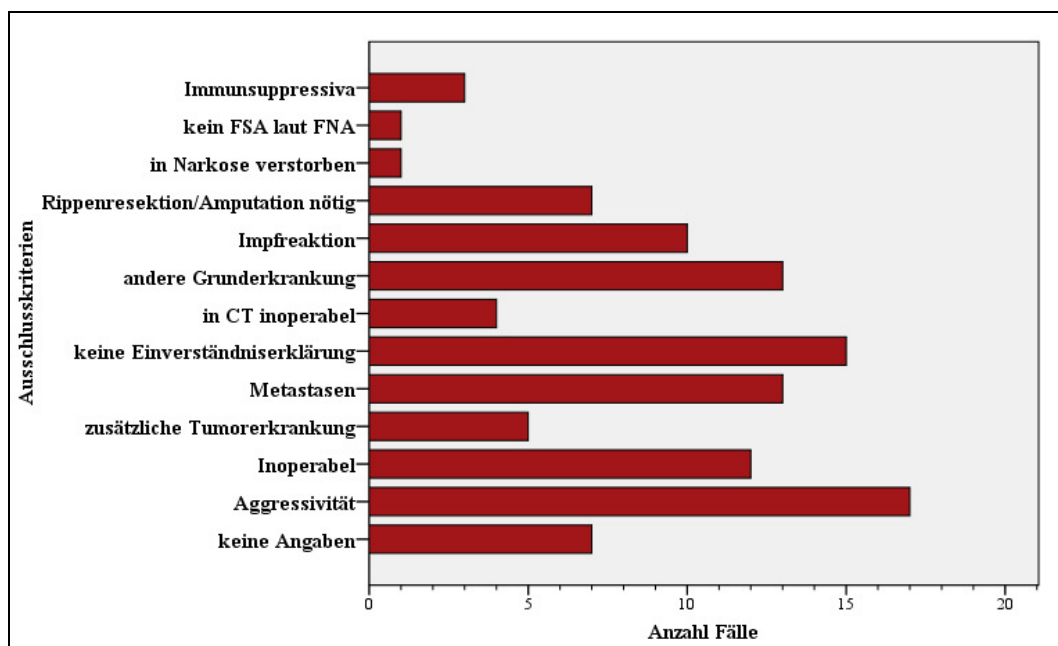


Abbildung 3: Gründe, die zum Ausschluss aus der Studie führten und ihre Anzahl an Fällen

n=108

FSA – Fibrosarkom

FNA – Feinnadelaspirationszytologie

CT – Computertomographie

392 Tiere wurden nach der Eingangsuntersuchung vorläufig in die Studie aufgenommen und im Rahmen der Studie operiert. Von diesen 392 Tieren wurden

30 aufgrund der histopathologischen Untersuchung nachträglich ausgeschlossen. Die Histopathologie dieser Tiere ergab die folgenden, in Tabelle 1 dargestellten Diagnosen:

Tabelle 1: Histopathologische Diagnosen und die Häufigkeiten ihres Vorkommens, die zum Ausschluss aus der Studie führten.

Histopathologische Diagnose	Anzahl/Vorkommen
Adenokarzinom	2
Calzinosis circumscripta	1
Chondrosarkom	1
chronisch eitrige Entzündung	2
Probe bestand aus Binde-, Fettgewebe und Muskulatur, kein Hinweis auf malignes Geschehen	2
Hämatom	1
Impfreaktion	3
nicht eindeutig, könnte in Zusammenhang mit Fibrosarkom stehen	1
Liposarkom	1
Malignes Lymphom	1
Mastzelltumor	1
Myxofibrom	1
Osteosarkom	5
Pannikulitis	5
Steatitis	2

Bei den restlichen 362 Tieren lautete die Diagnose eindeutig „Fibrosarkom“. Diese 362 Tiere verblieben in der Studie. Die Daten dieser Katzen wurden im Rahmen dieser Studie untersucht.

3.1. Alter der Tiere

Von 356 Katzen lag eine Altersangabe vor. Die Altersverteilung der Studienpopulation reichte von einem Jahr bis zu 17 Jahren. Der Medianwert betrug 10,00 Jahre (Standardabweichung (SD) 3,08), der Mittelwert 9,70 Jahre. Diese Werte änderten sich auch nicht entscheidend, als eine gesonderte Analyse für Primärtumoren und Rezidiv durchgeführt wurde. Katzen mit Primärtumoren hatten ein medianes Alter von 10,00 Jahren und ein mittleres Alter von 9,69 Jahren. Katzen mit Rezidiven eines Fibrosarkoms hatten ebenfalls ein medianes Alter von 10,00 Jahren und ein mittleres Alter von 9,81 Jahren. Auch als eine Analyse erst ab dem dritten Rezidiv durchgeführt wurde, blieb das mediane Alter bei 10,00 Jahren. Der Mittelwert betrug dabei 10,19 Jahre. Die Altersverteilung der Studienpopulation ist in Abbildung 4 dargestellt. In Abbildung 5 ist gesondert

die Altersverteilung für Katzen dargestellt die mit Primärtumor vorgestellt wurden.

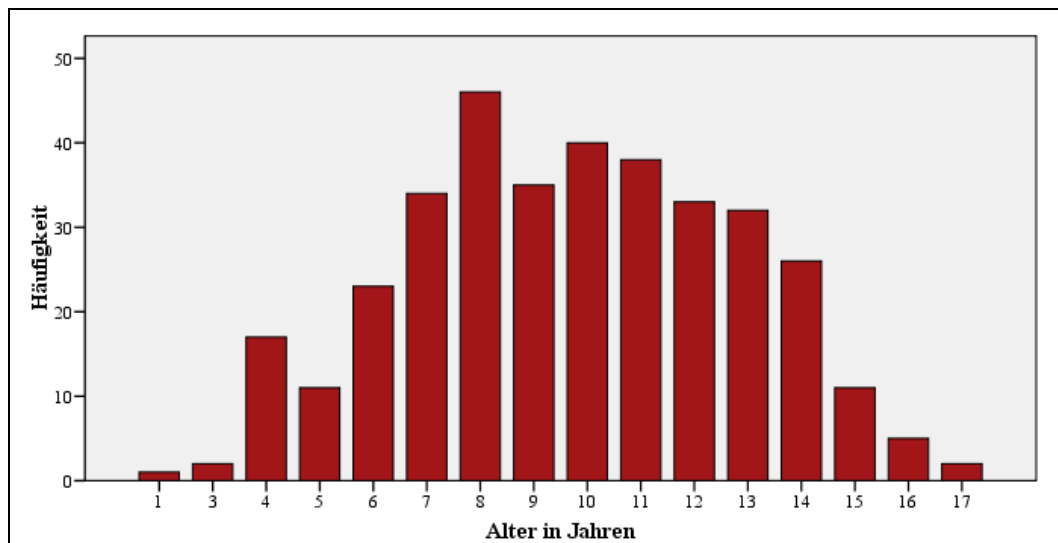


Abbildung 4: Häufigkeiten der Altersverteilung in Jahren (n=356)

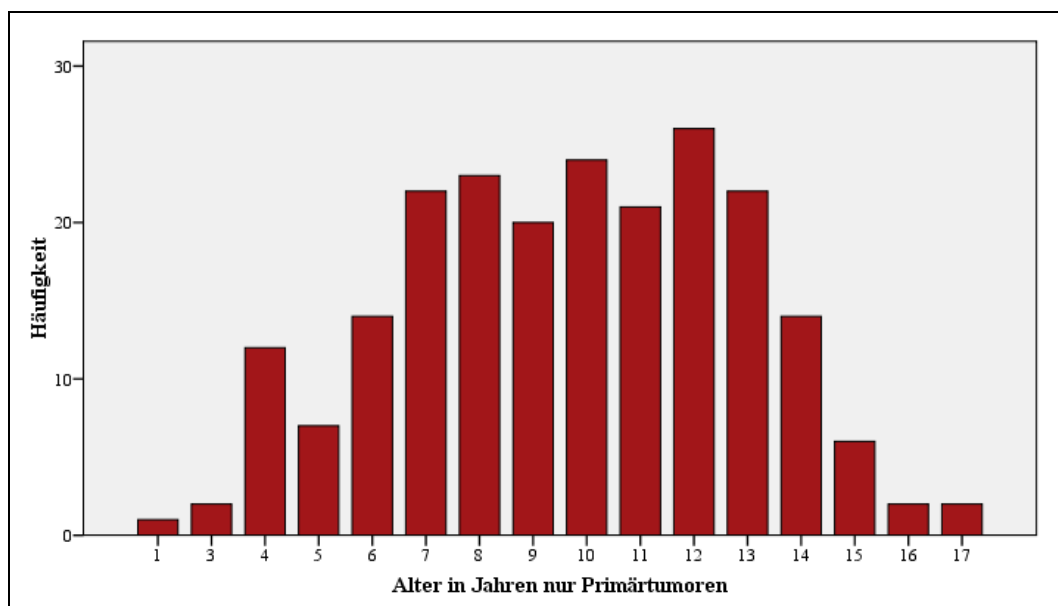


Abbildung 5: Häufigkeiten der Altersverteilung in Jahren ausschließlich für Katzen mit Primärtumor (n=218)

3.2. Geschlecht

Von den in die Studie aufgenommenen Katzen waren 12/362 (3,3 %) weiblich unkastriert, 153/362 (42,3 %) weiblich kastriert, 11/362 (3,0 %) männlich unkastriert und 186/362 (51,4 %) männlich kastriert. Zusammengefasst ergibt sich daraus, dass 45,6 % der Katzen weiblich waren, während 54,4 % der Katzen männlich waren. Die Geschlechtsverteilung der Studienpopulation ist in Abbildung 6 dargestellt.

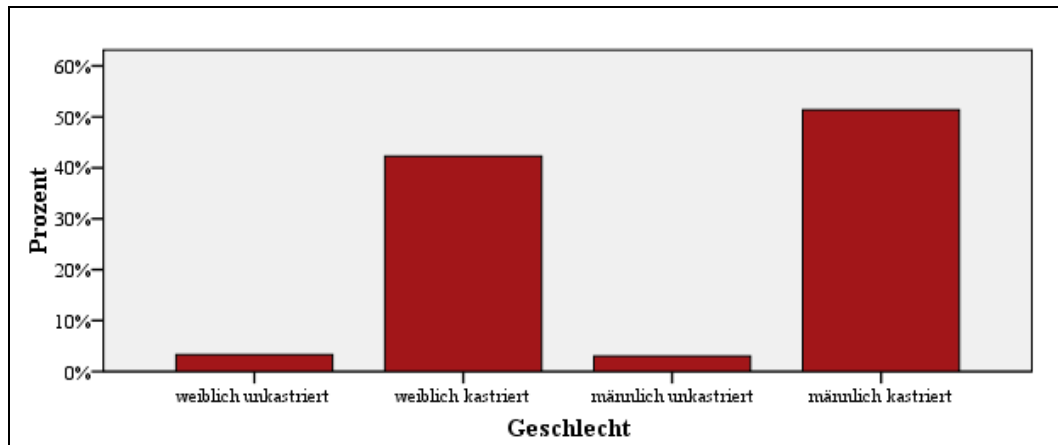


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung des Geschlechts der Studienpopulation (n=362)

3.3. Körpergewicht

Von 353 Katzen wurde das Körpergewicht am Aufnahmetag in die Studie dokumentiert. Das Gewicht der Katzen wurde in Kilogramm (kg) mit zwei Dezimalstellen angegeben. Es wurden Angaben von 2,09 kg bis 10,27 kg gemessen. Der Mittelwert betrug 4,91 kg, der Medianwert 4,71 kg (SD 1,23). Die 5. Perzentile lag bei 3,27 kg, die 50. Perzentile bei 4,71 kg und die 95. Perzentile bei 7,24 kg. Die Verteilung des Körpergewichts in kg ist in Abbildung 7 dargestellt.

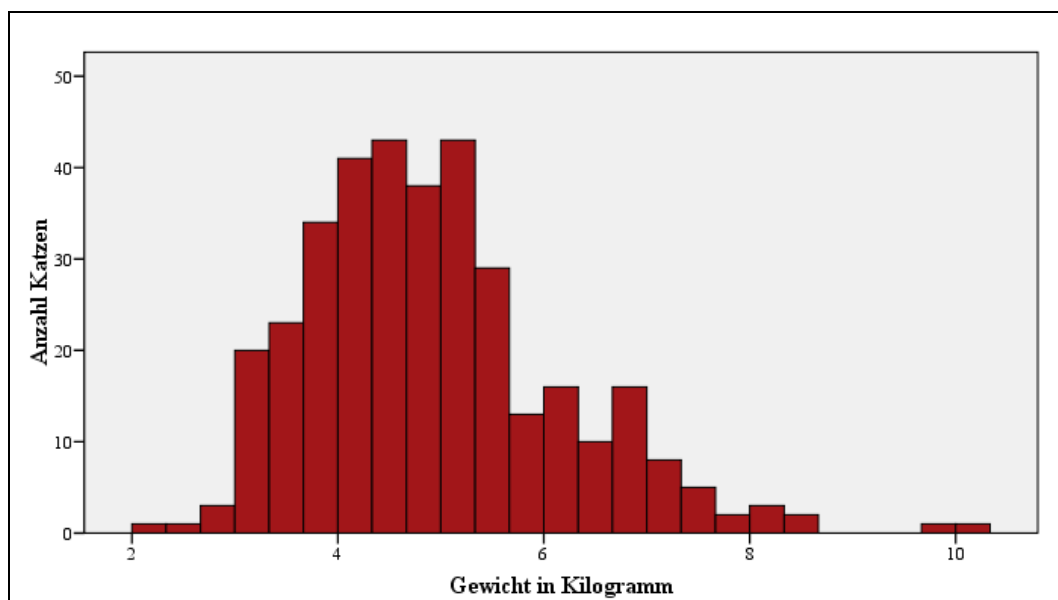


Abbildung 7: Histogramm der Verteilung des Körpergewichts der Studienpopulation in Kilogramm (n=353)

Die Gewichtsangaben der Kontrollpopulation reichten von 1,30 kg bis 8,20 kg. Das mediane Gewicht der Kontrollpopulation lag bei 4,43 kg (SD 1,34), das mittlere Gewicht bei 4,41 kg.

Zwischen den beiden Gruppen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied des Körpergewichts in kg mit einem p-Wert von $< 0,006$ festgestellt werden. In Abbildung 8 sind die Boxplots der Gewichtsangaben der Studien- und der Kontrollpopulation dargestellt.

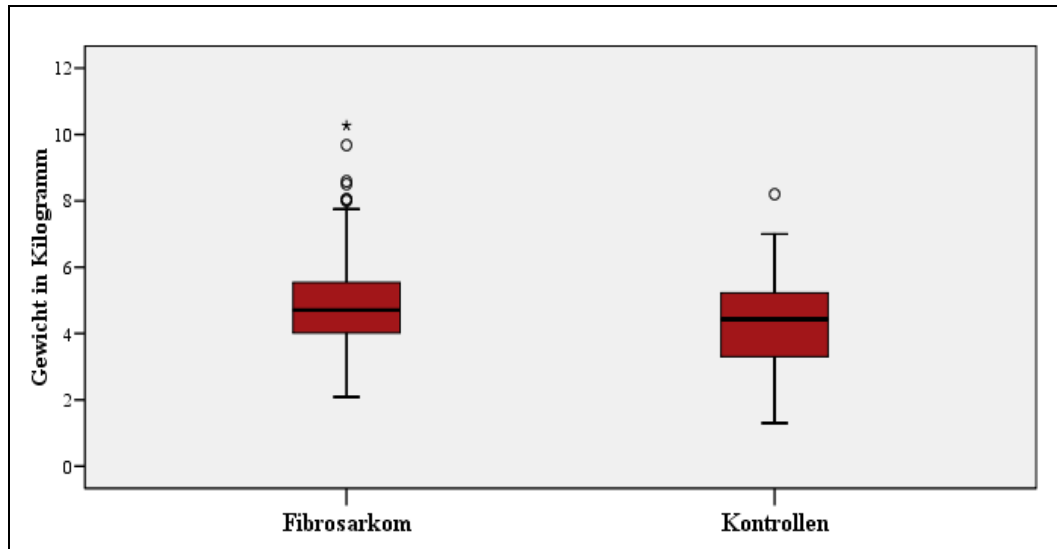


Abbildung 8: Boxplots des Körpergewichtes in Kilogramm der Studien- ($n=353$) und der Kontrollpopulation ($n=71$)

3.4. Parameter des Tumors

Soweit vorhanden wurden die Angaben aller 362 Tiere für die Analyse der Parameter des Tumors herangezogen. Die Ergebnisse sind in den folgenden Unterpunkten unter verschiedenen Gesichtspunkten dargestellt.

3.4.1. Tumorlokalisierung

Von den 362 Tieren, die untersucht wurden, lag für 356 Katzen eine Angabe vor, welche die Tumorlokalisierung beschrieb. Mit 143/356 (39,5 %) war die Interskapulärregion die am häufigsten betroffene Lokalisation. Gefolgt von der Tumorlokalisierung an der rechten Thoraxwand mit 68/356 (18,8%), an der linken Thoraxwand mit 48/356 (13,3 %) und einer Tumorlokalisierung kaudal der Schulterblätter, den Dornfortsätzen der Brustwirbelsäule aufsitzend 45/356 (12,4%). Die linke und rechte Bauchwand sowie die Hals- und Nackenregion kamen mit jeweils 13/356 Fällen (je 3,6 %) gleichermaßen häufig vor.

Bei 9/356 (2,5 %) wurde die Lokalisation unter „Sonstige“ vermerkt. Dabei trat bei fünf Katzen ein Fibrosarkom im Bugbereich auf, eine Katze hatte ein Fibrosarkom am Sternum, bei zweien lag der Tumor über der Lendenwirbelsäule, bei einer Katze trat das Fibrosarkom in der Kniefalte/Inguinalregion auf. Bei den

verbliebenen 4/356 (1,1 %) wurde eine Tumorlokalisation am Becken festgestellt. Die Häufigkeiten des Vorkommens und ihre prozentuale Verteilung sind in Tabelle 2 aufgelistet sowie in Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 2: Tumorlokalisationen und die Häufigkeiten ihres Vorkommens sowie die prozentuale Verteilung innerhalb der Studienpopulation

Tumorlokalisation	Häufigkeiten	Prozentuales Vorkommen
interskapulär	143	39,5 %
kaudal der Schulterblätter	45	12,4 %
Thoraxwand rechts	68	18,8 %
Thoraxwand links	48	13,3 %
Bauchwand rechts	13	3,6 %
Bauchwand links	13	3,6 %
Hals/Nacken	13	3,6 %
Becken	4	1,1 %
sonstige Lokalisationen	9	2,5 %

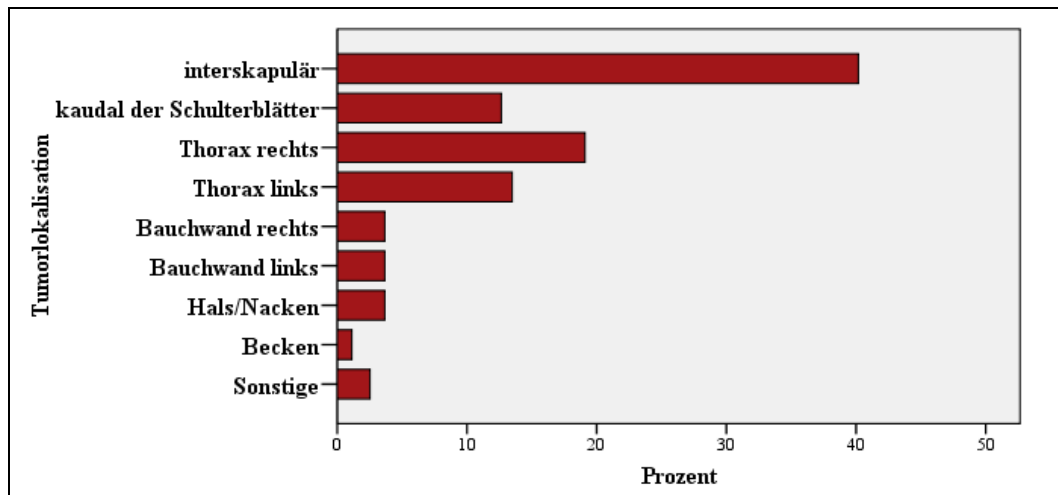


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Lokalisationen, an denen die Fibrosarkome auftraten (n= 356)

3.4.2. Primärtumor und Anzahl der Rezidive

Von allen 362 Katzen lag eine Angabe vor, ob es sich um einen Primärtumor oder um ein Rezidiv handelte. Bei 222/362 (61,3 %) der Katzen lag ein Primärtumor vor, wohingegen 140/362 (38,7 %) ein Rezidiv hatten. Von diesen 140 Katzen handelte es sich bei 83/362 (22,9 %) um das erste Rezidiv, bei 34/362 (9,4 %) um das zweite Rezidiv, bei 16/362 (4,4 %) um das dritte Rezidiv, bei 2/362 (0,6 %) um das vierte Rezidiv. Es gab je eine Katze die das fünfte, sechste und siebte Rezidiv hatte (je 0,3 %). Die Anteile an Primärtumoren und Rezidiven sind in Abbildung 10 dargestellt.

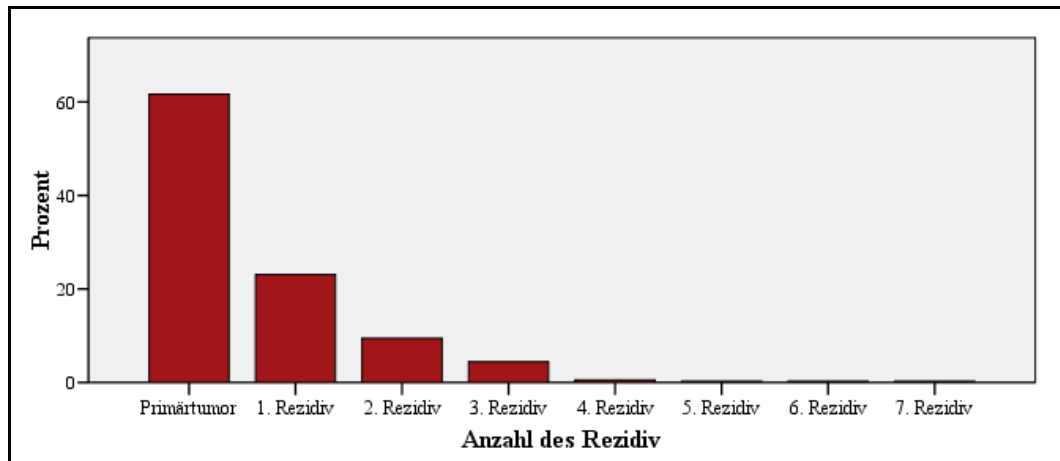


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der Anteile an Primärtumoren und Rezidivhäufigkeiten ($n=362$)

3.4.3. Stadieneinteilung und Anzahl der Tumoren

Von 361 Tieren der insgesamt 362 Studientiere konnte eine Stadieneinteilung durchgeführt werden, deren Kriterien bereits unter Punkt 2.4.2. beschrieben wurden. Dabei hatten 108/361 Tiere (29,8 %) Stadium I, 101/361 (27,9 %) Stadium II und 152/361 (42 %) Stadium III. Die Stadieneinteilung im Rahmen der Studienpopulation ist in Abbildung 11 dargestellt.

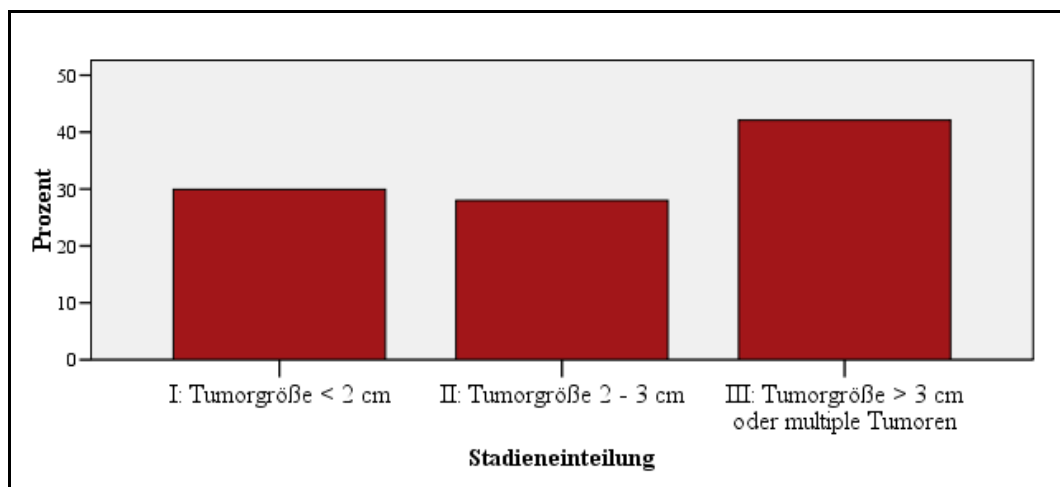


Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Stadieneinteilung der Studienpopulation ($n=361$)

Unter den 152 Katzen mit Stadium III hatten 109 Tiere einen Primärtumor. Wohingegen in Stadium I nur 52 der Tiere mit Primärtumor, in Stadium II nur 61 der Tiere mit Primärtumor eingeteilt wurden. In Abbildung 12 ist die Verteilung der drei Stadien nach Primärtumor und Rezidivhäufigkeit dargestellt.

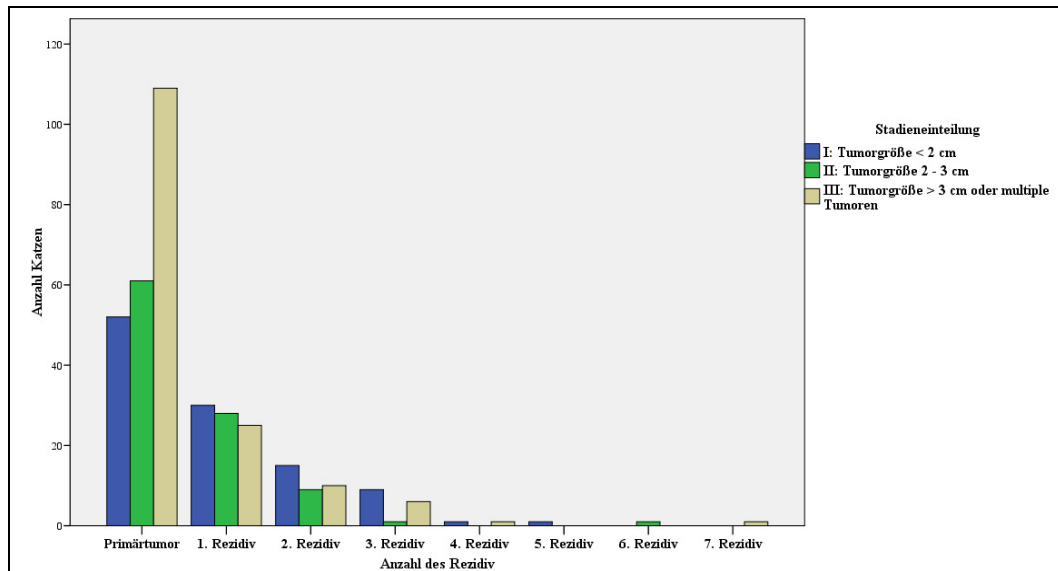


Abbildung 12: Zeigt anhand der Einteilung in Primärtumor und unterschiedliche Rezidivhäufigkeiten, wie viele der Tiere in die 3 verschiedenen Stadien eingeteilt wurden

Bei 303 (83,7 %) der 361 Tieren konnte eine einzelne Umfangsvermehrung festgestellt werden. 38/361 (10,5 %) hatten zwei Umfangsvermehrungen, 7/361 (1,9 %) drei, 3/361 (0,8 %) vier, 8/361 (2,2 %) fünf und bei zwei der 361 Tiere konnten sieben Umfangsvermehrungen festgestellt werden (0,2 %).

Somit wurden 58 der 152 Tiere mit Stadium III aufgrund von multiplen Umfangsvermehrungen in Stadium III eingeteilt, wobei die größte Umfangsvermehrung nicht größer als 3 cm war. Unter diesen 58/152 Tieren hatten 18 Katzen einen Primärtumor. Die restlichen 96/152 Tiere mit Stadium III wiesen also einen großen Tumor mit über drei Zentimetern Durchmesser auf. Diese 96 Tiere machten somit 26,5 % der Studienpopulation aus. In Abbildung 13 ist die prozentuale Verteilung der Anzahl der Tumoren innerhalb der Studienpopulation dargestellt.

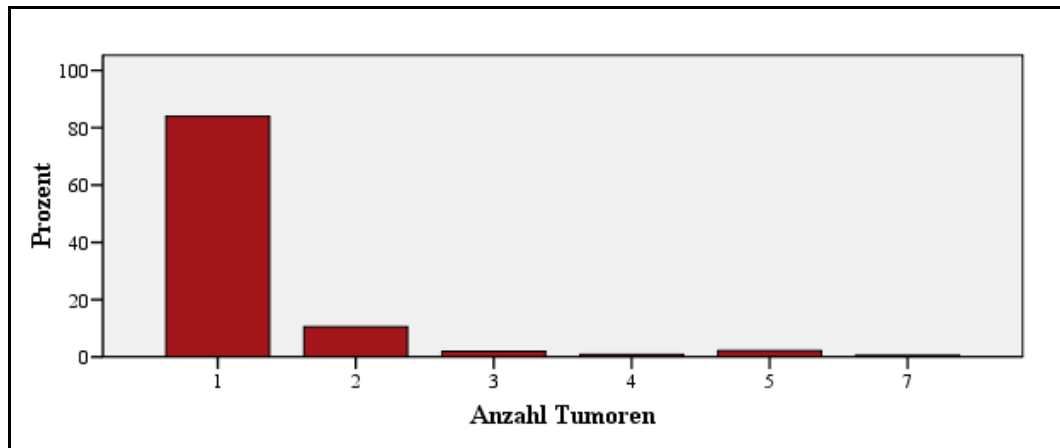


Abbildung 13: Anzahl an Umfangsvermehrungen, welche die Katzen aufwiesen festgestellt am Aufnahmetag in die Studie. Hier die Verteilung der prozentualen Häufigkeiten dargestellt. (n=361)

3.4.4. Tumolvolumen und Tumorgrößen

Von 361 Katzen wurde die Größe des Tumors mit einer Schieblehre gemessen. Die fehlende Katze zeigte bei der Aufnahmeuntersuchung ein so aggressives Verhalten, dass der Tumor nicht vermessen werden konnte. Bei der Bestimmung der Länge des Tumors wurden Werte von 0,2 cm bis 13,5 cm gemessen. Der Mittelwert betrug 2,8 cm, der Medianwert 2,5 cm (SD 1,7).

Die Vermessung der Breite erbrachte Werte von 0,2 cm bis 13,0 cm. Der Mittelwert betrug 2,6 cm, der Medianwert 2,4 cm (SD 1,5).

Die Ermittlung der Höhe brachte Werte von 0,2 cm bis 10,0 cm. Dabei lag der Mittelwert bei 2,1 cm, der Medianwert bei 2,0 cm (SD 1,4).

Aus diesen Werten wurde das Tumolvolumen errechnet. Das Minimum lag bei $0,001 \text{ cm}^3$, das Maximum bei $918,916 \text{ cm}^3$. Der Mittelwert betrug $17,379 \text{ cm}^3$, der Medianwert $5,235 \text{ cm}^3$ (SD 54,704).

Eine explorative Datenanalyse des Tumolvolumens wurde für Primärtumoren und Rezidive gesondert durchgeführt. Primärtumoren wiesen Werte von $0,130 \text{ cm}^3$ bis $918,916 \text{ cm}^3$ auf. Der Mittelwert lag bei $21,630 \text{ cm}^3$ der Medianwert bei $8,180 \text{ cm}^3$ (SD 66,669). Bei den Rezidiven wurden Tumolvolumina von $0,004 \text{ cm}^3$ bis $197,920 \text{ cm}^3$ errechnet. Der Mittelwert hierbei betrug $10,750 \text{ cm}^3$, der Medianwert $2,300 \text{ cm}^3$ (SD 25,274).

Wurden die Tumolvolumina für die Stadieneinteilungen gesondert berechnet, ergaben sich die in Tabelle 3 dargestellten Lagekenngrößen.

Tabelle 3: Lagekenngrößen der Tumorumlumina nach Stadieneinteilung

Tumorumlumina	Medianwert	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Stadium I	0,864	1,346	1,5264	0,001	9,400
Stadium II	5,328	6,311	3,6212	0,400	14,100
Stadium III	18,293	36,798	82,882	0,001	918,916

3.5. Analyse der Laborwerte

Am Aufnahmetag in die Therapiestudien sind 29 Laborparameter der Katzen gemessen worden. Die Ergebnisse dieser Analyse werden in folgendem Kapitel beschrieben.

3.5.1. Rotes Blutbild

Das Rote Blutbild der Studienpopulation war weitestgehend unauffällig. Bei der Messung der RBC trat bei 90/330 Tieren (27,3 %) eine Messung der Zellzahl über dem Referenzbereich auf. Der Rest befand sich im Referenzbereich. Die Hgb-Konzentration lag bei 6/334 (1,8 %) Tieren unter dem Referenzbereich, bei 38/334 (11,4 %) über dem Referenzbereich. Die anderen 290/334 (86,8 %) Tiere hatten eine Hgb-Konzentration im Referenzbereich. Die Bestimmung des Hkt ergab bei 11/330 Tieren (3,3 %) Werte unter dem Referenzbereich, bei 57/330 Tieren (17,3 %) Werte über dem Referenzbereich, die restlichen 262/330 Tiere (79,4 %) wiesen Hkt-Werte im Referenzbereich auf.

Das MCV wurde bei 35/264 Tiere (14,1 %) unter dem Referenzbereich, bei 13/264 Tieren (5,2 %) über dem Referenzbereich und bei den restlichen 201/246 Tieren (80,7 %) im Referenzbereich gemessen. Die MCH wurde bei 24/248 Tieren (9,7 %) unter dem Referenzbereich, bei 21/248 Tieren (8,5 %) über dem Referenzbereich und bei 203/248 Tieren (81,9 %) im Referenzbereich gemessen. Bei der Messung der MCHC trat lediglich bei 1/249 Tieren (0,4 %) eine Messung unter dem Referenzbereich auf. 13/249 Tiere (5,2 %) zeigten bei der Bestimmung des MCHC einen Wert über dem Referenzbereich, wohingegen die Bestimmung der MCHC von 235/249 Tiere (94,4 %) einen Wert im Referenzbereich ergaben.

Signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollpopulation und der Studienpopulation ergaben sich für das MCV mit $p < 0,018$. Die Lagekenngrößen des MCV für die Studien- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 4 dargestellt. Abbildung 14 zeigt die Boxplots des MCV. Für alle anderen Werte des roten

Blutbildes konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Tabelle 4: Lagekenngrößen MCV in Femtoliter (fl)

MCV Mittleres Erythrozytenvolumen SD Standardabweichung

Laborparameter	Gruppen	Mittel	Median	SD	Minimum	Maximum
MCV [fl]	Fibrosarkom	42,82	42,80	3,38	31,50	53,10
	Kontrolle	44,10	44,40	3,71	32,50	51,20

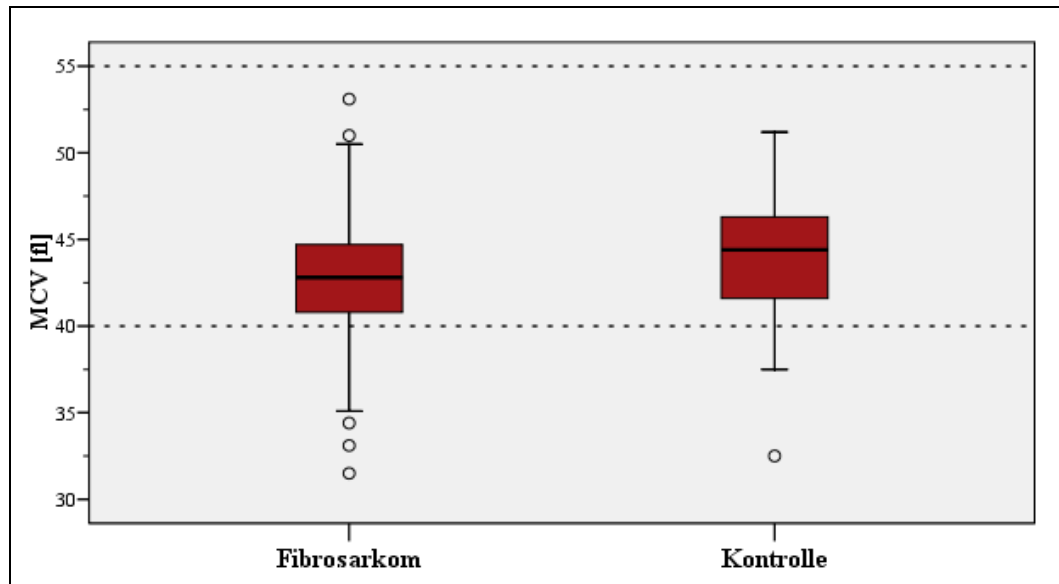


Abbildung 14: Boxplots des MCV

MCV Mittleres Erythrozytenvolumen

O Ausreißer

fl Femtoliter

--- Referenzwerte

Fibrosarkom n=249

Kontrolle: n=49

3.5.2. Weiße Blutkörperchen inklusive Differentialblutbild

Von 329 Katzen wurde die Zahl der WBC bestimmt. Davon hatten 90/329 Tiere (27,4 %) eine Leukopenie, 61/329 Tiere (18,5 %) wiesen ein Leukozytose auf. 178/329 Tiere (54,1 %) hatten Leukozytenzahlen im Referenzbereich.

Das Differentialblutbild ergab Monozytopenien für 42/329 Tiere (12,8 %) und Monozytosen für 40/329 Tiere (12,2 %). 247/329 Tiere hatten Monozytenzahlen im Referenzbereich. Lymphozytopenien traten bei 87/329 Tieren auf (26,4 %), Lymphozytosen bei 18/329 Tieren (5,5 %). 224/329 Katzen hatten Lymphozytenzahlen im Referenzbereich. Die Auszählung der stabkernigen Neutrophilen ergab bei 319/329 Tieren (97,0 %) Zahlen im Referenzbereich, bei 10/329 Tiere (3,0 %) lag die Zahl der stabkernigen Neutrophilen über dem Referenzbereich. 27/329 Katzen (8,2 %) hatten eine Neutropenie der Segmentkernigen, 24/329 Katzen (7,3 %) eine Neutrophilie der Segmentkernigen. Bei den verbleibenden 278/329 Tieren (84,5 %) wurde die Anzahl der segmentkernigen Neutrophilen im Referenzbereich gezählt. Eosinopenien wurden

bei 29/329 Katzen (8,8 %) gezählt, Eosinophilien bei 56/329 (17,0 %). 244/329 Katzen (74,2 %) hatten Eosinophilenzahlen im Referenzbereich. Die Anzahl der Basophilen Granulozyten war bei 45/329 Katzen (13,7 %) über den Referenzbereich erhöht, 283/329 Tiere hatten Basophilenzahlen im Referenzbereich.

Die manuelle Bestimmung der Thrombozytenzahlen ergab bei 15/329 (4,9 %) Tieren Werte unter dem Referenzbereich, bei 18/329 Tieren (5,9 %) Werte über dem Referenzbereich. Bei 271/329 Tieren (89,1 %) wurden Thrombozytenzahlen im Referenzbereich ermittelt.

Signifikante Unterschiede im Vergleich mit der Kontrollgruppe ergaben sich für die Anzahl der Lymphozyten mit $p < 0,001$ und die Anzahl der Eosinophilen Granulozyten mit $p < 0,001$. Die Lagekenngrößen der Lymphozyten und Eosinophilen Granulozyten sind in Tabelle 5 dargestellt. In Abbildung 15 sind die Boxplots der beiden Werte dargestellt.

Tabelle 5: Lagekenngrößen der Lymphozyten- und Eosinophilenzahlen
alle Werte in G/l FSA Fibrosarkomstudiengruppe Eos.Gran. Eosinophile Granulozyten
SD Standardabweichung

Laborparameter	Gruppe	Mittelwert	Medianwert	SD	Minimum	Maximum
Lymphozyten	FSA	1,59	1,32	1,18	0,17	10,08
	Kontrolle	2,85	2,40	1,98	0,20	9,28
Eos. Gran.	FSA	0,38	0,29	0,40	0,00	3,30
	Kontrolle	0,52	0,49	0,40	0,00	2,05

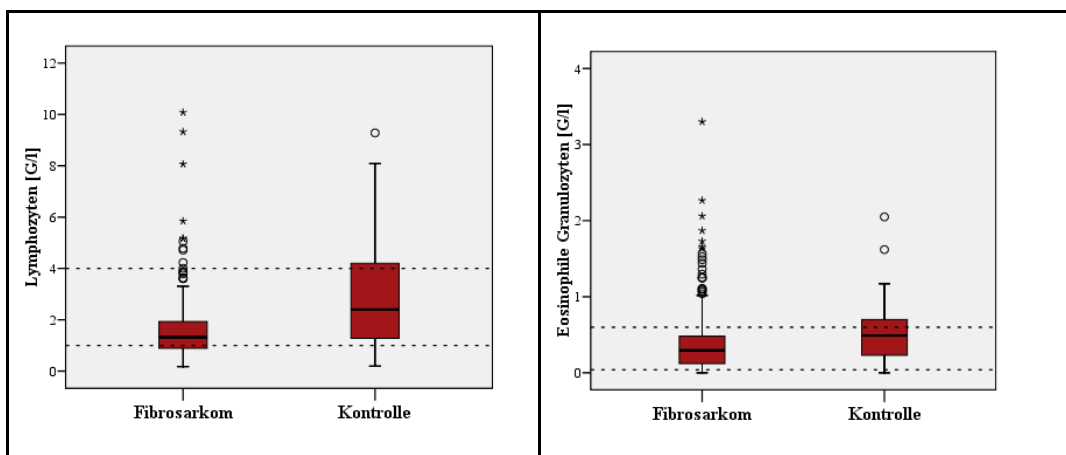


Abbildung 15: Boxplots der Lymphozyten- und Eosinophilenzahlen

O Ausreißer

* Extremwerte

- - - Referenzwerte

Fibrosarkom n=329

Kontrolle n=49

3.5.3. Leberenzyme und -funktionsparameter

Die Serum-Enzym-Aktivitäten von AST und AP wurden bestimmt. Zusätzlich wurde der Gesamtbilirubingehalt und die Serumgallensäurenkonzentration von einigen Tieren bestimmt.

327/330 Tiere (99,1 %) hatten eine Serumaktivität der AST im Referenzbereich, wohingegen bei 3/339 Tieren (0,9 %) eine Erhöhung der Aktivität über den Referenzbereich gemessen wurde. Die drei Tiere mit einer Erhöhung der AST zeigten Werte von 77 und 135 IU/l.

Ebenso wurde bei 4/327 Tieren (1,2 %) eine Aktivität der AP über dem Referenzbereich festgestellt. Die gemessene Serumaktivität der AP dieser vier Katzen betrug 100, 113, 128 und 212 IU/l.

Die Serumkonzentration des Gesamtbilirubingehaltes wurde bei 319 Tieren gemessen. Lediglich 5/319 Tiere hatten einen Gesamtbilirubingehalt über dem Referenzwert. Der Gesamtbilirubingehalt dieser 5 Tiere betrug 5,3 $\mu\text{mol/l}$, 5,6 $\mu\text{mol/l}$, 6,4 $\mu\text{mol/l}$, 10,6 $\mu\text{mol/l}$ und 10,8 $\mu\text{mol/l}$.

Die Serumgallensäurenkonzentration wurde von 252 Tieren gemessen. Konzentrationen über dem Referenzbereich traten bei 41/252 Tieren (16,3 %) auf. Diese 41 Tiere hatten Werte von 20,2 $\mu\text{mol/l}$ bis 163,4 $\mu\text{mol/l}$. Der Medianwert der Serumgallensäurenkonzentration über dem Referenzbereich betrug 26,0 $\mu\text{mol/l}$. Es ist nicht dokumentiert, ob die Tiere nüchtern waren.

Mit Ausnahme des Gesamtbilirubingehaltes konnte für alle durchgeführten Leberparameter ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Signifikanzwerte sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Signifikanzwerte des Mann-Whitney-U-Test der Leberparameter

Leberparameter	Signifikanzwert (p-Wert)
AST	0,001
AP	0,003
SGS	0,018

AST Aspartat-Amintransferase AP Alkalische Phosphatase SGS Serumgallensäuren

In den Tabellen 7 und 8 sind die Lagekenngrößen der Leberparameter mit signifikanter Abweichung von der Kontrollpopulation aufgeführt. Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die Boxplots dieser Werte.

Tabelle 7: Lagekenngrößen der Serumaktivität der AST

alle Angaben in IU/l

AST Aspartat-Aminotransferase

FSA Fibrosarkomgruppe

SD Standardabweichung

Laborparameter	Gruppe	Mittelwert	Medianwert	SD	Minimum	Maximum
AST	FSA	18	14	12	6	135
	Kontrolle	27	27	5	20	41

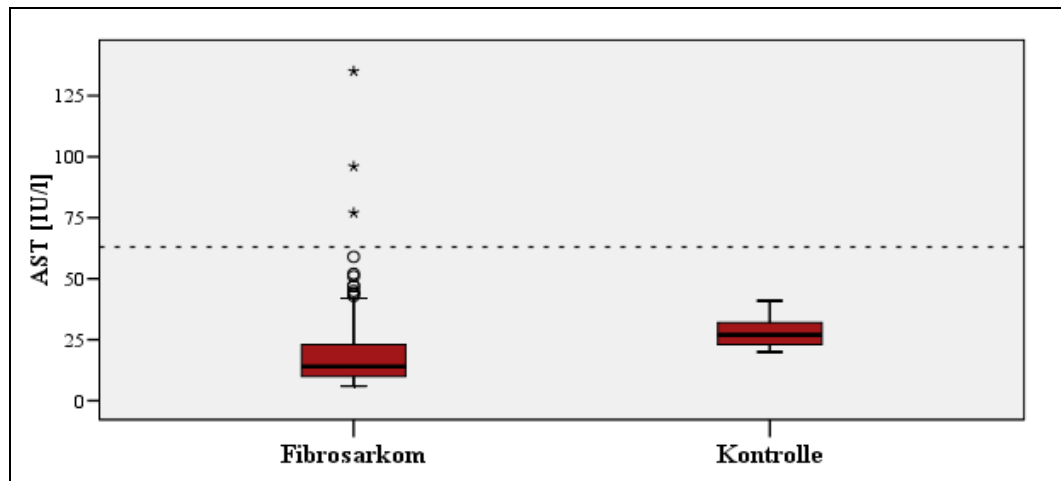


Abbildung 16: Boxplots der Serumaktivität der AST

AST Aspartat-Aminotransferase

O Ausreißer

* Extremwerte

- - - Referenzwert

Tabelle 8: Lagekenngrößen der Serumaktivität der AP

alle Angaben in IU/l

AP Alkalische Phosphatase

FSA

Fibrosarkomgruppe

SD Standardabweichung

Laborparameter	Gruppe	Mittelwert	Medianwert	SD	Minimum	Maximum
AP	FSA	37	34	19	9	212
	Kontrolle	29	28	10	12	52

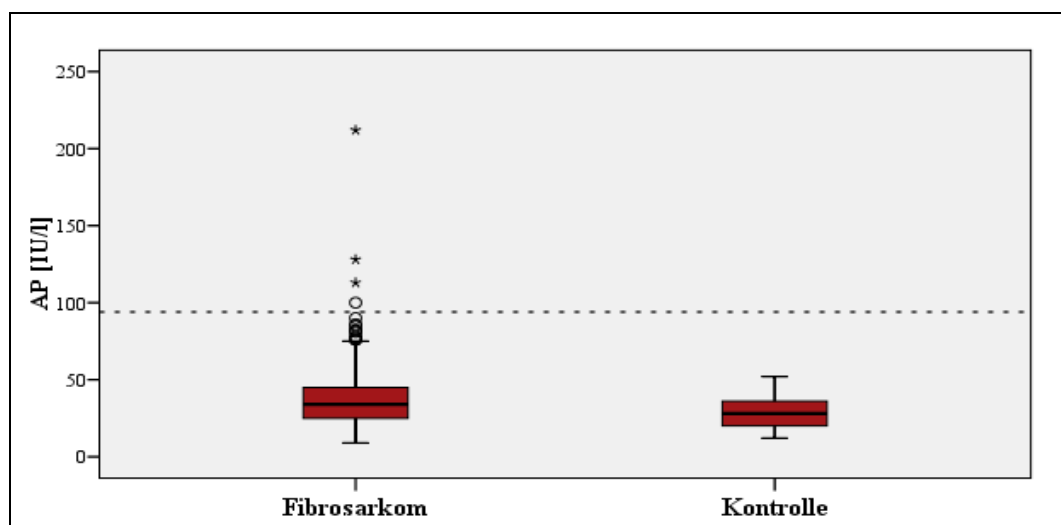


Abbildung 17: Boxplots der Serumaktivität der AP

AP Alkalische Phosphatase

O Ausreißer

* Extremwerte

- - - Referenzwert

3.5.4. Serum-Gesamteiweiß, Albumin und Kohlenhydrate

Eine Analyse des Serum-Gesamteiweißes lag für 332 Tiere vor. Lediglich eine Katze (0,3 %) hatte eine Konzentration unter dem Referenzbereich und nur 3/332 Tiere (0,9 %) hatten Konzentrationen über dem Referenzbereich.

Von 328 Tieren wurde die Serumalbuminkonzentration bestimmt. 6/328 Tiere (1,8 %) hatten Konzentrationen unter dem Referenzbereich und 2 /328 Tiere (0,6 %) hatten Konzentrationen über dem Referenzbereich.

Zur Analyse des Kohlenhydratstoffwechsels wurde die Serumkonzentration der Glucose sowie des Fruktosamins im Falle einer Hyperglykämie bestimmt. Die Glucosekonzentration des Serums wurde bei 331 Tieren bestimmt. Dabei wiesen 155/331 Tiere (46,8 %) Konzentrationen über dem Referenzbereich auf. Es wurde jedoch lediglich bei zwei von 328 untersuchten Tieren auch eine Erhöhung der Fruktosaminkonzentration über den Referenzbereich gemessen (0,6 %). Bei keinem der Tiere wurde eine zu niedrige Glucosekonzentration gemessen.

Der Vergleich der Fibrosarkomgruppe mit der Kontrollgruppe ergab für die Serumkonzentration des Gesamteiweißes und der Glukose signifikante Unterschiede. Die p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests dieser Laborparameter sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 9 Signifikanzwerte des Mann-Whitney-U-Test des Fett-, Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsels

Stoffwechselformparameter	Signifikanzwert (p-Wert)
Gesamteiweiß	0,001
Glucose	0,001

Die Lagekenngrößen dieser Werte sind in den Tabellen 10 und 11 dargestellt. Die Abbildungen 18 und 19 zeigen die entsprechenden Boxplots.

Tabelle 10: Lagekenngrößen der Serum-Gesamteiweißkonzentration

alle Angaben in g/l						
		FSA		Fibrosarkomgruppe		SD Standardabweichung
Laborparameter	Gruppe	Mittelwert	Medianwert	SD	Minimum	Maximum
Gesamteiweiß	FSA	77,6	77,3	5,8	58,6	96,4
	Kontrolle	81,9	82,0	6,3	66,3	96,4

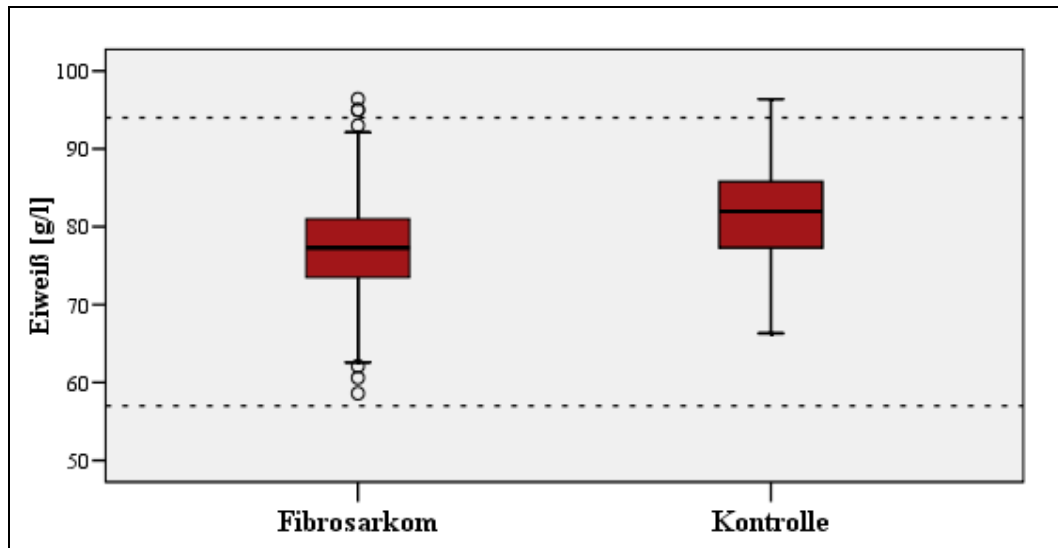


Abbildung 18: Boxplots der Serum-Gesamteiweißkonzentration

O Ausreißer
 Fibrosarkom n=332
 - - - Referenzwerte
 Kontrolle n=49

Tabelle 11 Lagekenngrößen der Serum-Glucosekonzentration

alle Angaben in mmol/l

Laborparameter	Gruppe	FSA		Fibrosarkomgruppe		SD	Standardabweichung	
		Mittelwert	Medianwert	SD	Minimum	Maximum		
Glukose	FSA	7,4	6,8	2,4	4,2	24,6		
	Kontrolle	5,7	4,7	2,8	2,3	16,2		

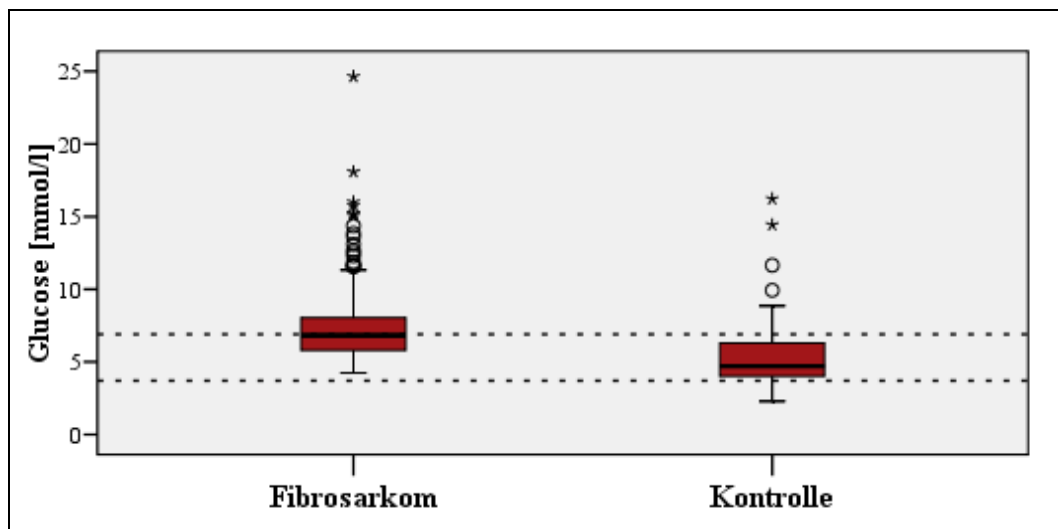


Abbildung 19: Boxplots der Serum-Glucosekonzentration

O Ausreißer
 * Extremwerte
 Fibrosarkom n=331
 Kontrolle n=49
 - - - Referenzwerte

3.5.5. Nierenwerte

Zur Untersuchung der Nierenfunktion der Katzen wurden die Serumharnstoff- und Serumkreatininkonzentration bestimmt. Die Serumharnstoffkonzentration wurde von 331 Tieren untersucht. Dabei hatte 1/331 Katze (0,3 %) eine Harnstoffkonzentration unter dem Referenzbereich, 85/331 Katzen (25,7 %) hatten eine Harnstoffkonzentration über dem Referenzbereich. Von 331 Tieren,

deren Kreatininkonzentration gemessen wurde, hatten 29/331 Tiere (8,8 %) Konzentrationen über dem Referenzbereich.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Fibrosarkom- und der Kontrollgruppe konnte mit einem p-Wert von $< 0,006$ bei der Kreatininkonzentration ermittelt werden.

Tabelle 12 zeigt die Lagekenngrößen der Serum-Kreatininkonzentration, in Abbildung 20 sind die Boxplots dargestellt.

Tabelle 12: Lagekenngrößen der Serum-Kreatininkonzentration

alle Angaben in $\mu\text{mol/l}$		FSA Fibrosarkomgruppe		SD Standardabweichung		
Laborparameter	Gruppe	Mittelwert	Medianwert	SD	Minimum	Maximum
Kreatinin	FSA	131	127	54	1	257
	Kontrolle	123	117	42	79	354

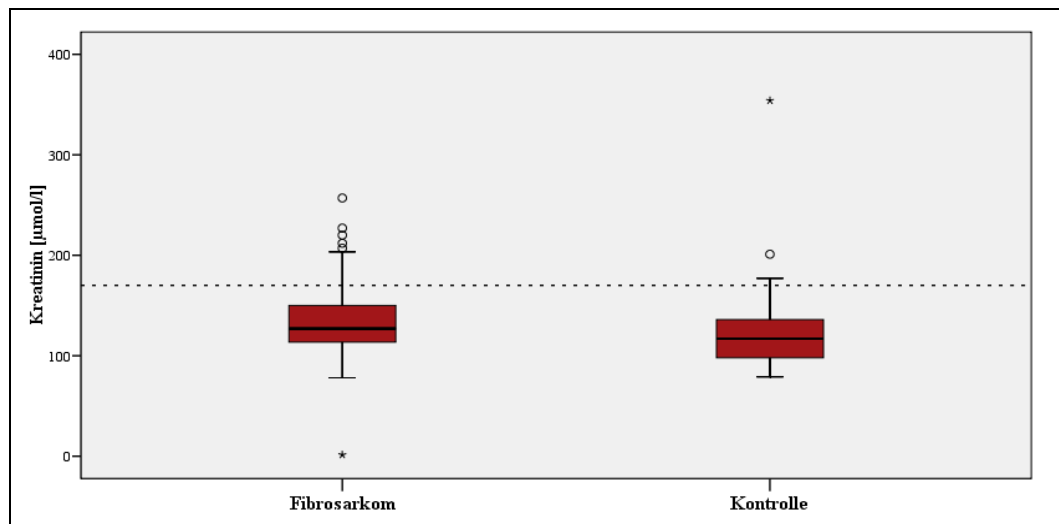


Abbildung 20: Boxplots der Serum-Kreatininkonzentration

O Ausreißer

* Extremwerte

- - - Referenzwerte

Fibrosarkom n=331

Kontrolle n=49

3.5.6. Elektrolyte

Die Betrachtung der Serumkonzentrationen von Phosphat, Chlorid, Natrium, Kalium und Kalzium war ebenfalls Gegenstand der Labordatenanalyse.

Phosphatkonzentrationen des Serums wurden von insgesamt 328 Tieren bestimmt. Bei 25/328 Tiere (7,6 %) konnten Konzentrationen unter dem Referenzbereich festgestellt werden. Bei diesen 25 Tieren wurden Konzentrationen zwischen 0,6 mmol/l und 0,94 mmol/l gemessen. Lediglich 2/328 Tiere (0,6 %) hatten Konzentrationen über dem Referenzbereich. Diese beiden Tiere hatten Konzentrationen von 2,54 mmol/l und 3,18 mmol/l.

Die Chloridkonzentrationen des Serums wurden bei 321 Studientieren ermittelt. Bei 16/321 Tiere (5 %) wurden Konzentrationen über dem Referenzbereich gemessen, diese lagen zwischen 125 mmol/l und 131 mmol/l.

Von 325 Tieren wurden die Natriumkonzentrationen des Serums bestimmt. Bei 28/325 Tieren (8,6 %) wurden Konzentrationen unter dem Referenzbereich gemessen, wobei die Ergebnisse in der Spanne von 132 mmol/l bis 145 mmol/l lagen.

Die Serumkonzentration des Kaliums wurde von 323 Tieren bestimmt. 6/323 Tiere (1,9 %) hatten Konzentrationen unter dem Referenzbereich. Diese Konzentrationen lagen zwischen 2,59 mmol/l und 3,48 mmol/l. 9/323 Tiere (2,8 %) hatten Konzentrationen über dem Referenzbereich. Diese Konzentrationen lagen zwischen 5,70 mmol/l und 7,70 mmol/l.

Bei 324 Tieren wurde die Kalziumkonzentration des Serums analysiert. Dabei zeigten 8/324 Tiere (2,5 %) Konzentrationen unter dem Referenzbereich. Die Konzentrationen unter dem Referenzbereich lagen zwischen 2,04 mmol/l und 2,28 mmol/l. 1/324 Tier (0,3 %) hatte eine Kalziumkonzentration über dem Referenzbereich. Diese Konzentration lag bei 3,40 mmol/l.

Im Vergleich der Elektrolytkonzentrationen der Fibrosarkomgruppe mit der Kontrollgruppe konnten für Phosphat, Natrium und Kalium statistisch signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die p-Werte dieser Parameter sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Signifikanzwerte des Mann-Whitney-U-Test der Elektrolyte

Elektrolyte	Signifikanzwert (p-Wert)
Phosphat	0,001
Natrium	0,003
Kalium	0,004

In Tabelle 14 – 16 sind die Lagekenngrößen der Serum-Phosphat-, Serum-Natrium- und Serum-Kaliumkonzentrationen aufgeführt. Die Abbildungen 21 - 23 zeigen die entsprechenden Boxplots.

Tabelle 14: Lagekenngrößen der Serum-Phosphatkonzentration

alle Angaben in mmol/l

Laborparameter	Gruppe	FSA Fibrosarkomgruppe		SD Standardabweichung		
		Mittelwert	Medianwert	SD	Minimum	Maximum
Phosphat	FSA	1,34	1,32	0,30	0,60	3,18
	Kontrolle	1,68	1,66	0,39	1,69	2,62

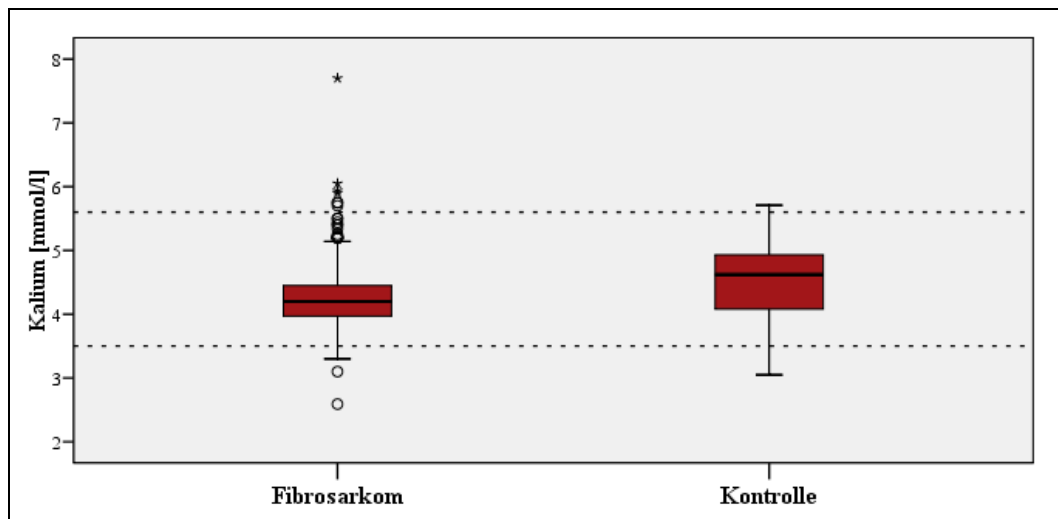


Abbildung 23: Boxplots der Serum-Kaliumkonzentrationen

O Ausreißer

* Extremwerte

- - - Referenzwerte

Fibrosarkom n=323

Kontrolle n=26

Die Medianwerte und Mittelwerte der Laborparameter ohne signifikante Abweichung sind in Anhang 8.5. aufgeführt.

3.6. Impfanamnese

Es lagen die Kopien der Impfpässe von 77 Katzen vor. Die dort eingetragenen Impfungen wurden ausgewertet. Tabelle 17 listet die Impfstoffe auf, die bei den 77 Katzen verwendet wurden.

Tabelle 17: *Verwendete Impfstoffe*

Name des Impfstoffes	Hersteller
Rhabdomun T [®]	essex tierarznei (München)
Enduracell T [®]	Pfizer GmbH –Tiergesundheit- (Karlsruhe)
Felocell T [®]	Pfizer GmbH –Tiergesundheit- (Karlsruhe)
Rabisin [®]	Merial GmbH (Halbergmoos)/Rhone Merieux GmbH
Nobivac T [®]	Intervet Deutschland GmbH (Unterschleißheim)
Virbagen-Felis T [®]	Virbac Tierarznei (Bad Oldesloe)
Felidovac T	Hoechst Roussel Vet Vertriebs GmbH (Unterschleißheim)
Felocell CVR-T Tollwut [®]	Pfizer GmbH –Tiergesundheit- (Karlsruhe)
Eurifel PT [®] /Feliniffa PT [®]	Merial GmbH (Halbergmoos)/Rhone Merieux GmbH
Virbagen-Felis RCP [®]	Virbac Tierarznei (Bad Oldesloe)
Eurifel P [®] /Feliniffa P [®]	Merial GmbH (Halbergmoos)/Rhone Merieux GmbH
Eurifel RC [®] /Feliniffa HC [®]	Merial GmbH (Halbergmoos)/Rhone Merieux GmbH
Pure Vax RCP [®]	Merial GmbH (Halbergmoos)
Felocell CVR-T (HCP) [®]	Pfizer GmbH –Tiergesundheit- (Karlsruhe)
Fiovax PHC [®]	essex tierarznei (München)
Nobivac RCP [®]	Intervet Deutschland GmbH (Unterschleißheim)
Felidovac PRC [®]	Hoechst Roussel Vet Vertriebs GmbH (Unterschleißheim)
Madivak PRC [®]	Hoechst Roussel Vet Vertriebs GmbH (Unterschleißheim)
leukogen [®]	Virbac Tierarznei (Bad Oldesloe)
Leukocell*2 [®]	Pfizer GmbH –Tiergesundheit- (Karlsruhe)
Felidovac L [®]	Hoechst Roussel Vet Vertriebs GmbH (Unterschleißheim)
Leucat [®]	Merial GmbH (Halbergmoos)/Rhone Merieux GmbH
Pure Vax FeLV [®]	Merial GmbH (Halbergmoos)

Insgesamt wurden 888 einzelne Vakzinationen analysiert. 20 Katzen wurden im Jahr der Fibrosarkomerkrankung geimpft. Darunter waren 20 Impfungen gegen Katzenseuche/Katzenschnupfen, 18 Impfungen gegen Tollwut und 8 Impfungen gegen Leukose. Ein Jahr vor Entstehung des Fibrosarkoms wurden 39 Tiere geimpft. Davon wurden 39 Tiere gegen Katzenseuche/Katzenschnupfen geimpft. Zusätzlich erhielten 34 eine Impfung gegen Tollwut, lediglich 15 Tiere erhielten

zusätzlich eine Impfung gegen Leukose. Im Folgenden wurden die einzelnen Impfungen genauer analysiert.

3.6.1. Analyse der Katzenseuche-/Katzenschnupfenimpfungen

Unter den 77 Katzen, deren Impfpässe vorlagen, waren insgesamt 13, die ausschließlich gegen Katzenseuche und Katzenschnupfen geimpft wurden (17%). Von diesen dreizehn Tieren lag der Tumor bei vier Katzen zwischen den Schulterblättern, bei drei Katzen kaudal der Schulterblätter, bei zwei Katzen an der rechten Thoraxwand, bei weiteren zwei Katzen an der linken Thoraxwand, bei einer Katze jedoch an der ventralen Bauchwand und bei einer Katze auf Höhe des rechten Buggelenkes. Somit ist davon auszugehen, dass elf dieser nur gegen Katzenseuche und Katzenschnupfen geimpften Katzen ein injektionsassoziiertes Fibrosarkom hatten. Bei den Katzen mit Tumorlokalisation an der ventralen Bauchwand und auf Höhe des Buggelenkes dürfte es sich eher um Fibrosarkome anderer Genese handeln. Somit hatten 11/77 Katzen (14,3 %) ein injektionsassoziiertes Fibrosarkom und wurden ausschließlich gegen Katzenseuche/Katzenschnupfen geimpft. Unter den 13 Katzen, die ausschließlich gegen Katzenseuche/Katzenschnupfen geimpft wurden, waren drei, die im Verlauf der letzten 10 Jahre vor Entstehung des Tumors nur einmal gegen Katzenseuche/Katzenschnupfen geimpft wurden. Eine dieser Katzen war das Tier mit der Tumorlokalisation an der ventralen Bauchwand. Bei dieser und einer weiteren Katze wurde mit Eurifel PRC[®]/Feliniffa PHC[®] (Merial/Rhone Merieux GmbH) geimpft. Die zweite Katze hatte den Tumor an der linken Thoraxwand lokalisiert. Die dritte Katze, die ausschließlich einmal geimpft wurde, erhielt eine Impfung mit Virbagen-Felis RCP[®] (virbac). Das FSA lag bei ihr kaudal der Schulterblätter.

Eine der 13 Katzen wurde insgesamt nur zweimal, und zwar im Jahr vier und fünf vor Entstehung des Tumors, mit Eurifel PRC[®]/Feliniffa PHC[®] (Merial/Rhone Merieux GmbH) geimpft. Die anderen der 13, ausschließlich gegen Katzenseuche/Katzenschnupfen geimpften Katzen wurden dreimal bis zu zehnmal im Verlauf der zurückliegenden zehn Jahre geimpft. Dabei wurde der Impfstoff Eurifel PRC[®]/Feliniffa PHC[®] (Merial/Rhone Merieux GmbH) mit 40 Anwendungen am häufigsten eingesetzt. Insgesamt fünfzehnmal wurde der Impfstoff Felocell CVR-T (HCP)[®] (Pfizer) verwendet. Sechsmal kam der Impfstoff Felidovac PRC[®] (Hoechst Roussel Vet) zum Einsatz. Einmal wurde

Nobivac RCP[®] (Intervet) verwendet sowie einmal Virbagen-Felis RCP[®] (virbac). In Abbildung 24 ist ein Balkendiagramm dargestellt, das anzeigt, wie häufig die verschiedenen Impfstoffmarken bei ausschließlich gegen Katzenschnupfen/Katzenseuche geimpften Katzen verwendet wurden.

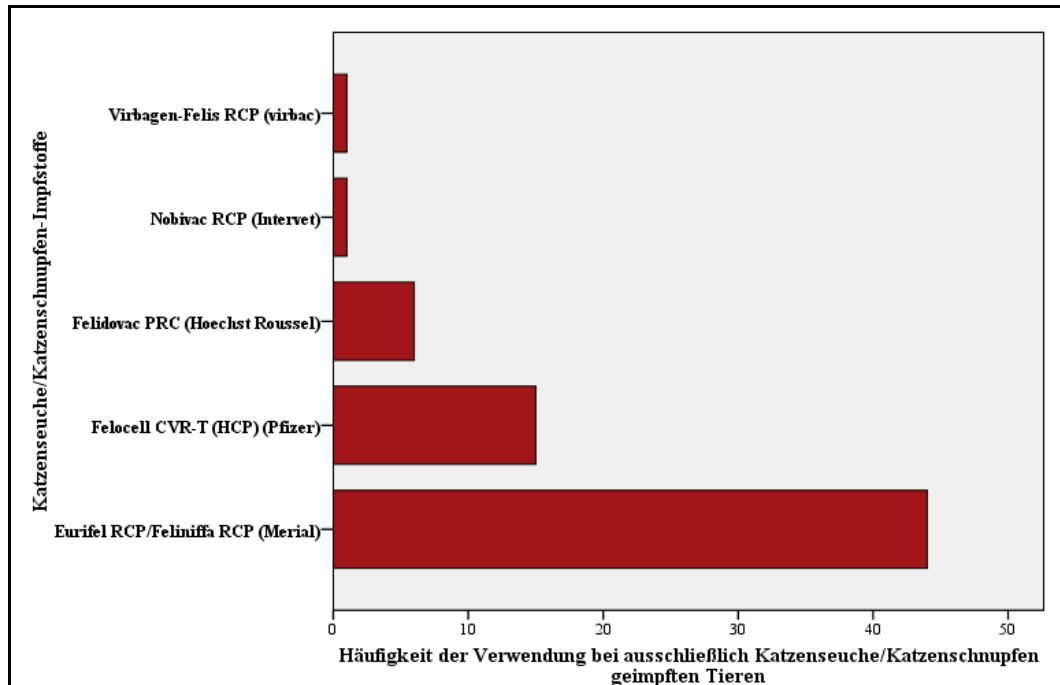


Abbildung 24: Häufigkeiten der verwendeten Impfstoffe bei ausschließlich gegen Katzenschnupfen/Katzenseuche geimpften Katzen (n=67)

Die anderen 64 Katzen wurden zusätzlich gegen Tollwut und/oder Leukose geimpft. Von allen 77 Katzen, deren Impfungen analysiert wurden, sind lediglich vier Tiere nur einmal im Verlauf der zurückliegenden zehn Jahre vor Entstehung des FISS gegen Katzenschnupfen/Katzenseuche geimpft worden. In Tabelle 18 ist aufgeführt, wie viele Katzen wie häufig gegen Katzenschnupfen/Katzenseuche geimpft wurden.

Tabelle 18: Zeigt wie viele Katzen in den zurückliegenden 10 Jahren wie häufig gegen Katzenschnupfen/Katzenseuche geimpft wurden

Häufigkeiten der Katzenschnupfen/Katzenseuche Impfungen in den zurückliegenden 10 Jahren	Anzahl Katzen
1 Katzenschnupfen/Katzenseucheimpfung	4
2 Katzenschnupfen/Katzenseucheimpfungen	9
3 Katzenschnupfen/Katzenseucheimpfungen	8
4 Katzenschnupfen/Katzenseucheimpfungen	12
5 Katzenschnupfen/Katzenseucheimpfungen	6
6 Katzenschnupfen/Katzenseucheimpfungen	6
7 Katzenschnupfen/Katzenseucheimpfungen	11
8 Katzenschnupfen/Katzenseucheimpfungen	12
9 Katzenschnupfen/Katzenseucheimpfungen	5
10 Katzenschnupfen/Katzenseucheimpfungen	4

Insgesamt wurden 399 Impfungen gegen Katzenschnupfen/Katzenseuche ausgewertet. Bei 174 Impfungen wurde der Impfstoff Eurifel PRC[®]/Feliniffa PRC[®] (Merial/Rhone Merieux GmbH) verwendet, was einem prozentualen Anteil von 43,6 % und damit der Spitzenposition der analysierten Impfstoffe gegen Katzenschnupfen/Katzenseuche entspricht. 90-mal wurde zur Impfung Virbagen-Felis RCP[®] (Virbac) verwendet (22,6 %). Der dritthäufigste Impfstoff mit 78 Verwendungen war Felocell-CVR-T[®] (HCP) (Pfizer) (19,5 %). Es folgen mit 25 Anwendungen der Impfstoff Nobivac RCP[®] (Intervet) (6,3 %), 21 Anwendungen mit Felidovac[®] (Hoechst Roussel) (5,3 %), siebenmal Fiovac PHC[®] (Essex Tierarznei) (1,8 %). Mit lediglich vier Anwendungen wurde der Impfstoff PureVax RCP[®] der Firma Merial am seltensten eingesetzt (1,0 %). Abbildung 25 zeigt diese Häufigkeiten.

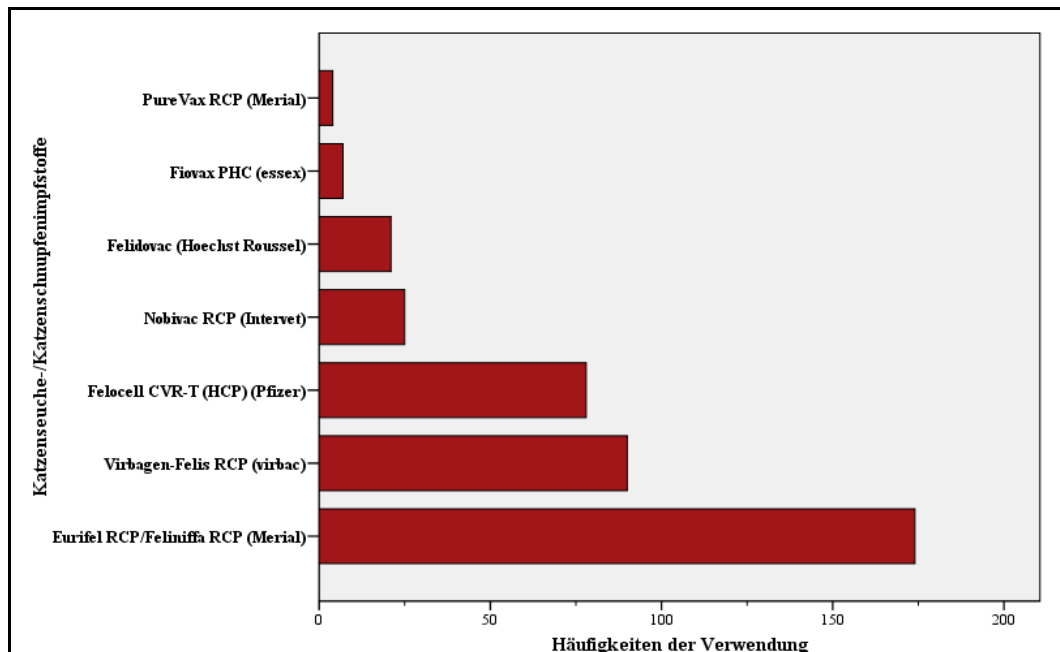


Abbildung 25: Angewandte Katzenschnupfen-/Katzenseucheimpfstoffe und die Häufigkeiten ihrer Verwendung bei allen Katzen der Studie mit FISS (n=399)

3.6.2. Analyse der Tollwutimpfungen

63 der 77 Katzen, deren Impfungen analysiert wurden, erhielten Tollwutimpfungen (81,8 %). Acht dieser 63 Katzen wurden im Laufe der zurückliegenden zehn Jahre vor Entstehung des Fibrosarkoms lediglich einmal gegen Tollwut geimpft. In Tabelle 19 ist aufgeführt, wie viele Katzen wie oft gegen Tollwut in den zehn Jahren vor Entstehung des Fibrosarkoms geimpft wurden.

Tabelle 19: Tollwut-Impfungsfrequenz der Katze mit FISS in den 10 Jahren vor Studieneintritt

Häufigkeiten der Tollwutimpfung in den zurückliegenden 10 Jahren	Anzahl Katzen
keine Tollwutimpfung	14
1 Tollwutimpfung	8
2 Tollwutimpfungen	8
3 Tollwutimpfungen	5
4 Tollwutimpfungen	6
5 Tollwutimpfungen	8
6 Tollwutimpfungen	7
7 Tollwutimpfungen	6
8 Tollwutimpfungen	9
9 Tollwutimpfungen	4
10 Tollwutimpfungen	2

Insgesamt wurden 318 Impfungen gegen Tollwut ausgewertet. Dabei wurde der Impfstoff Virbagen-Felis T[®] (virbac) mit 86-mal am häufigsten verwendet (27 % der Tollwutimpfungen). Der zweithäufigste Impfstoff war mit 68-mal Eurifel PT/Feliniffa PT[®] der Firma Merial/Rhone Merieux GmbH (21,4 %). Der Impfstoff Rabisin[®] der Firma Merial wurde mit 40-mal am dritthäufigsten verwendet (12,6 %). 32-mal wurde Felocell T[®] der Firma Pfizer verwendet (10,1 %), 28-mal Nobivac T[®] der Firma Intervet (8,8 %), 25-mal Felocell CVR-T (T)[®] der Firma Pfizer (7,9 %), 18-mal Felidovac T[®] der Firma Hoechst (5,7 %), elfmal Enduracell T[®] der Firma Pfizer (3,5 %). Mit nur zehn Impfungen wurde Rhabdomun T[®] der Firma Essex am seltensten verwendet (3,1 %). Abbildung 26 zeigt diese Häufigkeiten.

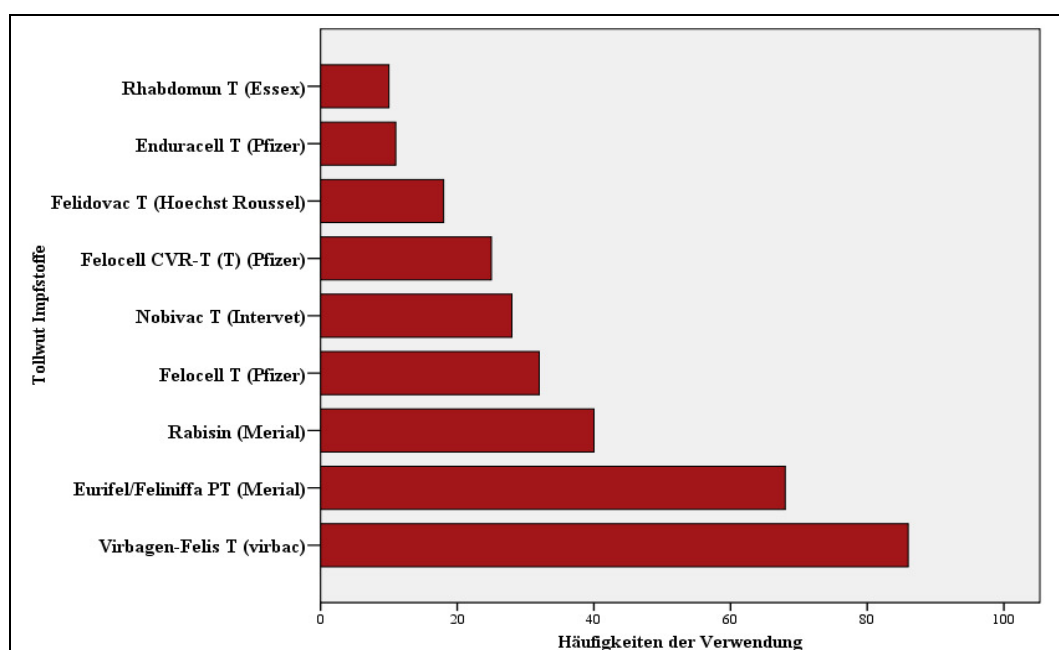


Abbildung 26: Angewandte Tollwutimpfstoffe und die Häufigkeiten ihrer Verwendung (n=318)

3.6.3. Analyse der Leukoseimpfungen

Von allen 77 Katzen, deren Impfpässe analysiert wurden, wurden 39 Tiere gegen Leukose geimpft (50,6 %). Darunter befanden sich sechs Katzen, die lediglich einmal gegen Leukose geimpft wurden. Nur eine dieser sechs Katzen erhielt nie eine Tollwutimpfung. Diese Katze wurde zehn Jahre vor Entstehung des FSA mit dem Impfstoff leukogen[®] (Virbac) geimpft. Zusätzlich wurde sie zehnmal gegen Katzenseuche/Katzenschnupfen geimpft. Ihr Tumor lag kaudal der Schulterblätter den Dornfortsätzen der Brustwirbel auf. In Tabelle 20 ist aufgeführt, wie viele Katzen in den zurückliegenden zehn Jahren vor Entstehung des FSA gegen Leukose geimpft wurden.

Tabelle 20: Tollwut-Impfungsfrequenz der Katze mit FISS in den 10 Jahren vor Studieneintritt

Häufigkeiten der Leukoseimpfungen in den zurückliegenden 10 Jahren	Anzahl Katzen
keine Leukoseimpfung	38
1 Leukoseimpfung	7
2 Leukoseimpfungen	3
3 Leukoseimpfungen	7
4 Leukoseimpfungen	3
5 Leukoseimpfungen	6
6 Leukoseimpfungen	4
7 Leukoseimpfungen	4
8 Leukoseimpfungen	2
9 Leukoseimpfungen	2
10 Leukoseimpfungen	1

Insgesamt wurden 172 Impfungen gegen Leukose ausgewertet. Mit 58-mal wurde der Impfstoff leucogen[®] (Virbac) am häufigsten verwendet (33,7 % aller Leukoseimpfungen). Insgesamt 57-mal wurde leukocell*2[®] (Pfizer) verwendet (33,1 %), 48-mal Leukat[®] (Merial) (27,9 %), siebenmal Felidovac L[®] (Hoechst Roussel) (4,1 %). Lediglich zweimal wurde der Impfstoff PureVax FeLV[®] der Firma (Merial) verwendet (1,2 %). Abbildung 27 zeigt die Häufigkeiten der verwendeten Leukoseimpfstoffe.

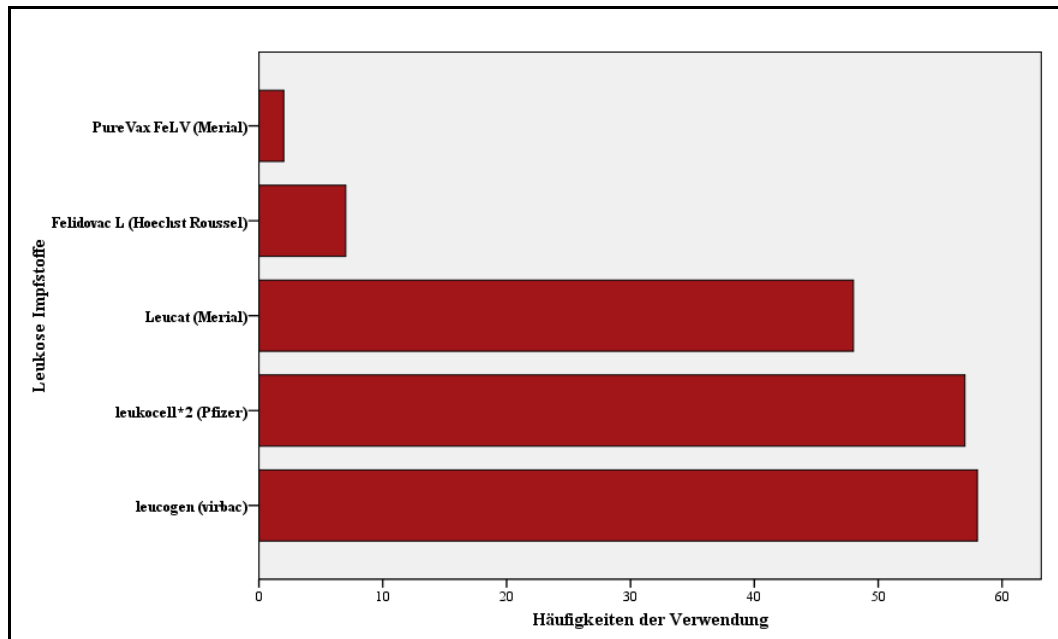


Abbildung 27: Angewandte Leukoseimpfstoffe und die Häufigkeiten ihrer Verwendung (n=172)

3.6.4. Anteile der verschiedenen Firmen an den Impfungen

Wurden die unterschiedlichen Impfstoffe nach ihrer Zugehörigkeit den Firmen zugeordnet machten Impfstoffe der Firma Merial/Rhone Merieux GmbH insgesamt den größten Anteil an verwendeten Impfstoffen aus. 336-mal wurde ein Impfstoff der Firma Merial/Rhone Merieux GmbH verwendet, was 37,8 % aller Impfungen ausmacht. Am zweithäufigsten, 234-mal (26,3 %) wurden Impfstoffe der Firma virbac verwendet. Insgesamt 203-mal wurden Impfstoffe der Firma Pfizer angewendet (22,8 %). Impfstoffe der Firma Intervet wurden 53-mal verwendet (6,0 %). 46-mal wurde ein Impfstoff der Firma Hoechst Roussel verwendet (5,2 %). Lediglich 16-mal wurde ein Impfstoff der Firma Essex verabreicht (1,9 %). Die Anteile der verschiedenen Hersteller an den verwendeten Impfstoffen sind in Abbildung 28 dargestellt.

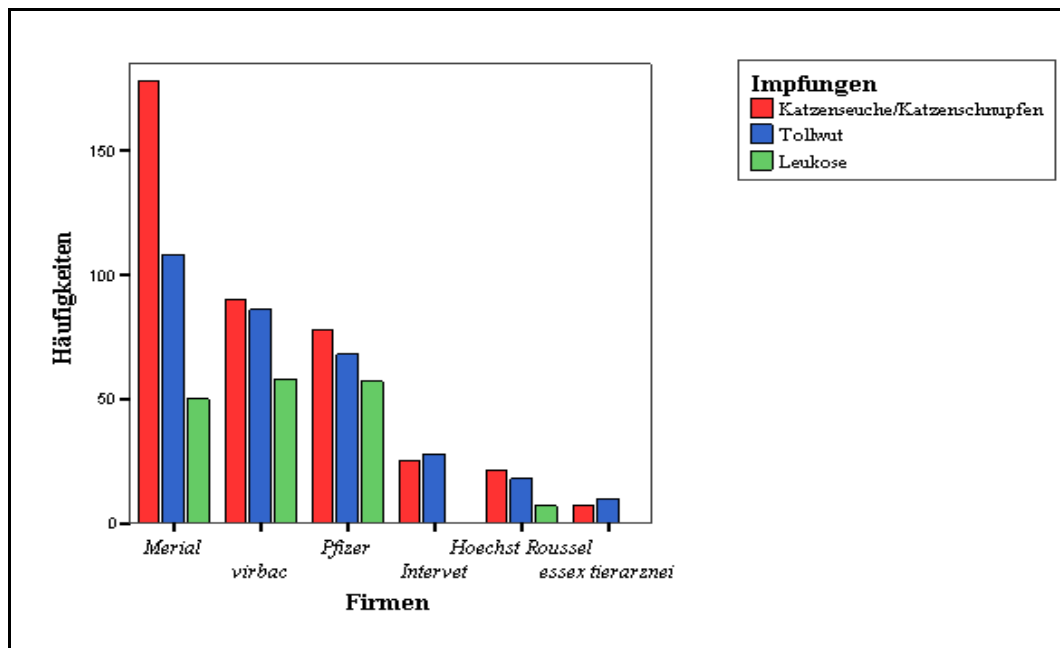


Abbildung 28: Anteile der verschiedenen Firmen an den verwendeten Impfstoffen

V Diskussion

4.1. Therapeutische Herausforderung und Tumormodell

Trotz intensiver Forschung auf dem Gebiet des FISS stellt dieser Tumor immer noch eine Herausforderung für die Forschung und die behandelnden Tierärzte dar. Gleichzeitig ist dieser Tumor eine Krankheit, die zu großer Frustration sowohl auf Seiten des Tierarztes als auch auf Seiten der Besitzer führen kann. Auch mit multiplen Therapiemethoden ist die Rezidivrate weiter hoch (BOSTOCK und DYE, 1979, MCENTEE und PAGE, 2001). Der vermutete Zusammenhang mit Vakzinationen und anderen Injektionen macht diesen Tumor zu einem Interessenschwerpunkt in der Tiermedizin, da Tierbesitzer im Falle von iatrogen verursachten Krankheiten sehr sensibilisiert sind. Das FISS ist immer wieder Gegenstand des Behandlungsfeldes der praktischen Tierärzte. So entstanden die verschiedenen Therapiestudien an der Medizinischen Kleintierklinik. Sie haben das Ziel, eine effektive adjuvante Behandlung zur Verminderung der Rezidivrate zu entwickeln.

Gleichzeitig ist das Fibrosarkom ein gutes Vergleichsmodell für Tumoren in der Humanmedizin. Injektionsassoziierte Fibrosarkome der Katze werden mit dem humanen Soft Tissue Sarcoma verglichen. Das FISS tritt im Gegensatz zu induzierten Tumoren bei Mäusen spontan auf. Es wird davon ausgegangen, dass das FISS somit ein besseres Vergleichsmodell für Therapiestudien darstellt. Das biologische Verhalten humaner Soft Tissue Sarcomas ist hinsichtlich Invasivität, Rezidivierung und Metastasierung dem FISS ähnlich (VAIL und MACEWEN, 2000). Es stellen sich vergleichbare Behandlungserfolge auf die verschiedenen Therapiemöglichkeiten wie Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie ein (MCNIEL, 2001, VAIL und MACEWEN, 2000). Darüber hinaus lässt sich anhand der Ätiologie (chronische lokale Inflammation) die Karzinogenese gut nachvollziehen (MCNIEL, 2001).

4.2. Studienaufbau und daraus resultierende Studienpopulation

Die Einschlusskriterien in die Studie wurden von allen Untersuchern beibehalten. So wurden die Tiere über Jahre nach gleichen Maßstäben selektiert.

In erster Linie wurde Wert darauf gelegt, dass bei den Tieren der Verdacht bestand, dass es sich um ein injektionsassoziiertes Fibrosarkom handelt. In

Deutschland hat sich inzwischen die Lehrmeinung durchgesetzt, dass die Tiere an der seitlichen Rumpfwand geimpft werden sollen. Lange Zeit und möglicherweise auch noch heute war die Injektion in die Interskapulärregion die bevorzugte Impfstelle. Laut Literatur befinden sich nichtinjektionsassoziierte Fibrosarkome in erster Linie an einer Gliedmaße, am Kopf oder am Auge (DODDY *et al.*, 1996) (letztendlich aber, davon ist auszugehen, auch am Rumpf). Deshalb wurde als Einschlusskriterium für FISS die Lokalisation am Rumpf festgelegt (Interskapulärregion, seitliche Thoraxwand, Bauchwand) (DODDY *et al.*, 1996, HENDRICK und BROOKS, 1994). Eine Vakzination an der plantaren Hintergliedmaße, wie sie inzwischen in den USA empfohlen wird, hat sich in Deutschland bisher glücklicherweise nicht durchgesetzt (VAFSTF, 1999). So wurde der Studie bisher noch kein Tier vorgestellt, das eine für ein Fibrosarkom verdächtige Umfangsvermehrung im Bereich der plantaren Hintergliedmaße lokalisiert hatte.

Da die Tiere im Rahmen der durchgeführten Studien mit einer Immuntherapie behandelt werden sollten, konnten keine Tiere aufgenommen werden, die zuvor Immunsuppressiva erhalten hatten. Um den Therapieerfolg dieser Immuntherapie im Vergleich zur Standardtherapie „Chirurgie“ ermessen zu können, wurden auch Tiere ausgeschlossen, die zuvor einer Bestrahlung unterzogen worden waren, weil die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf die zelluläre Immunität in der Tumorregion gehabt haben könnte. Da in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass eine radikale Chirurgie zu einer deutlich längeren Rezidivfreiheit führte (HERSHEY *et al.*, 2000, KUNTZ C, 2000), entschied man sich, dass Katzen die mittels Amputation einer Gliedmaße (z. B. bei Lokalisation auf den Schulterblättern), nicht zum Vergleich einer adjuvanten Therapieform herangezogen werden könnten. Sie wurden daher aus der Studie ausgeschlossen.

In all den durchgeführten Studien wurden bei den Tieren über den Zeitraum von einem Jahr mehrere Kontrolluntersuchungen durchgeführt, um Rezidive und Metastasen frühzeitig feststellen zu können. Darum wurden alle Katzen von der Studie ausgeschlossen, die eine systemische Erkrankung aufwiesen, welche die Lebenserwartung auf einen Zeitraum von weniger als einem Jahr eingeschränkt hätten.

Die hier vorgestellte Studienpopulation ist als repräsentativ anzusehen, da sie mit den Studienpopulationen der Literatur sowohl hinsichtlich der Lokalisation als

auch des Alters und der Geschlechtsverteilung weitestgehend übereinstimmt (DODDY *et al.*, 1996, HENDRICK *et al.*, 1994). Die einzelnen Punkte werden im Folgenden genauer beschrieben.

4.3. Klinische Daten der Studienpopulation

Die klinischen Daten aller in die Studie aufgenommenen Katzen wurden analysiert. Sie wurden mit den Angaben der gängigen Literatur verglichen.

4.3.1. Alter

Das mediane Alter der Studienpopulation für Primärtumoren lag mit zehn Jahren am oberen Bereich derer, die in der Literatur genannt sind. Dabei reichen die Angaben des medianen Alters von acht bis zehn Jahren (BANERJI *et al.*, 2007, COUTO *et al.*, 2002, DAVIS *et al.*, 2007, DILLON *et al.*, 2005, DODDY *et al.*, 1996, HAHN *et al.*, 2007, HENDRICK *et al.*, 1994). Interessanterweise liegt sowohl das mediane Alter (10,0 Jahre) als auch der Mittelwert des Alters (9,7 Jahre) für Katzen mit Primärtumor in der hier vorgestellten Studienpopulation eher in einem Bereich, der von der Literatur als Alter nichtinjektionsassoziierter Sarkome angegeben wird (Medianwert: 11,0 Jahre; Mittelwert: 10,2 Jahre und 10,5 Jahre). In beiden Studien wurde dabei festgestellt, dass injektionsassoziierte Fibrosarkome in einem jüngeren Alter auftreten (DODDY *et al.*, 1996, HENDRICK *et al.*, 1994). Diese Erkenntnis deckt sich demnach nicht mit den Tieren, die in unserer Studie vorgestellt wurden. Es sei somit in Frage gestellt, ob diese Aussage allgemeingültig ist. Weitere Studien zeigen ebenfalls, dass diese Aussage nicht immer zutrifft. Es wird ein Mittelwert des Alters von 10,8 Jahren sowie ein Medianwert von 10,0 Jahren angegeben (DILLON *et al.*, 2005, KASS *et al.*, 1993). Eine weitere Theorie wäre, dass sich das Alter der Katzen mit injektionsassoziierten Sarkomen in den letzten Jahren verschoben hat. Eventuell treten injektionsassoziierte Sarkome durch Änderungen der Impfstoffzusammensetzung und der Impfschemata inzwischen erst in höherem Alter auf.

Obwohl zehn und zwölf Jahre die Altersangaben waren, die bei Primärtumoren am häufigsten vorkamen, sind die Spitzen zu undeutlich, als dass von einer eindeutigen bimodalen Altersverteilung gesprochen werden kann, wie sie von Kass beschrieben wurde (Spitzen bei sechs bis sieben Jahren und zehn bis elf Jahren) (KASS *et al.*, 1993).

4.3.2. Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung der Studienpopulation deckt sich nicht mit den Angaben, die in der Literatur zu finden sind. In vier Studien waren weibliche Individuen prozentual häufiger betroffen (DODDY *et al.*, 1996, HENDRICK *et al.*, 1994, KASS *et al.*, 1993, KASS *et al.*, 2003). In zwei Studie waren mehr männliche Tiere betroffen (COHEN *et al.*, 2001, ROMANELLI *et al.*, 2008). Somit kann weiterhin davon ausgegangen werden, dass für das FISS keine Geschlechtsprädisposition vorliegt.

4.3.3. Körpergewicht

Im Laufe der Jahre fiel verschiedenen Tierärzten in der Studie auf, dass häufig adipöse Katzen vorgestellt wurden. Seit langem ist bekannt, dass Adipositas das Risiko für bestimmte Neoplasien in der Humanmedizin erhöht. Am häufigsten wird dieser Zusammenhang beim postmenopausalen Mammakarzinom der Frau beschrieben. Weitere Neoplasien sind das Prostatakarzinom und Kolonkarzinome, bei denen ein Zusammenhang zum Körpergewicht hergestellt werden kann (CALLE *et al.*, 2003, FEIGELSON *et al.*, 2008, LEW und GARFINKEL, 1979, NILSEN *et al.*, 2006). Das erhöhte Risiko einer Tumorerkrankung im Zusammenhang mit einer vermehrten Fettaufnahme wurde in verschiedenen Tiermodellen untersucht (FAY und FREEDMAN, 1997, FREEDMAN, 1994). In einer Studie zur Therapie des Soft Tissue Sarcomas des Menschen waren 70 % der Patienten adipös (SPIERER *et al.*, 2003). Eine Studie zeigte, dass Hunde, die zwischen dem neunten und zwölften Lebensmonat dünn waren, später ein geringeres Risiko hatten Mammatumoren zu entwickeln (SONNENSCHNEIN *et al.*, 1991). Derzeit sind viele Methoden bekannt, die das prozentuale Körperfett annähernd exakt bestimmen können (Röntgen-Absorptionsmetrie, Computertomographie, Densitometrie). Die in der Praxis durchführbare Methode ist die Bestimmung des Body-Conditioning-Score (BCS). Da der Körperbau von Katzen stark variiert, ist es schwierig alleine anhand des Körpergewichtes eine Aussage über den Anteil an adipösen Tieren zu machen. Jedoch liegt der Medianwert von 4,71 kg deutlich im oberen Bereich dessen, was für Katzen als optimales Körpergewicht angegeben wird (3,5 bis 5 kg) (NELSON und COUTO, 2006). Der signifikante Unterschied des Körpergewichtes zwischen der Kontrollgruppe und der Fibrosarkomgruppe gibt einen Hinweis darauf, dass Katzen mit einem höheren Körpergewicht eventuell ein höheres Risiko haben an Fibrosarkomen zu erkranken. In einer Studie zum

injektionsassoziierten Fibrosarkom hatten die Katzen sogar ein medianes Gewicht von 5,6 kg (BANERJI und KANJILAL, 2006). Um jedoch eine genaue Aussage machen zu können, sollte zukünftig der BCS der Tiere bestimmt werden und nicht allein das Körpergewicht. So könnten Tiere ab einem bestimmten BCS zuverlässiger als adipös eingestuft werden. Eine Berechnung des Risikos wäre damit eher möglich.

4.3.4. Tumorlokalisierung

Lediglich bei 7/362 Katzen (1,9 %) der Studienpopulation ist davon auszugehen, dass es sich vielleicht um ein nichtinjektionsassoziiertes Sarkom handelte. Diese Katzen hatten den Tumor am Bug, am Sternum oder in der Inguinalregion lokalisiert. Alle anderen angegebenen Lokalisation werden auch von der Literatur als injektionsassoziiert beschrieben (DODDY *et al.*, 1996, HENDRICK *et al.*, 1994). Die Interskapulärregion ist wie in anderen Studien die am häufigsten betroffene Region (39,5 %) (DODDY *et al.*, 1996, HENDRICK und BROOKS, 1994). Die rechte Thoraxwand wird vermutlich von rechtshändigen Tierärzten gerne zur Injektion benutzt, indem man über die Katze hinweg greift. Fasst man die seitlichen Rumpfwände zusammen, machen diese 39,3 % der Studienpopulation aus. Somit ist der Anteil an Tumoren der Interskapulärregion und der Anteil an Tumoren der seitlichen Rumpfwände annähernd gleich. Die Interskapulärregion ist im Vergleich zu US-amerikanischen Studien häufig betroffen (39,5 % im Gegensatz zu 28,8 % der FISS) (DODDY *et al.*, 1996). Es sollte weiterhin großer Wert darauf gelegt werden, dass nicht mehr in die Interskapulärregion geimpft wird.

4.3.5. Tumorparameter

In den Ergebnissen dieser Studie spiegelt sich die gesteigerte Sensibilität der Besitzer im Falle eines Rezidivs wieder. Das mediane Volumen der rezidierten Fibrosarkome lag mit 2,3 cm³ deutlich unter dem medianen Volumen primärer Fibrosarkome (8,2 cm³). Besitzer reagieren früher, wenn sie eine derbe Umfangsvermehrung spüren, da sie sich des Risikos bewusst sind. Dies wird auch deutlich, betrachtet man die Zahlen der Primärtumoren im Stadium III. Diese machten 30,2 % der gesamten Studienpopulation aus. Diese Daten werden durch die Randomisierung der Patienten nach Tumorgröße (Stadium) und Primärtumor vs. Rezidiv in die Analyse der Rezidivraten und Rezidiv-freien Zeiten mit einbezogen, da zum einen die Größe des Tumors die Prognose entscheidend

beeinflusst, zum zweiten die Anzahl der Rezidive einen Einfluss auf die Prognose hat (COHEN *et al.*, 2001).

Die Tumorgröße wurde in drei Dimensionen mithilfe einer Schieblehre gemessen, aus den daraus erhaltenen Zahlen wurde das Tumolvolumen errechnet (CHOU *et al.*, 1997). Einige Studien verwenden für die Bestimmung der Tumorgröße die Tumoroberfläche in Quadratzentimetern. Auch anhand dieser Messmethode ergab sich eine Korrelation zwischen der Tumorgröße und der tumorfreien Zeit (MARTANO *et al.*, 2005). Die zweidimensionale Messung wurde in einer Studie mit dem Ansatz der Therapiemethoden an der Tumoroberfläche begründet. Es wurde die Oberfläche des Tumors mit Elektrochemotherapie behandelt (MIR *et al.*, 1997). In dieser Studie wurde keine Operation durchgeführt. In einer kürzlich durchgeführten Studie wurden die Tumoren zwar in drei Dimensionen vermessen, die statistische Analyse der prognostischen Faktoren wurde jedoch nach dem größten Diameter der drei gemessenen berechnet. Hier ergab sich dann auch kein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Prognose. Jedoch vermutet der Autor selbst, dass es an der Messmethode lag (ROMANELLI *et al.*, 2008). Häufig werden die Tumoren auch in zwei Dimensionen vermessen, die größere der beiden Angaben dient als Tumorgröße (DILLON *et al.*, 2005). Jedoch scheint die Bestimmung der Tumorgröße anhand der Tumoroberfläche oder alleine anhand der größten Ausdehnung des Tumors keinen Sinn zu machen, da der Tumor invasiv wächst. Es sollte zumindest versucht werden, eine dritte Dimension zu ermitteln, damit der chirurgische Eingriff ausreichend geplant werden kann. Auch die VAFSTF empfiehlt die Messung des Tumors in drei Dimensionen (VAFSTF, 1999). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass das Tumolvolumen gemessen im CT im Allgemeinen doppelt so groß war, wie durch die klinische Messung ermittelt wurde. Es wurden drei Dimensionen des Tumors vermessen (MCENTEE und PAGE, 2001). Dies lässt darauf schließen, dass man auch mit der dreidimensionalen klinischen Messung das wahre Tumolvolumen nur annähernd bestimmen kann. Dass das gemessene Tumolvolumen die Prognose stark beeinflusst, wurde in mehreren Studien, die sich mit Weichteilsarkomen an Hund und Mensch beschäftigten, nachgewiesen (FORREST *et al.*, 2000, KUNTZ *et al.*, 1997, LORA-MICHIELS *et al.*, 2006, ZAGARS *et al.*, 2003). Dies bestätigt, dass neben der Einteilung der Tumoren in die verschiedenen klinischen Stadien die Einbeziehung des Tumolvolumens von großer Bedeutung ist. Die nach Stadien

eingeteilten Analysen der Tumorumina zeigten, dass die Stadieneinteilung nach HIRSCHBERGER und KESSLER, welche als Einteilung den Durchschnitt der drei gemessenen Größen nimmt, die Größe des Tumors recht gut widerspiegelt (HIRSCHBERGER und KESSLER, 2001). Das mediane Tumorumen der drei Stadien steigt sehr stark an. Die Rezidivrate und damit auch die Prognose sollte also unter Einbeziehung der Stadieneinteilung oder des Tumorumens ermittelt werden.

4.4. Statistisch signifikante Abweichungen der Laborparameter

So gut wie alle statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Laborwerten der Fibrosarkomgruppe und denen der Kontrollgruppe liegen innerhalb des verwendeten Referenzbereiches. Laborwerte, die im Referenzbereich liegen, haben nur in Ausnahmefällen bei der Untersuchung eines Patienten eine diagnostische Bedeutung. I.d.R. werden sie folgerichtig als „normal“ betrachtet und nicht weiter beachtet. Eine Abweichung im Referenzbereich führt nicht zu einer Auffälligkeit, die im Rahmen der Routinelaboruntersuchung ins Auge fällt. Die Auswahl einer Kontrollgruppe zur Analyse der Laboraten gestaltete sich als äußerst schwierig. In einer Studie zur Ermittlung von Referenzwerten, Doktorandin Frau Veronika von Rohrscheidt, wurden den Besitzern gesunder Katzen kostenlose Blutuntersuchungen angeboten. Da diese Laborwerte im Rahmen einer Studie erstellt wurden, die kostenlose Blutuntersuchungen anbot, ist die Überlegung gerechtfertigt, dass von Besitzern bewusst Katzen vorgestellt wurden, die nicht zweifelsfrei gesund, sondern eher kränkelnd waren, und auf diese Weise eine Gratis-Laboruntersuchung erhalten sollten. Dies würde zumindest erklären, warum eine Vielzahl der Parameter bei der Kontrollpopulation höher lag. Mögliche Ursachen der einzelnen signifikanten Abweichungen werden im Folgenden diskutiert.

4.4.1. Rotes Blutbild

Der signifikante Unterschied bei der Messung des MCV liegt innerhalb des Referenzbereiches. In beiden Populationen gab es keine gravierenden Abweichungen vom Referenzbereich, die einen Rückschluss zuließen, dass es sich nicht um ein zufälliges Geschehen handeln sollte. Es ergibt sich keinerlei Konsequenz für die weitere Aufmerksamkeit auf das rote Blutbild bei der Untersuchung von Katzen mit Fibrosarkom.

4.4.2. Weißes Blutbild

Die signifikanten Unterschiede der Lymphozytenzahlen und Zahlen der eosinophilen Granulozyten sind schwer zu erklären. Im Bezug auf die Lymphozytenzahlen ist die Wahrscheinlichkeit am größten, dass es sich dabei um eine stressbedingte Veränderung handelt. Viele der Katzen, die zur Fibrosarkomstudie vorgestellt wurden, hatten einen langen Anfahrtsweg in die Medizinische Kleintierklinik. Es wurde zwar in aller Regel am Anfang der Aufnahmeuntersuchung Blut abgenommen, jedoch wurde zuvor bereits der Tumor vermessen und untersucht, häufig wurden bereits lange Gespräche mit den Besitzern über die Tumorerkrankung und den Ablauf der Studie geführt. Während dieser Zeit saßen die Katzen meist auf dem Untersuchungstisch oder in ihrem Katzenkorb in einer fremden Umgebung. In den Studien von Veronika von Rohrscheidt und Julia Marschall wurde den Katzen in der Regel ausschließlich Blut abgenommen. Häufig sogar in der für die Katze gewohnten Umgebung, da Veronika von Rohrscheidt mit Katzenzüchtern und Tierheimen zusammen arbeitete. Häufig wurden Lymphopenien der Fibrosarkomkatzen festgestellt. Dies könnte eventuell auf ein Stressleukogramm (Eosinopenie, Lymphopenie, Neutrophilie, Monozytose) zurückzuführen sein. Demgegenüber zeigten mit 17,2 % verhältnismäßig viele Tiere eine Eosinophilie. Eosinophilien sind bei Patienten mit Tumorerkrankungen beschrieben. So wurde eine Eosinophilie bei einer Katze mit Übergangszellkarzinom beschrieben (SELLON *et al.*, 1992). Des Weiteren zeigte eine Katze mit intestinalem T-Zell-Lymphom und ein Hund mit Fibrosarkom eine paraneoplastische Eosinophilie (BARRS *et al.*, 2002, COUTO, 1984). In der Humanmedizin werden Eosinophilien bei malignen Erkrankungen einer Ausschüttung von Granulozyten-Markophagen-Kolonie-Stimulierendem-Faktor durch den Tumor zugeschrieben (WELLER, 1991). So stellte sich auch bei unseren Katzen die Frage, ob die vermeintlich häufigen Eosinophilien im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung stehen. Der prozentuale Anteil an über dem Referenzbereich gemessenen Konzentration eosinophiler Granulozyten von 17 % aller Katzen mit FISS deutet an, dass es sich hierbei um eine besondere Auffälligkeit handeln könnte. Zudem wäre es wie bereits oben erwähnt möglich, dass aufgrund der Aufregung des Patienten ein Stressleukogramm vorliegt und die Werte verfälscht sind. Die Eosinophilenzahlen wären ohne Stress viel höher gewesen. Denn im Vergleich zur auffälligen Lymphopenie ist die Eosinopenie,

die für ein Stressleukogramm typisch gewesen wäre, relativ gering. Hinzu kommt, dass die Eosinophilenzahlen der Kontrollpopulation auffallend hoch sind. Auch dies könnte an der Kontrollpopulation liegen. Es ist nicht bekannt, ob die Tiere regelmäßig mit Antiparasitika behandelt wurden und zudem sind parasitäre Krankheiten in großen Tierbeständen verbreiteter als in der Einzelhaltung, in der die meisten FISS-Katzen lebten. Anhand der Boxplots ist zu erkennen, dass ein Teil der Tiere der Kontrollpopulation Eosinophilenzahlen über dem Referenzbereich hatten. Hinzu kommt, dass die meisten Eosinophilenzahlen der Fibrosarkomkatzen im Referenzbereich lagen und somit keine augenscheinliche diagnostische Möglichkeit bieten.

4.4.3. Leberstoffwechsel

Obwohl zu annähernd allen Parametern der Leber ein signifikanter Unterschied zur Kontrollpopulation vorlag, kann nicht von einer eindeutigen Abweichung im Leberstoffwechsel von Katzen mit injektionsassoziiertem Fibrosarkom ausgegangen werden. Es ist nicht zu erklären, warum die Kontrollpopulation mit Ausnahme der Aktivität der AP höhere Medianwerte der Leberenzymaktivitäten aufwies als die Fibrosarkomkatzen. Wahrscheinlich ist der Unterschied wieder in der Auswahl der Kontrollpopulation zu suchen. Da sich auch hier alle Abweichungen innerhalb des bisher verwendeten Referenzbereichs befanden, kann von einer diagnostischen Relevanz nicht die Rede sein.

4.4.4. Serum-Gesamteiweiß, Albumin und Kohlenhydrate

Eine Abweichung im Proteinmetabolismus ist für verschiedene Malignome beschrieben. Jedoch handelt es sich dabei um generalisierte Tumoren, die in Zusammenhang mit Krebskachexie zu einem Proteinverlust oder verändertem Proteinumsatz führen (KERN und NORTON, 1988, WALDMANN *et al.*, 1963). Kachektische Zustände werden beim Fibrosarkom in der Regel nicht zu Beginn der Erkrankung beobachtet. Die Katzen waren vielmehr von guter körperlicher Konstitution. Daher ist der Rückschluss auf einen tumorbedingten veränderten Proteinmetabolismus unwahrscheinlich. Die signifikante Abweichung im Bereich der Gesamtproteinkonzentration mit niedrigerem Medianwert der Fibrosarkomgruppe hat daher wiederum keine Konsequenz, da sich auch diese Abweichungen im Mittelfeld der Referenzwerte bewegten.

Die erhöhten Glucosekonzentrationen der Fibrosarkomgruppe waren vermutlich stressinduziert. Bei Glucosekonzentrationen oberhalb des Referenzbereichs, wurde eine Bestimmung der Serum-Fructosaminkonzentration durchgeführt. Diese lag für alle in die Studie aufgenommenen Katzen im Referenzbereich. Wieder liegt hier der Verdacht nahe, dass es aufgrund der unterschiedlichen Bedingungen bei der Blutentnahme zu dem signifikanten Unterschied kam. Vielen Katzen der Kontrollpopulation wurde Blut in ihrer gewohnten Umgebung abgenommen.

4.4.5. Nierenwerte

Die statistisch signifikante Abweichung der Kreatininkonzentration im Serum lag wiederum innerhalb des Referenzbereichs. Es ergibt sich somit keine augenscheinliche Auffälligkeit. Der Zustand aller in die Fibrosarkomstudie aufgenommenen Katzen wurde als „nierengesund“ eingestuft. Auch in der sonographischen Untersuchung des Abdomens ergaben sich keine Hinweise auf eine Nierenerkrankung.

4.4.6. Elektrolyte

Die statistisch signifikanten Unterschiede der Elektrolytkonzentrationen sind in ihrer Gesamtheit betrachtet nicht zu erklären. Die Elektrolytkonzentrationen der Kontrollpopulation sind insgesamt höher, jedoch immer innerhalb des Referenzbereichs. Keine der Katzen wies klinische Veränderungen auf, die den Rückschluss auf eine Krankheit zuließen, die zu Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen hätte führen können (z.B. gastrointestinale Krankheiten, chronische Niereninsuffizienzen im fortgeschrittenen Stadium, Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt). Somit ergibt sich wieder keine Konsequenz für das weitere diagnostische Vorgehen bei Katzen mit Verdacht auf ein Fibrosarkom.

4.5. Impfanamnese

Auffallend waren die elf Katzen, deren Fibrosarkom an einer für Injektionen typischen Lokalisation auftrat, die jedoch alle weder gegen Tollwut noch gegen Leukose geimpft wurden. Es gibt zwar inzwischen viele Fallbeispiele, die von der Entwicklung eines Fibrosarkoms nach Impfungen gegen Katzenseuche/Katzenschnupfen berichten (HENDRICK und BROOKS, 1994, KASS *et*

al., 1993, KASS *et al.*, 2003), jedoch liegt in der Literatur der kausale Schwerpunkt immer noch auf Vakzinationen gegen Tollwut und Leukose (KASS *et al.*, 1993). Lediglich eine Studie beschreibt Fibrosarkome nach einem großen Anteil an Impfungen gegen Katzenseuche/Katzenschnupfen (LESTER *et al.*, 1996). Somit stellt die Zahl von 11/77 Katzen, die ausschließlich gegen Katzenseuche/Katzenschnupfen geimpft wurden, einen verhältnismäßig großen Anteil dar und macht 14,3 % der Katzen aus, deren Impfungen analysiert wurden. Dies ist als weiterer Hinweis zu sehen, dass nicht alleine Adjuvantien in Vakzinen für eine maligne Entartung verantwortlich zu machen sind, sondern auch andere Komponenten eine Tumorgenese bewirken können – wahrscheinlich ganz allgemein durch Induktion einer chronischen Entzündung. Deshalb sollte das gesamte Impfschema überdacht werden und das Augenmerk nicht alleine auf den Tollwut- und Leukoseimpfungen liegen. Darüber hinaus sollte weiter an der derzeitigen Impfstrategie gearbeitet werden. Nach der Änderung der deutschen Tollwutverordnung und der Zulassung der Tollwutimpfung für drei Jahre in Deutschland, sollte das Impfintervall auch für Impfungen gegen Katzenschnupfen/Katzenseuche überdacht werden. Die Immunität über drei Jahre für Katzenseuche/Katzenschnupfen nach geeigneter Immunisierung wurde bereits nachgewiesen (GORE *et al.*, 2006).

Dennoch ist nicht zu übersehen, dass 50,6 % der Tiere, deren Impfungen analysiert wurden, gegen Leukose geimpft waren, was einem recht hohen Anteil entspricht. Auch der Anteil tollwutgeimpfter Tiere war mit 81,8 % sehr hoch. Dies wiederum ist ein Hinweis darauf, dass für Leukose- und Tollwutimpfungen vermutlich ein höheres Risiko der Entwicklung injektionsassoziierter Fibrosarkome besteht. Der kausale Zusammenhang zwischen FeLV-/Tollwutimpfung und der Entstehung injektionsassoziierter Fibrosarkome wurde bereits nachgewiesen (KASS *et al.*, 1993). In den Niederlanden werden Katzen selten gegen Leukose und Tollwut geimpft. Dort ist die Inzidenz injektionsassoziierter Sarkome relativ niedrig (KIRPENSTEIJN, 2006).

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass der Marktanteil der genannten impfstoffherstellenden Firmen nicht bekannt ist, da die einzelnen Firmen diese Daten nicht zur Verfügung stellten (Telefonat mit der Firma Intervet am 21.07.2008, Telefonat mit der Firma Essex am 28.07.2008, Telefonat mit der Firma Virbac am 28.07.2008, Telefonat mit der Firma Merial am 28.07.2008).

Demnach hat die Verteilung der einzelnen Firmen in der Gesamtzahl der Impfungen eine fragliche Aussagekraft. In verschiedenen Studien konnte kein höheres Risiko für einzelne Impfstoffmarken festgestellt werden (ESPLIN *et al.*, 1993, GOBAR und KASS, 2002). Eine Studie bezog den Marktanteil in ihre Untersuchungen mit ein und konnte auch dann kein höheres Risiko für gewisse Impfstoffe feststellen (TENNANT, 2000).

VI Zusammenfassung

Das Fibrosarkom ist einer der häufigsten Weichteiltumoren der Katze. Ein besonderes Forschungsinteresse besteht an diesem Tumor, da die Ätiologie mit Vakzinationen und anderen Injektionen in Zusammenhang gebracht wird und die Rezidivrate mit bis zu 70 % weiterhin sehr hoch ist. Mit dieser Studie wurde ein Überblick über Katzen mit injektionsassoziiertem Fibrosarkom in Deutschland geschaffen. Die Daten von 362 Katzen, die seit dem Jahre 1999 an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München im Rahmen einer Therapiestudie behandelt wurden, galten als Grundlage für diese Studie.

Es wurde untersucht, ob Katzen mit Fibrosarkom bestimmte labordiagnostische Abweichungen gehäuft zeigen. Dazu wurden die Daten mit einer gesunden Kontrollpopulation verglichen. Obwohl sehr viele signifikante Abweichungen im Vergleich zur Kontrollpopulation auftraten, kann nicht von eindeutigen Veränderungen im Zusammenhang mit einem Fibrosarkom gesprochen werden. So gut wie alle Abweichungen lagen innerhalb des Referenzbereiches. Dadurch können diese Abweichungen nicht alleine im Rahmen einer Routineuntersuchung erkannt werden – es ergibt sich somit keine Relevanz der Laborparameterdifferenzen für die Untersuchung und Behandlung von Katzen mit Fibrosarkom. Somit lassen sich keine charakteristischen Veränderungen des Blutbilds oder der Serumparameter von Katzen mit einem Fibrosarkom nachweisen.

Mitarbeiter der Studie kamen zu der subjektiven Einschätzung, dass gehäuft adipöse Tiere vorgestellt wurden. Daher wurde das Körpergewicht der Fibrosarkomkatzen mit dem Körpergewicht gesunder Katzen verglichen. Es wurde ein signifikanter Unterschied errechnet: Das mediane Körpergewicht der Katzen mit Fibrosarkom lag höher als das der Kontrollpopulation. Da für verschiedene Tumoren sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin ein höheres Risiko für Patienten mit Übergewicht besteht, sollte dieser Vermutung weiter nachgegangen werden. Dazu empfiehlt sich die Verwendung des Body-Conditioning-Scores, da dieser ebenfalls im Rahmen einer klinischen Untersuchung bestimmt werden kann und im Gegensatz zum Körpergewicht auch die Statur des Patienten berücksichtigt. So könnte

anschließend berechnet werden, ob Katzen mit Übergewicht ein höheres Risiko haben, an einem Fibrosarkom zu erkranken.

Die Analyse der Impfungen ergab, dass ein großer Anteil der Katzen mit Fibrosarkom ausschließlich gegen Katzenseuche und Katzenschnupfen geimpft war. Das Risiko dieser Vakzination ist also nicht zu vernachlässigen. Wenn Impfstoffapplikationen an der Entwicklung eines Fibrosarkoms ätiologisch beteiligt sind, dann sind es wahrscheinlich nicht nur Tollwut- und Leukoseimpfungen, sondern auch Katzenschnupfen- und -seucheimpfungen. Die Beachtung und weitere Einschränkung der jährlichen Impfschemata kann ein entscheidender Beitrag zur Fibrosarkom-Prophylaxe sein.

VII Summary

A fibrosarcoma is one of the most common soft tissue sarcomas in cats. This tumor is of special interest, as there is a connection between vaccination and other injections in etiology and as the recurrence rate of up to 70% is still quite high. This study builds on a survey about cats with injection-site associated fibrosarcomas. The basis of this study are 362 cats, which have been treated at the Clinic of Small Animal Medicine at the Ludwig-Maximilians-University Munich since 1999.

The study investigated, whether there are specific changes in the blood work for cats with feline injection-site associated fibrosarcomas. The data has been compared with a healthy control group. There are many significant variations between the two groups, but those cannot be distinctly correlated with fibrosarcomas. Moreover, practically every variation appeared within the reference range. The variations can therefore not be detected with routine diagnostics and are thus not pertinent to the examination and treatment of cats with fibrosarcoma. No characteristic changes in the complete blood work and serum biochemical analysis can be verified for cats with fibrosarcoma.

Staff involved in the study made the subjective observation that a lot of the cats studied were obese. Therefore, the weight of cats with fibrosarcoma has been compared with the weight of healthy cats. A significant difference could be discerned: The median weight of cats with fibrosarcoma was higher than the median weight of the control population. As it is established knowledge in both human and veterinary medicine that patients with obesity have a higher risk for developing different tumors, further studies into this link between fibrosarcomas and obesity should be conducted. A recommended method would be to use the body conditioning score, because it can be defined during a clinical examination and it considers, in contrast to the bodyweight, the figure of the patient. Thus, the risk of cats with overweight for developing a fibrosarcoma could be calculated subsequently.

A closer analysis of the vaccinations showed that a large part of the cats with fibrosarcoma only received vaccinations against panleukopenia and respiratory viruses. Therefore, the risk combined with these vaccines cannot be neglected. If the application of vaccines plays a role in the development of fibrosarcomas, then

this applies most likely not only to the vaccines against rabies and feline leukemia but also to those against panleukopenia and respiratory viruses. Notification and further limitation in annual vaccination policies can be an essential contribution to the prophylaxis of fibrosarcomas.

VIII Literaturverzeichnis

- [1] BANERJIN, LI X, KLAUSNER JS, KAPUR V, KANJILAL S. Evaluation of in vitro chemosensitivity of vaccine-associated feline sarcoma cell lines to vincristine and paclitaxel. *Am J Vet Res.* 2002 May;63(5):728-32.
- [2] BANERJIN, KANJILAL S. Somatic alterations of the p53 tumor suppressor gene in vaccine-associated feline sarcoma. *Am J Vet Res.* 2006 Oct;67(10):1766-72.
- [3] BANERJIN, 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(5):421-7.
- [4] BARBER LG, SORENMO KU, CRONIN KL, SHOFER FS. Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2000 Sep-Oct;36(5):416-21.
- [5] BARRS VR, BEATTY JA, MCCANDLISH IA, KIPAR A. Hypereosinophilic paraneoplastic syndrome in a cat with intestinal T cell lymphosarcoma. *The Journal of small animal practice.* 2002 Sep;43(9):401-5.
- [6] BOSTOCK DE, DYE MT. Prognosis after surgical excision of fibrosarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1979 Oct 1;175(7):727-8.
- [7] 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 Feb 15;218(4):547-50.
- [8] BROWN NO, PATNAIK AK, MOONEY S, HAYES A, HARVEY HJ, MACEWEN EG. Soft tissue sarcomas in the cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1978 Sep 15;173(6):744-9.
- [9] 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 Jan;163(1):105-7.
- [10] BURTON G, MASON KV. Do postvaccinal sarcomas occur in Australian cats? *Aust Vet J.* 1997 Feb;75(2):102-6.
- [11] CALLE EE, RODRIGUEZ C, WALKER-THURMOND K, THUN MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1625-38.
- [12] CERRUTI F, MARTANO M, PETERINO C, BOLLO E, MORELLO E, BRUNO R, BURACCO P, CASCIO P. Enhanced expression of interferon-gamma-induced antigen-processing machinery components in a spontaneously occurring cancer. *Neoplasia (New York, NY).* 2007 Nov;9(11):960-9.
- [13] CHOU CY, HSU KF, WANG ST, HUANG SC, TZENG CC, HUANG KE. Accuracy of three-dimensional ultrasonography in volume estimation of cervical carcinoma. *Gynecologic oncology.* 1997 Jul;66(1):89-93.
- [14] 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 Dec 1;219(11):1582-9.
- [15] COUTO CG. Tumor-associated eosinophilia in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1984 Apr 1;184(7):837.

- [16] COUTO SS, GRIFFEY SM, DUARTE PC, MADEWELL BR. Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. *Vet Pathol.* 2002 Jan;39(1):33-41.
- [17] COYNE MJ, REEVES NC, ROSEN DK. Estimated prevalence of injection-site sarcomas in cats during 1992. *J Am Vet Med Assoc.* 1997 Jan 15;210(2):249-51.
- [18] 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 Jan-Feb;39(1):51-6.
- [19] DAVIDSON EB, GREGORY CR, KASS PH. Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. *Vet Surg.* 1997 Jul-Aug;26(4):265-9.
- [20] DAVIS KM, HARDIE EM, LASCELLES BD, HANSEN B. Feline fibrosarcoma: perioperative management. *Vet Record.* 2007 Dec;29(12):712-4, 6-20, 22-9 passim.
- [21] DAY MJ, SCHOON HA, MAGNOL JP, SAIK J, DEVAUCHELLE P, TRUYEN U, GRUFFYDD-JONES TJ, COZETTE V, JAS D, POULET H, POLLMEIER M, THIBAUT JC. A kinetic study of histopathological changes in the subcutis of cats injected with non-adjuvanted and adjuvanted multi-component vaccines. *Vaccine.* 2007 May 16;25(20):4073-84.
- [22] DE MAN MM, DUCATELLE RV. Bilateral subcutaneous fibrosarcomas in a cat following feline parvo-, herpes- and calicivirus vaccination. *J Feline Med Surg.* 2007 Oct;9(5):432-4.
- [23] DILLON CJ, MAULDIN GN, BAER KE. Outcome following surgical removal of nonvisceral soft tissue sarcomas in cats: 42 cases (1992-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2005 Dec 15;227(12):1955-7.
- [24] DJERABA A, QUERE P. In vivo macrophage activation in chickens with Acemannan, a complex carbohydrate extracted from Aloe vera. *International journal of immunopharmacology.* 2000 May;22(5):365-72.
- [25] DODDY FD, GLICKMAN LT, GLICKMAN NW, JANOVITZ EB. Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *J Comp Pathol.* 1996 Feb;114(2):165-74.
- [26] DUBIELZIG RR. Ocular sarcoma following trauma in three cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1984 Mar 1;184(5):578-81.
- [27] DUBIELZIG RR, EVERITT J, SHADDUCK JA, ALBERT DM. Clinical and morphologic features of post-traumatic ocular sarcomas in cats. *Vet Pathol.* 1990 Jan;27(1):62-5.
- [28] 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 Aug 15;209(4):767-71.
- [29] ESPLIN DG, MCGILL LD, MEININGER AC, WILSON SR. Postvaccination sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1993 Apr 15;202(8):1245-7.
- [30] FAY MP, FREEDMAN LS. Meta-analyses of dietary fats and mammary neoplasms in rodent experiments. *Breast cancer research and treatment.* 1997 Nov-Dec;46(2-3):215-23.
- [31] FEIGELSON HS, TERAS LR, DIVER WR, TANG W, PATEL AV, STEVENS VL, CALLE EE, THUN MJ, BOUZYK M. Genetic variation in candidate obesity genes ADRB2, ADRB3, GHRL, HSD11B1, IRS1, IRS2, and SHC1 and risk of breast cancer in the Cancer Prevention Study II. *Breast Cancer Res.* 2008 Jul 8;10(4):R57.
- [32] FORREST LJ, CHUN R, ADAMS WM, COOLEY AJ, VAIL DM. Postoperative radiotherapy for canine soft tissue sarcoma. *J Vet Intern Med.* 2000 Nov-Dec;14(6):578-82.

- [33] FREEDMAN LS. Meta-analysis of animal experiments on dietary fat intake and mammary tumours. *Statistics in medicine*. 1994 Mar 15-Apr 15;13(5-7):709-18.
- [34] GAGNON A. Drug injection-associated fibrosarcoma in a cat. *Feline Practice*. 2000;28:18-21.
- [35] 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 May 15;220(10):1477-82.
- [36] GORE TC, LAKSHMANAN N, WILLIAMS JR, JIRJIS FF, CHESTER ST, DUNCAN KL, COYNE MJ, LUM MA, STERNER FJ. Three-year duration of immunity in cats following vaccination against feline rhinotracheitis virus, feline calicivirus, and feline panleukopenia virus. *Vet Ther*. 2006 Fall;7(3):213-22.
- [37] HAHN KA, ENDICOTT MM, KING GK, HARRIS-KING FD. Evaluation of radiotherapy alone or in combination with doxorubicin chemotherapy for the treatment of cats with incompletely excised soft tissue sarcomas: 71 cases (1989-1999). *J Am Vet Med Assoc*. 2007 Sep 1;231(5):742-5.
- [38] HAMPEL V, SCHWARZ B, KEMPF C, KOSTLIN R, SCHILLINGER U, KUCHENHOFF H, FENSKE N, BRILL T, HIRSCHBERGER J. Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon-omega. *J Vet Intern Med*. 2007 Nov-Dec;21(6):1340-6.
- [39] HARRIS C, PIERCE K, KING G, YATES KM, HALL J, TIZARD I. Efficacy of acemannan in treatment of canine and feline spontaneous neoplasms. *Molecular biotherapy*. 1991 Dec;3(4):207-13.
- [40] HENDRICK MJ, DUNAGAN CA. Focal necrotizing granulomatous panniculitis associated with subcutaneous injection of rabies vaccine in cats and dogs: 10 cases (1988-1989). *J Am Vet Med Assoc*. 1991 Jan 15;198(2):304-5.
- [41] HENDRICK MJ, GOLDSCHMIDT MH. Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *J Am Vet Med Assoc*. 1991 Oct 15;199(8):968.
- [42] HENDRICK MJ, GOLDSCHMIDT MH, SHOFR FS, WANG YY, SOMLYO AP. Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Res*. 1992 Oct 1;52(19):5391-4.
- [43] HENDRICK MJ, BROOKS JJ. Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. *Vet Pathol*. 1994 Jan;31(1):126-9.
- [44] HENDRICK MJ, SHOFR 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 Nov 15;205(10):1425-9.
- [45] HENDRICK MJ. Feline vaccine-associated sarcomas: current studies on pathogenesis. *J Am Vet Med Assoc*. 1998 Nov 15;213(10):1425-6.
- [46] HENDRICK MJ. Feline vaccine-associated sarcomas. *Cancer Invest*. 1999;17(4):273-7.
- [47] HERSHEY AE, SORENMO KU, HENDRICK MJ, SHOFR FS, VAIL DM. Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc*. 2000 Jan 1;216(1):58-61.
- [48] HERSHEY AE, DUBIELZIG RR, PADILLA ML, HELFAND SC. Aberrant p53 expression in feline vaccine-associated sarcomas and correlation with prognosis. *Vet Pathol*. 2005 Nov;42(6):805-11.
- [49] HIRSCHBERGER J, KESSLER M. Das feline Fibrosarkom. *Tierärztl Praxis*. 2001;29:66-71.
- [50] HOOTS EA. Characterization of Genetic Alterations in Feline Vaccine-associated Sarcoma using whole Chromosome painting probes. *ACVIM*;2001.

- [51] HORZINEK M. Fibrosarkome bei Katzen am Injektionsort - eine Stellungnahme (II). *Kleintierpraxis*. 2006;51(9):453-6.
- [52] JAHNKE A, HIRSCHBERGER J, FISCHER C, BRILL T, KOSTLIN R, PLANK C, KUCHENHOFF H, KRIEGER S, KAMENICA K, SCHILLINGER U. Intra-tumoral gene delivery of feIL-2, feIFN-gamma and feGM-CSF using magnetofection as a neoadjuvant treatment option for feline fibrosarcomas: a phase-I study. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2007 Dec;54(10):599-606.
- [53] JOURDIER TM, MOSTE C, BONNET MC, DELISLE F, TAFANI JP, DEVAUCHELLE P, TARTAGLIA J, MOINGEON P. Local immunotherapy of spontaneous feline fibrosarcomas using recombinant poxviruses expressing interleukin 2 (IL2). *Gene Ther*. 2003 Dec;10(26):2126-32.
- [54] KALAT M, MAYR B, SCHLEGER W, WAGNER B, REIFINGER M. Chromosomal hyperdiploidy in a feline sarcoma. *Res Vet Sci*. 1991 Sep;51(2):227-8.
- [55] 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 Aug 1;203(3):396-405.
- [56] 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 Nov 1;223(9):1283-92.
- [57] KATAYAMA R, HUELSMEYER MK, MARR AK, KURZMAN ID, THAMM DH, VAIL DM. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004 Jul;54(1):25-33.
- [58] KEMPF C. Nonviraler Gentransfer der feline Zytokin-Gene IL-2, IFN-gamma und GM-CSF als adjuvante Immuntherapie beim Fibrosarkom der Katze. Eine klinische Phase I-Studie. *Diss med vet*. 2005.
- [59] KENT ME. Use of an Immunostimulant as an Aid in Treatment and Management of Fibrosarcoma in Three Cats. *Feline Practice*. 1993;21(6):13-7.
- [60] KERN KA, NORTON JA. Cancer cachexia. *Jpen*. 1988 May-Jun;12(3):286-98.
- [61] KIDNEY BA, ELLIS JA, HAINES DM, JACKSON ML. Evaluation of formalin-fixed paraffin-embedded tissues obtained from vaccine site-associated sarcomas of cats for DNA of feline immunodeficiency virus. *Am J Vet Res*. 2000 Sep;61(9):1037-41.
- [62] KIDNEY BA, ELLIS JA, HAINES DM, JACKSON ML. Comparison of endogenous feline leukemia virus RNA content in feline vaccine and nonvaccine site-associated sarcomas. *Am J Vet Res*. 2001 Dec;62(12):1990-4.
- [63] KIDNEY BA, HAINES DM, ELLIS JA, BURNHAM M, JACKSON ML. Evaluation of formalin-fixed paraffin-embedded tissues from vaccine site-associated sarcomas of cats for polyomavirus DNA and antigen. *Am J Vet Res*. 2001 Jun;62(6):828-32.
- [64] KIDNEY BA, HAINES DM, ELLIS JA, BURNHAM ML, TEIFKE JP, CZERWINSKI G, JACKSON ML. Evaluation of formalin-fixed paraffin-embedded tissues from vaccine site-associated sarcomas of cats for papillomavirus DNA and antigen. *Am J Vet Res*. 2001 Jun;62(6):833-9.
- [65] KIDNEY BA, HAINES DM, ELLIS JA, BURNHAM ML, JACKSON ML. Evaluation of formalin-fixed paraffin-embedded tissues from feline vaccine site-

- associated sarcomas for feline foamy virus DNA. *Am J Vet Res.* 2002 Jan;63(1):60-3.
- [66] KING GK, YATES KM, GREENLEE PG, PIERCE KR, FORD CR, MCANALLEY BH, TIZARD IR. The effect of Acemannan Immunostimulant in combination with surgery and radiation therapy on spontaneous canine and feline fibrosarcomas. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1995 Sep-Oct;31(5):439-47.
- [67] KIRCHEIS R, KUPCU Z, WALLNER G, WAGNER E. Cytokine gene-modified tumor cells for prophylactic and therapeutic vaccination: IL-2, IFN-gamma, or combination IL-2 + IFN-gamma. *Cytokines, cellular & molecular therapy.* 1998 Jun;4(2):95-103.
- [68] KIRPENSTEIJN J. Feline injection site-associated sarcoma: Is it a reason to critically evaluate our vaccination policies? *Veterinary microbiology.* 2006 Oct 5;117(1):59-65.
- [69] 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 Sep-Oct;43(5):473-9.
- [70] KRAFT W HK, DERESER R. Altersabhängigkeit von Laborwerten bei Hund und Katze. Teil I: Enzymaktivitäten im Blutserum. *Tierärztl Prax.* 1995;23:502-8.
- [71] KRAFT W HK, DERESER R. Altersabhängigkeit von Laborwerten bei Hund und Katze. Teil III: Bilirubin, Kreatinin und Protein im Blutserum. *Tierärztl Prax.* 1996;24:610-5.
- [72] KUNTZ C PB. Modified wide local excision for vaccine associated soft tissue sarcomas in cats. *Vet Surg.* 2000;29.
- [73] KUNTZ CA, DERNELL WS, POWERS BE, DEVITT C, STRAW RC, WITHROW SJ. Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 1997 Nov 1;211(9):1147-51.
- [74] LACHOWICZ JL, POST GS, BRODSKY E. A phase I clinical trial evaluating imatinib mesylate (Gleevec) in tumor-bearing cats. *J Vet Intern Med.* 2005 Nov-Dec;19(6):860-4.
- [75] LESTER S, CLEMETT T, BURT A. Vaccine site-associated sarcomas in cats: clinical experience and a laboratory review (1982-1993). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1996 Mar-Apr;32(2):91-5.
- [76] LEW EA, GARFINKEL L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *Journal of chronic diseases.* 1979;32(8):563-76.
- [77] LORA-MICHIELS M, YU D, SANDERS L, POULSON JM, AZUMA C, CASE B, VUJASKOVIC Z, THRALL DE, CHARLES HC, DEWHIRST MW. Extracellular pH and P-31 magnetic resonance spectroscopic variables are related to outcome in canine soft tissue sarcomas treated with thermoradiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 1;12(19):5733-40.
- [78] MACY DW. The potential role and mechanisms of FeLV vaccine-induced neoplasms. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 1995 Nov;10(4):234-7.
- [79] MACY DW, HENDRICK MJ. The potential role of inflammation in the development of postvaccinal sarcomas in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996 Jan;26(1):103-9.
- [80] MADEWELL BR, GRIFFEY SM, MCENTEE MC, LEPPERT VJ, MUNN RJ. Feline vaccine-associated fibrosarcoma: an ultrastructural study of 20 tumors (1996-1999). *Vet Pathol.* 2001 Mar;38(2):196-202.
- [81] 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 Jul;170(1):84-90.
- [82] MAYR B, ESCHBORN U, KALAT M. Near triploidy in a feline fibrosarcoma. *J vet Med A.* 1991 Oct;38(8):617-20.

- [83] MAYR B, HOFSTADLER E, SCHLEGER W, REIFINGER M, EISENMENGER E. Trisomy D1, marker F1: new cytogenetic findings in two cases of feline fibrosarcoma. *J vet Med A*. 1994 Apr;41(3):197-201.
- [84] MAYR B, SCHAFFNER G, KURZBAUER R, SCHNEIDER A, REIFINGER M, LOUPAL G. Mutations in tumour suppressor gene p53 in two feline fibrosarcomas. *Br Vet J*. 1995 Nov-Dec;151(6):707-13.
- [85] MAYR B, BOCKSTAHLER B, LOUPAL G, REIFINGER M, SCHLEGER W. Cytogenetic variation between four cases of feline fibrosarcoma. *Res Vet Sci*. 1996 Nov;61(3):268-70.
- [86] 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 Jun;22(4):249-55.
- [87] 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 Feb;68(1):63-70.
- [88] MCENTEE MC, PAGE RL. Feline vaccine-associated sarcomas. *J Vet Intern Med*. 2001 May-Jun;15(3):176-82.
- [89] MCNIEL EA. Characterization of Chromosomal Aberations in Feline Vaccine-associated Sarcoma using comparative Genomic Hybridization. *ACVIM*;2001.
- [90] MCNIEL EA. Vaccine-associated sarcomas in cats: a unique cancer model. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Jan(382):21-7.
- [91] MIR LM, DEVAUCHELLE P, QUINTIN-COLONNA F, DELISLE F, DOLIGER S, FRADELIZI D, BELEHRADEK J, JR., ORLOWSKI S. First clinical trial of cat soft-tissue sarcomas treatment by electrochemotherapy. *Br J Cancer*. 1997;76(12):1617-22.
- [92] NAMBIAR PR, HAINES DM, ELLIS JA, KIDNEY BA, JACKSON ML. Mutational analysis of tumor suppressor gene p53 in feline vaccine site-associated sarcomas. *Am J Vet Res*. 2000 Oct;61(10):1277-81.
- [93] NAMBIAR PR, JACKSON ML, ELLIS JA, CHELACK BJ, KIDNEY BA, HAINES DM. Immunohistochemical detection of tumor suppressor gene p53 protein in feline injection site-associated sarcomas. *Vet Pathol*. 2001 Mar;38(2):236-8.
- [94] NELSON RW, COUTO CG. *Innere Medizin der Kleintiere*. 1 ed. München: Elsevier GmbH 2006:878.
- [95] NIETO A, SANCHEZ MA, MARTINEZ E, ROLLAN E. Immunohistochemical expression of p53, fibroblast growth factor-b, and transforming growth factor-alpha in feline vaccine-associated sarcomas. *Vet Pathol*. 2003 Nov;40(6):651-8.
- [96] NILSEN TI, ROMUNDSTAD PR, VATTEN LJ. Recreational physical activity and risk of prostate cancer: A prospective population-based study in Norway (the HUNT study). *Int J Cancer*. 2006 Dec 15;119(12):2943-7.
- [97] PATNAIK AK, LIU SK, HURVITZ AI, MCCLELLAND AJ. Nonhematopoietic neoplasms in cats. *Journal of the National Cancer Institute*. 1975 Apr;54(4):855-60.
- [98] PETTERINO C, MARTANO M, CASCIO P, CERRUTI F, MARTINI M, MORELLO E, BRUNO R, CASTAGNARO M, BURACCO P. Immunohistochemical Study of STAT3 Expression in Feline Injection-site Fibrosarcomas. *J Comp Pathol*. 2006 Jan;134(1):95-104.
- [99] 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 Nov-Dec;16(6):726-31.

- [100] QUINTIN-COLONNA F, DEVAUCHELLE P, FRADELIZI D, MOUROT B, FAURE T, KOURILSKY P, ROTH C, MEHTALI M. Gene therapy of spontaneous canine melanoma and feline fibrosarcoma by intratumoral administration of histoincompatible cells expressing human interleukin-2. *Gene Ther.* 1996 Dec;3(12):1104-12.
- [101] 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 Mar;67(3):517-23.
- [102] 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 Apr 15;232(8):1193-9.
- [103] SANTOS S, CHAVES R, ADEGA F, BASTOS E, GUEDES-PINTO H. Amplification of the major satellite DNA family (FA-SAT) in a cat fibrosarcoma might be related to chromosomal instability. *J Hered.* 2006 Mar-Apr;97(2):114-8.
- [104] SCHMIDT W, SCHWEIGHOFFER T, HERBST E, MAASS G, BERGER M, SCHILCHER F, SCHAFFNER G, BIRNSTIEL ML. Cancer vaccines: the interleukin 2 dosage effect. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 May 9;92(10):4711-4.
- [105] SCHULTZE AE, FRANK LA, HAHN KA. Repeated physical and cytologic characterizations of subcutaneous postvaccinal reactions in cats. *Am J Vet Res.* 1997 Jul;58(7):719-24.
- [106] SEGUIN B. Feline injection site sarcomas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2002 Jul;32(4):983-95, viii.
- [107] SELTON RK, ROTTMAN JB, JORDAN HL, WELLS MR, SIMPSON RM, NELSON P, KEENE BW. Hypereosinophilia associated with transitional cell carcinoma in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1992 Aug 15;201(4):591-3.
- [108] SIDDIQUI F, LI CY, LARUE SM, POULSON JM, AVERY PR, PRUITT AF, ZHANG X, ULLRICH RL, THRALL DE, DEWHIRST MW, HAUCK ML. A phase I trial of hyperthermia-induced interleukin-12 gene therapy in spontaneously arising feline soft tissue sarcomas. *Molecular cancer therapeutics.* 2007 Jan;6(1):380-9.
- [109] SONNENSCHNEIN EG, GLICKMAN LT, GOLDSCHMIDT MH, MCKEE LJ. Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *American journal of epidemiology.* 1991 Apr 1;133(7):694-703.
- [110] SPIERER MM, ALEKTIAR KM, ZELEFSKY MJ, BRENNAN MF, CORDIERO PG. Tolerance of tissue transfers to adjuvant radiation therapy in primary soft tissue sarcoma of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15;56(4):1112-6.
- [111] SPUGNINI EP, BALDI A, VINCENZI B, BONGIORNI F, BELLELLI C, CITRO G, PORRELLO A. Intraoperative versus postoperative electrochemotherapy in high grade soft tissue sarcomas: a preliminary study in a spontaneous feline model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007 Feb;59(3):375-81.
- [112] TENNANT B. Feline injection-site fibrosarcomas: results of a BSAVA survey. *The Journal of small animal practice.* 2000 Apr;41(4):181-2.
- [113] VAFSTF. Diagnosis and treatment of suspected sarcomas. *J Am Vet Med Assoc.* 1999;214(12):1745.
- [114] VAIL DM, MACEWEN EG. Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Invest.* 2000;18(8):781-92.
- [115] WALDMANN T, TRIER J, FALLON H. Albumin metabolism in patients with lymphoma. *J Clin Invest.* 1963 Feb;42:171-8.
- [116] WELLER PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med.* 1991 Apr 18;324(16):1110-8.

- [117] WIEDMANN K. Klinische Phase I-Studie zur neoadjuvanten immunstimulierenden Therapie des felinen Fibrosarkoms mit Interleukin-2 und Interferon-gamma. Diss med vet. 2005.
- [118] WIELAND S. Klinische Phase I-Studie zur genterapeutischen Immunstimulation durch Interleukin-2 und Interferon-gamma als adjuvante Behandlung des felinen Fibrosarkoms. Diss med vet. 2002.
- [119] 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 Sep;62(9):1354-7.
- [120] ZAGARS GK, BALLO MT, PISTERS PW, POLLOCK RE, PATEL SR, BENJAMIN RS, EVANS HL. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. *Cancer.* 2003 May 15;97(10):2530-43.
- [121] ZHANG L, TIZARD IR. Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from Aloe vera gel. *Immunopharmacology.* 1996 Nov;35(2):119-28.

IX Anhang

8.1. Beispiel eines Studien-Informationsbriefs für Tierärzte



Hirschberger • Medizinische Kleintierklinik • Veterinärstr. 13 • D-80539 München

ADRESSE

Mai 2005

Fibrosarkom-Gentherapie

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
mit erheblichen Neuerungen geht die Gentherapiestudie ununterbrochen weiter. Die Arbeitsgruppe hat die felines Zytokine Interleukin 2 (feIL-2), Granulozyten-Makrophagen-stimulierender-Faktor (feGM-CSF), Infeon γ (feIFN- γ) in Plasmide kloniert. Diese Plasmide werden prä- und postoperativ appliziert. Wir verabreden mit dem Tierbesitzer einen Termin, meist für den nächsten Dienstagmorgen. Es gibt keine Wartezeiten. Die Tiere bleiben zur OP 3 Tage stationär in der Tierklinik, Dienstag bis Donnerstag. Die Operation, die stationären Aufenthalte und sämtliche Kontrolluntersuchungen sind **kostenfrei**. Die Studie ist z.T. industriegefördert. Wir können Ihnen daher eine **Aufwandsentschädigung von € 75,-** für jede von Ihnen in die Studie eingebrachte Katze überweisen.

Kriterien für den Einstieg in die Gentherapiestudie

- Felines Fibrosarkom – Erstmanifestation, Verdacht **oder Rezidiv** –
- Lokalisation des Tumors am Rumpf (nicht Kopf oder Gliedmaßen)
- vollständige chirurgische Entfernung des Tumors möglich
- gutes Allgemeinbefinden
- keine Metastasen
- keine Kortikosteroide in den letzten 8 Wochen
- keine andere Krebskrankheit in der Anamnese

In der onkologischen Sprechstunde erfolgt keine Beratung, Diagnostik oder Therapie, die nicht direkt mit dieser Therapiestudie in Verbindung steht. Die Patienten werden für jede andere Beratung, Diagnostik oder prophylaktische Maßnahme wie z.B. Impfungen an Sie zurück überwiesen.

Cornelia Fischer Anika Jahnke Prof. Dr. J. Hirschberger Büro www.fibrosarkom.de und info@fibrosarkom.de	(Doktorandin) (Doktorandin)
---	--

Prof. Dr. Johannes Hirschberger¹

Dipl. ECVIM-CA, hon. Dipl. ECVCP

Prof. Dr. Roberto Köstlin¹

Dipl. ECVS

¹Tierärztliche Fakultät der LMU

Dr. Thomas Brill²

Prof. Dr. Bernd Gänsbacher²

²Klinikum rechts der Isar der TU

8.2. Beispiel eines Studien-Informationsblatt für Katzenbesitzer

**I. Medizinische und Chirurgische
Tierklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität**

Veterinärstraße 13
80539 München

**Institut für Experimentelle
Onkologie
u. Therapieforschung der
Technischen Universität**

Ismaninger Straße 22
81675 München

*Informationsblatt zur intratumoralen Immunstimulation mit
Interleukin-2, Interferon- γ und
Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem-Faktor
als Zusatztherapie in der veterinärmedizinischen Onkologie*

Sehr geehrte Katzenbesitzerin, sehr geehrter Katzenbesitzer,
Ihnen wurde angeboten, mit Ihrer Katze an einer klinischen Forschungsstudie teilzunehmen.

Was ist eine klinische Forschungsstudie?

Die Tierärzte der Universitätstierkliniken untersuchen die Entstehung und den Verlauf von Krankheiten und bemühen sich, verbesserte Methoden der Diagnostik und der Behandlung zu entwickeln. Dies nennt man klinische Forschung. Werden Patienten erstmals mit einer neu entwickelten Methode behandelt, bezeichnet man das als klinische Forschungsstudie. Die Teilnahme an einer klinischen Forschungsstudie ist grundsätzlich freiwillig.

Bevor Sie entscheiden, ob Sie mit Ihrer Katze an einer solchen klinischen Forschungsstudie teilnehmen wollen, müssen Sie sowohl die Vorteile als auch die Risiken kennen. Dieses Ihnen vorliegende Informationsblatt möchte Inhalt und Zweck der klinischen Forschungsstudie sowie Vor- und Nachteile für Ihre teilnehmende Katze möglichst genau darlegen. Sie haben weiterhin die Möglichkeit, mit dem Arzt, der Ihre Katze behandelt, ein ausführliches Beratungsgespräch zu führen.

Wenn Sie sich nach dieser Aufklärung und Beratung für die Teilnahme Ihrer Katze an der klinischen Forschungsstudie entscheiden, werden Sie gebeten, ein entsprechendes Formblatt (Einwilligungserklärung) zu unterschreiben. Sie erhalten dann eine Kopie dieser Erklärung, die Sie aufbewahren sollten.

Beschreibung der Studie

Die momentan übliche Methode der Behandlung von Fibrosarkomen bei Katzen (operative Entfernung des Tumors) hat sich als enttäuschend erwiesen. In bis zu 70% der Fälle rezidiert der Tumor, d. h. dass es nach einer gewissen Zeit zu einem erneuten Tumorstadium an derselben Stelle kommt.

Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Immunsystem eines Krebspatienten - Mensch oder Tier - fähig sein kann, gegen die Krebserkrankung zu kämpfen und selbst den Tumor zu zerstören. Deshalb werden Behandlungsformen geprüft, die auf eine Stärkung der körpereigenen Immunreaktion ausgerichtet sind.

In der hier beschriebenen Studie werden zur Stärkung der körpereigenen Immunreaktion spezielle Therapeutika verwendet, die aus gentechnisch verändertem Material hergestellt werden.

Beschreibung der wissenschaftlichen Vorgehensweise und der Verfahren

Die in dieser klinischen Studie verwendeten Therapeutika werden mithilfe rekombinanter Vektoren (Plasmide) hergestellt, die genetische Informationen für bestimmte Stoffe enthalten. Durch diese Plasmide, die als Transportmittel fungieren, werden die Gene in Körperzellen des Patienten eingeschleust, wo dann die Produktion körpereigener Botenstoffe erfolgt.

Mithilfe der Studie sollen Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen dieser Therapeutika bewertet werden.

Eingebrachte genetische Information

Interleukin-2, Interferon- γ und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender-Faktor sind Eiweißstoffe, welche normalerweise von Zellen des Immunsystems gebildet werden und die körpereigene Immunreaktion anregen.

Um die Produktion von Interleukin-2 und Interferon- γ bzw. Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem-Faktor im Körper Ihrer Katze zu erhöhen, werden ihr die oben beschriebenen Therapeutika in den Tumor gespritzt. So soll das Immunsystem der Katze dazu angeregt werden, die nach der operativen Entfernung des sichtbaren Tumors möglicherweise verbliebenen Tumorzellen zu bekämpfen.

Interleukin-2:

In früheren Studien hat sich sowohl bei Hunden und Katzen als auch beim Menschen gezeigt, dass Interleukin-2 bei einigen Patienten in der Lage ist, die Größe oder die Anzahl von Tumoren zu verringern. Wurden in den früheren Studien Nebenwirkungen beobachtet, so war dies meist auf sehr hohe Dosen von Interleukin-2 zurückzuführen, die direkt in die Blutbahn gespritzt worden waren (Auf Art und Schweregrad der Nebenwirkungen wird in einem gesonderten Abschnitt dieses Informationsblattes noch eingegangen). Ihre Katze wird mit sehr geringen Mengen Interleukin-2 und nur örtlich (im Tumorgebiet) behandelt.

Interferon- γ :

Interferon- γ bewirkt eine Steigerung der körpereigenen unspezifischen Abwehr und zerstört entartete Zellen. Außerdem bremst es die Teilung von Zellen.

Bei der Verabreichung von Interferon- γ als Arzneimittel wurden nur sehr geringe Nebenwirkungen beobachtet.

Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender-Faktor:

Auch der Granulozyten-und-Makrophagen-Kolonie-stimulierende-Faktor steigert die unspezifische körpereigene Abwehr und bewirkt eine Zerstörung entarteter Zellen.

Nach einer Injektion in die Blutbahn kam es in früheren Studien bei ca. 20 – 30 % der behandelten Patienten zu leichten Nebenwirkungen. Auch hiermit wird ihre Katze nur örtlich (im Tumorgebiet) behandelt.

Praktische Durchführung der Studie am Patienten**Injektionen**

Das gentechnisch behandelte Therapeutikum wird Ihrer Katze in den Tumor und das umliegende Gewebe gespritzt.

Kontrolltiere

Zehn Prozent der Tiere werden nach einem mathematischen Schlüssel der sog. Kontrollgruppe zugeordnet. Diese Tiere erhalten keine Immunstimulation, sondern nur die übliche Standardtherapie (chirurgische Entfernung des Tumors) unter optimalen Bedingungen. Weder Sie noch die behandelnden Tierärzte wissen, welcher Gruppe Ihre Katze zugeordnet wurde. Die Beteiligten können jedoch nach Abschluss der Studie erfahren, ob Ihre Katze eine Zusatztherapie erhalten hat.

Operationen

Nachdem die Injektion mit dem neuartigen Gentherapeutikum erfolgt ist, wird der Tumor Ihrer Katze in der Chirurgischen Universitäts-tierklinik durch Herrn Professor Köstlin unter Vollnarkose entfernt. So erhält ihre Katze gegebenenfalls zunächst das zu prüfende Medikament und anschließend die bislang optimale Therapie.

Blutuntersuchungen

Vor und während der Therapie wird eine vollständige Blutuntersuchung durchgeführt. Auch bei den Nachkontrollen werden Blutuntersuchungen durchgeführt, um nachzuweisen, inwieweit das Immunsystem Ihrer Katze durch die Zusatztherapie aktiviert wurde.

Röntgendiagnostik

Vor der Therapie sollen Röntgenaufnahmen der Lunge zeigen, ob schon Tochtergeschwülste vorliegen.

Auch bei der abschließenden Kontrolle nach 12 Monaten werden die Lungen röntgenologisch auf Tochtergeschwülste untersucht.

Ultraschalluntersuchung

Mit einer Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes vor der Therapie untersucht man die Bauchorgane auf Tochtergeschwülste. Auch diese Untersuchung wird bei der Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten wiederholt.

Ärztliche Überwachung

In der Zeit der Studie wird der Gesundheitszustand Ihrer Katze intensiv von Ihrem behandelnden Tierarzt bzw. von den Tierärzten der Medizinischen Tierklinik überwacht.

Dazu ist es erforderlich, dass Sie mit Ihrer Katze 14, 45 und 90 Tage nach der Operation und danach jeden dritten Monat (bis zum Ende des ersten Jahres) zur tierärztlichen Nachkontrolle kommen.

Mit dieser engmaschigen Kontrolle soll der Operationserfolg, die Auswirkung der zusätzlichen Immunstimulation und die mögliche erneute Bildung von Tochtergeschwülsten bei Ihrer Katze frühzeitig erkannt werden.

Abbruch der Studie

Sollten sich erhebliche Nebenwirkungen zeigen, wird die klinische Studie zum Wohl Ihrer Katze abgebrochen. Werden bei Ihrer Katze erneut Tumoren festgestellt, ist die Studie für Ihre Katze ebenfalls beendet. In diesem Fall werden Ihnen entsprechend den klinischen Befunden Ihrer Katze andere verfügbare Therapiemöglichkeiten angeboten.

Ziele der Studie

Da es sich um ein neuartiges Behandlungsverfahren handelt, sollen mit der Studie Antworten zu folgenden Fragen gefunden werden:

Wirksamkeit:

Wie wirksam kann mit der Behandlung das Fibrosarkom Ihrer Katze eingedämmt werden – d. h. wird es gelingen, das Wiederauftreten des Tumors nach der chirurgischen Entfernung zu verhindern oder zumindest die Zeitspanne bis zum Wiederauftreten des Tumors zu verlängern?

Verträglichkeit:

Welche Art und welchen Schweregrad weisen die eventuell auftretenden Nebenwirkungen der Behandlung auf?

Nebenwirkungen

Wird eine neue Behandlungsmethode zum ersten Mal an einem Patienten angewandt, stellt sich stets auch die Frage nach möglichen Nebenwirkungen oder Komplikationen. Wir möchten ausdrücklich darauf hinweisen, dass die Sicherheit, das Wohl und die Genesung des Patienten in einer klinischen Forschungsstudie immer höchste Priorität haben!

Wenn hier von einer neuen Methode gesprochen wird, bedeutet dies nicht, dass keinerlei Erfahrungen damit vorliegen. Im Tiermodell Maus wurde bereits getestet, inwieweit sich Nebenwirkungen zeigen und vorhersagen lassen.

Folgende Nebenwirkungen können beim Einsatz der hier beschriebenen Immunstimulation zur Behandlung des Fibrosarkoms der Katze auftreten:

Fieber

Ein relativ großer Teil der Patienten zeigt nach dem Einsatz der Immunstimulation eine erhöhte Körpertemperatur. Der Normalbereich der Körpertemperatur der Katze liegt zwischen 38 und 39 °C. Bei sehr aufgeregten Patienten kann in Einzelfällen auch eine Temperatur von bis zu 39,5 °C noch als normal angesehen werden. Der durch die Immunstimulation verursachte Anstieg der Körpertemperatur entspricht einem leichten Fieber und liegt somit nicht im lebensbedrohlichen Bereich.

Reduktion des Allgemeinbefindens und der Futtermaufnahme

Ein Teil der Patienten zeigt im Anschluss an die Immunstimulation ein reduziertes Allgemeinbefinden, ist matt bis müde und frisst weniger. Dieser Zustand bessert sich aber schnell wieder.

Lokale Reaktionen

In früheren klinischen Studien, in denen ebenfalls Interleukin-2 und Interferon- γ lokal verabreicht wurden, traten als Nebenwirkungen Hautrötungen und Schwellungen am Ort der Injektion auf.

Unwahrscheinliche Nebenwirkungen**Reaktionen des Gesamtorganismus**

Bei Gabe von sehr hohen Interleukin-2-Mengen direkt in die Blutbahn kam es sowohl beim Menschen als auch bei Tieren zu ernsthaften Komplikationen (wie Fieber, Erbrechen, Bluthochdruck und Schock). Bei Ihrer Katze wird nur im Bereich des Tumors die Produktion von Interleukin-2 gesteigert und kein Interleukin-2 direkt in die Blutbahn gespritzt. Heute weiß man auch, dass solche Nebenwirkungen nur von Konzentrationen hervorgerufen werden, die die für eine Immunstimulation benötigte Dosis um das 100- bis 1000fache übersteigen.

Allergische Reaktionen

Es zeigten sich bisher bei Verabreichung derselben Plasmidlösung, die auch in dieser klinischen Studie verwendet wird, bei Menschen und Versuchstieren keine allergischen Reaktionen nach der Injektion.

Unvorhersehbare Nebenwirkungen

Da die Immunstimulation ein Eingriff in einen lebenden Organismus ist, kann es immer zu unvorhersehbaren Nebenwirkungen kommen, ähnlich wie auch bei einer Narkose immer ein gewisses Restrisiko besteht.

Durch die aufmerksame Beobachtung Ihrer Katze und durch die intensive tierärztliche Kontrolle der Katzen sollten unbekannte Nebenwirkungen frühzeitig erkannt und, falls notwendig, entsprechend behandelt werden.

Weitere wichtige Hinweise**Kosten**

Kosten für die gentherapeutische Behandlung, die tierärztlichen Verlaufsuntersuchungen, die stationären Aufenthalte in der Universitäts-Tierklinik und die oben angesprochenen Blut- und Röntgenuntersuchungen werden Ihnen nicht in Rechnung gestellt. Dafür erwarten wir von Ihnen, dass Sie mit Ihrer Katze lückenlos zu allen Kontrollterminen erscheinen. Sollten Sie persönlich die Entscheidung treffen, mit Ihrem Tier vorzeitig aus der Studie auszutreten, werden Ihnen die entstandenen Kosten entsprechend der tierärztlichen Gebührenordnung in Rechnung gestellt.

Vertraulichkeit

Die Forschungs- und Klinikberichte Ihrer Katze sind vertraulich. Weder Ihr Name noch der Name Ihrer Katze oder andere persönliche Informationen, die Ihre

Identifizierung erlauben würden, werden in Berichten oder Veröffentlichungen über diese Studie verwendet.

Autopsie

Sollte Ihre Katze, ob durch Unfall oder durch eine Krankheit, ableben, auch dann, wenn diese nicht mit der Studie im Zusammenhang steht, werden Sie um die Zustimmung zu einer Autopsie ersucht werden. Selbstverständlich liegt die Entscheidung darüber bei Ihnen.

Recht auf Ablehnung der Teilnahme und Rücktritt von der Studie

Die Entscheidung zur Teilnahme oder Nichtteilnahme an der Studie liegt allein bei Ihnen. Um diese Entscheidung zu treffen, muss Ihnen die Studie vom Tierarzt erklärt werden und Sie müssen das, was Sie über die Studie oder andere mögliche Therapieformen erfahren haben, verstehen. Während der Zeit, in der Ihre Katze an der klinischen Studie teilnimmt, werden Sie über alle neuen Erkenntnisse informiert, die Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme an der Studie beeinflussen könnten. Wenn Sie sich entscheiden, nicht an der Studie teilzunehmen, steht Ihnen die Standardtherapie vorurteilsfrei zur Verfügung. Wenn Sie an der Studie teilnehmen, haben Sie jederzeit das Recht, von der Studie zurückzutreten. Sollten Sie zurücktreten, so werden Ihnen entsprechend dem medizinischen Befinden Ihrer Katze andere verfügbare Heilverfahren angeboten.

Kontakt

Wir sind für Sie telefonisch immer erreichbar:

TÄ Anika Jahnke

TÄ Conni Fischer

Prof. Hirschberger

Notruf 1. Medizinische Tierklinik

Sie erreichen uns auch per E-Mail: **info@fibrosarkom.de**

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Webseite: www.fibrosarkom.de

8.3. Beispiel einer Einverständniserklärung der Katzenbesitzer

**I. Medizinische und Chirurgische
Tierklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität**

Veterinärstraße 13
80539 München

**Institut für Experimentelle Onkologie
u. Therapieforschung der
Technischen Universität**

Ismaninger Straße 22
81675 München

*Interleukin-2-, Interferon- γ und
Granulozyten-und-Makrophagen-Kolonie-stimulierender-
Faktor-Gentherapie als Zusatztherapie in der
veterinärmedizinischen Onkologie*

Einverständniserklärung des Patientenbesitzers

zur Teilnahme an einer klinischen Forschungsstudie nach vorheriger Aufklärung

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Katze in die oben aufgeführte klinische Studie der Medizinischen Tierklinik der LMU München und des Institutes für Experimentelle Onkologie der TU München aufgenommen wird.

Ich bin mir darüber im Klaren, dass meine Katze an einem randomisierten Blindversuch teilnimmt.

Die Behandlungsmaßnahme, der mein Tier unterzogen wird, besteht aus der Behandlung mit gentechnisch behandeltem Material (Plasmide, in die therapeutische Gene eingebaut wurden) oder mit Placebo. Im Anschluss an diese Primärbehandlung erhält meine Katze die allgemein anerkannte Therapiemethode (operative Entfernung des Tumors). Die Gentherapie wird während der Studie als Zusatztherapie eingesetzt, um die Metastasenbildung und die Neubildung des Tumors zu hemmen.

Ich wurde sowohl über die potentiellen Risiken als auch über die Vorteile der Behandlung aufgeklärt, habe sie verstanden und erkläre mich – unter Wahrung meiner Interessen – mit der Behandlung einverstanden.

Ich erkläre mich dazu bereit, mein Tier den Erfordernissen entsprechend zu Folgeuntersuchungen vorzustellen. Sollte der Patient zu einer Folgeuntersuchung nicht erscheinen, verpflichte ich mich zur Übernahme der Operations- und Behandlungskosten entsprechend der Gebührenordnung für Tierärzte.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift des Patientenbesitzers

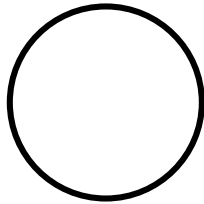
.....
Name des Patientenbesitzers (Druckschrift)

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift des Tierarztes

.....
Name des Tierarztes (Druckschrift)

8.4. Beispiel eines Untersuchungsprotokolls



[Daten der Katze]

überweisender praktischer Tierarzt:

Name: _____

Straße: _____ PLZ: _____ Ort: _____

Bank: _____ Kto.: _____ BLZ: _____

Vorbericht des überweisenden praktischen Tierarztes bzw. des Besitzers:

Impfstatus: _____

Freiläufer: ja nein

Untersuchung Tag -14 (Studienaufnahme) (Dienstag)

Datum

Klinische Untersuchung Tag -14

Temperatur: _____ Gewicht: _____

Allgemeinbefinden: _____

Verhalten: _____

Ernährungszustand: _____ Pflegezustand: _____

Lymphknoten: Lnn. mandib.: _____ Lnn. popl.: _____

Kreislauf: SH: _____ KFZ: _____ Hautturgor: _____

HF: _____ Ausk.: _____

Atmung (adsp./ausk.): AF: _____ Ausk.: _____

Abdomen: _____

Schilddrüse: _____

Sonstiges: _____

Spezielle Untersuchung Tag -14

Tumorlokalisierung: _____

Tumoranzahl/-größe: _____

Tumorbeschaffenheit: _____

_____Rezidiv: ja nein

Wann operiert? _____

Wer hat operiert? _____

Histo-/Zytobefund? _____

Weiterführende Untersuchungen/Labor Tag -14**Röntgen:**

Thorax lat./lat.: _____

(li. u. re. anliegend) _____

Thorax v/d: _____

Sonographie:

Abdomen: _____

Labor:

EDTA (rotes und weißes Blutbild, Thrombozyten von Hand)

Serum (AST, AP, Bili, Prot, Alb, Urea, Crea, Gluc, E-lyte, T4, FIV, FeLV)

Plasma/Serum für Exp. Onkologie eingefroren (- 70 °C)

Einschlusskriterien in die Studie

- Einverständnis des Besitzers? (klinische Studie, Operation, Nachuntersuchungen)? ja nein
- Lebenserwartung von über 1 Jahr abgesehen von der Tumorerkrankung? ja nein
- Tumor von klinischer Untersuchung ausgehend beurteilt in einer Sitzung operabel? ja nein
- Tumor am Rumpf lokalisiert? ja nein

Ausschlusskriterien aus der Studie

- Eröffnung einer Körperhöhle oder Amputation einer Gliedmaße
bei der Operation nötig ja nein
- Strahlen-, Chemo- oder Gentherapie in der Vergangenheit? ja nein
- Behandlung mit Immunsuppressiva (z. B. Kortikosteroiden)
in den letzten 6 Wochen? ja nein

Hinweise auf Vorliegen von Metastasen des Fibrosarkoms? ja nein
Hinweise auf anderen malignen Tumor zurzeit oder in der Anamnese? ja nein
Katze trächtig? ja nein

1. Injektion feGM-CSF/3er-Kombi

ja
nein

Klinische Untersuchung nach Therapie Tag -14

Temperatur: _____
Allgemeinbefinden: _____
Kreislauf: SH: _____ KFZ: _____ Hautturgor: _____
HF: _____ Ausk.: _____
Atmung (adsp./ausk.): AF: _____ Ausk.: _____
Abdomen: _____

8.5. Laborparameter ohne signifikante Abweichung

MCH Mittlerer Hämoglobingehalt der Einzelerythrozyten

MCHC Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten

FSA Fibrosarkomgruppe

Laborparameter	Gruppe	Mittelwert	Medianwert
Rote Blutkörperchen [T/l]	FSA	9,27	9,15
	Kontrolle	9,21	8,84
Hämoglobin [mmol/l]	FSA	8,19	8,19
	Kontrolle	8,30	7,98
Hämatokrit [l/l]	FSA	0,39	0,39
	Kontrolle	0,40	0,39
MCH [fmol/l]	FSA	0,89	0,88
	Kontrolle	0,90	0,88
MCHC [mmol/l]	FSA	20,69	20,60
	Kontrolle	20,49	20,70
Thrombozyten [G/l]	FSA	344,05	327,50
	Kontrolle	355,63	360,00
Weiße Blutkörperchen [G/l]	FSA	8,16	7,51
	Kontrolle	9,31	7,89
Monozyten [G/l]	FSA	0,24	0,17
	Kontrolle	0,23	0,15
Stabkernige Neutrophile [G/l]	FSA	0,10	0,00
	Kontrolle	0,15	0,00
Segmentkernige Neutrophile [G/l]	FSA	5,83	5,10
	Kontrolle	5,84	5,42
Basophile Granulozyten [G/l]	FSA	0,12	0,00
	Kontrolle	0,00	0,00
Bilirubin [µmol/l]	FSA	1,84	1,40
	Kontrolle	1,30	1,07
Albumin [g/l]	FSA	34,56	35,26
	Kontrolle	35,69	35,96
Harnstoff [mmol/l]	FSA	10,24	9,60
	Kontrolle	9,81	9,38
Fruktosamin [µmol/l]	FSA	259,84	257,00
	Kontrolle	257,53	258,00
Chlorid [mmol/l]	FSA	117,15	117,00
	Kontrolle	117,60	117,00
Kalzium [mmol/l]	FSA	2,48	2,50
	Kontrolle	2,49	2,47

X Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Fibrosarkom an einer typischen Lokalisation	10
Abbildung 2:	Bestimmung der Tumorgröße mit Hilfe einer Schieblehre.....	22
Abbildung 3:	Gründe, die zum Ausschluss aus der Studie führten.....	28
Abbildung 4:	Häufigkeiten der Altersverteilung in Jahren	30
Abbildung 5:	Häufigkeiten der Altersverteilung in Jahren	30
Abbildung 6:	Prozentuale Verteilung des Geschlechts der Studienpopulation.....	31
Abbildung 7:	Histogramm der Verteilung des Körpergewichts	31
Abbildung 8:	Boxplots des Körpergewichtes in Kilogramm.....	32
Abbildung 9:	Prozentuale Verteilung der Lokalisationen.....	33
Abbildung 10:	Prozentuale Verteilung der Anteile an Primärtumoren.....	34
Abbildung 11:	Prozentuale Verteilung der Stadieneinteilung	34
Abbildung 12:	Zeigt anhand der Einteilung in Primärtumor und unterschiedliche	35
Abbildung 13:	Anzahl an Umfangsvermehrungen	36
Abbildung 14:	Boxplots des MCV	38
Abbildung 15:	Boxplots der Lymphozyten- und Eosinophilenzahlen	39
Abbildung 16:	Boxplots der Serumaktivität der AST.....	41
Abbildung 17:	Boxplots der Serumaktivität der AP	41
Abbildung 18:	Boxplots der Serum-Gesamteiweißkonzentration	43
Abbildung 19:	Boxplots der Serum-Glucosekonzentration	43
Abbildung 20:	Boxplots der Serum-Kreatininkonzentration	44
Abbildung 21:	Boxplots der Serum-Phosphatkonzentration.....	46
Abbildung 22:	Boxplots der Serum-Natriumkonzentrationen	46
Abbildung 23:	Boxplots der Serum-Kaliumkonzentrationen	47
Abbildung 24:	Häufigkeiten der verwendeten Impfstoffe bei ausschließlich.....	50
Abbildung 25:	Angewandte Katzenseuche-/Katzenschnupfenimpfstoffe	51
Abbildung 26:	Angewandte Tollwutimpfstoffe und die Häufigkeiten	52
Abbildung 27:	Angewandte Leukoseimpfstoffe und die Häufigkeiten.....	54
Abbildung 28:	Anteile der verschiedenen Firmen an den verwendeten Impfstoffen.....	55

XI Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Histopathologische Diagnosen und die Häufigkeiten ihres	29
Tabelle 2:	Tumorlokalisationen und die Häufigkeiten ihres Vorkommens	33
Tabelle 3:	Lagekenngrößen der Tumorumfänge nach Stadieneinteilung	37
Tabelle 4:	Lagekenngrößen MCV in Femtoliter (fl)	38
Tabelle 5:	Lagekenngrößen der Lymphozyten- und Eosinophilenzahlen	39
Tabelle 6:	Signifikanzwerte des Mann-Whitney-U-Test der Leberparameter	40
Tabelle 7:	Lagekenngrößen der Serumaktivität der AST	41
Tabelle 8:	Lagekenngrößen der Serumaktivität der AP	41
Tabelle 9:	Signifikanzwerte des Mann-Whitney-U-Test des Fett-, Eiweiß- und	42
Tabelle 10:	Lagekenngrößen der Serum-Gesamteiweißkonzentration	42
Tabelle 11:	Lagekenngrößen der Serum-Glucosekonzentration	43
Tabelle 12:	Lagekenngrößen der Serum-Kreatininkonzentration	44
Tabelle 13:	Signifikanzwerte des Mann-Whitney-U-Test der Elektrolyte	45
Tabelle 14:	Lagekenngrößen der Serum-Phosphatkonzentration	45
Tabelle 15:	Lagekenngrößen der Serum-Natriumkonzentration	46
Tabelle 16:	Lagekenngrößen der Serum-Kaliumkonzentrationen	46
Tabelle 17:	Verwendete Impfstoffe	48
Tabelle 18:	Zeigt wie viele Katzen in den zurückliegenden 10 Jahren wie häufig	50
Tabelle 19:	Tollwut-Impfungsfrequenz der Katze mit FISS in den 10 Jahren vor	52
Tabelle 20:	Tollwut-Impfungsfrequenz der Katze mit FISS in den 10 Jahren vor	53

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Johannes Hirschberger danke ich herzlich für die gute Betreuung, seine Flexibilität, seine Ratschläge und seinen Willen Wissen zu vermitteln. Es war eine ausgesprochen interessante Zeit von der ich sehr profitiere.

Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann danke ich für die Unterstützung der gesamten Fibrosarkomstudie.

Ein besonderer Dank gilt allen ehemaligen Doktoranden der Fibrosarkomstudie, die seit 1999 die Studie betreut haben und mir beim Auffinden aller Daten behilflich waren.

Frau Dr. Carola Sauter-Louis danke ich für Ihre kompetente und verständnisvolle Hilfe bei der Auswertung meiner Daten. Dank Ihrer Erklärungen hat die Statistik für mich ihren Schrecken verloren.

Liebsten Dank an Frau Dr. Ulrike Schillinger, Frau Dr. Anika Jahnke, Frau Dr. Conni Hüttinger und Herrn Florian Walsch für die gute Zusammenarbeit und Hilfe sowie den vielen Spaß bei der Arbeit.

Den Tierärzthelferinnen und Tierärzthelfern, sowie den Tierpflegern der Medizinischen Kleintierklinik danke ich herzlich für Ihre permanente Unterstützung und Hilfe bei der Arbeit, sowie die gute Versorgung der Patienten.

Vielen Dank an Prof. Dr. Roberto Köstlin und die Mitarbeiter der Chirurgischen Tierklinik die seit Jahren den „blutigen Teil“ der Fibrosarkomstudie übernehmen.

Ich danke Conrad Euler der mich ertragen hat, mich motiviert hat, mit dem es ein Leben außerhalb der Tiermedizin gibt und der es immer wieder geschafft hat, große Probleme klein werden zu lassen.

Liebe Eltern: DANKE!