Aus der Klinik für kleine Haustiere
der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Mammatumoren des Hundes: Untersuchung zum postoperativen Krankheitsverlauf und zur Effektivität adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Docetaxel.

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades einer

Doktorin der Veterinärmedizin

(Dr. med. vet.)

durch die Tierärztliche Hochschule Hannover

Vorgelegt von

Dorina Schoenrock

aus Hasloh

Hannover 2006

Wissenschaftliche Betreuung: Univ.-Prof. Dr. I. Nolte

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. I. Nolte

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. F.-J. Kaup

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Mai 2006

Meinen Eltern, denen ich vieles zu verdanken habe

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung **13**

2. Literaturübersicht **16**

2.1. Mammatumoren des Hundes 16

2.1.1. Vorkommen und Inzidenz 16

2.1.2. Pathologie und biologisches Verhalten 17

2.1.3. WHO-Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation 19

2.1.4. Zytologie 21

2.1.5. Prognostische Faktoren 23

2.1.6. Behandlungsstrategien 25

2.1.6.1. Chirurgie 26

2.1.6.2. Chemotherapie 27

2.1.6.3. Radiotherapie 31

2.1.6.4. Hormontherapie 31

2.1.6.5. Immuntherapie 32

2.2. Docetaxel 32

2.2.1. Struktur und Wirkungsweise 32

2.2.2. Einsatz in der Humanmedizin 35

2.2.3. Einsatz in der Tiermedizin 36

2.3. Doxorubicin 36

2.3.1. Struktur und Wirkungsweise 36

2.3.2. Einsatz in der Humanmedizin 37

2.3.3. Einsatz in der Tiermedizin 37

3. Eigene Untersuchung **39**

3.1. Patientengut, Material und Methode 39

3.1.1. Beurteilung des klinischen Stadiums 39

3.1.2. Chirurgische Entfernung des Gewebes 40

3.1.3. Probenentnahme und Probentransport 41

3.1.4. Histologische Untersuchung 41

3.1.5. Zytologische Untersuchung 42

3.2. Kontrolle der operierten und nicht chemotherapeutisch behandelten Hündinnen 42

3.3. Adjuvante Therapie und Kontrolle der behandelten und unbehandelten Hündinnen mit hochinvasiven malignen Mammatumoren 42
3.3.1. Auswahlkriterien der Patienten 42
3.3.2. Behandlungsmethode 43
3.3.3. Dokumentation von Toxizitäten 44
3.3.4. Kontrolle der Patienten 44
3.3.5. Beurteilung der Effektivität 45
3.3.6. Fallbericht 45
3.4. Statistik 46

4. Ergebnisse 48

4.1. Epidemiologie 48
4.1.1. Alter 48
4.1.2. Rasse 48
4.1.3. Hormonstatus 50
4.1.4. Gewicht 50
4.1.5. Lokalisation und Beschaffenheit der Mammatumoren 51
4.2. Beurteilung des klinischen Stadiums 52
4.3. Chirurgische Therapie 54
4.4. Histologische Untersuchung 55
4.5. Zytologische Untersuchung 58
4.5.1. Vergleich der histologischen und zytologischen Untersuchungen 59
4.6. Krankheitsverlauf der operierten und nicht chemotherapeutisch nachbehandelten Hündinnen 61
4.6.1. Darstellung der rezidivfreien Intervalle 61
4.6.1.1. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das rezidivfreie Intervall 62
4.6.1.1.1.Univariatanalyse 62
4.6.1.1.2.Multivariatanalyse 64
4.6.2. Darstellung der metastasenfreien Intervalle 66
4.6.2.1. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das metastasenfreie Intervall 67
4.6.2.1.1. Univariatanalyse 67
4.6.2.1.2. Multivariatanalyse 69

4.6.3. Darstellung der progressionsfreien Intervalle 73
4.6.3.1. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das progressionsfreie Intervall 74
4.6.3.1.1. Univariatanalyse 74
4.6.3.1.2. Multivariatanalyse 76
4.6.4. Darstellung der Überlebenszeiten 78
4.6.4.1. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Überlebenszeit 79
4.6.4.1.1. Univariatanalyse 79
4.6.4.1.2. Multivariatanalyse 81
4.7. Krankheitsverlauf der adjuvant chemotherapeutisch behandelten und unbehandelten Hündinnen mit hochinvasiven malignen Mammatumoren 85
4.7.1. Zusammensetzung der Gruppen 85
4.7.2. Einteilung der Histologie nach WHO-Klassifizierung 87
4.7.3. Darstellung der rezidivfreien Intervalle (RFI) 89
4.7.3.1. Vergleich der rezidivfreien Intervalle 90
4.7.3.1.1. Vergleich der rezidivfreien Intervalle von allen Hündinnen 91
4.7.3.1.2. Vergleich der rezidivfreien Intervalle der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II 94
4.7.3.2. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das rezidivfreie Intervall 97
4.7.4. Darstellung der metastasenfreien Intervalle (MFI) 99
4.7.4.1. Vergleich der metastasenfreien Intervalle 99
4.7.4.1.1. Vergleich der metastasenfreien Intervalle von allen Hündinnen 100
4.7.4.1.2. Vergleich der metastasenfreien Intervalle der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II 103
4.7.4.2. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das metastasenfreie Intervall 106
4.7.5. Darstellung der progressionsfreien Intervalle (PFI) 111
4.7.5.1. Vergleich der progressionsfreien Intervalle 112

4.7.5.1.1. Vergleich der progressionsfreien Intervalle von allen Hündinnen 113
4.7.5.1.2. Vergleich der progressionsfreien Intervalle der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II 116
4.7.5.2. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das progressionsfreie Intervall 119
4.7.6. Darstellung der Überlebenszeiten (ÜZ) 124
4.7.6.1. Vergleich der Überlebenszeiten 125
4.7.6.1.1. Vergleich der Überlebenzeiten von allen Hündinnen 125
4.7.6.1.2. Vergleich der Überlebenszeiten der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II 128
4.7.6.2. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Überlebenszeit 131
4.7.7. Toxizitäten unter der Behandlung von Doxorubicin oder Docetaxel 138
4.8. Fallbericht : RFI, PFI und ÜZ der Hündinnen mit einem histologischen Stadium III 141
4.8.1. Vergleich der rezidivfreien Intervalle der behandelten und unbehandelten Hündinnen 141
4.8.2. Vergleich der progressionsfreien Intervalle der behandelten und unbehandelten Hündinnen 142
4.8.3. Vergleich der Überlebenszeiten der behandelten und unbehandelten Hündinnen 143
4.8.4. Remissionen der Fernmetastasen der Hündinnen mit einem histologischen Stadium III 144

5. Diskussion 145

6. Zusammenfassung 163

7. Summary 166

8. Literaturverzeichnis 169

9. Anhang 189

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
AdCa	Adenokarzinom(e)
BB	Blutbild
ben.	benigne(r)
Bili	Bilirubin
BRCA1	Breast Cancer Susceptibility Gene I
BRCA2	Breast Cancer Susceptibility Gene II
Ca	Karzinom(e)
Chol	Cholesterin
Crea	Creatinin
docel	Docetaxel
doxo	Doxorubicin
DSH	deutscher Schäferhund
dt.	deutsch
duct.	ductal
d/v	dorsal/ventral
EKG	Elektrokardiogramm
ER	Östrogenrezeptor(en)
ex. let.	Exitus letales
G	Gaus
GE	Gesamteiweiß
g/l	Gramm pro Liter
Gy	Gray
hgr.	hochgradig
histol.	histologisches
HST	Harnstoff
IGF-1	insulin-like growth factor-1
IGFBP	insulin-like growth factor binding protein
inv.	invasiv
i.v.	intravenös
K^+	Kalium
kD	Kilo Dalton

KFZ	Kapilläre Füllungszeit
klin.	klinisches
kompl.	komplex
LE	Leberwerte
l/l	lateral/lateral
Ln	Lymphonodus
Lnn	Lymphonodi
mal.	maligne(r)
Max	Maximum
MDR-1	multidrug resistance-1
MFI	metastasenfreies Intervall
MFZ	metastasenfreie Zeit
mg/m²	Milligramm pro Quadratmeter
Min	Minimum
mm	Millimeter
mult.	multiple(r)
MMT	maligne(r) Mischtumor(en)
MT	Mischtumor(en)
n	Anzahl
NN	Nebenniere
nod.	nodulär
Na^+	Natrium
p	Signifikanz
PFI	progressionsfreies Intervall
PFZ	progressionsfreie Zeit
p.o.	per oral
PR	Progesteronrezeptor(en)
RFI	rezidivfreies Intervall
RFZ	rezidivfreie Zeit
RM	Rückenmark
s	Standardabweichung
SH	Schleimhäute
sol.	solide(r)
Tab.	Tabelle

tgl.	täglich
TNM-Klassifikation	Ausbreitungsgrad der Tumoren: Primärtumor (T), Lymphknoten (N), Metastasen (M)
ÜZ	Überlebenszeit
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organization
WS	Wirbelsäule

1. EINLEITUNG

Durch die allgemeine Verbesserung der Lebensqualität und der medizinischen Betreuung ist das durchschnittliche Lebensalter der Haustiere in den letzten Jahren deutlich gestiegen (DORN 1976; WITHROW 1996). Im gleichen Zeitraum konnte ein gesteigertes Auftreten von Tumorerkrankungen beobachtet werden. Neoplasien gehören daher heute zu den häufigsten Erkrankungen und stellen eine der Haupttodesursachen des älteren Hundes dar (BRONSON 1982; EICHELBERG und SEINE 1996).

Durch die heute intensivere Bindung des Menschen zu seinem Partner Hund und der gestiegenen Häufigkeit der Tumorerkrankungen, ist ein starker Anstieg der Nachfrage für die Erweiterung und Verbesserung von Behandlungsmöglichkeiten beim Haustier zu erkennen. Vor allem unter Einbeziehung von Therapiemöglichkeiten, die bisher nur in der Humanmedizin angewandt wurden, ist dieses möglich. Eine Umwidmung ist aufgrund der Ähnlichkeit hinsichtlich physiologischer und metabolischer Charakteristika von dem Menschen auf unsere Haustiere, insbesondere Hund und Katze, möglich.

Die Veterinäronkologie hat aufgrund der oben genannten Ähnlichkeit hinsichtlich physiologischer und metabolischer Charakteristika zwischen Mensch und Tier ebenfalls für die Humanonkologie an Bedeutung zugenommen. Da Hunde und Katzen heutzutage meist mit im Haushalt leben, den gleichen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind, die Tumoren eine z.T. höhere Inzidenz, die Tiere eine kürzere Lebenserwartung aufweisen und der Krankheitsverlauf meist schneller ist, ist aus Sicht der Forschung die Datenerhebung bei den Haustieren zum Vorteil, da somit wichtige Informationen schneller zur Verfügung stehen (STRANGBERG u. GOODMANN 1974; BOSTOCK 1975; OWEN 1979; CHRISP u. SPANGLER 1980; PIERREPOINT 1985; REIMANN et al. 1999a; REIMANN et al. 1999b; MACEWEN u. WITHROW 2001).

Mammatumoren gehören zu den am häufigsten diagnostizierten, neoplastischen Erkrankungen des Hundes. Bei der Hündin gilt der Mammatumor mit einem Anteil von 52% als häufigste Neoplasie (MADEWELL und THEILEN 1987; MACEWEN und WITHROW 1996). Tumoren des Gesäuges sind daher beim Hund von großer Bedeutung und weisen vor allem hinsichtlich ihrer Histologie, Hormonabhängigkeit, Rezidiv- und Metastasierungsraten Ähnlichkeiten zur entsprechenden Erkrankung des Menschen auf (OWEN 1979; DORN et al. 1968).

Die Überlebenszeit steht in einem engen Zusammenhang mit der Rezidiv – und Metastasierungsrate eines Mammatumors (KURZMAN und GILBERTSON 1986). Die meisten durch Mammatumoren verursachten Todesfälle treten ein Jahr post operationem ein (BOSTOCK 1975; GILBERTSON et al. 1983, HELLMÉN et al. 1993; SIMON et al. 1996). Befriedigende Ergebnisse über das „rezidivfreie Intervall“ und über die „Überlebenszeit“ nach Einsatz einer adjuvanten Therapie liegen derzeit nicht vor. Verschiedene Autoren haben nach Ansätzen zur Behandlung von Mammatumoren des Hundes mit Chemo-, Radio-, Immun-, und hormoneller Therapie gesucht (BRODEY et al. 1983; BOSTOCK 1986; MADEWELL und THEILEN 1987). Eine objektive Aussage über diese Maßnahmen ist derzeit jedoch nicht möglich (WITHROW und MACEWEN 1996). Daher kommt der Entwicklung von neuartigen Chemotherapeutika und der Untersuchung auf deren antineoplastische Wirksamkeit große Bedeutung zu. Doxorubicin ist ein Chemotherapeutikum, das in der Humanmedizin und in der Veterinärmedizin zur Behandlung von Mammakarzinomen verwendet wird. Für Docetaxel konnte in der Humanmedizin bei Ovarialkarzinomen und Mammakarzinomen eine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Für den Hund liegen derzeit noch keine Ergebnisse über die Wirksamkeit von Docetaxel vor.

Die Ziele der eigenen Untersuchung sind daher:

1. den Krankheitsverlauf aller nur chirurgisch behandelten Hündinnen mit Mammatumoren zu prüfen,

2. den Krankheitsverlauf der Hündinnen mit invasiven, malignen Mammakarzinomen und die Wirksamkeit und Toxizität von Doxorubicin und Docetaxel in einer randomisierten Studie zu prüfen,

3. die Aussagekraft von Feinnadelaspirationszytologien zu prüfen,

4. die Signifikanz verschiedener prognostischer Faktoren auf das rezidivfreie-, metastasenfreie-, und progressionsfreie Intervall und die Überlebenszeit zu prüfen.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Mammatumoren des Hundes

2.1.1. Vorkommen und Inzidenz

Neoplasien der Mamma gehören zu den am häufigsten diagnostizierten neoplastischen Erkrankungen des Hundes (MADEWELL und THEILEN 1987; EICHELBERG und SEINE 1996). Bei der Hündin gilt der Mammatumor mit einem Anteil von 52%, als häufigste Neoplasie (MADEWELL und THEILEN 1987; SIMON et al. 1996; NOLTE und NOLTE 2000; MACEWEN und WITHROW 2001; VON BOMHARD 2001). In der Literatur findet sich bezüglich der Häufigkeit von malignen Mammatumoren eine große Schwankungsbreite. So sind Prozentzahlen zwischen 41% und 56% (BOSTOCK 1977; PRISTER 1979; BRODEY et al. 1983; GORMAN 1991) genannt. Einige neuere Studien wiederum dokumentierten den Anteil maligner Mammatumoren mit 68% (HELLMÉN et al. 1993) bzw. 75% (SIMON et al. 1996).

Mammatumoren können auch bei männlichen Hunden auftreten, dieses jedoch nur in seltenen Fällen (MITCHELL 1974; PRISTER und MCKAY 1980; MADEWELL und THEILEN 1987; SIMON et al. 1996). Die Mehrheit der Tumoren entstehen im 4. und 5. Mammakomplex, da diese Komplexe mehr Drüsengewebe enthalten (KARAYANNOPOULOU et al. 2001).

Ein enger Zusammenhang zwischen Kastration und Entwicklung von Gesäugetumoren ist von mehreren Autoren beschrieben worden. In einer Studie von SIMON et al. (1996) lag der prozentuale Anteil der unkastrierten, an Mammatumoren erkrankten Hündinnen bei 92%.

Das Risiko Mammatumoren zu entwickeln, ist abhängig vom Zeitpunkt der Kastration und variiert von 0,05% bei einer Kastration der Hündin vor dem ersten Oestrus, über 8% (Ovariohysterektomie zwischen 1. und 2. Läufigkeit) bis zu 26%, wenn die Kastration nach dem 2. Oestrus stattfindet (SCHNEIDER et al. 1969; NOLTE und NOLTE 2000). In einem Alter über 2,5 Jahren hat eine Ovariohysterektomie keinen protektiven Effekt mehr (KURZMAN und GILBERTSON 1986).

Überwiegend ältere Hündinnen erkranken an Mammatumoren. Ab dem siebten Lebensjahr nimmt die Inzidenz deutlich zu und hat ihren Höhepunkt mit 10 bis 14 Jahren (SCHNEIDER 1970; PRISTER 1979; GOTTWALD 1998). Bei Hündinnen unter vier Jahren wird nur in seltenen Fällen die Diagnose Mammatumor gestellt

(SCHNEIDER 1970; PRISTER 1979; FERGUSON 1985; GOTTWALD 1998; MOE 2001).

Das Risiko, an Mammatumoren zu erkranken, ist für die verschiedenen Hunderassen unterschiedlich. Aufgrund des hohen Anteils der Mischlinge an der Basispopulation ist diese inhomogene Gruppe überdurchschnittlich häufig betroffen (VON BOMHARD 2001). Ebenso erkranken Schäferhunde, Dackel, Pudel und Spanielrassen überproportional häufig (PRISTER 1997; GOTTWALD 1998; MOE 2001; VON BOMHARD 2001).

2.1.2. Pathologie und biologisches Verhalten

In verschiedenen veterinärmedizinischen Studien werden die malignen Mammatumoren der Hündin als geeignetes Modell für die malignen Läsionen der Frau dargestellt (SCHNEIDER 1970; STRANDBERG u. GOODMANN 1974; GILBERTSON et al. 1983; PIERREPOINT 1985). Der histologische Typ ist für die Beurteilung eines Tumors von größter Bedeutung. Mammatumoren werden histologisch in epitheliale, mesenchymale und Mischtumoren unterschieden (PRISTER 1979, BRODEY et al. 1983; GORMAN 1991). Die geltende WHO-Klassifikation für canine Mammatumoren unterteilt die Adenome histomorphologisch in einfache, komplexe und basaloide Adenome. Die einfachen Adenome werden als gut differenzierte Tumoren luminaler Epithelzellen oder myoepithelialer Zellen beschrieben (MISDORP et al. 1999). Bei dem komplexen Adenom tritt neben der epithelialen Komponente eine Proliferation der Myoepithelien auf (BENJAMIN et al. 1999; MISDORP et al. 1999). Ein benigner Mischtumor wird wiederum als zusammengesetzter Tumor aus epithelialen (luminal und/oder myoepithelial) und mesenchymalen Anteilen beschrieben. Sowohl Knorpel, Knochen als auch Fett können in diesem Tumor vorkommen (MISDORP et al. 1999). Die epithelialen malignen Tumoren werden nach der geltenden WHO-Klassifikation für canine Mammatumoren in nicht-invasive- und invasive Karzinome unterschieden. Die nicht-invasiven Karzinome werden dort als epitheliale Neoplasien mit histologisch malignen Charakteristika, die innerhalb der Basalmembran wachsen definiert. Sie werden nicht nach ihrem Ursprung in intraduktale und intralobuläre Karzinome differenziert, sondern als nicht-invasive Karzinome in einer Entität zusammengefasst. Die invasiven Karzinome werden nach der WHO-Klassifikation grundsätzlich in einfache und komplexe und andere Karzinome unterschieden (MISDORP et al.

1999). Die mesenchymalen malignen Mammatumoren werden nach der geltenden WHO-Klassifikation einheitlich als Sarkome beschrieben. Kommen neoplastische Zellen aus beiden Keimblättern (Epithel und Mesenchym) gemeinsam vor, wird von einem Karzinosarkom gesprochen. Zusätzliche Informationen über Wachstumstyp, histologisches Stadium und besondere Zellcharakteristika, wie nukleärer Differzierungsgrad und Hormonrezeptorstatus, geben weitere wertvolle Hinweise auf das biologische Verhalten des Tumors. Diese Kriterien werden benötigt, um eine adäquate Aussage über die Prognose der Erkrankung machen zu können (KURZMAN und GILBERTSON 1986; GORMAN 1991; MACEWEN und WITHROW 1996; LÖHR et al. 1997; BENJAMIN et al. 1999). Durch die Kenntnis des biologischen Verhaltens des Tumors, dem histologischen Typ der Neoplasie und damit verbunden das Auftreten von Rezidiven und Metastasen, ist eine Aussage über die Überlebenszeit des Patienten möglich (KURZMAN und GILBERTSON 1986; HAHN et al. 1992).

Eine prä-operative ausführliche Untersuchung der vorhandenen Tumoren können schon vor dem chirurgischen Eingriff wertvolle Hinweise für die Prognose, hinsichtlich der Rezidiv- und Metastasierungsneigung, liefern. Entscheidend hierfür sind beispielsweise die Größe, die Konsistenz, die Oberflächenbeschaffenheit, eventuelle Anzeichen für Invasivität (fehlende Abgrenzung zum umgebenden Gewebe, Ulzerationen), sowie der Lymphknotenstatus (GILBERTSON et al. 1983; SUSANECK et al. 1983; KURZMAN und GILBERTSON 1986; LOAR 1986; GUTBERLET und RUDOLPH 1996).

Bei der histologischen Untersuchung ist nicht nur der histologische Typ eines malignen Mammatumors von entscheidender Wichtigkeit für den klinischen Verlauf. Die Invasivität des Tumors ist ebenfalls bedeutsam für die Prognose des Patienten. Beispiele für Invasivität von Mammatumoren sind die (Lymph-) Angiosis carcinomatosa, sowie die Infiltration von Tumorzellen in das umgebende Gewebe (KURZMAN und GILBERTSON 1986; HELLMÉN et al. 1993). In einer Studie von GILBERTSON et al. (1983) wurden die Überlebenszeiten von 116 Hündinnen mit malignen Mammatumoren überprüft. Ziel der Studie war, die malignen Tumoren hinsichtlich ihrer Prognostik in Kategorien einzuteilen. Die Infiltrationsrate von Tumorzellen in das umliegende Gewebe, bzw. in das Blut- und Lymphsystem, sowie das Vorhandensein von Metastasen wurde bestimmt und mit den Überlebenszeiten der Hündinnen verglichen. Das Ergebnis dieser Studie war, dass ein maligner

Mammatumor einem histologischen Stadium 0 - III (siehe Tabelle 2) zugeteilt werden kann, mithilfe dessen eine genauere Prognose bezüglich der Überlebenszeit möglich ist.

Eine hohe Metastasierungs- bzw. Rezidivfrequenz maligner Gesäugetumoren wird durch Untersuchungen verschiedener Autoren belegt (BOSTOCK 1975; MISDORP und HART 1979; HELLMÉN et al. 1993; SIMON et al. 1996). Maligne Mammatumoren metastasieren vor allem in die regionären Lymphknoten und in die Lunge. Es können jedoch auch weitere Organe, beispielsweise Leber, Milz, Knochen, Gehirn, Haut und Nieren betroffen sein (BRODEY et al. 1983; BOSTOCK 1986; MADEWELL und THEILEN 1987). Die Überlebenszeit steht in einem engen Zusammenhang mit der Rezidiv- und Metastasierungsrate eines Mammatumors (KURZMAN und GILBERTSON 1986). Die Metastasierung von Mammatumoren, beispielsweise bei einer Infiltration des Lungengewebes von über 70% oder einer Gehirnmetastase, kann eine direkte Todesursache darstellen (BRODEY et al. 1983). Die meisten, durch Mammatumoren verursachten Todesfälle, treten ein Jahr *post operationem* ein (BOSTOCK 1975; GILBERTSON et al. 1983; ALLEN und MAHAFFEY 1989; HELLMÉN et al. 1993; SIMON et al. 1996). FIDLER und BRODEY beschrieben 1967, dass 48% eines Patientenkollektives nach einem Jahr verstorben waren. Die mittlere Überlebenszeit betrug 4 bis 8 Monate. In einer Studie von SIMON et al., 1996 verstarben 37% ein Jahr *post operationem*. Davon war in 88% der Fälle ursächlich die Tumorerkrankung anzusehen. MISDORP und HART (1979), GILBERTSON et al. (1983) und HELLMÉN et al. (1993) berichten ähnlich ungünstige Überlebensraten.

2.1.3. WHO-Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation

Die humanmedizinische WHO-Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation beruht auf der Eingruppierung von Krebspatienten aufgrund der exakten Beschreibung der Ausdehnung des Tumors. Dabei wird die Größe des Tumors (T), der Befall der regionalen Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M) beurteilt (HELBRICH et al. 1999). Diese Einteilung wird in der Humanmedizin als sinnvoll zur Einschätzung der Prognose und zur Therapieauswahl angesehen, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Studien zu erreichen (HELBRICH et al. 1999; YARBO et al. 1999; FITZGIBBONS et al. 2000).

Für den Hund wird eine modifizierte WHO-Stadieneinteilung angewandt (siehe Tabelle 1a und 1b). Die Einteilung richtet sich übereinstimmend nach dem Ausbreitungsgrad des Tumors und bewertet ebenso die Größe des Tumors (T), den Befall der Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M). Ein niedriges Stadium (I) beschreibt z.B. einen kleinen Tumor (<3cm) ohne Ausdehnung auf die regionalen Lymphknoten und ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung. Im Gegensatz dazu stellt ein hohes Stadium (IV) z.B. einen Tumor mit Fernmetastasen dar (OWEN 1980). Ein direkter Zusammenhang zwischen einen hohen WHO-Stadium und einer schlechten Prognose besteht auch bei der Hündin (YAMAGAMI et al. 1996; PHILIBERT et al. 2003).

Tabelle 1a: Darstellung der TNM- Klassifikation der malignen Mammatumoren als Basis für die WHO-Stadieneinteilung (modifiziert nach OWEN, 1980)

T- Tumor	
T0: kein Hinweis auf einen Tumor **T1**: Tumor < 3 cm **T2**: Tumor 3-5 cm **T3**: Tumor > 5 cm **T4**: inflammatorisches Karzinom	**a**: Haut verschieblich **b**: Haut nicht verschieblich **c**: Tumor auf Unterlage nicht verschieblich
N – regionale Lymphknoten	
N0: Ln. nicht betroffen **N1**: ipsilateraler, regionaler Ln. betroffen **N2**: bilateraler, regionaler Ln. betroffen	**a**: verschieblich **b**: nicht verschieblich
M – Fernmetastasen	
M0: keine Fernmetastasen **M1**: Fernmetastasen	

Tabelle 1b: Darstellung der TNM- Klassifikation der malignen Mammatumoren als Basis für die WHO-Stadieneinteilung (modifiziert nach OWEN, 1980)

WHO-Stadieneinteilung	**T** **Tumoren**	**N** **regionale Lymphknoten**	**M** **Fernmetastasen**
Stadium I	T1 a-c	N0	M0
Stadium II	T0, T1 a-c T2 a-c	N1 N0, N1a	M0 M0
Stadium III	T3 a-c T0- T3	alle N N1b, N2b	M0 M0
Stadium IV	T0-T3	alle N	M1
Stadium V	T4	alle N	alle M

2.1.4. Zytologie

Prä-operative Feinnadelaspirate von Mammatumoren werden in der Humanmedizin zur Charakterisierung der Dignität eines Tumors herangezogen und stellen somit eine nicht invasive und schnelle Alternative zur Biopsie dar (CHEUNG et al. 1987; COSTA et al. 1993; CIATTO et al. 1997; ORELL und MILIAUSKAS 2005).
Schon 1975 beschrieben TSCHUBEL und HELPAP, dass in Rahmen einer Kryotherapie 250 zytologische Proben und 250 Biopsien entnommen und ausgewertet wurden. Die Ergebnisse der zytologischen Untersuchung stimmten hier zu 95% mit den histopathologischen Ergebnissen überein. Ähnliches berichteten CHEUNG und Mitarbeiter 1987, die die mit Feinnadelaspiration gewonnene Zytologie mit einer Biopsie verglichen haben. Die Ergebnisse der zytologischen Untersuchungen wiesen eine Sensitivität von 96,6% und eine Spezifität von 100% auf. 27,4 % der Präparate konnten aus Qualitätsgründen nicht zur Diagnostik herangezogen werden. Falsch positive Ergebnisse wurden nicht gestellt. Die

Sensitivität und Spezifität der Biopsie lag ebenfalls bei 96,7% und 100% und zeigt somit keinen signifikanten Unterschied. Ähnliche Ergebnisse erhielten CIATTO und Mitarbeiter (1997) bei der Sensitivitäts- und Spezifitätsprüfung von 2444 zytologischen Untersuchungen. In einer neueren Studie von SARAVANJA und Mitarbeitern 2005 wurden 324 Feinnadelaspirationen durchgeführt und die Ergebnisse mit der Histopathologie verglichen. 96,4% der zytologischen Ergebnisse stimmten mit der Histopathologie überein. Die Sensitivität und Spezifität lagen bei 86,6 % bzw. 99,2 %. Zwei zytologische Untersuchungen wiesen ein falsch-positives Ergebnis auf. Jedoch wird der Einsatz der Feinnadelaspiration noch stark kritisiert, da ein falsch-positives und besonders ein falsch-negatives Ergebnis verheerende Folgen für den Patienten hätten (LAYFIELD et al. 1989). Nach Angabe von PARK und HAM (1997) kann zur Bestimmung der Signifikanz einer Feinnadelaspirationszytologie nur ein histopathologisches Ergebnis herangezogen werden. In deren Studie wurden 669 Proben miteinander verglichen. Die Spezifität der Feinnadelzytologie betrug hier nur 76,9% und die Sensitivität 91,6% und es gab 10,6 % falsch-positive bzw. 1% falsch-negative Ergebnisse. Aufgrund ihrer Qualität konnten 25,3 % der zytologischen Ausstriche nicht für die zytologische Diagnostik verwendet werden.

Für den Hund liegen derzeit noch keine positiven Ergebnisse über Sensitivität und Spezifität von Feinnadelaspirationszytologien der Mamma vor. In einer Studie von HELLMÉN und LINDGREN (1989) wurden 42 Tumoren histologisch als maligne klassifiziert. Von diesen 42 malignen Tumoren wurden bei der zytologischen Untersuchung 23 als maligne, 14 als benigne und 5 als nicht auswertbar beurteilt. Die Sensitivität für die Feinnadelaspirationszytologie betrug 65%, die Spezifität 94% und die diagnostische Sicherheit 79%. Zurzeit wird in der Veterinärmedizin eine zytologische Untersuchung von Mammatumoren nicht routinemäßig zur Diagnostik herangezogen, da bisherige Ergebnisse der zytologischen Untersuchungen dem Diagnostiker keinen hilfreichen Hinweis zur Prognose liefern konnten (ALLEN et al. 1986). Der Grund hierfür ist, dass die Mammatumoren der Hündinnen in ihrer Zusammensetzung nicht monomorph sind, dass heißt, gutartige und bösartige Areale nebeneinander vorkommen (MISDORP und HART 1979; ALLEN et al 1986; VON BOMHARD 1994; GOTTWALD 1998). Daher sind falsch-negative Ergebnisse keine Ausnahme (RUTTEMAN 2000). Zysten oder Tumoren mit hyperplastischen oder sezernierenden Mammagewebe können hingegen ein sehr aktiviertes Zellbild

zeigen, was zur falsch-positiven Diagnose führen kann (RUTTEMAN 2000). Jedoch zur Unterscheidung einer Mastitis von entzündlichen Karzinomen ist die Zytologie nützlich (SORENMO 2003). Ebenfalls lassen sich die mittels Feinnadelaspiration gewonnenen Zellen eines Adenokarzinoms gut differenzieren, da die Zellen in Haufen auftreten, ein basophiles Zytoplasma besitzen, die Kerne pleomorph sind und häufig Mitosen erkennbar sind (OGILVIE und MOORE 1996).

In der Veterinärmedizin werden Feinnadelaspirationszytologien besonders wegen der minimal invasiven Technik und weitaus geringeren iatrogenen Verschleppung von Tumorzellen im Vergleich zur Biopsie immer häufiger geschätzt (KESSLER 2000; MISCHKE 2005). Die Zellpopulationen eines Gewebepunktates müssen mindestens vier Malignitätskriterien aufweisen, um als maligne eingestuft zu werden. Besonders Rundzelltumoren, zu denen die hämatopoetischen Tumoren, Histiozytome, Mastzelltumoren, Melanome und das Sticker-Sarkom gehören, lassen sich zytologisch gut beurteilen. Die epithelialen Tumoren lassen sich aufgrund des hohen Zellgehaltes und ihrer Zellgröße besser als die mesenchymalen Tumoren diagnostizieren (KESSLER 2000; MISCHKE 2005). Einige Sarkome, die aus mesenchymalen Stromazellen gebildet wurden, bleiben bei der zytologischen Untersucht oft unerkannt, da ebenfalls häufig normale Stromazellen und/oder verschiedene Stadien der Entzündung vorliegen können (ELSE und SIMPSON 1988; COWELL und TYLER 1989; ZIESCHE und MATTHYS 1990).

In einer Studie von STOCKHAUS und Mitarbeitern (2003) wurde die Aussagekraft der Zytologie von Feinnadelaspirationen für den Nachweis von Weichteilsarkomen bei Hund und Katze überprüft. Die Ergebnisse der zytologischen Untersuchung wurden ebenfalls histopathologisch überprüft. Bezüglich der Beurteilung der Dignität wurden mit der Zytologie eine Sensitivität von 84%, eine Spezifität von 98% und eine diagnostische Sicherheit von 93% erzielt.

2.1.5. Prognostische Faktoren

Um dem Tierbesitzer eine genaue Angabe über den weiteren Verlauf der Erkrankung, nach einer operativen Entfernung der Mammatumoren, geben zu können, ist es notwendig, prognostische Faktoren zu identifizieren und ihre Bedeutung zu kennen. Besonders bei malignen Mammatumoren ist die Prognostik von besonderer Bedeutung. Zudem wäre eine prä-operative prognostische Aussage,

mit Hilfe einer klinischen Untersuchung der Tumoren für den Tierbesitzer wünschenswert.

Als signifikante prognostische Faktoren gelten der histologische Typ, ein invasives Wachstum des Tumors, der nukleäre Differentierungsgrad, der Entzündungsgrad, die Tumorgröße, das Alter der Hündin zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, der Lymphknotenstatus und das Vorhandensein von Hormonrezeptoren und Ulzerationen (COHEN et al. 1974; MISDORP und HART 1979; FERGUSON 1985; MACEWEN et al. 1985; KURZMAN und GILBERTSON 1986; HELLMAN et al. 1993; SERENMO 2003).

In einer Studie von KURZMAN und GILBERTSON (1986) konnte eine Signifikanz von $p < 0.0001$ für das histologische Stadium (0-III), von $p < 0.04$ für die Tumorgröße und von $p < 0.001$ für den Lymphknotenstatus in Bezug auf das progressionsfreie Intervall nachgewiesen werden.

Als nicht signifikant gelten die Tumorlokalisation, die Operationsweise, die Ovariohysterektomie zum Zeitpunkt der Tumorexstirpation und die Anzahl von Tumoren (MISDORP und HART 1979; PARODI et al. 1983; FERGUSON 1985; MACEWEN et al. 1985; KURZMAN und GILBERTSON 1986; ALLEN et a. 1989). In einer Studie von SORENMO und Mitarbeitern (2003) wurde jedoch festgestellt, dass eine Kastration zum Zeitpunkt der Mammatumoroperation sich positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt. HELLMÉN und Mitarbeiter (1993) konnten bei einer Signifikanzprüfung von prognostischen Faktoren eine Signifikanz für die S-Phasen Rate (<0.001), den Lymphknotenstatus (<0.001), das Alter der Hündin (<0.001) und die DNS Ploidität (<0.05) nachweisen. In der Multivariatanalyse konnte eine Signifikanz für die DNS Ploidität nicht mehr nachgewiesen werden. Trotzdem wird die DNA Ploidität (hypodiploid, diploid, hyperdiploid, multiploid) genauso wie die S-Phasen Rate als sinnvoller prognostischer Faktor angesehen (HELLMÉN et al.1993).

Bei der Frau ist von den immunhistologisch nachweisbaren Faktoren beim malignen Mammatumor der Steroidhormonrezeptor-Status am wichtigsten (ADAMI et al. 1985). Die Östrogen- und Progesteronrezeptoren besitzen unterschiedliche Regionen mit verschiedenen Funktionen. Man unterscheidet eine transkriptionsregulierende Domäne, eine Bindungsstelle für die Desoxyribonukleinsäure (DNS) und ein hormonbindenen Abschnitt (GREENE et al. 1984). Die Steroidhormone binden an spezifische Rezeptormoleküle. Über weitere komplexe Zwischenschritte kommt es zu einer messenger-RNS Transkription und Translation, die zur Entstehung des insulin-

like growth factor binding Proteins (*IGFBP)* führt. Dieses *IGFBP* bindet das Polypeptid *IGF-1*, welches eine proliferations- und sekretionsstimmulirende Wirkung auf das Gesäuge hat (KNAUER et al. 1981; O`MALLEY et al. 1991). Dadurch steuern Östrogen und Progesteron in der Mamma das epitheliale Wachstum und die Differenzierung und Lebensdauer der Zellen (DICKSON und STANGEL 2000; ELLEDGE und FUQUA 2000).

In der Veterinärmedizin wiesen MONSON et al. (1977) und HAMILTON et al. (1977) als erste mit einem biochemischen Radioligandenbindungs-Assay (DCC-Assay) den Gehalt von Östrogenrezeptoren in Mammatumoren der Hündin nach. Ein immunhistochemisches Nachweisverfahren wird in einigen neueren Studien angewandt (NIETO et al. 2000; SOBCZAK-FILIPIAK und MALICKA 2002; PENA et al. 2003). Maligne Mammatumoren der Hündinnen weisen in verschiedenen Studien 50 – 88 % Östrogen- oder Progesteronrezeptoren auf (RUTTEMAN, et al. 1988; DONNAY et al. 1995; GERALDES et al. 2000). Mit steigender Malignität der Tumoren sinkt der Rezeptorgehalt, wobei in Metastasen keine Steroidrezeptoren nachweisbar sind (RUTTEMAN et al. 1988; DONNAY et al. 1995; SOBCZAK-FILIPIAK und MALICKA 2002). In einer Studie von GERALDES und Mitarbeitern (2000) wurde beobachtet, dass Tumoren ohne Steroidhormonrezeptor-Expression eine höhere Proliferationsrate aufwiesen. In einer Studie von KURZMAN und GILBERTSON (1986) konnte keine Signifikanz für die prognostische Aussagekraft für das Vorhandensein oder Abwesendsein einer Östrogenrezeptors nachgewiesen werden. Nach einer multivariaten Analyse von NIETO und Mitarbeitern (2000) soll die Steroidhormonrezeptor-Expression caniner maligner Tumoren positiv mit der Überlebenszeit korrelieren.

2.1.6. Behandlungsstrategien

Während bei benignen Tumoren die operative Entfernung zur Heilung ausreicht, ist hingegen die alleinige chirurgische Versorgung der Hunde mit malignen Mammatumorerkrankungen oftmals mit unbefriedigenden Ergebnissen, insbesondere in Bezug auf Rezidiv- und Überlebensrate, verbunden (NOLTE und NOLTE 2000). Aus diesem Grund müssen ergänzende Behandlungsmethoden gefunden werden, die die Rezidiv- und Überlebensrate verlängern und vom Hund gut vertragen werden.

Einige Ansätze zur weiteren Behandlung von Mammatumoren des Hundes wurden mit Chemo-, Radio-, Immun- und hormoneller Therapie von verschiedenen Autoren gesucht (BRODEY et al. 1983; BOSTOCK 1986; MADEWELL und THEILEN 1987; HAHN et al. 1992; TESKE und RUTTEMAN 1993; WITHROW und MACEWEN 1996). Einige dieser Behandlungsprotokolle weisen hinsichtlich der Beeinflussung der Tumorerkrankung teilweise einige positive Ansätze, in Bezug auf das rezidiv- und metastasenfreie Intervall, auf. Eine objektive Aussage über die Effektivität dieser Maßnahmen ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, da kontrollierte klinische Studien bisher fehlen (WITHROW und MACEWEN 1996).

2.1.6.1. Chirurgie

In der Humanmedizin wird mindestens in 70% der Fälle eine brusterhaltende Therapie mittels Chemotherapie und Strahlentherapie angestrebt (JAKESZ et al. 1999; WINZER 2005).
Im Gegensatz dazu ist die veterinärmedizinische Standardtherapie zur Behandlung des Mammatumors derzeit die frühzeitige operative Entfernung des Tumors (HAHN et al. 1992; WITHROW und MACEWEN 1996; NOLTE und NOLTE 2000). In diesem Zusammenhang werden die radikale Mastektomie, die regionale Mastektomie und die Nodulektomie unterschieden. Bei der Nodulektomie wird nur die Umfangsvermehrung mit einem kleinen Saum gesunden Gewebes entfernt. Wohingegen bei der regionalen Mastektomie die benachbarten Komplexe und bei der radikalen Mastektomie die gesamte Mammaleiste „enbloc“ entfernt wird.
Der Umfang der notwendigen Chirurgie ist jedoch bisher umstritten. Keine prospektive Studie konnte bislang beweisen, dass in Hinblick auf eine Verlängerung des Rezidiv- bzw. Metastasenfreienintervalls eine radikale Mastektomie einer Teilmastektomie oder Nodulektomie vorzuziehen ist (FERGUSON 1985; MACEWEN et al. 1985). Es ist jedoch zu bedenken, dass statistisch gesehen die Rezidiv- und Metastasenbildung zur Haupttodesursache der Hündin mit Mammatumoren gehört (MISDORP und HART 1979). Aus diesem Grund ist einer großzügigen Resektionstechnik immer der Vorzug zu geben, bei der immer ein Sicherheitsabstand zum veränderten Gewebe von 1 cm, bei schlecht begrenzten Neoplasien von 3 cm einzuhalten ist (RUTTEMAN 2000). Bei einem schon makroskopisch erkennbaren invasiven Wachstum der Mammatumoren ist die Entfernung von Faszie und

Muskulatur angezeigt. Jedoch ist eine Tumorexstipation bei stark entzündlichen Mammatumoren oder bei Vorhandensein von Metastasen problematisch und allenfalls mit einer palliativen Absicht möglich (SUSANECK et al. 1983; WITHROW und MACEWEN 1996).

Neben den konventionellen chirurgischen Maßnahmen werden weitere Methoden beschrieben. In einer Studie von SCHMITT et al. (1996) wurden sechs Hündinnen mit einer laserinduzierten Thermotherapie palliativ behandelt. Die Reduktion der Tumorvolumina lag im Mittel bei 58%. Besondere Komplikationen wurden nicht beobachtet. Bei dieser Technik wird der Tumor zunächst perkutan punktiert. Mit Hilfe eines Einführungssets und diffus streuenden Laserapplikators wird die Laserstrahlung direkt im Zentrum des Tumors appliziert. Die Expositionszeit beträgt 450-600 Sekunden, bei einer Ausgangsleistung von 5 Watt. Während der Laserbehandlung wird die Haut des behandelten Gebietes mit 4°C kalter Kochsalzlösung gekühlt.

GOLDSTEIN und HESS (1976), sowie FERGUSON (1985), berichten zudem von positiven Ergebnissen mit der Kryotherapie, bei der mittels Spraymethode mit flüssigem Stickstoff (-196°C) ulzerierte und infizierte Tumoren behandelt wurden.

2.1.6.2. Chemotherapie

In der Humanmedizin wird bei malignen Mammatumoren routinemäßig eine postoperative Chemotherapie zur Vorbeugung von Metastasen und Rezidiven mit dem Ziel durchgeführt, eine längere Überlebenszeit der Patienten zu erreichen (BRODEY et al. 1983). Aber auch bei inoperablen Stadien und metastatischen Erkrankungen werden Chemotherapeutika neo-adjuvant eingesetzt (DEVITA 1990). Besonders die Substanzen Cyclophosphamid („C“), Methotrexat („M“), 5-Fluoruracil („F“), Vinorelbine, Doxorubicin („A“) / Epirubicin („E“) und Paclitaxel/Docetaxel kommen beim invasiven Mammakarzinom häufig zum Einsatz. Diese Substanzen werden besonders in Kombination eingesetzt. Kombinationsprotokolle mit CMF, CEF, FAC, AC, + Docetaxel oder Paclitaxel, sowie Monotherapien werden zur Behandlung des Mammakarzinoms genannt (VAN OOSTEROM und SCHRIIVERS 1995; DIERAS et al. 1996; KHAYAT und ANTOINE 1997).

Ebenfalls ist in der Veterinärmedizin aufgrund der schlechten Prognose maligner Mammatumoren, in Bezug auf Rezidiv- bzw. Metastasenrate, eine alleinige,

chirurgische Versorgung dieser Patienten oftmals nicht ausreichend (MACEWEN und WITHROW 1996; RUTTEMAN 2000). In der Literatur werden einige Zytostatika zur Behandlung von malignen Mammatumoren mit Dosierung und Behandlungsprotokollen genannt (BREWER und THEILEN 1985; CROW 1986; OWEN 1986; CHARTER 1987; GORMAN 1991; DOBSON und GORMAN 1993; ROSENTHAL 1995; MCEWEN und WITHROW 1996). Jedoch stehen derzeit noch keine ausreichenden Ergebnisse klinisch kontrollierter Studien über die Effektivität von prophylaktischen Chemotherapien im Anschluss einer Mastektomie zur Verfügung.

Im Folgenden werden einige in der Literatur zur Behandlung von malignen Mammatumoren aufgeführten Zytostatika beschrieben:

Das *Cisplatin* - ein Platinderivat – gehört zu den zellzyklus-unspezifischen Chemotherapeutika. Es weist jedoch in der S-Phase des Zellzyklus seinen größten Effekt auf. Durch eine Bindung des Cisplatins an die Nukleinsäuren Adenin, Guanin und Purin resultiert eine inter- und intrasträngige „Querverbindung“ der DNA, die somit eine weitere Zellteilung verhindert (FRAZIER und HAHN 1995).
Eine Monotherapie wird in einer Dosierung von 60 mg/m^2 i.v. alle 28 Tage für das Adenokarzinom der Mamma des Hundes beschrieben (GORMAN 1991; DOBSON und GORMAN 1993; MCEWEN und WITHROW 1996).
Die Kombination aus Cisplatin und Doxorubicin kann bei verschiedenen Sarkomen und Karzinomen, unter anderem auch beim Mammakarzinom des Hundes, zu verbesserten, rezidivfreien Intervallen und Überlebenszeiten gegenüber der jeweiligen Monotherapie führen (GORMAN 1991).
Zuverlässige Ergebnisse über die Effektivität der Anwendung von Cisplatin oder der Kombination mit Doxorubicin bei malignen Mammatumoren des Hundes finden sich in der Literatur jedoch nicht (MCEWEN und WITHROW 1996). In einer *in vitro* Studie an kultivierten caninen Mammatumorzellen wies Cisplatin in *in vivo* erreichbaren Konzentrationen keine nennenswerte zytotoxische Wirkung auf (SIMON et al. 2001).

Cyclophosphamid und *Melphalan* gehören zu den alkylierenden Verbindungen und haben ihre Fähigkeit darin, mit vielen Zellbestandteilen und in jedem Stadium des Zellzyklus chemisch zu reagieren. Bei den bifunktionellen Substanzen spielt die intra-

und intermolekulare Verknüpfung von DNA- Strängen eine besondere Rolle (FORTH et al. 1993). Als Monotherapien wird das Cyclophosphamid als orale Gabe in einer Dosis von 50 mg/m² 3-5 Tage in der Woche empfohlen (BREWER und THEILEN 1985; CROW 1986; OWEN 1986; CHARTER 1987; GORMAN 1991; ROSENTHAL 1995). Ebenfalls wird das Melphalan in einer Dosierung von 1,5 mg/m² per oral für 3 bis 10 Tagen in wöchentlichen bis mehr wöchentlichen Abständen als wirksames Chemotherapeutikum genannt (BOSTOCK und OWEN 1972; BREWER und THEILEN 1985; GORMAN 1991; DOBSON und GORMAN 1993).
Angaben über Remissionen oder Überlebenszeiten bei caninen Mammatumoren liegen nicht vor.

Der Einsatz von *Doxorubicin* (30 mg/m^2 i.v. alle 21 Tage) in Kombination mit *Cyclophosphamid* (50 mg/m^2 p.o. über drei Tage alle 21 Tage) wird in der Literatur als erfolgreiches Protokoll bei malignen- und metastasierten Mammatumoren von vielen Autoren beschrieben (BROWN 1983; HELFAND 1989; KLAUSNER und BELL 1995; MAULDIN und MAULDIN 1995; OGILVIE und MOORE 1996; KRAFT 1997). Zuverlässige Studienergebnisse über die Effektivität der Anwendung von Doxorubicin in Kombination mit Cyclophosphamid bei malignen Mammatumoren des Hundes finden sich in der Literatur jedoch nicht.

Das *5-Fluorouracil* ist ein Pyrimidinanalog und schädigt die Zelle auf zwei Arten. Einerseits hemmt es das Enzym Thymidylatsynthetase und damit die Bildung der DNA, andererseits hemmt es die Uracilphosphatase und in Folge den Einbau des Uracils in die RNA (DEVITA et al. 1989).
Das 5-Fuorouracil wird als Monotherapie zur Behandlung des malignen Mammatumors des Hundes häufig empfohlen (BOSTOCK und OWEN 1972; HARVEY et al. 1977; CHARTER 1987; GORMAN 1991; DOBSON und GORMAN 1993). Angaben über Remissionen oder Überlebenszeiten werden jedoch auch hier nicht beschrieben.
In einer neueren prospektiven Studie von KARAYANNOPOULO und Mitarbeitern (2001) wurde der Krankheitsverlauf von zwei Gruppen mit je acht Hündinnen mit malignen Mammatumoren verglichen. Die eine Gruppe wurde mit 5-Fluorouracil (150mg/m² i.v.) in Kombination mit Cyclophosphamid (100 mg/m² i.v.) eine Woche im Anschluss einer Mastektomie behandelt. Die Behandlungen wurden alle 7 Tage über

4 Wochen durchgeführt. Die zweite Gruppe wurde nach der Mastektomie nicht weiter behandelt. Alle Hündinnen hatten einen malignen Mammatumor, eine klinisches Stadium III und ein histologisches Stadium I-III. In jeder Gruppe waren zwei Hündinnen mit Lymphknotenmetastasen. In der unbehandelten Gruppe verstarben diese einen Monat *post operationem*. Die behandelten Hündinnen mit Lymphknotenmetastasen hatten eine Überlebenszeit von zwei Jahren. Die mediane Überlebenszeit der behandelten Hündinnen lag bei 24 Monaten (range: 5 Monate-6 Jahre) und 6 Monate (range: 1-20 Monate) bei der Kontrollgruppe. Von den behandelten Hündinnen hatten sechs eine Überlebenszeit von 6 Jahren. Die toxischen Begleiterscheinungen der Chemotherapien, in Form von Neutropenien, Leukopenien und Creatininerhöhungen, waren nur sehr gering.

Das *Methotrexat* ist ein Folsäure-Analog, welches eine 10^5 Mal höhere Affinität zur Dihydrofolatreduktase als das natürliche Substrat Dihydrofolsäure hat. Es blockiert deshalb die Umwandlung derselben zur Tetrahydrofolsäure und damit den für die Biosynthese von Thymidin und Purin wichtigen C^1-Stoffwechsel. In älterer Literatur wird das Methotrexat als Monotherapie zur Behandlung des malignen Mammatumors genannt (BOSTOCK und OWEN 1972; CROW 1986; CHARTER 1987), jedoch ebenfalls ohne Prüfung der Effektivität in klinischen Studien.

Vincristin und *Vinblastin* sind Pflanzenalkaloide, die sich in niedriger Konzentration an die Proteine des Spindelapparats binden und so die Zellteilung in der Metaphase hemmen. Bei höheren Konzentrationen, wie sie in der Therapie erreicht werden, treten aber auch Chromosomenbrüche und Translokationen auf (THOMPSON 1998). Das Vinblastin wird beim Mammakarzinom als Monotherapie in einer Dosierung von 2,0-2,5 mg/m² i.v. alle 7 Tage beschrieben (CARTER 1987; GORMAN 1991; DOBSON und GORMAN 1993). Vincristin hingegen dazu wird zur Behandlung des Mammakarzinoms nur in Kombination mit mehreren zusätzlichen Zytostatika empfohlen (HARVEY und GILBERSON 1977; DOBSON und GORMAN 1993; PAGE 1995).

2.1.6.3. Radiotherapie

Die Radiotherapie wird nicht routinemäßig zur Behandlung von Gesäugetumoren des Hundes eingesetzt. Zurzeit liegen nur wenige Informationen über kontrollierte Studienergebnisse zu deren Effektivität vor (MACEWEN und WITHROW 1996). Der palliative Einsatz der Radiotherapie ist jedoch bei inoperablen oder entzündeten Tumoren möglich (GORMAN 1991; WITHROW und MACEWEN 1996). Bei rezidivierten Mammatumoren wird in diesem Zusammenhang von einer dauerhaften Remission von über einem Jahr berichtet (MAULDIN und MELEO 1995). KARAYANNOPOULOU et al. (1998) behandelten in einer Studie Hündinnen mit Adenokarzinomen mit Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 40 Gy. Diese wurden auf 8 -10 Fraktionen verteilt und jeden zweiten Tag durchgeführt. Angaben über Remissionen oder Überlebenszeiten wurden nicht gemacht.

2.1.6.4. Hormontherapie

Der Anteil maligner Mammatumoren der Hündinnen, die Östrogenrezeptoren aufweisen, wird mit 40 bis 50% angegeben (SARTIN et al. 1992; RUTTEMAN et al. 1996). Antiöstrogene [beispielsweise das Tamoxifen, ein synthetisches Triphenylethylen] binden an diese Rezeptoren, ohne jedoch Östradiolwirkungen auszulösen. Verschiedene Metabolite des Tamoxifens besitzen jedoch östrogen-agonistische Eigenschaften, wodurch es zu unerwünschten Wirkungen kommen kann. Zu diesen Nebenwirkungen zählen insbesondere Schwellung der Vulva, Vaginalausfluss, Verhaltensänderungen (z.B. Läufigkeitsverhalten, Nestbau, aggressives Verhalten), Cystitis, Haarausfall, Vaginalblutungen, Endometritis und Inkontinenz (MORRIS et al. 1993; RUTTEMAN et al. 1996).
In der Humanmedizin wird das Tamoxifen zur postoperativen Behandlung erfolgreich eingesetzt. Die Effektivität des Tamoxifens beim malignen Mammatumor des Hundes ist jedoch umstritten. Die Antitumoraktivität erscheint gering (MORRIS et al. 1993; KITCHELL et al. 1994).
Ein Einsatz von Tamoxifen zur Behandlung von Mammatumoren wird demnach beim Hund derzeit nicht empfohlen (MACEWEN und WITHROW 1996). Jedoch berichten OGILVIE und MOORE 1996, dass das Tamoxifen in einer Dosierung von 0.42 mg/kg

2x tgl. per oral einen positiven antitumorösen Effekt auf das Adenokarzinom der Mamma erzielen kann.
Ebenfalls wurden in weiteren Studien Östrogene (CHARTER 1987), Androgene (BOSTOCK 1977; HESS 1977; ROSENTHAL 1982; CHARTER 1987) sowie Progesterone (CHARTER 1987) angewendet. Eine erfolgsversprechende antitumoröse Wirkung der Hormone auf die Tumoren wurde jedoch nicht beschrieben.

2.1.6.5. Immuntherapie

In mehreren Studien wurden unspezifische Immunstimmulatoren hinsichtlich ihrer Effektivität bei caninen Mammatumoren untersucht. So sollen die Formalin fixierten gemischten Bakterienvaccine (MBC) stimulierend auf die Makrophagen und Phagozyten im Organismus wirken (HAYES und MOONEY 1985). Weiterhin ist für eine Mischung aus *Serratia marcescens* und *Streptococcus pyogenes* eine stimulierende Wirkung auf Makrophagen und das T-Zellen Endotoxin beschrieben (MACEWEN 1995). So konnten jedoch das Levamisol und die bakteriellen Vaccine aus Bazillus Callmette-Guerin (BCG) nur geringfügige positive Ergebnisse bei caninen Mammatumoren im Vergleich zu alleiniger chirurgischer Versorgung aufweisen (PARODI et al. 1983; RUTTEN et al. 1990).
Dem etwas neuerem Immunstimmulator aus liposomen-umhüllten Muramyl tripeptide-phosphatidyl-ethanolamin, einer bakteriellen Zellwandeinheit, die makrophagen- und monozytenstimmulierende Aktivität besitzt, konnte in den bisherigen Untersuchungen in Hinblick auf Mammatumoren ebenfalls noch kein antitumoröser Effekt nachgewiesen werden (TESKE und RUTTEMANN 1993; TESKE et al. 1996).

2.2. Docetaxel

2.2.1. Struktur und Wirkungsweise

Docetaxel [(2R,3S)-N-Carboxy-3-phenylisoserin,N-tertbutylester,13-Ester mit 5β-20-Epoxy-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahydroxytax-11-en-9-on-4-acetat-2-benzoat-tryhdrat] hat die Summenformel $C_{43}N_{53}NO_{14}\bullet 3H_2O$.

Docetaxel besteht aus einem komplexen Taxan-Ring, der einen Oxetan-Ring in den Positionen C-4 und C-5 sowie eine Ester-Seitenkette in der Position C-13 trägt. Die Seitenkette ist möglicherweise für die Wirkung von Docetaxel auf die Mikrotubuli notwendig.
Docetaxel (Taxotere®) ist ein halbsynthetisches Analog des Paclitaxels (Taxol®), dass aus den Nadeln der europäischen Eibe hergestellt wird und somit der Gruppe der Taxane angehört.
Es ist ein nahezu weißes Pulver und wird in einer Mischung von 50:50 mit Ethanol und dem Polysorbat 80 (Tween®) in einer Konzentration von 40 g/l gelöst Diese Lösung wird in 5% Glucose gelöst (Konzentration < 0,3 g/l). Durch das Polysorbat 80 ist die Lösung Docetaxel® gelbbraun gefärbt.

Docetaxel bindet an die Mikrotubuli und beeinflusst das dynamische Gleichgewicht zwischen den freien Tubulinuntereinheiten und dem aus dem Tubulin aufgebauten Mikrotubulus (HORWITZ et al. 1979). Mikrotubuli, die in allen eukaryontischen Zellen vorhanden sind, nehmen in der Zelle vielfältige Aufgaben wahr; dazu gehören die Lageveränderung der Chromosomen während der Mitose, die Regulierung der Zellmorphologie durch den Aufbau des Zytoskeletts, den Transport von Granula, die Verankerung von Rezeptoren in der Membran sowie die Zellbeweglichkeit (BALL und SINGER 1982; BRINKLEY 1982; BRINKLEY und SPIEGELMANN 1986; COOPER et al. 1990; RASENICK et al. 1990; SCHOLEY 1990; ROWINSKY und DONEHOWER 1991). Mikrotubuli sind im wesentlichen aus zwei Untereinheiten aufgebaut: dem α- und β-Tubulin, strukturell verwandten Protein-Isofamillien, die aus 440 Aminosäuren bestehen und jeweils ein Molekulargewicht von 50 kD haben (SULLIVAN 1988). Zwischen Mikrotubuli und freiem Tubulin, also zwischen Polymerisations- und Depolymerisationsvorgang, besteht ein dynamisches Gleichgewicht. Dieses wird durch verschiedene Faktoren, z.B. durch mikrotubuliassozierete Proteine (MAP), Ca^{++} und Temperatur beeinflusst und kann durch bestimmte Wirkstoffe verändert werden.
Docetaxel induziert die Polymerisation von Tubulin sowie dessen Einbau in Mikrotubuli und hemmt deren Depolymerisation (RINGEL und HORWITZ 1991). Dabei entstehen stabile, funktionsuntüchtige Mikrotubulinbündel, wodurch der Mitosevorgang und somit die Zellverdopplung unterbrochen wird. Somit ist Docetaxel vor allem während der S-Phase des Zellzyklus wirksam (HENNEQUIN et al. 1995).

Guanosin-5-triphoshat (GPT) ist ein Faktor, der für die *in vitro* Polymerisation von Tubulin benötigt wird. In Anwesenheit von Docetaxel findet die Polymerisation der freien Tubulinuntereinheiten fast ohne GPT statt (BARASOAIN et al. 1991; DIAZ und ANDREU 1991; RINGEL und HORWITZ 1991). Die Affinität von Docetaxel zu den Bindungsstellen an den Mikrotubuli ist etwa zweimal höher als die von Paclitaxel (DIAZ und ANDREU 1991), die Depolarisation der Mikrotubuli wird daher doppelt so wirksam durch Docetaxel im Vergleich zu Paclitaxel gehemmt (GUÈRITTE-VOEGELEIN et al. 1991).

Die Docetaxel-Konzentration im Tumorgewebe erreicht innerhalb von Minuten nach Applikation Maximalwerte, doch liegen diese niedriger als die entsprechenden Plasmaspiegel. Die Konzentrationsabnahme von Docetaxel im Plasma nach einer Bolusgabe ist biexponentiell und die maximale Plasmakonzentration proportional zur verabreichten Dosis. Die initiale Verteilungsphase beträgt ca. 7 Minuten mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 1,2 Stunden (CLARK und RIVORY 1999). Die Elimination findet hauptsächlich über die Leber und die Galle statt. Die renale Ausscheidung liegt unter 5%, da das Docetaxel zu über 90% ans Plasma gebunden ist (CLARKE und RIVORY 1999). Der wichtigste Abbauweg des Docetaxels-Stoffwechsels ist die sukzessive Oxidation an der tertiären Butylestergruppe der Seitenkette zum Alkohol, Aldehyd und anschließend zur Säure. Es wurde mit Hilfe radioaktiv markierten Docetaxel ein Haupt- und drei Nebenmetabolite identifiziert, die zusammen den größten Teil der in den Faeces ausgeschiedenen Radioaktivität ausmachen (DREPS und HANAUSKE 1998). Die totale Gesamtkörper-Clearence liegt in einem engen Zusammenhang mit dem Alter des Patienten. Es weisen Patienten mit einer Leberfunktionsstörung mittleren Schweregrades eine um 27% verringerte Gesamt-Clearence von Docetaxel auf (CLARKE und RIVORY 1999). Isoenzyme (Subgruppe CYP3A) von Cytochrom P450 spielen bei der Biotransformation von Docetaxel eine wichtige Rolle. Dies wurde in der Phase-I-Kombinations-Studie festgestellt, wonach spezifische Substrate der CYP33A-Isoenzyme von Cytochrom P450 (z.B. Erytromycin, Ketoconazol und Cyclosporin) die Metabolisierung von Docetaxel hemmten (CLARKE und RIVORY 1999). Eine Hemmung der Biotransformation von Docetaxel konnte durch die Medikamente 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Cisplatin, Cytarabin, Vincristin, Cimetidin, Ranitidin, Diazepam und Paracetamol nicht festgestellt werden. Vinblastin und Doxorubicin

bewirken dagegen eine Hemmung der Metabolisierung von Docetaxel (DREPS und HANAUSKE 1998).

2.2.2. Einsatz in der Humanmedizin

Docetaxel ist seit Januar 1996 weltweit für die Second-line-Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen (FUMOLEAU et al. 1997; CROWN 1999; HAINSWORTH et al. 1999; FIGGITT und WISEMAN 2000; HEYS et al. 2005).
Es gab insgesamt sieben "Phase -II- Studien". Davon wurden fünf Studien mit einer Dosis von 100 mg/m^2 Docetaxel in dreiwöchigen Intervallen durchgeführt, in denen sich bei insgesamt 140 behandelten Patienten Gesamtansprechraten von 61% zeigten (komplette und partielle Remission). Bisherige gängige Zytostatika, unter anderem auch Anthrazykline, wiesen nur Ansprechraten bis 52% auf (HARRIS et al. 1996; CROWN 1999). In einer randomisierten Phase III Studie wurden 326 Patienten mit metastasierten Mammatumoren vergleichend mit Doxorubicin (75 mg/m^2) oder Docetaxel (100 mg/m^2) alle drei Wochen maximal sieben Mal behandelt. Die Ansprechbarkeit der Tumoren lag bei Docetaxel bei 47,8% und beim Doxorubicin bei 33,3%. Die mediane Überlebenzeit war in beiden Gruppen annähernd gleich und lag bei 14 bzw. 15 Monaten (CHAN et al. 1999). Es wurden mehrere Chemotherapeutika mit dem Docetaxel verglichen. Die mediane Überlebenszeit war in allen Fällen bei den mit Docetaxel behandelten Patientinnen besser. Statistisch konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (BONNETERRE et al. 1997; SJOSTROM et al. 1998; NABHOLTZ et al. 1999). Anfänglich wurde das Docetaxel meist nur als Monotherapie eingesetzt. In den Phase III Studien ergab sich, dass das Docetaxel gut mit anderen Chemotherapeutika kombiniert werden kann und die Tumoransprechkeit signifikant höher ist als die bisherigen Kombinationstherapien mit dem Zytostatikum Doxorubicin (LACROIX und LIGEZA 1998; FIGGITT und WISEMAN 2000; FRIEDRICH et al. 2004; HEYS et al. 2005).
Ab einer Dosierung von 43 mg/m^2 wurde in der Humanmedizin, beim Einsatz von Docetaxel, besonders Asthenie beobachtet. Weitere Nebenwirkungen sind Haarausfall und periphere Neuropathie. Myelosuppressionen und Ödembildungen wurden ebenfalls ab einer Dosis von 43 mg/m^2 in diagnostiziert. Diese Nebenwirkungen fallen in Vergleich zu bisherigen Studien signifikant geringer aus (O`BRIAN 1998).

2.2.3. Einsatz in der Tiermedizin

Präklinische Studien an Mäusen und Hunden wurden durchgeführt, um die Toxizität und Letalität einer Einzeldosis sowie der fraktionierten (Tag 1-5) Dosierung von Docetaxel festzustellen (RHÖNE POULENC RORER 1994). Die Elimination des Docetaxel in Mäusen und Hunden ist hauptsächlich eine Metabolisierung über die Leber und Ausscheidung über die Galle. Die Halbwertszeit beträgt 12 Stunden mit einer Plasma Clearance von 21 l/h/m² (BRUNO und SANDERINK 1993). Die akute Toxizität des Wirkstoffes war am ausgeprägtesten in Geweben mit hoher Zellumsatzrate, wie im hämatopoetischen Gewebe (Ratte, Maus und Hund), Intestinalgewebe (Hund), lymphatischen Gewebe (Ratte, Maus und Hund), Hodengewebe (Ratte und Maus) und in den Haaren (Ratte, Maus, Hund) (BISSERY et al. 1993). Zeichen einer Neurotoxizität (Störung der Bewegungsabläufe und Myelindegeneration des Nervus ischiadicus) wurden bei Mäusen, nicht jedoch bei Hunden beobachtet. Die toxische Wirkung auf die blutbildenden Organe ist sowohl bei Mäusen und Hunden kumulativ. Das Gleiche gilt für die neuromotorischen Effekte und Hodenveränderungen bei Mäusen und die letale Toxizität auf den Verdauungstrakt bei Hunden ab einer Dosis von 30 mg/m² (BISSERY et al. 1993). Bei den Tieren wurden keine Anzeichen für eine Flüssigkeitsretention oder einer erhöhten Kapillarpermeabilitat (wie beim Menschen) beobachtet (LAVELLE et al. 1995). In einer präklinischen Studie wurde die letale Dosis beim Hund auf > 50 mg/m² angesetzt, die höchste nicht toxische Dosis auf < 15 mg/m² und die höchste nicht letale Dosis auf 30 mg/m² (BISSERY et al. 1993).

2.3. Doxorubicin

2.3.1. Struktur und Wirkungsweise

Doxorubicin [ein Anthracyclinderivat] gehört zu der Gruppe der Antibiotika mit zytotoxischer Aktivität und wurde ursprünglich aus dem Bakterium *Streptomyces peucetius var caesius* isoliert (DEMARCO et al. 1969). Doxorubicin ist in allen Phasen des Zellzyklus aktiv (CHAMBER und MYERS 1982). Anthracycline besitzen jedoch ihre Hauptwirkung in der S-Phase des Zellzyklus. Die zytotoxische Wirkung wird über drei Hauptmechanismen induziert. Zum einen durch die Bildung von

zytotoxischen freien Radikalen, der Veränderung der Ionentransportverhältnisse der Zellmembran und damit der Membranfluiditiät und vor allem durch eine Interkalation des Tetracylin-Restes vom Doxorubicins in die DNA. Dies führt zu einer Blockade der Replikation von DNA und RNA und verhindert somit als Folge die Synthese von Proteinen (BARRONCO et al. 1973; SUSANNECK et al. 1983; CUMMINGS und SMYTH 1988).

2.3.2. Einsatz in der Humanmedizin

In den Amerikanischen Staaten ist bislang das Doxorubicin, aufgrund seiner hohen Aktivität gegen Tumorzellen der Mamma, das am häufigste eingesetzte Chemotherapeutikum beim malignen Mammatumor des Menschen (PARIDAENS 1998; KAKLAMANI und GRADISHAR 2005). Doxorubicin wird in der Humanmedizin beim Mammakarzinom bzw. Adenokarzinom in Form von Monotherapien oder Kombinationstherapien eingesetzt. Die Ansprechrate von Metastasen auf das Doxorubicin liegt bei 50-60% (FUMOLEAU et al. 1997).
Im Laufe einer Doxorubicinbehandlung ist jedoch eine Doxorubicinresistenz aufgrund einer multidrug resistance-1 (*MDR-1*) bedingten Genexpression nicht auszuschließen, was sich besonders negativ auf die Überlebenszeit des Patientens auswirkt. Das Vermögen einer Tumorzelle, resistent gegen ein Chemotherapeutikum zu werden, ist beim Doxorubicin, im Vergleich zu anderen Zytostatika, besonders hoch (GYORFFY et al. 2005)
Der Einsatz von Doxorubicin mit anderen Chemotherapeutika in Form einer Kombinationstherapie erzielt bessere Remissionsraten beim metastasierten, vorbehandelten Mammatumor als eine Monotherapie. Ebenfalls können durch eine Kombinationstherapie die Nebenwirkungen des Doxorubicins reduziert werden (WAIBEL et al. 1983).

2.3.3. Einsatz in der Tiermedizin

Klinische Studien an Kaninchen mit Karzinomen, Adenokarzinomen und ohne Tumoren wurden durchgeführt, um die Wirkstoffverteilung des Doxorubicins im Weichteilgewebe zu ermitteln. Die höchste Affinität besaß das Fettgewebe. In absteigender Konzentration: Muskulatur, Tumor, Leber, Knochen, Herz, Lunge, Milz und Nieren. Die höchsten Konzentrationen wurden nach 24 Stunden erreicht (LEE et

al. 1982). Doxorubicin wird zur Behandlung des Lymphosarkoms und anderen Sarkomen, sowie Karzinomen des Hundes und der Katze empfohlen (SUSANECK 1983; OGILVIE 1996). In einer präklinischen Studie von SIMON und Mitarbeitern (2001) konnte eine antitumoröse Aktivität des Doxorubicins an kultivierten caninen Mammatumorzellen nachgewiesen werden.

In der Literatur wird Doxorubicin zur Behandlung des malignen Mammatumors des Hundes häufig genannt (LOAR 1986; MACY 1986; GORMAN 1991; BRAVO und LEGENDRE 1995; OGILVIE 1996; WITHROW und MACEWEN 1996). In einer Studie von OGILVIE und Mitarbeitern 1989 wurden 12 Hündinnen mit inoperablen Mammakarzinomen bzw. Lungenmetastasen dieser Tumoren mit Doxorubicin in einer Dosierung von 30 mg/m^2 im drei wöchigen Abstand behandelt. Nach zwei Behandlungseinheiten zeigten zwei Patienten eine partielle Remission, vier Patienten eine stabile Erkrankung und zwei Patienten eine Progression der Erkrankung. HAHN und Mitarbeiter berichteten 1992 von zwei Patienten mit einem Adenokarzinom der Mamma mit Lungenmetastasen, bei denen durch zwei bzw. sechs Behandlungseinheiten mit Doxorubicin langfristig partielle Remissionen von 12 bzw. 15 Monaten erreicht wurden.

Nebenwirkungen des Doxorubicins sind insbesondere Myelosuppressionen, gastrointestinale Toxizitäten und Kardiomyopathie (SUSANECK 1983; WITHROW und MACEWEN 1996).

3. EIGENE UNTERSUCHUNG

3.1. Patientengut, Material und Methode

3.1.1. Beurteilung des klinischen Stadiums

Bei allen Patienten aus der Klinik für kleine Haustiere, Tierärztlichen Hochschule Hannover, mit Tumoren des Gesäuges wurde nach Erhebung des Signalements und der Anamnese eine klinische Allgemeinuntersuchung durchgeführt. Die weiterführenden Untersuchungen umfassten eine ausführliche adspektorische und palpatorische Untersuchung des Gesäuges und des äußeren Geschlechtsapparates.

Bei der Untersuchung der Gesäugetumoren wurden die Anzahl, die Lokalisation und die Größe der Tumoren in Millimeter schriftlich und in einer Skizze dokumentarisch festgehalten. Außerdem wurden die Beschaffenheit, die Konsistenz und die Verschieblichkeit zur Haut und Unterlage der Tumoren beurteilt. Die Organe des Abdomens wurden sonographisch und röntgenologisch im laterolateralem Strahlengang untersucht, um Veränderungen der Organe, die auf Fernmetastasen hindeuten, zu ermitteln. Der Thorax wurde röntgenologisch im rechtsseitigen und linksseitigen laterolateralen Strahlengang, sowie im dorsoventralen Strahlengang auf Lungenmetastasen untersucht. Eine Laboruntersuchung, die die klinische Chemie und ein Differentialblutbild beinhaltete, wurde durchgeführt. Abschließend wurden die Patienten einem Staging nach WHO-Klassifikation, mit Beurteilung des klinischen Stadiums (Stadium I – V), modifiziert nach OWEN, 1980 unterzogen.

.

Aufnahme des Signalements

a. Alter
b. Rasse
c. Geschlecht bzw. Hormonstatus (kastriert / nicht kastriert)
d. Gewicht

Allgemeine Untersuchung

a. Anamnese
b. Ernährungszustand

c. Verhalten
d. Atmung/Lunge
e. Puls/Herz
f. Rektaltemperatur
g. Lymphknoten
h. Abdomen
i. Vulva
j. Weitere Befunde

Spezielle Untersuchung

a. Adspektion und Palpation der Gesäugeleiste
    1. Untersuchung des Tumors / der Tumoren auf:
        - Größe
        - Konsistenz
        - Verschieblichkeit
        - Vorhandensein von Ulzerationen
    2. Untersuchung der regionalen Lymphknoten auf:
        - Größe
        - Konsistenz
        - Verschieblichkeit
b. Röntgenuntersuchung
    1. Thorax l/l (rechts und links) und d/v
    2. Abdomen l/l
c. Sonographie des Abdomens
d. Blutuntersuchung
    1. Blutbild
    2. klinische Chemie
e. Untersuchung des Herzens mittels Elektrokardiogramm und Echokardiographie

3.1.2. Chirurgische Entfernung des Gewebes

Nach Aufklärung des Patientenbesitzers wurde die Gesäugeleiste, wenn möglich *in toto* exstirpiert. In den Fällen, in denen der Patientenhalter keine radikale

Tumorentfernung wünschte, wurde eine Teilleiste (craniale oder caudale) bzw. der Tumor solitär entfernt.
Diese Hunde waren vor dem chirurgischen Eingriff weder mit Kortikosteroiden noch mit Chemotherapeutika behandelt worden.

3.1.3. Probenentnahme und Probentransport

Das chirurgisch entfernte Gewebe wurde *in toto* in 4%igem Formalin fixiert. Eine Beschädigung des Tumorgewebes ist vermieden worden. Lediglich das craniale Ende wird mit einem sterilen Faden gekennzeichnet.

3.1.4. Histologische Untersuchung

Die histologische Untersuchung wurde an Haematoxylin-Eosin gefärbten Paraffinschnitten des Formalin-Fixierten Gewebes im Institut für Pathologie, Tierärztlichen Hochschule Hannover, vorgenommen. Zusätzlich wurde das maligne tumoröse Gewebe histologisch nach GILBERTSON et al. (1983) in drei Stadien eingeteilt (Stadium 0-II) und für die immunhistologische Untersuchung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren in Multiblock-Technik (Zytomed, Berlin; SK 60) zusammengefasst und bestimmt. Für die Auswertung der Steroidhormonrezeptor-Expression wurde der immunreaktive Score basierend auf dem Prozentsatz Rezeptor-positiver Zellen und der Färbeintensität angewendet (REMMELE und STEGNER 1987; GERALDES et al. 2000). Wenn Fernmetastasen in der Klinik für kleine Haustiere, Tierärztliche Hochschule Hannover diagnostiziert wurden, wurden diese Patientinnen dem histologischen Stadium III zugeordnet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Histologische Stadieneinteilung
(nach GILBERTSON et al., 1983)

Histologisches Stadium:
0, Tumorzellen auf Drüsensystem beschränkt
I, Tumorzellen in das stromale Gewebe einstrahlend
II, Tumor mit vaskulärer/ lymphatischer Infiltration und/ oder Lymphknoteninvasion
III, Nachweis von Fernmetastasierung

3.1.5. Zytologische Untersuchung

Post operationem wurde mittels einer Feinnadelaspiration, bei der eine Kanüle der Stärke 22 G 1¼ verwendet wurde, von jedem Tumor mindestens vier Proben entnommen. Bei multiplem Vorkommen wurden von den vier größten Tumoren je vier Aspirate entnommen. Das gewonnene Gewebe wurde auf einem Objektträger gegeben und ausgestrichen. Die luftgetrockneten Präparate wurden fünf Minuten mit einer May-Grünwald-Lösung (Merk®) angefärbt und anschließend mit destilliertem Wasser eine Minute neutralisiert. Das destillierte Wasser wurde abgeschüttet und eine 20-minütige Färbung mit einer Gimsa-Lösung (Merk®) in dem Verhältnis 1:10 mit destilliertem Wasser durchgeführt. Nach dem Trocknen der angefärbten Präparate wurde der Objektträger mit einem Deckgläschen und Eukitt® konserviert. In der Klinik für kleine Haustiere, Tierärztliche Hochschule Hannover, wurde die zytologische Untersuchung von Herrn Prof. Dr. R. Mischke durchgeführt.

3.2. Kontrolle der operierten und nicht chemotherapeutisch behandelten Hündinnen

Die Hündinnen mit benignen Mammatumoren und die Hündinnen mit malignen Mammatumoren, die nicht der Kontrollgruppe zugeordnet bzw. chemotherapeutisch nachbehandelt wurden, sind zum Ende der Untersuchung telefonisch nachkontrolliert worden. Auskunft über Rezidive, Metastasen und Überlebenszeit wurden von den Haustierärzten oder von den Patientenbesitzern übermittelt.

3.3. Adjuvante Therapie und Kontrolle der behandelten und unbehandelten Hündinnen mit hochinvasiven malignen Mammatumoren

3.3.1. Auswahlkriterien der Patienten

Voraussetzung für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie war, dass beim Patienten ein maligner Mammatumor mit vaskulärer bzw. lymphatischer Infiltration (histologisches Stadium II) oder ein maligner Mammatumor mit Fernmetastasen (histologisches Stadium III) vorlag. Das klinische Stadium *prä operationem* hatte keinen Einfluss für die Auswahl und konnte zwischen I und IV liegen. Zusätzlich

durften die Patientinnen keine vorherige Cortison-, Chemo- und/oder Radiotherapie erhalten haben. Ebenfalls durften keine schwerwiegenden Grunderkrankungen vorliegen.
Nach dem Einverständnis der Patientenbesitzer über weitere Verlaufskontrollen wurden die Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe I beinhaltete die Patienten, deren Besitzer keine weitere Behandlung wünschten. Die Patienten aus Gruppe II wurden mit dem Präparat Doxorubicin behandelt, und das Medikament Docetaxel erhielten die Patienten der Gruppe III. Die Einteilung in Gruppe II und III wurde randomisiert vorgenommen. Ausgenommen wurden jedoch Patienten mit kardiologischen Befunden, welche aufgrund der potenziellen kardiotoxischen Wirkung des Doxorubicins in Gruppe III eingeteilt wurden.

3.3.2. Behandlungsmethode

Frühestens 14 Tage *post operationem* bzw. nach Abschluss der Wundheilung wurde eine adjuvante Chemotherapie mit einem der zu prüfenden Zytostatika eingeleitet.
Vor jeder Chemotherapie wurden eine ausführliche klinische allgemeine Untersuchung und eine Laboruntersuchung (klinische Chemie/Differentialblutbild) des Patienten durchgeführt. Zusätzlich wurde ein EKG geschrieben und das Herz sonographisch untersucht. Ergab die Anamnese, die klinische allgemeine Untersuchung oder die Laboruntersuchung Hinweise auf Metastasen, wurde der Patient zusätzlich sonographisch und röntgenologisch untersucht. Patienten, die Metastasen bereits zum Zeitpunkt der Operation besaßen oder zum späteren Zeitpunkt entwickelten, wurden vor jeder neuen Behandlung sonographisch und röntgenologisch untersucht und die Reaktionen der Metastasen auf das angewendete Medikament protokolliert.

Verwendet wurden Doxorubicin (R.P.50®) und Docetaxel (Taxotere®) von RHÔNE-POULENC RORER jeweils in einer Dosierung von 30 mg/m^2 intravenös. Die Prämedikation wurde mit Dexamethason 1-2 mg/kg i.v. (bei Doxorubicin und Docetaxel) und Diphenhydramin HCl (Benadryl®) 0.1 mg/kg i.v. (bei Docetaxel) eingeleitet. Beide Chemotherapeutika sind als Kurzinfusionen über 20 Minuten verabreicht worden. Die Dosis von Docetaxel wurde bei eventuellen Toxizitätserscheinungen angepasst. Geplant wurden 6 Behandlungen im Abstand

von 21 Tagen. Gegebenfalls entstandene Nebenwirkungen wurden symptomatisch behandelt.

3.3.3. Dokumentation von Toxizitäten

Bei jeder Patientin wurde vor einer chemotherapeutischen Therapie eine Anamnese erhoben. Die vom Patientenbesitzer berichteten Begleiterscheinungen, die zu Hause auftraten, wurden protokolliert. Vor jeder Behandlung wurde eine Laboruntersuchung (klinische Chemie/Differentialblutbild) des Blutes und eine Untersuchung des Herzens mittels Elektrokardiogramm und Echokardiographie durchgeführt. Zusätzlich wurden die Hündinnen allgemein untersucht und bei einem Hinweis auf eine Erkrankung weiterführend röntgenologisch und/oder sonographisch untersucht. Toxizitäten, die während der Behandlung auftraten wurden ebenfalls dokumentiert. Wurden die Hündinnen zwischen den Behandlungen aufgrund eventueller Begleiterscheinungen der chemotherapeutischen Behandlung in der Klinik vorgestellt, wurden diese Hündinnen, wie oben beschrieben, untersucht und die erhobenen Daten protokolliert. Die Toxizitäten wurden anschließend nach der Veterinary Cooperative Oncology Group in Grade eingeteilt (VCOG 2004).

3.3.4. Kontrolle der Patienten

Es wurden Verlaufsuntersuchungen sechs Wochen, drei, sechs, neun, 12, 18, 24 und 48 Monate nach Abschluss der Behandlung durchgeführt. Die Hunde aus der Vergleichsgruppe wurden nach demselben Zeitschema überwacht. Im Falle des Todes wurde nach Möglichkeit eine Sektion des Tierkörpers im Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover durchgeführt.
Bei jeder Kontrolluntersuchung wurde die Hündin klinisch untersucht und eine Laboruntersuchung (klinische Chemie/Differentialblutbild) des Blutes durchgeführt. Eventuelle Entwicklungen von Metastasen wurden durch Röntgen und Sonographie überwacht. Die Organe des Abdomens wurden sonographisch und röntgenologisch im laterolateralem Strahlengang untersucht. Der Thorax wurde röntgenologisch im rechtsseitigen und linksseitigen laterolateralen Strahlengang, sowie im dorsoventralen Strahlengang auf Lungenmetastasen untersucht.

Die Entwicklung von bereits bestehenden Fernmetastasen wurde ebenfalls röntgenologisch und sonographisch kontrolliert und dokumentiert. Eine Verringerung bzw. Vergrößerung der Tumormasse wurde protokolliert. Die vorliegende Studie begann im April 1998 und endet im Juni 2004.

3.3.5. Beurteilung der Effektivität

Kontrolliert wurden das rezidivfreie Intervall (RFI), das metastasenfreie Intervall (MFI), das progressionsfreie Intervall (PFI) und die Überlebenszeit/-rate (ÜZ) aller Patientinnen. Das rezidivfreie Intervall ist in vorliegender Arbeit definiert als der Zeitraum beginnend mit der Mammektomie bis zu dem Zeitpunkt an dem sich im Operationsfeld neue Tumormassen gebildet haben. Das metastasenfreie Intervall beginnt ebenfalls am Operationstag und endet an dem Tag, an dem Metastasen diagnostiziert wurden. Das progressionsfreie Intervall beginnt am Tag der Operation und endet an dem Tag, an dem neue Tumoren im Operationsfeld und/oder Fernmetastasen gebildet wurden. Die Überlebenszeit ist definiert als der Zeitraum zwischen Operation und Tod der Hündin. Bei den Patienten mit einem histologischem Stadium III und klinischem Stadium IV wurde zusätzlich die Entwicklung der Metastasen dokumentiert.

3.3.6. Fallbericht

Es wurden zwei Hündinnen mit Lungenmetastasen nach einer Mammektomie ebenfalls chemotherapeutisch nachbehandelt. Diese Hündinnen wurden nicht in der oben genannten Studie aufgenommen, da die vorangegangenen Operationen schon länger her waren und somit den Auswahlkriterien nicht entsprachen. Je eine Hündin wurde mit Docetaxel bzw. Doxorubicin behandelt. Der Behandlungsablauf, die Kontrollen, die Dokumentation von Toxizitäten und die Beurteilung der Effektivität wurden bei diesen Hündinnen gleichfalls dokumentiert. Das RFI, PFI und die Überlebenszeit der behandelten und unbehandelten Hündinnen mit einem invasiven malignen Mammatumor und Metastasen werden gesondert verglichen und auf Remissionen überprüft.

3.4. Statistik

In der vorliegenden Untersuchung wurden die rezidivfreien (RFI), die metastasenfreien (MFI) und die progressionsfreien (PFI) Intervalle, sowie die Überlebenszeiten (ÜZ) aller operierten und nicht chemotherapeutisch behandelten Hündinnen und gesondert von den Hündinnen mit einem malignen Mammatumor und einem histologischen Stadium II oder III aus den drei Gruppen (Kontrollgruppe, behandelt mit Doxorubicin, behandelt mit Docetaxel) mittels einer Zeitanalyse nach Kaplan-Meier und einem Log Rank Test auf ihre Unterschiede überprüft (BÜHL und Zöfel 2005; JANSSEN und LAATZ 2005). Für die Ergebnisse wurden Mittelwert, Median, Minimum und Maximum berechnet. In vorliegender Arbeit wird Minimum/Maximum als „Range“ bezeichnet. Ein Fall galt als zensiert, wenn keine Progression (beim PFI), kein Rezidiv (beim RFI), keine Metastasen (beim MFI) bzw. kein Tod (bei der ÜZ) innerhalb des Untersuchungszeitraumes auftrat. Eine mit Doxorubicin behandelte Hündin, bei der die Verlaufskontrollen nicht bis zum Untersuchungsende möglich war, wurde an dem Tag des Untersuchungsabbruches (Tag 140) zensiert und wird im Verlauf der Arbeit als „drop out“ tituliert. Da einige Patientinnen in der Praxis ihres Haustierarztes euthanasiert wurden, zu Hause spontan verstorben oder beim Unfall verstorben sind, wird die Todesursache nicht weiter erläutert und der Tod gilt in dieser Arbeit generell als Tod in Folge der Tumorerkrankung. Bei der Analyse aller operierten und nicht chemotherapeutisch behandelten Hündinnen beginnt der RFI, PFI und die ÜZ mit 0 Tagen da eine Hündin *intraoperationem* aufgrund multipler nicht operablen Metastasen euthanasiert wurde. RFI und PFI liegen in der Statistik zensiert vor.

Folgende Faktoren wurden auf ihren prognostischen Einfluss und deren Signifikanz mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Cox in Hinblick auf das PFI, RFI, MFI und die ÜZ überprüft: die Gruppenzugehörigkeit, die Operationsweise, das Körpergewicht, der Hormonstatus, das klinische Stadium, das histologische Stadium, die Anwesenheit von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren, Histologie, Verschieblichkeit, Größe, Lokalisation, Ulzerationen und die Anzahl der Tumoren, das Alter der Hündinnen und die Lymphknotenbeteiligung. Zur weiteren statistischen Untersuchung des Einflusses auf das PFI, RFI, MFI und die ÜZ wurden signifikante unabhängige Variablen einer schrittweisen multiplen Regression mittels der Vorwärts-Methode unterzogen. Hierbei wurden die unabhängigen Variablen nacheinander mit der abhängigen Variable in die Gleichung aufgenommen (HARMS

1998; WEISS 2005). Die prognostische Variable „Histologie“ wurde für die Untersuchung aller operierten und nicht chemotherapeutisch nachbehandelten Hündinnen unterteilt in benigne, benigne mit Übergang zum malignen und maligne Mammatumoren. Bei der Untersuchung der Hündinnen mit invasiven malignen Mammatumoren wurden diese nach WHO-Klassifizierung eingeteilt in einfache, komplexe und andere Karzinome (MISDORP et al. 1999). Die einfachen anaplastischen Karzinome wurden aufgrund ihrer hohen Malignität gesondert aufgeführt. Sarkome und Karzinosarkome kamen im Untersuchungsgut nicht vor. Weiterhin wurde bei der Auswertung der Variablen „Tumorgröße“ der größte Tumor bei multiplen Vorkommen berücksichtigt, bei den Variablen „Gewicht der Hündin“ wurden die Patienten eingeteilt in Gewicht unter bzw. über Mittelwert (20 kg), und für die Variablen „Alter der Hündinnen“ wurden die Patienten eingeteilt in Alter unter bzw. über Mittelwert (10 bzw. 11 Jahre). Um Unterschiede bzw. Gleichheiten in den Gruppenzusammensetzungen festzustellen, wurde für die kategorischen Variablen der Kruskal-Wallis-Test und für die kontinuierlichen Variablen der Fischers Exakt-Test durchgeführt.
Im Fallbericht wurde zur Berechnung der Mediane, der Mittelwerte und der Minimum und Maximum Werte das Programm Excel 2003 verwendet. Zensierte Werte wurden hier nicht berücksichtigt. Das für alle Vergleiche zugrunde gelegte Signifikanzniveau wurde auf 0.05 angesetzt ($p<0.05$).

Die Berechnungen und graphischen Darstellungen wurden mit Hilfe der Computerprogramme Excel 2003 (Microsoft®, USA) und dem Programm SPSS, Version 11.5 für Windows (Statistical packages for the socal sciences, Firma SPSS Inc.) durchgeführt.

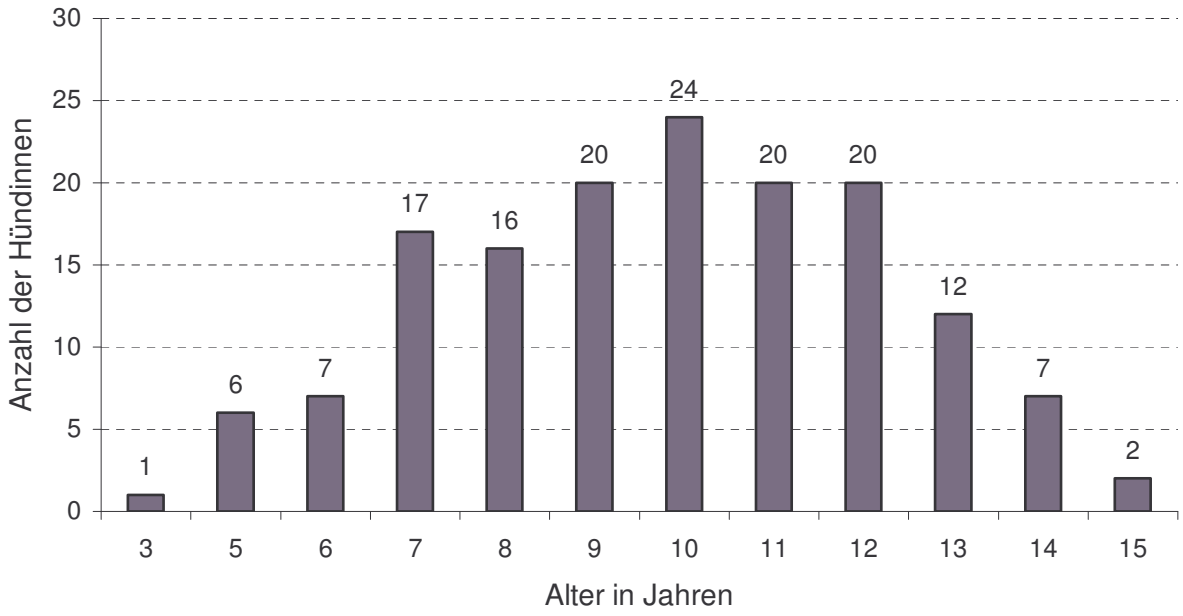
4. ERGEBNISSE

4.1. Epidemiologie

4.1.1. Alter

In der eigenen Untersuchung wurden 152 Hunde mit Mammatumoren, verschiedener Rasse und unterschiedlichen Alters, *prä operationem* klinisch untersucht. Alle Tiere waren weiblichen Geschlechts. Das mediane Alter der Hündinnen betrug 10 Jahre (s=2,5; range: 3-15 Jahre) (siehe Abbildung 1). Die jeweils zughörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 49) aufgelistet.

Abbildung 1: Darstellung der Altersverteilung der Hündinnen mit Mammatumoren (n=152) im eigenen Untersuchungsgut *prä operationem*



4.1.2. Rassen

Bei den 152 Hündinnen waren 27 Rassen sowie Mischlinge vertreten. In Abbildung 2 sind die Hunderassen einschließlich der Mischlingsgruppe dargestellt, welche mit vier oder mehr Tieren vertreten waren. Von den übrigen Rassen waren jeweils weniger als vier vorhanden (siehe Tabelle 3).

Die umfangsreichste Gruppe war die der Mischlinge mit 31% (47/152). 14% (21/152) machten die Teckel aus und 11% (16/152) die Terrier. Die weiteren Rassen, wie der Boxer, der Golden Retriever, der deutsche Schäferhund, der Bobtail, der Cocker Spaniel, der Pudel und der Irisch Setter sind je nur mit einem prozentualen Anteil unter 6% vertreten. Die jeweils zugehörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 49) aufgelistet.

Abbildung 2: Darstellung der zehn Hunderassen, die mit mehr als vier Tieren im eigenem Untersuchungsgut vertreten waren (einschließlich Mischlinge) (n=126)

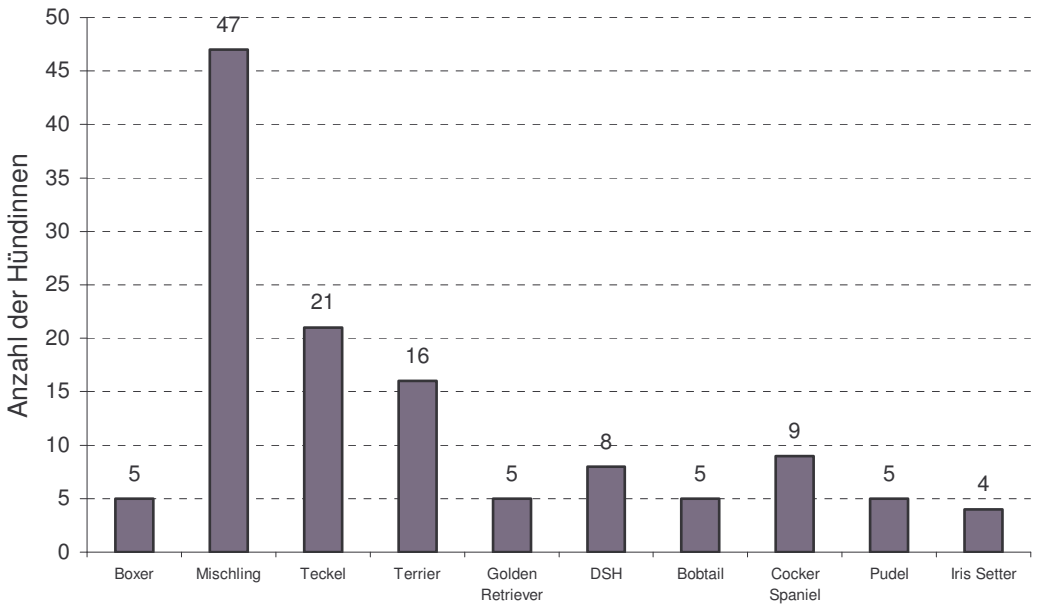


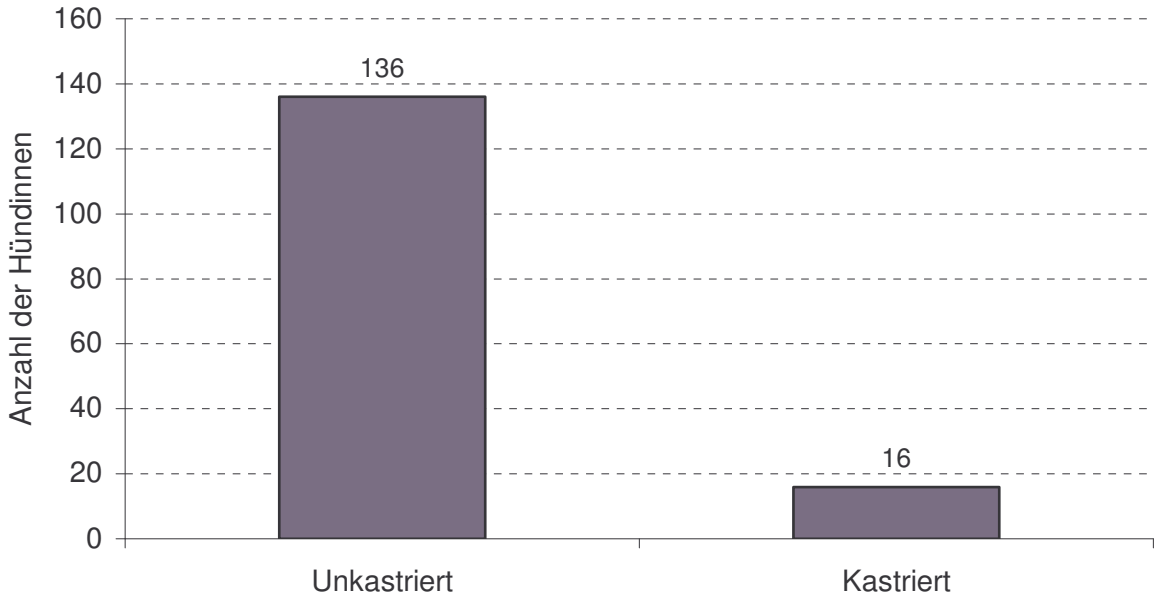
Tabelle 3: Darstellung der Hunderassen, die mit weniger als vier Tieren im eigenem Untersuchungsgut vertreten waren (n=26)

Hunderassen	jeweilige Anzahl
Münsterländer, Rottweiler, Schnauzer	3
Afghane, deutsch Drahthaar, Labrador	2
Beagle, Dobermann, dt. Langhaar, Groenedael, Hovaward, Leonberger, Malteser, Puli, Pyrenäenhund, Schweißhund, Amerikanisch Kanadischer Schäferhund	1

4.1.3. Hormonstatus

In vorliegender Untersuchung waren von 152 Hündinnen, zum Zeitpunkt der Operation, 89% (n=136) Hündinnen unkastriert bzw. 11% (n=16) kastriert (siehe Abbildung 3). Das Alter von 4 Hündinnen lag, zum Zeitpunkt der Kastration, zwischen 3 und 11 Jahren. Von 12 Hündinnen ist der Kastrationszeitpunkt nicht bekannt. Acht Hündinnen wurden zum Zeitpunkt der Mammatumoroperation kastriert und zählen in vorliegender Arbeit mit zu den unkastrierten Hündinnen. Die jeweils zugehörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 49) aufgelistet.

Abbildung 3: Darstellung der Häufigkeit der unkastrierten und kastrierten Hündinnen mit Mammatumoren (n=152)



4.1.4. Gewicht

Das mediane Gewicht der 152 Hündinnen betrug 20 kg (range: 2-65 kg). Die jeweils zughörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 49) aufgelistet.

4.1.5. Lokalisation und Beschaffenheit der Mammatumoren

Zum Zeitpunkt der prä-operativen Untersuchung wurden bei 11% (16/150) der Hündinnen Gesäugetumoren in den ersten drei Mammakomplexen diagnostiziert, 29% (44/150) der Fälle in der gesamten Mammaleiste. Bei 60% (90/150) der Hündinnen lagen die Tumoren in den letzten drei Komplexen vor (siehe Abbildung 4). Die Konsistenz der Tumoren war zu 58% (87/150) derb/knotig, 32% (48/150) derb/glatt, 8% (12/150) weich/glatt und zu 2% (3/150) weich/knotig (siehe Abbildung 5). Ulzerationen wurden bei 7% der Hündinnen (10/150) dokumentiert. Bei 38% (57/150) der Hündinnen war bis zum Zeitpunkt der ersten Operation nur ein solitärer Tumor feststellbar, in 62% (93/150) der Fälle lag ein multiples Tumorgeschehen (Anzahl: 2 bis 13) vor. Von zwei Hündinnen wurden die Daten nicht dokumentiert. Die jeweils zughörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 50) aufgelistet.

Abbildung 4: Darstellung des Auftretens von Mammatumoren *prä operationem* in den caudalen, cranialen und caudalen und cranialen Mammakomplexen im eigenen Untersuchungsgut (n=150)

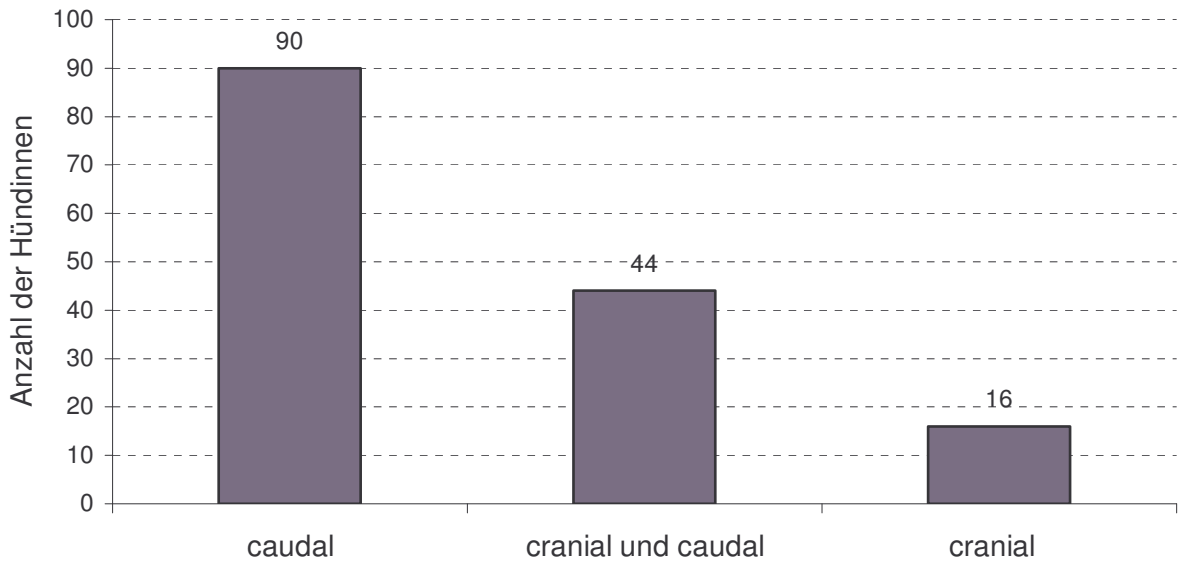
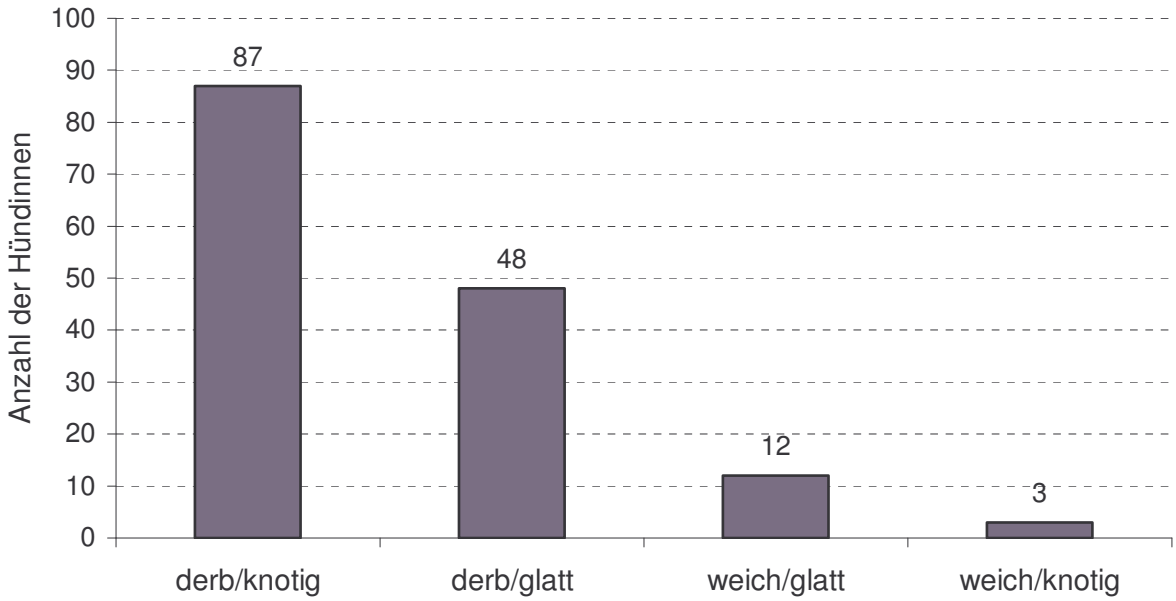


Abbildung 5: Darstellung der Konsistenzen der Mammatumoren in eigener Untersuchung *prä operationem* (n=150).



4.2. Beurteilung des klinischen Stadiums

Das klinische Stadium I wurde in 50 % (n=75) der Fälle diagnostiziert, 21 % (n=31) wiesen das klinische Stadium II, 25 % (n= 38) das klinische Stadium III und 4 % (n=6) das klinische Stadium IV auf. Das klinische Stadium V wurde bei keinem Hund diagnostiziert. Bei zwei Tieren aus der Untersuchungsgruppe (n=152) wurde kein klinisches Staging durchgeführt. Die Häufigkeitsverteilung der fünf Stadien ist in Abbildung 6 aufgeführt. Die von sechs Hündinnen prä-operativ diagnostizierten Metastasen sind in Tabelle 4 dargestellt. Die sich bei 40 Hündinnen post-operativ gebildeten Metastasen sind in Tabelle 5 dargestellt. Jeder Hündin wurde eine Kliniknummer zugeordnet, die jeweils zughörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 53) aufgelistet.

Abbildung 6: Darstellung der Häufigkeitsverteilung des klinischen Stadiums I – V in eigener Untersuchung (n=150).

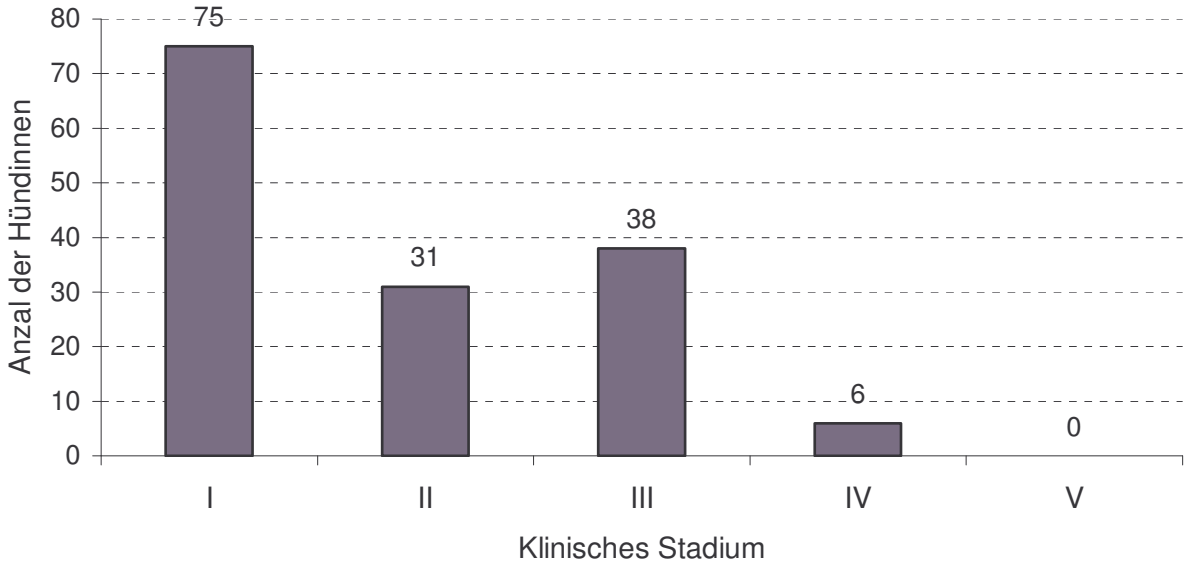


Tabelle 4: Darstellung der Lokalisationen von Metastasen der Hündinnen mit einem klinischen Stadium IV (n=6), die prä-operativ röntgenologisch oder sonographisch diagnostiziert wurden

Lokalisation der Metastasen	Patienten (n=6)
Lunge, Leber, Lnn., Milz, Muskulatur, Rippe, Niere	26192
Lunge, Leber, Auge	73040
Lunge, Lnn.	65801
Lunge, Lnn.	87178
Lunge	74053
Milz	83942

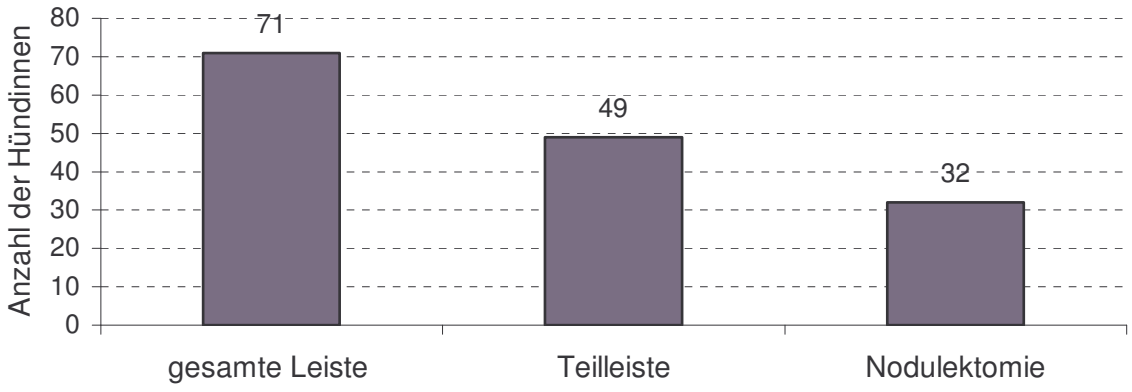
Tabelle 5: Darstellung der Häufigkeitsverteilung von Metastasen von 40 Hündinnen, die nach dem Tod *per sectionem* oder kurz vor dem Tod röntgenologisch oder sonographisch diagnostiziert wurden

Lokalisation	jeweilige Anzahl
Haut, Augenlid, Ohrspeicheldrüse, Mundschleimhaut, Rückenmark, Pankreas, Nebenniere, Muskulatur, Niere, Kehlkopf	1
Auge, Darm	2
Lymphknoten, Gehirn	3
Knochen	4
Leber	9
Milz	10
Lunge	31

4.3. Chirurgische Therapie

Die Umfangsvermehrungen wurden unter chirurgisch-sterilen Bedingungen entnommen. Nach Absprache mit dem Patientenhalter wurde eine vollständige unilaterale Mastektomie, eine Teilmastektomie (die ersten drei cranialen bzw. letzten drei caudalen Komplexe) oder eine Nodulektomie durchgeführt. Die Tumoren wurden in Form einer vollständigen unilateralen Mastektomie von 47% der Hündinnen (n=71), einer Teilmastektomie von 32% (n=49) und einer Nodulektomie von 21% (n=32) chirurgisch entfernt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt. Die jeweils zughörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 50) aufgelistet.

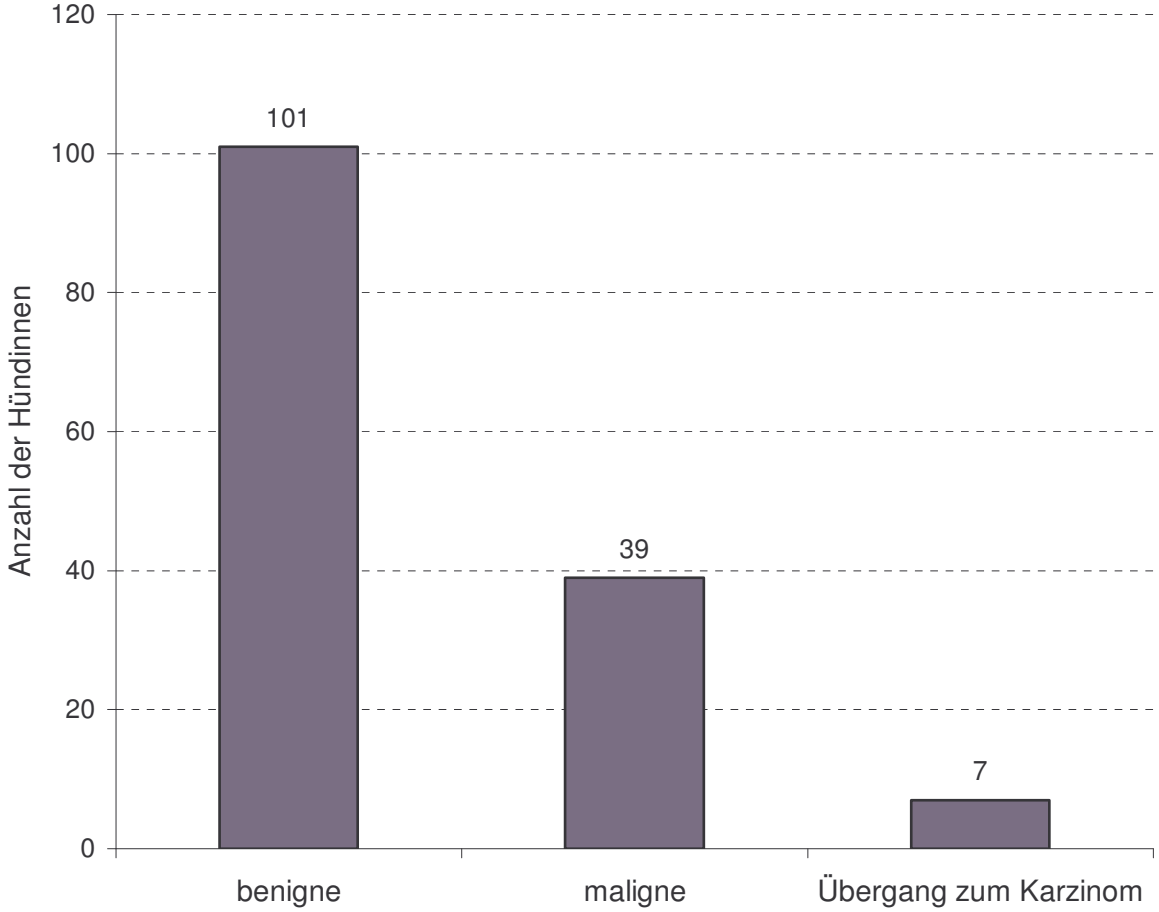
Abbildung 7: Darstellung der Anzahl der angewendeten Operationstechniken in eigener Untersuchung (n=152).



4.4. Histologische Untersuchung

Von 147 Hündinnen wurden die in Formalin fixierten Tumoren im Institut für Pathologie, Tierärztliche Hochschule Hannover, histologisch untersucht und klassifiziert. Von diesen Hündinnen hatten 68% (n=101) einen benignen Tumor und 5% (n=7) einen benignen Tumor mit Übergang zur Malignität. Bei 27 % der Hündinnen (n=39) wurde ein maligner Tumor diagnostiziert (siehe Abbildung 8).
Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Tumoren sind im Anhang (Tabelle 53) aufgeführt.

Abbildung 8: Darstellung des Auftretens von benignen, malignen sowie Übergangsformen von Tumoren in eigener Untersuchung (n=147) zum Zeitpunkt der Operation.

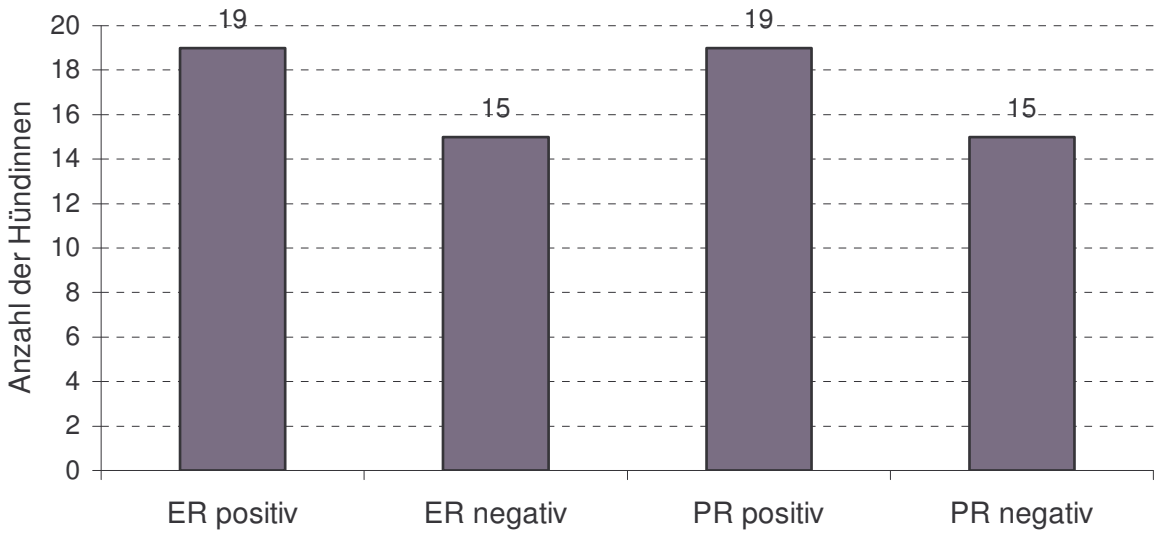


Zusätzlich wurde das tumoröse Gewebe der malignen Mammatumoren nach GILBERTSON et al. (1983) in histologische Stadien eingeteilt (Stadium 0 – III). In eigener Untersuchung wurden 11% (n=5) der malignen Tumoren dem Stadium 0 zugeteilt, 15% (n=7) dem Stadium I, 61% (n=28) dem Stadium II und 13% (n=6) dem Stadium III. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 9 dargestellt.

Abbildung 9: Darstellung der Häufigkeitsverteilung des histologischen Stadium 0-III in eigener Untersuchung (n=46).

Von 34 Hündinnen wurden die Tumoren auf das Vorhandensein von Östrogen (ER)- und Progesteronrezeptoren (PR) untersucht. Demnach hatten 56% (n=19) keine Östrogen- und Progesteronrezeptoren und 44% (n=15) Östrogen- und Progesteronrezeptoren. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 10 dargestellt. Die dazugehörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 52) aufgeführt.

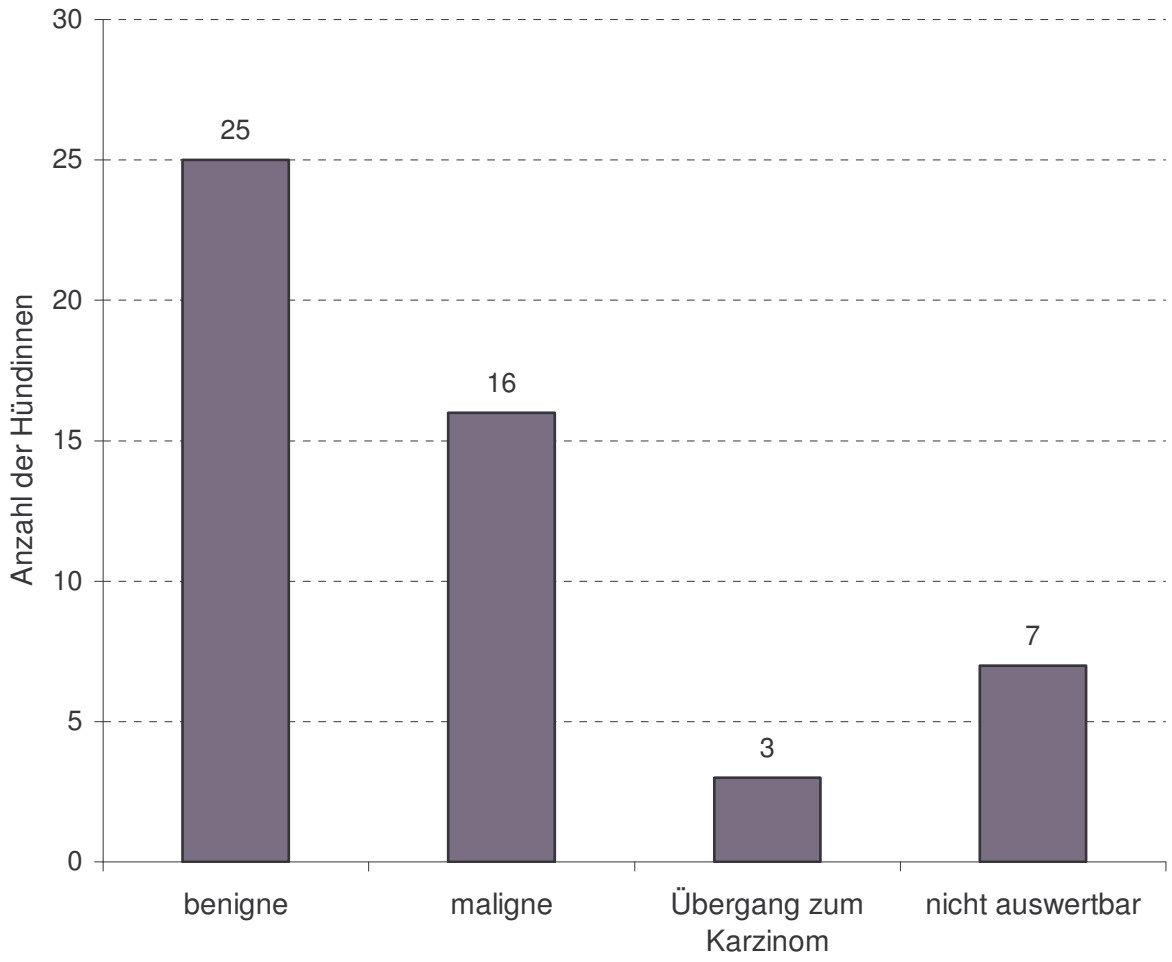
Abbildung 10: Darstellung der Häufigkeitsverteilung von Östrogen- und Progesteronrezeptoren (n=34).



4.5. Zytologische Untersuchung

Von den 51 Tumoren wurden zytologische Präparate angefertigt, mikroskopisch untersucht und klassifiziert. 49% (n=25) wurden als benigne Mammatumoren und 31% (n=16) als maligne Mammatumoren diagnostiziert. Als benigner Mammatumor mit Übergang zum Karzinom wurden 6% (n=3) bestimmt. 14% (n=7) konnten aufgrund der Präparatequalität nicht ausgewertet werden. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 11 dargestellt. Die dazugehörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 56) aufgeführt.

Abbildung 11: Darstellung des Auftretens von benignen, malignen sowie Übergangsformen von Tumoren (n=44) in der zytologischen Untersuchung.



4.5.1. Vergleich der histologischen und zytologischen Untersuchung

Es wurden 43 zytologische Ergebnisse mit der histopathologischen Charakterisierung verglichen. Sieben Präparate für die zytologische Untersuchung konnten aufgrund der Qualität und/oder der Zellzusammensetzung nicht zur Auswertung herangezogen werden. In einem Fall lag kein histologisches Ergebnis von dem Mammatumor vor.

In der Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Histologie der Zytologie gegenüber gestellt. 51% (n=22/43) des Untersuchungsgutes wurden zytologisch und histologisch als benigne diagnostiziert. 33% (n=14/43) als maligne und 2% (n=1/43) übereinstimmend als benigner Tumor mit Übergang zum Karzinom. 14% (n=6/43)

der zytologischen Untersuchungsergebnisse waren nicht übereinstimmend mit den histologischen Untersuchungsergebnissen. Zusammenfassend waren 86% (n=37/43) der zytologischen Untersuchungen identisch mit den histologischen Untersuchungen. Der Anteil der benignen Tumoren wurde bei der zytologischen Untersuchung mit einer Häufigkeit von 92 % diagnostiziert. Die malignen Mammatumoren hingegen wurden zytologisch zu 88 % als maligne klassifiziert.

Für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität der zytologischen Untersuchung wurden die benignen Tumoren mit Übergang zum Karzinom als benigne Mammatumoren eingestuft.

Bezüglich der Feststellung der Malignität eines Mammatumors wurden mit der zytologischen Untersuchung eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 96% erzielt. Der positive bzw. negative Vorhersagewert betragen 93,3% bzw. 92,8%. Es lag nur ein falsch positives Ergebnis und 2 falsch negative Ergebnisse vor, welches eine Häufigkeit von 4% bzw. 14% ausmacht.

Tabelle 6: Vergleich der histologischen und zytologischen Ergebnisse in Bezug auf deren Übereinstimmung (n=43).

	Ergebnisse Histologie			
Ergebnisse Zytologie		**Benigne (n=24)**	**Maligne (n=16)**	**Benigne mit Übergang zum Karzinom (n=3)**
	Benigne (n=25)	**22**	**1**	**2**
	Maligne (n=15)	**1**	**14**	**0**
	Benigne mit Übergang zum Karzinom (n=3)	**1**	**1**	**1**

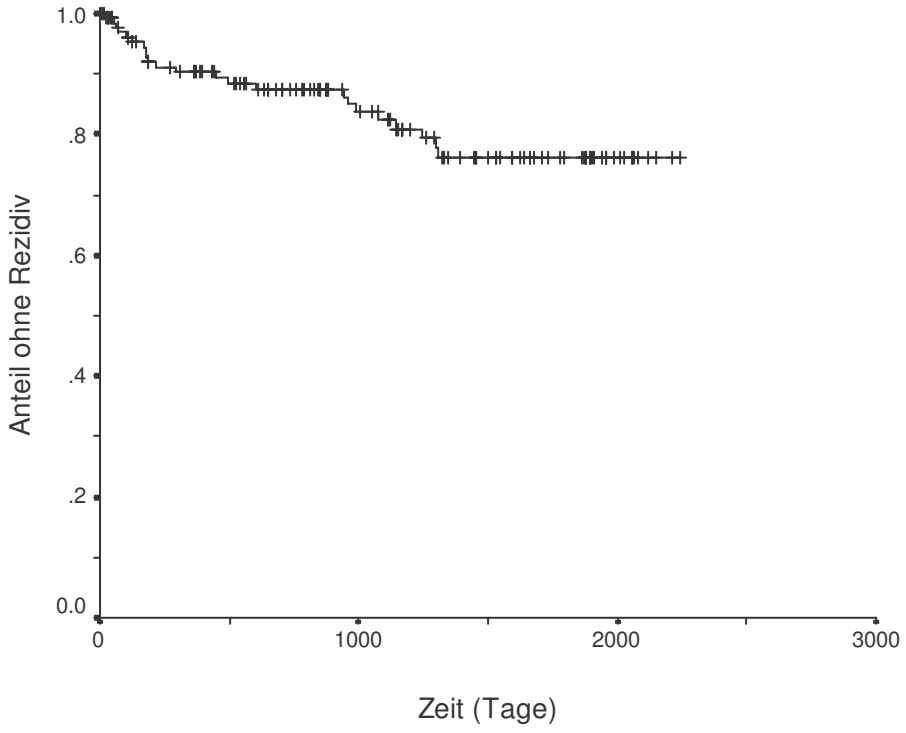
4.6. Krankheitsverlauf der operierten und nicht chemotherapeutisch nachbehandelten Hündinnen

140 von 152 Hündinnen, mit Mammatumoren, wurden im Untersuchungszeitraum operiert und nicht weiter behandelt. In diese Gruppe sind die 19 Hunde, die in der nachfolgend beschriebenen Untersuchung der adjuvante Therapie die Kontrollgruppe darstellen, miteinbezogen. Von diesen Hündinnen besaßen 72% (n=101) einen benignen Mammatumor und 24% (n=34) einen malignen Mammatumor. Bei 5 Hündinnen wurde das histologische Stadium 0, bei 7 Hündinnen das histologische Stadium I, bei 18 Hündinnen das histologische Stadium II und bei 4 Hündinnen das histologische Stadium III diagnostiziert. Von 5 (4%) Patientinnen liegt das histologische Ergebnis nicht vor. Von 4 Patientinnen konnte ein Krankheitsverlauf nicht ermittelt werden.

4.6.1. Darstellung der rezidivfreien Intervalle

Der Verlauf der rezidivfreien Intervalle von 136 Hündinnen wird in Abbildung 12 dargestellt. Die mittlere rezidivfreie Zeit liegt bei 1867 Tagen (range: 0-2246 Tage). Die mediane rezidivfreie Zeit wurde nicht erreicht. Als zensiert gelten 113 Hündinnen. Die dazugehörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 54 und 55) aufgeführt.

Abbildung 12: Kaplan-Meier Remissionszeitanalyse der nur operierten Hündinnen (n=136). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle (n=113)



4.6.1.1. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das rezidivfreie Intervall

4.6.1.1.1 Univariatanalyse

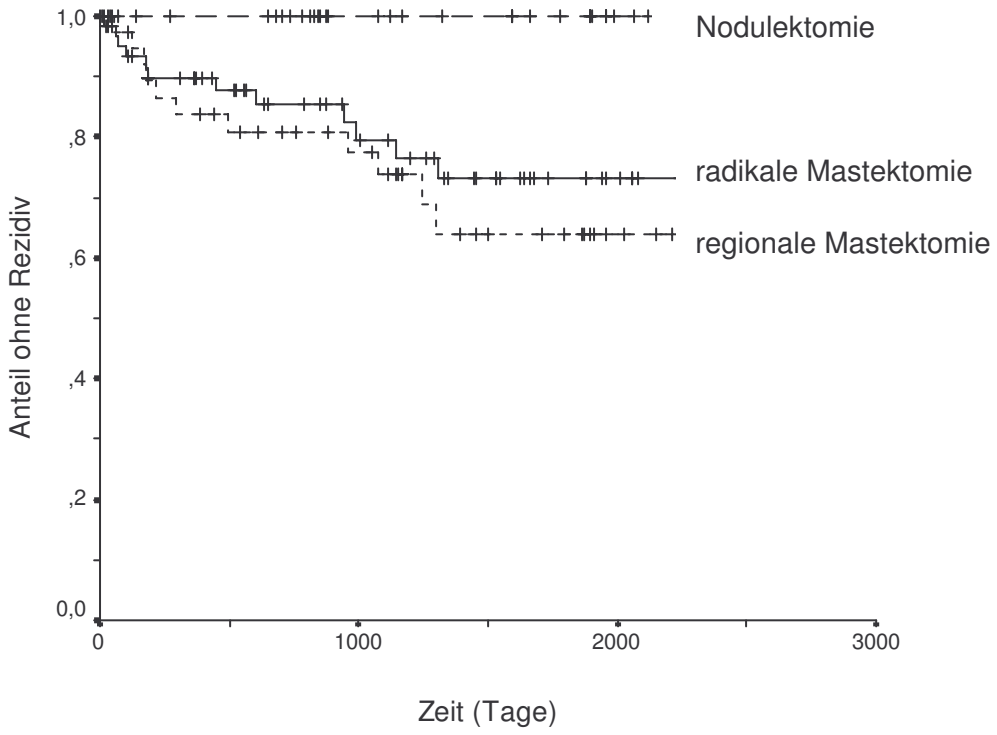
Der Einfluss der unabhängigen Parameter Operationsweise, Körpergewicht, Hormonstatus, klinisches Stadium, histologische Stadium, Anwesenheit von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren, Histologie, Verschieblichkeit, Größe, Lokalisation, Konsistenz, Ulzerationen, Anzahl der Tumoren, Alter der Hündinnen und Lymphknotenbeteiligung auf das rezidivfreie Intervall wurde mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Cox getestet (Univariatanalyse) und die Signifikanz überprüft. Bei der statistischen Untersuchung der Faktoren von allen Hündinnen konnten als signifikanter Einfluss auf das RFI die Operationsweise ($p=0.015$), das klinische Stadium ($p<0.001$), das histologische Ergebnis ($p=0.001$), das histologische Stadium ($p<0.001$), das Vorhandensein von Ulzerationen ($p<0.001$) und die Lymphknotenbeschaffenheit ($p=0.001$) bestimmt werden (siehe Tabelle 7). Die

statistische Auswertung des Parameters „Operationsweise“ nach Kaplan-Meier ist in Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 7: Darstellung der in eigener Untersuchung herangezogenen Vergleichskoeffizienten zur Beurteilung der Signifikanz in Bezug auf das rezidivfreie Intervall (Omnibus-Test) aus den Daten aller operierten und nicht weiter behandelten Patientinnen.
n.s. = nicht signifikant

Vergleichskoeffizient	p-Wert alle operierten Hündinnen ohne weitere Behandlung
Operationsweise	0.015
Gewicht der Hündinnen	n.s.
Hormonstatus	n.s.
Alter der Hündinnen	n.s.
klinisches Stadium	<0.001
histologisches Ergebnis (benigne oder maligne)	0.001
histologisches Stadium	<0.001
Ulzerationen der Tumoren	<0.001
Östrogenrezeptoren	n.s.
Progesteronrezeptoren	n.s.
Verschieblichkeit der Tumoren	n.s.
Größe der Tumoren	n.s.
Konsistenz der Tumoren	n.s.
Lokalisation der Tumoren	n.s.
Anzahl der Tumoren	n.s.
Lymphknotenbeteiligung	0.001

Abbildung 13: Kaplan-Meier Rezidivzeitanalyse in Bezug auf die Operationsweise (n=136). Bei den Hündinnen mit einer radikalen Mastektomie (n=64) wurde die mediane Rezidivfreiezeit nicht erreicht (range: 4-2246 Tage). Ebenso bei den Hündinnen mit einer regionalen Mastektomie (n=40) (range: 0-2212 Tage) und den Hündinnen mit einer Nodulektomie (n=32) (range: 32-2119). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.0153)



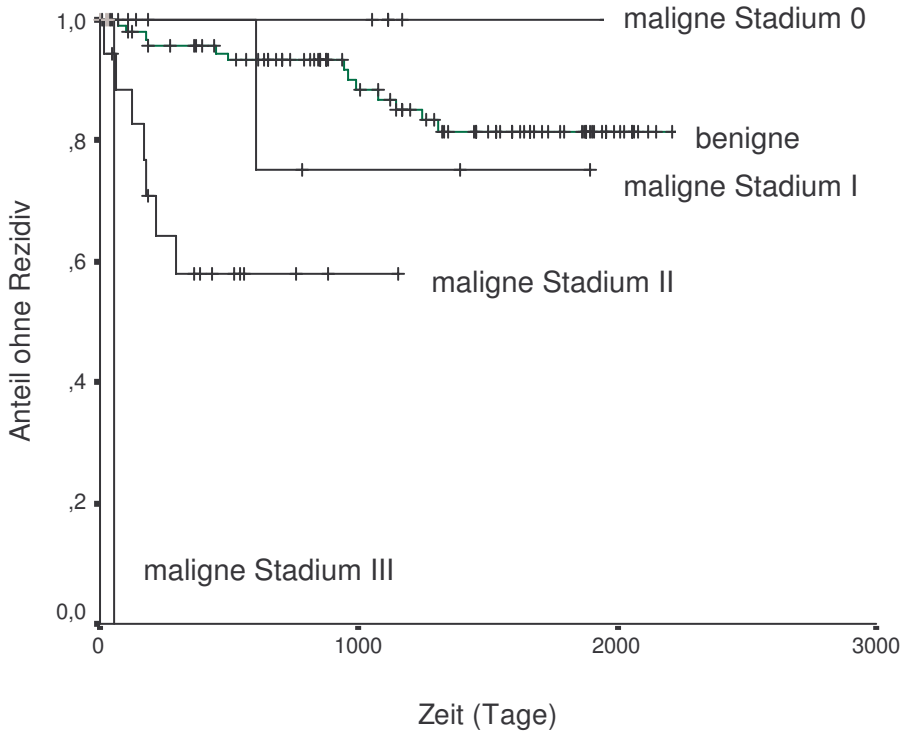
4.6.1.1.2. Multivariatanalyse

Zur weiteren statistischen Untersuchung des Einflusses auf das RFI wurden die oben genannten signifikanten unabhängigen Variablen einer schrittweisen multiplen Regression mittels der Vorwärts-Methode unterzogen. Hierbei werden die unabhängigen Variablen nacheinander mit der abhängigen Variablen RFI in die Gleichung aufgenommen. In dieser Multivariatanalyse zeigte sich das histologische Stadium ($p<0.001$) als signifikanter Einflussfaktor in Bezug auf das rezidivfreie Intervall (siehe Tabelle 8). Die statistische Auswertung des Parameters „histologisches Stadium“ nach Kaplan-Meier ist in Abbildung 14 dargestellt.

Tabelle 8: Darstellung der Signifikanzen der in der Univariatanalyse signifikanten Einflussfaktoren nach der Multivariatanalyse in Bezug auf das rezidivfreie Intervall, der operierten und nicht weiter behandelten Hündinnen. n.s. = nicht signifikant

Vergleichskoeffizient	p-Wert
Operationsweise	n.s.
klinisches Stadium	n.s.
histologisches Ergebnis	n.s.
histologisches Stadium	<0.001
Ulzerationen der Tumoren	n.s.
Lymphknotenbeteiligung	n.s.

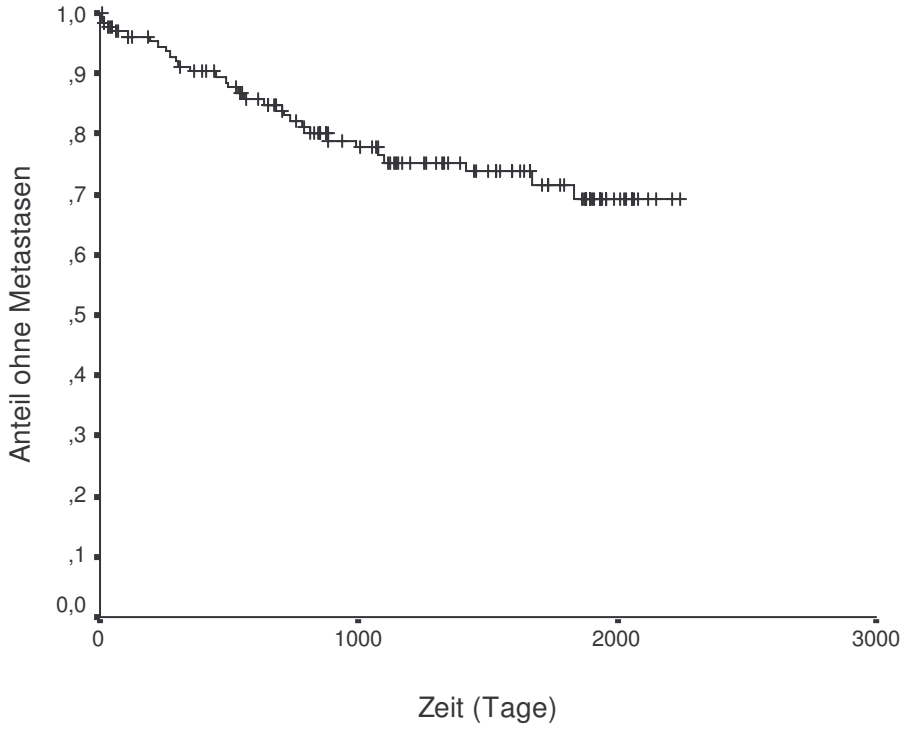
Abbildung 14: Kaplan-Meier Rezidivzeitanalyse in Bezug auf das histologische Stadium (n=131). Eine mediane rezidivfreie Zeit der Hündinnen mit benignen Mammatumoren (n=97) wurde nicht erreicht (range: 4-2246 Tage). Die mediane rezidivfreie Zeit der Hündinnen mit einem malignen Mammatumor und histologischen Stadium 0 (n=5), histologischen Stadium I (n=7) bzw. histologischen Stadium II (n=18) wurde ebenfalls nicht erreicht (range: 1048-1959 Tage), (range: 106-1895 Tage) bzw. (range: 13-1155). Die mediane rezidivfreie Zeit der Hündinnen mit malignen Mammatumoren und histologischen Stadium III (n=4) betrug 52 Tage (range: 0-52 Tage). ($p < 0.0001$)



4.6.2. Darstellung der metastasenfreien Intervalle

Die metastasenfreien Intervalle werden von 132 Hündinnen dargestellt (siehe Abbildung 15). Zur Analyse wurden nur die Hündinnen ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Operation verwendet. Somit werden 4 operierte und nicht weiter behandelte Hündinnen aus dieser Analyse ausgeschlossen. Die mediane metastasenfreie Zeit wurde nicht erreicht (range: 4-2246 Tage). Als zensiert gelten 102 Hündinnen. Die dazugehörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 54 und 55) aufgeführt.

Abbildung 15: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse der nur operierten und unbehandelten Hündinnen ohne Metastasen zum Zeitpunk der Operation (n=132). Die mediane metastasenfreie Zeit wurde nicht erreicht (range: 4-2246 Tage). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle (n=102).



4.6.2.1. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das metastasenfreie Intervall

4.6.2.1.1. Univariatanalyse

Der Einfluss der unabhängigen Parameter Operationsweise, Körpergewicht, Hormonstatus, klinisches Stadium, histologische Stadium, Anwesenheit von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren, Histologie, Verschieblichkeit, Größe, Lokalisation, Konsistenz, Ulzerationen, Anzahl der Tumoren, Alter der Hündinnen und Lymphknotenbeteiligung auf das metastasenfreie Intervall wurde mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Cox getestet ((Univariatanalyse) und die Signifikanz überprüft. Bei der statistischen Untersuchung der Faktoren von allen Hündinnen konnten als signifikanter Einfluss auf das MFI das Gewicht der Hündinnen (p=0.028), der Hormonstatus (p=0.006), das klinische Stadium (p=0.003), das histologische

Ergebnis (p<0.001), das histologische Stadium (p<0.001), die Verschieblichkeit des Tumors (p=0.023), die Größe der Tumoren (p<0.001), die Tumorlokalisation (p=0.048) und die Anzahl der Tumoren (p=0.007) bestimmt werden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Darstellung der in eigener Untersuchung herangezogenen Vergleichskoeffizienten zur Beurteilung der Signifikanz in Bezug auf das metastasenfreie Intervall (Omnibus-Test) aus den Daten aller operierten und nicht weiter behandelten Patientinnen ohne Metastasen.
n.s. = nicht signifikant

Vergleichskoeffizient	p-Wert alle operierten Hündinnen ohne weitere Behandlung
Operationsweise	n.s.
Gewicht der Hündinnen	0.028
Hormonstatus	0.006
Alter der Hündinnen	n.s.
klinisches Stadium	0.003
histologisches Ergebnis (benigne oder maligne)	<0.001
histologisches Stadium	<0.001
Ulzerationen der Tumoren	n.s.
Östrogenrezeptoren	n.s.
Progesteronrezeptoren	n.s.
Verschieblichkeit der Tumoren	0.023
Größe der Tumoren	<0.001
Konsistenz der Tumoren	n.s.
Lokalisation der Tumoren	0.048
Anzahl der Tumoren	0.007
Lymphknotenbeteiligung	n.s.

4.6.2.1.2. Multivariatanalyse

Zur weiteren statistischen Untersuchung des Einflusses auf das MFI wurden die oben genannten signifikanten unabhängigen Variablen einer Schrittweisen multiplen Regression mittels der Vorwärts-Methode unterzogen. Hierbei wurden die unabhängigen Variablen nacheinander mit der abhängigen Variablen MFI in die Gleichung aufgenommen. In dieser Multivariatanalyse zeigte sich der Hormonstatus (p=0.025), das klinische Stadium (p<0.001), die Tumorgröße (p<0.001) und die Anzahl der Tumoren (p=0.005) als signifikante Einflussfaktoren in Bezug auf das metastasenfreie Intervall (siehe Tabelle 10). Die statistischen Auswertungen nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 16 - 19 dargestellt.

Tabelle 10: Darstellung der Signifikanzen der in der Univariatanalyse signifikanten Einflussfaktoren nach der Multivariatanalyse in Bezug auf das metastasenfreie Intervall von den operierten und nicht weiter behandelten Hündinnen ohne Metastasen. n.s. = nicht signifikant

Vergleichskoeffizient	p-Wert
Gewicht der Hündinnen	n.s.
Hormonstatus	0.025
klinisches Stadium	<0.001
histologisches Ergebnis	n.s.
histologisches Stadium	n.s.
Verschieblichkeit des Tumors	n.s.
Größe der Tumoren	<0.001
Lokalisation der Tumoren	n.s.
Anzahl der Tumoren	0.005

Abbildung 16: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse in Bezug auf den Hormonstatus (n=132). Die mediane metastasenfreie Zeit der unkastrierten Hündinnen (n=113) (——) wurde nicht erreicht (range: 4 - 2246 Tage). Die mediane metastasenfreie Zeit der kastrierten Hündinnen (n=19) (– – –) liegt bei 1835 Tagen (range: 6 - 2028 Tage). (p = 0.0056)

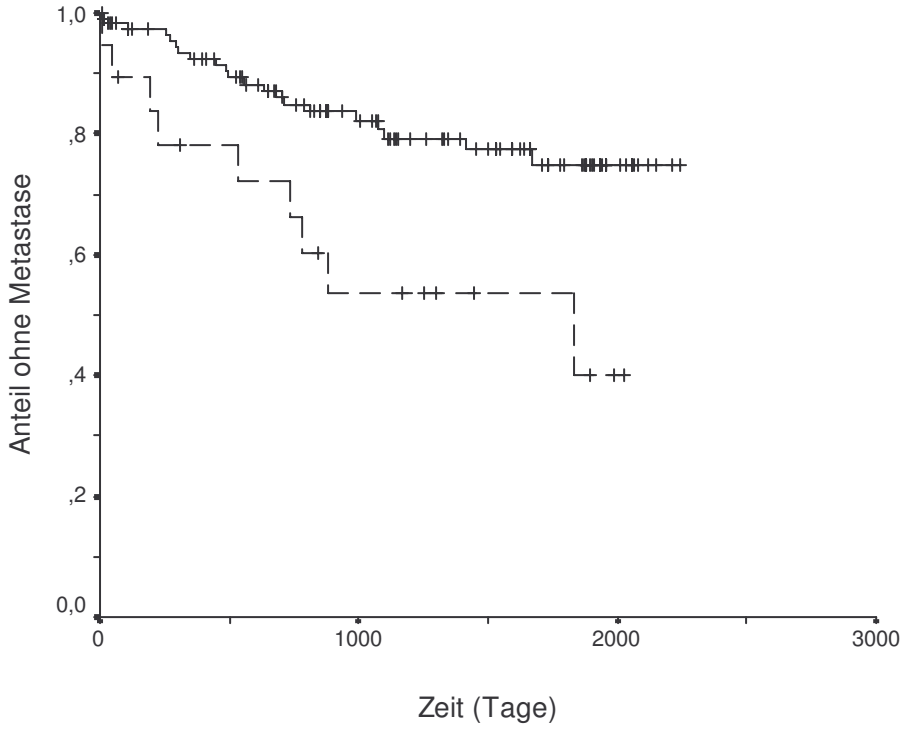


Abbildung 17: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse in Bezug auf das histologische Stadium (n=127). Eine mediane metastasenfreie Zeit der Hündinnen mit benignen Mammatumoren (n=113) wurde nicht erreicht (range: 4-2246 Tage). Die mediane metastasenfreie Zeit der Hündinnen mit einem malignen Mammatumor und histologischen Stadium 0 (n=5) wurde nicht erreicht (range: 1048-1959 Tage). Die Hündinnen mit malignem Mammatumor und einem histologischen Stadium I (n=7) zeigten eine mediane metastasenfreie Zeit bei 784 Tagen (range: 5-1895 Tage). Die mediane metastasenfreie Zeit der Hündinnen mit malignen Mammatumoren und histologischem Stadium II (n=18) betrug 490 Tage (range: 13-1155 Tage).
($p < 0.0001$)

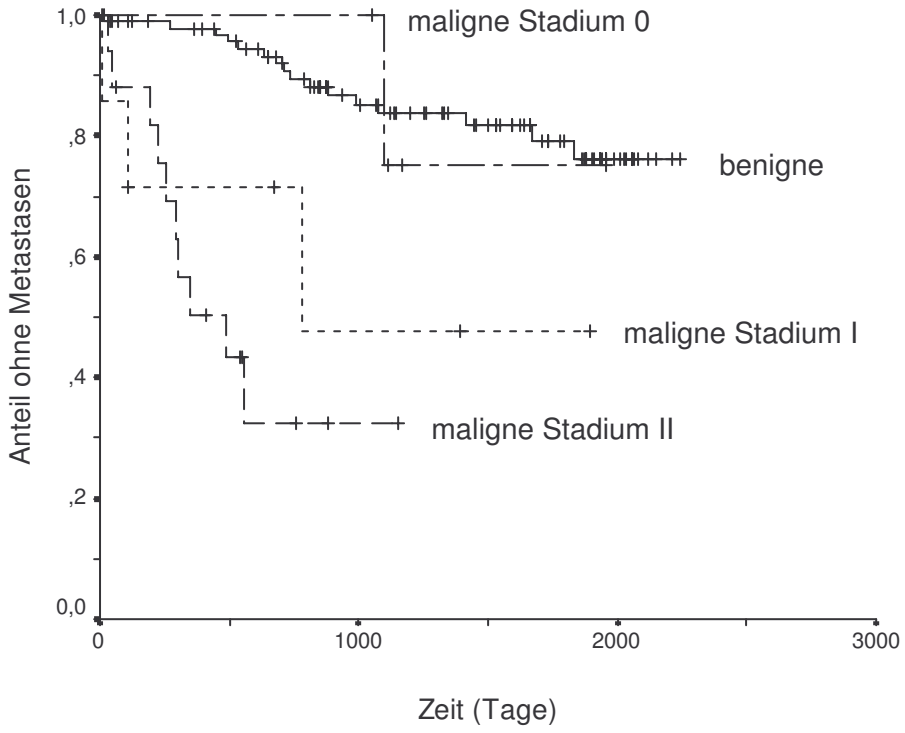


Abbildung 18: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse in Bezug auf die Tumorgröße (n=130). Die mediane metastasenfreie Zeit der Hündinnen mit einem Tumor unter 35 mm (n=84) (——) (range: 4-2246 Tage) und der Hündinnen mit einem Tumor über 35 mm (n=46) (- - -) (range: 5-2009 Tage) wurde nicht erreicht. (p = 0.0033)

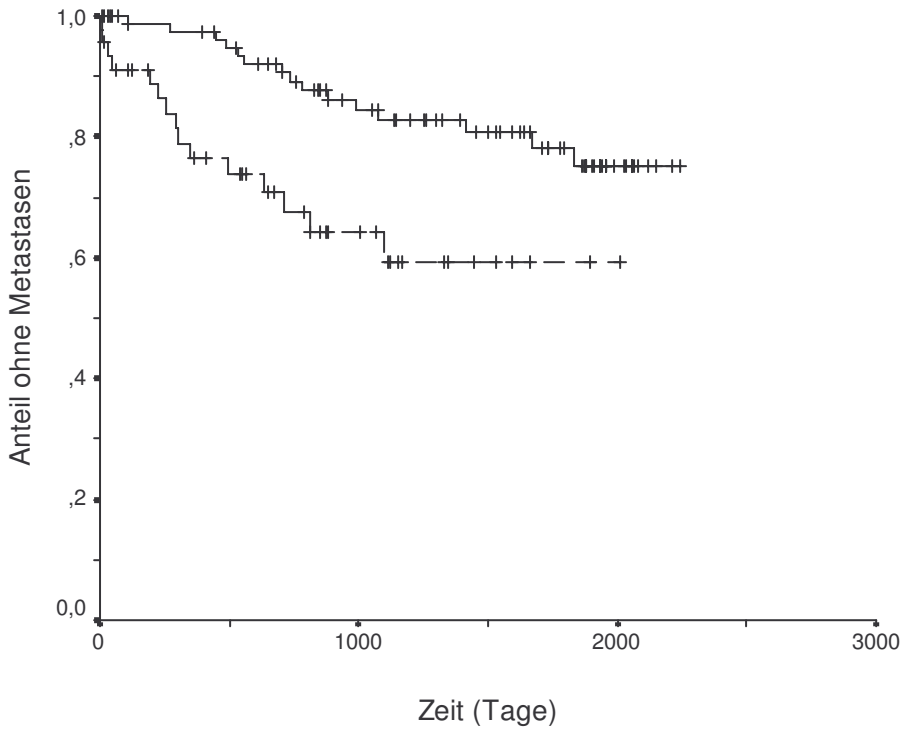
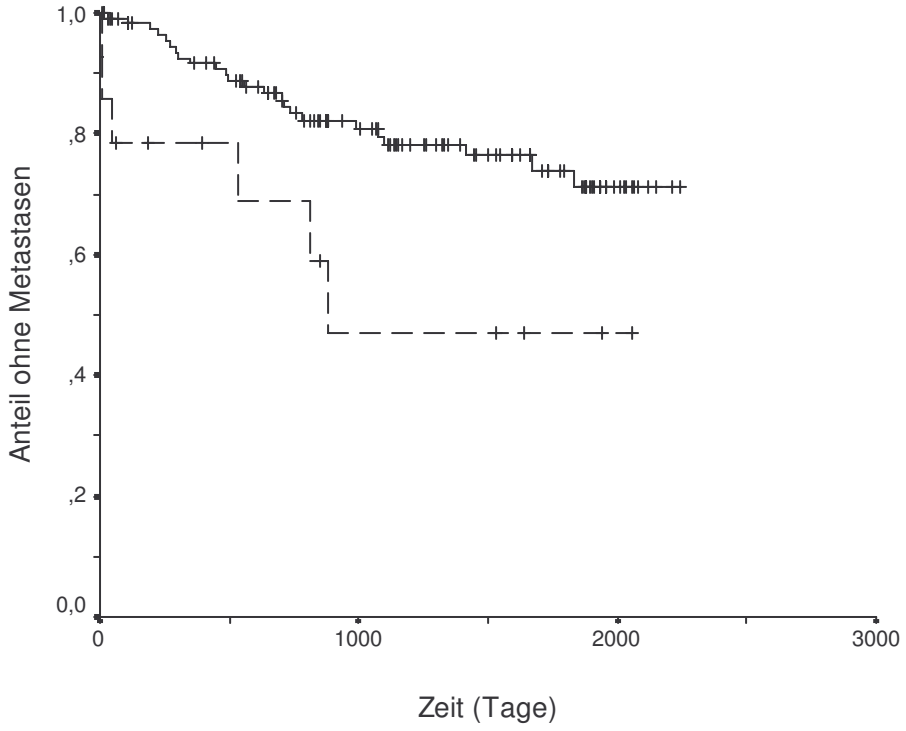


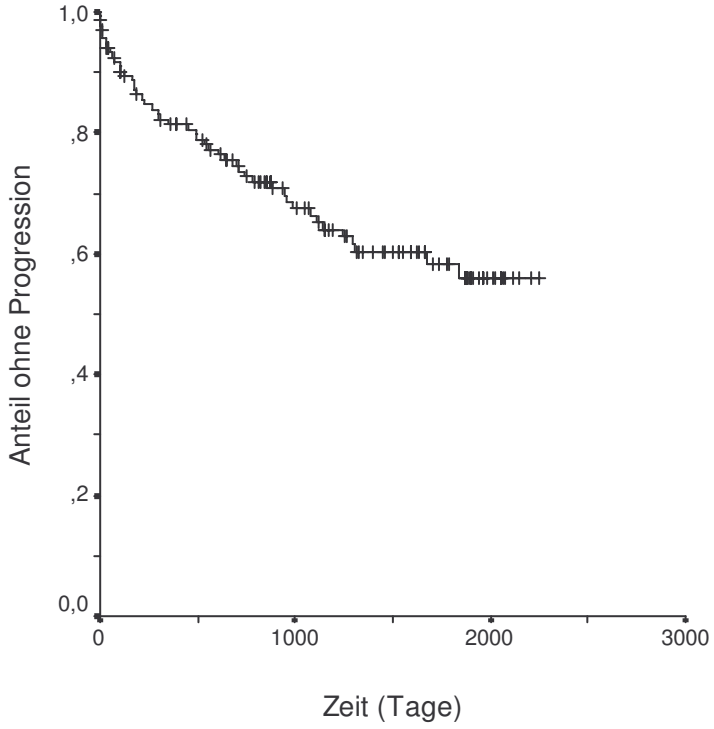
Abbildung 19: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse in Bezug auf die Tumoranzahl (n=130). Eine mediane metastasenfreie Zeit der Hündinnen mit einer Tumoranzahl über 5 (n=116) (——) wurde nicht erreicht (range: 4-2246 Tage). Die mediane metastasenfreie Zeit der Hündinnen mit einer Tumoranzahl unter 5 (n=14) (– – –) lag bei 881 Tagen (range: 5-2058 Tage). (p = 0.0165)



4.6.3. Darstellung der progressionsfreien Intervalle

Der Verlauf der progressionsfreien Intervalle von 136 Hündinnen wird dargestellt in Abbildung 20. Die mediane progressionsfreie Zeit wurde nicht erreicht (range: 0-2246 Tage). Als zensiert gelten 89 Hündinnen. Die dazugehörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 54 und 55) aufgeführt.

Abbildung 20: Kaplan-Meier Progressionszeitanalyse der nur operierten und unbehandelten Hündinnen (n=136). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle (n=89).



4.6.3.1. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das progressionsfreie Intervall

4.6.3.1.1 Univariatanalyse

Der Einfluss der unabhängigen Parameter Operationsweise, Körpergewicht, Hormonstatus, klinisches Stadium, histologische Stadium, Anwesenheit von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren, Histologie, Verschieblichkeit, Größe, Lokalisation, Konsistenz, Ulzerationen, Anzahl der Tumoren, Alter der Hündinnen und Lymphknotenbeteiligung auf das progressionsfreie Intervall wurde mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Cox getestet (Univariatanalyse) und die Signifikanz überprüft. Bei der statistischen Untersuchung der Faktoren von allen Hündinnen konnten als signifikanter Einfluss auf das PFI das Alter der Hündinnen ($p=0.017$), das klinische Stadium ($p<0.001$), das histologische Ergebnis ($p<0.001$), das histologische Stadium ($p<0.001$), das Vorhandensein von Ulzerationen ($p=0.001$) und

Progesteronrezeptoren (p=0.035), die Größe (p<0.001), Lokalisation (p=0.034), Anzahl (p=0.007) und Verschieblichkeit (p=0.014) der Tumoren und die Lymphknotenbeschaffenheit (p<0.001) bestimmt werden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Darstellung der in eigener Untersuchung herangezogenen Vergleichskoeffizienten zur Beurteilung der Signifikanz in Bezug auf das progressionsfreie Intervall (Omnibus-Test) aus den Daten aller operierten und nicht weiter behandelten Patientinnen.
n.s. = nicht signifikant

Vergleichskoeffizient	p-Wert alle operierten Hündinnen ohne weitere Behandlung
Operationsweise	n.s.
Gewicht der Hündinnen	n.s.
Hormonstatus	n.s.
Alter der Hündinnen	0.017
klinisches Stadium	<0.001
histologisches Ergebnis	<0.001
histologisches Stadium	<0.001
Ulzerationen der Tumoren	0.001
Östrogenrezeptoren	n.s.
Progesteronrezeptoren	0.035
Verschieblichkeit der Tumoren	0.014
Größe der Tumoren	<0.001
Konsistenz der Tumoren	n.s.
Lokalisation der Tumoren	0.034
Anzahl der Tumoren	0.007
Lymphknotenbeteiligung	<0.001

4.6.3.1.2. Multivariatanalyse

Zur weiteren statistischen Untersuchung des Einflusses auf das PFI werden die oben genannten signifikanten unabhängigen Variablen einer schrittweisen multiplen Regression mittels der Vorwärts-Methode unterzogen. Hierbei werden die unabhängigen Variablen nacheinander mit der abhängigen Variablen PFI in die Gleichung aufgenommen. Das zugrunde gelegte Signifikanzniveau ist auf 0.05 angesetzt ($p<0.05$). In dieser Multivariatanalyse zeigte sich das histologische Stadium ($p=0.001$) und die Tumorgröße ($p<0.001$) als signifikante Einflussfaktoren in Bezug auf das progressionsfreie Intervall (siehe Tabelle 12). Die statistischen Auswertungen nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 21 und 22 dargestellt.

Tabelle 12: Darstellung der Signifikanzen der in der Univariatanalyse signifikanten Einflussfaktoren nach der Multivariatanalyse in Bezug auf das progressionsfreie Intervall der operierten und nicht weiter behandelten Hündinnen.
n.s. = nicht signifikant

Vergleichskoeffizient	p-Wert alle operierten Hündinnen ohne weitere Behandlung
Alter der Hündinnen	n.s.
klinisches Stadium	n.s.
histologisches Ergebnis	n.s.
histologisches Stadium	0.001
Ulzerationen der Tumoren	n.s.
Progesteronrezeptoren	n.s.
Verschieblichkeit der Tumoren	n.s.
Größe der Tumoren	0.044
Lokalisation der Tumoren	n.s.
Anzahl der Tumoren	n.s.
Lymphknotenbeteiligung	n.s.

Abbildung 21: Kaplan-Meier Progressionszeitanalyse in Bezug auf das histologische Stadium (n=131). Eine mediane progressionsfreie Zeit der Hündinnen mit benignen Mammatumoren (n=97) wurde nicht erreicht (range: 4-2351 Tage). Bei den Hündinnen mit einem malignen Mammatumor und einem histologischen Stadium 0 (n=5) wurde die mediane progressionsfreie Zeit nicht erreicht (range: 386-1959 Tage). Die Hündinnen mit malignem Mammatumor und einem histologischen Stadium I (n=7) wiesen eine mediane progressionsfreie Zeit bei 784 Tagen (range: 5-1895 Tage) auf. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 228 Tage bei den Hündinnen mit malignen Mammatumoren und einem histologischen Stadium II (n=18) (range: 13-1155 Tage). Die mediane progressionsfreie Zeit der Hündinnen mit malignem Mammatumor und einem histologischen Stadium III (n=4) lag bei 4 Tagen (range: 0-26 Tage). ($p < 0.0001$).

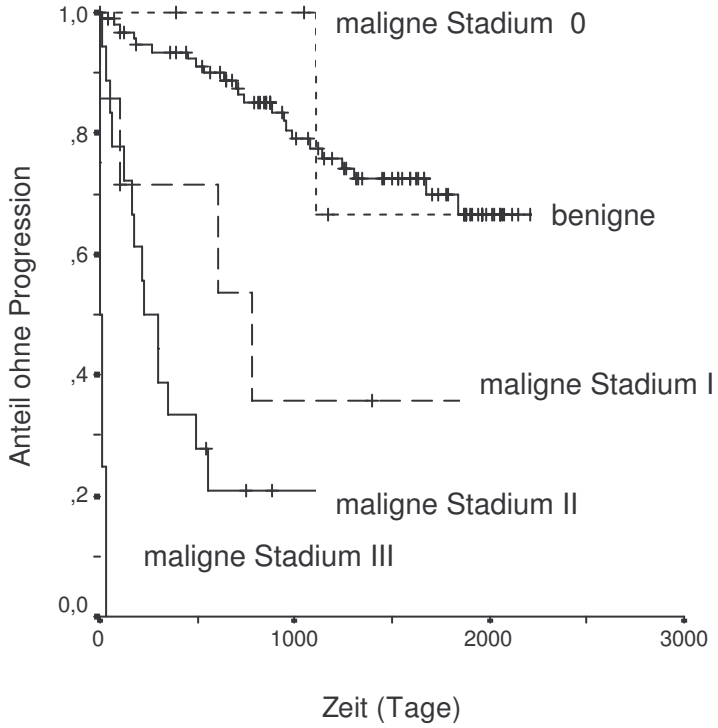
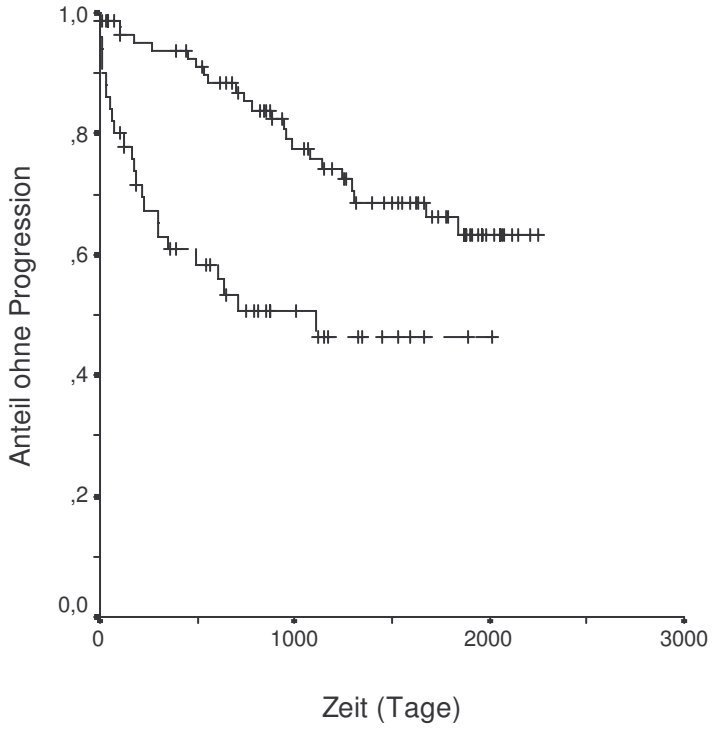


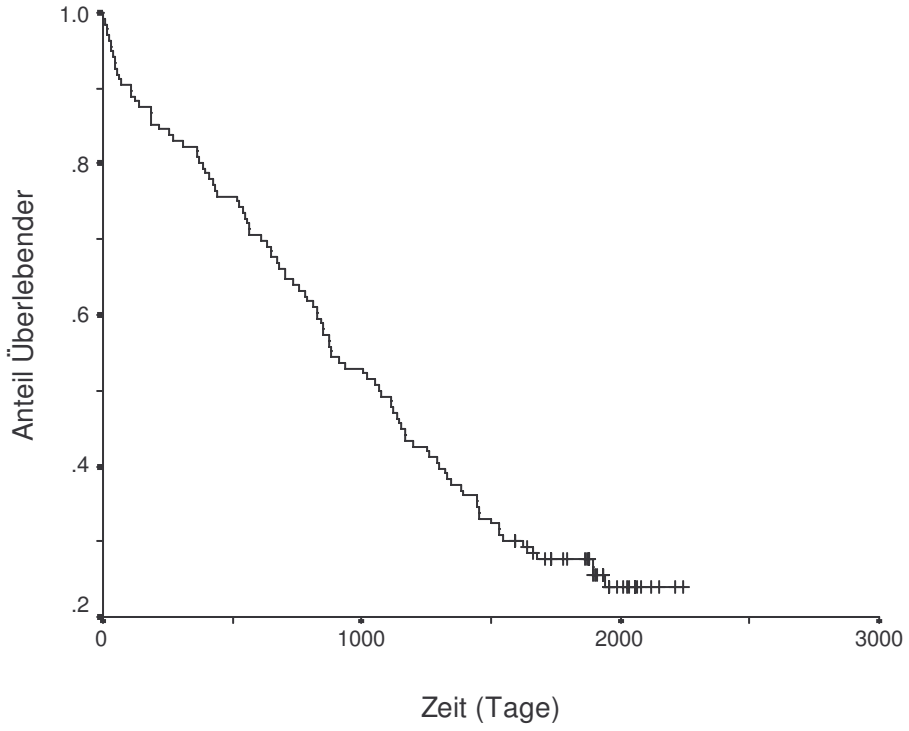
Abbildung 22: Kaplan-Meier Progressionszeitanalyse in Bezug auf die Tumorgröße (n=132). Die mediane progressionsfreie Zeit der Hündinnen mit einem Tumor unter 35 mm (n=84) (—) wurde nicht erreicht (range: 0-2351 Tage). Die Hündinnen mit einem Tumor über 35 mm (n=50) (- - -) zeigten eine mediane progressionsfreie Zeit bei 1113 Tagen (range: 4-2009 Tage). (p = 0.0003).



4.6.4. Darstellung der Überlebenszeiten

Die Überlebenszeiten werden von 136 Hündinnen dargestellt (siehe Abbildung 23). Die mediane Überlebenszeit liegt bei 1065 Tagen (range: 0-2246 Tage). Als zensiert gelten 35 Hündinnen. Die dazugehörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 54 und 55) aufgeführt.

Abbildung 23: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse nur der operierten und unbehandelten Hündinnen (n=136). Die mediane Überlebenszeit beträgt 1065 Tage (range: 0-2246 Tage). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle (n=35)



4.6.4.1. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Überlebenszeit

4.6.4.1.1. Univariatanalyse

Der Einfluss der unabhängigen Parameter: Operationsweise, Körpergewicht, Hormonstatus, klinischen Stadium, histologisches Stadium, Anwesenheit von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren, Histologie, Verschieblichkeit, Größe, Lokalisation, Konsistenz, Ulzerationen, Anzahl der Tumoren, Alter der Hündinnen und Lymphknotenbeteiligung auf die Überlebenszeit wurde mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Cox (Univariatanalyse) überprüft und die Signifikanz bestimmt. Bei der statistischen Untersuchung der Faktoren von allen Hündinnen konnten als signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit das Gewicht der Hündinnen ($p=0.014$), das Alter der Hündinnen ($p<0.001$), das klinische Stadium ($p<0.001$), das histologische Ergebnis ($p<0.001$), das histologische Stadium ($p<0.001$), das Vorhandensein von Ulzerationen ($p=0.001$), die Verschieblichkeit der Tumoren

(p=0.022), die Größe der Tumoren (p<0.001) und die Lymphknotenbeschaffenheit (p<0.001) bestimmt werden (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Darstellung der in eigener Untersuchung herangezogenen Vergleichskoeffizienten zur Beurteilung der Signifikanz in Bezug auf die Überlebenszeit (Omnibus-Test) aus den Daten aller operierten und nicht weiter behandelten Patientinnen.
n.s. = nicht signifikant

Vergleichskoeffizient	p-Wert alle operierten Hündinnen ohne weitere Behandlung
Operationsweise	n.s.
Gewicht der Hündinnen	0.014
Hormonstatus	n.s.
Alter der Hündinnen	<0.001
klinisches Stadium	<0.001
histologisches Ergebnis (benigne oder maligne)	<0.001
histologisches Stadium	<0.001
Ulzerationen der Tumoren	0.001
Östrogenrezeptoren	n.s.
Progesteronrezeptoren	n.s.
Verschieblichkeit der Tumoren	0.022
Größe der Tumoren	<0.001
Konsistenz der Tumoren	n.s.
Lokalisation der Tumoren	n.s.
Anzahl der Tumoren	n.s.
Lymphknotenbeteiligung	<0.001

4.6.4.1.2. Multivariatanalyse

Zur weiteren statistischen Untersuchung des Einflusses auf die Überlebenszeit werden die oben genannten signifikanten unabhängigen Variablen einer Schrittweisen multiplen Regression mittels der Vorwärts-Methode unterzogen. Hierbei werden die unabhängigen Variablen nacheinander mit der abhängigen Variablen Überlebenszeit in die Gleichung aufgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 aufgeführt. Die statistischen Darstellungen nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 24 - 26 dargestellt.

Tabelle 14: Darstellung der Signifikanzen der in der Univariatanalyse signifikanten Einflussfaktoren nach der Multivariatanalyse in Bezug auf die Überlebenszeit der operierten und nicht weiter behandelten Hündinnen. n.s. = nicht signifikant.

Vergleichskoeffizient	p-Wert
Gewicht der Hündinnen	0.023
Alter der Hündinnen	<0.001
klinisches Stadium	n.s.
histologisches Ergebnis	n.s.
histologisches Stadium	<0.001
Ulzerationen der Tumoren	n.s.
Verschieblichkeit der Tumoren	n.s.
Größe der Tumoren	n.s.
Lymphknotenbeteiligung	n.s.

Abbildung 24: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Bezug auf das Gewicht der Hündinnen zum Zeitpunkt der Operation (n=136). Die Hündinnen mit einem Gewicht unter 20 kg (n=69) wiesen eine mediane Überlebenszeit von 1296 Tagen auf (range: 0-2246 Tage). Die Hündinnen mit einem Gewicht über 20 kg (n=67) besaßen eine mediane Überlebenszeit von 878 Tagen (range: 12-2212 Tage). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.0053).

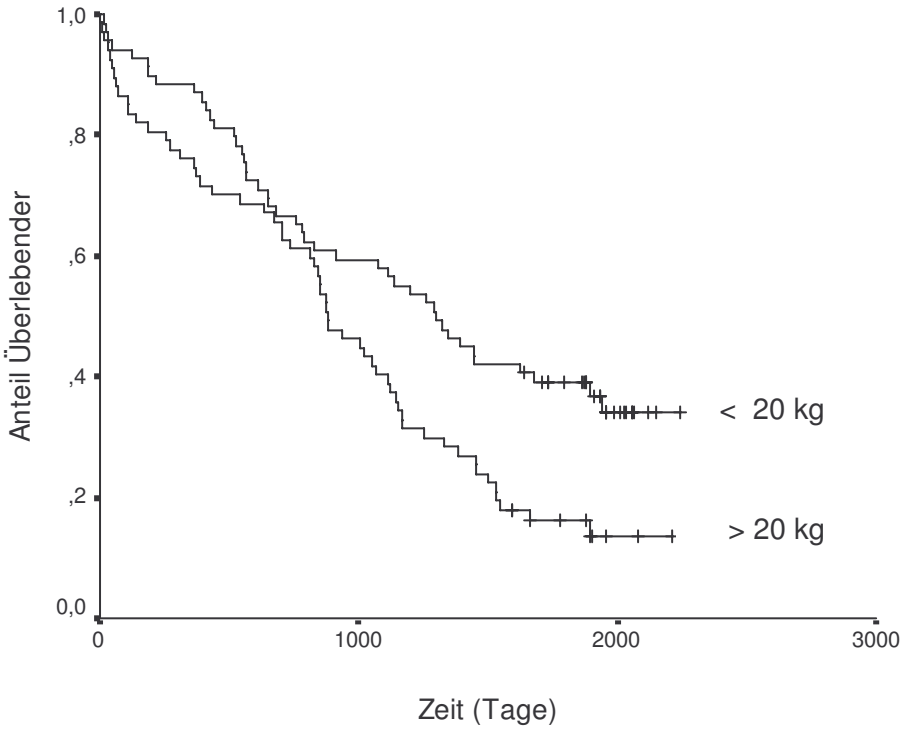


Abbildung 25: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Bezug auf das Alter der Hündinnen zum Zeitpunkt der Operation (n=136). Die Hündinnen mit einem Alter unter 10 Jahren (n=60) wiesen eine mediane Überlebenszeit von 1454 Tagen auf (range: 4-2246 Tage). Die Hündinnen mit einem Alter über 10 Jahre (n=76) zeigten eine mediane Überlebenszeit von 876 Tagen (range: 0-2212 Tage). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. ($p < 0.0001$)

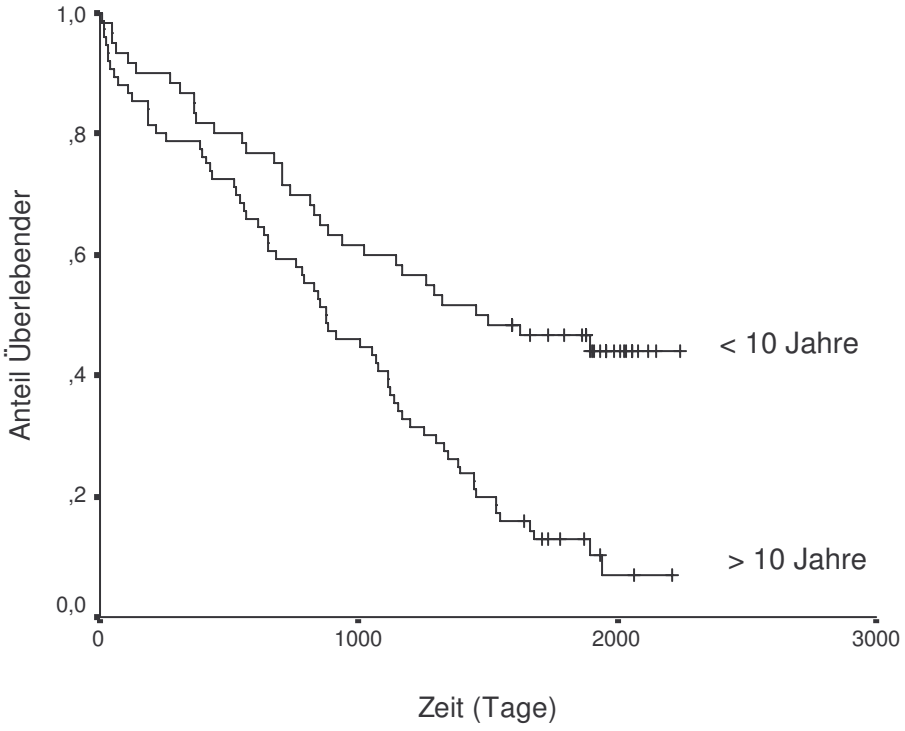
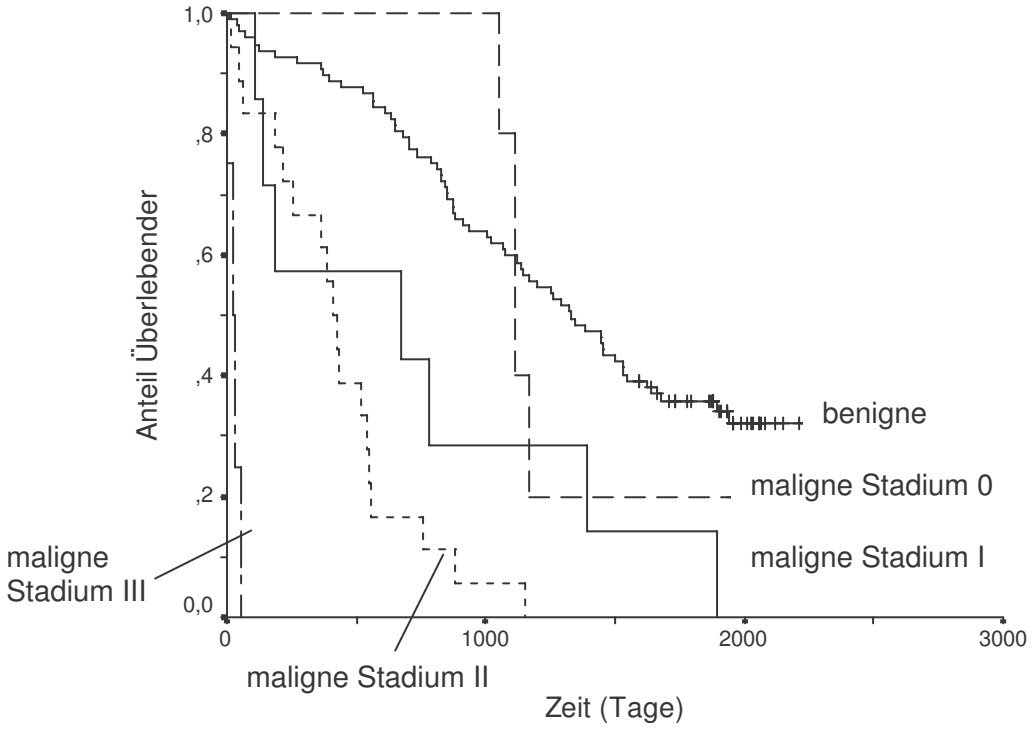


Abbildung 26: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Bezug auf das histologische Stadium (n=131). Die mediane Überlebenszeit der Hündinnen mit benignen Mammatumoren (n=97) liegt bei 1327 Tagen (range: 4-2246 Tage). Bei den Hündinnen mit einem malignen Mammatumor und einem histologischen Stadium 0 (n=5) betrug die mediane Überlebenszeit 1117 Tage (range: 1048-1959 Tage). Die Hündinnen mit malignen Mammatumor und einem histologischen Stadium I (n=7) wiesen eine mediane Überlebenszeit bei 670 Tagen (range: 106-1895 Tage) auf. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 406 Tage bei den Hündinnen mit malignen Mammatumoren und einem histologischen Stadium II (n=18) (range: 13-1155 Tage). Die mediane progressionsfreie Zeit der Hündinnen mit malignem Mammatumor und einem histologischen Stadium III (n=4) liegt bei 26 Tagen (range: 0-32 Tage).
($p < 0.0001$)



4.7. Krankheitsverlauf der adjuvant chemotherapeutisch behandelten und unbehandelten Hündinnen mit hochinvasiven malignen Mammatumoren

4.7.1. Zusammensetzung der Gruppen

Die Hündinnen mit einem malignen Mammatumor und einem histologischen Stadium II oder III (n=31) wurden der Kontrollgruppe (Gruppe I), der Behandlungsgruppe „Doxorubicin“ (Gruppe II) oder der Behandlungsgruppe „Docetaxel“ (Gruppe III) zugeordnet. Die Auswahl in eine der zwei Behandlungsgruppen (Gruppe II + III) wurde randomisiert durchgeführt. Die Hündinnen, deren Tierhalter keine adjuvante Chemotherapie zustimmten, jedoch mit weiteren Verlaufskontrollen einverstanden waren, kamen in die Kontrollgruppe (Gruppe I).

In Gruppe I kamen demnach 61 % (n=19/31) der Hündinnen und je 19,5 % (n=6/31) in Gruppe II und Gruppe III. Die Zusammensetzung der drei Gruppen ist in den Tabellen 15 - 17 dargestellt.

Parallel zu dieser Studie wurden zwei weitere Hündinnen chemotherapeutisch behandelt. Diese Hündinnen wurden mit Lungenmetastasen in der Sprechstunde vorgestellt. Beide Hündinnen hatten eine Mammatumoroperation, die schon einige Jahre zurück lag. Diese beiden Hündinnen werden gesondert als Fallbericht am Ende dieses Kapitels, mit besonderer Berücksichtigung der Ansprechbarkeit der Metastasen auf die Chemotherapie, besprochen. Lediglich in dem Kapitel „Nebenwirkungen der Behandlungen“ werden diese Hündinnen mit einbezogen.

Tabelle 15: Darstellung der Altersverteilungen, der Gewichte und des Hormonstatus der Hündinnen in eigener Untersuchung der Gruppen I – III (n=31) und statistischer Vergleich der Gruppen bezüglich dieser Parameter

Gruppe (n)	medianes Alter (range)	medianes Gewicht (range)	Hormonstatus (unkastriert/kastriert)
I (19)	11 Jahre (7 -14 Jahre)	21 kg (4 – 45 kg)	15 / 4
II (6)	10 Jahre (5-14 Jahre)	29 kg (22-65 kg)	4 / 2
III (6)	13 Jahre (7-14 Jahre)	10 kg (6.5- 14 Jahre)	4 / 2
gesamt (31)			
p-Wert	0.51	0.029	0.61

Tabelle 16: Darstellung der Rassenverteilung der Hündinnen in eigener Untersuchung aus den Gruppen I-III (n=31)

Gruppe (n)	Hunderassen	jeweilige Anzahl
I (19)	Terrier, Rottweiler, Golden Retriever, deutsch Langhaar, Pudel, Boxer, DSH, Afghane	1
	Cocker Spaniel, Dackel	2
	Mischling	7
II (6)	DSH, Leonberger, Labrador, Schnauzer	1
	Mischling	2
III (6)	Cocker Spaniel, Mischling, Terrier	1
	Dackel	3
gesamt (31)		

Tabelle 17: Darstellung der Gruppen I – III (n=31) und deren Zusammensetzung, in Bezug auf die klinischen Stadien, histologischen Stadien, die Anzahl der Tumoren und der medianen Größe der Tumoren und statistischer Vergleich der Gruppen bezüglich dieser Parameter

Gruppe (n)	Anzahl der klin. Stadien	Anzahl der histol. Stadien	Anzahl der Tumoren	Größe der Tumoren (range)
I (19)	I: 2 II: 5 III: 9 IV: 3	II: 16 III: 3	1 – 9	64 mm (14 – 98 mm)
II (6)	II: 1 III: 3 IV: 2	II: 4 III: 2	1 -9	33 mm (30 -115 mm)
III (6)	II: 2 III: 4	II: 6	1-5	66 mm (25 – 75 mm)
gesamt (31)				
p-Wert	0.87	0.34	0.12	0.91

4.7.2. Einteilung der Histologie nach WHO-Klassifizierung

Für die prognostische Variable „Histologie“ wurden die histologischen Befunde, die der alten WHO-Nomenklatur von 1974 entsprachen, nach der neuen WHO-Klassifizierung eingeteilt in einfache, komplexe und andere Karzinome (MISDORP et al. 1999). Die einfachen anaplastischen Karzinome werden aufgrund der hohen Malignität als Einzelgruppe aufgeführt. 48,5% (n=15) wurden den einfachen-, 39% (n=12) den komplexen-, und 3% (n=1) den einfachen anaplastischen Karzinomen zugeordnet, sowie 6,5% (n=2) den Plattenepithelkarzinomen und 3% (n=1) den Karzinomen im Mischtumor. Die Häufigkeitsverteilung der Befunde der

histologischen Untersuchung ist in Abbildung 27 dargestellt. Die Zusammensetzung in der Histologie innerhalb der drei Gruppen ist in der Tabelle 18 aufgeführt.

Abbildung 27: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Befunde der histologischen Untersuchungen nach WHO-Klassifizierung (n=31).

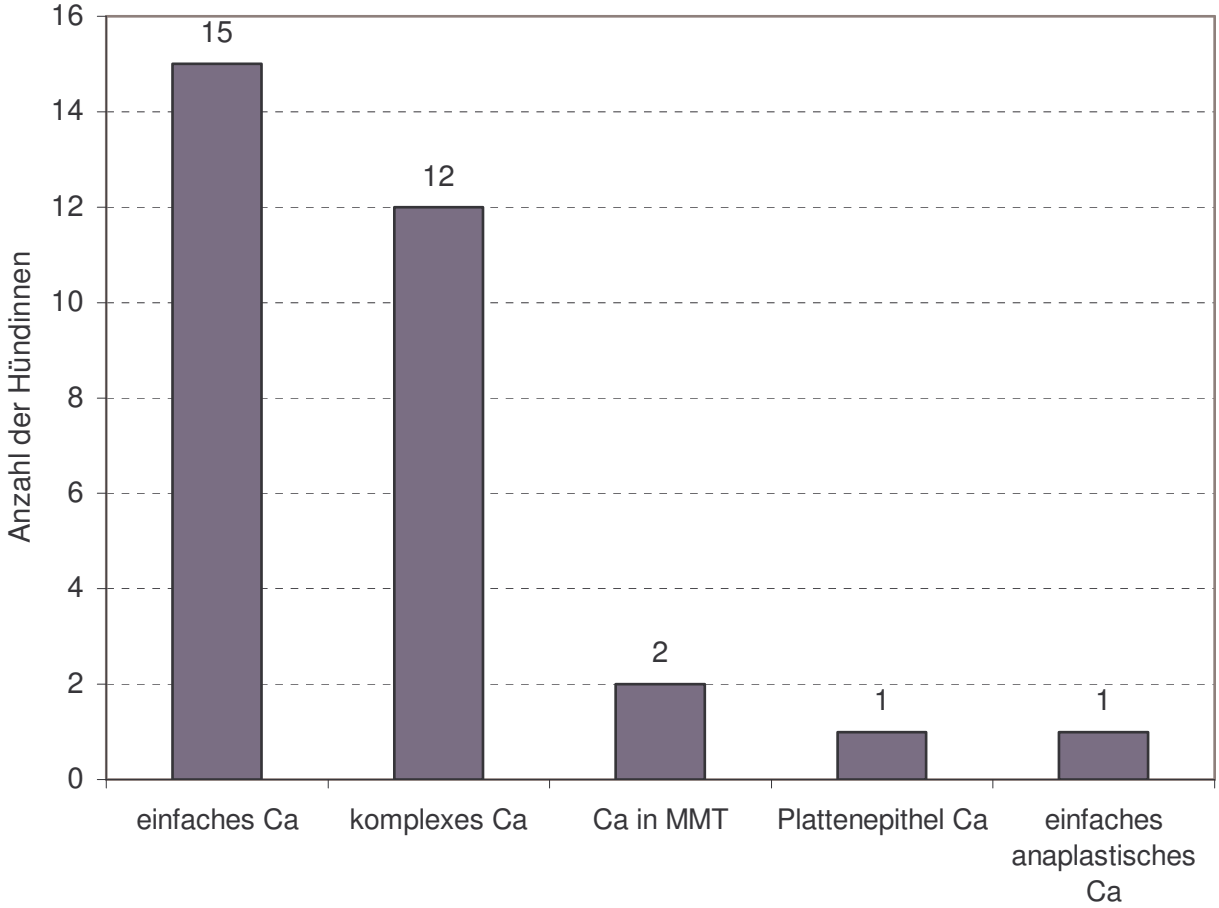


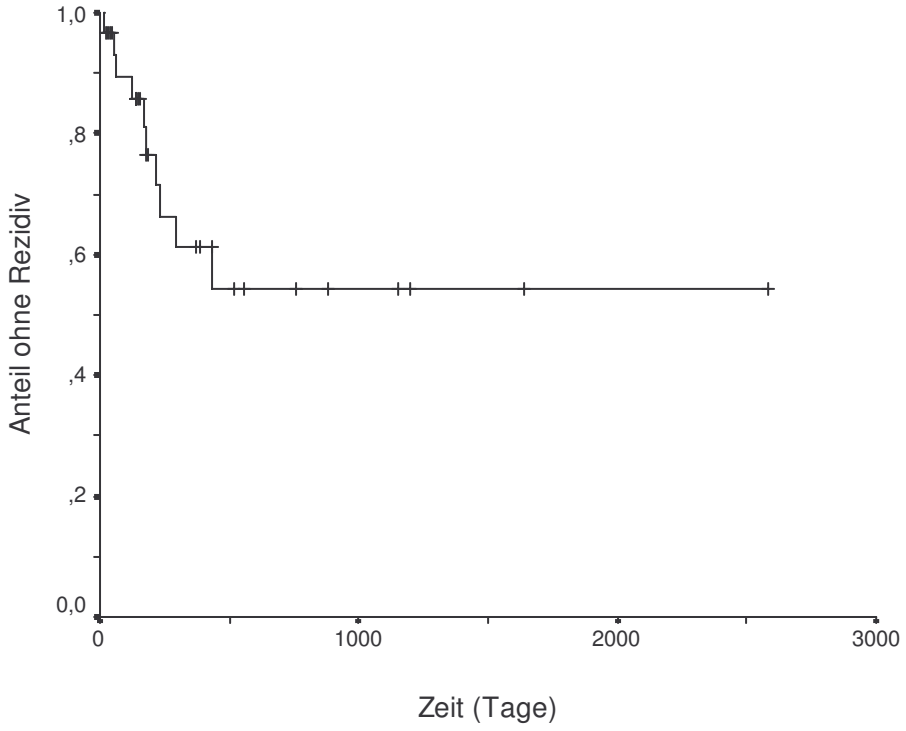
Tabelle 18: Darstellung der Gruppen I-III (n=31) und deren Zusammensetzung in der Histologie nach WHO-Klassifizierung (MISDORP et al. 1999) und deren jeweilige Anzahl

Gruppe (n)	Histologie nach WHO-Klassifizierung	jeweilige Anzahl
I (19)	einfaches Karzinom einfaches anaplastisches Karzinom komplexes Karzinom Karzinom im benignem Mischtumor	5 1 11 2
II (6)	einfaches Karzinom komplexes Karzinom	5 1
III (6)	einfaches Karzinom Plattenepithelkarzinom	5 1
gesamt (31)		

4.7.3. Darstellung der rezidivfreien Intervalle (RFI)

Der Verlauf der rezidivfreien Intervalle von allen 31 Hündinnen wird in Abbildung 28 dargestellt. Die mittlere rezidivfreie Zeit liegt bei 1500 Tagen (range: 13-2585 Tage). Die mediane rezidivfreie Zeit wird nicht erreicht. Als zensiert gelten 21 Hündinnen.

Abbildung 28: Kaplan-Meier Rezidivzeitanalyse aller Hündinnen (n=31). Die mediane rezidivfreie Zeit wurde nicht erreicht (range: 13-2585 Tage). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle (n=21).



4.7.3.1. Vergleich der rezidivfreien Intervalle

Vergleichend dargestellt werden die drei Gruppen mit allen Hündinnen (siehe Tabelle 19), die drei Gruppen nur mit den Hündinnen mit einem histologischen Stadium II (siehe Tabelle 21) und jeweils die behandelten Hündinnen versus der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 20 und 22). Die statistischen Auswertungen nach Kaplan-Meier mit anschließenden Log Rank Test sind in den Abbildungen 29 - 32 dargestellt.

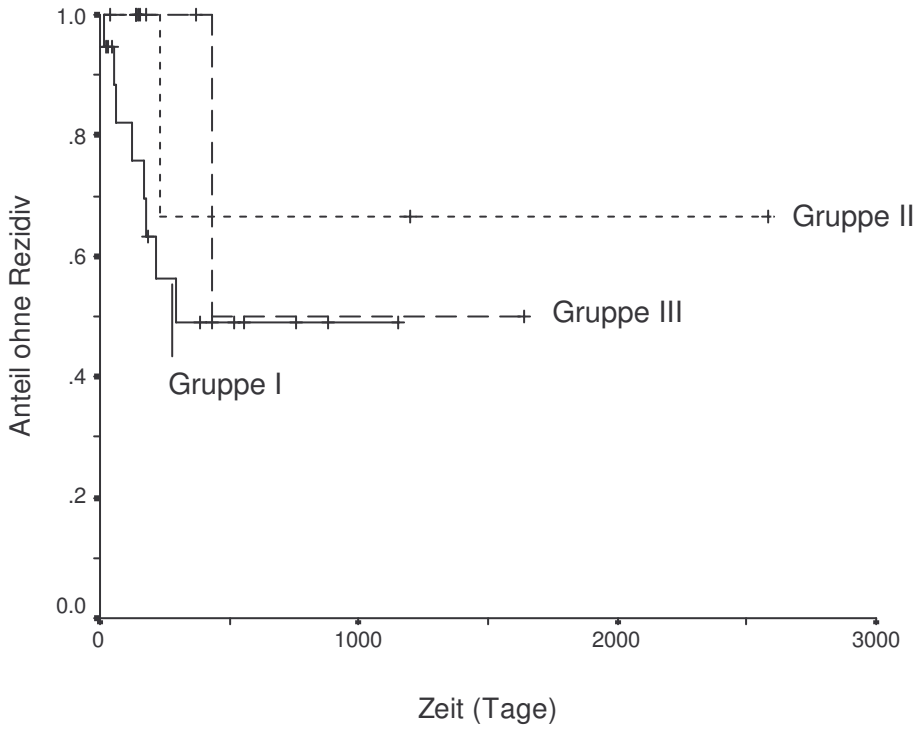
4.7.3.1.1. Vergleich der rezidivfreien Intervalle von allen Hündinnen

Im eigenen Untersuchungsgut (alle Hündinnen im Vergleich) bekamen aus der Gruppe I 42% (8/19) der operierten Hündinnen im Bereich der Operationsnaht neue Mammatumoren. Der früheste Zeitpunkt eines solchen Rezidivs trat in Gruppe I schon nach 13 Tagen auf. In der Gruppe II und III hatten jeweils 17 % der Hündinnen (1/6) ein Rezidiv. In Gruppe II wurde das erste Rezidiv 39 Tage post operationem diagnostiziert. Der früheste Zeitpunkt in Gruppe III lag bei 143 Tagen *post operationem* (Tabelle 19). Die drei Gruppen sind in Abbildung 29 vergleichend dargestellt. In der statistischen Auswertung konnte bezüglich des rezidivfreien Intervalls zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0.39). Die dazugehörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 57 und 58) aufgeführt.

Tabelle 19: Darstellung von Rezidiven und der rezidivfreien Intervalle der drei verschiedenen Gruppen in eigener Untersuchung.

Gruppe	Rezidiv	Median RFI	Mittelwert RFI	Range
I	8 / 19	294 Tage	641 Tage	13-1155 Tage
II	1 / 6	nicht erreicht	1800 Tage	39-2585Tage
III	1 / 6	434 Tage	1039 Tage	143-1643 Tage

Abbildung 29: Kaplan-Meier Rezidivzeitanalyse der Hündinnen aus Gruppe I (n=19), Gruppe II (n=6) und Gruppe III (n=6). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.39)

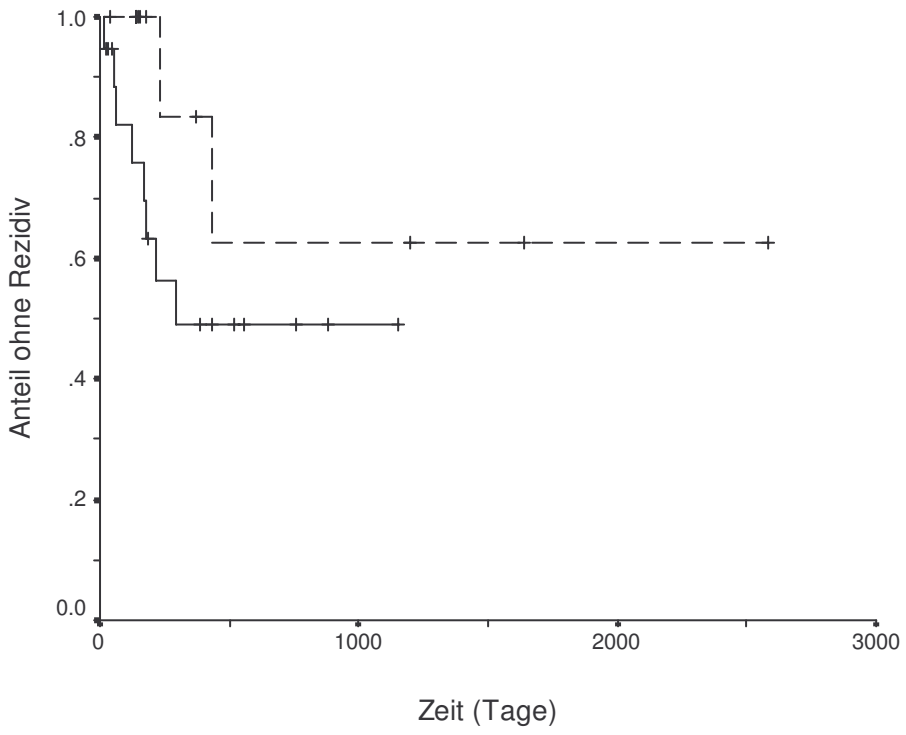


Zur weiteren Untersuchung über ein verlängertes rezidivfreies Intervall wurden die behandelten Hündinnen als Gesamtheit der Kontrollgruppe gegenübergestellt (siehe Tabelle 20). 42% (8/19) der unbehandelten Hündinnen entwickelten ein Rezidiv. Von den behandelten Hündinnen als Kollektiv dahingegen nur 17% (2/12). Die Ergebnisse der statistischen Auswertung nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 30 dargestellt. Eine Signifikanz konnte jedoch nicht festgestellt werden (p = 0.17)

Tabelle 20: Darstellung von Rezidiven und der rezidivfreien Zeit aller Hündinnen aus den drei Gruppen in eigener Untersuchung. Die Hündinnen der Gruppe II und III stehen hier der Gruppe I als Gesamtheit gegenüber.

Gruppe	Rezidiv	Median RFI	Mittelwert RFI	Range
I	8 / 19	294 Tage	641 Tage	13-1155 Tage
II + III	2 / 12	nicht erreicht	1745 Tage	39-2585Tage

Abbildung 30: Kaplan-Meier Rezidivzeitanalyse der behandelten Hündinnen als Gesamtheit zum Vergleich zur Kontrollgruppe. Kontrollgruppe (Gruppe I) (n=19) (—). Behandelte Hündinnen (Gruppe II und III) (– –) (n=12). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.17)



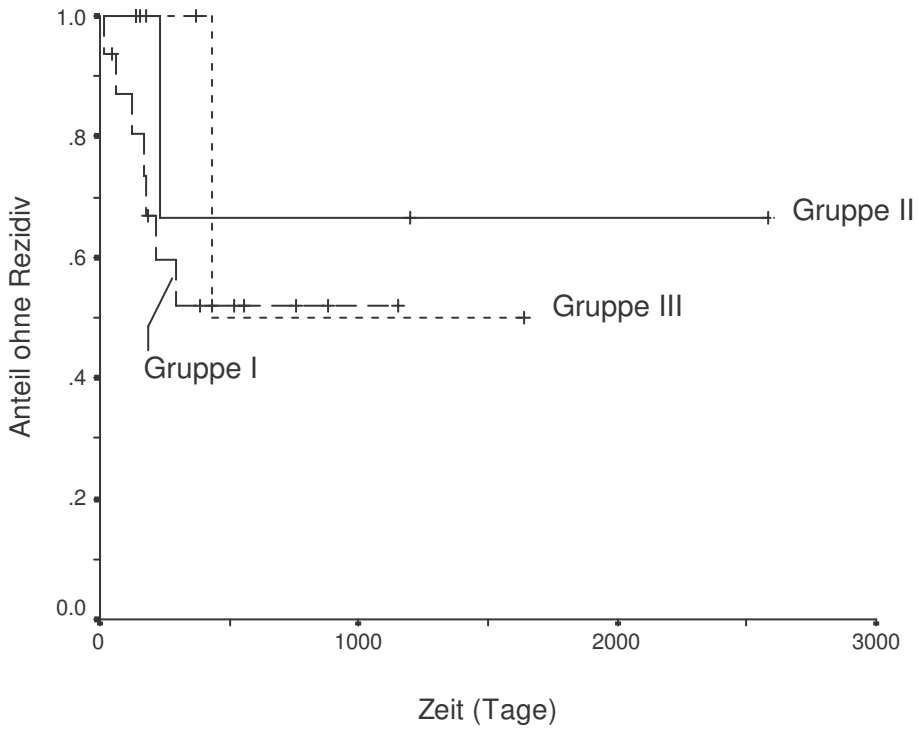
4.7.3.1.2. Vergleich der rezidivfreien Intervalle der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II

Bei Hündinnen mit einem histologischen Stadium II (n=26) hatten beim Vergleich der drei Gruppen 44% (7/16) der Hündinnen aus Gruppe I, 25% (1/4) aus Gruppe II und 17% (n=2) aus Gruppe III ein Rezidiv (siehe Tabelle 21). Die Ergebnisse der statistischen Auswertung nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 31 dargestellt. Statistisch konnte auch hier kein signifikanter Unterschied bezüglich des rezidivfreien Intervalls festgestellt werden (p = 0.52).

Tabelle 21: Darstellung von Rezidiven und der rezidivfreien Zeit nur der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II.

Gruppe	Rezidiv	Median RFI	Mittelwert RFI	Range
I	7 / 16	nicht erreicht	676 Tage	13-1155 Tage
II	1 / 4	nicht erreicht	1800 Tage	140- 2585 Tage
III	1 / 6	434 Tage	1039 Tage	143-1643 Tage

Abbildung 31: Kaplan-Meier Rezidivzeitanalyse der Hündinnen, die zum Zeitpunkt der Operation noch keine Metastasen aufwiesen (histologisches Stadium II), aus Gruppe I (n=16), Gruppe II (n=4) und Gruppe III (n=6). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.52).

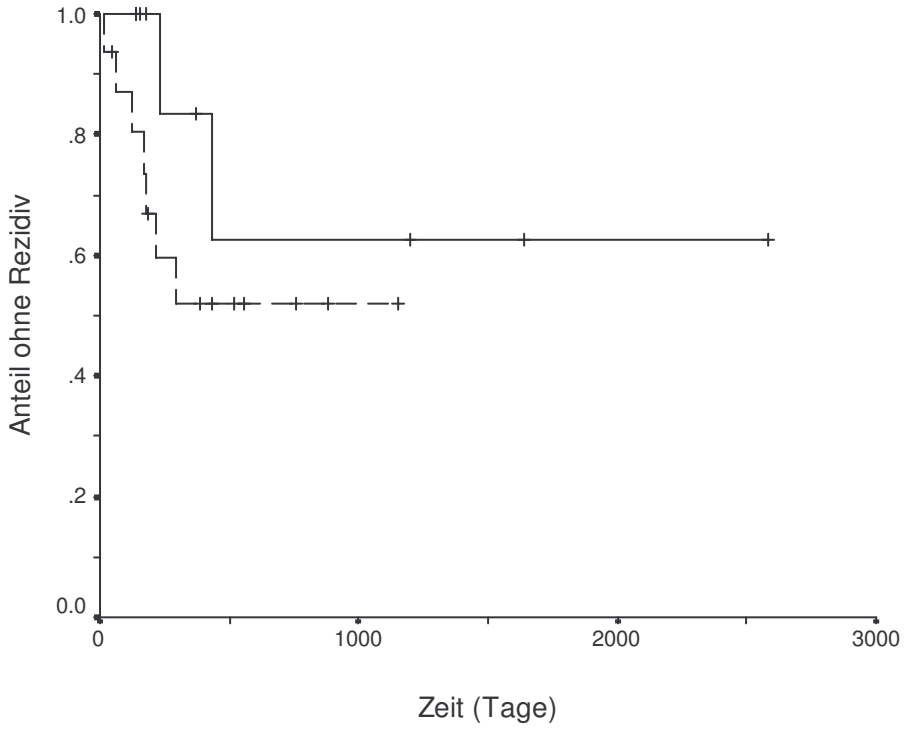


Zur weiteren Untersuchung über ein verlängertes rezidivfreies Intervall bei den Hündinnen ohne Metastasen, wurden die behandelten Hündinnen als Gesamtheit der Kontrollgruppe gegenübergestellt. 44% (7/16) der Kontrollhunde entwickelten ein Rezidiv. Im Gegensatz dazu hatten nur 10% (2/10) der behandelten Hunde ein Rezidiv (siehe Tabelle 22). Bei der statistischen Auswertung nach Kaplan-Meier (siehe Abbildung 32) konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0.26).

Tabelle 22: Darstellung von Rezidiven und der rezidivfreien Zeit der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II. Die Hündinnen der Gruppe II und III stehen hier der Gruppe I als Gesamtheit gegenüber.

Gruppe	Rezidiv	Median RFI	Mittelwert RFI	Range
I	7 / 16	nicht erreicht	676 Tage	13-1155 Tage
II + III	2 / 10	nicht erreicht	1745 Tage	140-2585 Tage

Abbildung 32: Kaplan-Meier Rezidivzeitanalyse der behandelten Hündinnen als Gesamtheit zum Vergleich zur Kontrollgruppe. Darstellung nur der Hündinnen, die zum Zeitpunkt der Operation noch keine Metastasen aufwiesen (histologisches Stadium II). Kontrollgruppe (Gruppe I) (n=16) (- - -). Behandelte Hündinnen (Gruppe II und III) (n=10) (—). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.26).



4.7.3.2. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das rezidivfreie Intervall

In vorliegender Untersuchung wurden zur Interpretation des Einflusses der Faktoren Gruppenzugehörigkeit, Operationsweise, Körpergewicht, Hormonstatus, klinisches Stadium, histologisches Stadium, Anwesenheit von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren, Histologie, Verschieblichkeit, Größe, Lokalisation, Ulzerationen, Anzahl der Tumoren, Alter der Hündinnen und Lymphknotenbeteiligung mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Cox die Signifikanz in Hinblick auf das RFI überprüft (Univariatanalyse). Im eigenen Untersuchungsgut konnte nach statistischer Auswertung keiner der oben genannten Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das RFI ausüben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Da in der Univariatanalyse keine Signifikanz nachweisbar war, wurde keine weitere Multivariatanalyse durchgeführt.

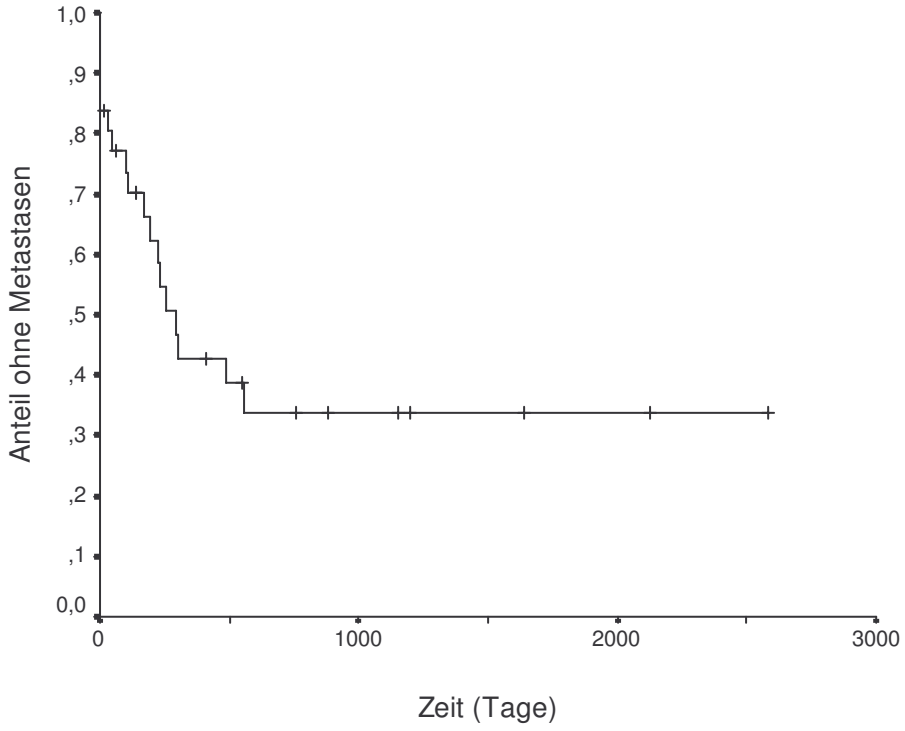
Tabelle 23: Darstellung der in eigener Untersuchung herangezogenen Vergleichskoeffizienten zur Beurteilung der Signifikanz in Bezug auf das rezidivfreie Intervall. n.s. = nicht signifikant.

Vergleichskoeffizient	p-Wert alle Hündinnen (histol. Stadium II und III)	p-Wert Hündinnen ohne Metastasen (histol. Stadium II)
Gruppe	n.s.	n.s.
Operationsweise	n.s.	n.s.
Gewicht der Hündinnen	n.s.	n.s.
Hormonstatus	n.s.	n.s.
Alter der Hündinnen	n.s.	n.s.
klinisches Stadium	n.s.	n.s.
histologisches Stadium	n.s.	-
Ulzerationen der Tumoren	n.s.	n.s.
Östrogenrezeptoren	n.s.	n.s.
Progesteronrezeptoren	n.s.	n.s.
histologisches Ergebnis	n.s.	n.s.
Verschieblichkeit der Tumoren	n.s.	n.s.
Größe der Tumoren	n.s.	n.s.
Lokalisation der Tumoren	n.s.	n.s.
Anzahl der Tumoren	n.s.	n.s.
Lymphknotenbeteiligung	n.s.	n.s.

4.7.4. Darstellung der metastasenfreien Intervalle (MFI)

Der Verlauf der metastasenfreien Intervalle von allen 31 Hündinnen wird dargestellt in Abbildung 33. Die mediane metastasenfreie Zeit liegt bei 294 Tagen (range: 0-2585 Tage). Als zensiert gelten 13 Hündinnen.

Abbildung 33: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse aller Hündinnen (n=31). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle (n=13)



4.7.4.1. Vergleich der metastasenfreien Intervalle

Vergleichend dargestellt werden, die drei Gruppen mit allen Hündinnen (Tabelle 25), nur mit den Hündinnen mit einem histologischen Stadium II (Tabelle 27) und jeweils die Kontrollgruppe versus der behandelten Hündinnen als Kollektiv (Tabelle 26 und 28). Bei dem Vergleich aller Hündinnen werden ebenfalls die Hündinnen mit Metastasen zum Untersuchungsbeginn aufgeführt. Das metastasenfreie Intervall diesen Hündinnen wird mit 0 Tage angegeben. Die statistischen Auswertungen nach Kaplan-Meier sind in den Abbildungen 34 - 37 dargestellt. Die Signifikanz der Untersuchung wurde mittels des Log Rank Testes überprüft.

4.7.4.1.1. Vergleich der metastasenfreien Intervalle von allen Hündinnen

Im eigenen Untersuchungsgut (alle Hündinnen im Vergleich) hatten zum Untersuchungsende aus der Gruppe I 63% (12/19) der operierten Hündinnen Metastasen. In der Gruppe II und III wiesen jeweils 50% der Hündinnen Metastasen (3/6) auf. Die drei Gruppen sind in Tabelle 25 vergleichend dargestellt. In der statistischen Auswertung konnte bezüglich des metastasenfreien Intervalls zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p=0.93) (siehe Abbildung 34). Mehrere der Hündinnen, die Metastasen bildeten, wiesen diese an multiplen Lokalisationen auf. Die Lokalisationen der gebildeten Metastasen sind in Tabelle 24 dargestellt. Die dazu gehörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 57 und 58) aufgeführt.

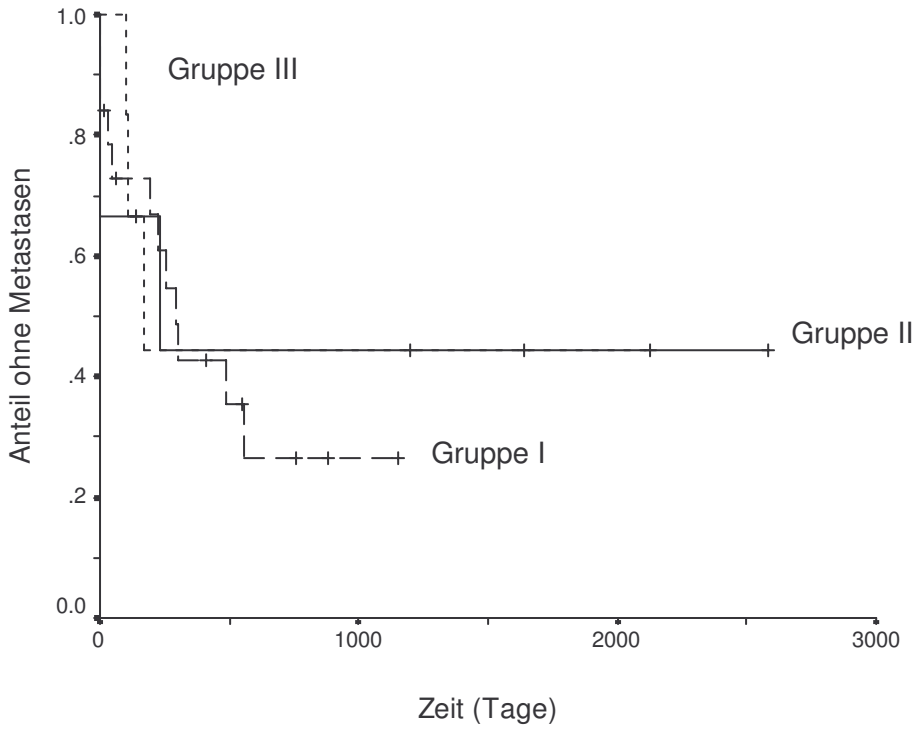
Tabelle 24: Darstellung der Häufigkeit der Lokalisationen von Fernmetastasen von den Hündinnen (18/31), die Metastasen aufwiesen

Lokalisation	Anzahl der Hündinnen
Lunge	16
Leber	5
Milz	3
Gehirn	2
Auge	2
Knochen	2
Haut	1
Ohrspeicheldrüse	1
Muskulatur	1
Rückenmark	1
Knochen	1
Pankreas	1
Nebenniere	1
Niere	1

Tabelle 25: Darstellung der Häufigkeit der Hündinnen, die Metastasen ausgebildet haben bzw. zum Untersuchungsbeginn Metastasen aufwiesen. Aus Gruppe I hatten 3 Hündinnen vor Untersuchungsbeginn Metastasen, aus Gruppe II 2 Hündinnen und aus Gruppe III keine Hündin.

Gruppe	Metastasen	Median MFI	Mittelwert MFI	Range
I	12 / 19	294 Tage	473 Tage	0-1155 Tage
II	3 / 6	231 Tage	1200 Tage	0-2585 Tage
III	3 / 6	167 Tage	1017 Tage	99-2126 Tage

Abbildung 34: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse der Hündinnen aus Gruppe I (n=16), Gruppe II (n=6) und Gruppe III (n=6). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.93)

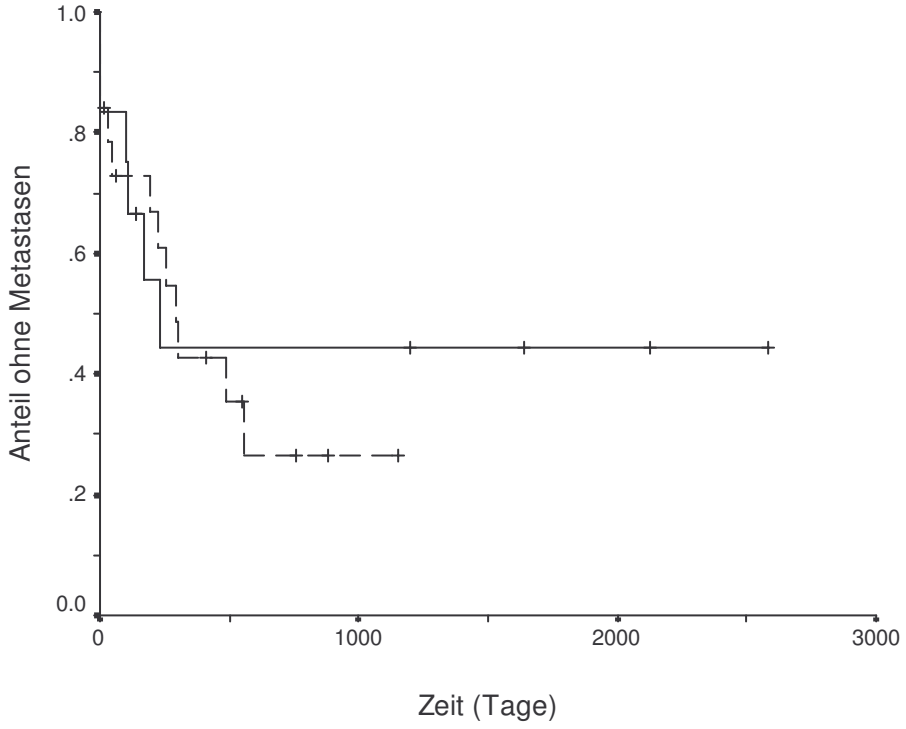


Zur weiteren Untersuchung über ein verlängertes metastasenfreies Intervall wurden die behandelten Hündinnen als Gesamtheit der Kontrollgruppe gegenübergestellt. 63% (12/19) der Kontrollhunde wiesen zum Untersuchungsende Metastasen auf. Im Gegensatz dazu wurden bei 50% (6/12) der behandelten Hündinnen zum Untersuchungsende Fernmetastasen diagnostiziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 aufgeführt. Das Ergebnis der statistischen Auswertung ist in Abbildung 35 dargestellt. Anhand der statistischen Analyse nach Kaplan-Meier konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich eines längeren metastasenfreien Intervalls festgestellt werden ($p = 0.71$).

Tabelle 26: Darstellung von Metastasen und der metastasenfreien Zeit in eigener Untersuchung. Die Hündinnen der Gruppe II und III stehen hier der Gruppe I als Gesamtheit gegenüber.

Gruppe	Metastasen	Median MFI	Mittelwert MFI	Range
I	12 / 19	294 Tage	473 Tage	0-1155 Tage
II + III	6 / 12	231 Tage	1210 Tage	0-2585 Tage

Abbildung 35: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse der behandelten Hündinnen als Gesamtheit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Kontrollgruppe (Gruppe I) (n=19) (– –). Behandelte Hündinnen (Gruppe II und III) (n=12) (—). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.71)



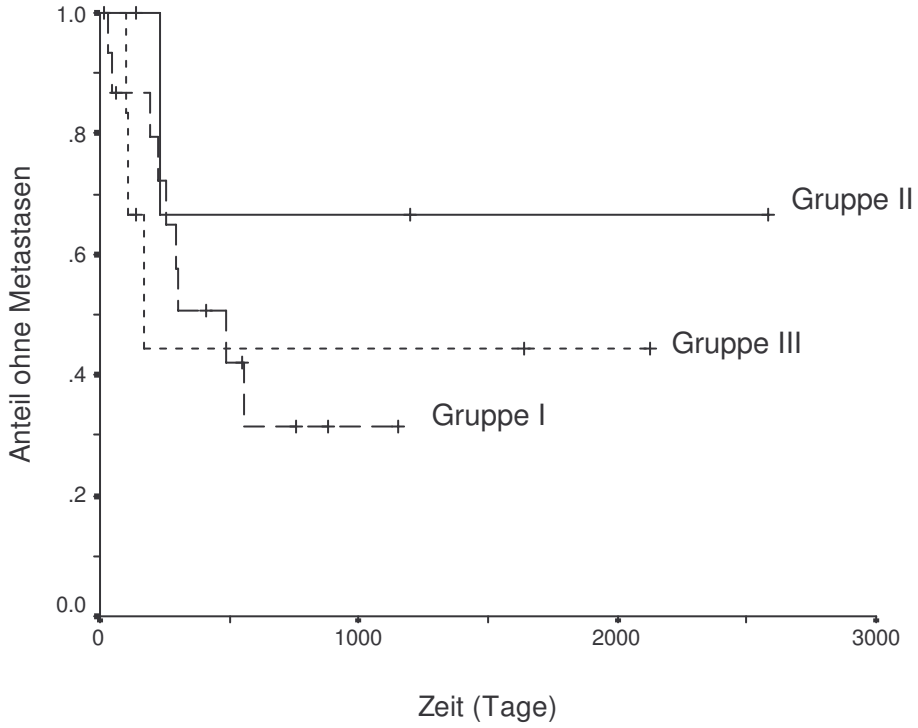
4.7.4.1.2. Vergleich der metastasenfreien Intervalle der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II

Beim Vergleich der Hündinnen ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Operation hatten die Hündinnen aus Gruppe I zu 81% (n=13), aus Gruppe II zu 25% (n=1) und aus Gruppe III zu 33% (n=2) Metastasen gebildet (siehe Tabelle 27). Nach statistischer Auswertung konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des metastasenfreien Intervalls festgestellt werden (p=0.61) (siehe Abbildung 36).

Tabelle 27: Darstellung der Hündinnen, die nach der Operation Metastasen gebildet haben und der metastasenfreien Zeit nur der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II.

Gruppe	Metastasen	Median MFI	Mittelwert MFI	Range
I	9 / 16	490 Tage	562 Tage	13-1155 Tage
II	1 / 4	nicht erreicht	1800 Tage	140-2585 Tage
III	3 / 6	167 Tage	1017 Tage	99-2126 Tage

Abbildung 36: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse der Hündinnen, die zum Zeitpunkt der Operation noch keine Metastasen aufwiesen (histologisches Stadium II), aus Gruppe I (n=16), Gruppe II (n=4) und Gruppe III (n=6). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.61)

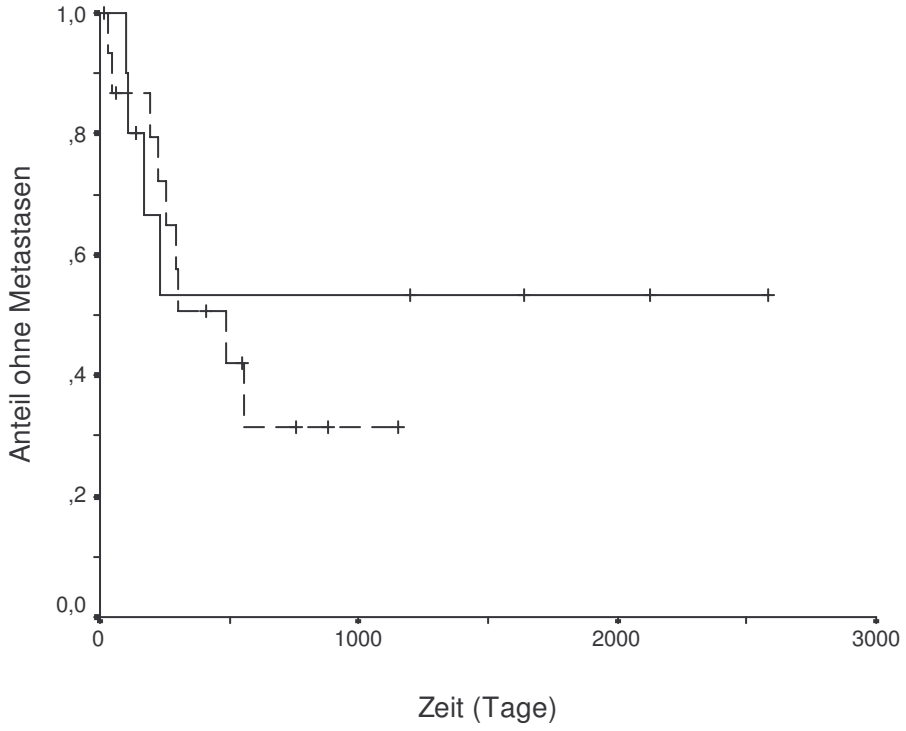


Zur weiteren Untersuchung über ein verlängertes metastasenfreies Intervall der Hündinnen ohne Metastasen wurden die behandelten Hündinnen als Gesamtheit der Kontrollgruppe gegenübergestellt. 63% (12/19) der Kontrollhunde bildeten Metastasen aus. Bei den behandelten Hündinnen hingegen wurden bei 40% (4/10) post operationem Fernmetastasen diagnostiziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 28 aufgeführt. Das Ergebnis der statistischen Auswertung ist in Abbildung 37 dargestellt. Anhand der statistischen Auswertung nach Kaplan-Meier konnte keine Signifikanz festgestellt werden (p = 0.64).

Tabelle 28: Darstellung der Hündinnen, die nach der Operation Metastasen gebildet haben, und der metastasenfreien Zeit der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II.

Gruppe	Metastasen	Median MFI	Mittelwert MFI	Range
I	9 / 16	490 Tage	562 Tage	(13-1155 Tage)
II + III	4 / 10	nicht erreicht	1452 Tage	(99-2585 Tage)

Abbildung 37: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse der behandelten Hündinnen als Gesamtheit zum Vergleich zur Kontrollgruppe. Darstellung nur der Hündinnen, die zum Zeitpunkt der Operation noch keine Metastasen aufwiesen (histologisches Stadium II). Kontrollgruppe (Gruppe I) (n=16) (– – –). Behandelte Hündinnen (Gruppe II und III) (n=10) (—). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.64)



4.7.4.2. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das metastasenfreie Intervall

Zur Darstellung des Einflusses der unabhängigen Parameter Gruppenzugehörigkeit, Operationsweise, Körpergewicht, Hormonstatus, klinisches Stadium, histologisches Stadium, Anwesenheit von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren, Histologie, Verschieblichkeit, Größe, Lokalisation, Ulzerationen, Anzahl der Tumoren, Alter der Hündinnen und Lymphknotenbeteiligung auf das metastasenfreie Intervall wurde mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Cox (Univariatanalyse) die Signifikanz überprüft. Bei der statistischen Untersuchung der Faktoren von allen Hündinnen konnten als signifikanter Einfluss auf das MFI das klinische Stadium ($p<0.001$), die Verschieblichkeit des Tumors ($p=0.008$) und die Lymphknotenbeteiligung ($p=0.001$) bestimmt werden. Nach statistischer Auswertung der oben genannten Faktoren nur der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II zeigten sich das Alter der

Hündinnen (p= 0.023) und die Verschieblichkeit des Tumors (p=0.014) als signifikante Einflussfaktoren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 29 aufgeführt.

Tabelle 29: Darstellung der in eigener Untersuchung herangezogenen Vergleichskoeffizienten zur Beurteilung der Signifikanz in Bezug auf das metastasenfreie Intervall (Omnibus-Test). n.s. = nicht signifikant.

Vergleichskoeffizient	p-Wert alle Hündinnen (histol. Stadium II und III)	p-Wert Hündinnen ohne Metastasen (histol. Stadium II)
Gruppe	n.s.	n.s.
Operationsweise	n.s.	n.s.
Gewicht der Hündinnen	n.s.	n.s.
Hormonstatus	n.s.	n.s.
Alter der Hündinnen	n.s.	0.023
klinisches Stadium	< 0.001	n.s.
Ulzerationen der Tumoren	n.s.	n.s.
Östrogenrezeptoren	n.s.	n.s.
Progesteronrezeptoren	n.s.	n.s.
histologisches Ergebnis	n.s.	n.s.
Verschieblichkeit der Tumoren	0.008	0.014
Größe der Tumoren	n.s.	n.s.
Lokalisation der Tumoren	n.s.	n.s.
Anzahl der Tumoren	n.s.	n.s.
Lymphknotenbeteiligung	0.001	n.s.

Zur weiteren statistischen Untersuchung des Einflusses auf das MFI werden die oben genannten signifikanten unabhängigen Variablen einer schrittweisen multiplen Regression mittels der Vorwärts-Methode unterzogen. Hierbei werden die

unabhängigen Variablen nacheinander mit der abhängigen Variablen MFI in die Gleichung aufgenommen.

In dieser Analyse sind die Verschieblichkeit des Tumors (p=0.043) und die Lymphknotenbeschaffenheit (p=0.009) als signifikante Einflussfaktoren in Hinsicht auf das metastasenfreie Intervall identifiziert worden. Demnach haben 54% (14/26) der Hündinnen mit verschieblichen Tumoren und 80% (4/5) der Hündinnen mit nicht verschieblichen Tumoren Metastasen gebildet.

54% (13/24) der Hündinnen mit einem unauffälligen Lymphknoten bildeten *post operationem* Fernmetastasen. Im Gegensatz dazu wurden bei 71% (5/7) der Hündinnen mit einem tumorös veränderten Lymphknoten Metastasen *post operationem* diagnostiziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 aufgeführt. Die statistischen Auswertungen nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 38 und 39 dargestellt.

Nach statistischer Auswertung der Faktoren der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II zeigte das Alter (p=0.038) einen signifikanten Einfluss auf das MFI. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 aufgeführt. Die statistische Auswertung nach Kaplan-Meier ist in Abbildung 40 dargestellt.

Tabelle 30: Darstellung der Signifikanzen, der in der Univariatanalyse signifikanten Einflussfaktoren, nach der Multivariatanalyse in Bezug auf das metastasenfreie Intervall. n.s. = nicht signifikant

Vergleichskoeffizient	p-Wert alle Hündinnen (histol. Stadium II und III)	p-Wert Hündinnen ohne Metastasen (histol. Stadium II)
Alter der Hündinnen	-	0.038
Verschieblichkeit des Tumors	0.043	n.s.
Lymphknotenbeteiligung	0.009	-
klinisches Stadium	-	-

Abbildung 38: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse in Bezug auf die Verschieblichkeit des Tumors zum Zeitpunkt der Operation (n=31). Die mediane Metastasenfreiezeit der Hündinnen mit verschieblichen Tumoren (n=26) (—) liegt bei 301 Tagen (range: 0-2585 Tagen) und bei 32 Tagen (range: 0 – 167 Tage) bei den Hündinnen mit nicht verschieblichen Tumoren (n=5) (– – –). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.0057).

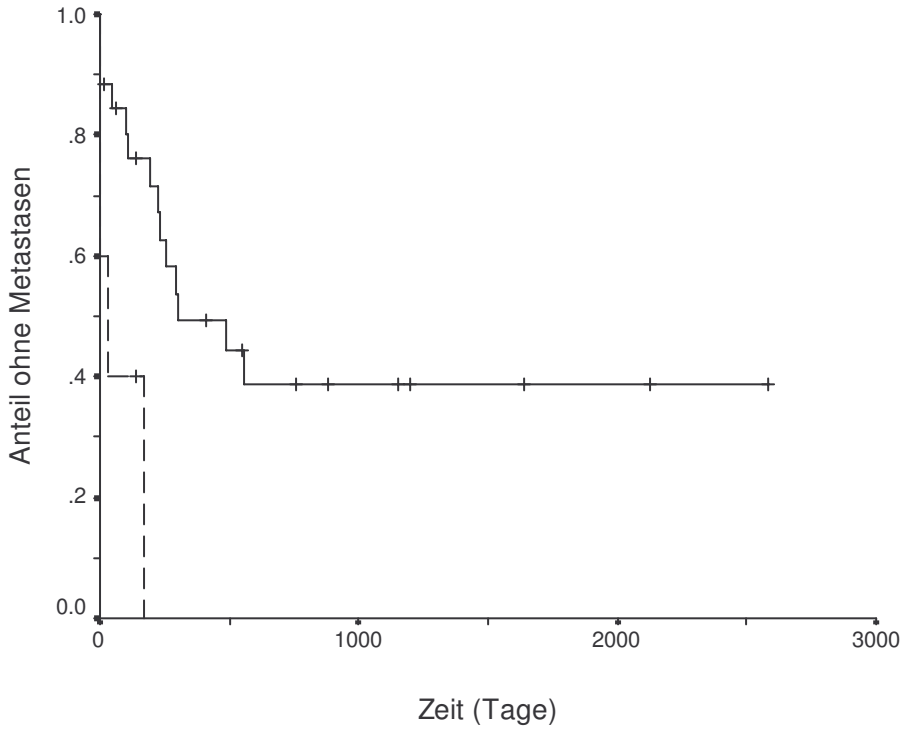


Abbildung 39: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse in Bezug auf den Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Operation (n=31). Die mediane Metastasenfreiezeit der Hündinnen, deren Lymphknoten nicht betroffen (n=24) (—) sind, beträgt 490 Tagen (range: 0 – 2585) und 0 Tage (range: 0 -140 Tagen) bei den Hündinnen mit einem tumorös veränderten Lymphknoten (n=7) (- - -). (p = 0.0007)

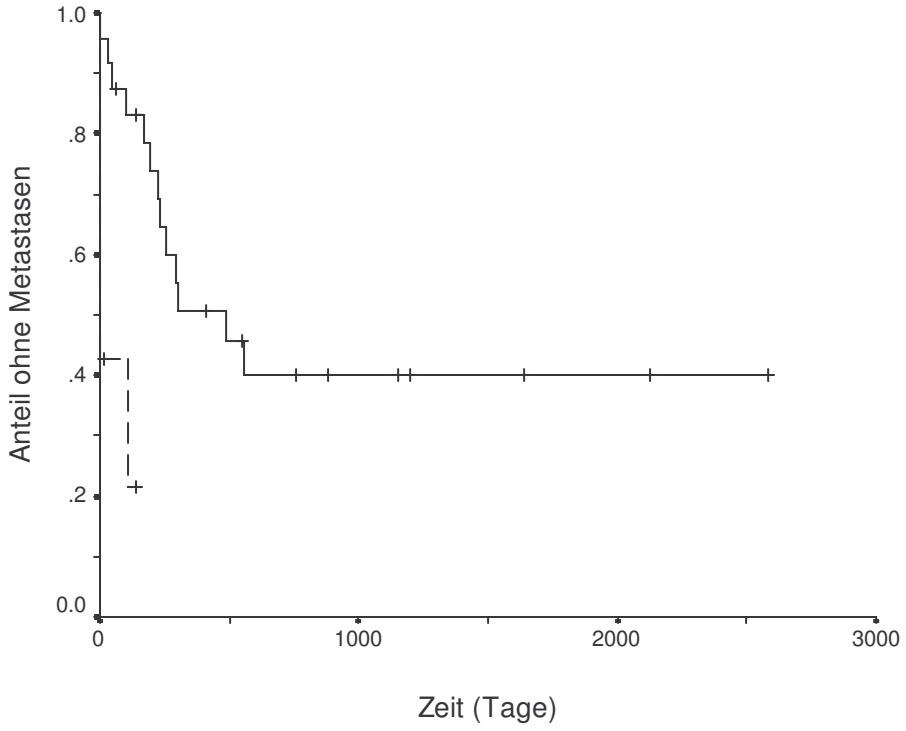
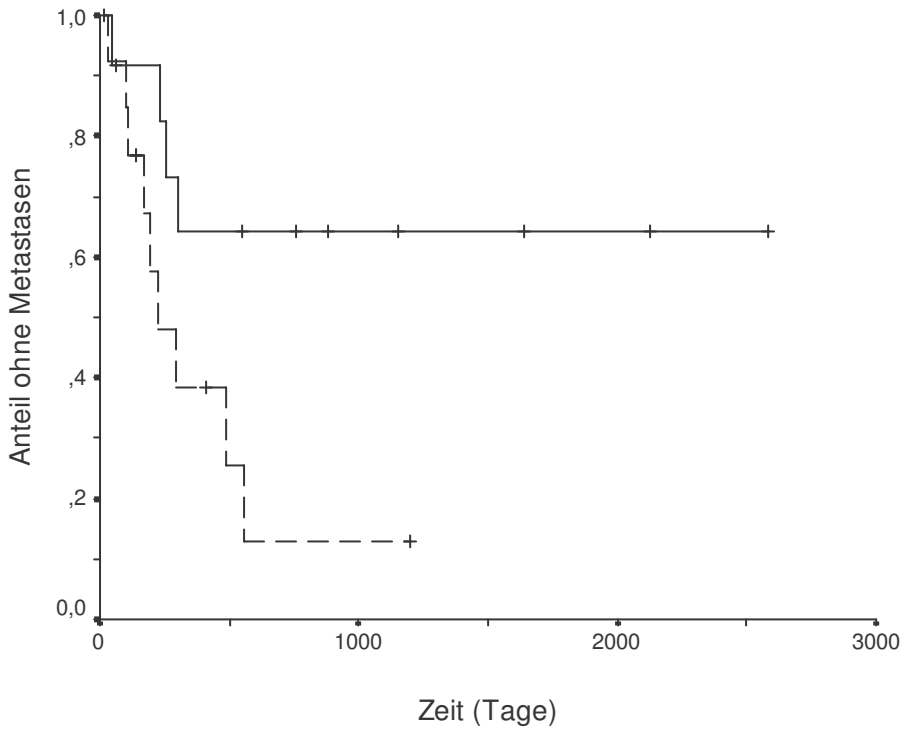


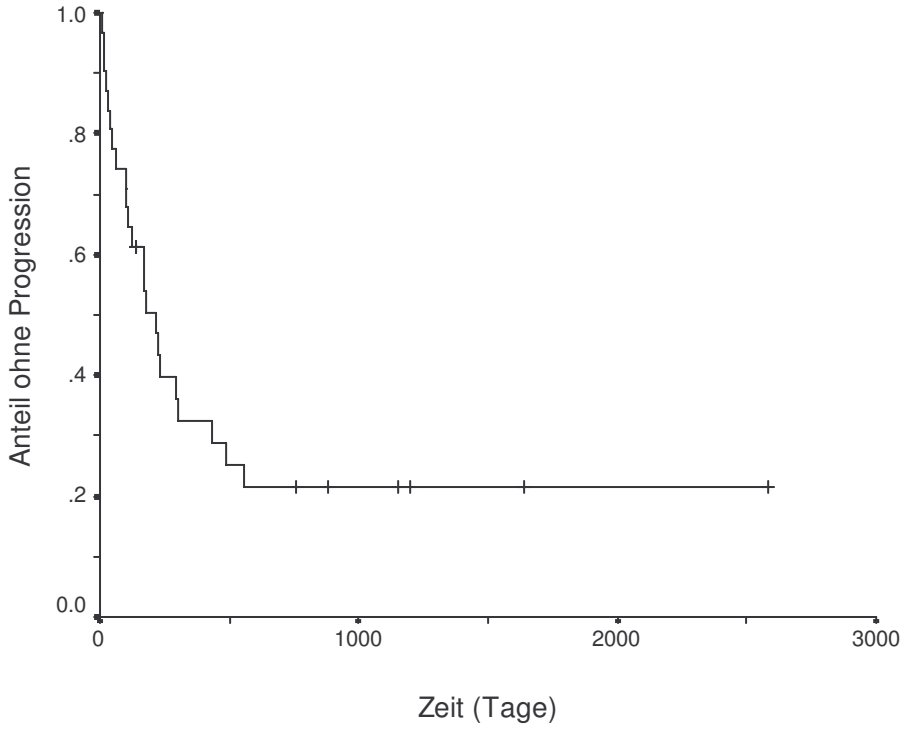
Abbildung 40: Kaplan-Meier Metastasenzeitanalyse in Bezug auf das Alter nur der Hündinnen mit einem histologischem Stadium II zum Zeitpunkt der Operation (n=26). Die Hündinnen mit einem Alter über 11 Jahren (n=14) (– – –) wiesen eine mediane Überlebenszeit von 228 Tagen auf (range: 13-1198 Tage). Eine mediane Überlebenszeit der Hündinnen mit einem Alter unter 11 Jahren (—) (n=12) wurde nicht erreicht (range: 49-2585 Tagen). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle.
(p = 0.0325)



4.7.5. Darstellung der progressionsfreien Intervalle (PFI)

Der Verlauf der progressionsfreien Intervalle von 31 Hündinnen wird in Abbildung 41 dargestellt. Die mediane progressionsfreie Zeit liegt bei 220 Tagen (range: 4-2585 Tage). Als zensiert gelten acht Hündinnen.

Abbildung 41: Kaplan-Meier Progressionszeitanalyse aller Hündinnen (n=31). Die mediane progressionsfreie Zeit liegt bei 220 Tagen (range: 4-2585 Tagen). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle (n=8)



4.7.5.1. Vergleich der progressionsfreien Intervalle

Das progressionsfreie Intervall beginnt am Tag der Operation und endet an dem Tag, an dem neue Tumoren im Operationsfeld und/oder Fernmetastasen gebildet werden. Als zensiert gelten die Hündinnen, die keine Metastasen bzw. keine neuen Tumoren bis zum Untersuchungsendpunktes oder Todes gebildet haben. Eine mit Doxorubicin behandelte Hündin gilt als zensiert aufgrund eines „drop-outs“ nach 140 Tagen *post operationem*.

Vergleichend dargestellt werden die drei Gruppen mit allen Hündinnen (Tabelle 31) und die drei Gruppen mit den Hündinnen mit einem histologischen Stadium II (Tabelle 33). Zusätzlich werden jeweils die behandelten Hündinnen als Gesamtheit der Kontrollgruppe gegenübergestellt (Tabelle 32 bzw. 34). Die statistischen Auswertungen nach Kaplan-Meier sind in den Abbildungen 42 - 45 dargestellt. Das Signifikanzniveau ist auf 0.05 angesetzt ($p<0.05$).

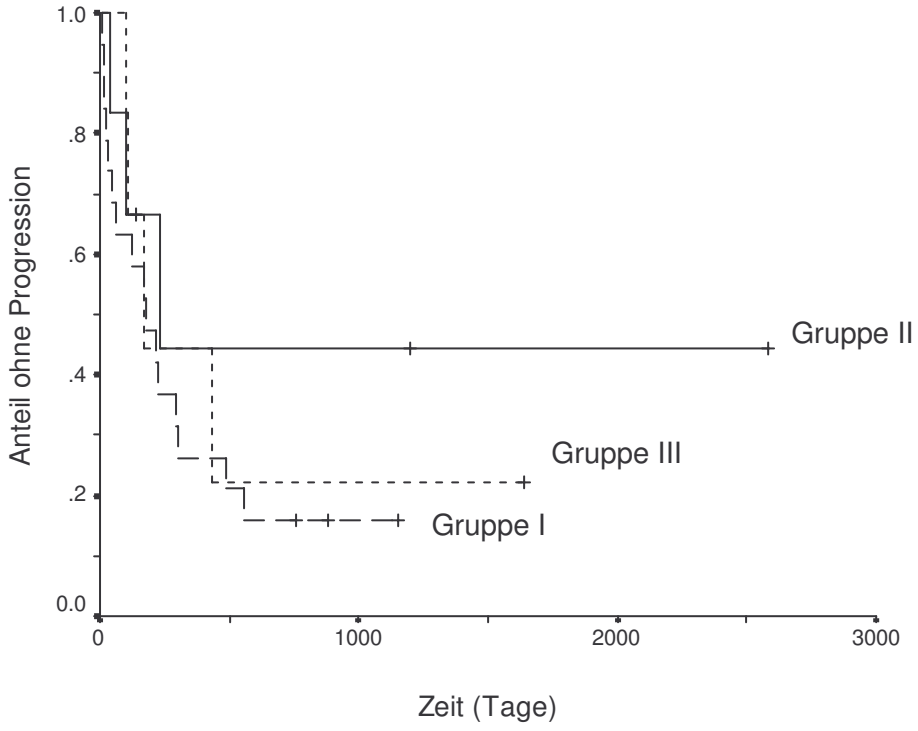
4.7.5.1.1. Vergleich der progressionsfreien Intervalle von allen Hündinnen

Beim Vergleich aller Hündinnen, aus den drei Gruppen, weisen aus Gruppe I (Kontrollgruppe) 84% (16/19) der Hündinnen eine Progression auf, aus Gruppe II (behandelt mit Doxorubicin) 50% (3/6) und aus Gruppe III (behandelt mit Docetaxel) 67% (4/6). Die drei Gruppen sind in Tabelle 31 vergleichend dargestellt. Bei der statistischen Auswertung nach Kaplan Meier im Log Rank Test ist bezüglich der progressionsfreien Zeit zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied festzustellen (siehe Abbildung 42). Die dazugehörigen Daten sind im Anhang in den Tabellen 57 und 58 aufgeführt.

Tabelle 31: Darstellung der Progressionen und der progressionsfreien Zeit aller Hündinnen aus den drei Gruppen in eigener Untersuchung.

Gruppe	Progression	Median PFI	Mittelwert PFI	Range
I	16 / 19	174 Tage	327 Tage	4 -1155 Tage
II	3 / 6	231 Tage	1223 Tage	35 -2335Tage
III	4 / 6	167 Tage	533 Tage	99 -1643 Tage

Abbildung 42: Kaplan-Meier Progressionszeitanalyse der Hündinnen aus Gruppe I (n=19), Gruppe II (n=6) und Gruppe III (n=6). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.54)

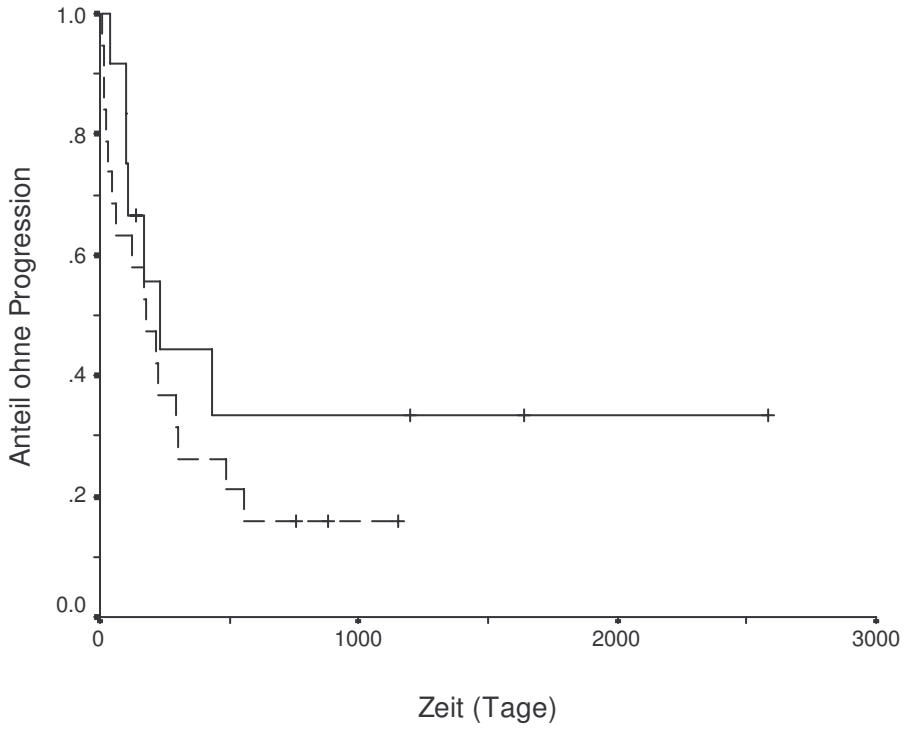


Zur weiteren Untersuchung über einen verlängerten progressionsfreien Zeitraum wurden die behandelten Hündinnen als Gesamtheit der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Beim Vergleich (Tabelle 32) weisen die Hündinnen aus Gruppe I (Kontrollgruppe) 84% (16/19) der Hündinnen eine Progression auf, aus Gruppe II +III (behandelt mit Doxorubicin bzw. Docetaxel) 58 % (7/12). Die zwei Gruppen sind in Abbildung 43 vergleichend dargestellt. Innerhalb der progressionsfreien Intervalle lässt sich kein statistischer Unterschied feststellen (p = 0.30).

Tabelle 32: Darstellung der Progressionen und der progressionsfreien Zeit aller Hündinnen aus den drei Gruppen in eigener Untersuchung.

Gruppe	Progression	Median PFI	Mittelwert PFI	Range
I	16 / 19	174 Tage	327 Tage	4-1155 Tage
II + III	7 / 12	231 Tage	983 Tage	35-2335Tage

Abbildung 43: Kaplan-Meier Progressionszeitanalyse der behandelten Hündinnen als Gesamtheit zum Vergleich zur Kontrollgruppe. Kontrollgruppe (Gruppe I) (n=19) (– – –). Behandelte Hündinnen (Gruppe II und III) (n=12) (——). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.30)



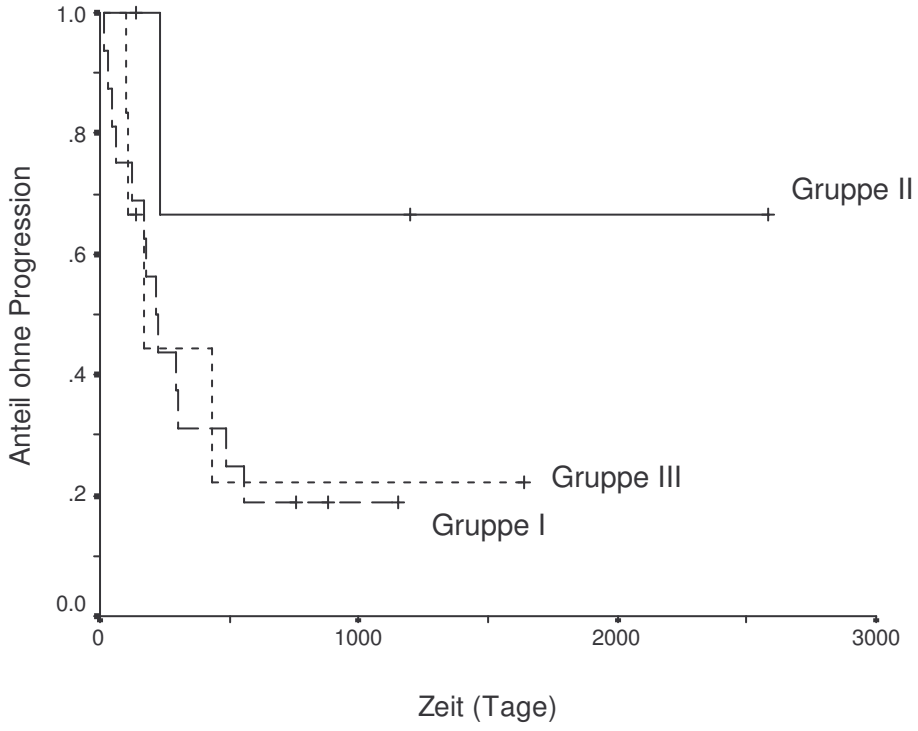
4.7.5.1.2. Vergleich der progressionsfreien Intervalle der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II

Beim Vergleich der Hündinnen ohne Metastasen (n=26) haben die Hündinnen aus Gruppe I zu 81% (13/16), aus Gruppe II zu 25% (1/4) und aus Gruppe III zu 67% (4/6) eine Progression. Statistisch konnte auch hier kein signifikanter Unterschied bezüglich des progressionsfreien Intervalls festgestellt werden (p=0.30). Die Ergebnisse sind in Tabelle 33 aufgeführt. Die statistische Darstellung ist der Abbildung 44 zu entnehmen.

Tabelle 33: Darstellung von Progressionen und der progressionsfreien Zeit der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II.

Gruppe	Progression	Median PFI	Mittelwert PFI	Range
I	13 / 16	220 Tage	386 Tage	13-1155 Tage
II	1 / 4	nicht erreicht	1800 Tage	140- 2585 Tage
III	4 / 6	167 Tage	533 Tage	99-1643 Tage

Abbildung 44: Kaplan-Meier Progressionszeitanalyse der Hündinnen, die zum Zeitpunkt der Operation noch keine Metastasen aufwiesen (histologisches Stadium II) aus Gruppe I (n=16), Gruppe II (n=4) und Gruppe III (n=6). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.30)

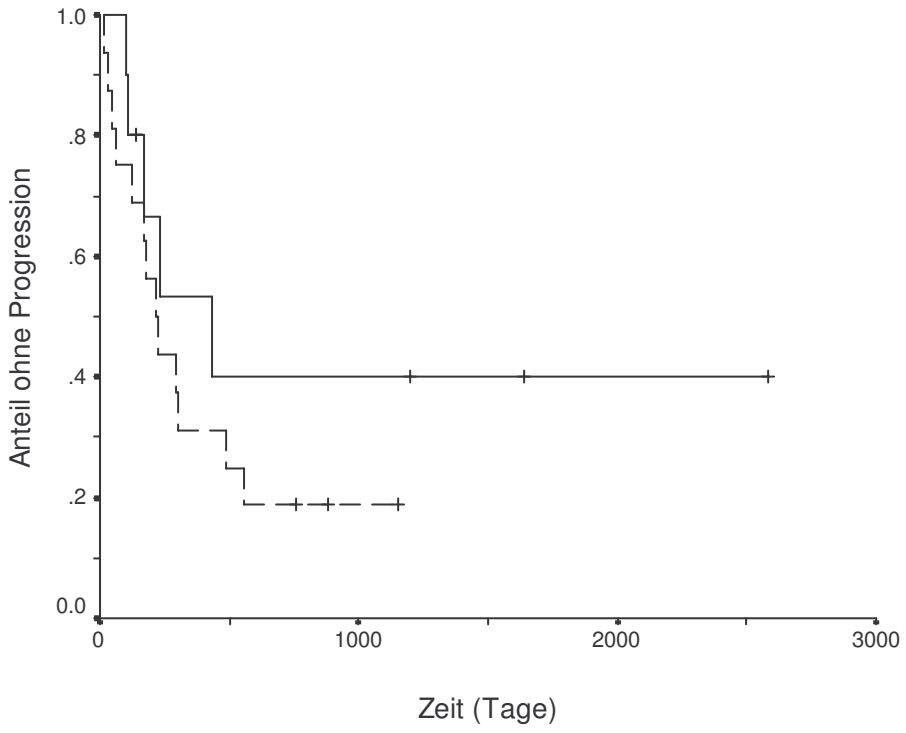


Zur weiteren Untersuchung über einen verlängerten progressionsfreien Zeitraum, der Hündinnen ohne Metastasen, sind die behandelten Hündinnen als Gesamtheit der Kontrollgruppe gegenübergestellt. 81% (13/16) der Hündinnen aus Gruppe I und 50% (5/10) der behandelten Hündinnen als Gesamtheit hatten eine Progression. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 34 aufgeführt. Anhand der statistischen Auswertung nach Kaplan Meier im Log Rank Test ist keine Signifikanz zu erkennen (p=0.30) (Abbildung 45).

Tabelle 34: Darstellung von Progressionen und der progressionsfreien Zeit der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II.

Gruppe	Progression	Median PFI	Mittelwert PFI	Range
I	13 / 16	220 Tage	386 Tage	13-1155 Tage
II + III	5 / 10	434 Tage	1166 Tage	99-2335Tage

Abbildung 45: Kaplan-Meier Progressionszeitanalyse der behandelten Hündinnen als Gesamtheit zum Vergleich zur Kontrollgruppe. Darstellung nur der Hündinnen, die zum Zeitpunkt der Operation noch keine Metastasen aufwiesen (histologisches Stadium II). Kontrollgruppe (Gruppe I) (n=16) (- -). Behandelte Hündinnen (Gruppe II und III) (n=10) (—). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.30)



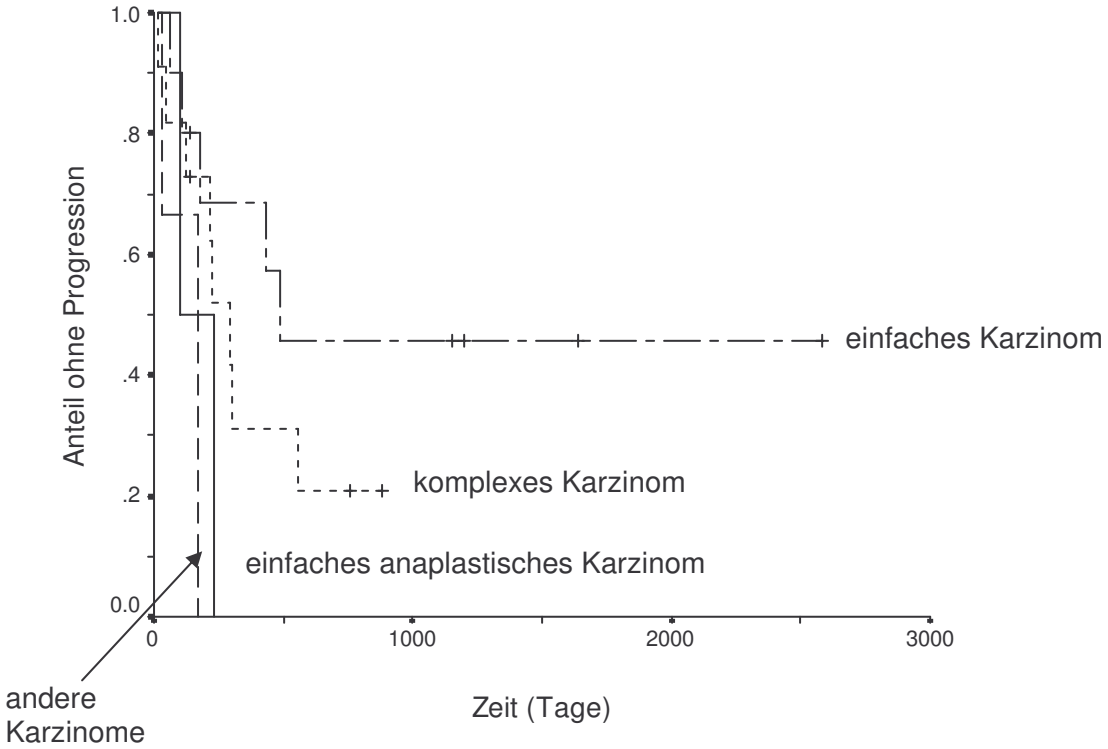
4.7.5.2. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das progressionsfreie Intervall

In der vorliegenden Untersuchung werden die prognostischen Einflüsse der Faktoren Gruppenzugehörigkeit, Operationsweise, Körpergewicht, Hormonstatus, klinisches Stadium, histologisches Stadium, Anwesenheit von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren, Histologie, Verschieblichkeit, Größe, Lokalisation, Ulzerationen, Anzahl der Tumoren, Alter der Hündinnen und Lymphknotenbeteiligung auf das PFI getestet und deren Signifikanz mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Cox (Univariatanalyse) überprüft. Bei der statistischen Untersuchung der Faktoren von allen Hündinnen konnten als signifikanter Einfluss auf das PFI das klinische Stadium ($p<0.001$), das histologische Stadium ($p<0.001$), die Verschieblichkeit des Tumors ($p=0.018$) und die Lymphknotenbeteiligung ($p<0.001$) bestimmt werden. Nach statistischer Auswertung der Faktoren der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II zeigte die Histologie ($p=0.047$) einen signifikanten Einfluss auf das PFI. Die Ergebnisse sind in Tabelle 35 aufgeführt. Die statistische Auswertung nach Kaplan-Meier ist in Abbildung 46 dargestellt.

Tabelle 35: Darstellung der in eigener Untersuchung herangezogenen Vergleichskoeffizienten zur Beurteilung deren Einflusses auf das progressionsfreie Intervall. n.s. = nicht signifikant.

Vergleichskoeffizient	p-Wert alle Hündinnen (histol. Stadium II und III)	p-Wert Hündinnen ohne Metastasen (histol. Stadium II)
Gruppe	n.s.	n.s.
Operationsweise	n.s.	n.s.
Gewicht der Hündinnen	n.s.	n.s.
Hormonstatus	n.s.	n.s.
Alter der Hündinnen	n.s.	n.s.
klinisches Stadium	<0.001	n.s.
histologisches Stadium	<0.001	-
Ulzerationen der Tumoren	n.s.	n.s.
Östrogenrezeptoren	n.s.	n.s.
Progesteronrezeptoren	n.s.	n.s.
histologisches Ergebnis	n.s.	0.047
Verschieblichkeit der Tumoren	0.018	n.s.
Größe der Tumoren	n.s.	n.s.
Lokalisation der Tumoren	n.s.	n.s.
Anzahl der Tumoren	n.s.	n.s.
Lymphknotenbeteiligung	<0.001	n.s.

Abbildung 46: Kaplan-Meier Progressionszeitanalyse der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II in Bezug auf die Histologie des Tumors (n=26). Die mediane Progressionsfreiezeit der Hündinnen mit einem einfachen Karzinom (n=10) liegt bei 490 Tagen (range: 61-2585 Tagen), bei den Hündinnen mit einem komplexen Karzinom (n=11) bei 294 Tagen (range: 13-885 Tage), bei den Hündinnen mit einem anaplastischen Karzinom (n=2) bei 99 Tagen (range: 99-231 Tage) und bei den anderen Karzinomen (n=3) bei 167 Tagen (range: 32-167 Tage). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.0449)



Zur weiteren statistischen Untersuchung des Einflusses auf das PFI werden die oben genannten signifikanten unabhängigen Variablen einer schrittweisen multiplen Regression mittels der Vorwärts-Methode (Multivariatanalyse) unterzogen. Hierbei werden die unabhängigen Variablen nacheinander mit der abhängigen Variablen PFI in die Gleichung aufgenommen. In dieser Analyse konnten das histologische Stadium ($p<0.001$) und die Verschieblichkeit ($p=0.042$) des Tumors als signifikanter Einflussfaktor in Hinsicht auf das progressionsfreie Intervall identifiziert werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 36 aufgeführt. Die statistischen Darstellungen nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 47 und 48 dargestellt.

Tabelle 36: Darstellung der Signifikanzen, der in der Univariatanalyse signifikanten Einflussfaktoren, nach der Multivariatanalyse in Bezug auf das progressionsfreie Intervall. n.s. = nicht signifikant.

Vergleichskoeffizient	p-Wert alle Hündinnen (histol. Stadium II und III)
klinisches Stadium	n.s.
histologisches Stadium	<0.001
histologisches Ergebnis	-
Verschieblichkeit des Tumors	0.042
Lymphknotenbeteiligung	n.s

Abbildung 47: Kaplan-Meier Progressionszeitanalyse der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II im Vergleich zu den Hündinnen mit einem histologischen Stadium III. Die Hündinnen mit einem histologischen Stadium II (n=26) (—) weisen eine mediane progressionsfreie Zeit von 231 Tagen auf (range: 13-2585 Tage. Die Hündinnen mit einem histologischen Stadium III (n=5) (- - -) zeigen eine mediane Progressionsfreiezeit von 36 Tagen (range: 4-102 Tage). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p <0.001).

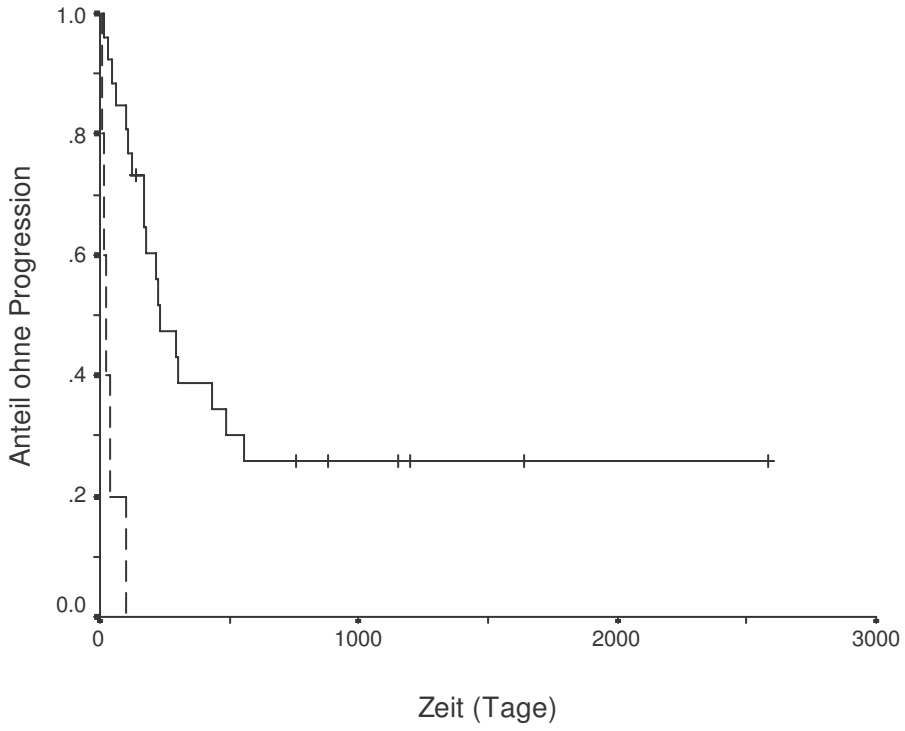
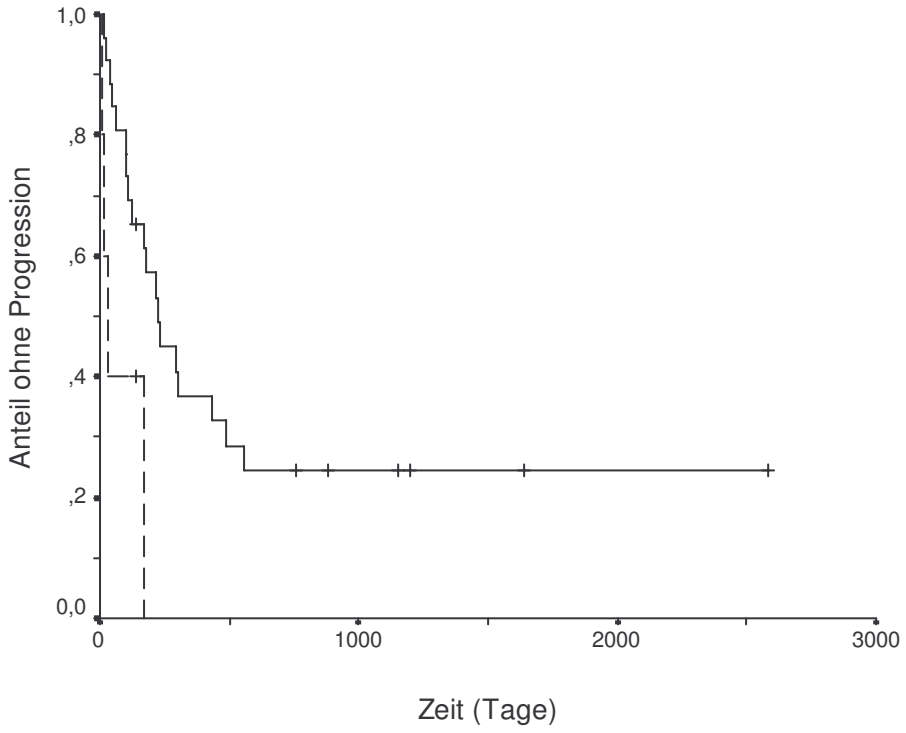


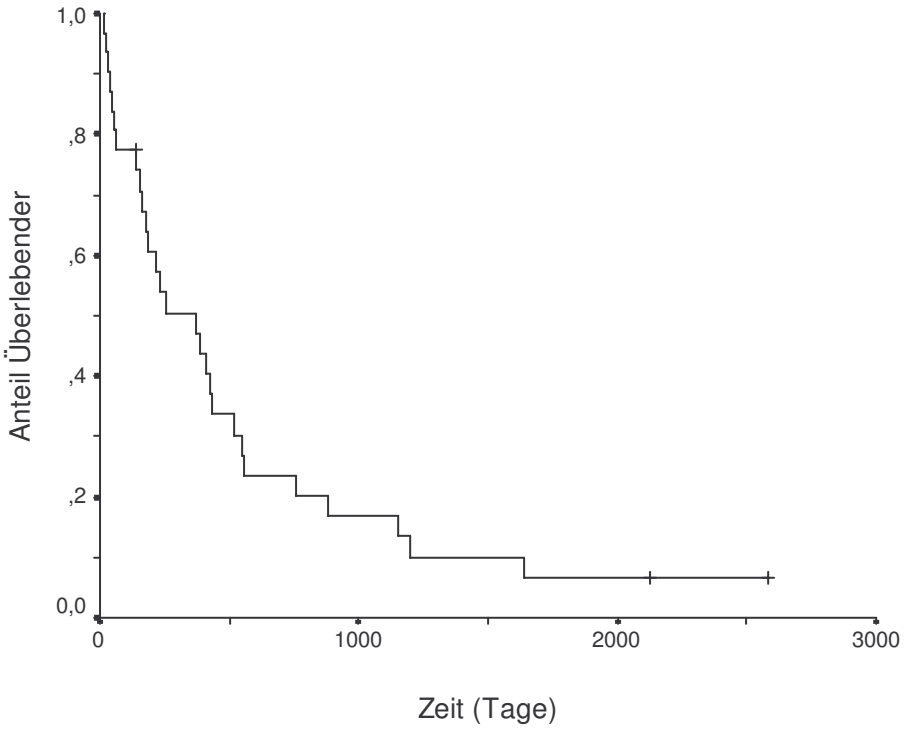
Abbildung 48: Kaplan-Meier Progressionszeitanalyse in Bezug auf die Verschieblichkeit des Tumors zum Zeitpunkt der Operation (n=31). Die mediane progressionsfreie Zeit der Hündinnen mit verschieblichen Tumoren (n=26) (—) liegt bei 228 Tagen (range: 13-2585 Tagen) und bei 32 Tagen (range: 0 – 167 Tage) bei den Hündinnen mit nicht verschieblichen Tumoren (n=5) (- - -). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.0174).



4.7.6. Darstellung der Überlebenszeiten (ÜZ)

Der Verlauf der Überlebenszeiten von allen 31 Hündinnen wird in Abbildung 49 dargestellt. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 370 Tagen (range: 13-2585 Tage). Als zensiert gelten drei Hündinnen.

Abbildung 49: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse aller Hündinnen (n=31). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle (n=3)



4.7.6.1. Vergleich der Überlebenszeiten

Die Überlebenszeiten der Hündinnen aus eigener Untersuchung wurden ermittelt. Als zensiert gelten die Hündinnen, die zum Zeitpunkt des Untersuchungsendes noch lebten. Vergleichend dargestellt werden, die drei Gruppen mit allen Hündinnen (Tabelle 37), nur mit den Hündinnen mit einem histologischen Stadium II (Tabelle 39) und jeweils die Gruppen II und III gemeinsam versus der Kontrollgruppe (Tabelle 38 und 40). Die statistischen Auswertungen nach Kaplan-Meier sind in den Abbildungen 50 - 53 dargestellt.

4.7.6.1.1. Vergleich der Überlebenzeiten von allen Hündinnen

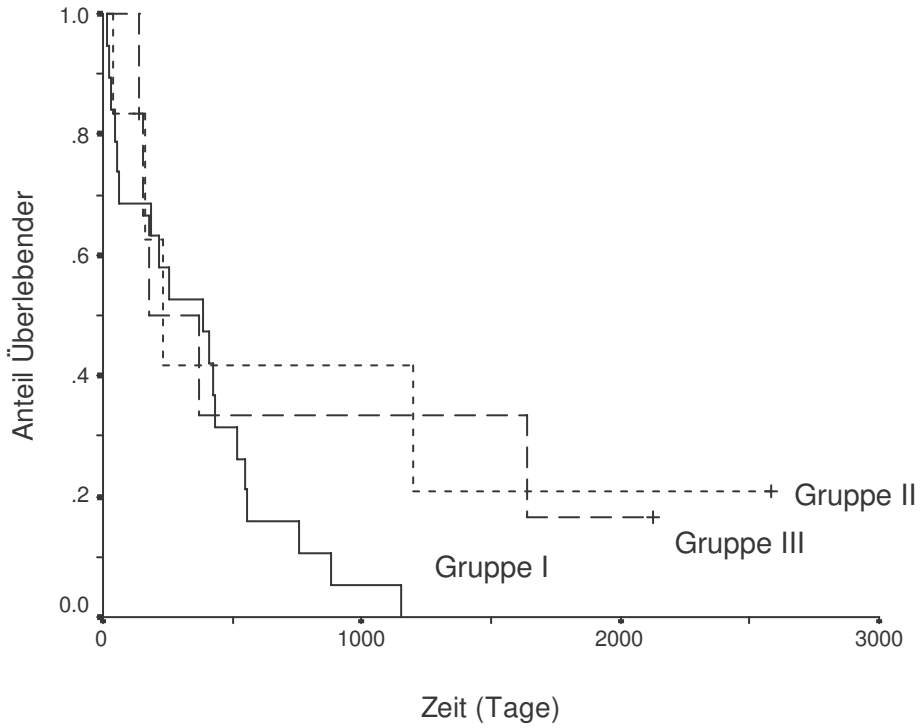
In Gruppe I (Kontrollgruppe) starben alle bis zum Untersuchungsendes (19/19), aus Gruppe II (behandelt mit Doxorubicin) 67 % (4/6) und aus Gruppe III (behandelt mit Docetaxel) 83 % (5/6). In der statistischen Auswertung konnte bezüglich der Überlebenszeiten zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied

festgestellt werden (p = 0.29). Die statistischen Auswertungen nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 50 - 53 dargestellt. Die jeweils zugehörigen Daten sind im Anhang (Tabelle 57 und 58) aufgelistet.

Tabelle 37: Darstellung der Anzahl verstorbener Hündinnen innerhalb der drei verschiedenen Gruppen in eigener Untersuchung.

Gruppe	verstorbene Patienten	Median ÜZ	Mittelwert ÜZ	Range
I	19 / 19	390 Tage	366 Tage	13-1155 Tage
II	4 / 6	213 Tage	877 Tage	39-2335Tage
III	5 / 6	181 Tage	770 Tage	143-1876 Tage

Abbildung 50: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse der Gruppe I (n=19), Gruppe II (n=6) und Gruppe III (n=6). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.29)

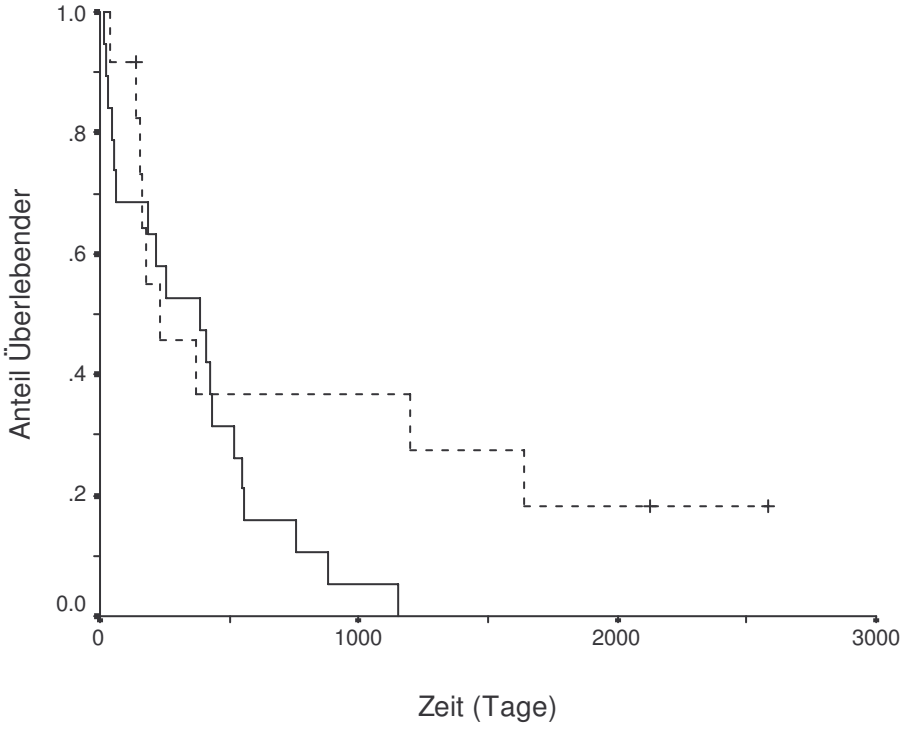


Zur weiteren Untersuchung der Überlebenszeiten wurden die behandelten Hündinnen als Gesamtheit der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Alle (19/19) Kontrollhunde verstarben innerhalb von 1155 Tagen. Von den behandelten Hündinnen hingegen verstarben 75% (9/12) innerhalb des Studienendpunktes (2335 Tage). Die Ergebnisse sind in Tabelle 38 aufgeführt. Das Ergebnis der statistischen Auswertung ist in Abbildung 51 dargestellt. Nach statistischer Auswertung nach Kaplan-Meier konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p=0.12).

Tabelle 38: Darstellung der Anzahl verstorbener Hündinnen in eigener Untersuchung.

Gruppe	verstorbene Patienten	Median ÜZ	Mittelwert ÜZ	Range
I	19 / 19	390 Tage	366 Tage	13-1155 Tage
II + III	9 / 12	231 Tage	852 Tage	39-2335 Tage

Abbildung 51: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse der behandelten Hündinnen als Gesamtheit zum Vergleich zur Kontrollgruppe. Kontrollgruppe (Gruppe I) (n=19) (——). Behandelte Hündinnen (Gruppe II und III) (n=12) (·····). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.12).



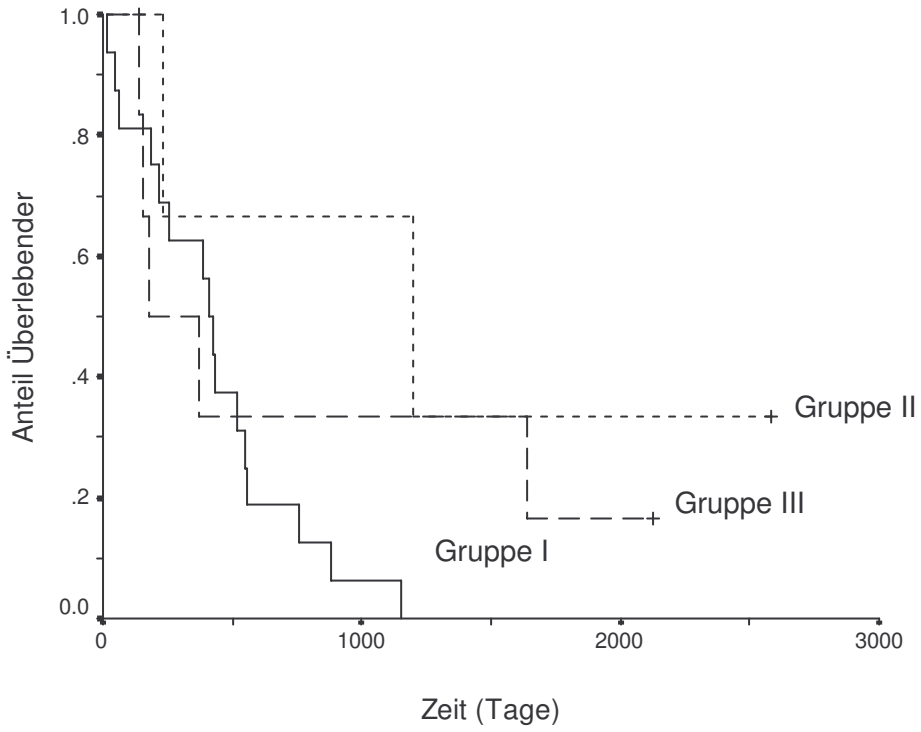
4.7.6.1.2. Vergleich der Überlebenszeiten der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II

Beim Vergleich der Überlebenszeiten der Hündinnen ohne Metastasen zum Zeitpunkt der Operation starben alle Hündinnen aus Gruppe I innerhalb des Untersuchungszeitraumes, aus Gruppe II 50% (2/4) und aus Gruppe III 83% (5/6) (siehe Tabelle 39). Statistisch konnte auch hier kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten festgestellt werden (siehe Abbildung 52).

Tabelle 39: Darstellung Anzahl der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II, die innerhalb des Untersuchungszeitraumes verstorben sind.

Gruppe	verstorbene Patienten	Median ÜZ	Mittelwert ÜZ	Range
I	16 / 16	406 Tage	428 Tage	13-1155 Tage
II	2 / 4	1198 Tage	1338 Tage	140-2585 Tage
III	5 / 6	181 Tage	770 Tage	99-2126 Tage

Abbildung 52: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II. Gruppe I (n=16), Gruppe II (n=4) und Gruppe III (n=6). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.18)

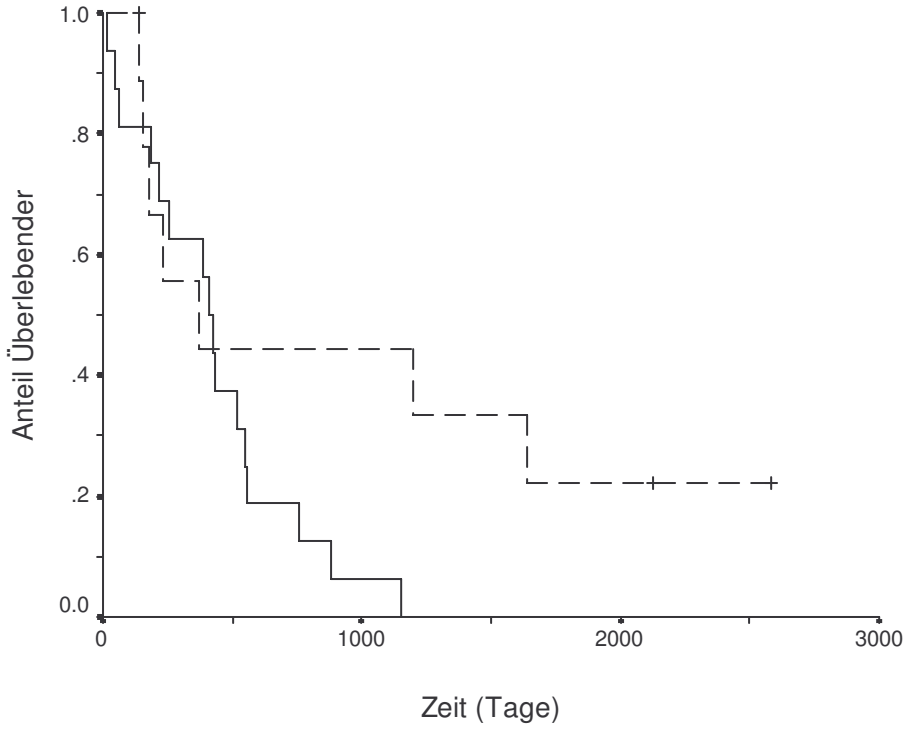


Zur weiteren Untersuchung über eine verlängerte Überlebenszeit der Hündinnen ohne Metastasen wurden die behandelten Hündinnen als Gesamtheit der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Alle (16/16) Kontrollhunde ohne Metastasen zum Operationszeitpunkt verstarben innerhalb von 1155 Tagen. Von den behandelten Hündinnen hingegen verstarben 70% (7/10) innerhalb des Untersuchungsendpunktes (2335 Tage). Die Ergebnisse sind in Tabelle 40 aufgeführt. Das Ergebnis der statistischen Auswertung ist in Abbildung 53 dargestellt. Anhand der statistischen Auswertung nach Kaplan-Meier konnte auch hier keine Signifikanz festgestellt werden.

Tabelle 40: Darstellung Anzahl der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II, die innerhalb des Untersuchungszeitraumes verstorben sind.

Gruppe	verstorbene Patienten	Median ÜZ	Mittelwert ÜZ	Range
I	16 / 16	406 Tage	428 Tage	13-1155 Tage
II + III	7 / 10	370 Tage	1010 Tage	140-2585 Tage

Abbildung 53: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse der behandelten Hündinnen als Gesamtheit zum Vergleich zur Kontrollgruppe. Darstellung der Hündinnen, die zum Zeitpunkt der Operation noch keine Metastasen aufwiesen (histologisches Stadium II). Kontrollgruppe (Gruppe I) (n=16) (—). Behandelte Hündinnen (Gruppe II und III) (n=10) (- - -). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.09)



4.7.6.2. Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Überlebenszeit

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluss der Parameter Gruppenzugehörigkeit, Operationsweise, Körpergewicht, Hormonstatus, klinisches Stadium, histologisches Stadium, Anwesenheit von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren, Histologie, Verschieblichkeit, Größe, Lokalisation, Ulzerationen, Anzahl der Tumoren, Alter der Hündinnen und Lymphknotenbeteiligung auf die Überlebenszeit mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Cox (Univariatanalyse) überprüft und die Signifikanz bestimmt. Bei der statistischen Untersuchung der Faktoren von allen Hündinnen konnten als signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit das Alter der Hündinnen (p=0.021), das klinische Stadium (p<0.001), das histologische Stadium (p<0.001), die Verschieblichkeit des Tumors (p=0.019) und die Lymphknotenbeteiligung (p<0.001) bestimmt werden. Nach statistischer

Auswertung der oben genannten Faktoren und deren signifikanten Einflusses auf die Überlebenszeit von den Hündinnen mit einem histologischen Stadium II können das Alter der Hündinnen (p=0.010), die Verschieblichkeit des Tumors (p=0.043) und die Lymphknotenbeteiligung (p=0.005) genannt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 41 aufgeführt.

Tabelle 41: Darstellung der in eigener Untersuchung herangezogenen Vergleichskoeffizienten zur Beurteilung der Signifikanz in Bezug auf die Überlebenszeit (Log Rank Test). n.s. = nicht signifikant.

Vergleichskoeffizient	p-Wert aller Hündinnen	p-Wert der Hündinnen ohne Metastasen
Gruppe	n.s.	n.s.
Operationsweise	n.s.	n.s.
Gewicht der Hündinnen	n.s.	n.s.
Hormonstatus	n.s.	n.s.
Alter der Hündinnen	0.021	0.010
klinisches Stadium	<0.001	n.s.
histologisches Stadium	<0.001	-
Ulzerationen der Tumoren	n.s.	n.s.
Östrogenrezeptoren	n.s.	n.s.
Progesteronrezeptoren	n.s.	n.s.
histologisches Ergebnis	n.s.	n.s.
Verschieblichkeit der Tumoren	0.019	0.043
Größe der Tumoren	n.s.	n.s.
Lokalisation der Tumoren	n.s.	n.s.
Anzahl der Tumoren	n.s.	n.s.
Lymphknotenbeteiligung	<0.001	0.005

Zur weiteren statistischen Untersuchung des Einflusses der oben genannten signifikanten unabhängigen Variablen auf die Überlebenszeit wird eine schrittweise multiple Regression mittels der Vorwärts-Methode (Multivariatanalyse) durchgeführt. Hierbei werden die unabhängigen Variablen nacheinander mit der abhängigen Variablen ÜZ in der Gleichung aufgenommen.

Von den in Tabelle 41 aufgeführten signifikanten Faktoren, von allen Hündinnen, konnten nach der schrittweisen multiplen Regression mittels der Vorwärts-Methode nur noch eine Signifikanz für das Alter der Hündinnen (p=0.018) und für das histologische Stadium (p=0.001) festgestellt werden.
Die Hündinnen mit einem histologischen Stadium II verstarben zu 88% (23/26) nach 2585 Tagen bis zum Untersuchungsendpunkt. Der Median wird mit 406 Tagen beschrieben. Alle Hündinnen mit einem histologischen Stadium III (5/5) verstarben innerhalb von 39 Tagen.
94% (17/18) der Hündinnen, die zum Zeitpunkt der Operation über elf Jahre waren verstarben innerhalb von 1198 Tagen. Der Median liegt bei 185 Tagen. Von den Hündinnen unter 11 Jahren verstarben 85% (11/13) innerhalb von 2585 Tagen. Der Median liegt bei 548 Tagen.
Die Ergebnisse sind in Tabelle 42 aufgeführt. Die statistischen Auswertungen nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 54 und 55 dargestellt.

Von den in Tabelle 41 aufgeführten signifikanten Faktoren der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II konnten nach der schrittweisen multiplen Regression mittels der Vorwärts-Methode eine Signifikanz für das Alter der Hündinnen festgestellt werden.
93% (13/14) der Hündinnen, die zum Zeitpunkt der Operation über elf Jahre waren verstarben innerhalb von 1198 Tagen. Der Median liegt bei 370 Tagen. Von den Hündinnen unter 11 Jahren verstarben 83% (10/12) bis zum Untersuchungsendpunkt, welcher 2585 Tage entspricht. Der Median liegt bei 548 Tagen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 42 aufgeführt.
Die statistischen Auswertungen nach Kaplan-Meier sind in Abbildung 56 dargestellt.

Tabelle 42: Darstellung der Signifikanzen, der in der Univariatanalyse signifikanten Einflussfaktoren, nach der Multivariatanalyse in Bezug auf die Überlebenszeit.
n.s. = nicht signifikant.

Vergleichskoeffizient	p-Wert aller Hündinnen	p-Wert der Hündinnen ohne Metastasen
Alter der Hündinnen	0.018	0.013
klinisches Stadium	n.s.	-
histologisches Stadium	0.001	-
Verschieblichkeit der Tumoren	n.s.	n.s.
Lymphknotenbeteiligung	n.s.	n.s.

Abbildung 54: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Bezug auf das histologische Stadium (n=31). Die Hündinnen mit einem histologischen Stadium II (n=26) (– – –) weisen eine mediane Überlebenszeit von 406 Tagen auf (range: 13 -2585 Tage). Die Hündinnen mit einem histologischen Stadium III (n=5) (—) besitzen eine mediane Überlebenszeit von 39 Tagen (range: 26 -162 Tage). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. ($p < 0.0001$)

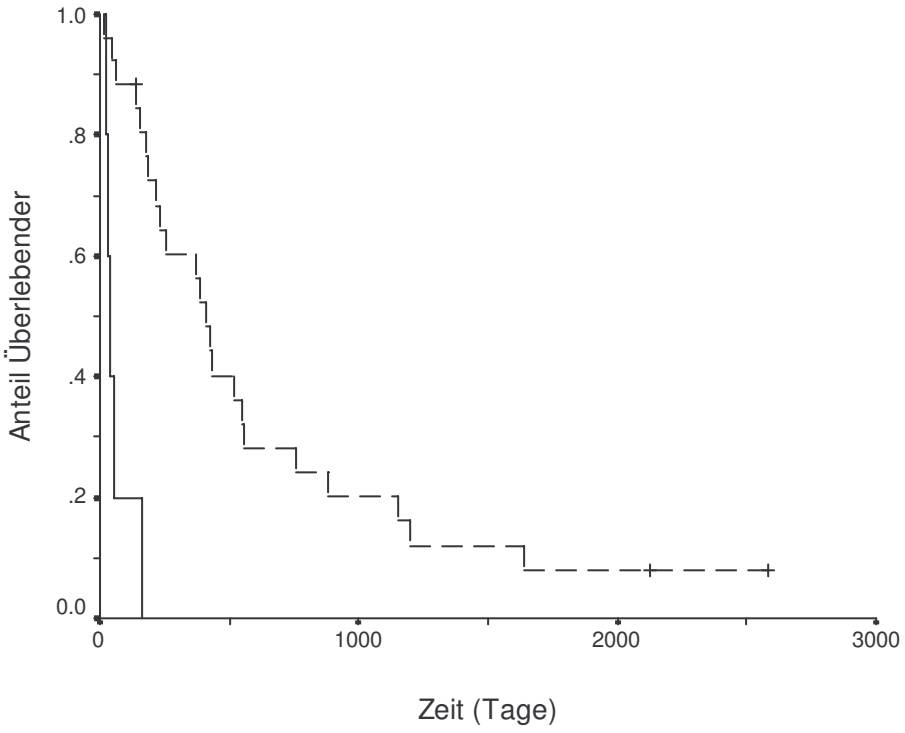


Abbildung 55: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der Operation (n=31). Die Hündinnen mit einem Alter unter 11 Jahren (n=13) (– – –) weisen eine mediane Überlebenszeit von 548 Tagen (range: 39-2585 Tage). Die Hündinnen mit einem Alter über 11 Jahren (n=18) (—) zeigen eine mediane Überlebenszeit von 185 Tagen (range: 13-1198 Tagen). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.0259)

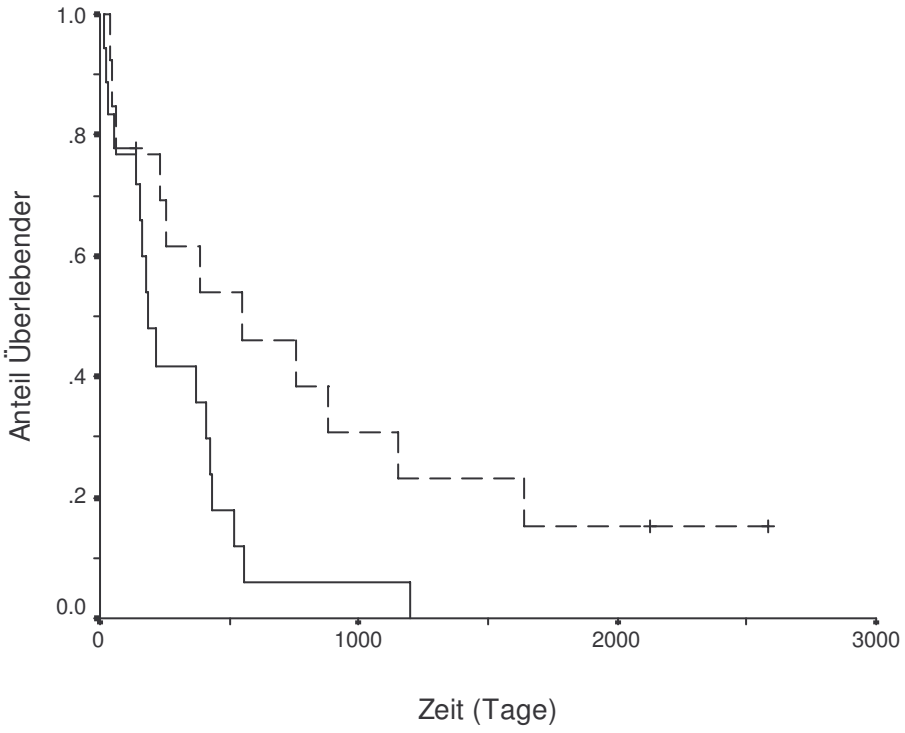
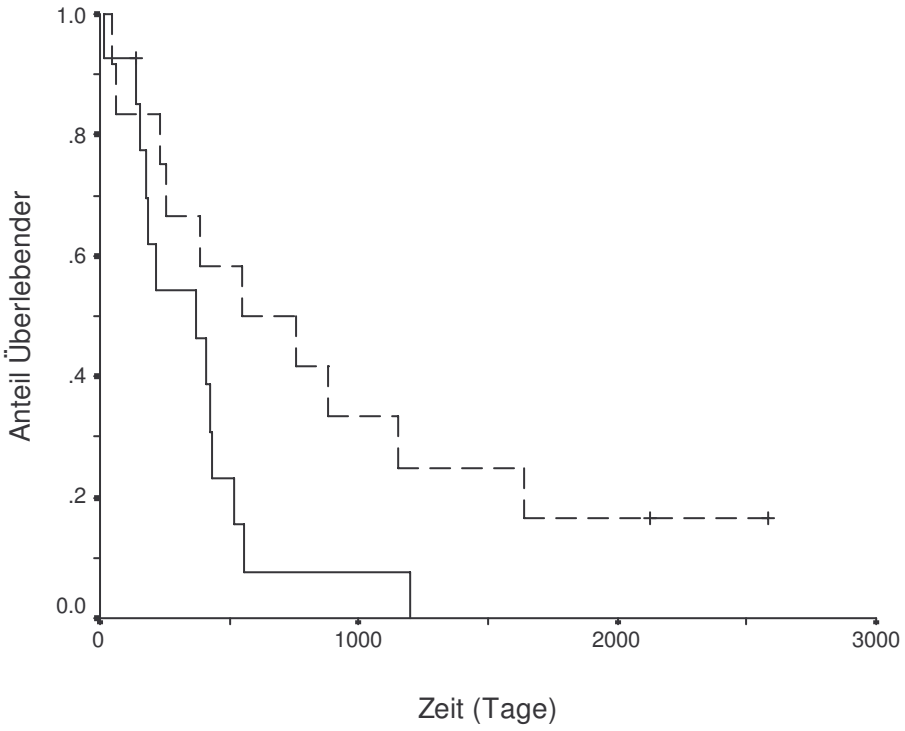


Abbildung 56: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der Operation (n=26) der Hündinnen mit einem histologischen Stadium II. Die Hündinnen mit einem Alter unter 11 Jahren (n=12) (- - -) hatten eine mediane Überlebenszeit von 548 Tagen (range: 49-2585 Tage). Die Hündinnen mit einem Alter über 11 Jahren (n=14) (—) zeigen eine mediane Überlebenszeit von 379 Tagen (range: 13-1198 Tage). Querstriche repräsentieren zensierte Fälle. (p = 0.0465).



4.7.7. Toxizitäten unter der Behandlung von Doxorubicin oder Docetaxel

Toxizitäten unter der Behandlung von Doxorubicin wurden nur in milder Form beobachtet. Die Gastro-Intestinale Toxizität durch Doxorubicin zeigte sich nur bei zwei Patientinnen. Eine Hündin entwickelte drei Tage nach der ersten Behandlung eine Diarrhoe (Grad I), die mit Metoclopramid und Kohletabletten gut zu behandeln war. Die zweite Patientin zeigte erst ab der vierten Behandlung Symptome in Form von Diarrhoe (Grad I) und Vomitus (Grad I-II), die mit jeder weiteren Behandlung an Stärke zunahmen. Eine symptomatische Behandlung mit Metoclopramid und Kohletabletten führte jedoch ebenfalls schnell zu einer Heilung. Hyperpigmentation mit Haarausfall trat bei einer Patientin auf. Diese Symptome konnten ab der ersten bis zur letzten Behandlung beobachtet werden. Drei Patienten zeigten keine Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Doxorubicin (siehe Tabelle 43 und 45).

Während der Behandlung mit Docetaxel wurde besonders bei der Infusionsgabe starker Juckreiz mit teilweise Hautrötung und Unruhe festgestellt. Mit dem Antihistaminikum Diphenhydramin HCl (Benadryl®) linderten sich die Symptome und die Behandlungen konnten gut durchgeführt werden. Jedoch zwei Hündinnen hatten bei jeder Behandlung trotz Benadryl® Gabe weiterhin allergische Hautreaktionen in milder Form (Grad I und II). Eine Hündin bekam einige Tage nach jeder Behandlung leichten Durchfall (Grad I), der mit einer Magen-Darm-Diät gelindert werden konnte. Eine weitere Hündin zeigte nach der ersten Behandlung mittelstarken Vomitus (Grad II). Drei Patienten konnten nebenwirkungsfrei mit Docetaxel behandelt werden (siehe Tabelle 43 und 44). Die dazugehörigen Daten sind im Anhang in der Tabelle 59 dargestellt.

Tabelle 43: Darstellung der Anzahl der Nebenwirkungen in eigener Untersuchung. n=7 (je sechs Hündinnen aus Gruppe II und III, zuzüglich der zwei Hündinnen aus dem Fallbericht)

Nebenwirkungen	Docetaxel	Doxorubicin
Pruritus	2 / 7	0 / 7
Unruhe	4 / 7	0 / 7
Rubrum	1 / 7	0 / 7
Hyperpigmentation	0 / 7	1 / 7
Haarausfall	0 / 7	1 / 7
Gastro-Intestinale Toxizität	2 / 7	2 / 7
Neutropenie	0 / 7	0 / 7
Thrombopenie	0 / 7	0 / 7
Kardiomyopathie	0 / 7	0 / 7

Tabelle 44: Darstellung der beim Einsatz des Docetaxels (3/6) entstandenen Toxizitäten und deren Grad im Verlauf von sechs Behandlungen

Nebenwirkungen	Patient (Kliniknummer)	Grad	Behandlungszyklus
Pruritus	75064 33290	I II	alle alle
Rubrum	75064	I	alle
Diarrhoe	75064	I	alle
Vomitus	14411	II	# 1

Tabelle 45: Darstellung der beim Einsatz des Doxorubicins (3/6) entstandenen Toxizitäten und deren Grad im Verlauf von sechs Behandlungen

Nebenwirkungen	Patient (Kliniknummer)	Grad	Behandlungszyklus
Hyperpigmentation	63003	I	alle
Haarausfall	63003	I	alle
Diarrhoe	74053 Kästner	II I	# 1 # 4,5,6
Vomitus	Kästner	I-II	# 4, 5, 6

4.8. Fallbericht: RFI, PFI und ÜZ der Hündinnen mit einem histologischen Stadium III

In der vorliegenden Untersuchung wurden die rezidiv- und progressionsfreien Intervalle und die Überlebenszeiten der Hündinnen mit Fernmetastasen gesondert überprüft. Die Hündinnen sind hier in zwei Gruppen aufgeteilt. Bei der einen handelt es sich um die unbehandelten Hündinnen und bei der zweiten um die mit Doxorubicin oder Docetaxel behandelten Hündinnen. In diesem Abschnitt sind zusätzlich zwei Hündinnen, die bisher nicht aufgeführt worden sind, mit berücksichtigt. Diese Hündinnen sind schon vor den Untersuchungsbeginn an der Gesäugeleiste operiert worden und wurden in der Klinik für kleine Haustiere mit Lungenmetastasen vorgestellt. Es handelte sich bei den Tumoren ebenfalls um maligne Mammatumoren. Für diese Hündinnen beginnt das RFI und PFI am Tag der ersten Chemotherapie, demzufolge 14 Tage später als bei den restlichen Hündinnen. Das gleiche gilt für die Überlebenszeit. Eine der Hündinnen wurde mit Doxorubicin und die andere mit Docetaxel behandelt. Die dazugehörigen Daten sind im Anhang in den Tabellen 60 - 62 aufgeführt.

4.8.1. Vergleich der rezidivfreien Intervalle der behandelten und unbehandelten Hündinnen

Ein Rezidiv ist dadurch gekennzeichnet, dass sich neue Tumoren im Operationsfeld gebildet haben. Für die Auswertung haben die Hündinnen ohne Rezidiv als Endpunkt „Rezidiv“ das Todesdatum erhalten. In dieser Patientengruppe bildete eine von vieren der behandelten Hündinnen ein Rezidiv.
Von den unbehandelten Hündinnen bekam eine von drei Hündinnen ein Rezidiv. Die Ergebnisse sind in Tabelle 46 aufgeführt.

Tabelle 46: Darstellung von Rezidiven und der rezidivfreien Intervalle der behandelten und unbehandelten Hündinnen mit einem histologischen Stadium III in eigener Untersuchung. Angabe der rezidivfreien Intervalle als Median und Mittelwert in Tage

Gruppe	Rezidiv	Patient (Nummer)	RFI in Tagen	
				angewendetes Medikament:
mit Doxorubicin (n=3) oder Docetaxel (n=1) behandelte Hündinnen (n=4)	1 / 4	1 2 3 4	39 84 147 826	Doxorubicin Doxorubicin Doxorubicin Docetaxel
			Median: 116 Mittelwert: 274	
nicht chemotherapeutisch behandelte Hündinnen (n=3)	1 / 3	1 2 3	26 29 52	
			Median: 29 Mittelwert: 36	

4.8.2. Vergleich der progressionsfreien Intervalle der behandelten und unbehandelten Hündinnen

Eine Progression ist dadurch gekennzeichnet, dass sich neue Tumoren im Operationsgebiet oder sich Metastasen gebildet haben. In diesem Fall handelt es sich ausschließlich um neu gebildete Tumormassen der Metastasen oder um neue Metastasen, da sich die Rezidiven der zwei Hündinnen später entwickelten. Demnach ist hier eine Progression erreicht, sobald die Metastasen sich nachweislich vergrößern oder sich neue gebildet haben. In eigener Untersuchung hatten 75% (3/4) der behandelten Hündinnen eine Progression. Im Vergleich dazu hatten alle unbehandelten Hündinnen (3/3) eine Progression.

Für die Auswertung hat die Hündin ohne Progression als Endpunkt „Progression“ das Todesdatum erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 47 aufgeführt.

Tabelle 47: Darstellung von Progressionen und der progressionsfreien Intervalle der behandelten und unbehandelten Hündinnen mit einem histologischen Stadium III in eigener Untersuchung. Angabe der rezidivfreien Intervalle als Median und Mittelwert in Tage.

Gruppe	Progression	Patient (Nummer)	PFI in Tagen	
				angewendetes Medikament:
mit Doxorubicin (n=3) oder Docetaxel (n=1) behandelte Hündinnen (n=4)	3/4	1 2 3 4	35 71 102 826	Doxorubicin Doxorubicin Doxorubicin Docetaxel
			Median: 87 Mittelwert: 259	
nicht chemotherapeutisch behandelte Hündinnen(n=3)	3 / 3	1 2 3	4 13 26	
			Median: 13 Mittelwert: 14	

4.8.3.. Vergleich der Überlebenszeiten der behandelten und unbehandelten Hündinnen

Im eigenen Untersuchungsgut sind alle behandelten (4/4) und alle unbehandelten Hündinnen (3/3) innerhalb des Untersuchungszeitraumes verstorben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 48 aufgeführt.

Tabelle 48: Darstellung der Anzahl verstorbener Hündinnen und der Überlebenszeiten der behandelten und unbehandelten Hündinnen mit einem histologischen Stadium III in eigener Untersuchung. Angabe der Überlebenszeiten als Median und Mittelwert in Tage.

Gruppe	verstorbene Patienten	Patient (Nummer)	ÜZ in Tagen	
				angewendetes Medikament:
mit Doxorubicin (n=3) oder Docetaxel (n=1) behandelte Hündinnen (n=4)	4/4	1 2 3 4	39 84 162 826	Doxorubicin Doxorubicin Doxorubicin Docetaxel
			Median: 123 Mittelwert: 278	
nicht chemotherapeutisch behandelte Hündinnen(n=3)	3 / 3	1 2 3	26 29 52	
			Median: 29 Mittelwert: 36	

4.8.4. Remissionen der Fernmetastasen der Hündinnen mit einem histologischen Stadium III

Bei keiner der Hündinnen, ob chemotherapeutisch oder nicht chemotherapeutisch behandelt, konnte eine komplette oder partielle Remission beobachtet werden. Bei der mit Docetaxel behandelten Hündin stellte sich jedoch ab der ersten Behandlung bis zum Tode eine stabile Erkrankung ein.

5. DISKUSSION

Die häufigste diagnostizierte Krebsform der Frau ist der Brustkrebs. Dieser stellt zudem die zweithäufigste Todesursache bei Krebserkrankungen dar (GREENLEE et al. 2000). Bei der Hündin gilt ebenfalls der Mammatumor mit einem Anteil von 52% als häufigste Neoplasie (MADWELL und THEILEN 1987; MACEWEN und WITHROW 1996; VON BOMHARD 2001). Die Mammatumoren der Hündin werden in den letzten drei Jahrzehnten zunehmend als Tiermodell für die Krebserkrankung des Menschen angesprochen. Dabei sind vor allem die Vergleichbarkeit in den Bereichen der Epidemiologie, Inzidenz, Histomorphologie, hormonellen Einflüsse, Zytogenetik und die prognostische Relevanz dieser Faktoren untersucht worden (CHRISP und SPANGLER 1980; GILBERTSON et al 1983; PIERREPOINT 1985; REIMANN et al. 1999a; PEREZ ALENZA et al. 2000; PENA et al. 2003; PHILIBERT et al. 2003).

Durch die heute intensivere Bindung des Menschen zu seinem Hund und der gestiegenen Häufigkeit der Tumorerkrankungen, ist ein starker Anstieg der Nachfrage für die Erweiterung und Verbesserung von Behandlungsmöglichkeiten auch beim Haustier zu erkennen.

Ähnlich wie beim Menschen zeigen Hündinnen mit invasiven Mammatumoren eine hohe Tendenz Rezidive und/oder Metastasen im Anschluss einer chirurgischen Mammatumorexstirpation zu bilden. Die Überlebenszeit steht in einem engen Zusammenhang dazu (GILBERTSON et al. 1983; KURZMANN und GILBERTSON 1986). Befriedigende Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien einer adjuvanten Therapiemöglichkeit liegen derzeit jedoch noch nicht vor. Verschiedene Autoren haben schon nach Ansätzen zur Behandlung von Mammatumoren gesucht (BRODEY et al. 1983; BOSTOCK 1986; MADWELL und THEILEN 1987; KARAYANNOPOULOU et al. 2001). Eine objektive Aussage über diese Maßnahmen ist bisher noch nicht möglich (WITHROW und MACEWEN 1996). Daher kommt der Entwicklung von neuartigen Chemotherapeutika und der Untersuchung auf deren antineoplastischen Wirksamkeit große Bedeutung zu. Im Gegensatz dazu werden in der Humanmedizin bei malignen Mammatumoren routinemäßig eine postoperative Chemotherapie zur Vorbeugung von Metastasen und Rezidiven mit dem Ziel durchgeführt, eine längere Überlebenszeit der Patienten zu erreichen (BRODEY et al. 1983).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, den Krankheitsverlauf von Hunden mit Mammatumoren zu charakterisieren und die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie mit Doxorubicin oder Docetaxel, im Vergleich zu unbehandelten Hündinnen, im Anschluss an eine Mammatumorexstirpation bei hoch invasiven malignen Mammatumoren zu prüfen. Überprüft wurden das rezidivfreie Intervall (RFI), das metastasenfreie Intervall (MFI), das progressionsfreie Intervall (PFI) und die damit zusammenhängende Überlebenszeit (ÜZ). Des Weiteren wurden auftretende Toxizitäten der verwendeten Zytostatika dokumentiert.
In einem Zeitraum von zwei Jahren (April 1998 bis März 2000) wurden von 152 Hündinnen Mammatumoren operativ entfernt. Von diesen Hündinnen erfüllten 31 Hündinnen die Auswahlkriterien der Studie zur adjuvanten Therapie.
Die Epidemiologie, Rezidive, Metastasen und Überlebenszeiten wurden von allen Hündinnen protokolliert und prognostische Faktoren auf ihre Signifikanz hin getestet. Auftretende Toxizitäten der adjuvant behandelten Hündinnen wurde zusätzlich dokumentiert.

Bei den untersuchten Patienten lag das mediane Alter bei zehn Jahren. 55% der untersuchten Patienten hatten ein Alter zwischen neun und zwölf Jahren. Die jüngste Patientin hatte ein Alter von drei Jahren.
Mehrere Autoren berichten von ähnlichen Ergebnissen, bei denen ebenfalls überwiegend ältere Hündinnen an Mammatumoren erkranken. In diesen Studien zeigte sich, dass ab dem siebten Lebensjahr die Inzidenz deutlich zu nahm und ihren Höhepunkt in einem Alter von zehn bis vierzehn Jahren besaß. Bei Hündinnen unter vier Jahren wurde, wie in der vorliegenden Studie, nur in seltenen Fällen die Diagnose Mammatumor gestellt (SCHNEIDER 1970; PRISTER 1979; FERGUSON 1985; GOTTWALD 1998; MOE 2001). Das mediane Alter der Hündinnen zum Zeitpunkt der Mammatumorerkrankung stellt sich, nach einer Alterskorrektur nach LEBEAU et al. (1953), als vergleichbar mit dem der Frau dar. Dagegen liegt die Inzidenz dreifach höher als bei der Frau (SCHNEIDER 1970).

Für den Menschen werden verschiedene genetische Prädispositionen beschrieben. Beispielweise führte die Identifikation der Tumorsuppressorgene „Breast Cancer Susceptibility Gene I“ (*BRCA1*) (ANDERSON 1974; MIKI et al. 1994) und „Breast Cancer Susceptibility Gene II“ (*BRCA2*) (WOOSTER et al. 1998) zu einem neuen

Verständnis der genetischen Seite der Brustkrebserkrankung. Entsprechend ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken deutlich höher, wenn eine Mutation der beiden Gene vorliegt (EASTON et al. 1995; EASTON et al. 1997).
Auch in der Veterinärmedizin haben sich in der letzten Zeit mehrere Studien mit der genetischen Disposition der Mammatumorerkrankung befasst (YUZBASIYAN-GURKAN et al. 1999; MATSUYAMA et al. 2001). Ebenso wie beim Menschen konnte eine *BRCA1*-Mutation in einigen caninen Mammatumoren diagnostiziert werden (YUZBASIYAN-GURKAN et al. 1999). Dieses *BRCA1 Gen* befindet sich an dem Chromosom *17q 21*, welches in seiner Funktion ein Tumor-Supressor-Gen darstellt und für die Stabilität des Chromosoms sorgt (ROSEN et al. 2005). NIETO und Mitarbeiter (2003) konnten in einer Studie den Zusammenhang zwischen einer verminderten *BRCA1* Expression maligner Mammatumoren der Hündin und verschiedener Malignitätskriterien (erhöhte Proliferationsrate, Verlust der Östrogenrezeptor-Expression) nachweisen. Bezüglich einer *BRCA2*-Mutation liegen derzeit noch keine Erkenntnisse vor.
Weiterhin ist es in der Veterinärmedizin zu erkennen, dass das Risiko, an Mammatumoren zu erkranken, für die verschiedenen Hunderassen unterschiedlich ist. Aufgrund des hohen Anteils der Mischlinge an der Basispopulation ist diese inhomogene Gruppe überdurchschnittlich häufig betroffen (VON BOMHARD 2001). Selbiges konnte in eigener Untersuchung beobachtet werden, bei der der prozentuale Anteil der Mischlinge bei 31% lag. Ebenso erkranken Schäferhunde, Dackel, Pudel und Spaniel-Rassen überproportional häufig (PRISTER 1997; GOTTWALD 1998; MOE 2001; VON BOMHARD 2001). In der vorliegenden Arbeit konnte ein überproportionales häufiges Auftreten ebenfalls beim Dackel beobachtet werden. Jedoch auch der Terrier machte einen großen Anteil der Hündinnen mit Mammatumoren aus. Der deutsche Schäferhund, der Boxer, der Golden Retriever, der Bobtail, der Cocker Spaniel, der Pudel und der Irish Setter waren mit einem prozentualen Anteil unter 6% vertreten.

Bei der Untersuchung aller 152 Patientinnen mit Mammatumoren lag der prozentuale Anteil der unkastrierten, an Mammatumoren erkrankten Hündinnen bei 89%, ähnlich der Studie von SIMON und Mitarbeitern (1996), bei der der prozentuale Anteil der unkastrierten, an Mammatumoren erkrankten Hündinnen bei 92% lag. In der

vorliegenden Arbeit ist von den unkastrierten Hündinnen der Kastrationszeitpunkt nur von vier Hündinnen bekannt und liegt zwischen einem Alter von 3 und 11 Jahren.
In der Humanmedizin steht die Entstehung von Brustkrebs bei vielen Frauen in Zusammenhang mit den weiblichen Geschlechtshormonen. Ein niedriges Alter zum Zeitpunkt der ersten Menarche, Nulliparität, Schwangerschaften im höheren Alter und ein hohes Alter beim Eintritt der Menopause steigern das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (GAIL et al. 1989; ROSNER und COLDITZ 1996). REBBECK und Mitarbeiter (1999) berichten, dass eine Ovariektomie das Risiko einer Erkrankung bei Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation herabsetzt.
Hormonelle Einflüsse spielen auch bei der Entstehung von Mammatumoren der Hündin eine bedeutende Rolle. Ein enger Zusammenhang zwischen Kastration und Entwicklung von Gesäugetumoren ist von mehreren Autoren beschrieben worden (SCHNEIDER et al. 1969; KURZMANN und GILBERTSON 1986; NOLTE und NOLTE 2000). Mehrere Autoren berichten, dass das Risiko, Mammatumoren zu entwickeln, abhängig vom Zeitpunkt der Kastration ist. Es variiert von 0,05% bei einer Kastration der Hündin vor dem ersten Oestrus, über 8% (Ovariohysterektomie zwischen 1. und 2. Läufigkeit) bis zu 26%, wenn die Kastration nach dem 2. Oestrus stattfindet (SCHNEIDER et al. 1969; NOLTE und NOLTE 2000). Nach Angaben von KURZMANN und GILBERTSON (1986) hat eine Ovariohysterektomie in einem Alter über 2,5 Jahren keinen protektiven Effekt mehr für die Prophylaxe nicht an Mammatumoren zu erkranken. Dieses deckt sich mit dem Ergebnis dieser Studie, bei der die kastrierten Hündinnen erst in einem Alter von über 3 Jahren kastriert wurden.
In der Literatur wird berichtet, dass Mammatumoren in seltenen Fällen auch bei männlichen Hunden auftreten können (MITCHELL 1974; PRISTER und MCKAY 1980; MADWELL und THEILEN 1987; SIMON et al. 1996), was in der eigenen Studie jedoch nicht beobachtet werden konnte.

KARAYANNOPOULOU et al. berichtet 2001, dass die Mehrheit der Tumoren im 4. und 5. Mammakomplex sind, da diese Komplexe mehr Drüsengewebe enthalten. In eigener Untersuchung war ebenfalls die Mehrheit der Tumoren im caudalen Drittel der Gesäugeleiste und machte ein Anteil von 60% aus. Im cranialen Drittel hatten 11% der Hündinnen Tumoren und 29% in der gesamten Mammaleiste.
In der vorliegenden Arbeit konnten besonders multiple Tumorgeschehen beobachtet werden und machten einen Anteil von 62% aus. Die Anzahl der Tumoren variierte in

den multiplen Fällen zwischen zwei und dreizehn Tumoren. Ulzerationen kamen nur in 7% der Fälle vor. Die Konsistenzen der Tumoren waren besonders derb/knotig und konnten bei 58% der Hündinnen diagnostiziert werden. Außerdem konnten derb/glatte Tumoren in 32% der Fälle festgestellt werden. Weich/knotige und weich/glatte Mammatumoren machten in Gesamtheit nur einen Anteil von 10% aus. Der kleinste Tumor besaß eine Größe von 3 mm, der größte maß 170 mm. Die mediane Größe lag bei 25,5 mm.

In der Humanmedizin beruht die WHO-Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation auf der Eingruppierung von Krebspatienten aufgrund der exakten Beschreibung der Ausdehnung des Tumors (HELBRICH et al. 1999). Diese Einteilung wird in der Humanmedizin als sinnvoll zur Einschätzung der Prognose und zur Therapieauswahl gesehen sowie um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Studien zu erreichen (HELBRICH et al. 1999; YARBO et al. 1999; FITZGIBBONS et al. 2000).
In der eigenen Untersuchung wurde das klinische Stadium I in 50 % der Fälle diagnostiziert, 21 % wiesen das klinische Stadium II, 25 % das klinische Stadium III und 4 % das klinische Stadium IV auf. YAMAGAMI et al. (1996) und PHILBERT et al. (2003) berichten, dass ein direkter Zusammenhang zwischen einem hohen WHO-Stadium und einer schlechten Prognose auch bei der Hündin besteht. Genaue Angaben zur anteiligen Verteilung der klinischen Stadien werden in der Literatur jedoch nicht genannt.

Die Standardtherapie zur Behandlung des Mammatumors ist derzeit die frühzeitige operative Entfernung des Tumors (HAHN et al. 1992; WITHROW und MACEWEN 1996; NOLTE und NOLTE 2000). Daher wurden in vorliegender Studie zunächst die Mammatumoren operativ entfernt. Die Wahl der Operationsweise wurde durch die Lokalisation der Mammatumoren bestimmt. Der Umfang der notwendigen Chirurgie ist umstritten. Keine prospektive Studie konnte bislang beweisen, dass im Hinblick auf eine Verlängerung des rezidiv- bzw. metastasenfreien Intervalls eine radikale Mastektomie, einer Teilmastektomie oder Nodulektomie vorzuziehen ist (FERGUSON 1985; MACEWEN et al. 1985).

In vorliegender Studie wurde eine vollständige unilaterale Mastektomie bei einem multiplen Geschehen in der gesamten Gesäugeleiste oder bei einem Tumorvorkommen im dritten Mammakomplex durchgeführt. Dem zur Folge hatten 47% eine vollständige unilaterale Mastektomie. Eine Teilmastektomie wurde bei 32% der Hündinnen, die ihre Tumoren entweder nur im caudalem oder cranialem Drittel besaßen, durchgeführt und bei 21 % der Patientinnen wurde der Tumor operativ in Form einer Nodulektomie entfernt. Eine Nodulektomie wurde jedoch nur bei sehr kleinen Tumoren oder auf Wunsch der Patientenbesitzer durchgeführt.

Der histologische Typ ist für die Beurteilung eines Tumors von größter Bedeutung. Die Mammatumoren werden histologisch in epitheliale, mesenchymale und Mischtumoren unterschieden (PRISTER 1979; BRODEY et al. 1983; GORMAN 1991). Von den 152 Hündinnen aus eigener Studie wurden 147 Mammatumoren histologisch im Institut für Pathologie Hannover auf ihre Zusammensetzung und Wachstumsform hin untersucht. In der Literatur findet sich bezüglich der Häufigkeit von malignen Mammatumoren eine große Schwankungsbreite zwischen 41% und 56% (BOSTOCK 1977; PRISTER 1979; BRODEY et al. 1983; GORMAN 1991). Einige neuere Studien wiederum dokumentieren den Anteil maligner Mammatumoren mit 68% (HELLMÉN et al. 1993) bzw. 75% (SIMON et al. 1996). In der vorliegenden Studie wurde nur bei 27% der Hündinnen ein maligner Mammatumor diagnostiziert. 68% der Hündinnen hatten einen benignen Mammatumor und 5% einen benignen Tumor mit Übergang zum Karzinom. Der gravierende Unterschied des Ergebnisses der vorliegenden Studie zu bisherigen Studienergebnissen bezüglich der Angabe des Anteils maligner Mammatumoren im Rahmen eines Zeitraumes wäre zu klären. In vorliegender Studie wurden alle vorgestellten Hündinnen mit palpierbaren Mammatumoren in einem Zeitraum von zwei Jahren operiert. Für die Durchführung der chirurgischen Mammektomie lagen keine Auswahlkriterien vor. Jede Hündin mit Mammatumoren, die gesundheitlich operationsfähig war und deren Besitzer eine Operation wünschte, wurde operiert. Es besteht die Frage, ob bei den anderen Studien präoperativ bestimmte Auswahlkriterien bestanden, ab wann ein Mammatumor entfernt wurde (wie z.B. Größe bzw. Konsistenz der Tumoren, Alter der Hündinnen und/oder präoperative prognostische Diagnostiken), und somit eine Auswahl maligner Tumoren statt fand. Auch Unterschiede in der pathologischen Beurteilung verschiedener Untersucher sind in Betracht zu ziehen. Auffallend in der

vorliegenden Arbeit ist, dass sowohl Rezidive als auch Metastasen bei einigen Patientinnen mit benignen Mammatumoren im Verlauf des Kontrollzeitraumes gebildet wurden, was normalerweise hätte nicht geschehen dürfen.
In vorliegender Arbeit wurde zusätzlich das tumoröse Gewebe der malignen Mammatumoren histologisch nach GILBERTSON et al. (1983) in Stadien eingeteilt (Stadium 0 – III). Es wurden 11% der malignen Tumoren dem Grad 0 zugeteilt, 15% dem Grad I, 61% dem Grad II und 13% dem Grad III. Abweichend von der Studie von GILBERTSON und Mitarbeitern (1983) ist in vorliegender Arbeit der Anteil hoch invasiver Tumoren (histologischer Stadium II und III) weitaus höher. In der genannten Studie wurden von 116 Hündinnen mit malignen Mammatumoren *post operationem* die Tumoren in histologische Stadien eingeteilt. Der Anteil hoch invasiver maligner Mammatumoren betrug dort 49% (33% histologisches Stadium II und 16% histologisches Stadium III). Auch hier besteht die Frage, ob wirklich alle vorgestellten Hündinnen operiert wurden, da oftmals von Seiten der Patientenhalter keine Behandlung von älteren Hündinnen, sowie bei fortgeschrittenen prognostisch schlechten Erkrankungen keine weitere Behandlungen gewünscht werden.

Eine hohe Metastasierungs – bzw. Rezidivfrequenz maligner Gesäugetumoren wird durch Untersuchungen verschiedener Autoren belegt (BOSTOCK 1975; MISDORP und HART 1979; HELLMÉN et al. 1993; SIMON et al. 1996). Maligne Mammatumoren metastasieren vor allem in die regionären Lymphknoten und in die Lunge. Es können jedoch auch weitere Organe, beispielsweise Leber, Milz, Knochen, Gehirn, Haut und Nieren betroffen sein (BRODEY et al. 1983; BOSTOCK 1986; MADWELL und THEILEN 1987). Metastasen traten auch in der vorliegenden Arbeit, in den in der Literatur genannten Organen auf. In absteigender Häufigkeit konnten Fernmetastasen in der Lunge, Milz, Leber, Knochen, Lymphknoten, Gehirn, Auge, Haut, Augenlid, Ohrspeicheldüse, Mundschleimhaut, Rückenmark, Pankreas, Nebenniere, Muskulatur, Niere und Kehlkopf gefunden werden.

Bisherige veterinärmedizinische Untersuchungen haben ergeben, dass die Sensitivität und Spezifität der zytologischen Untersuchungen von Feinnadelaspiraten nicht ausreichend genau sind (ALLEN et al. 1986). Der Grund hierfür ist, dass die Mammatumoren der Hündinnen in ihrer Zusammensetzung nicht monomorph sind, dass heißt, gutartige und bösartige Areale nebeneinander vorkommen (MISDORP

und HART 1979; ALLEN et al 1986; VON BOMHARD 1994; GOTTWALD 1998). OGILVIE und MOORE berichteten 1996 wiederum, dass die Zellen eines Adenokarzinom sich gut differenzieren lassen. In der Humanmedizin sind vergleichsweise sehr gute Ergebnisse bezüglich der Sensitivität und Spezifität erzielt worden (TSCHUBEL und HELPAP 1975; CIATTO et al. 1997; SARAVENJA et al. 2005). Daher werden präoperative Feinnadelaspirate von Mammatumoren in der Humanmedizin zur Charakterisierung der Dignität eines Tumors herangezogen und stellen somit zur Biopsie eine nicht invasive und schnelle Alternative dar (CHEUNG et al. 1987; COSTA et al. 1993; CIATTO et al. 1997; ORELL und MILIAUSKAS 2005).

Wichtig ist auch der Anteil der falsch negativen Ergebnisse, bei denen ein maligner Mammatumor als benigner Mammatumor diagnostiziert wird. Wenn die Zytologie zur präoperativen Prognostik herangezogen werden soll, müssen die falsch negativen Ergebnisse minimal sein, da dies verheerende Folgen für den Patienten haben könnte (LAYFIELD et al. 1989). Von 51 Tumoren wurden in der vorliegenden Arbeit mittels Feinnadelaspiration zytologische Präparate angefertigt und ausgewertet. Beim Vergleich der zytologischen und histologischen Ergebnisse waren 86% der zytologischen Untersuchungen identisch mit den histologischen Untersuchungen. Der Anteil der benignen Tumoren wurde bei der zytologischen Untersuchung zu 92% und die malignen Mammatumoren zu 88 % identisch klassifiziert. 14% konnten aufgrund der Präparatequalität nicht ausgewertet werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde demnach bezüglich der Beurteilung der Dignität der Zytologie eine Sensitivitäts- und Spezifitätsprüfung durchgeführt. Das Ergebnis lautete für die Sensitivität 87,5% und 96% für die Spezifität. Der positive Vorhersagewert betrug 93,3% und der negative 92,8%. Es lagen ein falsch positives Ergebnis und zwei falsch negative Ergebnisse vor, was eine Häufigkeit von 4% bzw. 14% ausmacht. Die in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse decken sich nicht mit den Ergebnissen der Studie von HELLMÈN und LINDGREN (1989), bei der 42 Tumoren histologisch als maligne klassifiziert und bei der zytologischen Untersuchung 23 als maligne, 14 als benigne und 5 als nicht auswertbar beurteilt wurden. Die Sensitivität für die Feinnadelaspirationszytologie betrug dort 65%, die Spezifität 94% und die diagnostische Sicherheit 79%. In der vorliegenden Arbeit wurden von den Mammatumoren mindestens fünf Feinnadelaspirationen gewonnen. Durch die hohe Anzahl der Punktionen ist anzunehmen, dass die Wahrscheinlichkeit

alle Zellbestandteile eines Tumors zu gewinnen bei einem polymorphen Geschehen anstieg. OGILVIE und MOORE (1996) berichteten ebenfalls, dass sich die mittels Feinnadelaspiration gewonnenen Zellen eines Adenokarzinoms eines Mammatumors gut differenzieren lassen, da diese Zellen in Haufen auftreten, ein basophiles Zytoplasma besitzen, die Kerne pleomorph sind und häufig Mitosen erkennbar sind. Die epithelialen Tumoren lassen sich aufgrund des hohen Zellgehaltes und ihrer Zellgröße besser als die mesenchymalen Tumoren diagnostizieren (KESSLER 2000; MISCHKE 2005), weshalb einige Sarkome, die zytologisch Untersucht wurden, unerkannt bleiben (ELSE und SIMPSON 1988; COWELL et al. 1989; ZIESCHE und MATTHYS 1990).
In einer Studie von STOCKHAUS und Mitarbeitern (2003) konnten jedoch auch für den Nachweis von Weichteilsarkomen bei Hund und Katze ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden, bei der die Sensitivität 84% und die Spezifität 98% betrug. Die diagnostische Sicherheit lag bei 93%. In der Veterinärmedizin werden Feinnadelaspirationszytologien besonders wegen der minimal invasiven Technik und weitaus geringeren iatrogenen Verschleppung von Tumorzellen im Vergleich zur Biopsie immer häufiger geschätzt (KESSLER 2000; MISCHKE 2005). Ebenfalls sind die anfallenden Kosten für den Patientenbesitzer weitaus geringer als eine Biopsie mit nachfolgender histologischer Untersuchung. Als Nachteil für die Feinnadelaspiration von Mammatumorzellen könnte die hohe Anzahl der Punktionen genannt werden. Da die Anzahl der zu untersuchenden Zytologien bei Mammatumoren größer ist als bei anderen Tumoren ist mit einem höheren Zeitaufwand zu rechnen. Ein weiterer Nachteil ist, dass der Untersuchende ein bestimmtes Maß an Erfahrung bezüglich der Diagnostik von Zytologien mitbringen muss. Sollten diese Erfahrungen jedoch vorliegen ist eine zytologische Untersuchung nicht nur Kliniken vorbehalten, da der technische apparative Aufwand nur gering und nicht mit sehr hohen Kosten verbunden ist.

Der Krankheitsverlauf und der Einfluss von verschiedenen Faktoren wurden von 136 operierten und nicht adjuvant behandelten Hündinnen in vorliegender Arbeit überprüft. Von diesen Hündinnen besaßen 72% einen benignen Mammatumor und 24% einen malignen Mammatumor. Die malignen Tumoren wurden nach GILBERTSON und Mitarbeitern (1983) in Stadien eingeteilt. Der Einfluss der Faktoren Operationsweise, Körpergewicht, Hormonstatus, klinisches Stadium,

histologisches Stadium, Anwesenheit von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren, Histologie, Verschieblichkeit, Größe, Lokalisation, Konsistenz, Ulzerationen, Anzahl der Tumoren, Alter der Hündinnen und Lymphknotenbeteiligung auf das RFI, MFI, PFI und auf die Überlebenszeit wurden mittels Univariat- bzw. Multivariatanalyse überprüft.

Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten lag bei 1065 Tagen (range: 0-2246 Tage). Die rezidiv-, metastasen- bzw. progressionsfreien Intervalle lagen zwischen 0-2246, 4-2246 bzw. 0-2246 Tagen.

In der Univariatanalyse ist ein signifikanter prognostischer Einfluss auf das RFI, MFI, PFI und die Überlebenszeit seitens des klinischen Stadiums, histologischen Stadiums und histologischen Ergebnisses ($p<0.001$) zu erkennen. In der Multivariatanalyse wurde das histologische Stadium für das RFI, PFI und die Überlebenszeit als signifikanter prognostischer Faktor identifiziert.
In einer schon erwähnten Studie von KURZMAN und GILBERTSON (1986) konnte ebenfalls ein signifikanter prognostischer Einfluss des histologischen Stadiums ($p<0.0001$) auf das progressionsfreie Intervall nachgewiesen werden.
Abweichend von den Berichten von YAMAGAMI et al. (1996) und PHILIBERT et al. (2003) konnte kein direkter Zusammenhang zwischen einem hohen WHO-Stadium und einer schlechten Prognose in der Multivariatanalyse in eigener Untersuchung gezeigt werden. Lediglich die Univariatanalyse fiel signifikant aus.

Nach Angaben vieler Autoren kann eine ausführliche Untersuchung der vorhandenen Tumoren, wie beispielsweise Größe, Konsistenz und Oberflächenbeschaffenheit , sowie die palpatorische Untersuchung der regionären Lymphknoten und eventuelle Anzeichen für Invasivität (fehlende Abgrenzung zum umgebenden Gewebe, Ulzerationen) wertvolle Hinweise für die Prognose auf Rezidiv- und Metastasierunngsneigung schon vor dem chirurgischen Eingriff liefern (GILBERTSON et al.1983; KURZMAN und GILBERTSON 1986; LOAR 1986; SUSANECK et al. 1983; GUTBERLET und RUDOLPH 1996). Als signifikanter prognostischer Faktor gilt die Tumorgröße und das Vorhandensein von Ulzerationen (COHEN et al. 1974; MISDORP und HART 1979; FERGUSON 1985; MACEWEN et al. 1985; KURZMAN und GILBERTSON 1986; HELLMÉN et al. 1993).

In der vorliegenden Überprüfung der prognostischen Parameter konnte in der Uni- und Multivariatanalyse die Tumorgröße ebenfalls als prognostisch signifikant für das metastasenfreie Intervall und für die Überlebenszeit bewertet werden. In einer Studie von KURZMAN und GILBERTSON (1986) wurde eine Signifikanz von $p< 0.04$ für die Tumorgröße in Bezug auf das progressionsfreie Intervall angegeben, was in eigener Untersuchung jedoch nur für die Univariatanalyse zutrifft.

Die Konsistenz und Oberflächenbeschaffenheit hat in der vorliegenden Arbeit keine prognostische Aussagekraft. Für die Verschieblichkeit des Tumors konnte nur in der Univariatanalyse ein signifikanter Einfluss auf das MFI, PFI und die Überlebenszeit nachgewiesen werden. Ulzerationen von Tumoren und Lymphknotenbeteiligungen zeigten ebenfalls nur in der Univariatanalyse einen signifikanten Einfluss auf das RFI, PFI und auf die Überlebenszeit. Aber auch hier ist keine prognostische Aussagekraft auf die Metastasenbildng möglich. In einer Studie von HELLMÉN und Mitarbeitern (1993) konnte abweichend von den vorliegenden Ergebnissen in der Multivariatanalyse ein signifikanter Einfluss für die Lymphknotenbeteiligung ($p<0.001$) auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden. In gleicher Studie wurde ebenfalls wie in der präsentierten Arbeit in der Multivariatanalyse eine Signifikanz für den Einfluss des Alters ($p<0.001$) auf die Überlebenszeit festgestellt.

Als nicht signifikant gelten die Tumorlokalisation und die Anzahl von Tumoren (MISDORP und HART 1979; PARODI et al. 1983; FERGUSON 1985; MACEWEN et al. 1985; KURZMAN und GILBERTSON 1986), was in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden kann, da für die Anzahl der Tumoren ($p=0.005$) eine Signifikanz in der Uni- und Multivariatanalyse und für die Tumorlokalisation ($p=0.048$) eine Signifikanz in der Univariatanalyse auf das metastasenfreie Intervall nachgewiesen wurde. Wie in der Studie von KURZMAN und GILBERTSON (1986) konnte keine Signifikanz für die prognostische Aussagekraft für den Rezeptorstatus nachgewiesen werden. Nach NIETO und Mitarbeitern (2000) soll jedoch nach einer multivariaten Analyse die Steroidhormonrezeptor-Expression caniner maligner Tumoren positiv mit der Überlebenszeit korrelieren.

Als nicht signifikant gilt ebenfalls die Operationsweise (MISDORP und HART 1979; PARODI et al. 1983; FERGUSON 1985; MACEWEN et al. 1985; KURZMAN und GILBERTSON 1986; ALLEN et a. 1989). In eigener Untersuchung stellte sich jedoch heraus, das die Operationsweise in der Univariatanalyse einen signifikanten Einfluss

(p=0.015) auf das rezidivfreie Intervall zeigte, dies konnte in der Multivariatanalyse nicht bestätigt werden.

Patientinnen mit einem histologischen Stadium 0 und I weisen deutlich längere progressionsfreie Intervalle auf als Patientinnen mit einem histologischen Stadium II. Die Prognosen der Hündinnen mit Metastasen (histologisches Stadium III) sind infaust (GILBERTSON et al. 1983; KURZMAN und GILBERTSON 1986). Für die weitere Untersuchung wurde aus diesem Grund eine Möglichkeit gesucht, die rezidiv- und metastasenfreien Intervalle der Hündinnen mit einem malignem Mammatumor Stadium II zu verlängern, da die Rezidiv- und Metastasenrate im engen Zusammenhang mit der Überlebenszeit steht (KURZMAN und GILBERTSON 1986; HAHN et al. 1992). Bei den Hündinnen mit einem malignen Mammatumor und Metastasen (histologisches Stadium III) wurde nach einer Möglichkeit gesucht, eine komplette bzw. partielle Remission oder zumindest eine stabile Erkrankung zu erreichen.

Die wesentliche Aufgabe der Arbeit bestand darin zu überprüfen, in wieweit der postoperative Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie mit Hilfe der Zytostatika „Doxorubicin“ und „Docetaxel“ die Überlebenszeiten der Hündinnen mit malignen, hochinvasiven Tumoren verlängern. Ein wichtiger Aspekt hierbei war auch die Beurteilung der Lebensqualität und der auftretenden Toxizitäten. Beim Vergleich der Verläufe des rezidiv-, metastasen-, und progressionsfreien Intervalls und der Überlebenszeiten der Hündinnen konnte mittels statistischer Auswertungen in keinem der genannten Bereiche ein signifikanter Unterschied zwischen den nicht adjuvant behandelten und den mit Doxorubicin- oder Docetaxel behandelten Patientinnen gezeigt werden. Dies steht im Widerspruch mit dem Ergebnis einer Studie von KARAYANNOPOULOU et al. (2001), bei der acht Hündinnen postoperativ mit den Chemotherapeutika Cyclophosphamid und 5-Fluoruracil behandelt wurden und eine längeres metastasenfreies Intervall und eine längere Überlebenszeit zeigten als die acht Hunde aus der Kontrollgruppe. In dieser Studie, welche ein noch kleineres Patientengut aufwies als in vorliegender Arbeit, wurden die Hunde, die nicht an einem Tumorgeschehen starben, zensiert. In der eigenen Untersuchung wurden jedoch nur die Patienten zensiert, die am Ende des Untersuchungszeitraumes noch lebten. Anders, als in der vorliegenden Arbeit

wurden dort alle malignen Mammatumoren (histologisches Stadium I-III) in die Untersuchung aufgenommen.
Beim objektiven Vergleich der rezidiv-, metastasen- und progressionsfreien Intervalle ist im Range zu erkennen, dass die behandelten Hündinnen ein weitaus höheres Maximum aufweisen als die Kontrollgruppe. Ebenfalls kann gesagt werden, dass in der Kontrollgruppe früher Rezidive, Metastasen bzw. Progressionen als bei den adjuvant behandelten Hündinnen zu erkennen sind.
Beim Vergleich der Überlebenszeiten der Hündinnen aus den drei Gruppen hat die Kontrollgruppe die höchste mediane Überlebenszeit mit 390 Tagen. Ebenfalls ist beim Vergleich der Überlebenszeiten der Hündinnen mit einem histologischen Grad II, die höchste mediane Überlebenszeit in der Doxorubicin-Gruppe mit 1198 Tagen im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit 406 Tagen und der Docetaxel-Gruppe mit 181 Tagen zuerkennen. Die Hündinnen der Kontrollgruppe verstarben alle in einem Zeitraum von 1155 Tagen. Zum Untersuchungsende lebten noch eine mit Doxorubicin behandelte Hündin und eine mit Docetaxel behandelte Hündin. Das bedeutet, dass die mit Doxorubicin behandelte Patientin mindestens noch sechs Jahre lebte und die mit Docetaxel behandelte Patientin mindestens fünf Jahre, im Vergleich zu der zuletzt verstorbenen Hündin aus der Kontrollgruppe mit drei Jahren.
Abschließend ist zu sagen, dass zwar in den Krankheitsverläufen der drei Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt, jedoch einzelne positive Aspekte in den behandelten Gruppen zuerkennen sind. Ein Grund für den statistisch nicht signifikanten Unterschied der Gruppen könnte die geringe Anzahl der adjuvant behandelten Hündinnen sein. Als weiterer möglicher Grund könnte das zu weit fortgeschrittene Ausmaß der Tumorerkrankung genannt werden, so dass eine adjuvante Chemotherapie keinen Einfluss mehr auf die Tumorentwicklung ausüben konnte. In vorliegender Arbeit wurden die Patienten nicht nach einem randomisierten Verfahren in die Kontrollgruppe bzw. in die Behandlungsgruppen eingeteilt, wie in der Studie von KARAYANNOPOULOU und Mitarbeitern (2001), sondern die Patientenbesitzer entschieden, ob ihr Hund weiter behandelt wurden oder nicht. Die Kontrollgruppe stellt in der eigenen Arbeit eine größere Gruppe dar als die adjuvant behandelten Gruppen. Gründe, weshalb viele Patientenbesitzer keine weitere Behandlung wünschten, waren z.T. aus finanzieller Sicht, da eine Chemotherapie mit höheren Kosten verbunden war und das fortgeschrittene Alter der Hündinnen. Ein weiterer Grund war die negative Einstellung des Patientenbesitzers zu einer

Chemotherapie. Vor Beginn der Studie wurde auch ein weitaus größerer Anteil maligner Mammatumoren erwartet, der in eigener Studie unerwarteter Weise nur einen Anteil von 27% aus machte. Die positiven Ansätze bezüglich der rezidiv- und metastasenfreien Intervalle und der damit zusammenhängenden Überlebenszeit zeigen, dass weitere Studien mit eventuell größeren Patientenzahlen sinnvoll wären.

Es wurden von den Hündinnen mit invasiven malignen Mammatumoren einige Einflussfaktoren wie z.B. die Gruppenzugehörigkeit, die Operationsweise, das Körpergewicht, der Hormonstatus, das klinische Stadium, das histologische Stadium, die Anwesenheit von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren, die Histologie, die Verschieblichkeit, die Größe, die Lokalisation, die Ulzerationen und die Anzahl der Tumoren, das Alter der Hündinnen und die Lymphknotenbeteiligung hinsichtlich ihrer prognostische Aussagekraft überprüft.

Das Alter, die Tumorlokalisation, das klinische Stadium, das histologische Ergebnis, Stadium und Grad, der Östrogenrezeptorstatus und der Zeitpunkt bzw. Status der Ovariohysterektomie gelten als signifikante prognostische Faktoren bei einem malignen Mammatumor (KURZMAN und GILBERTSON 1986; GORMAN 1991; HELLMÉN et al 1993; MACEWEN und WITHROW 1996; LÖHR et al. 1997; BENJAMIN et al. 1999; SERENMO et al. 2003).

Im eigenen Untersuchungsgut, bei dem nur die Hündinnen mit malignen Mammatumoren mit einem histologischen Grad II und III beurteilt wurden, hatte das histologische Stadium auf das progressionsfreie Intervall und die Dauer der Überlebenszeit einen prognostischen Einfluss.

Bei der Signifikanzprüfung, der Hündinnen mit einem histologischen Grad II konnte das Alter der Hündinnen als signifikanter prognostischer Einflussfaktor für die metastasenfreie Zeit und die damit verbundene Überlebenszeit festgestellt werden. Ebenfalls zeigte sich bei der Untersuchung aller Hündinnen ein negativer prognostischer Einfluss auf die Überlebenszeit. Der Faktor „Alter“ wird auch in anderen Studien mit Hunden und aus den Erfahrungen der Humanmedizin als negativer prognostischer Faktor genannt (HELLMÈN et al. 1993; WINCHESTER et al., 1996). Die Variable „Alter“ ist jedoch für die Prognostik von jüngeren Hündinnen

mit malignen Mammatumoren nur bedingt aussagekräftig für den Krankheitsverlauf und wird besser durch den prognostischen Faktor „histologisches Stadium“ beschrieben (SORENMO 2003).

Nach NIETO und Mitarbeitern (2000) soll nach einer multivariaten Analyse die Steroidhormonrezeptor-Expression caniner maligner Tumoren positiv mit der Überlebenszeit korrelieren. Dieses konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht nachgewiesen werden.

Eine präoperative ausführliche Untersuchung der vorhandenen Tumoren, wie beispielsweise auf Größe, Konsistenz und Oberflächenbeschaffenheit, sowie die palpatorische Untersuchung der regionären Lymphknoten und eventuelle Anzeichen für Invasivität (fehlende Abgrenzung zum umgebenden Gewebe, Ulzerationen) sollen ebenfalls wertvolle Hinweise für die Prognose auf Rezidiv- und Metastasierunngsneigung schon vor dem chirurgischen Eingriff liefern (GILBERTSON et al. 1983; KURZMAN und GILBERTSON 1986; LOAR 1986; SUSANECK et al. 1983; GUTBERLET und RUDOLPH 1996).
In der eigenen Untersuchung konnten von den präoperativ ermittelten Daten, wie die Größe des Tumors, die Anzahl und Verschieblichkeit der Tumoren, Vorhandensein von Ulzerationen und die Lymphknotenbeschaffenheit kein prognostischer Einfluss auf das rezidivfreie Intervall und der Dauer der Überlebenszeit gezeigt werden. Bei dem metastasen- und progressionsfreien Intervall zeigte sich eine negativ prognostische Signifikanz für die Verschieblichkeit des Tumors. Der Lymphknotenstatus erwies sich bei dem metastasenfreien Intervall als negativ prognostisch relevant.

Einige Variablen, die in der oben genanten Literatur als prognostisch signifikant genannt wurden, wie beispielsweise Tumorlokalisation und klinisches Stadium, erwiesen sich in der vorliegenden Arbeit als nicht signifikant. Dieses könnte mit den strengen Auswahlkriterien zusammenhängen, da nur hochinvasive maligne Mammatumoren miteinander verglichen wurden.

In eigener Untersuchung wurden als Fallbericht die rezidiv- und progressionsfreien Intervalle, sowie die Überlebenszeiten von drei unbehandelten Hündinnen mit

Lungenmetastasen verglichen mit drei Tieren mit einer Doxorubicin- und einer Hündin mit Docetaxel-Behandlung. Die behandelten Hündinnen wurden als Gesamtheit den unbehandelten Hündinnen gegenübergestellt. Die mit Docetaxel behandelte Hündin wies eine Überlebenszeit von über zwei Jahren (826 Tage) auf.
In einer Studie von OGILVIE und Mitarbeitern (1989) hatten von 12 behandelten Hündinnen mit inoperablen Mammakarzinomen bzw. Lungenmetastasen zwei Patienten eine partielle Remission, vier Patienten eine stabile Erkrankung und zwei Patienten eine Progression der Erkrankung. Ähnliches berichteten 1992 HAHN und Mitarbeiter von zwei Patienten mit einem Adenokarzinom der Mamma mit Lungenmetastasen, bei denen durch zwei bzw. sechs Behandlungseinheiten mit Doxorubicin langfristig partielle Remissionen von 12 bzw. 15 Monaten erreicht wurden. In eigener Untersuchung wiederum wurde bei keiner chemotherapeutisch behandelten Hündin eine komplette oder partielle Remission erzielt. Bei der mit Docetaxel behandelten Hündin stellte sich jedoch bis zum Tode eine stabile Erkrankung ein.
Das Docetaxel ist seit Januar 1996 für die Second-line-Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms des Menschen zugelassen (FUMOLEAU et al., 1997; CROWN 1999; HAINSWORTH et al., 1999; FIGGITT und WISEMAN 2000; HEYS et al. 2005). Die Ansprechbarkeit der humanen Mammatumoren auf das Docetaxel lag bei 47,8% und war somit höher als bei herkömmlichen Zytostatika (CHAN et al. 1999). Dieses könnte zumindest eine Erklärung dafür sein, dass in eigener Untersuchung das Docetaxel zu einer stabilen Erkrankung führte. Leider wurde in vorliegender Arbeit nur eine Patientin mit Metastasen mit dem Präparat Docetaxel behandelt. Inwiefern ein Zusammenhang mit dem eigenen Ergebnis und den Erfahrungen aus der Humanmedizin besteht, muss in weiteren Studien untersucht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patientinnen mit einer Dosis von 30mg/m² als Kurzinfusion behandelt. Aufgrund der in der Literatur von BISSERY et al. 1993 aufgeführten Nebenwirkungen von Docetaxel, wie neurotoxische Ausfälle, toxische Auswirkungen auf die blutbildenden Organe und letale toxische Auswirkungen auf den Magen-Darmtrakt, bei einer Dosis von 30mg/m² sollte die Verträglichkeit überprüft und eventuell die Dosis den Toxizitäten angepasst werden. In eigener Untersuchung konnten die genannten Nebenwirkungen nicht beobachtet werden und

eine Anpassung der Dosis musste daher nicht durchgeführt werden. Lediglich eine Hündin zeigte bei jeder Behandlung milde gastrointestinale Symptome in Form von Diarrhoe (Grad I) und eine weitere Patientin zeigte nach der ersten Behandlung Vomitus (Grad II). Die Toxizitäten traten meist zwei bis drei Tage nach der Behandlung auf und konnten gut symptomatisch behandelt werden. Neurotoxische Ausfälle und Myelosuppressionen in Form von Neutropenien oder Thrombozytopenien konnten in vorliegender Untersuchung nicht festgestellt werden. Einschränkend muss gesagt werden, dass keine Blutuntersuchungen zwischen den Behandlungen gemacht wurden, es sei denn, die Patienten wurden in diesem Zeitraum aufgrund einer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens vorstellig. Transiente Myelosuppressionen wurden daher eventuell nicht festgestellt.
Besonders fielen die von BISSERY und Mitarbeitern (1993) erwähnten allergischen Reaktionen während der Behandlung auf. Fast alle Hündinnen waren bei der Behandlung sehr unruhig und einige bekamen mittelstarken Pruritus (Grad I-II) und Rubrum (Grad I). Dies scheint mit dem Lösungsmittel Polysorbat 80 zusammenzuhängen, welches im Hund zur vermehrten Ausschüttung von Histamin führt (MASINI et al. 1985; BISSERY et al. 1993). Weitere Toxizitäten sind nicht aufgetreten. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das angewandte Chemotherapeutikum Docetaxel von allen Hündinnen gut toleriert worden ist.
Die von WITHROW und MACEWEN (1996) aufgeführten Nebenwirkungen von Doxorubicin, insbesondere der Kardiomyopathie, der Magen-Darmsymptome und der Myelosuppressionen, sind in eigener Untersuchung nur in milder Form aufgetreten. Myelosuppressionen und Kardiomyopathien sind in eigener Untersuchung gar nicht aufgetreten. Ähnlich wie beim Docetaxel bekam lediglich eine Hündin milde gastrointestinale Symptome in Form von Diarrhoe (Grad I) jedoch nur nach der ersten Behandlung und eine weitere Patientin zeigte zum Ende des Behandlungszykluses (# 4, # 5, # 6) immer stärker zunehmenden Vomitus (Grad I-II). Die Toxizitäten traten ebenfalls meist zwei bis drei Tage nach der Behandlung auf und konnten relativ gut symptomatisch behandelt werden. Die Behandlungen mit Doxorubicin können somit als relativ risikoarm angesehen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der vorliegenden Arbeit statistisch kein deutlicher Unterschied im Vergleich der Krankheitsverläufe der drei Gruppen nachgewiesen werden konnte. Die niedrige Patientenzahl der behandelten

Hündinnen mit Docetaxel oder Doxorubicin kann der mögliche Grund sein. In Einzelfällen wiesen jedoch einige Patientinnen mit hoch invasiven malignen Mammatumoren und mit einer postoperativen adjuvanten Nachbehandlung mit Doxorubicin oder Docetaxel längere Überlebenszeiten im Vergleich zu den nicht behandelten Hündinnen auf. Außerdem ist hervorzuheben, dass das Chemotherapeutikum „Docetaxel“ beim Hund gut verträglich war. Daher kommt der Entwicklung wirksamerer Chemotherapeutika für den Hund eine große Bedeutung zu. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen sind jedoch erforderlich um eine zuverlässige Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachweisen zu können.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Dorina Schoenrock

Mammatumoren des Hundes: Untersuchungen zum postoperativen Krankheitsverlauf und zur Effektivität adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Docetaxel.

Tumoren gehören heute zu den häufigsten Erkrankungen des älteren Hundes und stellen eines der Haupttodesursache dar.
Bei der Hündin gilt der Mammatumor, mit einem Anteil von 52%, als häufigste Neoplasie. Trotz der bisher allgemein üblichen chirurgischen Exstirpation und dem Einsatz verschiedener adjuvanten Therapiemaßnahmen, rezidivieren und metastasieren maligne Mammatumoren des Hundes häufig. Die Folge ist, dass die Überlebenszeiten der Hündinnen sehr unbefriedigend sind.
Daher ist das Ziel der vorliegenden Arbeit den Krankheitsverlauf von operierten Hunden mit Mammatumoren zu verfolgen und die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Doxorubicin und Docetaxel als adjuvante Therapiemaßnahme bei Hunden mit invasiven malignen Mammakarzinomen in einer randomisierten Studie zu prüfen.

Von 152 Hündinnen mit Mammatumoren wurden die Tumoren in Form einer radikalen oder regionalen Mastektomie beziehungsweise einer Nodulektomie, in Fällen mit kleinen solitären Tumoren entfernt. Die tumorös veränderte Mammaleiste wurde pathohistologisch untersucht und bei malignen Tumoren zusätzlich histologisch nach GILBERTSON et al. (1983) in Stadien (0-III) eingeteilt. Von den Tumoren wurden Feinnadelaspirate für eine zytologische Untersuchung entnommen. Die Epidemiologie aller operierten Hündinnen wurde dokumentiert und der Krankheitsverlauf aller operativ und nicht weiter adjuvant behandelten Hündinnen dargestellt. Prognostisch signifikante Faktoren wurden identifiziert. Als signifikant prognostisch für das rezidivfreie Intervall (RFI) wurde das histologische Stadium identifiziert. Prognostisch aussagekräftig für das metastasenfreie Intervall (MFI) sind der Hormonstatus, das klinische Stadium, die Größe und die Anzahl der Tumoren. Das histologische Stadium und die Größe der Tumoren besitzen einen prognostisch signifikant Einfluss auf das progressionsfreie Intervall (PFI). Als prognostischer

Faktor auf die Dauer der Überlebenszeit kann das Gewicht, Alter und das histologische Stadium genannt werden.

20 % der untersuchten Hündinnen hatten einen malignen Mammatumor mit einem histologischen Grad II oder III. Diese wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe I erhielt keine adjuvante Therapie. Die Gruppe II wurde mit dem Chemotherapeutikum Doxorubicin (30 mg/m² i.v. alle 21 Tage) und die Gruppe III mit dem Chemotherapeutikum Docetaxel (30 mg/m² i.v. alle 21 Tage) behandelt. Die Hündinnen wurden regelmäßig auf Rezidive und Metastasen hin untersucht. Nach Abschluss der Studie wurden die rezidiv-, metastasen- und progressionsfreien Intervalle der Hündinnen miteinander verglichen. Die Überprüfung von signifikanten Unterschieden wurden von allen Hündinnen mit einem histologischen Grad II oder III und der Hündinnen mit einem histologischen Grad II durchgeführt. Mit Hilfe einer statistischen Auswertung nach Kaplan Meier konnte bei keinem Vergleich ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Lebensqualität der behandelten Hündinnen war während der Behandlungszeit nicht wesentlich beeinträchtigt. Gastrointestinale Komplikationen, beispielsweise Durchfall und Erbrechen, wurden durch symptomatische Therapie erfolgreich behandelt. Unter der Behandlung mit Docetaxel wurde besonders während der Infusionsgabe starker Juckreiz mit teilweise Hautrötung und Unruhe festgestellt. Hyperpigmentation mit Haarausfall ist lediglich bei einem Patienten aufgetreten.

Es wurden in dieser Patientengruppe verschiedene Faktoren hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft auf das progressions-, das rezidiv- und das metastasenfreie Intervall, sowie auf die Überlebenszeit, überprüft. Als prognostisch signifikant erwies sich die Verschieblichkeit des Tumors, der histologische Grad, das histologische Ergebnis, das Alter des Patienten und der Lymphknotenstatus.

Die mittels Feinnadelaspiration gewonnen zytologischen Präparate wurden ausgewertet und mit dem histologischem Ergebnis verglichen. Bezüglich der Beurteilung der Dignität wurde mit der Zytologie eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 96% erzielt. Der positive Vorhersagewert beträgt 93,3% und der Negative 92,8%. Es lag nur ein falsch positives Ergebnis und zwei falsch negative Ergebnisse vor, welches eine Häufigkeit von 4% bzw. 14% ausmacht.

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellte adjuvante Behandlung mit Docetaxel oder Doxorubicin zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe bezüglich des PFI, RFI, MFI und der Überlebenszeit keinen signifikanten Unterschied. In Einzelfällen wiesen jedoch einige Patientinnen mit hoch invasiven malignen Mammatumoren und mit einer postoperativen adjuvanten Nachbehandlung mit Doxorubicin oder Docetaxel längere Überlebenszeiten auf, im Vergleich zu den nicht behandelten Hündinnen. Außerdem ist hervorzuheben, dass das Chemotherapeutikum „Docetaxel“ beim Hund gut verträglich war. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen werden benötigt um eine zuverlässige Wirksamkeit nachweisen zu können.

7. SUMMARY

Dorina Schoenrock

Mammary gland tumours in dogs: Investigation on post-operative course of the disease and efficacy of adjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel.

Tumours belong to the most frequent diseases of older dogs and are one of their main causes of death.
Mammary gland tumours are the most frequent neoplasm in the female dog, representing up to 52% of neoplasias. In spite of surgical removal and the use of different adjuvante therapeutic measures malignant mammary gland tumours of the dog recurs and metastasizes frequently. Consequently, the survival periods of female dogs with these tumors are very unsatisfactory.
The aim of the presented study was the investigation of the course of disease of dogs with mammary gland tumours following surgery and the examination the efficacy and the tolerability of Doxorubicin and Docetaxel as adjuvant therapeutic measure in dogs with invasive malignant mammary carcinoma.

In 152 female dogs with mammary gland tumours partial or complete mastectomy or nodulectomy in cases of small solitary tumors was performed. The tumours were examined histologically and in cases of malignancy additionally divided into histological stages (0-III) according to GILBERTSON et al. (1983). A fine needle aspiration sample for a cytological examination was taken prior to submission for histological examination. The epidemiology of all operated dogs was documented and the course of disease of all dogs that only had surgical tumour removal was documented. Different patient variables were investigated concerning their impact on clinical outcome. Histological stage was found to be a significant prognostic factor concerning the recurrence-free interval (RFI). The factors castration status, clinical stage, tumour size and number showed significant influence on the duration of the metastasis-free interval (MFI). Histological stage and tumour size possessed a significant influence on the duration of the disease-free interval (PFI). The variables

weight, age and histological stage were prognostic concerning the length of overall survival.

The dogs with a malignant mammary tumour and histological stage II or III comprised 20% of the 152 operated female dogs. These were divided into three groups. Group I was the control group and only had surgical excision of their tumours. Group II was treated with the chemotherapeutic doxorubicin (30 mg/m^2 i.v. every 21 days) and group III received adjuvant docetaxel (30 mg/m2 i.v every 21 days). All dogs were examined regularly for recurrence or metastasis. Following completion of treatment the recurrence-, metastasis-, disease-free intervals and overall survival of the dogs in the control group, the doxorubicin group and the docetaxel group were compared. By the use of a statistical interpretation according Kaplan Meier no significant difference in the comparisons could be determined.

The quality of life in the dogs treated with chemotherapy was good during the treatment period. Gastro-intestinal symptoms during the treatment such as diarrhoea and vomiting could rapidly be improved with symptomatic treatment. The treatment with docetaxel resulted in pruritus and erythema of the skin and associated restlessness during the administration of the infusion. Hyperpigmentation with loss of hair was only noticed on one patient.

In this patient subset also a number of variables were tested for their influence on outcome regarding their influence on clinical outcome.

Variables in which significant prognostic influence was found were tumour fixation, lymph node metastasis, the histological stage, histological type, as well as the age of the patient.

In 43 cases cytological examination of mammary tumors was performed, interpreted and compared with the result of the histological examination. Concerning the diagnosis whether a tumour was malignant of benign cytology showed a sensitivity of 87,5 % and a specificity of 96%. The positive predictive value amounts to 93,3% and the negative predictive value to 92,8%. There were only one false positive and two false negative diagnoses which amount to a frequency of 4% and 14%, respectively

The adjuvant treatment with docetaxel and doxorubicin presented in this investigation did not result in a significant difference of the treatment groups concerning clinical

outcome. These chemotherapeutics, however, should be tested in further studies with higher numbers of patients.

8. LITERATURVERZEICHNIS

ADAMI, H.O., S. GRAFFMAN u. N. LINDGREN (1985):
Prognostic implication of estrogen receptor content in breast cancer.
Breast Cancer Res. Treat. 5, 293-300

ALLEN, S.W., K.W. PRASSE u. E.A. MAHAFFEY (1986):
Cytologic differentation of benign from malignant canine mammary tumors.
Vet. Pathol. 23, 649-655

ALLEN, S.W. u. E.A. MAHAFFEY (1989):
Canine mammary neoplasia: prognostic indicator and response to surgical therapy.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 25, 540-546

ANDERSON, D. (1974):
Genetic study of breast cancer identification of a high risk group.
Cancer 34, 1090-1097

BALL, E.H. u. J.J. SINGER (1982):
Mitochondria are associated with microtubules and not with intermediate filaments in cultured fibroblasts
Proc. Natl. Acad. Sci USA 79, 123-126

BARASOAIN, I., C. DE INES u. F. DIAZ (1991):
Interaction of tubulin and cellular microtubules with Taxotere (RP 56976), a new semisynthetic analog of Taxol.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 32, 329

BARRONCO, S.D., E.W. GERNER, K.H. BURK u. R.M. HUMPHREY (1973):
Survival and cell kinetics effects of Adriamycin in mammalian cells.
Cancer Res. 3, 11-16

BENJAMIN, S. A., A.C. LEE u. W.J. SAUNDERS (1999):
Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles.
Vet. Pathol. 36, 423-436

BISSERY, M.D., P. VRIGNAUD u. M. BAYASS (1993):
Taxotere synergistic combination with cyclophoshamid, etoposide and 5-fluorouracil in mouse tumor models.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 34, 1782

BONNETERRE, J., A. MONNIER u. H. ROCHE (1997):
Taxotere versus 5- fluorouracil + navelbeline in patients with metastatic breast cancer as 2nd line chemotherapy: a Phase III study.
Breast Cancer Res. Treat. 50, 261

BOSTOCK, D.E. (1975):
The prognosis following the surgical excision of canine mammary neoplasms.
Europ. J. Cancer 11, 389-396

BOSTOCK, D.E. (1977):
Neoplasia of the skin and mammary gland in the dogs and cats.
In: BONAGURA J.D. (Ed.): Kirk's current veterinary therapy: VI. Small animal practice.
WB Saunders & Co, Philadelphia, 493-496

BOSTOCK, D.E. (1986):
Canine and feline mammary neoplasms.
Br. Vet. J. 142, 506-515

BOSTOCK, D.E. u. L.N. OWEN (1972):
Chemotherapy of canine and feline neoplasia.
J. Small Anim. Pract. 13, 359-367

BRAVO, L. u. A.M. LEGENDRE (1995):
Canine soft-tissue neoplasms.
In: HAHN K.A. u. R.C. RICHARDSON (Eds.): Cancer chemotherapy. A veterinary handbook.
Williams & Wilkins, Malvern, Pennsylvenia, 185-195

BREWER, W.G. u. G.H. THEILEN (1985):
Cancer chemotherapy.
In: GOURLEY I.M. u. P.B. VASSEUR (Eds.): General small animal surgery.
4 edn., Lipincott, Philadelphia, London, 961-978

BRINKLEY, B.R. (1982):
Organization of the cytoplasm.
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 46, 1029-1040

BRINKLEY, B.R. u. B.M. SPIEGELMANN (1986):
The cytoskeleton and cellular movements: microtubules.
In: DARNELL J., H. LODISH u. D. BALIMORE (Eds.): Molecular cell biology.
Scientific American Books, 771-813

BRODEY, R.S., M.H. GOLDSCHMIDT u. J.R. ROSZEL (1983):
Canine mammary gland neoplasms.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 19, 61-90

BRONSON, R.T. (1982):
Variation of age at death of dogs of different sexes and breeds.
Am. J. Vet. Res. 43, 2057-2059

BROWN, N.O. (1983):
Management of solid tumors.
In: KIRK R.W. (Ed.): Current veterinary therapy. VIII. Small animal practice
WB Saunders & Co, Philadelphia, London, 415-418

BRUNO, R. u. G.J. SANDERINK (1993):
Pharmacokinetics and metabolism of Taxotere (docetaxel).
Cancer Surv. 17, 305-315

BÜHL, A. u. P. ZÖFEL (2005):
SPSS 12 Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows.
9. Aufl., Pearson Studium, München

CHAMBER, B.A. u. C.E. MYERS (1982):
Clinical pharmacology of cancer chemotherapy.
In: DEVITA V.T. (Ed.): Cancer principles and practice of oncology,
Lippincott, Philadelphia, 179-182

CHAN, S., K. FRIEDRICHS, D. NOEL, T. PINTÈR, S. VAN BELLE, D. VOROBIOF, R. DUARTE, M. G. GIL, I. BODROGI, E. MURRAY, L. YELLE, G. VON MINCKWITZ, S. KOREC, P. SIMMONDS, F. BUZZI, R. G. MANCHA, G. RICHARDSON, E. WALPOLE, M. RONZONI, M. MURAWSKY, M. ALAKI, A. RIVA u. J. CROWN (1999):
Prospective randomized trial of Docetaxel versus Doxorubicin in patients with metastatic breast cancer.
J. Clin. Oncol. 17, 2341-2354

CHARTER, S.K. (1987):
Principles of cancer chemotherapy
In: THEILEN G.H. u. B.R. MADEWELL (Eds.): Veterinary cancer medicine.
2 edn., Lea & Febiger, Philadelphia, 167-182

CHEUNG, P.S., K.W. YAN u. T.T. ALAGARATNAM (1987):
The complementary role of fine needle aspiration cytology and true-cut needle biopsy in the management of breast masses.
Aust. N. Z. J. Surg. 57, 615-620

CHRISP, C. u. W. SPANGLER (1980):
The malignant canine mammary tumor as a model for the study of human breast cancer.
In: SHIFRINE M. u. F.D. WILSON (Eds): The Canine as a Biomedical Research Model: (Immunological, Hemalogical and Oncological aspects). Technical information center.
U.S. Department of Energy, USA, 331-351

CIATTO, S., M. ROSSELLI DEL TURCO, D. AMBROGETTI, P. BRAVETTI, S. CATARZI, D. MORRONE u. M.P. CARIAGGI (1997):
Solid nonpalpable breast lesions. Success and failure of guided fine-needle aspiration cytology in a consecutive series of 2444 cases.
Acta Radiol. 38, 815-820

CLARKE, S.J. u. L.P. RIVORY (1999):
Clinical Pharmacokinetics of Docetaxel.
Clin. Pharmacokinetic 36, 99-114

COHEN, D., J.S. REIF, R.S. BRODEY u. H. KEISER (1974):
Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital.
Cancer Res. 34, 2859-2868

COOPER, M.S., A.H. CORNELL-BELL, A. CHERNJAWSKY, J.W. DANI u. S.J. SMITH (1990):
Tubulovesicular processes emerge from trans- golgi cisternae, extend along microtubules, and interlink adjacent trans-golgi elements into a reticulum
Cell 61, 1335-1345

COSTA, M.J., T. TADROS, G. HILON u. G. BIRDSONG (1993):
Breast fine needle aspiration cytology. Utility as a screening tool for clinically palpable lesions.
Acta Cytol. 37, 461-471

COWELL, R.L. u. R.D. TYLER (1989):
Diagnostic cytology of the dog and cat.
Am. Vet. Publi. Inc. 151-166

CROW, S.E. (1986):
Clinical diagnosis and management of carcinomas.
In: GORMAN N.T. (Ed.): Oncology.
Livingstone, London, New York, 213-242

CROWN, J. (1999):
A review of the efficacy and safety of docetaxel as monotherapy in metastatic breast cancer.
Sem. Oncol. 26, 5-9

CUMMING, J. u. J.F. SMYTH (1988):
Adriamycin: the message to the clinician.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24, 579-582

DEMARCO, A., M. GAETANI u. B. SCARPINATO (1969):
Adriamycin: a new antibiotic with antitumor activity.
Cancer Chemother. Rep. 53, 33-37

DEVITA, V.T. (1989):
Principles of chemotherapy.
In: DEVITA V.T., S. Hellman u. S.A. Rosenberg (Eds.): Cancer, principles and practice of oncology.
3 edn., Lippincott, Philadelphia, 276-285

DEVITA, V.T. (1990):
Primary chemotherapy can avoid mastectomy, but there is more to it than that.
J. Natl. Cancer Inst. 82, 1522-1524

DIAZ, J.F. u. J.M. ANDREU (1991):
Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by Taxol and Taxotere: Reversibility, ligand stoichiometry, and competition.
Biochemistry 32, 992-998

DICKSON, R.B. u. G. STANGEL (2000):
Estrogen-mediated processes in normal and cancer cells.
J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 27, 135-145

DIERAS, V., P. FUMOLEAU, H. BOURGEOIS, J.L. MISSET, N. AZLI u. P. POUILLART (1996) :
Taxoids in combination chemotherapy for metastatic breast cancer.
Anti-Cancer Drugs 7, 47-52

DOBSON, J. N. u. N.T. GORMAN (1993):
Cytotoxic agents / appendix 1: Quick Reference list of cytotoxic drugs.
In: DOBSON J.N. u. N.T. GORMAN (Eds.): Cancer chemotherapy in small animal practice.
Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, 29-63

DONNAY, I., J. RAUIS, N. DEVLEESCHOUWER, P. WOUTERS-BALLMANN, G. LECLERCQ u. J. VERSTEGEN (1995) :
Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs.
Am. J. Vet. Res. 56, 1188-1194

DORN, C.R., D.-O.N. TAYLOR, R. SCHNEIDER, H.H. HIBBARD u. M.R. KLAUBER (1968):
Survey of animal neoplasms in Almeda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Almeda Country.
J. Natl. Cancer Inst. 40, 307-318

DORN, C.R. (1976):
Epidemiology of canine and feline tumors.
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 12, 307-312

EICHELBERG, H. u. R. SEINE (1996):
Zur Lebenserwartung und Todesursache bei Hunden. I. Zur Situation bei Mischlingen und verschiedenen Rassehunden.
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 109, 191-303

ELLEDGE, R.M. u. S.A.W. FUQUA (2000):
Estrogen and progesterone receptors.
In: HARRIS J.R., M.E. LIPPMAN, M. MORROW u. C.K. OSBORNE (Eds.): Diseases of the breast.
2 edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 471

ELSE, R.W. u. J.W. SIMPSON (1988):
Diagnostic value of exfoliative cytology of body fluids in dogs and cats.
Vet. Rec. 123, 70-76

EASTON, D.F., D. FORD, T. BISHOP u. A.T.B.C. LINKAGE (1995):
Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast cancer linkage consortium.
Am. J. Hum. Genet. 56, 265-271

EASTON, D.F., L. STEELE u. P. FIELDS (1997):
Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosom 13q 12-13.
Am. J. Hum. Genet. 61, 120-271

FERGUSON, R.H. (1985):
Canine mammary gland tumors.
Vet. Clin. North Am. Small Animal Pract. 15, 501-511

FIDLER, I.J. u. R.S. BRODEY (1967):
A necropsy study of canine Mailand mammary neoplasms.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 151, 710-715

FIGGITT, D.P. u. L.R. WISEMAN (2000):
Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer.
Drugs 59, 621-651

FITZGIBBONS, P.L., D.L. PAGE, D. WEAVER, A.D. THOR, D. CRAIG, G.M. CLARK, S.G. RUBY, B.W. O`MALLEY, J.F. SIMPSON, J.L. CONNOLLY, D.F. HAYES, S.B. EDGE, A. LICHTER u. S.J. SCHNITT (2000):
Prognostic factors in breast cancer.
Arch. Pathol. Lab. Med. 124, 966-978

FORTH, W., D. HENSCHLER, W. RUMMEL u. K. STARKE (1993):
Pharmakologie und Toxikologie.
6. Aufl., Wissenschaftsverlag Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich

FRAZIER, D.L. u. K.A. HAHN (1995):
Commonly uses drugs.
In: HAHN K.A. u. R.C. RICHARDSON: Cancer chemotherapy – a veterinary handbook.
Williams & Wilkins, Malvern, Pennsylvenia 92-93

FRIEDRICH, M., D. DIESING, C. VILLENA-HEINSEN, R. FELBERBAUM, H.C. KOLLBERG u. K. DIEDRICH (2004):
Taxanes in the first-line chemotherapy of metastatic breast cancer: review.
Eur. J. Gynaecol. Oncol. 25, 66-70

FUMOLEAU, P., A.D. SEIDMAN, M.E. TRUDEAU u. B. CHEVALLIER (1997):
Docetaxel: a new active agent in the therapy of metastatic breast cancer.
Expert. Opin. Investig. Drugs 6, 1853-1865

GAIL, M.H., L.A. BRINTON, D.P. BYAR, D.K. CORLE, S.B. GREEN, C. SCHAIRER u. J.J. MULIVIHILL (1989):
Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually.
J. Natl. Cancer Inst. 81, 1879-1886

GERALDES, M., F. GARTNER u. F. SCHMITT (2000):
Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours.
Vet. Rec. 146, 403-406

GILBERTSON, S.R., I.D. KURZMAN, R.E. ZACHRAU, A.I. HURVITZ u. M.M. BLACK (1983):
Canine mammary epithelial neoplasms: Biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs.
Vet. Pathol. 20, 127-142

GOLDSTEIN, R.S. u. P.W. HESS (1976):
Cryosurgery of canine and feline tumors.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 12, 340-349

GORMAN, N.T. (1991):
The mammary glands.
In: WHITE R.A. (Ed.): Manual of small animal oncology.
British small animal veterinary association, Shurdington, Cheltenham, 201-205

GOTTWALD D. (1998):
Ein Beitrag zur Häufigkeit von Mammatumoren beim Hund. Statistische Auswertung der Einsendungen einer Praxis für Tierpathologie aus den Jahren 1990 bis 1995.
Institut für Pathologie, Inaugural Dissertation, München

GREENE, G.L., N.B. SOBEL, W.J. KING u. E.V. JENSEN (1984):
Immunochemical studies of estrogen receptor.
J. Steroid Biochem. 20, 51-56

GREENLEE, R., T. MURRAY, S. BOLDEN u. P. WINGO (2000):
Cancer statistics, 2000.
CA. Cancer J. Clin. 50, 7-33

GUÈRITTE-VOEGELEIN, F., D. GUÈNARD u. F. LAVELLE (1991):
Relationship between the structures of Taxol analogues and their antimitotic activity.
J. Med. Chem. 34, 992-998

GUTBERLET, K. u. R. RUDOLPH (1996):
Angiosis carcinomatosa bei Mammatumoren der Hündin – Häufigkeit und Verbindung mit prognostisch wichtigen Faktoren.
Kleintierpraxis 4, 473-482

GYORFFY, B., V. SERRA, K. JURCHOTT, R. ABDUL-GHANI, M. GARBER, U. STEIN, I. PETERSEN, H. LAGE, M. DIETEL u. R. SCHÄFER (2005):
Prediction of doxorubicin sensitivity in breast tumors based on gene expression profiles of drug-resistant cell lines correlated with patient survival.
Oncogene 25

HAHN, K.A., R.C. RICHARDSON u. D.W. KNAPP (1992):
Canine malignant mammary neoplasias: Biological behavior, diagnosis, and treatment alternatives.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 28, 251-256

HAINSWORTH, J. D., H. A. BURRIS u. F. A. GRECO (1999):
Weekly Administration of Docetaxel (Taxotere): Summary of Clinical Data.
Sem. Oncol. 26, 19-24

HAMIILTON, J.M., R.W. ELSE u. P. FORSHAW (1977)
Oestrogen receptors in canine mammary tumours.
Vet. Rec. 101, 258-260

HARMS, V. (1998):
Biomathematische Statistik und Dokumentation.
7. Aufl., Harms Verlag, Kiel

HARRIS, J.R., M. MORROW u. L. NORTON (1996):
Malignant tumors of the breast.
In: DEVITA V.T., S. Hellman u. S.A. Rosenberg (Eds.): Cancer: Principles and practice of oncology.
5. Aufl., Lippincott & Raven, Philadelphia

HARVEY, H.J., E.G. MACEWEN u. A.A. HAYES (1977):
Neurotoxicicosis associated with use of 5-fluorouracil in five dogs and cats.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 117, 277-278

HARVEY, H.J. u. S.R. GILBERSON (1977):
Canine mammary gland tumors.
Vet. Clin. North Am. 7, 213 - 299

HAYES, A.A u. S. MOONEY (1985):
Feline mammary tumors.
Vet. Clin. North Am. 15, 513 –520

HEYS, S.D., T. SARKAR u. A.W. HUTCHEON (2005):
Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact u response and survival.
Breast Cancer Res. Treat. 90, 169-185

HELBRICH, T. H., A. STADLER u. G. WOLF (1999):
Staging des Mammakarzinoms.
Radiologe 39, 546-554

HELFAND, S.C. (1989):
Chemotherapy of solid tumors.
In: KIRK R.W. (Ed.): Current veterinary therapy. X. Small animal practice
WB Saunders & Co, Philadelphia, London, 489-493

HELLMÉN, E. u. A. LINDGREN (1989):
The accuracy of cytology in diagnosis and DNA analysis of canine mammary tumours.
J. Comp. Pathol. 101, 443-449

HELLMÉN, E., R.BERGSTRÖM, L. HOLMBERG, I.B. SPANBERG, K. HANSSON u. A. LINDGREN (1993):
Prognostic factors in canine mammary tumors: A multivariate study of 202 cases.
Vet. Pathol. 30, 20-27

HENNEQUIN, C., N. GIOCANTI u. V. FAVAUDON (1995):
S-phase specificity of cell killing by docetaxel (Taxotere) in synchronised HeLa cells.
Br. J. Cancer 71, 1194-1198

HESS, P.W. (1977):
Principles of cancer chemotherapy.
Vet. Clin. North Am. 7, 21 - 33

JAKESZ, R., B. GEBHARD, M. GNANT u. S. TAUCHER (1999):
Indikationen und Kontraindikationen für die brusterhaltende chirurgische Therapie.
Chirurg. 70, 394-399

JANSSEN, J. u. W. LAATZ (2005):
Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows.
5. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg

HORWITZ, S.B., J.FANT u. P.B. SCHIFF (1979):
Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol
Nature 277, 665-667

KHAYAT, D. u. E. ANTOINE (1997):
Docetaxel in combination chemotherapy for metastatic breast cancer.
Sem. Oncol. 24, 1319-1326

KAKLAMANI, V.G. u. W.J. GRADISHAR (2005):
Adjuvant therapy of breast cancer.
Minerva Ginecol. 57, 521-536

KARAYANNOPOULOU, M.,E. KALDRIMIDOU u. A. DESSIRIS (1989):
Some epidemiological aspects of canine mammary tumours treatment and prognosis.
Bull. Hell. Vet. Med. Soc. 40, 111 -121

KARAYANNOPOULOU, M., E. KALDRYMIDOU, T.C. CONSTANTINIDIS u. A. DESSIRIS (2001):
Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer.
J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med. 48, 85-96

KESSLER, M. (2000):
Kleintieronkologie. Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hunden und Katzen.
Parey Buchverlag, Berlin

KITCHELL, B.E., D.M. BROWN, E.E. LUCK, L.L. WOODS, E.K. ORENBERG u. D.A. BLOCH (1994):
Intralesional implant for treatment of primary oral malignant melanoma in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 204, 229-236

KLAUSNER, J.S. u. F.W. BELL (1995):
Canine soft-tissue neoplasms.
In: HAHN K.A. u. R.C. RICHARDSON (Eds.): Cancer chemotherapy. A veterinary handbook.
Williams & Wilkins, Malvern, Pennsylvenia, 185-195

KNAUER, D.J., F.W. WAGNER u. G.L. SMITH (1981):
Purification and characterization of multiplication-stimulating activity (MSA) carrier protein.
J. Supramol. Struct. Cell Biochem. 15, 177-191

KRAFT, W. (1997):
MemoVet: Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Hund und Katze
Verlag Schattauer, Stuttgart, 125

KURZMAN, I.D. u. S.R. GILBERTSON (1986):
Prognostic factors in canine mammary tumors.
Sem. Vet. Med. Surg. 1, 25-32

LACROIX, H. u. C. LIGEZA (1998):
Docetaxel (Taxotere) – an update.
Expert. Opin. Investig. Drugs 7, 273-281

LAVELLE, F., M.C. BISSERY, C. COMBEAU, J.F. RIOU, P. VRIGNAUD u. S. ANDRE (1995) :
Preclinical evaluation of Docetaxel (Taxotere).
Sem. Oncol. 22, 3-16

LAYFIELD, L.J., B.J. GLASGOW u. H. CRAMER (1989):
Fine –needle in the management of breast masses.
Pathol. Annu. 24, 23-62

LEBEAU, A. (1953):
L`age du chien et celui de l`homme essai de statistique sur la mortalite canine.
Bull. Acad. Vet. France 26, 229-232

LEE, Y.T., K.K. CHAN u. P.A. HARRIS (1982):
Tissue disposition of doxorubicin in experimental animals.
Med. Pediatr. Oncl. 10, 259-267

LOAR, A.S. (1986):
The management of canine mammary tumors.
In: KIRK R.W. (Ed.): Current veterinary therapy. IX. Small Animal Practice.
WB Saunders & Co, Philadelphia, London, 480 – 487

LOAR, A.S. (1989):
Tumors of the genital system and mammary glands.
In: ETTINGER S.J. (Ed.): Textbook of the small animal veterinary internal medicine.
3 edn., WB Saunders & Co, Philadelphia, London, 1814-1825

LÖHR,C.V., J.P. TEIFKE, E. LESSENICH u. I. KÄUFER-WEISS (1997):
Mammatumoren bei Hund und Katze – Klassifikation und diagnostische Möglichkeiten.
Proceederings 43. Jahrestagung der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft – Fachgruppe Kleintierkrankheiten, Hannover, 560-568

MACEWEN, E.G., H.J.HARVEY, A.K. PATNAIK, S. MOONEY, I. KURZMAN u. W.D. HARDY JR. (1985):
Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer.
J. Biol. Response Mod. 4, 418-426

MACEWAN, E.G. (1995):
Immunotherapy of cancer
In: ETTINGER S.J. u. E.C. FELDMAN (Eds.): Textbook of veterinary internal medicine.
5 edn., WB Saunders & Co, London, 484 – 493

MACEWEN, E.G. u. S.J. WITHROW (1996):
Tumors of the mammary gland.
In: WITHROW S.J. u. E.G. MACEWEN (Eds.): Small animal clinical oncology.
2 edn., WB Saunders & Co, London, 356-372

MACEWEN, E.G. u. S. WITHROW (2001):
Tumors of the mammary gland.
In: MACEWEN E.G. u. S.J. WITHROW (Eds.): Small animal clinical oncology.
3 edn., WB Saunders & Co, London, 356-372

MADEWELL, B.R. u. G.H. THEILEN (1987):
Tumors of the mammary gland.
In: THEILEN G.H u. B.R. MADEWELL (Eds.): Veterinary cancer medicine.
2 edn., Lea & Febiger, Philadelphia, 327-344

MACY, D.W. (1986):
Chemotherapeutic agents available for cancer treatment.
In: KIRK R.W. (Ed.): Current veterinary therapy. IX. Small Animal Practice.
WB Saunders & Co, Philadelphia, London, 467-470

MAULDIN, G.N. u. K. A. MALEO (1995):
Radiation therapy: Principles and clinical applications.
In: ETTINGER S.J. u. E.C. FELDMAN (Eds.): Small animal internal veterinary medicine.
4 edn., WB Saunders & Co, Philadelphia, London, 493-506

MAULDIN, G.E. u. G.N. MAULDIN (1995):
Canine soft-tissue neoplasms.
In: HAHN K.A. u. R.C.RICHARDSON (Eds.): Cancer chemotherapy. A veterinary handbook.
Williams & Wilkins, Malvern, Pennsylvania, 185-195

MASINI, E., J. PLANCHENAULT, F. PEZZIARDI, P. GAUTIER u. J.P. GAGNOL (1985):
Histamine-releasing properties of Polysorbat 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog.
Agents Actions 16, 470-477

MATSUYAMA, S., M. NAKAMURA, K. YONEZAWA, T. SHIMADA, F. OHASHI, Y. TAKAMORI u. K. KUBO (2001):
Expression patterns of the erbB subfamily mRNA in canine benign and malignant mammary tumors.
J. Vet. Med. Sci. 63, 949-954

MIKI, Y., J. WENSEN, D. SHATTUCK-EIDENS, P.A. FUTREAL, K. HARSHMAN, S. TAVTIGIAN, Q. LIU, C. COCHRAN, L.M. BENNETT, W. DING u. E. AL (1994):
A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1.
Science 266, 66-71

MISCHKE, R. (2005):
Zytologisches Praktikum für die Veterinärmedizin
Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover

MISDORP, W. u. A. HART (1979):
Canine mammary cancer.
J. Small Anim. Pract. 20, 385-404

MISDORP, W., R. W. ELSE, E. HELLMÉN u. T.P. LIPSCOMB (1999):
Histologic classification of mammary tumors of the dog and cat.
Vol. VII Second Series.
Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World health Organization Collaborating center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, Washington, D C

MITCHELL, L. (1994):
Mammary tumors in dogs: Survey of clinical and pathological characteristics.
Can. Vet. J. 15, 131-138

MOE L. (2001):
Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds.
J. Reprod. Fertil. Suppl. 57, 439-443

MONSON, K.R., J.O. MALBICA u. K. HUBBEN (1977):
Determination of estrogen receptors in canine mammary tumors.
Am. J. Vet. Rec. 38, 1937-1939

MORRIS, J.S., J.M. DOBSON u. D.E. BOSTOCK (1993):
Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia.
Vet. Rec. 133, 539-542

NABHOLTZ, J.-M., H. J. SENN, W.R. BEZWODA, D. MELNYCHUK, L. DESCHENES, J. DOUMA, T.A. VANDENBERG, B. RAPOPORT, R. ROSSO, V. TRILLET-LENOIR, J. DRBAL, A. MOLINO, J.W. NORTIER, D.J. RICHEL, T. NAGYKALNAI, P. SIEDLECKI, N. WILKING, J.Y. GENOT, P.S. HUPPERETS, F. PANNUTI, D. SKARLOS, E.M. TOMIAK, M. MURAWSKY, M. ALAKL, R. RIVA u. M. AAPRO (1999):
Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin C plus vinblastin in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy.
J. Clin. Oncol. 17, 1413-1424

NIETO, A., L. PENNE, M.D. PEREZ-ALENZA, M.A. SANCHEZ, J.M. FLORES u. M. CASTANO (2000):
Immunehistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumor: clinical and pathologic associations and prognostic significance.
Vet. Pathol 37, 239-247

NIETO, A., D. PEREZ ALENZA, N. DEL CASTILLO, E. TABANERA, M. CASTANO u. L. PENA (2003):
BRCA1 expression in canine mammary dysplasias and tumours: relationship with prognostic variables.
J. Comp. Pathol. 128, 260-268

NOLTE, I. u. M. NOLTE (2000):
Praxis der Onkologie bei Hund und Katze.
Enke Verlag, Stuttgart

O`BRIAN, M.E.R. (1998):
Docetaxel in the community setting: An analysis of 377 breast cancer patients treated with docetaxel (Taxotere$^{(R)}$) in UK
Annals Oncol. 10, 205-210

OGILVIE, G.K. (1996):
Chemotherapy.
In: WITHROW S.J. u. E.G. MACEWEN (Eds.): Small animal clinical oncology.
2 edn., WB Saunders & Co., Philadelphia, London, 70-84

OGILVIE, G.K. u. A.S. MOORE (1996):
Managing the veterinary cancer patient: a practice manual.
2 edn. VLS Books USA

OGILVIE, G.K., H.A. REYNOLDS, R.C. RICHARDSON, S.J. WITHROW, A.M. NORRIS, R.A. HENDERSON, J.S. KLAUSEN, J.D. FOWLER u. D. MCCAW (1989):
Phase-II evaluation of Doxorubicin for treatment of various neoplasms.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 195, 1580-1583

O´MALLEY, B.W., S.Y. TSAI, M. BAGCHI, O.M. WEIGEL, W.T. SCHRADER u. M.J. TSAI (1991):
Molecular mechanism of action of a steroid hormone receptor.
Recent Prog. Horm. Res. 47, 1-26

ORELL, S.R. u. J. MILIAUSKAS (2005)
Fine needle biopsy cytology of breast lesions: a review of interpretative difficulties.
Adv. Anat. Pathol. 12, 233-245

OWEN, L.N. (1979):
A comparative study of canine and human breast cancer.
Invest. Cell Pathol. 2, 257-275

OWEN, L.N. (1980):
TNM classification of tumors in domestic animals.
In: OWEN L.N. (Ed.) WHO-Bulletin,
1 edn., WHO, Geneva, 20-80

OWEN, L.N. (1986):
Cancer chemotherapy.
Vet. Rec. 118, 364-366

PAGE, R.L. (1995):
Canine soft-tissue neoplasms.
In: HAHN K.A. u. R.C. RICHARDSON (Eds.): Cancer chemotherapy. A veterinary handbook.
Williams & Wilkins, Malvern, Pennsylvenia, 185-195

PARIDAENS, R. (1998):
Efficacy of praclitaxel or Doxorubicin used as single agents in advanced breast cancer: a literature survey.
Sem. Oncol. 25, 3-6

PARK, I.A. u. E.K. HAM (1997):
Fine needle aspiration cytology of palpable breast lesions. Histologic subtype in false negative cases.
Acta Cytol. 41, 1131-1138

PARODI, A.L., W. MISDORP u. J.P. MIALOT (1983):
Intratumoral BCG and Corynebacterium parvum therapy of canine mammary tumors before radical mastectomy.
Cancer Immunol. Immunother. 15, 172-177

PENA, L., D. PEREZ ALENZ, A. RODRIGUEZ-BERTOS u. A. NIETO (2003):
Canine inflammatory mammary carcinoma: histopathology, immunhistochemistry and clinical implications of 21 cases.
Breast Cancer Res. Treat. 78, 141-148

PEREZ ALENZA M.D., L. PENA, N. DEL CATILLO u. A. I. NIETO (2000):
Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours.
J. Small Anim. Pract. 41, 287-291

PIERREPOINT, C. G. (1985):
Possible benefits to veterinary medicine of considering the dog as a model for human cancer.
J. Small Anim. Pract. 26, 43-47

PHILIBERT J.C., P.W. NYDER, L.T. GLICKMAN u. D. W.KNAPP (2003):
Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary carcinoma.
J. Vet. Intern. Med. 17, 102-106

PRISTER, W.A. (1979):
Occurrence of mammary neoplasia in bitches in relation to breed, age, tumour type and geographical region from which reported.
J. Small Anim. Pract. 20, 1-11

PRISTER, W.A. u. F.W. MCKAY (1980):
The occurrence of tumors in domestic animals.
Natl. Cancer Inst. Monogram 54, 46

RASENICK, M.M., N. WANG u. K. YAN (1990):
Specific associations between tubulin and G proteins: participation of cytoskeletal elements in cellular signal transduction.
Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res. 24, 381-386

REBBECK, T.R., A.M. LEVIN, A. EISEN, C. SNYDER, P. WATSON, L. CANNON-ALBRIGHT, C. ISAACS, O. OLOPADE, J.E. GARBER, A.K. GODWIN, M.B. DALY, S.A. NAROD, S.L. NEUHAUSEN, H.T. LYNCH u. B.L. WEBER (1999):
Breast cancer risk after prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers.
J. Natl. Cancer Inst. 91, 1475-1479

REIMANN N., S. BARNITZKE, I. NOLTE u. J. BULLERDIEK (1999a):
Working with canine chromosomes: current recommendations for karyotype description.
J. Hered. 90, 31-34

REIMANN N., I. NOLTE, S. BARNITZKE u. J. BULLERDIEK (1999b):
Re: Sit, DNA, sit: cancer genetics going to the dogs.
J. Nat. Cancer Inst. 6, 1688-1689

REMMELE, W. u. H.E. STEGNER (1987):
Vorschlag zur einheitlichen Definierung eines immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptornachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe.
Pathologe 8, 138-140

RINGEL, I. u. S.B. HORWITZ (1991).
Studies with RP 56976 (Taxotere): a semi-synthetic analog of Taxol.
J. Natl. Cancer Inst. 83, 288-291

RHONE POULENC RORER (1994):
Data on file.
International Registration Department, Antony, France

ROSEN, E.M., S. FAN u. C. ISAACS (2005):
BRCA 1 in hormonal carcinogenesis: basic and clinical research.
Endocr. Relat. Cancer 12, 533-548

ROSENTHAL, R.C. (1982):
Hormones in cancer therapy.
Vet. Clin. North Am. 12, 67- 77

ROSENTHAL, R.C. (1995):
Chemotherapy.
In: ETTINGER S.J. u. E.C. FELDMAN (Eds.): Textbook of veterinary internal medicine.
5 edn., WB Saunders & Co, Philadelphia, 473-483

ROSNER, B. u. G. COLDITZ (1996):
Log-incidence model of breast cancer incidence.
J. Natl. Cancer Inst. 88, 359-368

ROWINSKY, E.K. u. R.C. DONEHOWER (1991):
The clinical pharmacology and use of antimicrotubule agents in cancer chemotherapeutics.
Pharmacol. Ther. 52, 35-84

RUTTEMAN, G.R., W. MISDORP, M.A. BLANKENSTEIN u. W.E. VAN DEN BROM (1988):
Oestrogen and progestin receptors in mammary tissue of the female dog: Different receptor profile in non-malignant and malignant states.
Br. J. Cancer 58, 594-599

RUTTEMAN, G.R., W. MISDORP u. M.A. BLANKENSTEIN (1996):
Antioestrogen therapy of canine mammary gland cancer: A personal view.
ESVIM Newsletter 6, 6-7

RUTTEMAN, G.R. (2000):
Mammatumoren des Hundes.
In: KESSLER M. (Ed): Kleintieronkologie. Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze.
1 edn. Parey, Berlin, 261-272

RUTTEN, V.P., W. MISDORP, A. GAUTHIER, M. ESTRADA, J.P. MIALOT, A.L. PARODI, G.R. RUTTEMANN u. K. WEYER (1990):
Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: a survey including own studies and pertinent literature.
Vet. Immunol. Immunopathol. 26, 211-225

SARAVANJA, S., R.A. KUBIK-HUCH, P. KOMMINOTH, S. JOSINGMEIER, M. HOHL u. R.C. OTTO (2005):
Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the breast.
Schweizer Rundsch. Med. Prax. 94, 673-679

SARTIN, E.A., S. BARNES, R.P. KWAPIEN u. L.G. WOLFE (1992):
Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs
Am. J. Vet. Res. 53, 2196-2200

SCHMITT, I., I. ALLGÖWER, J. WALTER, J. BEUTHAN, L. BRUNNENBERG u. G. MÜLLER (1996):
Laser-Indizierte Thermotherapie (LITT) an Mammatumoren von Hunden – in vitro und in vivo Untersuchungen.
Kleintierpraxis 41, 871-880

SCHNEIDER R. (1970):
Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer.
Cancer 26, 419-426

SCHNEIDER, R., C.R. DORN u. D.O.N. TAYLOR (1969):
Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival.
J. Nat. Canc. Inst. 43, 1249-1261

SCHOLEY, J.M. (1990):
Cell motility: multiple microtubule motors.
Nature 343, 118-120

SIMON, D., P. GORONCZY, I. STEPHAN, A. MEYER-LINDENBERG, M. AUFDERHEIDE u. I. NOLTE (1996):
Mammatumoren beim Hund: Untersuchung zu Vorkommen und Verlauf der Erkrankung.
Prakt. Tierarzt 77, 771-782

SIMON, D., J.W. KNEBEL, W. BAUMGARTNER, M. AUFDERHEIDE, A. MEYER-LINDENBERG u. I. NOLTE (2001):
In vitro efficacy of chemotherapeutics as determined by 50% inhibitory concentrations in cell cultures of mammary gland tumors obtained from dogs.
Am. J. Vet. Res. 62, 1825-1830

SJOSTROM, J., H. MOURIDSEN u. A. PLUZANSKA (1998):
Taxotere versus methotrexate - 5-fluorouracil in patients with metastatic breast cancer as 2nd line chemotherapy: a Phase III study.
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 17, 111a

SOBCZAK-FILIPIAK, M. u. E. MALICKA (2002):
Estrogen receptors in canine mammary gland tumours.
Pol. J. Vet. Sci. 5, 1-5

SORENMO, K. (2003):
Canine mammary gland tumors.
Vet. Clin. Small Anim. 33, 573-596

SULLIVAN, K.F. (1988):
Structure and utilization of tubulin isotypes.
Annu. Rev. Cell. Biol. 4, 687-716

SUSANECK, S.J. (1983):
Doxorubicin therapy in the dog.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 182, 70-72

SUSANECK, S.J., T.A. ALLEN, J. HOOPES, S.J. WITHROW u. D.W. MACY (1983):
Inflammatory carcinoma in the dog.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 19, 971-976

STOCKHAUS, C., H.A. SCHOON, V. GREVEL, G. OECHTERING u. E. TESKE (2003):
Diagnostische Aussagekraft der Zytologie für den Nachweis von Weichteilsarkomen bei Hund und Katze.
Tierärztl. Prax. 31, 148-153

STRANGBERG J. D. u. D. G. GOODMANN (1974):
Animal model of human disease: canine mammary neoplasia.
Am. J. Pathol. 75, 225-228

TESKE, E. u. G.R. RUTTEMAN (1993):
Liposome-enhanced tumour therapy in canine mammary gland tumours.
Tjidschr. Diergeneeskunde 118, Suppl. I: 32S-33S

TESKE, E., G.R. RUTTEMAN u. T v.d. INGH (1996):
Liposome encapsulated muramyl tripeptide in canine malignant mammary tumors.
Proc. Am. College Vet. Int. Med. Forum, 763

THOMPSON, J.P. (1998):
Antineoplastic agents in cancer therapy.
In: KIRK R.W. (Ed.): Current veterinary therapy. X. Small Animal Practice
WB Saunders & Co, Philadelphia, London, 472-475

TSCHUBEL, K. u. B. HELPAP (1975):
Compitive studies of simultaneous intraoperative frozen sections and imprint cytology of the mamma.
Cancer Res. Clin. Oncol. 84, 271-279

VAN OOSTEROOM, A.T. u. D. SCHRIIVERS (1995):
Docetaxel (Taxotere(R)), a review of preclinical and clinical experience. Part II: clinical experience.
Anti-Cancer Drugs 6, 356-368

VETERNARY COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (2004):
Veterinary co-operative oncology group – common terminology criteria for adverse event (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dog and cats v1.0.
Vet. Comp. Oncology 2, 194-213

VON BOMHARD, D. (1994):
Tumorzytologie – ein Verfahren für die Praxis?
Proc. 25. Jahrestagung d. Schweizerischen Vereinigung f. Kleintiermedizin, Interlaken, 45-53

VON BOMHARD, D. (2001):
Epidemiologie.
In: NOLTE I. u. M. NOLTE (Eds.) Praxis der Onkologie bei Hund und Katze.
Enke Verlag, Stuttgart, 104-108

WAIBEL, P.J., W.F. JUNGI u. H.J. SENN (1983):
Chemotherapy of metastasizing breast cancer. Adriamycin mono and combination therapy after LMFP pretreatment.
Dtsch. Med. Wochenschr. 108, 1827-1832

WEISS, C. (2005):
Basiswissen medizinische Statistik.
3. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg

WHO (1974):
Histological typing of breast tumours.
International classification of tumours,
2 edn. World Health Organization, Geneva, Switzerland

WINCHESTER, D.P., R.T. OSTEEN u. H.R. MENCK (1996):
The national cancer data base reported on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age.
Cancer 78, 1838-1843

WINZER, K.J. (2005):
Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms
Chirurg. 76, 803-816

WITHROW, S.J. (1996):
Why worry about cancer in pet animals?
In: WITHROW S. J. u. E. G. MacEwen (Eds.): Small animal clinical oncology.
2 edn., WB Saunders & Co, London, 1-3

WITHROW, S.J. u. E.G. MACEWEN (1996):
Mammary Neoplasia – Treatment
In: MORGAN R.V. (Ed.): Handbook of small animal Practice.
3 edn., WB Saunders & Co, London, 618 - 625

WOOSTER R., S.L. NEUHAUSEN, J. MANGION, Y. QUIRK, D. FORD, N. COLLINS, K. NGUYEN, S. SEAL, T. TRAN, D. AVERILL u. E. AL (1994):
Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q 12-13.
Science 265, 2088-2090

YAMAGAMI T., T. KOBAYASHI, K. TAKAHASHI u. SUGIYAMA (1996):
Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification.
J. Vet. Med. Sci. 58, 1079-1083

YARBO, J.W., D.L. PAGE, L.P. FIELDING, E.E. PARTRIDGE u. G.P. MURPHY (1999):
American joint committee on cancer prognostic factor consensus conference.
Cancer 86, 2436-2446

YUZBASIYAN-GURKAN V., Y. CAO, P. VENTA u. B. YAMINI (1999):
Loss of heterogenzygosity at the BRCA1 locus in canine mammary carcinoma.
Proc. Vet. Cancer Soc. 19, 7-9

ZIESCHE, R. u. H. MATTHYS (1990):
Diagnostik von Pleuraergüssen.
Internist 31, 272-276

9. ANHANG

Tabelle 49: Übersicht über die epidemiologischen Untersuchungsergebnisse, wie Geburtsdatum, Alter, Rassen, Gewicht, Hormonstatus und Kastrationszeitpunkt aller Hündinnen (n=152) zum Zeitpunkt der Operation

Kliniknummer	Geburtsdatum	Alter bei OP	Rasse	Gewicht (kg)	Kastriert	Kastration im Alter von
23036	01.07.1985	13	Beagle	14	k	11
42000	01.04.1987	11	Mix	20	w	
53284	30.06.1987	11	Afghane	28	w	
31747	01.01.1990	8	Cocker Spaniel	15	w	
53894	30.03.1990	8	Schnauzer	21	k	\
73040	01.01.1986	12	Mix	31	k	10
3226	01.01.1987	11	Mix	23	w	
59906	01.06.1989	7	Rottweiler	41	k	\
56881	01.01.1986	12	Dackel	10	w	
73856	01.01.1989	9	DSH	39	w	
64277	01.06.1987	11	Mix	20	k	\
46599	01.01.1988	10	Pudel	9	w	
73897	26.03.1984	14	Terrier	4	w	
52947	23.08.1988	10	Golden Retriever	33	w	
48718	01.01.1990	9	Terrier	3	w	
74043	01.08.1991	7	Dackel	5	w	
74637	01.06.1988	10	Mix	34	w	
74053	01.01.1991	7	Leonberger	65	w	
75398	01.04.1988	10	Dt. Langhaar	29	w	
75381	01.04.1988	10	Schnauzer	11	w	
75061	01.11.1988	10	Pudel	4,4	w	
75305	25.06.1991	7	Cocker Spaniel	10	k	\
74713	20.02.1991	7	Golden Retriever	14	w	
71588	02.10.1990	8	Boxer	29	w	
75800	01.05.1990	8	Mix	15	w	
75794	01.09.1987	11	Pudel	6	w	

75064	01.08.1985	13	Dackel	6,5	w	
60219	01.01.1986	12	Mix	9,5	w	
31277	01.01.1988	10	Dackel	10	w	
20947	01.09.1986	12	Dackel	6,5	w	
16707	01.01.1987	12	Schweißhund	24	w	
40054	01.11.1988	10	Mix	20	w	
76544	01.02.1994	5	Mix	28	w	
76554	06.08.1988	10	Terrier	14	w	
76456	01.01.1990	9	Mix	34	w	
76253	01.01.1988	11	Dackel	8	w	
60109	01.01.1984	14	Dackel	8	w	
76257	01.07.1990	8	Dackel	7	w	
51375	01.01.1986	13	Mix	8	k	\
76733	31.03.1992	7	Terrier	20	w	
41516	01.01.1986	13	Mix	32	w	
77156	22.10.1988	10	Münsterländer	26	w	
67701	01.08.1986	12	Mix	25	w	
48652	13.06.1991	7	Dackel	7	w	
77205	01.03.1993	6	Mix	13	w	
77878	01.01.1986	13	Mix	28	w	
77931	01.01.1986	12	Mix	8,5	w	
77982	01.12.1990	8	Terrier	7	w	
26192	01.09.1987	11	Cocker Spaniel	21	w	
781667	01.01.1990	12	DSH	43	w	
78308	01.01.1988	11	Terrier	27	w	
47848	17.06.1986	12	Schnauzer	30,5	k	3
5772	01.12.1987	11	Bobtail	31	w	
78578	01.05.1994	5	Mix	10	w	
18032	26.06.1988	11	Boxer	31	w	
78552	22.02.1984	14	Mix	38	k	\
58752	01.01.1992	7	Boxer	28	w	
79085	05.03.1990	9	Mix	13	w	
77483	01.03.1994	5	Pudel	5	w	
68098	11.11.1993	5	Golden Retriever	29	w	

32933	03.04.1992	7	Terrier	8	w	
23490	14.03.1987	12	Münsterländer	20	w	
51763	04.08.1987	11	Dackel	8	w	
73401	01.02.1988	11	Terrier	26	w	
79574	01.01.1989	10	Dackel	5	w	
79045	01.01.1994	5	Malteser	3	w	
70413	01.05.1987	12	Dackel	8	w	
5433	01.01.1989	10	Irish Setter	24	w	
62284	01.04.1988	11	Cocker Spaniel	21	w	
78954	01.10.1990	8	Terrier	9	w	
53887	28.06.1993	6	Cocker Spaniel	14	w	
67247	07.07.1990	9	Bobtail	40	w	
80153	01.01.1989	10	Dt. Drahthaar	24	w	
57273	03.11.1986	12	Dackel	14	w	
80288	01.01.1990	9	Mix	37	w	
34218	20.11.1992	6	Dackel	8	w	
80485	08.01.1990	9	Golden Retriever	26	w	
65801	01.01.1987	12	Mix	21	w	
80745	01.01.1986	13	Pyrenäenhund	14	w	
80727	21.01.1988	11	Labrador	32	w	
50790	01.04.1988	11	Cocker Spaniel	13	w	
21166	01.01.1990	9	Terrier	2	w	
46498	01.04.1988	11	Mix	35	w	
81648	01.01.1992	7	Dackel	11	w	
81110	19.03.1988	11	Rottweiler	50	k	\
80778	21.06.1992	7	Terrier	15	w	
68743	02.04.1990	9	Cocker Spaniel	15	w	
81656	17.08.1993	6	Bobtail	38	w	
81894	01.03.1993	6	Dackel	12	w	
11984	01.05.1989	10	Mix	20	w	
81594	01.04.1985	14	Mix	4	w	
80606	29.09.1992	7	Hovaward	33	w	
82372	06.01.1991	9	Bobtail	42	w	
24902	01.05.1990	9	Mix	10	w	

82348	01.09.1992	7	Dackel	8	w	
82803	01.01.1988	12	DSH	38	w	
61019	01.11.1989	10	Mix	24	w	
82693	01.01.1993	7	DSH	29	w	
82565	13.03.1986	13	Puli	2	w	
56274	12.05.1989	10	Münsterländer	23	w	
83137	01.01.1990	10	Dackel	9	w	
64593	22.12.1990	9	Boxer	23	w	
83278	01.01.1990	10	Mix	43	w	
81718	30.07.1988	11	Cocker Spaniel	12	w	
13910	01.07.1985	14	Irish Setter	23	w	
57088	29.07.1992	7	Mix	4	w	
83417	01.01.1991	8	DSH	37	w	
39869	01.01.1985	15	Mix	15	w	
83676	01.01.1989	11	Pudel	6	w	
38969	01.01.1987	12	Cocker Spaniel	12,5	k	3
83700	01.01.1992	8	DSH	35	w	
83162	06.05.1993	6	Terrier	6	w	
84057	01.01.1990	9	Afghane	45	w	
73573	29.09.1990	9	Mix	8	w	
10173	01.01.1990	10	Mix	19	w	
70382	06.06.1990	9	Terrier	5	w	
73935	01.12.1990	9	Mix	21	w	
84730	01.01.1988	12	dt. Drahthaar	27	w	
84812	13.06.1985	14	Mix	8	w	
84727	01.01.1992	8	Mix	10	w	
21245	12.06.1987	12	Mix	17	w	
84689	01.05.1989	10	Mix	8	k	\
70522	01.09.1990	9	Terrier	38	w	
85218	01.01.1990	10	Mix	17	k	\
85462	17.02.1992	8	DSH	31	w	
85836	28.08.1991	8	Schäferhund	38	w	
66761	01.12.1992	7	Boxer	25	w	
47588	24.12.1989	10	Rottweiler	42	w	
85702	06.01.1990	10	Terrier	3	w	

86045	01.01.1987	13	Mix	7	w	
86360	01.01.1988	12	Dackel	8	w	
86580	01.01.1992	8	Golden Retriever	32	k	\
37394	01.01.1987	13	Irish Setter	25	w	
87008	01.03.1991	9	Bobtail	38	w	
86986	01.01.1991	9	Groenedael	40	w	
87178	08.01.1988	12	Mix	26,5	k	\
53459	01.01.1986	14	Mix	22	w	
5433	01.03.1988	11	Irish Setter	26	w	
83942	18.06.1984	15	Dackel	6	w	
5349	02.04.1993	6	Dobermann	29	w	
56697	26.03.1988	12	Terrier	31	w	
87155	01.01.1993	7	Mix	25	w	
Kästner	01.01.1990	8	Labrador	28	w	
66741	01.01.1989	10	Dackel	8	w	
33290	01.01.1987	13	Mix	8,5	k	\
64075	01.04.1987	13	Mix	9	w	
52249	01.01.1987	13	Mix	21	w	
88210	01.01.1992	8	Mix	36	w	
81805	01.01.1991	8	Mix	42	w	
31331	01.01.1990	9	Mix	15	w	
80171	28.01.1996	3	Golden Retriever	34	w	
Siebert	01.01.1993	5	DSH	30	w	

w= weiblich unkastriert; k= weiblich kastriert; \ = nicht bekannt

Tabelle 50: Übersicht über die Untersuchungsergebnisse, wie Operationsdatum, Operationsweise und Anzahl, Lokalisation, Konsistenz und Ulzerationen der Tumoren aller Hündinnen (n=152) zum Zeitpunkt der Operation

Klinik-nummer	OP	Art der OP*	Anzahl der Tumoren	Tumorlokalisation (Mammakomplex)	Konsistenz	Ulzeration
23036	09.06.1998	2	1	5	weich/knotig	Nein
42000	09.06.1998	1	8	2, 3, 4,5	weich/glatt	Nein
53284	07.04.1998	1	4	1, 2, 5	derb/knotig	Ja
31747	08.04.1998	1	3	5	derb/glatt	Nein
53894	22.04.1998	3	2	5	derb/glatt	Nein
73040	29.04.1998	2	2	4, 5	derb/knotig	Ja
3226	12.05.1998	2	1	5	derb/glatt	Nein
59906	26.05.1998	1	9	4, 5	derb/knotig	Nein
56881	29.05.1998	2	3	2	derb/glatt	Nein
73856	02.06.1998	1	6	1, 2, 3, 4, 5	derb/knotig	Nein
64277	11.06.1998	2	2	5	derb/knotig	Ja
46599	17.06.1998	1	4	1, 5	derb/knotig	Nein
73897	23.06.1998	2	4	2, 3, 5	weich/glatt	Nein
52947	25.06.1998	2	2	4, 5	derb/knotig	Nein
48718	14.07.1998	2	3	3, 4	derb/knotig	Nein
74043	15.07.1998	2	2	4, 5	derb/glatt	Nein
74637	23.07.1998	1	1	5	derb/knotig	Nein
74053	27.07.1998	2	2	5	weich/glatt	Nein
75398	03.08.1998	2	1	4	derb/knotig	Nein
75381	03.08.1998	2	1	5	derb/knotig	Nein
75061	11.08.1998	2	3	3, 4, 5	weich/glatt	Nein
75305	13.08.1998	1	13	2, 3, 4, 5	derb/knotig	Nein
74713	13.08.1998	3	3	4,5	derb/glatt	Nein
71588	19.08.1998	3	5	4, 5	derb/glatt	Nein
75800	20.08.1998	1	3	5	derb/knotig	Nein
75794	24.08.1998	3	1	4	derb/knotig	Nein
75064	01.09.1998	2	4	2, 3, 4, 5	derb/knotig	Nein
60219	01.09.1998	1	3	4, 5	derb/knotig	Nein

31277	04.09.1998	1	5	1, 2, 3, 4, 5	derb/knotig	Nein
20947	04.09.1998	2	5	1, 2	derb/knotig	Ja
16707	10.09.1998	2	4	5, 6	derb/knotig	Nein
40054	17.09.1998	1	4	4, 5	derb/knotig	Nein
76544	22.09.1998	1	4	2, 5	derb/glatt	Nein
76554	01.10.1998	1	1	2	derb/glatt	Nein
76456	01.10.1998	1	7	2, 3, 4, 5	derb/knotig	Nein
76253	07.10.1998	3	2	2, 3	derb/glatt	Nein
60109	13.10.1998	2	3	3, 5	derb/knotig	Nein
76257	13.10.1998	1	6	2, 4, 5	derb/knotig	Nein
51375	13.10.1998	2	1	2	derb/glatt	Ja
76733	14.10.1998	1	4	1, 3, 5	derb/glatt	Nein
41516	19.10.1998	3	3	3,4	derb/knotig	Nein
77156	19.10.1998	2	2	4, 5	derb/knotig	Nein
67701	29.10.1998	1	3	3, 4, 5	derb/knotig	Nein
48652	03.11.1998	2	2	2	derb/glatt	Nein
77205	12.11.1998	2	1	5	weich/glatt	Nein
77878	20.11.1998	3	1	5	derb/knotig	Nein
77931	25.11.1998	1	5	1, 2, 3, 4, 5	derb/knotig	Nein
77982	01.12.1998	1	1	3	derb/glatt	Nein
26192	01.12.1998	1	5	1, 2	derb/knotig	Nein
781667	03.12.1998	2	3	3, 4, 5	derb/knotig	Nein
78308	21.12.1998	3	1	2	derb/glatt	Nein
47848	17.12.1998	1	5	3, 4, 5	derb/knotig	Ja
5772	10.12.1998	1	8	1, 4, 5	derb/knotig	Nein
78578	23.12.1998	3	1	5	weich/glatt	Nein
18032	05.01.1999	2	1	4	derb/glatt	Nein
78552	08.01.1999	1	3	2, 5	derb/knotig	Nein
58752	14.01.1999	1	1	4	weich/glatt	Nein
79085	20.01.1999	2	2	4, 5	derb/knotig	Nein
77483	20.01.1999	3	5	4	weich/glatt	Nein
68098	20.01.1999	3	1	3	derb/glatt	Nein
32933	21.01.1999	1	1	4	derb/glatt	Nein
23490	26.01.1999	1	4	1, 2, 4, 5	derb/knotig	Nein
51763	28.01.1999	1	3	4, 5	derb/glatt	Nein

73401	02.02.1999	3	2	4, 5	derb/glatt	Nein
79574	12.02.1999	1	2	5	derb/glatt	Nein
79045	18.02.1999	1	2	1, 5	derb/glatt	Nein
70413	19.02.1999	3	4	4, 5	derb/glatt	Nein
5433	01.03.1999	3	1	2	derb/knotig	Nein
62284	04.03.1999	1	1	3	weich/knotig	Nein
78954	05.03.1999	3	3	2, 3	weich/knotig	Nein
53887	11.03.1999	2	1	4	derb/knotig	Nein
67247	10.03.1999	1	10	1, 2, 3, 4, 5	derb/knotig	Nein
80153	11.03.1999	3	1	5	derb/knotig	Nein
57273	19.03.1999	1	3	2, 3, 4	derb/knotig	Nein
80288	18.03.1999	3	1	2	derb/glatt	Nein
34218	14.04.1999	1	3	2,3,5	derb/glatt	Nein
80485	07.04.1999	3	2	4, 5	derb/glatt	Nein
65801	07.04.1999	1	6	1, 2, 3, 5	derb/knotig	Ja
80745	07.04.1999	1	1	5	derb/glatt	Ja
80727	07.04.1999	2	2	3, 4	derb/glatt	Nein
50790	15.04.1999	2	1	5	derb/knotig	Nein
21166	16.04.1999	1	3	1, 4, 5	derb/glatt	Nein
46498	20.04.1999	1	1	5	derb/knotig	Nein
81648	13.04.1999	2	2	2, 5	derb/knotig	Nein
81110	24.04.1999	3	1	4	weich/glatt	Nein
80778	08.04.1999	1	2	4, 5	derb/glatt	Nein
68743	21.04.1999	2	2	4, 5	derb/knotig	Nein
81656	13.04.1999	1	3	3, 4, 5	derb/knotig	Nein
81894	24.04.1999	2	1	5	derb/knotig	Nein
11984	25.06.1999	3	1	3	derb/glatt	Nein
81594	24.06.1999	1	4	1, 2, 4, 5	derb/knotig	Nein
80606	24.06.1999	2	1	5	derb/knotig	Nein
82372	08.07.1999	1	1	5	derb/knotig	Nein
24902	05.07.1999	1	2	5	derb/knotig	Nein
82348	06.07.1999	2	1	3, 4	derb/glatt	Nein
82803	07.07.1999	2	3	3, 4, 5	derb/knotig	Nein
61019	13.07.1999	1	1	3	derb/knotig	Nein
82693	13.07.1999	2	5	4	derb/knotig	Nein

82565	15.07.1999	1	2	1, 3	derb/knotig	Nein
56274	20.07.1999	3	1	4	weich/glatt	Nein
83137	20.07.1999	1	2	1, 3	derb/glatt	Nein
64593	26.07.1999	2	5	4, 5	derb/knotig	Nein
83278	27.07.1999	1	3	3, 4, 5	derb/knotig	Nein
81718	27.07.1999	1	2	3, 4	derb/knotig	Nein
13910	28.07.1999	2	1	4	derb/knotig	Nein
57088	29.07.1999	2	5	4, 5	derb/knotig	Nein
83417	03.11.1998	3	1	4	derb/knotig	Nein
39869	14.09.1999	1	6	2, 4, 5	derb/glatt	Nein
83676	07.09.1999	2	3	3, 4, 5	derb/glatt	Nein
38969	27.08.1999	1	5	1, 3, 4, 5	derb/knotig	Nein
83700	26.08.1999	1	4	1, 3, 4, 5	derb/knotig	Nein
83162	02.09.1999	1	3	2, 3, 4	derb/glatt	Nein
84057	06.09.1999	1	6	3, 4, 5	weich/glatt	Nein
73573	03.09.1999	2	1	3	derb/knotig	Ja
10173	03.09.1999	1	3	3, 4, 5	derb/knotig	Nein
70382	08.09.1999	1	1	2	derb/glatt	Nein
73935	16.09.1999	2	2	4, 5	derb/knotig	Nein
84730	05.10.1999	3	5	5	derb/knotig	Nein
84812	27.09.1999	1	1	4	derb/knotig	Nein
84727	27.09.1999	2	1	5	derb/knotig	Nein
21245	29.09.1999	2	1	4	derb/knotig	Nein
84689	30.09.1999	1	2	4, 5	derb/knotig	Nein
70522	20.10.1999	3	1	5	derb/glatt	Nein
85218	27.10.1999	3	1	3	derb/knotig	Nein
85462	09.11.1999	1	3	3, 4	derb/knotig	Nein
85836	10.11.1999	3	1	4	derb/glatt	Nein
66761	11.11.1999	3	1	5	weich/glatt	Nein
47588	17.11.1999	2	1	3	derb/knotig	Nein
85702	01.12.1999	3	1	5	derb/glatt	Nein
86045	07.12.1999	1	2	3, 4	derb/knotig	Nein
86360	09.12.1999	1	6	3, 4, 5	derb/knotig	Nein
86580	16.12.1999	2	7	2, 3, 4, 5	derb/knotig	Nein
37394	06.01.2000	2	1	4	derb/knotig	Nein

87008	21.01.2000	3	1	5	derb/knotig	Nein
86986	25.01.2000	3	1	2	derb/knotig	Nein
87178	04.02.2000	2	1	5	derb/glatt	Nein
53459	16.02.2000	1	9	3,4,5	derb/glatt	Nein
5433	01.03.1999	3	1	4	derb/knotig	Nein
83942	20.08.1999	2	1	4	derb/knotig	Nein
5349	16.03.1999	1	3	1,3,4	derb/knotig	Nein
56697	19.01.2000	1	3	3,4,5	derb/glatt	Nein
87155	04.02.2000	1	5	3, 4, 5	derb/knotig	Nein
Kästner	30.10.1998	2	1	3, 4, 5	derb/knotig	Nein
66741	02.09.1998	1	7	1, 2, 3, 4, 5	derb/knotig	Nein
33290	16.03.2000	2	1	2	derb/glatt	Ja
64075	29.02.2000	1	2	3	derb/glatt	Nein
52249	25.02.2000	1	7	1, 2, 3, 4, 5	derb/glatt	Nein
88210	07.03.2000	1	1	3	derb/glatt	Nein
81805	25.05.1999	1	\	\	\	\
31331	26.04.1999	1	1	2	derb/knotig	Nein
80171	23.03.1999	3	\	\	\	\
Siebert	09.01.1998	1	1	5	derb/glatt	Nein

*(1=radikale Mastektomie, 2=regionale Mastektomie, 3=Nodulektomie); \ = nicht bekannt

Tabelle 51: Übersicht über die Untersuchungsergebnisse der Tumoren und regionalen Lymphknoten (n=150) in Bezug auf Größe und Verschieblichkeit. Von zwei Patienten liegen diese Daten nicht vor.

Klinik-nummer	Größe in mm	Haut verschieblich	Tumor auf Unterlage verschieblich	Lnn. betroffen	Lnn. verschieblich
23036	42x20x31	Ja	Ja	Nein	Ja
42000	25x15x13	Ja	Ja	Nein	Ja
53284	69x70x70	Ja	Ja	Nein	Ja
31747	10x10x10	Ja	Ja	Nein	Ja
53894	8x8x8	Ja	Ja	Nein	Ja
73040	70x70x70	Ja	Ja	Ja (axillar)	Nein
3226	9x9x9	Ja	Ja	Nein	Ja
59906	83x55x60	Nein	Ja	Nein	Ja
56881	20x25x15	Ja	Ja	Nein	Ja
73856	45x30x65	Ja	Ja	Nein	Ja
64277	71x41x17	Nein	Nein	Nein	Ja
46599	15x20x19	Ja	Ja	Nein	Ja
73897	73x65x60	Nein	Ja	Nein	Ja
52947	70x70x70	Ja	Ja	Nein	Ja
48718	20x12x14	Ja	Ja	Nein	Ja
74043	7x5x5	Ja	Ja	Nein	Ja
74637	17x19x16	Ja	Ja	Nein	Ja
74053	30x30x30	Ja	Ja	Nein	Ja
75398	60x50x22	Ja	Ja	Nein	Ja
75381	40x40x40	Ja	Ja	Nein	Ja
75061	30x30x30	Ja	Ja	Nein	Ja
75305	9x16x5	Ja	Ja	Nein	Ja
74713	12x12x12	Ja	Ja	Nein	Ja
71588	11x14x14	Ja	Ja	Nein	Ja
75800	12x14x14	Ja	Ja	Nein	Ja
75794	7x6x4	Ja	Ja	Nein	Ja
75064	25x70x17	Nein	Nein	Nein	Ja
60219	13x17x15	Nein	Ja	Nein	Ja

31277	30x25x28	Ja	Ja	Nein	Ja
20947	35x 27 25	Ja	Ja	Nein	Ja
16707	35x35x25	Ja	Ja	Nein	Ja
40054	18x10x11	Ja	Ja	Nein	Ja
76544	6x6x6	Ja	Ja	Nein	Ja
76554	61x50x38	Ja	Ja	Nein	Ja
76456	55x43x40	Ja	Ja	Nein	Ja
76253	7x7x7	Ja	Ja	Nein	Ja
60109	72x64x47	Nein	Nein	Nein	Ja
76257	31x20x16	Ja	Ja	Nein	Ja
51375	12x18x18	Ja	Ja	Nein	Ja
76733	18x18x18	Ja	Ja	Nein	Ja
41516	9x18x8	Ja	Ja	Nein	Ja
77156	12x12x12	Ja	Ja	Nein	Ja
67701	54x53x31	Nein	Ja	Nein	Ja
48652	15x15x15	Ja	Ja	Nein	Ja
77205	20x23x23	Ja	Ja	Nein	Ja
77878	9x9x9	Ja	Ja	Nein	Ja
77931	45x37x64	Ja	Ja	Ja (inguinal)	Ja
77982	80x80x40	Ja	Ja	Nein	Ja
26192	40x30x20	Ja	Nein	Ja (axillar)	Nein
781667	70x50x40	Ja	Ja	Nein	Ja
78308	20x25x20	Ja	Ja	Nein	Ja
47848	80x60x52	Ja	Ja	Nein	Ja
5772	10x19x19	Ja	Ja	Nein	Ja
78578	10x10x10	Ja	Ja	Nein	Ja
18032	50x30x30	Ja	Ja	Nein	Ja
78552	98x82x80	Ja	Ja	Nein	Ja
58752	15x20x18	Ja	Ja	Nein	Ja
79085	30x30x30	Ja	Ja	Nein	Ja
77483	9x9x9	Ja	Ja	Nein	Ja
68098	25x25x25	Ja	Ja	Nein	Ja
32933	10x10x10	Ja	Ja	Nein	Ja
23490	42x39x33	Ja	Ja	Nein	Ja
51763	54x46x44	Nein	Ja	Nein	Ja

63003	50x60x45	Ja	Ja	Nein	Ja
73401	80x40x20	Ja	Ja	Nein	Ja
79574	10x10x10	Ja	Ja	Nein	Ja
79045	10x15x10	Ja	Ja	Nein	Ja
70413	3x3x3	Ja	Ja	Nein	Ja
5433	12x12x12	Ja	Ja	Nein	Ja
62284	50x45x28	Ja	Ja	Nein	Ja
78954	9x7x5	Ja	Ja	Nein	Ja
53887	27x10x7	Ja	Ja	Nein	Ja
67247	35x20x14	Ja	Ja	Nein	Ja
80153	10x5x8	Ja	Ja	Nein	Ja
57273	20x10x10	Ja	Ja	Nein	Ja
80288	15x15x15	Ja	Ja	Nein	Ja
34218	20x12x15	Ja	Ja	Nein	Ja
80485	20x30x15	Ja	Ja	Nein	Ja
65801	80x80x40	Ja	Ja	Ja (axillar)	Ja
80745	120x60x50	Ja	Ja	Nein	Nein
80727	8x8x8	Ja	Ja	Nein	Ja
50790	23x18x10	Ja	Ja	Nein	Ja
21166	15x15x15	Ja	Ja	Nein	Ja
46498	33x36x30	Ja	Ja	Nein	Ja
81648	30x30x30	Ja	Ja	Nein	Ja
81110	15x12x5	Ja	Ja	Nein	Ja
80778	20x15x10	Ja	Ja	Nein	Ja
68743	35x28x30	Ja	Ja	Nein	Ja
81656	20x25x13	Ja	Ja	Nein	Ja
81894	12x9x9	Ja	Ja	Nein	Ja
11984	18x12x10	Ja	Ja	Nein	Ja
81594	25x25x25	Ja	Ja	Nein	Ja
80606	12x12x12	Ja	Ja	Nein	Ja
82372	120x140x100	Ja	Ja	Nein	Ja
24902	44x38x40	Ja	Ja	Nein	Ja
82348	31x28x30	Ja	Ja	Nein	Ja
82803	30x30x30	Ja	Ja	Nein	Ja
61019	65x33x18	Ja	Ja	Nein	Ja

82693	30x28x20	Ja	Ja	Nein	Ja
82565	110x45x16	Nein	Nein	Nein	Ja
56274	18x20x18	Ja	Ja	Nein	Ja
83137	4x4x4	Ja	Ja	Nein	Ja
64593	5x5x5	Ja	Ja	Nein	Ja
83278	75x71x73	Nein	Ja	Nein	Ja
81718	32x36x35	Ja	Ja	Nein	Ja
13910	55x48x35	Ja	Ja	Nein	Ja
57088	12x10x10	Ja	Ja	Nein	Ja
83417	7x7x7	Ja	Ja	Nein	Ja
39869	65x30x65	Ja	Ja	Nein	Ja
83676	30x20x20	Ja	Ja	Nein	Ja
38969	20x25x10	Ja	Ja	Ja (inguinal)	Ja
83700	25x24x18	Ja	Ja	Nein	Ja
83162	10x10x10	Ja	Ja	Nein	Ja
84057	61x45x70	Nein	Ja	Nein	Ja
73573	16x10x8	Ja	Ja	Nein	Ja
10173	15x15x15	Ja	Ja	Nein	Ja
70382	6x6x6	Ja	Ja	Nein	Ja
73935	15x15x15	Ja	Ja	Nein	Ja
84730	3x3x3	Ja	Ja	Nein	Ja
84812	20x30x30	Ja	Ja	Nein	Ja
84727	7x7x7	Ja	Ja	Nein	Ja
21245	30x20x20	Ja	Ja	Nein	Ja
84689	50x50x50	Ja	Ja	Nein	Ja
70522	30x30x30	Ja	Ja	Nein	Ja
85218	19x20x7	Ja	Ja	Nein	Ja
85462	47x51x50	Ja	Nein	Nein	Ja
85836	10x10x10	Ja	Ja	Nein	Ja
66761	70x40x40	Nein	Ja	Nein	Ja
47588	52x43x40	Ja	Ja	Nein	nein
85702	5x5x5	Ja	Ja	Nein	Ja
86045	30x40x30	Ja	Ja	Nein	Ja
86360	10x10x10	Ja	Ja	Nein	Ja
86580	5x15x10	Ja	Ja	Nein	Ja

37394	60x35x2	Ja	Nein	Ja (inguinal)	Ja
87008	70x60x60	Ja	Ja	Nein	Ja
86986	30x15x25	Ja	Ja	Nein	Ja
87178	30x15x15	Ja	Ja	Ja (inguinal)	Ja
53459	30x20x10	Ja	Ja	Nein	Ja
5433	12x12x12	Ja	Ja	Nein	Ja
83942	20x20x20	Ja	Ja	Nein	Ja
5349	80x80x80	Ja	Nein	Ja (axillar u. inguinal)	nein
56697	5x5x5	Ja	Ja	Nein	Ja
87155	20x20x20	Ja	Ja	Nein	Ja
Kästner	15x36x26	Ja	Ja	Nein	Ja
66741	26x19x21	Ja	Ja	Nein	Ja
33290	75x75x75	Ja	Nein	Nein	Ja
64075	50x20x20	Ja	Nein	Nein	Ja
52249	15x7x10	Ja	Ja	Nein	Ja
88210	80x80x80	Ja	Ja	Nein	Ja
31331	20x20x20	Ja	Ja	Nein	Ja
Siebert	115x115x115	Ja	Ja	Nein	Ja

Tabelle 52: Übersicht über die Untersuchungsergebnisse, der Östrogen- und Progesteronrezeptoren (n=152) zum Zeitpunkt der Operation

Klinik-nummer	Östrogen-rezeptoren	Progesteron-rezeptoren	Klinik-nummer	Östrogen-rezeptoren	Progesteron-rezeptoren
23036			80485		
42000			65801	1	0
53284			80745		
31747			80727		
53894			50790		
73040	0	0	21166		
3226			46498		
59906	0	0	81648	0	1
56881			81110		
73856			80778		
64277			68743		
46599			81656	1	0
73897			81894	1	1
52947	0	0	11984		
48718			81594	0	0
74043			80606		
74637			82372	0	0
74053	1	1	24902		
75398			82348		
75381			82803		
75061			61019	1	1
75305			82693		
74713			82565	1	1
71588	1	1	56274		
75800			83137	0	1
75794			64593		
75064	0	0	83278		
60219			81718		
31277			13910		
20947			57088		

16707	1	1	83417		
40054			39869	1	0
76544			83676		
76554	0	0	38969	1	0
76456			83700		
76253			83162		
60109	0	0	84057		
76257			73573		
51375			10173		
76733			70382		
41516			73935		
77156			84730		
67701			84812		
48652			84727		
77205			21245		
77878			84689		
77931	0	1	70522		
77982			85218		
26192	0	0	85462		
781667			85836		
78308			66761		
47848			47588		
5772			85702		
78578			86045		
18032			86360		
78552	1	1	86580		
58752			37394		
79085	1	1	87008		
77483			86986		
68098	1	1	87178		
32933			53459		
23490			5433		
51763	1	1	83942		
73401			5349	0	0
79574	0	0	56697		

79045			87155		
70413	0	1	Kästner		
5433	0	0	66741		
62284	1	0	33290	0	1
78954			64075		
53887	0	0	52249		
67247			88210		
80153			81805		
57273	0	0	31331		
80288			80171		19
34218			Siebert	19	15

Tabelle 53: Übersicht über die Ergebnisse der klinischen Stadien, der histologischen Stadien, der histologischen Untersuchungen nach der alten WHO-Nomenklatur von 1974 und der Lokalisationen der Metastasen aus der vorliegenden Arbeit (n=152)

Klinik-nummer	klin. Stadium	histol. Stadium	histologisches Ergebnis*	Lokalisation der Metastasen
23036	2	1	maligner Spindelzelltumor	
42000	1	ben.	komplexe Adenome; ben. MMT	
53284	3	ben.	komplexe Adenome	Milz
31747	1	ben.	noduläres komplexes Adenom	
53894	1	ben.	noduläres Fibroadenom	Lunge
73040	4	3	hochinvasives duktales Adenokarzinom	Leber, Auge, Lunge
3226	1	ben.	multinoduläres komplexes Zystadenom	
59906	3	2	multinoduläres komplexes Adenokarzinom	Haut
56881	1	ben.	multizentrischer ben. MMT	
73856	3	ben.	multiples papilliformes Zystadenom	Auge, Lunge
64277	3	2	hochmalignes Adenokarzinom mit stark invasiver Wachstumstendenz	Lunge
46599	1	ben.	multiples Fibro-Zystadenom	Leber
73897	3	2	multinodulärer ben. MMT; komplexes Adenom mit	Lunge, Milz, Leber

			Übergang zum Karzinom; komplexes Adenom	
52947	3	2	multinoduläres zystisches komplexes Adenom mit Übergang zum Adenokarzinom	Lunge, Gehirn
48718	1	ben.	noduläres komplexes Adenom	
74043	1	ben.	noduläres komplexes Adenom	
74637	1	ben.	noduläres komplexes Adenom	
74053	4	3	multinoduläres Adenokarzinom	Lunge
75398	3	2	papilliformes Zystadenokarzinom	
75381	2	ben.	ben. MMT	Lunge
75061	2	2	komplexes Zystadenokarzinom; komplexes Adenom; maligner MMT	
75305	1	ben.	komplexes Adenom	Lid
74713	1	ben.	komplexes Adenom	
71588	1	2	Komplexes Adenom, komplexes Zystadenokarzinom; komplexes Adenokarzinom; maligner MMT	
75800	1	ben.	ben. komplexer MMT	
75794	1	ben.	Adenom	
75064	3	2	duktales Plattenepithelkarzinom; ben. MMT	Lunge
60219	1	2	solides Adenokarzinom; ben. MMT	Lunge
31277	2	2	multiples komplexes Adenokarzinom	Ohrspeicheldrüse
20947	2	2	komplexes Adenokarzinom; multinoduläres Adenom	
16707	2	0	multiples komplexes Adenom, multipler ben. MMT, beide mit beginnender karzinomatöser Entartung	
40054	1	ben.	noduläres komplexes Adenom, multiples solides Adenom	Mundschleimhaut, Lunge
76544	1	ben.	multinoduläres komplexes Adenom	
76554	3	2	Adenokarzinom	
76456	3	ben.	noduläres komplexes Adenom, fibröses bis myxoides komplexes Adenom, kleinalveoläres Adenom, kompaktes tubuläres Adenom	
76253	1	ben.	Duktales Fibroadenom, komplexes Adenom	
60109	3	2	solides undifferenziertes Karzinom; komplexes noduläres Adenom	Rückenmark, Leber, Lunge, Pankreas, Milz, Wirbelsäule, Nebenniere, Rippe

76257	2	ben.	multinodulärer ben. MMT, noduläres komplexes Adenom, multinoduläres duktales Adenom	
51375	1	\	\	
76733	1	ben.	komplexes duktales Adenom, noduläres komplexes Adenom	
41516	1	\	\	
77156	1	ben.	nodulärer ben. MMT	Lunge
67701	3	ben.	noduläres Adenom, multinodulärer ben. MMT	
48652	1	ben.	multinodulärer ben. MMT	
77205	1	ben.	Adenom	
77878	1	ben.	multinodulärer ben. MMT	
77931	3	2	multinoduläres komplexes Adenom; papilliformes Adenom; komplexes Adenokarzinom; multiples solides Adenokarzinom	
77982	3	ben.	Myxoides Adenom	
26192	4	3	Adenokarzinom	Lunge, Muskulatur, Rippe, Niere, Leber, Milz, Lnn
781667	3	2	komplexes Adenokarzinom	Lunge
78308	1	ben.	tubuläres Adenom	
47848	3	2	solides Adenokarzinom; ben. MMT; intraduktales Adenokarzinom, myxoides komplexes Adenom	
5772	1	ben.	multinoduläres komplexes Adenome	
78578	1	ben.	komplexes Adenom	
18032	2	ben.	duktales Adenom	
78552	3	2	komplexes Adenokarzinom; ben. MMT mit karzinomatösen Entartung	Lunge
58752	1	ben.	duktales Adenom	
79085	2	ben.	multinoduläres komplexes Adenom	
77483	1	ben.	multiples Zystadenom	
68098	1	0	multiple solide Adenombildung mit Übergang zum Karzinom	
32933	1	ben.	multinoduläres komplexes zystisches Adenom	
23490	2	ben.	komplexe noduläre Adenome	
51763	3	ben.	komplexe Adenome	
73401	3	ben.	duktales papilliformes, z.T zystisches Adenom	

79574	1	ben.	komplexes Adenom	
79045	1	ben.	ben. multinodulärer MMT; noduläres Adenom	
70413	1	ben.	lobuläre Adenombildung, komplexe Adenome	
5433	1	ben.	multinoduläres komplexes Adenom	
62284	2	ben.	multiples komplexes Zystadenom	
78954	1	ben.	multiples Zystadenom	
53887	1	ben.	solides Adenom	
67247	2	ben.	multiple lobuläre Adenome; noduläre komplexe Adenome	Darm
80153	1	ben.	komplexe noduläre Adenom	
57273	1	ben.	komplexes Adenom mit zystischem Hohlraum, ben. nodulärer MMT, solides Adenom	
80288	1	ben.	komplexes Adenom	
34218	1	ben.	Adenomatose und lobuläre Hyperplasie; pleomorphe Adenome	
80485	2	ben.	multilobuläre Adenome	Milz
65801	4	3	komplexes Karzinom	Lunge, Lnn
80745	3	ben.	multiples komplexes Adenom	
80727	1	ben.	komplexes myxoides Adenom, solides herdförmiges Adenom	
50790	1	ben.	ben. MMT	
21166	1	ben.	ben. nodulärer MMT, multiple komplexe Adenome	
46498	2	ben.	kompaktes Adenom	
81648	2	2	Adenokarzinom	
81110	1	ben.	ben. MMT	
80778	1	ben.	nodulärer ben. MMT	
68743	2	2	ben. MMT; solides Adenokarzinom	
81656	1	ben.	duktales zystisches Adenom; ben. MMT; komplexes Adenom, z.T als Zystadenom	
81894	1	ben.	ben. nodulärer MMT	
11984	1	ben.	multinoduläres Fibroadenom	
81594	1	ben.	noduläres Fibroadenom; ben. nodulärer MMT; multinoduläres komplexes Adenom	
80606	1	ben.	noduläres komplexes Adenom	
82372	3	ben.	komplexes Zystadenom	Lunge, Leber

24902	2	ben.	ben. multinodulärer MMT	
82348	2	ben.	multinoduläres Adenom	
82803	2	0	komplexes duktales Adenom mit Übergang zum Karzinom; komplexes Adenom	
61019	3	ben.	multikomplexes Zystadenom	
82693	2	ben.	multiples Zystadenom	
82565	3	0	multinoduläres komplexes Zystadenom mit Übergang zum soliden Adenokarzinom; multinoduläres komplexes Adenom	Darm
56274	1	ben.	ben. Zystadenom	
83137	1	ben.	ben. MMT; multiples Adenom	
64593	1	ben.	multiple Adenome, z.T als komplexes Adenome	
83278	3	ben.	multiples Adenom; multiple Zystadenome	
81718	2	ben.	ben. nodulärer MMT; multinoduläres komplexes Adenom bzw. Zystadenom	
13910	3	1	Adenokarzinom	
57088	1	ben.	multinoduläres Adenom, komplexe multinoduläre Adenome	
83417	1	ben.	komplexes Adenom	Lunge
39869	3	ben.	noduläres Fibroadenom; nodulärer ben. MMT; multiple komplexe Zystadenom	
83676	2	1	solides Adenokarzinom	
38969	2	2	Adenokarzinom	Lunge, Leber, Milz, Gehirn
83700	1	ben.	Epidermale Keratinzyste; noduläres komplexes Adenom; ben. multinodulärer MMT	
83162	1	ben.	tubuläres alveoläres noduläres Adenom; komplexes noduläres Adenom	
84057	3	2	noduläres Adenom: kleinzystisches Adenokarzinom; multinoduläres komplexes Adenom	
73573	1	ben.	nodulärer ben. MMT	
10173	1	ben.	noduläres komplexes Adenom; ben. nodulärer MMT; multinodulärer ben. MMT	
70382	1	ben.	noduläres ben. Adenom	Lunge, Leber
73935	1	ben.	multinoduläre komplexe Adenome	Lunge

84730	1	ben.	multinoduläres solides Adenom	
84812	2	ben.	multinoduläres Adenom	
84727	1	ben.	nodulärer ben. MMT	
21245	2	ben.	noduläres Adenom	
84689	2	ben.	lobuläres Adenom; komplexes multinoduläres Adenom	
70522	2	1	Adenokarzinom	Lunge
85218	1	1	multinoduläres Adenokarzinom	Milz
85462	3	ben.	ben. MMT	
85836	1	ben.	komplexes Adenom	Lunge, Milz
66761	3	ben.	Dysplasie mit Gangektasien, komplexes Adenom	
47588	3	0	multiples zystisches papilliformes Adenom mit Übergang zum Adenokarzinom	
85702	1	ben.	komplexes Adenom	
86045	2	ben.	ben. MMT; multiples Adenom	
86360	1	ben.	multinoduläre tubuläre Adenome; ben. MMT; komplexes Adenom	
86580	1	ben.	komplexes Adenom; noduläres komplexes Adenom	Lunge, Milz, Leber, Kehlkopf
37394	3	2	multinoduläres Adenokarzinom	
87008	3	ben.	komplexes Adenom	
86986	2	ben.	komplexes Adenom	
87178	4	3	Adenokarzinom	Lnn, Lunge
53459	3	2	komplexes Adenokarzinom	
5433	1	ben.	multinoduläres komplexes Adenom	
83942	4	3	noduläres komplexes Adenokarzinom	Milz
5349	3	2	multiples Adenokarzinom mit stark invasiver Wachstumtendenz, z.T. Karzinomatose	Lunge, Gehirn
56697	1	\	\	
87155	1	ben.	duktales Adenom	
Kästner	2	2	anaplastisches skirröses Karzinom	Lunge
66741	1	ben.	multinodulärer ben. MMT	
33290	3	2	invasiv wachsendes, mäßig differenziertes Adenokarzinom	
64075	2	2	maligner MMT	Lunge, Knochen
52249	3	1	komplexes Adenom bzw. Zystadenom; Adenom; ben.	Lunge

			MMT; komplexes Adenokarzinom	
88210	3	1	lobuläres bis solides Adenokarzinom	
81805	\	\	\	
31331	1	ben.	Multiples noduläres lobuläre komplexes Adenom; lobuläre Hyperplasien	
80171	\	\	\	
Siebert	3	2	Adenokarzinom	

*= wo nicht anders erwähnt handelt es sich um ein einfaches Adenom bzw. Karzinom
\ = nicht bekannt

Tabelle 54: Übersicht über die Untersuchungsergebnisse des Eintrittes von Rezidiven, Metastasen und des Todes der operierten und nicht adjuvant behandelten Hündinnen (n=140). Von vier Patienten liegen diese Daten nicht vor.

Kliniknummer	histol. Stadium	Rezidiv	Metastasen	Exitus letales
23036	1			17.08.2003
42000	ben.			01.10.2003
53284	ben.		01.01.2000	01.01.2000
31747	ben.	19.08.1999		
53894	ben.		01.05.2003	01.07.2003
73040	3	20.06.1998	29.04.1998	20.06.1998
3226	ben.			
59906	2		14.07.1998	14.07.1998
56881	ben.			01.02.2000
73856	ben.		08.06.1998	08.06.1999
64277	2	02.12.1998	22.12.1998	10.01.1999
46599	ben.		12.01.2003	18.01.2003
73897	2	13.04.1999	13.04.1999	24.08.1999
52947	2		22.04.1999	20.07.1999
48718	ben.	21.08.2001		
74043	ben.	\	\	\
74637	ben.			20.10.2002

75398	2			01.10.2001
75381	ben.	10.12.1999	10.12.1999	01.02.2001
75061	2			04.09.2000
75305	ben.	01.10.1998	10.01.2001	21.02.2002
74713	ben.			
71588	2			20.01.2001
75800	ben.			30.01.2002
75794	ben.			01.06.2000
60219	2		04.01.2000	03.02.2000
31277	2		15.03.2000	15.03.2000
20947	2	12.04.1999		15.10.1999
16707	0			01.10.2001
40054	ben.	01.06.2001	01.08.2002	01.09.2002
76544	ben.			
76456	ben.			01.02.2001
76253	ben.	01.11.2003		
76257	ben.	01.10.2002		
51375	\	01.05.2002		01.05.2002
76733	ben.			
41516	\			20.11.1998
77156	ben.	01.10.2001	01.10.2001	01.08.2002
67701	ben.			01.08.2001
48652	ben.	28.03.2002		
77205	ben.	23.06.1999		
77878	ben.	01.02.2002		28.04.2002
77931	2	08.12.1998		08.12.1998
77982	ben.			
26192	3		01.12.1998	30.12.1998
781667	2	07.04.1999	18.08.1999	18.08.1999
78308	ben.			01.02.1999
5772	ben.			16.02.2003
78578	ben.			
18032	ben.			01.06.2001
78552	2		24.08.1999	14.03.2000
58752	ben.			01.05.1999

79085	ben.			
77483	ben.			
68098	0			
32933	ben.	26.10.1999		
23490	ben.			01.06.1999
51763	ben.			06.10.2002
73401	ben.			01.03.2002
79574	ben.	01.04.2002		
79045	ben.	01.06.1999		
70413	ben.			25.05.2001
5433	ben.			25.07.2001
62284	ben.	03.09.1999		01.02.2002
78954	ben.			14.10.2002
53887	ben.			
67247	ben.	20.05.1999	30.05.2001	14.06.2001
80153	ben.			01.10.2003
57273	ben.	09.09.1999		01.05.2002
80288	ben.			
34218	ben.			
80485	ben.		09.03.2001	13.03.2001
65801	3		07.04.1999	03.05.1999
80745	ben.			01.06.2001
80727	ben.			01.04.2003
50790	ben.			
21166	ben.			20.04.1999
46498	ben.			01.07.2003
81110	ben.			01.07.1999
80778	ben.	01.11.2002		
68743	2	05.10.1999		20.10.2000
81656	ben.			
81894	ben.			
11984	ben.			01.06.2002
81594	ben.			01.10.2002
80606	ben.			01.08.2003
82372	ben.		15.06.2001	01.07.2003

24902	ben.			01.07.2000
82348	ben.	01.06.2000		
82803	0			20.05.2002
61019	ben.			01.03.2003
82693	ben.			01.09.2002
82565	0		15.07.2002	01.08.2002
56274	ben.			
83137	ben.			30.12.2000
64593	ben.			01.07.2001
83278	ben.			19.12.2001
81718	ben.			09.05.2001
13910	1			11.11.1999
57088	ben.	\	\	\
83417	ben.	02.08.1999	02.08.1999	02.08.1999
39869	ben.			21.03.2000
83676	1			01.07.2003
83700	ben.			16.03.2002
83162	ben.			
84057	2	06.11.1999		06.11.1999
73573	ben.	13.11.2000		18.11.2000
10173	ben.	01.04.2002		
70382	ben.	01.12.2000	01.12.2000	27.03.2001
73935	ben.	01.05.2002	01.06.2002	01.07.2002
84730	ben.			21.01.2002
84812	ben.	\	\	\
84727	ben.			10.11.1999
21245	ben.			
84689	ben.			15.09.2003
70522	1		02.02.2000	11.03.2000
85218	1		19.12.2001	19.12.2001
85462	ben.	01.03.2004		
85836	ben.		16.11.2001	16.11.2001
66761	ben.			01.02.2002
47588	0			27.01.2003
85702	ben.			09.10.2001

86045	ben.			21.06.2001
86360	ben.			
86580	ben.		01.06.2001	01.03.2003
37394	2			01.07.2001
87008	ben.			
86986	ben.	31.03.2000		
5433	ben.			29.06.2001
83942	3		20.08.1999	20.08.1999
5349	2		01.03.2000	15.03.2000
56697	\			31.01.2000
87155	ben.	\	\	\
66741	ben.			01.10.1999
64075	2		01.04.2000	01.09.2000
52249	1		01.03.2000	01.09.2000
88210	1	01.11.2001		06.01.2002
81805	\			01.04.2000
31331	ben.			02.10.2003
80171	\			

\ = nicht bekannt

Tabelle 55: Übersicht über die Untersuchungsergebnisse der RFI, MFI, PFI und der Überlebenszeit der operierten und nicht adjuvant behandelten Hündinnen (n=140). Von vier Patienten liegen diese Daten nicht vor.

Kliniknummer	PFI	RFI	MFI	ÜZ
23036	1895	1895	1895	1895
42000	1940	1940	1940	1940
53284	634	634	634	634
31747	2246	2246	2246	2246
53894	1835	1896	1835	1896
73040	13	52	0	52
3226	2212	2212	2212	2212
59906	49	49	49	49
56881	613	613	613	613
73856	6	371	6	371
64277	174	174	194	213
46599	1670	1676	1670	1676
73897	294	294	294	427
52947	301	390	301	390
48718	2149	2149	2149	2149
74043	\	\	\	\
74637	1550	1550	1550	1550
75398	1155	1155	1155	1155
75381	494	494	494	913
75061	755	755	755	755
75305	881	1288	881	1288
74713	2119	2119	2119	2119
71588	885	885	885	885
75800	1259	1259	1259	1259
75794	647	647	647	647
60219	490	520	490	520
31277	558	558	558	558
20947	220	220	406	406
16707	386	1117	1117	1117
40054	988	988	1414	1445
76544	2079	2079	2079	2079

76456	854	854	854	854
76253	2064	2064	2064	2064
76257	2058	2058	2058	2058
51375	1296	1296	1296	1296
76733	2057	2057	2057	2057
41516	32	32	32	32
77156	1078	1078	1078	1382
67701	1007	1007	1007	1007
48652	1241	1241	2037	2037
77205	2028	2028	2028	2028
77878	1255	1169	1255	1255
77931	13	13	13	13
77982	2009	2009	2009	2009
26192	4	29	0	29
781667	125	125	258	258
78308	42	42	42	42
5772	1529	1529	1529	1529
78578	1987	1987	1987	1987
18032	878	878	878	878
78552	228	431	228	431
58752	107	107	107	107
79085	1959	1959	1959	1959
77483	1959	1959	1959	1959
68098	1959	1959	1959	1959
32933	1958	1958	1958	1958
23490	126	126	126	126
51763	1347	1347	1347	1347
73401	1123	1123	1123	1123
79574	1144	1144	1936	1936
79045	103	103	1930	1930
70413	826	826	826	826
5433	877	877	877	877
62284	183	183	1065	1065
78954	1319	1319	1319	1319
53887	1909	1909	1909	1909
67247	71	71	812	827
80153	1665	1665	1665	1665

57273	174	174	1139	1139
80288	1902	1902	1902	1902
34218	1875	1875	1875	1875
80485	702	706	702	706
65801	26	26	0	26
80745	786	786	786	786
80727	1455	1455	1455	1455
50790	1874	1874	1874	1874
21166	4	4	4	4
46498	1533	1533	1533	1533
81110	68	68	68	68
80778	1303	1303	1881	1881
68743	167	167	548	548
81656	1876	1876	1876	1876
81894	1865	1865	1865	1865
11984	1072	1072	1072	1072
81594	1195	1195	1195	1195
80606	1499	1499	1499	1499
82372	708	1454	708	1454
24902	362	362	362	362
82348	1792	1792	1792	1792
82803	1048	1048	1048	1048
61019	1327	1327	1327	1327
82693	1146	1146	1146	1146
82565	1113	1113	1096	1113
56274	1778	1778	1778	1778
83137	529	529	529	529
64593	706	706	706	706
83278	876	876	876	876
81718	652	652	652	652
13910	106	106	106	106
57088	\	\	\	\
83417	272	272	272	272
39869	189	189	189	189
83676	1393	1393	1393	1393
83700	933	933	933	933
83162	1734	1734	1734	1734

84057	61	61	61	61
73573	442	442	442	442
10173	941	941	1733	1733
70382	450	450	450	566
73935	958	958	989	1019
84730	839	839	839	839
84812	\	\	\	\
84727	44	44	44	44
21245	1707	1707	1707	1707
84689	1446	1446	1446	1446
70522	105	143	105	143
85218	784	784	784	784
85462	1666	1666	1666	1666
85836	737	737	737	737
66761	813	813	813	813
47588	1167	1167	1167	1167
85702	678	678	678	678
86045	562	562	562	562
86360	1636	1636	1636	1636
86580	533	1171	533	1171
37394	542	542	542	542
87008	1593	1593	1593	1593
86986	1589	1589	1589	1589
5433	851	851	851	851
83942	0	0	0	0
5349	351	365	351	365
56697	12	12	12	12
87155	\	\	\	\
66741	394	394	394	394
64075	32	185	32	185
52249	5	189	5	189
88210	604	604	670	670
81805	312	312	312	312
31331	1620	1620	1620	1620
80171	1897	1897	1897	1897

\ = nicht bekannt

Tabelle 56: Übersicht über die Ergebnisse der zytologischen Untersuchung (n=51) im Vergleich zu der histologischen Untersuchung nach der alten WHO-Nomenklatur von 1974 in vorliegender Arbeit

Klinik-nummer	histologisches Ergebnis*	Zytologie
64277	hochmalignes Adenokarzinom mit stark invasiver Wachstumstendenz	(Adeno) Karzinom
74053	multinoduläres Adenokarzinom	(Adeno) Karzinom
60109	solides undifferenziertes Karzinom; komplexes noduläres Adenom	(Adeno) Karzinom
26192	Adenokarzinom	(Adeno) Karzinom
78552	komplexes Adenokarzinom; ben. MMT mit karzinomatösen Entartung	Adenokarzinom mit deutlichen mesenchymalen Verbänden; V.a. komplexes Adenokarzinom
76544	multinoduläres komplexes Adenom	Adenom
76456	noduläres komplexes Adenom, fibröses bis myxoides komplexes Adenom, kleinalveoläres Adenom, komplexes tubuläres Adenom	Adenom
76733	komplexes duktales Adenom, noduläres komplexes Adenom	Adenom
5772	multinoduläre komplexe Adenome	Adenome
50790	ben. MMT	Adenom
21166	nodulärer ben. MMT, multiple komplexe Adenome	Adenome
58752	duktales Adenom	Adenom
79085	multinoduläres komplexes Adenom	Adenom
74637	noduläres komplexes Adenom	Adenom deutliche mesenchymale Komponente
73897	multinodulärer ben. MMT; komplexes Adenom mit Übergang zum Karzinom; komplexes Adenom	Adenom mit teilweisen malignen Bereichen
53887	solides Adenom	Adenom, deutliche Entzündung
67247	multiple lobuläre Adenome; noduläre komplexe Adenome	Adenom, deutliche osteoide Anteile, V.a. komplexes Adenom
23490	komplexe noduläre Adenome	Adenome, fibrotische Komponente; V.a. komplexes Adenom
61019	multiples komplexes Zystadenom	Adenom, hgr. zystisch nekrotische Anteile und mesenchymale Komponente; V.a. komplexes Adenom
82565	multinoduläres komplexes Zystadenom mit Übergang zum soliden Adenokarzinom; multinoduläres komplexes Adenom	Adenom, hgr. zystisch nekrotische Anteile + mesenchymale Komponente; V.a. komplexes Adenom

62284	multiples komplexes Zystadenom	Adenom, teilweise mit Malignitätskriterien
81718	nodulärer ben. MMT; multinoduläres komplexes Adenom bzw. Zystadenom	Adenom; deutliche zystische Komponente; V.a. komplexes Adenom
24902	multinodulärer ben. MMT	Adenom, hgr. mesenchymale Komponente, V.a. komplexes Adenom / ben. MMT
76257	multinodulärer ben. MMT, noduläres komplexes Adenom, multinoduläres duktales Adenom	Adenom; hgr. nekrotisches und entzündliches Material
39869	noduläres Fibroadenom; nodulärer ben. MMT; multiples komplexes Zystadenom	Adenom; Lymphknotenhypoplasie
81656	duktales zystisches Adenom; ben. MMT; komplexes Adenom, z.T als Zystadenom	Adenom; teilweise mit azinären und tubulären Strukturen
38969	Adenokarzinom	Adenom; V.a. Zystadenom
67701	noduläres Adenom, multinodulärer ben. MMT	Adenomanteile; hgr. Entzündung / Nekrose
46599	multiples Fibro-Zystadenom	Adenombereiche, viele nekrotische und zystische Anteile
75800	ben. komplexer MMT	ausschließlich nekrotisches und entzündliches Material
42000	komplexe Adenome, ben. MMT	Epithelzellen der Haut
40054	noduläres komplexes Adenom, multiples solides Adenom	Karzinom
781667	komplexes Adenokarzinom	Karzinom
65801	komplexes Karzinom	Karzinom
68743	ben. MMT; solides Adenokarzinom	Karzinom
84057	noduläres Adenom: kleinzystisches Adenokarzinom; multinoduläres komplexes Adenom	Karzinom
75064	duktales Plattenepithelkarzinom; ben. MMT	Karzinom + hyperplastischer Ln
16707	multiples komplexes Adenom, multiples ben. MMT, beide mit beginnender karzinomatöser Entartung	Karzinom; hgr. entzündliche Flüssigkeit (zystisch)
60219	sol. Adenokarzinom; ben. MMT	Karzinom
20947	kompl. Adenokarzinom; multinoduläres Adenom	Karzinom
82372	komplexes Zystadenom	keine epithelialen Strukturen, nur mesenchymales Gewebe-> Teil eines komplexen Adenoms bzw. ben. MMT
47848	solides Adenokarzinom; ben. MMT; Multiples intraduktales Adenokarzinom, myxoides komplexes Adenom	nicht auswertbar
77205	Adenom	nicht auswertbar, zellfreie Präparate
81894	ben. nodulärer MMT	nur chondroide Anteile; kein Drüsengewebe nachweisbar
83676	solides Adenokarzinom	nur wenige epitheliale Verbände; V.a. Adenokarzinom

66741	multinodulärer ben. MMT	überwiegend Adenom, teilweise undifferenzierte Bereiche mit Malignitätskriterien
23036	maligner Spindelzelltumor	V.a Fibrosarkom
51375	\	V.a. Adenom
83700	Epidermale Keratinzyste; noduläres komplexes Adenom; multinodulärer ben. MMT	V.a. Adenom (sehr zellarme Präparate)
80606	noduläres komplexes Adenom	vor allem lymphatisches Gewebe
83278	multiples Adenom; multiples Zystadenome	Zellarme Präparate mit einigen Osteoblasten

*= wo nicht anders erwähnt handelt es sich um ein einfaches Adenom bzw. Karzinom

Tabelle 57: Übersicht über die Untersuchungsergebnisse des Eintrittes von Rezidiven, Metastasen und des Todes der Hündinnen mit malignen Mammatumoren und histologischen Grad II und III aus den Gruppen I – III in eigener Untersuchung

Klinik-nummer	Rezidiv	Metastasen	Exitus letales	Lokalisation der Metastasen
Gruppe I				
73040	20.06.1998	29.04.1998	20.06.1998	Leber, Auge, Lunge
26192		01.12.1998	30.12.1998	Lunge, Muskulatur, Rippe, Niere, Leber, Milz, Lnn
65801		07.04.1999	03.05.1999	Lunge, Lnn
59906		14.07.1998	14.07.1998	Haut
64277	02.12.1998	22.12.1998	10.01.1999	Lunge
73897	13.04.1999	13.04.1999	24.08.1999	Lunge, Milz, Leber
52947		22.04.1999	20.07.1999	Lunge, Gehirn
75398			01.10.2001	\
75061			04.09.2000	\
71588			20.01.2001	\
60219		04.01.2000	03.02.2000	Lunge
31277		15.03.2000	15.03.2000	Ohrspeicheldrüse
20947	12.04.1999		15.10.1999	\
77931	08.12.1998		08.12.1998	\
781667	07.04.1999	18.08.1999	18.08.1999	Lunge

78552		24.08.1999	14.03.2000	Lunge
68743	05.10.1999		20.10.2000	\
84057	06.11.1999		06.11.1999	\
64075		01.04.2000	01.09.2000	Lunge, Knochen
Gruppe II				
74053		27.07.1998	04.09.1998	Lunge
87178		04.02.2000	15.07.2000	Lnn, Lunge
47848			29.03.2002	\
53459			05.07.2000+	\
Kästner	18.06.1999	18.06.1999	18.06.1999	Lunge
Siebert			01.06.2004*	\
Gruppe III				
75064		15.02.1999	06.09.1999	Lunge
76554			01.04.2003	\
60109	20.01.1999	20.01.1999	12.04.1999	Rückenmark, Leber, Lunge, Rippe, Milz, Pankreas, Nebenniere, Wirbelsäule
81648	20.06.2000		01.06.2004*	\
38969		13.12.1999	31.01.2000	Lunge, Leber, Milz, Gehirn
33290			06.08.2000	\

* Untersuchungsabschluss: 01.06.2004;Patienten lebten zu diesem Zeitpunkt noch

+ Letztes bekanntes Datum, dass der Patient gesund und am leben ist

\ nicht bekannt

Tabelle 58: Übersicht über die Ergebnisse der progressions-, rezidiv- und matastasenfreien Intervalle in Tagen der Hündinnen mit malignen Mammatumoren und histologischen Grad II bzw. III aus den Gruppen I-III in eigener Untersuchung

Kliniknummer	PFI	RFI	MFI	ÜZ
Gruppe I				
73040	13	52	0	52
26192	4	29	0	29
65801	26	26	0	26
59906	49	49	49	49
64277	174	174	194	213
73897	294	294	294	427
52947	301	390	301	390
75398	1155	1155	1155	1155
75061	755	755	755	755
71588	885	885	885	885
60219	490	520	490	520
31277	558	558	558	558
20947	220	220	406	406
77931	13	13	13	13
781667	125	125	258	258
78552	228	431	228	431
68743	167	167	548	548
84057	61	61	61	61
64075	32	185	32	185
Gruppe II				
74053	35	39	0	39
87178	102	147	0	162
47848	1198	1198	1198	1198
53459	140	140	140	140
Kästner	231	231	231	231
Siebert	2335	2335	2335	2335

Gruppe III				
75064	167	370	167	370
76554	1643	1643	1643	1643
60109	99	181	99	181
81648	434	434	1876	1876
38969	108	157	108	157
33290	143	143	143	143

Tabelle 59: Übersicht über die Ergebnisse der Toxizitäten unter der Behandlung mit Doxorubicin bzw. Docetaxel in eigener Untersuchung

Klinik-nummer	Pruritus	Unruhe	Rubrum	Hyper-pigmen-tation	Haar-ausfall	Diarrhoe oder Vomitus	Myelo-suppression	Kardio-myo-pathie
Doxo								
74053	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
47848	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
63003	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
87178	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
53459	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kästner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Siebert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Docel								
75064	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
76554	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
60109	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
81648	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
38969	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
33290	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
14411	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein

Tabelle 60: Übersicht über die Ergebnisse der histologischen Untersuchung in eigener Untersuchung der Hündinnen mit einem histologischen Grad III (Fallbericht)

Klinik-nummer	histologisches Ergebnis
14411	maligner Mammamischtumor mit überwiegenden Anteilen eines Adenokarzinom, Myoepithelioms und Chondroms
63003	komplexes Karzinom
74053	multinoduläres Adenokarzinom
87178	Adenokarzinom
73040	hochinvasives duktales Adenokarzinom
26192	Adenokarzinom
65801	komplexes Karzinom

Tabelle 61: Übersicht über die Daten des Behandlungsbeginns, des Eintritts eines Rezidivs bzw. einer Progression und des Todes der Hündinnen mit einem histologischen Grad III (Fallbericht).

Klinik-nummer	Chemo-therapie	OP-Termin	Behandlungs-Beginn	Rezidiv	Progression	ex.let.
14411	Docel	30.09.1995	03.12.1999	\	\	08.03.2002
63003	Doxo	20.01.1997	05.02.1999	\	17.04.1999	30.04.1999
74053	Doxo	27.07.1998	27.07.1998	\	31.08.1998	04.09.1998
87178	Doxo	04.02.2000	04.02.2000	30.06.2000	16.05.2000	15.07.2000
73040	nein	29.04.1998	29.04.1998	20.06.1998	12.05.1998	20.06.1998
26192	nein	01.12.1998	01.12.1998	\	05.12.1998	30.12.1998
65801	nein	07.04.1999	07.04.1999	\	03.05.1999	03.05.1999

\ = nicht eingetreten

Tabelle 62: Übersicht über die Ergebnisse des progressions- und rezidivfreien Intervalls und der Überlebenszeit in Tagen der Hündinnen mit einem histologischen Grad III (Fallbericht).

Kliniknummer	PFI	RFI	UZ
behandelte Hündinnen			
14411	826	826	826
63003	71	84	84
74053	35	39	39
87178	102	147	162
unbehandelte Hündinnen			
73040	13	52	52
26192	4	29	29
65801	26	26	26

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt *Herrn Prof. Dr. Ingo Nolte* für die Überlassung des interessanten Themas und der jederzeit gewährten Unterstützung. Sowie für die freundliche Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Dem *Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule* danke ich für die histologische Untersuchung und der Gradeinteilung der Mammatumoren.

Herrn Prof. Dr. Reinhard Mischke danke ich für die zytologische Untersuchung der Tumoren.

Bei *Frau Dr. Daniela Simon* möchte ich mich ganz besonders bedanken. Mit ihrem fachlichen Wissen und ihrer fortwährenden Unterstützung stand sie mir während meiner praktischen Ausführung dieser Arbeit jederzeit zur Verfügung. Ihre Hilfestellung und ihr enormer Einsatz bei der statistischen Auswertung der Daten hat mir diese Arbeit erst möglich gemacht. Sie stand mir jederzeit beiseite. Danke.