

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
des Fachbereiches Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

**Mammatumore bei der Hündin:
klinische Verlaufsstudie (1995-1997) und hormonelle Abhängigkeit unter
besonderer Berücksichtigung von 17 β -Östradiol und Progesteron**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
DOKTORS DER VETERINÄRMEDIZIN
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Natalie Wey
Tierärztin aus Heidelberg

Berlin 1998

Journal-Nr. 2221

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. K. Hartung

Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. L. Brunnberg

Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. R. Rudolph

Tag der Promotion: 27.11.98

meinem Vater und Brigitte gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	2
2.1. Anatomie und Gefäßversorgung der Mamma	2
2.2. Häufigkeit und Vorkommen von Mammatumoren	3
2.3. Ätiologie der Mammatumore.....	5
2.4. Lokalisation der Mammatumore	11
2.5. Dignität und Prognose der Mammatumore.....	11
2.6. Operationsmethode und postoperative Überlebenszeit	16
2.6.1. Operationsmethode	16
2.6.2. Postoperative Überlebenszeit	18
2.7. Östrogen- und Progesteronrezeptoren im gesunden Mammagewebe und in Mammatumoren	20
2.7.1. Östrogen- und Progesteronrezeptoren im gesunden Mammagewebe	20
2.7.2. Östrogen- und Progesteronrezeptoren in benignen Mammatumoren.....	21
2.7.3. Östrogen- und Progesteronrezeptoren in malignen Mammatumoren.....	21
2.8. Geschlechtshormone der Hündin	24
2.8.1. 17 β -Östradiol	24
2.8.2. Progesteron	25
2.8.3. Prolaktin.....	26
3. Eigene Untersuchungen	28
3.1. Material.....	28
3.2. Methoden	28
3.2.1. Darstellung des Zusammenhanges zwischen Zyklusgeschehen und Wachstum der Mammatumore.....	28
3.2.2. Klinische Untersuchung der Patienten	29
3.2.3. Pathologische Klassifikation der Tumore	30
3.2.4. Verlaufsstudie zur postoperativen Überlebenszeit.....	30

3.2.5.	Bestimmung des Zyklusstadiums mit Hilfe der exfoliativen Vaginalzytologie	31
3.2.6.	Immunhistochemische Darstellung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren in ausgewählten Mammatumoren	31
3.2.7.	Bestimmung der peripheren Blutplasmakonzentrationen von 17 β -Östradiol und Progesteron	32
4.	Ergebnisse	33
4.1.	Nationale	33
4.1.1.	Inzidenzrate	33
4.1.2.	Geschlechtsverteilung	33
4.1.3.	Rassenverteilung	34
4.1.4.	Altersverteilung	37
4.2.	Einfluß des Zyklusgeschehens auf die Tumorgenese	40
4.2.1.	Hormonelle Vorbehandlung	40
4.2.1.1.	Gestagenapplikation	40
4.2.1.2.	Östrogenapplikation	41
4.2.2.	Unregelmäßige Läufigkeitsintervalle	41
4.2.3.	Endometritis-Pyometra-Komplex	42
4.2.4.	Scheingravidität und Gravidität	43
4.2.5.	Entstehungszeitpunkt und Wachstumsgeschwindigkeit der Mammatumore.....	43
4.2.6.	Einfluß der Kastration auf weiteres Mammatumorstadium	45
4.3.	Anzahl und Lokalisation der Mammatumore	46
4.4.	Operationsmethode und -häufigkeit	47
4.5.	Histopathologische Untersuchung	51
4.6.	Postoperative Verlaufsstudie	59
4.6.1.	Anzahl der Todesfälle und Todesursachen	59
4.6.1.1.	Rezidivierung der Mammatumore	61
4.6.1.2.	Metastasierung	63
4.6.2.	Postoperative Überlebenszeit	64
4.6.3.	Klinische Tumorkriterien und Todesursache	66
4.6.4.	Tumorklassifikation und Todesursache	71
4.7.	Östrogen- und Progesteronrezeptoren im gesunden Mammagewebe und in Mammatumoren	77

4.7.1.	Östrogen- und Progesteronrezeptoren im gesunden Mammagewebe	77
4.7.2.	Östrogen- und Progesteronrezeptoren in benignen Mammatumoren.....	78
4.7.3.	Östrogen- und Progesteronrezeptoren in malignen Mammatumoren.....	78
4.8.	Periphere Plasmakonzentrationen von 17 β -Östradiol und Progesteron	80
5.	Diskussion	83
6.	Zusammenfassung.....	98
7.	Summary.....	101
8.	Literaturverzeichnis	104
9.	Anhang.....	120
9.1.	Nationale	120
9.2.	Zyklusgeschehen	122
9.3.	Klinik der Mammatumore	125
9.4.	Anzahl, Lokalisation und Wachstum der Mammatumore	128
9.5.	OP-Methode und OP-Häufigkeit	131
9.6.	Histopathologische Untersuchung der Mammatumore	134
9.7.	Anzahl der Todesfälle, Ursachen und Diagnostik	141
9.8.	Östrogen- und Progesteronrezeptoren bei 12 ausgewählten Hündinnen	144
9.9.	17 β -Östradiol- und Progesteronkonzentrationen im Plasma	148
9.10.	Abkürzungsverzeichnis	151

1. Einleitung

Die Proliferation und Funktion des gesunden Milchdrüsengewebes wird durch ein komplexes Mosaik von Hormonen und lokalwirksamen inter- und intrazellulären Faktoren gesteuert, die untereinander in enger Wechselbeziehung stehen. Bei der Entstehung von Mammatumoren sind die gleichen Mechanismen wirksam. Ätiologisch liegt somit ein multifaktorielles Geschehen vor, dessen einzelne Komponenten bei der Hündin im Vergleich zum Menschen wenig erforscht sind.

In der Humanmedizin ist die stimulierende Wirkung von Östrogen und Progesteron auf das Wachstum von Mammakarzinomen seit Jahren bekannt; in der Behandlung hormonrezeptor-positiver Tumore haben endokrine Therapeutika (Hormone bzw. Antihormone mit antiproliferativer Wirkung) ihren festen Platz.

Auch in der Genese der kaninen Mammatumore werden die Geschlechtshormone als wichtige Komponente angesehen. Die Ergebnisse der bisherigen wissenschaftlichen Untersuchungen divergieren jedoch bezüglich der Gewichtung der einzelnen Hormone, besonders des Östrogens, Progesterons und Prolaktins erheblich, so daß ihr Einfluß bis heute nicht eindeutig geklärt ist. Der Nachweis entsprechender Hormonrezeptoren im Drüsengewebe beim Hund wurde erstmals 1977 geführt; eine hormonelle Therapie der Mammatumore ist bei der Hündin aber bisher nicht etabliert. Die chirurgische Intervention bleibt die Therapie der Wahl.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen dem Mammatumorwachstum und der hormonellen Situation bei der Hündin unter besonderer Berücksichtigung der Hormone 17 β -Östradiol und Progesteron darzustellen. Die Untersuchungen beinhalten eine klinische Verlaufsstudie, die Analyse der Plasmakonzentrationen von 17 β -Östradiol und Progesteron und den Nachweis von 17 β -Östradiol- und Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe.

2. Literaturübersicht

2.1. Anatomie und Gefäßversorgung der Mamma

Das Gesäuge der Hündin besteht aus zwei Leisten mit jeweils meist fünf Komplexen. Die Benennung der Komplexe erfolgt nach der Lokalisation: die vorderen beiden jeder Seite werden als thorakal kranial und thorakal kaudal bezeichnet, die nächsten beiden als abdominal kranial und abdominal kaudal und der letzte Komplex als inguinal. Besonders Hunde kleiner Rassen haben gelegentlich nur vier Komplexe, bei ihnen fehlt der thorakale kraniale Komplex.

Die arterielle Gefäßversorgung der Mamma erfolgt für die thorakalen und abdominalen kranialen Komplexe durch die Rami mammarii der Arteria epigastrica cranialis superficialis, die thorakalen Komplexe werden zusätzlich noch von den Arteriae intercostales versorgt. Die abdominalen und inguinalen Gesäugekomplexe werden von Ästen der Arteria epigastrica caudalis superficialis, abdominalis cranialis und pudenda externa versorgt.

Der venöse Blutabfluß findet aus den ersten drei Komplexen über die Venae perforantes oder die Vena epigastrica cranialis superficialis statt, die in die Vena thoracica interna übergeht. Diese mündet direkt in die Vena cava cranialis. Die abdominal kaudalen und inguinalen Komplexe und auch der abdominal kraniale Komplex werden über die Vena pudenda externa entsorgt. Diese mündet über die Vena pudendoepigastrica, Vena iliaca externa und Vena iliaca communis in die Vena cava caudalis.

Die lymphatische Entsorgung der Mamma erfolgt für die ersten drei Komplexe über den Lymphonodus axillaris in den Truncus jugularis oder direkt in den Venenwinkel. Der Lymphonodus inguinalis superficialis entsorgt die beiden kaudalen Komplexe und zum Teil auch den abdominalen kranialen Komplex. Durch die Lymphonodi iliaci mediales und lumbales aortici gelangt die Lymphe in den Truncus lumbalis, der in die Cysterna chyli und weiter in den Truncus thoracicus mündet (MILLER et al. 1964; SILVER 1966; WILKINSON 1971; SAUTET et al. 1992).

2.2. Häufigkeit und Vorkommen von Mammatumoren

Während Mammatumore beim Rüden sehr selten sind (JABARA 1969; SCHÖNBAUER 1981), stellen sie bei der Hündin die häufigste Neoplasie dar. Ihr Anteil beträgt bei der Hündin je nach Literaturangabe zwischen 11% (MITCHELL et al. 1974; PRIESTER 1979) und 50% (SCHNEIDER et al. 1969; MANN 1984; SIMON et al. 1996).

Angaben über die Inzidenzrate sind schwer vergleichbar, da von unterschiedlichen Grundpopulationen ausgegangen wird. Bezogen auf die Gesamtpopulation beträgt nach MACVEAN et al. (1978) die Inzidenzrate 0,61%, laut SIMON et al. (1996) 1,6%; bezogen auf die Hündin haben die letztgenannten Autoren eine Inzidenz von 3,5% ermittelt. Mit dieser Angabe stimmen FIDLER et al. (1967) überein, deren Untersuchungen zufolge 3,4% aller Hündinnen erkranken. DORN et al. (1968a) hingegen nennen eine jährliche Inzidenzrate von nur 0,2% der Hündinnen.

Insbesondere die Angaben amerikanischer und europäischer Autoren differieren, da in den USA durch die dort übliche frühe Kastration der Hündin vor der ersten Läufigkeit die Inzidenzrate deutlich niedriger ist (MACEWEN u. WITHROW 1996).

Mammatumore treten am häufigsten in einem Alter von sieben bis dreizehn Jahren, selten unter fünf Jahren auf (COTCHIN 1958; DAHME u. WEISS 1958; ELSE u. HANNANT 1979; GUTBERLET 1994). Während frühere Untersuchungen meist ein Durchschnittsalter von zehn bis elf Jahren ergeben haben (VON SANDERSLEBEN 1959; BRODEY et al. 1966; FIDLER et al. 1967; SCHNEIDER et al. 1969; OWEN 1979; MANN 1984; FERGUSON 1985), liegt das Durchschnittsalter in neueren Arbeiten bei etwa 9,5 Jahren (BUSCH 1993; HELLMÉN et al. 1993; BOSTEDT u. TAMMER 1995; SIMON et al. 1996).

DORN et al. (1968a), SCHNEIDER et al. (1969) und ROMIJN (1989) fanden bei reinrassigen Hunden eine höhere Mammatumorinzidenzrate als bei Mischlingshunden. Dabei sollen kleine Rassen laut ELSE u. HANNANT (1979) bevorzugt erkranken. Als überdurchschnittlich häufig betroffene Rassen werden Dackel, Spaniel und Pudeln genannt (COTCHIN 1958; FRYE et al. 1967; MOULTON et al. 1970; COHEN et al.

1974; MITCHELL et al. 1974; VON BOMHARD u. DREIACK 1977; MACVEAN et al. 1978, ESKENS 1983; KNOLL u. UNGER 1983; SIMON et al. 1996). PRIESTER (1979) hat zusätzlich einen hohen Anteil an Schweiß- und Vorstehhunden in seinem Untersuchungsmaterial gefunden. Schäferhunde und Mischlinge sollen seltener an Mammatumoren leiden (FRYE et al. 1967; DORN et al. 1968b; VON BOMHARD u. DREIACK 1977; MACVEAN et al. 1978; PRIESTER 1979; ESKENS 1983). Nur BRODEY et al. (1966) nennen neben Dachshund und Pudel auch den Schäferhund als bevorzugt betroffene Rasse; ihren Untersuchungen zufolge erkrankten Beagle und Riesenrassen selten. Der Chihuahua soll ebenfalls nur selten an Mammatumoren leiden (DORN et al. 1968; SCHNEIDER et al. 1969; MANN 1984).

Die zuvor beschriebenen Prädispositionen von Dackel, Terrier, Schäferhund, Spaniel sowie Schweiß- und Vorstehhunden wurden auch von DAHME u. WEISS (1958) und VON SANDERSLEBEN (1959) basierend auf deren Sektionsstatistiken ermittelt.

Im Hinblick auf den Boxer divergieren die Literaturangaben. Während er im Untersuchungsmaterial von COHEN et al. (1974), PRIESTER (1979), MANN (1984) und ROMIJN (1989) unterdurchschnittlich häufig vertreten ist, erkrankt er laut BRODEY et al. (1966), FIEDLER (1975) und VON BOMHARD u. DREIACK (1977) häufiger an Mammatumoren. SCHÖNBAUER (1981) stellte fest, daß Boxer zwar keine Prädisposition für Mammatumore haben, aber wesentlich jünger als andere Rassen erkranken.

Einige Autoren konnten keine Rasseprädispositionen nachweisen (BOSTOCK 1975; MULLIGAN 1975; SCHÖNBAUER 1981; FERGUSON 1985; KURZMAN u. GILBERTSON 1986).

2.3. Ätiologie der Mammatumore

Ätiologisch liegt ein multifaktorielles Geschehen vor (FERGUSON 1985). Ernährung, Umwelteinflüsse, immunologische Faktoren und bei reinrassigen Hündinnen eine genetische Prädisposition werden als Ursache diskutiert.

So soll das Mammatumorrisiko bei Hündinnen, die in einem Alter zwischen neun und zwölf Monaten normalgewichtig waren, gegenüber zu diesem Zeitpunkt übergewichtigen Tieren reduziert sein (SONNENSCHNEIN et al. 1991). BOSTEDT u. TAMMER (1995) konnten bei in Städten gehaltenen Hunden tendenziell mehr maligne Mammatumore nachweisen als bei Hündinnen, die in einem rein ländlichen Gebiet lebten. Sie führen das auf die in den Städten höhere Umweltbelastung zurück. Reinrassige Tiere, die einen hohen Inzuchtkoeffizienten haben, weisen im Vergleich zu Rassehunden mit einem niedrigen Inzuchtkoeffizienten eine höhere Mammatumorzinzidenz auf (DORN u. SCHNEIDER 1976).

Vereinzelt wurden im Tumorgewebe Onkogene oder Chromosomenabberationen nachgewiesen (HIESSL 1991; MAYR et al. 1992; HOFER 1993). HANNANT et al. (1978, 1979) konnten Tumorantigene in Mammakarzinomzellen und eine Immunantwort des Wirtes auf diese Antigene nachweisen.

Viren sind für die Entstehung von Mammatumoren bei Nagern als Ursache bekannt. Beim Hund wurden nur in Einzelfällen virale Partikel nachgewiesen (NERURKAR et al. 1989; MOULTON 1990).

Als wichtigste Komponente in der Entstehung der Mammatumore bei der Hündin wird der Hormonhaushalt angesehen. Grundlage der Diskussion über den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mammatumoren und der hormonellen Situation der Hündin stellt die Wirkung der Geschlechtshormone auf das Drüsengewebe der Mamma während des normalen Zyklusverlaufes dar. Während des Proöstrus und Östrus, d.h. unter Östrogeneinwirkung, proliferieren die Drüsengänge und das Stroma. Insgesamt sind die Veränderungen jedoch geringgradig. In der Lutealphase, dem Metöstrus, findet unter Progesteroneinfluß die Proliferation der Alveolen und des Myoepithels sowie die Milchsekretion statt. In den ersten vier Wochen des Met-

östrus ist die Mitoserate der Zellen besonders hoch. Die Veränderungen erreichen in der fünften Woche ihren Höhepunkt. Im späten Metöstrus setzen bereits wieder Involutionsvorgänge ein, die im Anöstrus zu einer fast vollständigen Regression der Proliferationsvorgänge führen. Das anöstrische Bild weist vorwiegend Stroma auf, die Alveolen sind kollabiert, die Gänge mit Fettzellen angefüllt (NELSON u. KELLY 1974; FOWLER et al. 1977; KENNETH u. MC CARTHY 1989; KING 1991).

Auch wenn Mammatumore erst mit zunehmendem Alter in Erscheinung treten, wird die Grundlage für die spätere tumoröse Entartung des Gewebes bereits vor Vollendung des dritten Lebensjahres geschaffen. Durch die schnelle Proliferation des Drüsengewebes während der Pubertät, die bei der Hündin zwischen dem sechsten Monat und 2,5 Jahren stattfindet, besteht die Möglichkeit der Bildung hyperplastischer Zellnester. Diese werden von WARNER (1976) als präneoplastisch angesehen.

Die kaudalen Mammakomplexe, die am häufigsten tumorös verändert sind, sollen für neoplastisches Wachstum empfänglicher sein, weil sie während des Zyklus größeren morphologischen Umbauprozessen unterworfen sind; die Menge des Drüsengewebes, das Laktationsvolumen und die Laktationsdauer nehmen von axillar nach inguinal zu (HUGGINS u. MOULDER 1944; MILLER et al. 1964; CAMERON u. FAULKIN 1971; WARNER 1976). COTCHIN (1954) vermutet, daß durch eine Milchretention Drüsengewebsproliferationen induziert werden können. Das Verhältnis der intakten zu den kastrierten Hündinnen, die an Mammatumoren erkranken, liegt laut FRYE et al. (1967) und DORN et al. (1968a,b) bei vier zu eins.

Die Kastration scheint damit einen protektiven Einfluß auf die Mammatumorbildung zu haben. Dabei ist der Zeitpunkt der Kastration ausschlaggebend. Eine Ovariohysterektomie vor dem ersten Östrus senkt die Inzidenzrate auf 0,5 Prozent. Wird die Ovariohysterektomie nach dem ersten Zyklus durchgeführt, steigt das Tumorrisiko gegenüber unkastrierten Hündinnen auf acht Prozent, nach dem zweiten auf 26 Prozent. Eine Kastration nach 2,5 oder mehr Lebensjahren hat keinen protektiven Effekt mehr (MULLIGAN 1963; BRODEY et al. 1966; FIDLER et al. 1967; DORN et al. 1968a, 1968b; SCHNEIDER et al. 1969; TAYLOR et al. 1976; MANN 1984). In den USA ist aufgrund der dort üblichen Frühkastration, d.h. einer Kastration vor der ersten Läufig-

figkeit, die Mammatumorinzidenz in den letzten Jahren stark rückläufig (MACEWEN u. WITHROW 1996).

Auch DE VITTA (1939) beschrieb nur bei intakten Hündinnen Mammatumore, sogenannte Adenofibrome. Die Tumore zeigten ein zyklisches Wachstum in Abhängigkeit vom Sexualzyklus mit Wachstum unter Östrogeneinwirkung und Regression im Anöstrus. Häufig trat das Tumorstadium im Zusammenhang mit Ovarialzysten, Endometriumhyperplasie und Pyometra auf.

Auch ANDERSEN (1965), ANDERSON u. JARRETT (1966), FRYE et al. (1967), MOULTON et al. (1970) sowie EL ETREBY u. GRÄF (1979) haben im Zusammenhang mit der Entstehung von Mammatumoren häufig Erkrankungen des Geschlechtsapparates und endokrine Imbalancen beobachtet.

Scheinträchtigkeit soll die Mammatumorbildung fördern, während die Trächtigkeit diese hemmt; am häufigsten sind Mammatumore bei Hündinnen, die häufig scheinträchtig, aber nullipar sind. Während der Scheinträchtigkeit können ruhende Knoten zu wachsen beginnen (HUGGINS u. MOULDER 1944; RISER 1947; MULLIGAN 1963; ÜBERREITER 1966, 1968a, 1968b; ELSE u. HANNANT 1979; KARAYANNOPOULOU et al. 1990; DONNAY et al. 1994). Untersuchungen über die Häufigkeit von Scheinträchtigkeiten und Graviditäten in einer Grundgesamtheit gesunder und an Mammatumoren erkrankter Hunde liegen nur von ÜBERREITER (1966) vor. Seinen Untersuchungen zufolge wurden 51% der Grundpopulation öfter und 49% niemals scheinträchtig. 39,1% der scheinträchtigen Hündinnen hatten Mammatumore, während nur bei 19,5% der nicht scheinträchtigen Hündinnen Tumore in der Gesäugeleiste auftraten. 47,4% der Grundgesamtheit hatten bereits ein- oder mehrmals geworfen, 52,6% waren nullipar. Mammatumore traten bei 21,9% bzw. 36,4% dieser Patienten auf.

Zu dem Ergebnis, daß Trächtigkeiten vor der Entstehung von Mammatumoren schützen, kommen neben ÜBERREITER (1966, 1968a, 1968b) auch COTCHIN (1958), JABARA (1960), ANDERSON (1965) und MOULTON et al. (1970). FALIU (1936) und MEIER (1962) dagegen ziehen den Schluß, daß Trächtigkeit die Tumorbildung för-

dert. FROST (1963) beobachtete Mammatumore am häufigsten bei Hündinnen, die geworfen hatten und scheinträchtig waren.

Diesen Ergebnissen stehen zahlreiche Untersuchungen gegenüber, in denen kein Anhaltspunkt dafür gefunden wurde, daß endokrine Störungen wie Zyklusunregelmäßigkeiten, Ovarialzysten, persistierende Gelbkörper, Endometriumhyperplasie und Pseudogravidität einen Einfluß auf das Mammatumorwachstum haben (BRODEY et al. 1966; FIDLER et al. 1967; SCHNEIDER et al. 1969; HAMILTON 1975; TAYLOR et al. 1976; FERGUSON 1985; KURZMAN u. GILBERTSON 1986; BOSTEDT u. TAMMER 1995). Die Zahl der Trächtigkeiten, der Zeitpunkt der ersten Trächtigkeit sowie Aborte scheinen ebenfalls keinen Einfluß auf das Tumorstadium zu haben (BRODEY et al. 1966; FIDLER et al. 1967; SCHNEIDER et al. 1969; TAYLOR et al. 1976; KURZMAN u. GILBERTSON 1986).

Lange Östrogen-, Progesteron- und Prolaktinphasen scheinen einen Einfluß auf die Tumorzinzidenz zu haben (BOSTEDT 1990; OLSCHESKI 1987).

COTCHIN (1958) und MOULTON (1990) halten die Entstehung von Mammatumoren für östrogenabhängig. HAMILTON (1975) wies im Urin von an Mammatumoren erkrankten Hündinnen erhöhte Östrogenwerte nach. GRÄF u. EL ETREBY (1979) konnten durch experimentelle Östrogenapplikationen die Entstehung von Mammatumoren provozieren. Dem stehen Untersuchungen von MULLIGAN (1947) und JABARA (1962) gegenüber, die auch durch längere Stilböstrolapplikation bei Beagle-Hündinnen keine Mammatumbildung induzieren konnten. WALKER (1968) und JABARA (1969) diagnostizierten bei Rüden, die an Mammatumoren erkrankt waren, östrogenproduzierende Hodentumoren.

Die Mehrzahl der Autoren messen jedoch dem Progesteron - ob endogener oder exogener Herkunft - den größten Einfluß auf die Entstehung von Mammatumoren bei. Die Applikation von Progesteronpräparaten zur Läufigkeitsunterdrückung induziert abhängig vom Wirkstoff, der Dosis und der Behandlungsdauer Mammatumore (FIDLER et al. 1967; FOWLER et al. 1977; GILES et al. 1978; GRÄF u. EL ETREBY 1978; CASEY et al. 1979; FRANK et al. 1979; BRIGGS 1980; CONCANNON et al. 1981; RUTTEMAN u. MISDORP 1989; MISDORP 1991). Laut DONNAY et al. (1994)

erkranken regelmäßig mit Progestagenen behandelte Hündinnen früher an Mammatumoren als nichtbehandelte. Die Applikation von Progestinen (Medroxyprogesteron/Perlutex®) erhöht nach MISDORP (1988) und VAN OS u. OLDENKAMP (1982) das Tumorrisiko um den Faktor 1,4. Auch FOWLER et al. (1977) haben gezeigt, daß Medroxyprogesteronazetat bereits in ovulationshemmender Dosis Hyperplasien und Neoplasien des Mammagewebes induziert. Sie führten bei drei Gruppen, die mit unterschiedlich hohen Dosierungen von Medroxyprogesteronazetat behandelt wurden, sowie bei einer Kontrollgruppe histologische Untersuchungen des Mammagewebes durch. Das Drüsengewebe der behandelten Hündinnen war wesentlich aktiver als das der anöstrischen Kontrolltiere. Die morphologischen Veränderungen betrafen vor allem Läppchengröße und -aktivität, vermehrte Invasion von Entzündungszellen, Dilatation und Hyperplasie der Gänge und Alveolen und Bildung von Epithelbrücken in den Gängen; darüber hinaus traten bei den behandelten Hündinnen Tumore auf, die in der Mehrzahl jedoch gutartig waren. Die Veränderungen wurden in den Gruppen mit höheren Dosierungen früher und häufiger als in der niedrigdosierten Gruppe diagnostiziert.

Ein Einfluß exogen zugeführter Progesterone auf die Entstehung von Mammatumoren ist laut RUTTEMAN et al. (1988) vorhanden, wenn die Applikation weniger als 5,5 Monate vor der Entstehung der Tumore zurückliegt. CASEY et al. (1979), KWAPIEN et al. (1980) und ROMIJN (1989) stellten vor allem bei Behandlung mit Progesteron-Östrogen-Kombinationspräparaten eine Zunahme der Inzidenz maligner Mammatumore fest, die wiederum von der Applikationsdauer und der Dosis der angewandten Präparate abhängig war.

Einige Progestagene zeigen glukokortikoide Wirkungen; das führte OWEN u. BRIGGS (1976) zu der Annahme, daß durch die Unterdrückung immunologischer Abwehrmechanismen das Mammatumorwachstum infolge einer Progestagen-Applikation gefördert wird.

D'ARVILLE et al. (1980) sehen das hormonabhängige Wachstum von Mammatumoren als erwiesen an, weil der Steroid-, vor allem der Progesteronstoffwechsel, in Mammatumoren eine höhere Aktivität besitzt als in gesundem Mammagewebe.

Auch EVANS et al. (1978) fanden in Mammatumoren aktive Enzyme des Steroidmetabolismus.

Durch die Entdeckung entsprechender Hormonrezeptoren in tumorös verändertem Mammagewebe sehen auch EVANS u. PIERREPOINT (1975), HAMILTON et al. (1977) und MONSON et al. (1977) die hormonelle Abhängigkeit des Tumorwachstums als erwiesen an.

Neben dem Progesteron spielt das Wachstumshormon unter physiologischen Bedingungen für die Mammogenese, d.h. das Wachstum des Drüsengewebes, eine große Rolle. Die Sekretion des Wachstumshormones im Hypophysenvorderlappen wird durch Progesteron stimuliert, so daß gesunde Hündinnen in der Lutealphase spontan eine erhöhte Wachstumshormonproduktion zeigen (EL ETREBY et al. 1980; EIGENMANN et al. 1983). Entsprechend wird durch die Applikation exogener Progesterone ebenfalls die STH-Sekretion angeregt (FRANK et al. 1979; CONCANNON et al. 1980; EIGENMANN u. RIJNBEEK 1981; EIGENMANN et al. 1983). Nicht immer ist jedoch trotz der vermehrten Hormonausschüttung auch der Serum-STH-Spiegel erhöht (EL ETREBY u. FATH EL BAB 1978; RUTTEMAN 1988). Das Wachstumshormon stellt laut GRÄF u. EL ETREBY (1979) den Vermittler der progestageninduzierten Veränderungen am Mammagewebe dar. MAHROUS (1980) fand eine positive Korrelation zwischen der Konzentration von Wachstumshormon im Drüsen- und Myoepithel und dem Grad der proliferativen Veränderungen im Mammagewebe. Bei einer sehr hohen Entdifferenzierung des Tumors nimmt der Gehalt an Wachstumshormon wieder ab.

Bei Hündinnen mit Mammatumoren kommt es zu einer Zunahme der prolaktinproduzierenden Zellen in der Adenohypophyse mit erhöhter sekretorischer Aktivität (ATTIA 1982; RUTTEMAN u. MISDORP 1989). Während durch PROUD (1971) und SALUJA et al. (1974) bei Hündinnen mit Mammatumoren erhöhte Serumprolaktinkonzentrationen nachgewiesen wurden, konnten HAMILTON et al. (1978) sowie RUTTEMAN u. MISDORP (1989) keinen Unterschied zwischen den Prolaktinkonzentrationen im Blut erkrankter und gesunder Hündinnen finden. Ein weiterer Hinweis dafür, daß Prolaktin an der Entstehung von Mammatumoren beteiligt ist, ist die

Tatsache, daß sich klinisch manifeste Mammatumore unter therapeutischem Einsatz von Prolaktinhemmern zur Unterdrückung der Lactatio falsa verkleinern (JÖCHLE et al. 1994).

2.4. Lokalisation der Mammatumore

Die Verteilung der Tumore über die Gesäugeleiste ist nicht homogen. Zwischen 47% und 80% aller Mammatumore treten im hinteren abdominalen und inguinalen Komplex auf (COTCHIN 1958; ANDERSON u. JARRETT 1966; FIDLER u. BRODEY 1967; MISDORP et al. 1972; HAMILTON 1974; MITCHELL et al. 1974; FIEDLER 1975; MULLIGAN 1975; TAYLOR et al. 1976; BOSTOCK 1977; ELSE u. HANNANT 1979; FERGUSON 1985; KÄLIN et al. 1985; MOULTON et al. 1986; KARAYANNOPOULOU et al. 1990). Eine Seitendifferenz besteht nicht (MULLIGAN 1975).

Bis zu 50% der erkrankten Hunde leiden laut Literatur an multiplen Mammatumoren (COTCHIN 1958; FIDLER et al. 1967; SCHNEIDER et al. 1969; MOULTON et al. 1970; FOWLER et al. 1974; MITCHELL et al. 1974; TAYLOR et al. 1976; ALLEN u. MAHAFFEY 1989). Dabei können gutartige und bösartige Tumore in einer Gesäugeleiste nebeneinander vorkommen (VON SANDERSLEBEN 1968).

2.5. Dignität und Prognose der Mammatumore

Angaben über den prozentualen Anteil der malignen Tumore an neoplastischen Veränderungen der Mamma schwanken zwischen 40% (BRAEMER 1951; COTCHIN 1958; DAHME u. WEISS 1958; VON SANDERSLEBEN 1959) und 70% (ÜBERREITER 1966; KNOLL u. UNGER 1983; HELLMÉN et al. 1993). SIMON et al. (1996) klassifizierten 75,6% der Mammatumore in ihrem Untersuchungsgut als maligne, GUTBERLET (1994) sogar 83,9%. Diese Schwankungsbreite ist bedingt durch die große Zahl der Malignitätskriterien, die in verschiedenen Instituten und auch durch verschiedene Untersucher eines Institutes unterschiedlich interpretiert werden (MACEWEN u. WITHROW 1996). Der häufigste Mammatumor ist das Adenokarzinom (FRESE 1985; GUTBERLET 1994; SIMON et al. 1996).

Klinische Prognosekriterien sind Tumorgröße, Abgrenzbarkeit gegenüber der Haut und der Fascia trunci superficialis, Hautveränderungen sowie Wachstumsrate. Einige Autoren messen dem Alter des Hundes zum Zeitpunkt der Operation Bedeutung bei. Je älter das Tier ist, desto schlechter soll die Prognose sein (SCHNEIDER et al. 1969; HELLMÉN et al. 1993).

Tumorgröße und Malignität sind positiv korreliert (COTCHIN 1958; FIDLER u. BRODEY 1967; FOWLER et al. 1974; BOSTOCK 1975; MISDORP u. HART 1979a; GILBERTSON et al. 1983; MACEWEN et al. 1985). Tumoren mit einem Durchmesser über 3,5 cm führen zu einer deutlich verkürzten Überlebenszeit der Tiere (MACEWEN et al. 1985; KURZMAN u. GILBERTSON 1986). Plattenartiges oder schlecht gegen die Umgebung abgrenzbares Wachstum (VON SANDERSLEBEN 1968; BOSTOCK 1975; MISDORP 1976; MISDORP u. HART 1976; MISDORP u. HART 1979a) sowie Entzündungszeichen und Ulzeration (COTCHIN 1958; OWEN 1966) sind prognostisch ungünstige Symptome. Entzündlich veränderte Mammakarzinome, die erythematös, ödematös und vermehrt warm sind, haben eine sehr schlechte Prognose, da sie ein hohes Metastasierungspotential besitzen. Sie führen häufig durch Obstruktion der Lymphgefäße zu einer Abflußstörung der Lymphe und dadurch zu Schwellungen der Gliedmaßen (SUSANECK et al. 1983). Die klinische, d.h. palpatorische Lymphknotenuntersuchung ist bei der Suche nach Metastasen unzuverlässig. Trotz normaler Größe und Konsistenz können bereits Mikrometastasen bestehen, während eine Vergrößerung der Lymphknoten nicht zwingend mit einer Metastasierung im Zusammenhang stehen muß, da sie auch reaktiv entzündlich bedingt sein kann (NORRIS et al. 1982).

Histopathologische Prognosekriterien sind Tumortyp (FOWLER et al. 1974; ELSE u. HANNANT 1979; MISDORP u. HART 1979a; GILBERTSON et al. 1983; HELLMÉN et al. 1993) und Differenzierungsgrad (MISDORP u. HART 1979a; HELLMÉN et al. 1993). Die Malignität nimmt von den nicht-infiltrativ wachsenden Karzinomen über komplexe Karzinome, einfache Karzinome vom tubulär-papillären Typ, solide Karzinome zu den anaplastischen Karzinomen und Sarkomen zu (MISDORP et al. 1971, 1972 u. 1973; MISDORP u. HART 1979a; MISDORP 1996). Den Hauptanteil der meta-

stasierenden Neoplasien machen laut KÄLIN et al. (1985) solide und anaplastische Karzinome aus.

Der Einbruch von Tumorzellen in Blut- und Lymphgefäße ist ebenfalls prognostisch relevant. Eine Angiosis carcinomatosa verkürzt die postoperative Überlebenszeit der Tiere (MISDORP et al. 1972; MOULTON 1990). Primärgeschwülste mit nachgewiesener Metastasierung zeigen in 75% (VON SANDERSLEBEN 1968) bis 100% (GUTBERLET u. RUDOLPH 1996) der Fälle eine Angiosis carcinomatosa.

Der histologische Untersuchungsbefund der regionären Lymphknoten ist für die Prognosestellung äußerst wichtig. Hündinnen mit einer Metastasierung in die regionären Lymphknoten haben eine verkürzte postoperative Überlebenszeit (FIDLER et al. 1967; MISDORP et al. 1972; FOWLER et al. 1974; BOSTOCK 1975; ELSE u. HANNANT 1979; GILBERTSON et al. 1983; HELLMÉN et al. 1993).

Laut BUSCH (1993) spielt der Lymphknotenbefund - ob positiv oder negativ - im Hinblick auf die postoperative Überlebensdauer keine Rolle, wenn die Tumore frühzeitig diagnostiziert und danach schnellstmöglich chirurgisch entfernt werden. Die Operation muß zu diesem Zweck radikal, d.h. mit Exstirpation der gesamten Milchleiste und des zugehörigen Lymphknotens durchgeführt werden. Wird mit der Mastektomie zunächst abgewartet, erhält der Lymphknotenbefund jedoch starke prognostische Relevanz.

Die Rezidivrate der kaninen Mammatumore liegt laut ALLEN u. MAHAFFEY (1989) bei 16,5%. ELSE u. HANNANT (1979) sowie MISDORP u. HART (1979b) haben eine Rezidivrate von 20% ermittelt; bei MITCHELL et al. (1974) liegt die Rezidivrate bei 32%, wobei 54% der rezidivierenden Tumore Adenokarzinome waren.

Angaben über die Metastasierungshäufigkeit der Mammatumore schwanken zwischen 10% bei COTCHIN (1958) und 83% bei MISDORP u. HART (1979b), die in ihren Untersuchungen nur maligne Tumore berücksichtigt haben und auch Tiere seziiert haben, die klinisch unauffällig waren. Bei 49 von 84 Patienten (=58%), die klinisch keine Symptome gezeigt hatten, konnten sie in der Sektion Lungen- und /oder Pleuramikrometastasen nachweisen. Auch VAN OUYEN u. MISDORP (1966a) wiesen bei zehn von 50 seziierten Hunden (=20%) ausschließlich durch die mikroskopi-

sche Untersuchung Metastasen von Mammarkarzinomen in der Lunge nach. Klinisch waren diese Hunde zum Teil symptomlos, zum Teil zeigten sie Atemnot und unspezifische Symptome wie Apathie und Schwäche. Röntgenologisch wie auch pathologisch-anatomisch waren sie unauffällig. OWEN (1966) äußert, daß es nicht ungewöhnlich ist, bei klinisch unauffälligen Hunden röntgenologisch Lungenmetastasen nachweisen zu können.

Die Metastasierung findet in 64% der Fälle hämatogen und bei 53% lymphogen statt (MISDORP u. HART 1979b); bei Karzinomen liegt meist eine gleichzeitige Metastasierung über Blut- und Lymphgefäße vor (MISDORP u. HART 1979b; MOULTON 1990). Sarkome metastasieren gewöhnlich hämatogen (VON SANDERSLEBEN 1968). Der direkte venöse Transport von Tumorzellemboli in die Lunge ist ebenfalls möglich (FIDLER u. BRODEY 1967). Auch GUTBERLET (1994) beschreibt, daß Blut- und Lymphgefäßeinbrüche bei Mammatumoren etwa zu gleichen Teilen vorkommen; allerdings ist die Einbruchrate höher als die Metastasierungsrate. Die Metastasierung erfolgt in erster Linie in die regionären Lymphknoten, gefolgt von der Lunge. Weiterhin sind Pleura, Nieren, Leber, Herz, Gehirn, Skelett und Haut betroffen. Eine Metastasierung in diese Organe tritt selten ohne gleichzeitige Beteiligung der Lunge („by-passing“) auf. Tumore in den hinteren Gesäugekomplexen metastasieren häufiger als Tumore in den kranialen Komplexen (MISDORP u. HART 1979b).

Knochenmetastasen wurden erstmals von MISDORP u. DEN HERDER (1966) eingehend untersucht. Am häufigsten metastasieren Adenokarzinome, solide und anaplastische Karzinome in das Skelettsystem. Die Metastasen sind meist vom osteolytischen Typ und betreffen hauptsächlich das axiale Skelett (Becken, Wirbelsäule, Rippen, Humerus und Femur). Die Metastasierungsrate in das Skelett ist bei der Hündin wesentlich niedriger als bei der Frau, weil die Hündin meist vor Erreichen des Finalstadiums euthanasiert wird. Eine Übersicht über die Lokalisation von Mammatumormetastasen und deren Häufigkeit gibt Tabelle 1.

Metastasenlokalisation / Autoren	Zahl der Proben (N=)	Lnn. (n=)	Lunge (n=)	Nieren (n=)	Leber (n=)	Herz (n=)	Gehirn (n=)	Skelett (n=)	andere (n=)
Cotchin 1954	21	11	14					2	
Von Sandersleben* 1959	21		19	5	2	7	2		Milz, Pleura je 4
Misdorp u. den Herder° 1966	114							10	
Van Ooyen u. Misdorp* 1966a, 1966b	50	48	35	4		4	3		Pleura 6, Haut 1
Fidler u. Brodey* 1967	100	65	81	16	14	19	12		Milz, Haut je 8, Pankreas 5, Zwerchfell 3
Überreiter 1968c	44	4	30		1				generalisiert 9
Misdorp et al. 1971 (Adenokarzinome)	130	94	82		7			5	Pleura 12
Misdorp et al. 1971 (anaplastische Karzinome)	31	25	21	4		3	1	1	Pleura 2
Misdorp et al. 1971(Sarkome)	45	17	40	12	6				
Misdorp et al. 1973	31	25	21	4		3		1	Pleura 2
Moulton et al. 1986	72		33	1	5	4			Milz 3, Haut 1

Tabelle 1: Metastasenlokalisation und –häufigkeit

(mit * gekennzeichnete Untersuchungen basieren auf Sektionen, die mit ° gekennzeichnete Untersuchung befaßt sich nur mit der Metastasierung in das Skelettsystem)

2.6. Operationsmethode und postoperative Überlebenszeit

2.6.1. Operationsmethode

Die Therapie der Wahl ist nach wie vor die chirurgische Intervention (FERGUSON 1985; MACEWEN u. WITHROW 1996). Die Art des operativen Vorgehens wird durch die Anatomie der Blut- und Lymphgefäßversorgung der Mamma (siehe Kap. 2.1.) bestimmt.

Die Mehrzahl der Autoren fordert eine Exstirpation aller Mammakomplexe, die untereinander lymphogen in Verbindung stehen, inklusive der regionären Lymphknoten (MILLER et al. 1964; BRODEY 1983; MANN 1984; THEILEN u. MADEWELL 1987; MOULTON 1990; SAUTET et al. 1992).

MACEWEN und WITHROW (1996) haben die verschiedenen Möglichkeiten der Mammatumorexstirpation und ihre Indikationen präzisiert:

Die Nodulektomie, d.h. die Exstirpation eines einzelnen Tumorknotens ist ihrer Ansicht nach indiziert, wenn der Tumor solitär, kleiner als 0,5 cm, derb, gut abgrenzbar, oberflächlich gelegen und gegenüber Haut und Faszia trunci superficialis verschieblich ist.

Als Mammektomie bezeichnen sie die Entfernung eines einzelnen Drüsenkomplexes. Sie ist vergleichbar der Nodulektomie nur indiziert, wenn der Tumor solitär, zwischen 1 bis 3 cm groß, derb, gut abgrenzbar, zentral im Komplex gelegen und gegenüber Haut und Faszia trunci superficialis verschieblich ist.

Die Teilmastektomie ist bei solitären und multiplen Tumoren indiziert, die entweder nur in den beiden thorakalen oder den abdominalen kaudalen und inguinalen Komplexen lokalisiert sind. Entsprechend der Richtung des Lymph- und Blutflusses wird eine Exstirpation von jeweils drei Komplexen (Th1 bis A1 bzw. A1 bis I) durchgeführt. Der inguinale superfizielle Lymphknoten sollte im Falle der kaudalen Teilmastektomie ebenfalls exstirpiert werden. Die Entfernung des Axillarlymphknotens

ist aufgrund seiner Nähe zum Plexus brachialis nicht einfach und mit einer wesentlich verlängerten Schnittführung verbunden.

Die Indikation zur Totalmastektomie besteht laut FERGUSON (1985) sowie MACEWEN u. WITHROW (1996) bei Tumoren, die multipel über die gesamte Gesäugeleiste verteilt sind, bei Tumoren im abdominalen kranialen Komplex, da dieser sowohl nach kranial wie auch nach kaudal drainiert wird, und bei Tumoren, die prognostisch ungünstige Anzeichen aufweisen. Sie sollte mit gleichzeitiger Exstirpation des Inguinallymphknotens durchgeführt werden.

OWEN (1966) und FERGUSON (1985) sehen die Totalmastektomie als Therapie der Wahl an, da das Tumorwachstum als primär multizentrisches Geschehen betrachtet werden muß. Durch die Radikaloperation, bei der durch die Schnittführung ein ausreichender Sicherheitsabstand von mindestens zwei cm eingehalten werden sollte, wird das Risiko reduziert, daß frühe Karzinomstadien in klinisch unauffälligen Mammakomplexen später zu erneutem Tumorwachstum oder Metastasierung führen.

Über den Einfluß, den eine Kastration auf bereits bestehende Mammatumore hat, gehen die Meinungen auseinander. JABARA (1960), BRODEY et al. (1966) sowie MISDORP (1988) konnten durch Kastration der Hündinnen das weitere Wachstum bereits klinisch apparenter Tumore hemmen. SCHNEIDER et al. (1969) und BRODEY et al. (1983) stellten keinen Einfluß einer späten Kastration auf weiteres Tumorwachstum fest. Eine Kastration nach Diagnose der Tumore hat auch keinen Einfluß auf das Metastasierungsverhalten der Tumore und die postoperative Überlebenszeit der Tiere (BRODEY et al. 1966; SCHNEIDER et al. 1969; MITCHELL et al. 1974; MISDORP u. HART 1979b; ALLEN u. MAHAFFEY 1989).

2.6.2. Postoperative Überlebenszeit

Laut GILBERTSON et al. (1983), MACEWEN et al. (1985) sowie KURTZMAN u. GILBERTSON (1986) hat die Operationsmethode keinen Einfluß auf das Rezidivierungs- und Metastasierungsverhalten der Tumore und somit auf die postoperative Überlebenszeit. Zu dem gleichen Ergebnis, daß die Operationsmethode keinen Einfluß auf die postoperative Überlebenszeit hat, kommen auch FERGUSON (1985) und ALLEN u. MAHAFFEY (1989). MISDORP und HART (1979a, 1979b) ermittelten bei Hündinnen mit invasiven Tumoren der Gesäugeleiste, die einer Totalmastektomie unterzogen wurden, die längsten postoperativen Überlebenszeiten. Laut BUSCH (1993) ist die Überlebenswahrscheinlichkeit um so größer, je früher das Tumorstadium durch eine radikale Entfernung der gesamten Gesäugeleiste gestoppt wird. Dabei ist die Operation frühzeitig durchzuführen; eine abwartende Haltung erhöht das Metastasierungsrisiko.

Die Mortalitätsrate schwankt zwischen 11,8% und 75% der operierten Hündinnen. Laut SCHNEIDER et al. (1969) liegt die Mortalitätsrate bei Mammatumoren im ersten Jahr post operationem verglichen mit der durchschnittlichen Sterberate bei anderen Tumorerkrankungen wesentlich höher, im zweiten und dritten Jahr nach der Operation sind die Sterblichkeitsraten nahezu identisch. Eine Literaturübersicht über die Mortalitätsrate und die durchschnittliche postoperative Überlebenszeit gibt Tabelle 2. Dabei sind nur die Hunde berücksichtigt, deren Tod als direkte Folge der Mammatumorerkrankung angesehen werden kann; die Hunde, die infolge anderer Ursachen starben oder euthanasiert wurden, gehen nicht in diese Tabelle ein. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Hündinnen nach Tumorexstirpation liegt diesen Autoren zufolge unter 2 Jahren.

Autoren	operierte Hunde (N=)	Todesfälle (n=)	Todesfälle %	Postoperative Überlebenszeit der verstorbenen Hunde
von Sandersleben* 1959	21	21	100%	< 1 Jahr
van Ooyen u. Misdorp* 1966a, 1966b	50	50	100%	Karzinome Ø 10 Monate Sarkome Ø 25 Monate Mischtumore Ø 14 Monate
Fidler et al. 1967	56	27	48%	4-8 Monate
Fidler u. Brodey* 1967	43	43	100%	Ø 8 Monate
Überreiter 1968c	374	14 25 5	3,8% 6,7% 1,3%	< 1 Jahr 1-2 Jahre 2-3 Jahre
Schneider et al. 1969	93	56	60,2%	< 1 Jahr
Misdorp et al.* 1973	31	31	100%	Ø 7 Monate
Bostock 1975			51% 72%	< 1 Jahr < 2 Jahre
Else u. Hannant 1979	226	75 136	33% 60%	< 1 Jahr < 3 Jahre
Misdorp u. Hart 1979b	253	115	45,5%	< 2 Jahre
Kälin et al. 1985	212	80	37,7%	Ø 2 Jahre
MacEwen et al. 1985	144	52	36,1%	< 2 Jahre
Moulton et al. 1986	72	54	75%	Karzinome Ø 10 Monate
Allen u. Mahaffey 1989	63	14	22%	< 1 Jahr
Karayannopoulou et al. 1990	89	44	49%	< 2 Jahre
Hellmén et al. 1993	202	53	26,2%	< 2 Jahre
Bostedt u. Tammer 1995	175	60 90	34,3% 51,4%	< 1 Jahr < 3 Jahre
Simon et al. 1996	67	22	32,8%	< 1 Jahr

Tabelle 2: postoperative Überlebenszeiten

mit * gekennzeichnete Untersuchungen basieren auf Sektionen; Ø = Durchschnitt

2.7. Östrogen- und Progesteronrezeptoren im gesunden Mammagewebe und in Mammatumoren

2.7.1. Östrogen- und Progesteronrezeptoren im gesunden Mammagewebe

RUTTEMAN u. MISDORP (1986) sowie RUTTEMAN et al. (1988) zufolge besitzen 97% des von ihnen untersuchten gesunden Mammagewebes sowohl Östrogen- wie auch Progesteron-Rezeptoren. Auch DONNAY u. RAUIS (1995) konnten bei 94% der untersuchten gesunden Gewebeproben sowohl Östrogen- wie auch Progesteronrezeptoren nachweisen; nur 2% des normalen Mammagewebes bilden keine Hormonrezeptoren aus.

Weder eine exogene Progesteronzufuhr noch der Epithelgehalt des Gewebes scheinen einen Einfluß auf die Rezeptorkonzentrationen zu haben. Allerdings steigt der Progesteron-Rezeptorgehalt im gesunden Mammagewebe mit zunehmendem Alter an.

Auch der Zyklusstand nimmt Einfluß auf den Rezeptorgehalt: die Östrogenrezeptorkonzentrationen sind in der Lutealphase höher als in Anöstrus und Follikelreifungsphase. Kastrierte Hündinnen haben ebenfalls niedrigere Östrogenrezeptorkonzentrationen. Die Progesteronrezeptorkonzentrationen sind im Anöstrus höher als während des normalen Proöstrus, Östrus, Metöstrus oder der Pseudogravidität.

Die beiden letzten Komplexe enthalten signifikant höhere Rezeptorkonzentrationen als die ersten drei Komplexe (RUTTEMAN et al. 1988; DONNAY et al. 1995).

2.7.2. Östrogen- und Progesteronrezeptoren in benignen Mammatumoren

Östrogen- und Progesteronrezeptoren treten in benignen Mammatumoren meist kombiniert auf: bis zu 92,5% des Tumorgewebes sind sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptor-positiv (RUTTEMAN et al. 1988).

Ein Zusammenhang mit dem Alter, dem Zyklusstand oder exogener Progesteron-Applikation ist nicht ersichtlich. Auch die Lokalisation des Tumors hat keinen Einfluß auf den Rezeptorgehalt. Der Epithelgehalt der Tumore scheint jedoch einen deutlichen Einfluß auf die Höhe der Rezeptorkonzentrationen zu haben. Die nachgewiesenen Konzentrationen der Östrogenrezeptoren sind im gesunden Gewebe und benignen Veränderungen gleich, die der Progesteronrezeptoren im gesunden Gewebe höher (RUTTEMAN et al. 1988; DONNAY et al. 1995).

Mit abnehmendem Differenzierungsgrad sinken sowohl der Anteil rezeptorpositiver Tumore als auch die Rezeptorkonzentrationen (INABA et al. 1984). Entsprechend sind benigne Tumore gegenüber malignen Tumoren häufiger rezeptorpositiv und haben durchschnittlich höhere Konzentrationen an Östrogen- und Progesteronrezeptoren (RAYNAUD et al. 1981; MACEWEN et al. 1982).

2.7.3. Östrogen- und Progesteronrezeptoren in malignen Mammatumoren

Die Angaben über den Gehalt an Hormonrezeptoren in malignen Mammatumoren variieren in der Literatur sehr stark. So schwankt der Anteil der Östrogenrezeptor-positiven Tumore zwischen 39% bei HAMILTON et al. (1977) und 86% bei RUTTEMAN et al. (1988). Progesteronrezeptoren sind in 55% (MIALOT et al. 1982a) bis 83% (RUTTEMAN et al. 1988) der Tumore enthalten. Laut DONNAY et al. (1995) sind in 72% der Mammatumore beide Rezeptortypen nachweisbar, weniger als 20% haben nur einen Rezeptortypen und 5% der Tumore bilden keine Rezeptoren aus.

Die meisten Autoren berichten, daß etwa 50% der Tumore beide Rezeptortypen besitzen. Dieser hohe Prozentsatz ist dadurch zu erklären, daß die Bildung der Proge-

steronrezeptoren erst durch die Bindung von 17β -Östradiol an die entsprechenden Östrogenrezeptoren induziert wird (MACEWEN et al. 1982; PARODI et al. 1984; SARTIN et al. 1992).

PIERREPOINT et al. (1984) wiesen bei 55% der Karzinome und bei 42,9% der Sarkome Östrogenrezeptoren, sowie bei 41,8% der Karzinome und bei 38,1% der Sarkome Progesteronrezeptoren nach. Insgesamt waren aber 42,1% der Sarkome in Bezug auf beide Rezeptortypen negativ. ELLING und UNGEMACH (1983) gelang ebenfalls in Sarkomen der Rezeptornachweis. MIALOT et al. (1982a) konnten jedoch in ihren Untersuchungen bei keinem einzigen Sarkom Rezeptoren nachweisen.

Nur MONSON et al. (1977) und HAMILTON et al. (1977) fanden in malignen Mammatumoren höhere Rezeptorkonzentrationen als in gutartigen.

Bei den malignen Mammatumoren besteht keine Beziehung zwischen Rezeptorgehalt und Lokalisation der Tumoren. Auch das Alter, der Zyklusverlauf sowie Trächtigkeit, Pseudogravidität und Progesteronbehandlung sollen keinen Einfluß auf den Rezeptorgehalt haben (RAYNAUD et al. 1981; MIALOT et al. 1982b; RUTTEMAN et al. 1988; SARTIN et al. 1992; DONNAY et al. 1995). BRIGGS (1980) hingegen beschreibt erhöhte Progesteronrezeptor-Konzentrationen unter dem Einfluß exogener Progesterongaben.

MACEWEN et al. (1982) messen dem Epithelgehalt der Tumore große Bedeutung zu. Ihren Untersuchungen zufolge besitzen nur epitheliale Tumore Östrogenrezeptoren; so sind Adenome und Karzinome zu 87% rezeptorpositiv, Adenokarzinome jedoch nur zu 52,3%. Bei nicht-epithelialen Tumoren (Sarkomen) konnten sie in keinem Fall Östrogenrezeptoren nachweisen.

Multiple Tumore einer Hündin, die histologisch identisch sind, können unterschiedliche Rezeptorkonzentrationen enthalten (ELLING u. UNGEMACH 1983).

Mit zunehmender Größe und Entdifferenzierung der Tumore sinken sowohl die Rezeptorkonzentrationen wie auch der prozentuale Anteil der rezeptorpositiven Tumore (RUTTEMAN u. MISDORP 1986; RUTTEMAN et al. 1988; DONNAY et al. 1995; MANZEL 1995). Auch SARTIN et al. (1992) beschreiben einen mit abnehmendem

Differenzierungsgrad einhergehenden Rezeptorverlust. Veränderungen, bei denen nur ein oder kein Rezeptortyp nachweisbar ist, sind meist höher maligne. Entsprechend sehen sie die längste Überlebenszeit bei Tumoren, die nur Östrogen- oder Östrogen- und Progesteronrezeptoren besitzen, eine mittlere Überlebenszeit bei Tumoren, die nur Progesteronrezeptoren ausbilden und die kürzeste Überlebenszeit bei rezeptornegativen Tumoren.

ELLING und UNGEMACH (1983) stellten die Hypothese auf, daß Östrogen- und Progesteronrezeptoren in Mammatumoren von noch nicht entarteten Zellen ausgebildet werden, die in das Tumorgewebe eingeschlossen sind. Tumorzellen sind zur Expression der Rezeptoren selbst nicht in der Lage. Mit zunehmender Entdifferenzierung und Wachstum des Tumors gehen diese gesunden Inseln zugrunde und damit die hormonelle Sensibilität verloren.

Nur ein Drittel der Metastasen rezeptorpositiver Mammatumore in den regionären Lymphknoten selbst sind rezeptorpositiv. Fernmetastasen sind selten rezeptorpositiv. Rezeptornegative Tumore haben niemals rezeptorpositive, sondern immer rezeptornegative Metastasen (RUTTEMAN et al. 1988).

2.8. Geschlechtshormone der Hündin

Von den für die Regulation des Sexualzyklus verantwortlichen Hormonen werden im folgenden nur die in den Ovarien produzierten Hormone 17β -Östradiol und Progesteron sowie das aus der Adenohypophyse stammende Prolaktin näher erläutert.

2.8.1. 17β -Östradiol

17β -Östradiol ist neben 17α -Östradiol und Östron das wichtigste Östrogen. Die Bildung erfolgt in den Granulosazellen des Follikels unter Einfluß des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH). Die Sekretion wird durch einen negativen Feedback reguliert. Weitere Bildungsorte sind die Plazenta und die Nebennierenrinde.

Die typischen Veränderungen des Genitales während des Östrus wie Proliferation, Hyperämisierung und Ödematisierung von Vaginalepithel und Endometrium werden durch das Östrogen ausgelöst. Es steuert das weibliche Sexualverhalten und die Sekretion von Sexualpheromonen. Über einen positiven Feedback ist es an der Ovulationsauslösung beteiligt. Weiterhin ist es während der Mammogenese an der Proliferation der Milchgänge beteiligt (CONCANNON 1986).

Nach HÖVELER (1991) liegen die 17β -Östradiolwerte im Proöstrus und zu Östrusbeginn über 25 pg/ml. Sie steigen kontinuierlich an und erreichen zum Zeitpunkt des LH-Peak Werte bis zu 80 pg/ml. Im Metöstrus sinken die Werte auf 10 bis 30 pg/ml und im Anöstrus schwanken sie zwischen 5 und 25 pg/ml. Auch bei BELL et al. (1971), CONCANNON et al. (1975), AUSTAD et al. (1976), MELLIN et al. (1976), DREIER et al. (1987) und WEILENMANN et al. (1993) liegen die gemessenen Werte auf etwa dem gleichen Niveau. JONES et al. (1973), SMITH u. MC DONALD (1974), EDQUIST et al. (1975), HADLEY (1975), NETT et al. (1975), GRÄF (1978) und DE COSTER et al. (1979) hingegen ermittelten deutliche niedrigere Werte in den einzelnen Zyklusphasen, der Kurvenverlauf ist jedoch identisch.

Die Plasmaöstrogenkonzentrationen sind in den einzelnen Phasen individuell großen Schwankungen unterworfen (WEILENMANN et al. 1993). Der Verlauf ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

2.8.2. Progesteron

Das Progesteron ist ein Steroidhormon und wird in den Granulosazellen des reifen Follikels und des Gelbkörpers gebildet. Die Sekretion wird durch das luteinisierende Hormon (LH) und Prolaktin stimuliert und über einen negativen Feedback reguliert. Weitere Bildungsorte sind die Plazenta und die Nebennierenrinde.

Die wesentliche Aufgabe des Gelbkörperhormons besteht in der Vorbereitung des Endometriums auf die Implantation der Zygote sowie in der Verhinderung weiterer Ovulationen durch Hemmung der LH-Freisetzung. Es erhält die Trächtigkeit durch Herabsetzung der Uteruskontraktilität aufrecht. Im Brustdrüsengewebe ist es an der Proliferation der Milchgänge und der Ausbildung der Alveolen beteiligt. Weiterhin stellt es das Ausgangssubstrat für die Synthese der Gluko- und Mineralokortikoide in der Nebennierenrinde dar (CONCANNON 1986).

Die Plasmaprogesteronkonzentrationen sind in den einzelnen Phasen individuell großen Schwankungen unterworfen (WEILENMANN et al. 1993). Der Verlauf ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Im Proöstrus liegt der Progesteronwert unter 1 ng/ml. Er steigt bis zum LH-Peak auf 2 bis 3 ng/ml und weist zum Zeitpunkt der Ovulation bereits Werte zwischen 3 und 8 ng/ml auf. Danach steigt er weiter kontinuierlich an und erreicht sein Maximum im frühen Metöstrus mit Werten zwischen 20 bis 80 ng/ml. Danach kommt es zu einem schrittweisen Abfall, bis im Anöstrus wieder Werte von weniger als 1 ng/ml erreicht werden (BELL et al. 1971; JONES et al. 1973; SMITH und MC DONALD 1974; NETT et al. 1975, HADLEY 1975; CONCANNON et al. 1975; AUSTAD et al. 1976; GRÄF 1978; CONCANNON 1986; CONCANNON et al. 1989; HOPPEN 1990; HAYER 1991). Anöstrische Progesteronbasiswerte im Plasma von 0,2 bis 0,5 ng/ml werden auch bei ovariektomierten Hündinnen gemessen und sind der Nebennierenrindensekretion zuzuschreiben (CONCANNON u. COWAN 1978). Verschiedene Studien haben gezeigt, daß sich die Progesteronkonzentrationen bei trächtigen, nicht trächtigen und scheinträchtigen Hündinnen nur unwesentlich oder gar nicht unterscheiden (SMITH u. MC DONALD 1974; EDQUIST et al. 1975; NETT et al. 1975; HOPPEN 1990). NELSON et al. (1972) hingegen haben bei pseudograviden Tieren ungewöhnlich hohe Serum-Progesteron-

Spiegel nachgewiesen. Die Applikation exogener Progestagene soll keine Auswirkung auf die Höhe der Plasmaprogesteronkonzentration haben (AUSTAD et al. 1979).

2.8.3. Prolaktin

Das Prolaktin ist ein aus 198 Aminosäuren bestehendes Proteohormon. Es wird in den azidophilen Zellen der Adenohypophyse gebildet. Östrogene stimulieren die Produktion von Prolaktin direkt über den Hypophysenvorderlappen oder indirekt über das Thyreotropin- Releasing- Hormon (TRH) des Hypothalamus.

Prolaktin ist verantwortlich für die Mammogenese, Laktogenese und in geringerem Maße für die Galaktopoese. Weiterhin ist es maßgeblich für die Ausprägung der Pseudogravidität und das Mutterverhalten. Am Ovar erhält es die Progesteronproduktion der Granulosazellen des Gelbkörpers aufrecht. Aufgrund dieser Wirkung wird es auch als luteotropes Hormon (LTH) bezeichnet (CONCANNON 1986).

Die Prolaktin-Werte zeigen nur geringgradige zyklusabhängige Schwankungen (GRÄF 1978; OLSON et al. 1982). Sie liegen fast konstant zwischen 2 bis 4 ng/ml; lediglich zum Ende der Gelbkörperphase hin ist ein Anstieg auf 9 ng/ml zu verzeichnen (DE COSTER et al. 1983; CONCANNON et al. 1986; FERNANDES et al. 1987). Der Verlauf ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

Die Prolaktinkonzentrationen im Serum und Gewebe können aufgrund spezifischer Aufnahmemechanismen oder des Metabolismus durch Target-Zellen differieren (THIJSSSEN et al. 1986). Die Prolaktinspiegel trächtiger und metöstrischer Hündinnen unterscheiden sich nicht signifikant (REIMERS et al. 1978).

Nach Langzeitapplikation von Progestagenen kommt es zu einer Zunahme der azidophilen Zellen in der Adenohypophyse, die Prolaktin und Wachstumshormon produzieren. Die periphere Serumprolaktinkonzentration ist jedoch häufig unverändert (EL ETREBY et al. 1972). HART (1976) fand nach Langzeitapplikation von Progesteron und Östradiolbenzoat eine erhöhte Plasmakonzentration des Prolaktins.

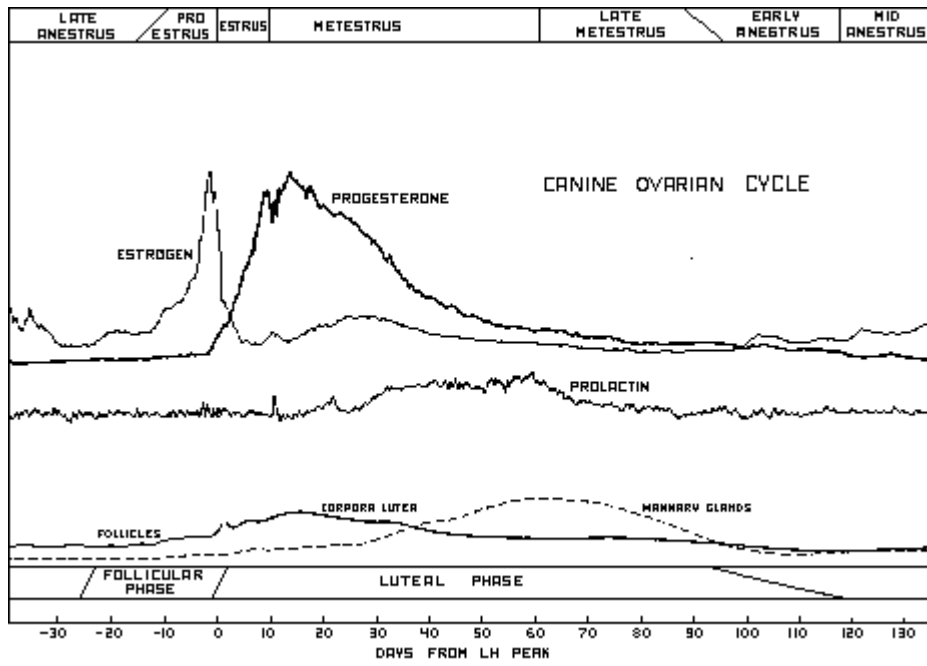


Abbildung 1: Verlaufskurven von Östrogen, Progesteron und Prolaktin
(nach CONCANNON et al. 1975)

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material

In die Untersuchungen gehen die Daten und Proben von 75 intakten und kastrierten Hündinnen verschiedener Altersgruppen und Rassen ein, die im Zeitraum eines Jahres (vom 01.03.1995 bis zum 01.03.1996) an Mammatumoren operiert wurden.

Die Hündinnen entstammen dem Patientengut der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin.

Als Grundgesamtheit dienen alle weiblichen Hunde, die innerhalb des oben genannten Zeitraumes in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin vorgestellt wurden; das entspricht einer Grundgesamtheit von $N_1 = 2127$ Hündinnen. Davon waren $N_2 = 1069$ Hündinnen zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik älter als fünf Jahre.

3.2. Methoden

3.2.1. Darstellung des Zusammenhanges zwischen Zyklusgeschehen und Wachstum der Mammatumore

Am Tag der Operation wurde durch Befragung des Tierbesitzers eine genaue Anamnese hinsichtlich des Sexualzyklus der Hündin erhoben, die sich aus folgenden Angaben zusammensetzt:

- Rasse, Alter und Geschlecht des Tieres; bei kastrierten Tieren der Kastrationszeitpunkt
- Vorbehandlung des Tieres zur Läufigkeitsunterdrückung oder Nidationsverhütung; Häufigkeit der Applikation und Art des applizierten Präparates
- Läufigkeitsintervalle, Unregelmäßigkeiten der Läufigkeit wie unregelmäßige Abstände zwischen den Läufigkeiten, für den Besitzer nicht erkennbarer Östrus
- frühere Erkrankungen im Sinne des Endometritis-Pyometra-Komplexes

- Häufigkeit und Ausprägungsgrad von Scheinträchtigkeiten
- Häufigkeit und Verlauf von Graviditäten; Zeitpunkt der ersten Gravidität
- Zeitpunkt des Auftretens und Wachstumsgeschwindigkeit der Tumore

3.2.2. Klinische Untersuchung der Patienten

Die Patienten wurden am Tag der Operation allgemein untersucht. Um Tumormetastasen in der Lunge auszuschließen, wurden zwei latero-laterale sowie eine ventrodorsale Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt. Die Tiere wurden nur bei Metastasenfreiheit in die Studie aufgenommen und operiert.

Die Mammakomplexe und die regionären Lymphknoten wurden eingehend adspiziert und palpiert. Der oder die Tumor/e wurden auf folgende Kriterien untersucht:

Untersuchungskriterium	Unterscheidungsmerkmale
Anzahl der Tumore	
Lokalisation der Tumore	Bezeichnung der Komplexe von kranial nach kaudal als thorakal kranial (Th1), thorakal kaudal (Th2), abdominal kranial (A1), abdominal kaudal (A2) und inguinal (I)
Größe der Tumore	Angabe in cm
Wachstumsform der Tumore	rund, plattenartig
Abgrenzbarkeit der Tumore	gut abgrenzbar, schlecht abgrenzbar
Verschieblichkeit der Tumore	gegenüber der Haut und der Fascia trunci superficialis
Konsistenz der Tumore	derb, zystisch, weich
Schmerzhaftigkeit der Tumore	schmerzhaft, nicht schmerzhaft
Hautbeschaffenheit über den Tumoren	ohne besonderen Befund, Blaufärbung, entzündliche Rötung oder Ulzeration

Tabelle 3 : Untersuchungskriterien der Mammatumore

Die axillaren und inguinalen superfizialen Lymphknoten wurden palpatorisch hinsichtlich ihrer Größe und Konsistenz beurteilt. Die Entnahme des veränderten Mammagewebes wurde dem Ergebnis der klinischen Untersuchung entsprechend als partielle oder totale Mastektomie inklusive Exstirpation des inguinalen Lymphknotens vorgenommen.

3.2.3. Pathologische Klassifikation der Tumore

Direkt im Anschluß an die Operation wurde das Mammagewebe nativ pathologisch-anatomisch untersucht. Erst dann wurde das verbliebene Probenmaterial in 4%igem Formalin fixiert. Für die Herstellung von histologischen Präparaten wurden von allen klinisch und pathologisch-anatomisch diagnostizierten Tumorknoten Anschnitte entnommen. Zusätzlich wurden Schnitte von makroskopisch unverändertem Mammagewebe entnommen. Von den entnommenen inguinalen Lymphknoten wurden ebenfalls je zwei bis drei Schnitte angefertigt. Die Schnitte mit einer Dicke von jeweils 4 bis 6 µm wurden auf einem Tetrander der Firma Jung, Heidelberg hergestellt, auf unbeschichtete Objektträger aufgezogen und im Brutschrank bei 60°C über Nacht getrocknet. Die Färbung der Schnitte erfolgte routinemäßig mit Hämatoxylin-Eosin. Die Klassifikation der Tumore wurde nach HAMPE und MISDORP (1974), modifiziert nach GUTBERLET (1994) vorgenommen. Weiterhin wurde das Mammagewebe auf das Vorliegen einer Begleitentzündung, Hyperplasie, Mastitis, Zystenbildung, Sekretion, Laktation, Fibrose, Inaktivität und Atrophie untersucht.

3.2.4. Verlaufsstudie zur postoperativen Überlebenszeit

Nach der Operation wurden im halbjährlichen Abstand klinische Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Im Mittelpunkt dieser Untersuchungen standen die Bildung von Rezidiven und Metastasen sowie die Neubildung und das Wachstum von Mammatumoren in den Komplexen der kontralateralen Seite bzw. bei Teilmastektomien in den verbliebenen Komplexen der unilateralen Seite. Die Kontrolluntersuchungen beinhalteten eine kurze Anamnese bezüglich der letzten Läufigkeit und Scheingravidität, eine klinische Allgemeinuntersuchung, die Adspektion und Palpation des Narbengewebes und des verbliebenen Mammagewebes sowie die Palpation der tastbaren Körperlymphknoten. Um Metastasen auszuschliessen, wurden Röntgenaufnahmen des Thorax in latero-lateraler sowie ventro-dorsaler Ebene angefertigt.

3.2.5. Bestimmung des Zyklusstadiums mit Hilfe der exfoliativen Vaginalzytologie

Die Tupferprobenentnahme fand prä operationem bei allen 75 Hündinnen statt. Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen wurden nur die intakten Hündinnen erneut untersucht. Die Tupferprobe wurde gemäß der Beschreibung von GÜNZEL u. KOIVISTO (1984) sowie TAMMER et al. (1994) entnommen. Zur Färbung wurde die Schnellfärbung Hemafix® der Firma Biomed verwendet. Die Auswertung der Ausstriche erfolgte anhand der für die einzelnen Zyklusstadien typischen Zellen und des Ausstrichhintergrundes, wie sie von GÜNZEL u. KOIVISTO (1984) und TAMMER et al. (1994) beschrieben wurden. Bei der Identifizierung der einzelnen Zellen wurden die Beschreibungen von CONCANNON (1986), CHRISTIANSEN (1984) und SCHUTTE (1967a,b) zugrunde gelegt. Die Bestimmung des Zyklusstadiums diente der Überprüfung der Besitzerangaben hinsichtlich des Zyklusstandes. Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen Zyklusstand und nichttumorösen Veränderungen des Mammagewebes (Begleitentzündung, Hyperplasie, Mastitis, Zystenbildung, Sekretion, Laktation, Fibrose, Inaktivität und Atrophie) untersucht. Schließlich erfolgte anhand der Ergebnisse aus der Vaginalzytologie eine Einordnung der Plasmahormonkonzentrationen von 17 β -Östradiol und Progesteron.

3.2.6. Immunhistochemische Darstellung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren in ausgewählten Mammatumoren

Der Nachweis von Hormonrezeptoren für Progesteron und 17 β -Östradiol im Mammagewebe erfolgte in 43 Gewebeproben von zwölf Hündinnen durch immunhistochemische Färbung der Paraffinschnitte. Die 12 untersuchten Hündinnen wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. Fünf waren kastriert, sieben intakt. Eine Hündin bekam seit der ersten Läufigkeit regelmäßig Gestagenpräparate zur Läufigkeitsverhütung. Eine andere Hündin zeigte unregelmäßige Läufigkeitsintervalle. Alle 12 Hündinnen waren nullipar. Zwei wurden scheinträchtig, zehn nicht.

Bei jeder Hündin wurde das gesunde Mammagewebe sowie ein oder mehrere benigne bzw. maligne Tumore untersucht. Bei jeweils drei Hündinnen wurde zusätz-

lich der Rezeptorgehalt im hyperplastischen Gewebe bzw. im Inguinallymphknoten bestimmt. Die Durchführung des Verfahrens ist bei MANZEL (1995) beschrieben.

Der Anteil der rezeptorpositiven Zellen wurde in semiquantitativen Prozentspannen angegeben. Die Beurteilung des Rezeptorgehaltes erfolgte semiquantitativ in geringgradig (+), mittelgradig (++) und hochgradig (+++) rezeptorpositiv. Die Verteilung der Rezeptoren über das Gewebe wurde als regelmäßig oder unregelmäßig bewertet.

3.2.7. Bestimmung der peripheren Blutplasmakonzentrationen von 17 β -Östradiol und Progesteron

Die Blutentnahme erfolgte bei den 75 Patienten prae operationem und zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen nüchtern aus der Vena cephalica antebrachii oder aus der Vena saphena lateralis in ein mit EDTA beschichtetes Röhrchen. Das EDTA-Blut wurde bei einer Temperatur von +22° C mit 5000 Umdrehungen/Minute zehn Minuten lang zentrifugiert und das auf diese Weise gewonnene Plasma bis zur Untersuchung bei -20° C eingefroren. Die aus allen Untersuchungen gesammelten Plasmaproben wurden in der Abteilung für Endokrinologie des Chemischen Institutes der Tierärztlichen Hochschule Hannover analysiert. Die Messungen der Hormonkonzentrationen erfolgten mit Hilfe radioimmunologischer Verfahren, deren Durchführung für 17 β -Östradiol bei HÖVELER (1991) und für Progesteron bei SIEME (1989) beschrieben ist.

Dabei wurden folgende Referenzwerte zugrunde gelegt:

Zyklusstadium	Progesteron	17 β -Östradiol
Proöstrus	< 1 ng/ml	> 25 pg/ml
Östrus-Beginn	< 1 ng/ml	> 25 pg/ml
Östrus-LH-Peak	2-3 ng/ml	Bis 80 pg/ml
Östrus-Ovulation	3-8 ng/ml	< 30 pg/ml
Metöstrus	20-80 ng/ml	10-30 pg/ml
Anöstrus	<1 ng/ml	5-25 pg/ml

Tabelle 4: Referenzwerte für Progesteron u. 17 β -Östradiol (nach HÖVELER 1991)

4. Ergebnisse

4.1. Nationale

4.1.1. Inzidenzrate

Dem Gesamtpatientengut der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin gehörten zwischen dem 01. März 1995 und dem 01. März 1996 insgesamt 2127 Hündinnen jeden Alters (=N₁), davon 1069 Hündinnen mit einem Alter über fünf Jahren (=N₂) an.

In die vorliegenden Untersuchungen gingen die Daten und Proben von 75 Hündinnen ein, die an Mammatumoren erkrankten. Alle 75 Hündinnen waren zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik älter als fünf Jahre. Einzelne betroffene Hündinnen gelangten auf Besitzerwunsch nicht in die Studie oder weil sie während der sprechstundenfreien Zeit zwischen Weihnachten 1995 und Neujahr 1995/96 zur Operation vorgestellt wurden.

Das entspricht einer Mammatumorinzidenzrate von mindestens 3,5% aller Hündinnen bzw. 7% der Hündinnen über fünf Jahren.

4.1.2. Geschlechtsverteilung

Bei den 75 Patienten handelte es sich ausschließlich um weibliche Tiere. 54 (=70,7%) waren unkastriert und 21 (=29,3%) kastriert. Dieses Verhältnis entspricht ungefähr der Verteilung in der Grundgesamtheit (73% zu 27%). Alle kastrierten Hündinnen waren erst nach mehr als zwei Läufigkeiten ovariohysterektomiert worden.

Während der Tumoroperation wurden weitere fünf und im Beobachtungszeitraum weitere neun Hündinnen kastriert.

4.1.3. Rassenverteilung

In absoluten Zahlen waren mit Abstand am häufigsten Mischlingshunde (n=22) vertreten, gefolgt von Dackeln (n=14) und Terriern (n=12), wobei in dieser Rassen-
gruppe der Yorkshire-Terrier dominierte. Mit geringeren Fallzahlen folgten der Deutsche Schäferhund, Pudel und Cocker.

Rang	Rasse	Anzahl n	%
1	Mischlinge	22	29,4
2	Dackel	14	18,7
	-Rauhhaardackel	9	12
	-Langhaardackel	5	6,7
3	Terrier	12	16
	-Yorkshire-Terrier	7	9,4
	-Mini-Bullterrier	1	1,3
	-Bullterrier	1	1,3
	-Pitbullterrier	1	1,3
	-Tibet-Terrier	1	1,3
	-Jack-Russel-Terrier	1	1,3
4	DSH	5	6,7
5	Pudel	4	5,4
6	Cocker	3	4
7	Boxer	2	2,7
7	Münsterländer	2	2,7
7	Setter	2	2,7
10	Afghane	1	1,3
10	Beagle	1	1,3
10	Chihuahua	1	1,3
10	Husky	1	1,3
10	Kaukasischer Owtscharka	1	1,3
10	Labrador	1	1,3
10	Rottweiler	1	1,3
10	Shih-Tzu	1	1,3
10	Zwergpinscher	1	1,3
	gesamt	75	100

Tabelle 5: absolute Rassenhäufigkeit

Bei 17 der 22 Mischlinge war ein Elternteil bekannt, bei fünf Hündinnen konnten die Besitzer keine Angaben hinsichtlich der Rasse der Elterntiere machen:

erkennbare Rasse der Elterntiere	Anzahl n
unbekannt	5
DSH	3
Jagdhunde	3
Schnauzer	3
Pudel	2
Beagle	1
Chihuahua	1
Collie	1
Labrador	1
Spitz	1
Yorkshire-Terrier	1
gesamt	22

Tabelle 6: Verteilung der Mischlinge

Betrachtet man die Zahl der an Mammatumoren leidenden Tiere einer Rasse in Relation zu ihrer Häufigkeit am Gesamtpatientengut, so erkrankten in absteigender Reihenfolge am häufigsten Yorkshire-Terrier, Dackel, Mischlinge, Cocker Spaniel, Deutsche Schäferhunde und Pudel. Bei den Yorkshire-Terriern war jede sechste, bei den Dackeln jede zehnte Hündin über fünf Jahren betroffen. Insgesamt erkrankten bevorzugt Hunde kleiner und mittelgroßer Rassen bis 20 kg (siehe Tabelle 7 und Abbildung 2).

Von den übrigen Rassen wurde die relative Häufigkeit nicht bestimmt, weil nur jeweils ein oder zwei Patienten im Untersuchungsgut vertreten und somit die Fallzahlen zu niedrig waren, um eine genaue Aussage treffen zu können.

Rasse	Anzahl gesamt in N2	Anzahl mit MT	%
Yorkshire-T.	46	7	15,2
Dackel	136	14	10,3
Mischling	294	22	7,5
Cocker	42	3	7,1
DSH	79	5	6,3
Pudel	79	4	5,1

Tabelle 7: relative Rassenhäufigkeit

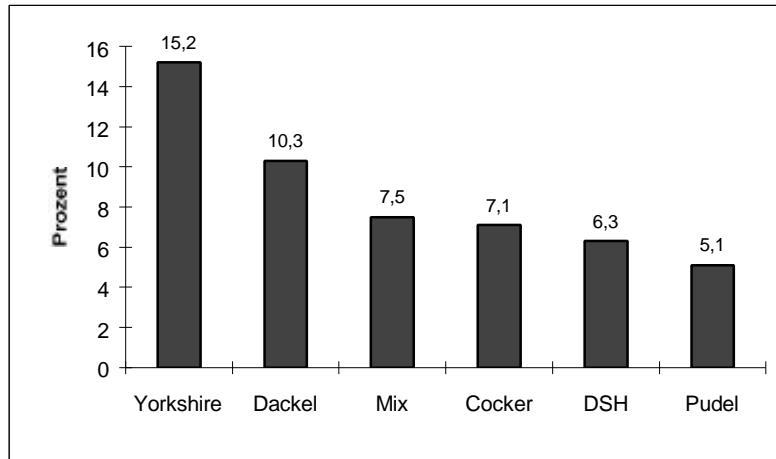


Abbildung 2: relative Rassenhäufigkeit

Abbildung 3 zeigt den prozentualen Anteil einer Rasse an den Mammatumorpasienten im Vergleich zu ihrem prozentualen Anteil am Gesamtpatientengut. Eine ausgeprägte Rassenprädisposition weisen Yorkshire-Terrier und Dackel auf; auch die Mischlinge sind für Mammatumore prädisponiert. Beim Cocker ist keine eindeutige Prädisposition vorhanden. DSH und Pudel leiden unterdurchschnittlich häufig an Mammatumoren.

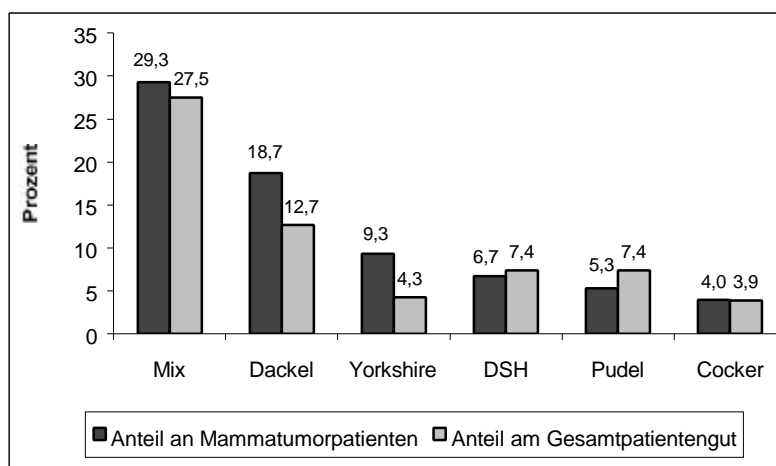


Abbildung 3: Vergleich der Erkrankungs- und Rassenhäufigkeit

Die Rassen Boxer, Setter und Münsterländer waren mit jeweils 2,7% (n=2) in der Studie und mit 2,4%, 2% und 0,7% in der Grundgesamtheit vertreten. Alle drei Rassen scheinen demnach trotz der sehr geringen Fallzahl eine Prädisposition für Mammatumore zu besitzen. Hunde anderer großer Rassen und Riesenrassen, die im Gesamtpatientengut mit mehr als 1%, d.h. mit mindestens zehn Tieren vertreten waren, erkrankten nur in Einzelfällen an Mammatumoren: Rottweiler und Retriever stellten im Patientengut 1,3% bzw. 1,7%, es wurde aber nur je eine Hündin mit Mammatumoren vorgestellt. Von den reinrassigen Schnauzer- (1,9%) und Dobermann-Hündinnen (1,2%) erkrankte im Untersuchungszeitraum keine an Mammatumoren. Bei den Kleinhunden waren West-Highland-White- und Fox-Terrier mit 2,2% bzw. 1,1% in der Grundgesamtheit häufig vertretene Rassen, von denen kein Tier an Mammatumoren erkrankte.

4.1.4. Altersverteilung

Abbildung 4 zeigt die Altersverteilung der 75 Hündinnen zum Zeitpunkt der Operation. Die jüngste Hündin war 5,5 Jahre, die älteste 16 Jahre alt. Hündinnen unter fünf Jahren erkrankten nicht an Mammatumoren. Mit zunehmendem Alter stieg die Zahl der erkrankten Hündinnen, das Maximum lag zwischen neun und zehn Jahren. Ab dem elften Lebensjahr nahm die Erkrankungshäufigkeit wieder ab.

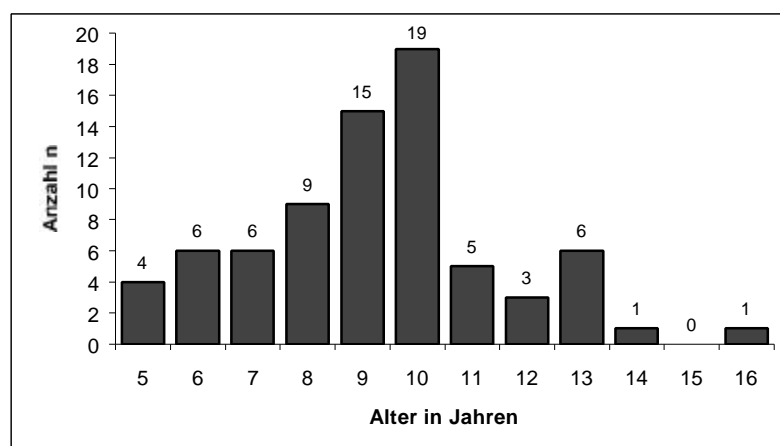


Abbildung 4: Altersverteilung der 75 Hündinnen

Tabelle 8 zeigt die Altersverteilung der 75 Hündinnen aufgeschlüsselt nach Altersgruppen und Rassen. Zehn Hunde (=13,3%) waren zum Zeitpunkt der Operation jünger als sieben Jahre, 34 (=45,3%) zwischen sieben und zehn Jahren, 23 (=30,7%) zwischen zehn und 13 Jahren und acht (=10,7%) älter als 13 Jahre. 57 der Patienten (=75,9%) waren zwischen sieben und dreizehn Jahren alt. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation in der Klinik betrug 9,7 Jahre.

14 Hündinnen waren zuvor bereits andernorts an Mammatumoren operiert worden; das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der ersten Operation betrug somit 9,2 Jahre. In der Patientenpopulation der Klinik (N₂=1069) lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik, berücksichtigt man nur die Hündinnen über fünf Jahren, bei 9,5 Jahren.

Rasse	< 7 Jahre	%	7 - 10 Jahre	%	10 – 13 Jahre	%	> 13 Jahre	%
Mix	3	4	10	13,3	5	6,7	4	5,3
Dackel	2	2,7	4	5,3	6	8	2	2,7
Terrier	1	1,3	7	9,3	3	4	1	1,3
DSH	0		3	4	2	2,7	0	
Pudel	0		2	2,7	1	1,3	1	1,3
Jagdhunde	1	1,3	1	1,3	2	2,7	0	
Cocker	0		2	2,7	1	1,3	0	
Boxer	0		2	2,7	0		0	
sonstige	3	4	3	4	3	4	0	
gesamt	10	13,3	34	45,2	23	30,7	8	10,7

Tabelle 8: Verteilung der Rassen nach Altersgruppen

Abbildung 5 zeigt das Durchschnittsalter der einzelnen Rassen zum Zeitpunkt der Operation. Terrier-Rassen sowie Jagdhunde und Boxer waren jünger als der Gesamtdurchschnitt, während Deutscher Schäferhund, Pudel und Cocker älter als der Durchschnitt waren. Das Alter der Mischlinge und Dackel entsprach dem Durchschnitt. Insgesamt lag die Altersverteilung eng zusammen.

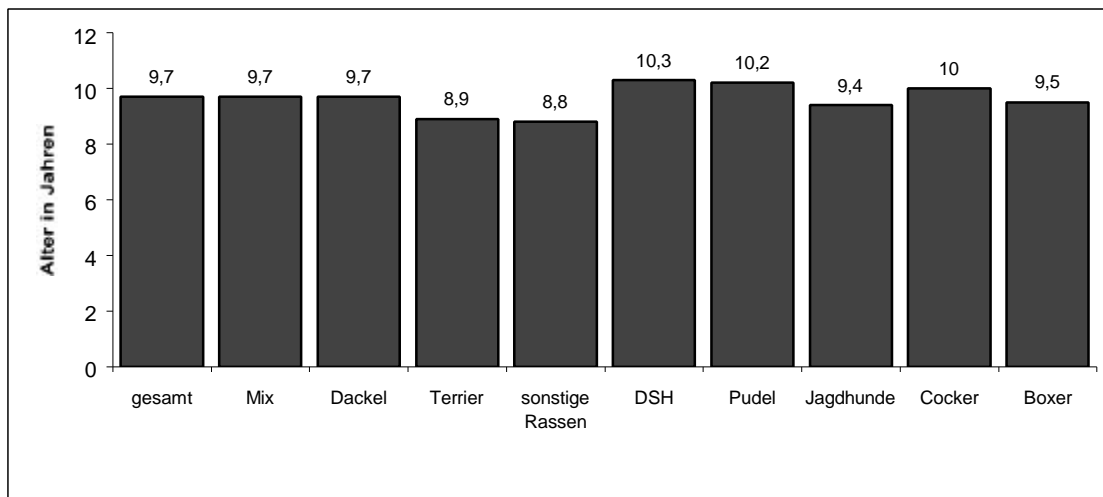


Abbildung 5: Durchschnittsalter der einzelnen Rassen zum Zeitpunkt der Operation

Zum Zeitpunkt der Operation bestanden die Tumore bei 71 Hündinnen bereits seit durchschnittlich 5 Monaten (geometrisches Mittel). Die Werte wiesen eine hohe Streubreite mit einem Maximum von 120 Monaten und einem Minimum von 0,25 Monaten auf. Von 4 Hündinnen lagen keine Werte vor.

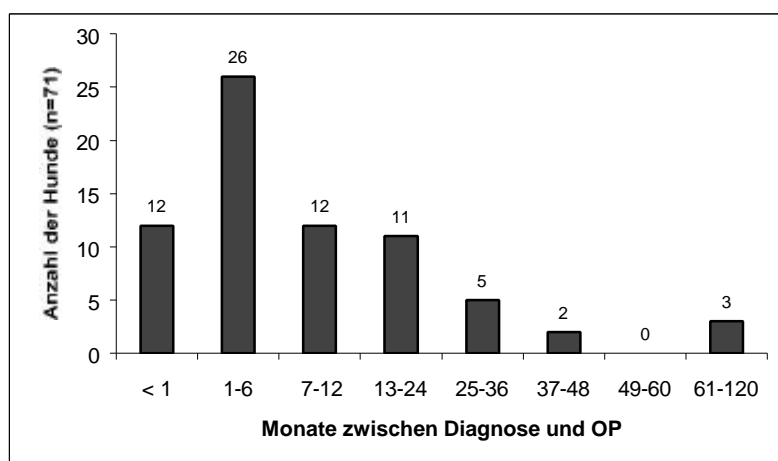


Abbildung 6: Zeitraum zwischen Tumordiagnose und Operation

4.2. Einfluß des Zyklusgeschehens auf die Tumorgenese

4.2.1. Hormonelle Vorbehandlung

4.2.1.1. Gestagenapplikation

Fünf Hündinnen (=6,7%) wurden mit Gestagenpräparaten zur Läufigkeitsunterdrückung behandelt. Davon bekamen zwei Tiere regelmäßig seit fünf Jahren zur Läufigkeitsunterdrückung ein Gestagenpräparat. Eine Hündin wurde seit der ersten Läufigkeit behandelt; sie war der zweitjüngste Patient der Studie. Einer Hündin wurden erst seit dem 10. Lebensjahr regelmäßig Progestagene verabreicht; sie war der zweitälteste Patient der Studie. Bei drei Patienten lag die letzte Behandlung zum Zeitpunkt der Operation weniger als ein halbes Jahr zurück. Zwei Hündinnen bekamen mehr als ein Jahr vor der Operation zum letzten Mal ein Hormonpräparat zur Läufigkeitsverhütung appliziert. Insgesamt lag das Durchschnittsalter der mit Gestagenen behandelten Patienten mit 9,5 Jahren nur geringgradig unter dem Durchschnittsalter aller Mammatumorpatienten.

Bei vier Hündinnen wurden die Tumore innerhalb von ein bzw. drei Monaten nach der letzten Hormonapplikation bemerkt. Die Entstehung war unabhängig von der Behandlungsdauer oder dem Zeitpunkt der ersten Applikation; über die Art und Dosis der verabreichten Progesterone konnten die Besitzer keine Auskunft geben. Das weitere Tumorwachstum erfolgte unabhängig von späteren Gestagenapplikationen.

Bei einer Hündin konnte der Besitzer keine Angaben über einen Zusammenhang zwischen Progesterongabe und Entstehungszeitpunkt der Tumore machen, aber das Wachstum der Tumore erfolgte schubweise in Abhängigkeit von der hormonellen Behandlung. Diese Hündin war zwei Jahre nach Beginn der Läufigkeitsunterdrückung bereits an Mammatumoren operiert worden; die aktuellen Tumore bestanden seit 1,5 Jahren. Eine Übersicht gibt Tabelle 9.

Pat.-Nr.	Alter in Jahren	Häufigkeit der Gestagengabe / Behandlungsdauer	Zeit zwischen erster Gabe u. Diagnose	Zeit zwischen letzter Gabe u. Diagnose	Tumorwachstum in Abhängigkeit von der Applikation
11	8,5	1x	1 Monat	1 Monat	nein
27	9,58	5x über 1,5 Jahre	1,5 Jahre	3 Monate	nein
57	5,58	2x/Jahr seit 1. Läufigkeit	5,5 Jahre	1 Monat	nein
66	9,00	1x	1 Monat	1 Monat	nein
68	15,00	2x/Jahr seit 5 Jahren	3,5 Jahre	keine Angabe	ja

Tabelle 9: Gestagenapplikation bei 5 Hündinnen

4.2.1.2. Östrogenapplikation

Drei Hündinnen (=4%) wurden zur Nidationsverhütung einmalig einer Östrogenbehandlung unterzogen. Bei allen lag die Behandlung zum Zeitpunkt der Operation länger als zwei Jahre zurück. Zwischen der Östrogenapplikation und der Entstehung der Mammatumore bzw. deren Wachstumsgeschwindigkeit bestand kein Zusammenhang. Für eine statistische Aussage ist die Fallzahl zu gering.

4.2.2. Unregelmäßige Läufigkeitsintervalle

Bei den intakten Hündinnen wurde das gesamte, bei den kastrierten das frühere Läufigkeitsgeschehen beurteilt.

62 der 75 Hündinnen (=82,7%) zeigten regelmäßige Läufigkeiten; die Interöstrusintervalle betragen zwischen fünf und neun Monate. 13 Hündinnen (=17,3%) zeigten unregelmäßige Läufigkeitsintervalle, aber nur bei drei Hündinnen konnte die Tumorentstehung in einen zeitlichen Zusammenhang mit den unregelmäßigen Zyklusintervallen gebracht werden (siehe auch Kap. 4.2.5.).

Bei einer Hündin waren die Läufigkeitsintervalle drei Jahre zuvor plötzlich unregelmäßig geworden. Die Tumore der Gesäugeleiste wurden zum gleichen Zeitpunkt beobachtet. Sie wuchsen zyklusabhängig mit Regression im Anöstrus.

Die in unregelmäßigen Abständen auftretenden Läufigkeiten einer weiteren Hündin gingen über vier Jahre mit einer zunehmenden Schwellung des Drüsengewebes der Mamma einher; diese Veränderung zeigte jedoch im Anöstrus keine Regression. Nach der Kastration verhärtete sich das Drüsengewebe im Verlauf von zwei Jahren bis zur Operation.

Bei der dritten Hündin waren die unregelmäßigen Zyklusabstände auf eine Gestagenapplikation zurückzuführen, zur gleichen Zeit entstanden die Mammatumore.

4.2.3. Endometritis-Pyometra-Komplex

Sechs der 75 Hündinnen (=8%) waren laut Vorbericht wegen Erkrankungen im Sinne des Endometritis-Pyometra-Komplexes ovariohysterektomiert worden. Bei fünf dieser Hündinnen war die Erkrankung spontan aufgetreten, eine Hündin erkrankte im Anschluß an eine Gestagenapplikation zur Läufigkeitsverhütung.

Im Rahmen der Mammatumoroperation wurden weitere fünf Hündinnen (=6,7%) zur dauerhaften Läufigkeitsverhütung kastriert. Die Ovarien und Uteri wurden post operationem histopathologisch untersucht. Bei zwei Patientinnen waren Uterus und Ovarien unauffällig, zwei Hündinnen hatten eine symptomlose Endometriumhyperplasie und eine weitere Hündin eine symptomlose Endometriumhyperplasie mit Ovarialzysten.

Im Beobachtungszeitraum nach der Mammatumoroperation wurden weitere neun Hündinnen (=12%) ovariohysterektomiert. Sieben Hündinnen hatten eine Pyometra, bei zwei Hündinnen wurden bei der histopathologischen Untersuchung eine Endometriumhyperplasie und Ovarialzysten diagnostiziert.

Bei weiteren zwei Hündinnen (2,7%) wurden in der Sektion ebenfalls symptomlose Endometriumhyperplasien diagnostiziert.

Insgesamt traten bei 20 Hündinnen (=26,7%) Veränderungen an den Organen des Geschlechtsapparates auf, die mit Hormonimbilanzen im Zusammenhang standen. Ein direkter Zusammenhang mit der Entstehung der Mammatumore war jedoch bei keiner dieser Hündinnen zu erkennen.

4.2.4. Scheingravidität und Gravidität

36 Hündinnen (=48%) waren niemals scheinträchtig, 38 (= 50,7%) waren vereinzelt (n=14) oder regelmäßig (n=24) scheinträchtig. 58 Hündinnen (=77,3%) waren nullipar, 16 (=21,3%) hatten bereits ein- oder mehrmals geworfen. Bei einer Hündin (=1,3%) konnten die Besitzer keine Angaben zu Scheingravidität und Gravidität machen. Die Trächtigkeiten lagen bei drei Hündinnen mehr als ein halbes aber weniger als ein Jahr, bei den übrigen 13 Hündinnen mehr als zwei Jahre vor der Beobachtung der Mammatumore zurück.

Nur eine Hündin wurde regelmäßig in der Zucht eingesetzt, bei den anderen Hündinnen waren die Graviditäten „ungeplant“.

Merkmal	pseudogravid	nicht pseudogravid	gesamt
gravid	10	6	16
nullipar	28	30	58
gesamt	38	36	74

Tabelle 10 : Pseudogravidität und Gravidität bei 74 Hündinnen mit Mammatumoren

4.2.5. Entstehungszeitpunkt und Wachstumsgeschwindigkeit der Mammatumore

47 der 75 Patientenbesitzer (=62,7%) entdeckten die Mammatumore während oder im Zeitraum bis zu vier Monaten nach einer Läufigkeit. Auf den bei drei Hündinnen beobachteten Zusammenhang zwischen Läufigkeitsunregelmäßigkeiten und Mammatumorentstehung wurde bereits in Kap. 4.2.2. eingegangen.

Bei fünf Hündinnen (=6,7%) konnten die Besitzer die Entstehung der Mammatumore mit einer Progesteronapplikation in Verbindung bringen (siehe auch Kap. 4.2.1.1.).

Bei elf Hündinnen (=14,6%) konnten die Besitzer keinen Zusammenhang mit dem Läufigkeitsgeschehen erkennen.

Bei zwölf Hündinnen (=16%) traten die Mammatumore erst nach der Kastration auf. Zwischen der Kastration und der Entdeckung der Tumore durch die Besitzer lagen durchschnittlich 2,12 Jahre; der kürzeste Abstand betrug einen Monat, der längste

5,25 Jahre. Die Kastration wurde in acht Fällen zur dauerhaften Läufigkeitsverhütung vorgenommen, in 3 Fällen diente sie der Behandlung einer Pyometra und bei einer Patientin erfolgte sie in Verbindung mit einer Sectio caesarea. Eine genaue Übersicht gibt Tabelle 11.

Zeitpunkt der Beobachtung	Anzahl n	%
während der Läufigkeit	17	22,7
bis 1 Monat nach der Läufigkeit	11	14,7
1 bis 2 Monate nach der Läufigkeit	8	10,7
2 bis 4 Monate nach der Läufigkeit	11	14,6
kein Zusammenhang mit Läufigkeit	11	14,7
nach der Hormonapplikation	5	6,7
nach der Kastration	12	16
gesamt	75	100

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen MT-Entstehung und Zyklus bei 75 Hündinnen

Zur Wachstumsgeschwindigkeit der Mammatumore konnten bei vier der 75 Hündinnen (=5,4%) keine Angaben gemacht werden. In 19 Fällen (=25,4%) wurde durch die Besitzer kein weiteres Tumorwachstum nach der Erstbeobachtung der Tumore bis zur Operation festgestellt. Bei 34 Hündinnen (=45,3%) wuchsen die Tumore langsam, aber kontinuierlich. Dazu gehören auch die Tumore von vier Hündinnen, bei denen zur Läufigkeitsunterdrückung Progesteronpräparate appliziert wurden. Schubweises Wachstum in Abhängigkeit von der Läufigkeitsunterdrückung zeigten die Mammatumore nur bei einer Hündin (=1,3%) (siehe auch Kap. 4.2.1.1.). Ebenfalls nur bei einer Hündin (=1,3%) wuchsen die Mammatumore schubweise in Abhängigkeit von den Läufigkeiten. Bei acht Hündinnen (=10,7%) wuchsen die Tumore, nachdem sie längere Zeit nur langsam oder gar nicht an Größe zugenommen hatten, zuletzt zunehmend schneller. Bei einer dieser Hündinnen applizierte der Haustierarzt zur Überprüfung der Hormonabhängigkeit der Tumore einen Monat nach deren Entstehung ein Hormonpräparat unbekannter Art; die Tumore waren bis zu diesem Zeitpunkt in der Größe unverändert gewesen, das weitere Wachstum erfolgte jedoch schnell. In acht Fällen (=10,7%) zeigten die Tumore ein rapides Wachstum innerhalb weniger Tage oder Wochen.

Wachstumsgeschwindigkeit	Anzahl n	%
keine Angabe	4	5,3
kein Wachstum	19	25,4
schubweise nach Progesteronapplikation	1	1,3
schubweise nach Läufigkeit	1	1,3
langsam kontinuierlich	34	45,3
kontinuierlich, zuletzt schnell	8	10,7
rapide	8	10,7
gesamt	75	100

Tabelle 12: Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren bei n=75 Hündinnen

4.2.6. Einfluß der Kastration auf weiteres Mammatumorstadiumwachstum

21 Hündinnen waren zum Zeitpunkt der Operation bereits kastriert. 14 Hündinnen wurden während der Operation (n=5) oder innerhalb des Kontrollzeitraumes nach der Mastektomie (n=9) kastriert.

Bei 12 der 21 Hündinnen, die zum Zeitpunkt der Mastektomie bereits kastriert waren, waren die Mammatumore erst längere Zeit nach der Kastration entstanden, bei den restlichen neun Hündinnen bestanden die Tumore zum Zeitpunkt der Kastration bereits und wuchsen danach unbeeinflusst weiter.

Bei vier der fünf Hündinnen, die gleichzeitig mit der Mastektomie kastriert wurden, bestanden keine weiteren Mammatumore, bei einer Hündin bestand ein Tumor in der zweiten Gesäugeleiste, der nach der Kastration kein weiteres Wachstum zeigte. Allerdings hatte dieser Tumor bereits seit seiner Beobachtung durch den Besitzer kein weiteres Wachstum gezeigt.

Von den neun Hündinnen, die innerhalb des Kontrollzeitraumes kastriert wurden, hatten drei Hündinnen keine weiteren Tumore, zwei waren bereits beidseitig totalmastektomiert, eine hatte einen weiteren Tumor in der verbliebenen Gesäugeleiste, der bereits seit der Tumoroperation kein weiteres Wachstum gezeigt hatte. Bei einer Hündin wuchsen die Tumore trotz Kastration weiter. Nur in zwei Fällen bewirkte die Kastration eine Rückbildung der Mammatumore, die in der zweiten Gesäugeleiste bestanden.

4.3. Anzahl und Lokalisation der Mammatumore

53 der 75 Hündinnen (=70,7%) zeigten ein multiples Tumorwachstum in beiden Gesäugeleisten. Bei 22 Hündinnen (=29,3%) blieb das Tumorwachstum innerhalb des Kontrollzeitraumes auf eine Mammaleiste beschränkt. Von diesen hatten nur 10 (=13,3%) Patienten solitäre Tumore, die übrigen 12 zeigten multiples Tumorwachstum innerhalb der betroffenen Gesäugeleiste.

In die folgenden Darstellungen gingen nur die Tumore ein, die operativ entfernt und histopathologisch untersucht wurden. Nicht berücksichtigt wurden weitere Tumore in der zweiten Leiste bei den Hündinnen, deren Besitzer keine zweite Operation wünschten, oder die vor einer weiteren Operation verstarben bzw. euthanasiert wurden. Die andernorts in einer zweiten Operation entnommenen Tumore von zwei Hündinnen gehen ebenfalls nicht ein, da sie nicht zur histopathologischen Untersuchung zur Verfügung standen.

Bei der klinischen Untersuchung wurden bei den 75 Hündinnen insgesamt 305 Tumore diagnostiziert. 96 Operationspräparate (75 aus der Erstoperation, 19 aus der Zweitoperation und zwei aus der dritten Operation) gelangten zur histopathologischen Untersuchung. Hieraus ergab sich eine Gesamtzahl von 517 Tumore. Die Anzahl der Mammatumore lag bei durchschnittlich 6,9 Tumore pro Hündin. 33,3% (n=32) der Untersuchungsproben wiesen zusätzlich klinisch nicht zu diagnostizierende frühe Proliferations- und Karzinomstadien auf.

Zehn Hündinnen hatten nur vier Drüsenkomplexe je Gesäugeleiste, bei ihnen waren die thorakalen kranialen Komplexe überhaupt nicht ausgebildet. Bei zwei weiteren Hündinnen waren die Zitzen der thorakalen kranialen Komplexe nur rudimentär ausgebildet. Drüsengewebe war darunter nicht zu palpieren.

82,6% der diagnostizierten Mammatumore waren im abdominalen kranialen und kaudalen sowie im inguinalen Komplex, davon 58,9% in den beiden letztgenannten Komplexen lokalisiert (siehe Tabelle 13 und Abbildung 7). Eine Seitendifferenz bestand nicht.

Komplex	Anzahl n	%
thorakal kranial	26	5,0
thorakal kaudal	64	12,4
abdominal kranial	122	23,6
abdominal kaudal	159	30,8
inguinal	146	28,2
gesamt	517	100 %

Tabelle 13: Lokalisation der 517 Tumore in der Gesäugeleiste

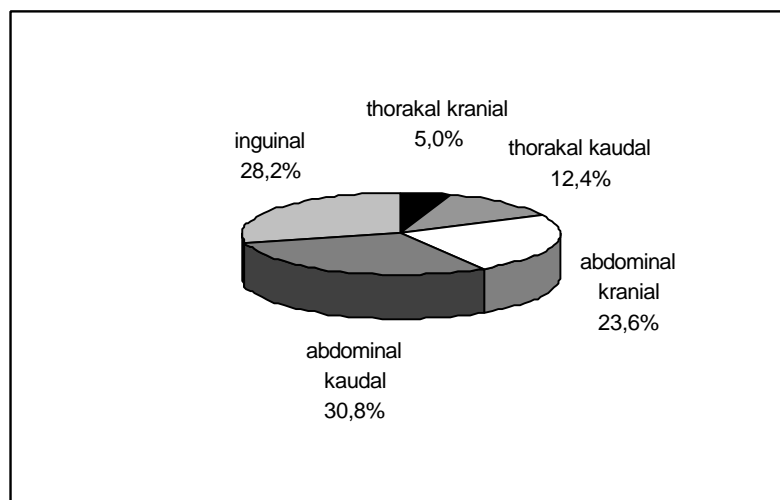


Abbildung 7: prozentuale Verteilung der Tumore in der Gesäugeleiste

4.4. Operationsmethode und -häufigkeit

61 Hündinnen (=81,3%) wurden in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere erstmalig mit Tumoren in der Gesäugeleiste vorgestellt, 14 (=18,7%) waren zuvor bereits andernorts an Mammatumoren operiert worden. Fünf dieser Tiere wurden nach einer einseitigen Totalmastektomie und eines nach einer Teilmastektomie wegen Tumorwachstums in der anderen Gesäugeleiste vorgestellt. Vier Hündinnen, bei denen einzelne Tumorknoten exstirpiert worden waren, wurden aufgrund neuer Tumore in der anderen Gesäugeleiste (n=2), in verbliebenen Komplexen der gleichen Gesäugeleiste (n=1) oder in beiden Gesäugeleisten (n=1) vorgestellt. Zwei Hündinnen, bei denen beidseitig einzelne Tumorknoten entfernt worden waren, wiesen in beiden Mammaleisten erneutes Tumorwachstum auf. Bei einer Hündin war bereits

vier Mal eine Nodulektomie durchgeführt worden. Bei zwei Hündinnen handelte es sich um Rezidive nach einseitiger Komplexentfernung; auch hier war in einem Fall bereits zweimal operiert worden. Einen Überblick gibt Tabelle 14.

aktuelle OP frühere OP	neue MT andere ML		neue MT gleiche ML andere Komplexe	neue MT bds.		Rezidiv
	ML total	ML teil	ML total	ML teil bds.	ML total + EK	
ML total (n=5)	4	1				
ML teil (n=1)	1					
EK eins. (n=6)	2		1	1		2
EK bds. (n=2)				1	1	

Tabelle 14: erneutes Tumorwachstum nach früherer OP und aktuelle OP-Methoden

Legende: EK = Einzelknoten/Einzelkomplex, ML = Mammaleiste, MT = Mammatumor

Die nun folgenden Daten sind in Abbildung 8 und Tabelle 15 zusammenfassend dargestellt. Bei der Erstvorstellung in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere wurden 57 Hündinnen (=76%) einer einseitigen Totalmastektomie und zwei (=2,7%) einer Totalmastektomie in Verbindung mit einer Komplexentfernung der anderen Mammaleiste unterzogen. Bei 12 Patienten (=16%) wurde eine einseitige Teilmastektomie, bei drei (=4%) eine beidseitige Teilmastektomie und bei einer Patientin (=1,3%) eine einfache Komplexentfernung durchgeführt.

45 Hündinnen (60%) wurden aufgrund des Wachstums weiterer Tumore (n=41) oder aufgrund einer Rezidivierung (n=4) wiedervorgelegt. 19 Hündinnen (=25,3%) wurden wegen Tumoren in den verbliebenen Komplexen der gleichen bzw. in der anderen Gesäugeleiste erneut operiert. In der zweiten Operation wurden 14 Totalmastektomien, vier Teilmastektomien und eine Komplexentfernung durchgeführt. Eine Totalmastektomie und die Komplexentfernung wurden durch den Haustierarzt durchgeführt.

Zwei Hündinnen wurden wegen Rezidiven operiert; bei einer wurde nur das Rezidiv exstirpiert, bei der anderen Hündin wurde gleichzeitig die zweite Leiste totalmastektomiert (doppelte Nennung in der Tabelle mit * gekennzeichnet). Zwei Hündinnen mit rezidivierenden Mammatumoren wurden euthanasiert.

Weitere 22 Hündinnen (=29,3%) wurden trotz Tumorwachstums in der zweiten Leiste keiner weiteren Operation unterzogen:

Sieben wurden aufgrund von Metastasen (n=3) oder aufgrund anderer Erkrankungen (n=4) eingeschläfert. Bei zwei Hündinnen bildeten sich die noch bestehenden Tumore nach der Kastration zurück, eine Hündin zeigte ohne erkennbare äußere Einflüsse eine Verkleinerung des Tumors. Die Tumore von neun Hündinnen zeigten im Kontrollzeitraum kein weiteres Wachstum, so daß die Besitzer einer erneuten Operation nicht zustimmten. Bei drei Hündinnen wurde trotz weiteren Tumorwachstums aufgrund des Alters keine erneute Operation gewünscht.

Eine dritte Operation erfolgte bei zwei Hündinnen: in einem Fall wurde nach einer kaudalen Teilmastektomie und einer Totalmastektomie eine kraniale Teilmastektomie der verbliebenen Komplexe durchgeführt (doppelte Nennung in der Tabelle mit ° gekennzeichnet), im anderen Fall handelte es sich um eine wiederholte Rezidivexstirpation. Eine Hündin wurde nach erneuter Rezidivierung der Tumore eingeschläfert.

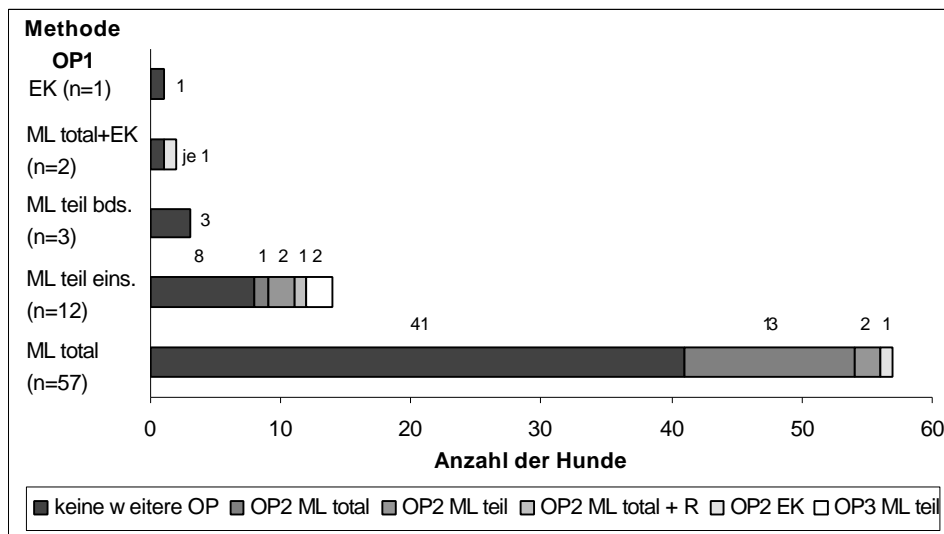


Abbildung 8: Anzahl und Art der Operationen

Legende: EK = Einzelknoten/ Einzelkomplex, ML = Mammaleiste, OP = Operation,

R = Rezidiv

OP-Methode 1.OP	keine neuen MT	neue MT gleiche ML andere Komplexe			neue MT andere ML			Rezidivbildung			
	nach 1. OP	nach 1. OP	2. OP	nach 2. OP	nach 1. OP	2. OP	nach 2. OP	nach 1. OP	Behandlung	nach 2. OP	Behandlung
ML total (n=57)	21	0			34	ML total 13 ML teil 2 EK 1 keine 18	0	2	Euthanasie		
ML teil (n=12)	5	1°	ML teil (= 3.OP)	0	7**	ML total 2** ML teil 2 keine 3	0	1*	Operation (=2. OP)	1	Operation (= 3. OP)
ML teil bds. (n=3)	2	1	keine		0			0			
ML total + EK (n=2)	1	0			0			1	Operation (= 2. OP)	1	Euthanasie
EK (n=1)	1	0			0			0			

Tabelle 15: Operationsmethode und erneutes Tumorwachstum post operationem

Legende: EK = Einzelknoten/Einzelkomplex, ML = Mammaleiste, MT = Mammatumor, OP = Operation

Doppelnennungen mit * und ° gekennzeichnet

4.5. Histopathologische Untersuchung

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung der Mammatumore sind in Tabelle 16 und Abbildung 9 dargestellt. Die 549 Einzeldiagnosen ergeben sich aus 517 Tumoren und den in 32 Untersuchungsproben diagnostizierten frühen Proliferations- und Karzinomstadien.

82,7% der Mammatumore waren maligne, nur 17,1% benigne.

Den häufigsten Mammatumor stellten mit 72% das Adenokarzinom und das komplexe Adenokarzinom dar. Andere Karzinome und Karzinomvorstufen machten 9,9% der Tumoren aus, während maligne Mischtumore und Sarkome nur in Einzelfällen (=0,6%) diagnostiziert wurden. Das Hämangioperizytom (=0,2%) wurde als semimaligne eingestuft.

Unter den benignen Tumoren dominierten die Adenome und komplexen Adenome mit 14,5%.

Der Abszeß wurde zur Vervollständigung der Diagnosen in die Tabelle aufgenommen, da er klinisch als Mammatumor eingestuft wurde und erst in der histopathologischen Untersuchung als nichttumoröse Veränderung erkannt wurde.

In den Fällen multiplen Wachstums waren Tumore unterschiedlicher Dignität innerhalb einer Gesäugeleiste, häufig sogar innerhalb eines Komplexes benachbart. Ein rein benignes Tumorwachstum innerhalb einer Gesäugeleiste war nur bei drei Hündinnen zu diagnostizieren; vier Untersuchungsproben wiesen neben benignen Tumoren Karzinomvorstufen auf. Alle weiteren gutartigen Tumore traten nur in Kombination mit malignem Tumorwachstum auf.

Diagnose - maligne Tumore	Anzahl (N₁=454)	% (82,7)
Adenokarzinom (AdCa)	194	35,4
komplexes Adenokarzinom (kAdCa)	201	36,6
Karzinom (Ca)-Vorstufen	32	5,8
skirrhöses Karzinom (scCa)	7	1,3
komplexes Karzinom (kCa)	5	0,9
anaplastisches Karzinom (anaplCa)	3	0,5
solides Karzinom (solCa)	3	0,5
Myoepithelkarzinom (MECa)	3	0,5
Plattenepithelkarzinom (PECa)	2	0,4
maligner Mischtumor	2	0,4
Lymphosarkom	1	0,2
Hämangioperizytom	1	0,2
Diagnose - benigne Tumore	Anzahl (N₂=94)	% (17,1)
Adenom (Ad)	48	8,7
komplexes Adenom (kAd)	32	5,8
Myoepitheliom	12	2,2
Basalzelltumor	1	0,2
Osteofibrom	1	0,2
Weitere Diagnosen	Anzahl (N₃=1)	% (0,2)
Abszeß	1	0,2
Gesamt	549	100

Tabelle 16: histopathologische Diagnosen der 517 Tumore und 32 Karzinomvorstufen

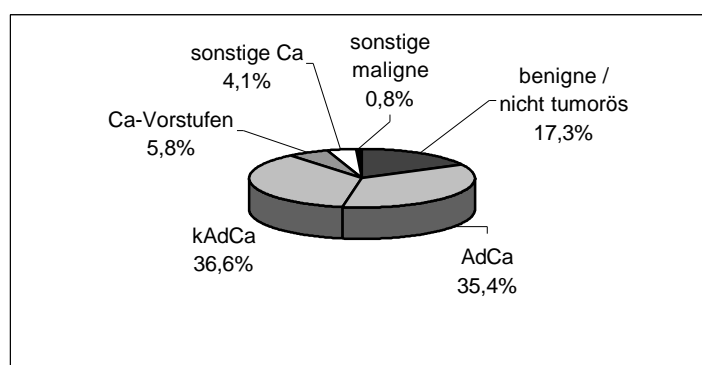


Abbildung 9: prozentuale Verteilung der Tumordiagnosen

Um eine Aussage über das Metastasierungspotential der Tumore treffen zu können, ist in der folgenden Tabelle die Anzahl der Diagnosen bezogen auf die 75 Patienten dargestellt. Die Gesamtzahl der Tumore bleibt unberücksichtigt, Mehrfachnennungen sind durch die Multiplizität der Diagnosen bei den einzelnen Hunden bedingt.

Tumordiagnose	Anzahl n
Adenokarzinom	44
komplexes Adenokarzinom	44
Karzinomvorstufen	32
komplexes Karzinom	4
Myoepithelkarzinom	3
solides Karzinom	3
Plattenepithelkarzinom	2
skirrhöses Karzinom	2
anaplastisches Karzinom	1
Lymphosarkom	1
maligner Misch tumor	1
Hämangioperizytom	1

Tabelle 17: Tumordiagnose bei n = 75 Hündinnen

Erweiterte Gefäße wurden bei zwei Hündinnen diagnostiziert, erweiterte Lymphspalten im Mammagewebe zeigten sieben Hündinnen. Bei sechs Hündinnen wurden Einbrüche in Lymph- und Blutgefäße oder nur in Lymphgefäße diagnostiziert; bei einer dieser Hündinnen trat die Angiosis drei Mal in der gleichen Leiste (Erstoperation und zwei Rezidivoperationen) auf. Eine Hämangiosis carcinomatosa lag in keinem Operationspräparat vor. Der Verdacht des Einbruches bestand bei elf Hündinnen in einer, bei zwei Hündinnen in beiden Mammaleisten.

Die Häufigkeit der Angiosis bei den verschiedenen Karzinomen verteilt sich folgendermaßen: anaplastisches Karzinom 100%, solides Karzinom 66,7%, Plattenepithelkarzinom und komplexes Karzinom je 50%, Adenokarzinom 25% und komplexes Adenokarzinom 20,5%; der Misch tumor, das Lymphosarkom und das Hämangioperizytom zeigten keine Gefäßeinbrüche. Ein Adenokarzinom und drei komplexe Adenokarzinome zeigten kanalikuläre Ausbreitung.

Gefäßveränderungen/Tumorausbreitung	Anzahl	Tumorklassifikation
erweiterte Gefäße	2	kCa (1), PECa (1)
erweiterte Lymphspalten	7	kCa (1), AdCa (4), kAdCa (5), MECa (1)
V. a. Lymphangiosis carcinomatosa	2	kAdCa (2)
Lymphangiosis carcinomatosa	4	solCa (2), AdCa (1), kAdCa (1)
V. a. Hämangiosis carcinomatosa	2	AdCa (1), kAdCa (1)
V. a. Lymph- und Hämangiosis carc.	11	kCa (2), AdCa (6), kAdCa (3)
Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa	4	anaplastisches Ca (1), PECa (1), AdCa (2)
kanalikuläre Ausbreitung	4	AdCa (1), kAdCa (3)

Tabelle 18: Gefäßveränderungen und Tumorausbreitung

Legende: V. a. = Verdacht auf, Abkürzungen der Tumordiagnosen siehe Tabelle 16

Die Lymphknotenbefunde sind in Tabelle 19 dargestellt.

Bei sechs von 94 Proben der Erst- und Zweitoperation war der Inguinallymphknoten im Tier verblieben und lag nicht zur Untersuchung vor. Neun Lymphknoten zeigten keinen besonderen Befund. In 71 Operationspräparaten waren die Lymphknoten re-sorptiv aktiviert, d.h. sie zeigten eine oder mehrere der folgenden Veränderungen: aktivierte Lymphfollikel, Sinuszellhyperplasie, weite Sinusräume, Hämosiderose und Blutresorption. Davon war bei 43 Hündinnen eine Mammaleiste, bei 14 beide Leisten betroffen. Sechs Hündinnen zeigten eine Markfibrose der Lymphknoten, zwei eine Atrophie. Neun Mal lag eine Lymphadenitis purulenta, einmal eine Lymphadenitis simplex vor. Bei einer Hündin war der Lymphknoten lymphatisch hyperplastisch.

Der Verdacht auf einzelne Tumorzellen oder –emboli im Sinuslumen bestand in sechs Fällen, bei drei Tieren waren Tumorzellen im Sinuslumen nachweisbar. Der Verdacht auf Metastasen bestand bei vier Hündinnen, bei sechs wurde eine Metastasiering in die Lymphknoten diagnostiziert.

Lymphknotenbefund	Anzahl n
nicht vorhanden	6
ohne besonderen Befund	9
Aktivierung	71
Markfibrose	6
Atrophie	2
Lymphadenitis simplex	1
Lymphadenitis purulenta	9
lymphatisch hyperplastisch	1
Verdacht auf Tumorzellen im Sinuslumen	6
Tumorzellen im Sinuslumen	3
Verdacht auf Metastasen	4
Metastasen	6

Tabelle 19: Befunde der 94 Lymphknoten bei 75 Hündinnen

Weiterhin wurde das Mammagewebe auf die in Tabelle 20 aufgeführten Nebenbefunde untersucht. Dabei wurde besonders auf das Vorliegen von Hyperplasien, Sekretion und Laktation geachtet, da diese Vorgänge durch die Geschlechtshormone 17 β -Östradiol, Progesteron und Prolaktin beeinflusst werden.

54 der 96 Untersuchungsproben (=56,3%) wiesen Hyperplasien des Mammagewebes auf. 25 Proben (=26%) waren sekretorisch aktiv und sechs (=6,3%) zeigten Laktation. Die Befunde traten meist kombiniert auf. 33 Hündinnen (=61%), bei denen sich Hyperplasien zeigten, befanden sich zum Zeitpunkt der Operation im Anöstrus. Ebenfalls im Anöstrus befanden sich fünf Hündinnen (=83%) mit laktierendem Mammagewebe, eine (=7%) war kastriert, die Kastration lag jedoch erst drei Wochen zurück. Sekretorisch aktives Mammagewebe lag bei 13 Hündinnen (=52%) im Metöstrus und bei 11 Hündinnen (=44%) im Anöstrus vor. Insgesamt scheinen die Involutionsvorgänge der Mamma, die bei einem normalen Zyklusverlauf im späten Metöstrus einsetzen und im Anöstrus ihren Höhepunkt erreichen, bei den betroffenen Hündinnen verzögert einzusetzen bzw. aufgehoben zu sein.

Nebenbefund	Anzahl n	%
Begleitentzündung	54	56,3
Hyperplasie	54	56,3
Fibrose	26	27,1
Sekretion	25	26
Zysten	21	21,9
Mastitis	9	9,4
Laktation	6	6,3
Inaktivität	5	5,2
Atrophie	3	3,1

Tabelle 20: Zusatzbefunde Mammagewebe

In Abhängigkeit von den im Vorbericht erhobenen Daten über Kastration, Pseudogravidität und Gravidität und deren Verteilung in der Patientenpopulation ergeben sich folgende Zusammenhänge (Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12):

In der gesamten Patientenpopulation waren 71% der Hündinnen (n=54) intakt und 29% (n=21) kastriert. Die Nebenbefunde Sekretion, Laktation und Mastitis wurden häufiger im Mammagewebe intakter Hündinnen diagnostiziert. Auch die Hyperplasie trat vermehrt bei intakten Hündinnen auf. Das Auftreten einer chronischen Begleitentzündung sowie die Bildung von Zysten waren dem Verhältnis der intakten zu den kastrierten Hündinnen entsprechend verteilt. Fibrosierung, Atrophie und Inaktivität des Mammagewebes traten häufiger bei kastrierten Hündinnen auf.

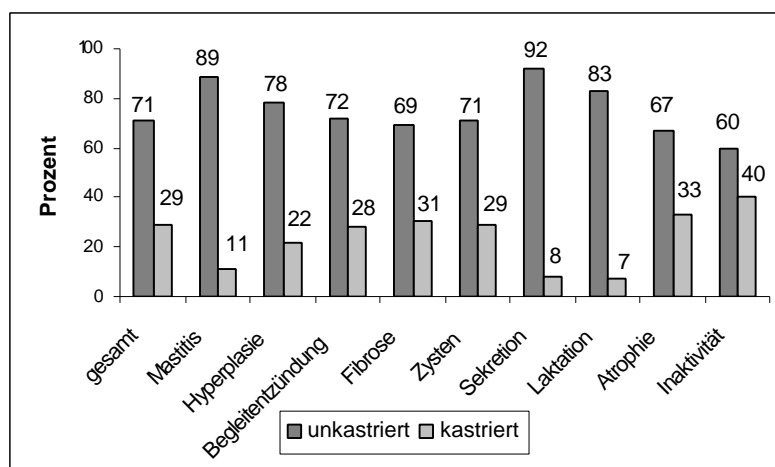


Abbildung 10: Nebenbefunde und Kastration

51% der Hündinnen mit Mammatumoren (n=38) zeigten Scheinträchtigkeiten, 48% (n=36) waren nie pseudogavid gewesen. Bei 1% (n=1) lagen keine Angaben vor. Die Nebenfunde Laktation, Zystenbildung und Mastitis waren mit dem Auftreten von Scheinträchtigkeiten korreliert. Aber auch atrophisches und ruhendes Mammagewebe traten häufiger bei scheinträchtigen Hündinnen auf. Die sekretorische Aktivität des Mammagewebes sowie die Bildung von Hyperplasien konnten nicht mit den Pseudogaviditäten in Zusammenhang gebracht werden. Hier entsprach die Verteilung der Veränderungen ungefähr dem Verhältnis der pseudogaviden zu den nicht pseudogaviden Hündinnen. Entsprechendes gilt für die Fibrosierung des Mammagewebes. Nur die Anzeichen einer chronischen Begleitentzündung traten häufiger bei nicht pseudogaviden Tieren auf.

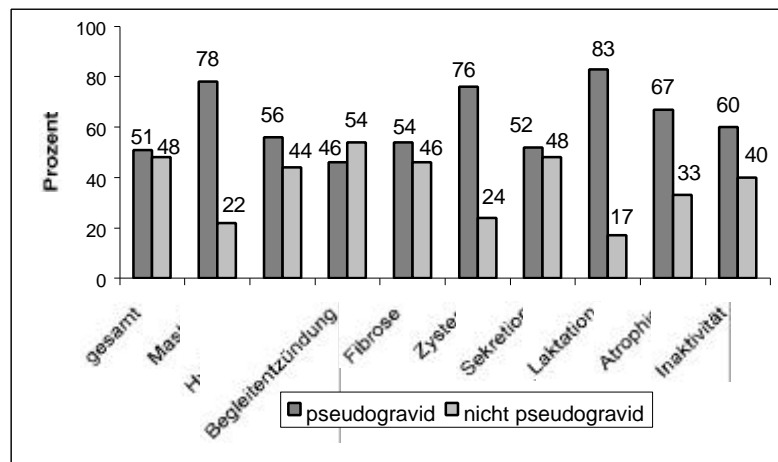


Abbildung 11: Nebenfunde und Pseudogavidität

77% der Hündinnen (n=58) hatten nie, 21% (n=16) bereits ein- oder mehrmals geworfen. Bei 1% (n=1) lagen keine Angaben vor. Alle Nebenbefunde außer der Atrophie wurden häufiger bei den nulliparen Hündinnen diagnostiziert. Laktierendes Mammgewebe trat nur bei Hündinnen auf, die nie geworfen hatten.

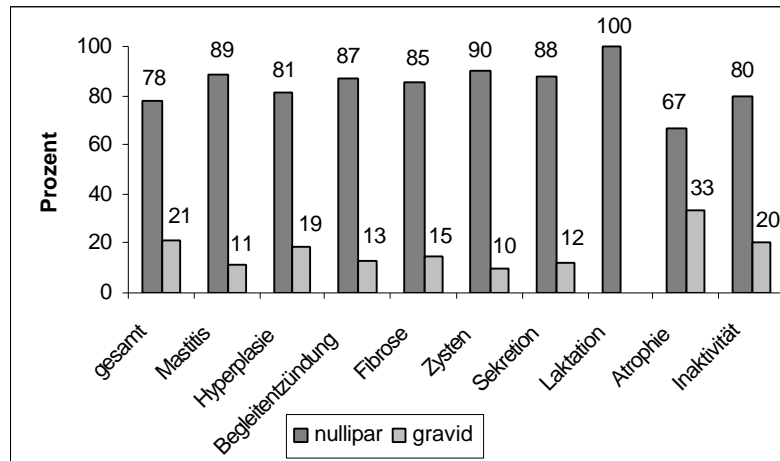


Abbildung 12: Nebenbefunde und Gravidität

4.6. Postoperative Verlaufsstudie

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten, die zwischen März 1995 und Februar 1996 in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere operiert wurden; der Kontrollzeitraum erstreckte sich bis September 1997, d.h. über einen Zeitraum von 1,5 bis 2,5 Jahren post operationem.

Bei Abschluß der Studie waren noch 51 Hündinnen (=68%) am Leben. Von zwei Hündinnen (=2,7%) ist der weitere Verbleib nicht bekannt. 22 Hündinnen (=29,3%) sind während des Kontrollzeitraumes verstorben oder wurden euthanasiert.

4.6.1. Anzahl der Todesfälle und Todesursachen

14 Patienten (=18,6%) starben aufgrund von Ursachen, die nicht mit Mammatumoren in Verbindung standen, oder wurden euthanasiert. Acht dieser Patienten standen nicht zur Sektion zur Verfügung. Das traf vor allem auf die Patienten zu, die beim Haustierarzt euthanasiert wurden. Hier wurde der Auswertung die Diagnose des Haustierarztes zugrunde gelegt, die sich meist nur auf das klinische Bild stützte.

Acht Patienten (=10,7%) wurden aufgrund der Mammatumore euthanasiert: fünf infolge einer Metastasierung, drei infolge eines Mammatumorrezidivs und Metastasierung. Bei diesen Patienten ist die Diagnose durch die klinische, röntgenologische und/oder histologische Untersuchung gesichert (siehe Kapitel 4.6.1.1. und 4.6.1.2.).

Tabelle 21 zeigt die Daten der verstorbenen Patienten im Überblick.

Pat.-Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Überlebenszeit nach OP (Monate)	Überlebenszeit nach Diagnose (Monate)	Todesursache	gesichert
3	Boxer	8,67	0,8	12,08	Metastasen	ja
13	Afghane	12,08	6	12	Metastasen	ja
16	Yorkshire-Terrier	9,08	20	22	Bißverletzung	ja
17	Münsterländer	11,58	5,5	7,5	Lymphosarkom	ja
24	Setter	11,25	8	14	Metastasen	ja
28	DSH	11,83	14	unbekannt	Lumbosakrale Stenose	nein
30	Dackel (RH)	10,67	1	13	Chondrosarkom der Wirbelsäule	ja
31	Dackel (LH)	13,17	0	12	Perianaldrüsen- Ca	ja
33	Yorkshire-Terrier	9,17	14	15	Herzinsuffizienz	nein
34	Shi-Tzu	10,25	1,75	2	Metastasen / Rezidiv	ja
35	Dackel (RH)	12,83	6	9,5	Herzinsuffizienz	nein
36	Pudel	13,67	5,5	10,5	Niereninsuffizienz/ Rezidive	nein
37	Pittbullterrier	11	1	15	Metastasen	ja
39	Mix	8,92	11,5	12,75	Metastasen / Rezidiv	ja
40	Mix	16,58	7	127	Metastasen	ja
42	Yorkshire-Terrier	13,92	11	21	Epilepsie / Herzinsuffizienz	nein
50	Mix	11,42	1	3	Vergiftung	nein
54	Mix	14,17	19,25	20	Sepsis	ja
58	Jagdhund-Mix	9,08	12	18	Übergangszell- Ca der Urethra	ja
61	Yorkshire-Terrier	11,17	18	21	Herzinsuffizienz	nein
70	DSH	12,25	15	45	massive Spondylosen	nein
72	Dackel (RH)	10,83	2	3	Metastasen / Rezidiv	ja

Tabelle 21: Todesursachen bei 22 Patienten im postoperativen Kontrollzeitraum

Legende: DSH = Deutscher Schäferhund, RH = Rauhaar, LH = Langhaar, Ca = Karzinom

4.6.1.1. Rezidivierung der Mammatumore

Vier Hündinnen (=5,3%) zeigten post operationem die Bildung von Rezidiven. In allen Fällen wurden bei der ersten Operation bereits Gefäßeinbrüche und Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Die Rezidive traten in drei Fällen in Verbindung mit Fernmetastasen auf und führten zur Euthanasie. Eine Hündin wurde laut Haustierarzt aufgrund einer Erkrankung, die nicht mit den Mammatumoren im Zusammenhang stand, euthanasiert.

Patientin Nummer 34 hatte einen einzelnen Tumorknoten von 1,5 cm Größe, der sich als hochmalignes Adenokarzinom mit anaplastischen Anteilen, ausgeprägter Häm- und Lymphangiosis carcinomatosa und Metastasierung in den Inguinallymphknoten darstellte; zum Zeitpunkt der Operation, die als Totalmastektomie durchgeführt wurde, bestand bereits eine Karzinom-Metastase in der Oberschenkelmuskulatur. Innerhalb von drei Wochen bildete sich ein Rezidiv, das in weiteren vier Wochen rapide wuchs und sehr schlecht abgrenzbar war. Röntgenologisch waren keine Organmetastasen nachweisbar. Auf Besitzerwunsch wurde die Hündin euthanasiert. Eine Sektion fand nicht statt.

Bei der Hündin mit der Patientenummer 36 wurden im Oktober 1992 und im März 1993 durch den Haustierarzt bereits einzelne Mammatumore entfernt; das Wachstum erfolgte danach zwar langsam, die Haut über den Tumoren war zum Zeitpunkt der Operation in der Klinik aber bereits ulzeriert und schmerzhaft; nur ein Tumor konnte als Rezidiv angesprochen werden, die anderen Tumore waren in der kontralateralen Mammaleiste lokalisiert. Es wurde eine Totalmastektomie mit Exstirpation des Rezidives durchgeführt. Bei den Tumoren handelte es sich um Adenokarzinome und komplexe Adenokarzinome mit Verdacht auf Angiosis carcinomatosa; der Lymphknoten war vollständig mit Metastasen durchsetzt. Bereits fünf Wochen nach der Operation war die Haut über der Rezidivlokalisierung erneut ulzeriert. Die histopathologische Untersuchung des zweiten Operationspräparates ergab das Wachstum multipler Adenokarzinome mit ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung. Wieder bestand der Verdacht auf Gefäßeinbrüche. Das Wachstum erfolgte stark infiltrativ, so daß eine unvollständige Entnahme des Tumorgewebes wahrscheinlich erschien.

Nach dreieinhalb Monaten trat weit inguinal erneut eine Ulzeration der Haut auf. Aufgrund einer progredienten Verschlechterung des Allgemeinbefindens wurde die Hündin euthanasiert. Trotz des eindeutigen Vorberichtes kann nicht sicher davon ausgegangen werden, daß die Symptomatik durch eine Metastasierung bedingt war, da die Diagnose des Haustierarztes Niereninsuffizienz lautete und die Hündin nicht zur Sektion zur Verfügung stand. Sie wird deshalb bei den folgenden Berechnungen zu den Patienten gezählt, die nicht an Mammatumoren gestorben sind.

Die Hündin mit der Patientenummer 39 wurde insgesamt drei Mal operiert; die Tumore kehrten nach der Operation stets innerhalb von 14 Tagen wieder. Bei der ersten Operation wurde auf Besitzerwunsch eine kaudale Teilmastektomie durchgeführt und der Inguinallymphknoten nicht exstirpiert. Die histologische Untersuchung ergab ein Plattenepithelkarzinom mit anaplastischen Anteilen und eine Angiosis carcinomatosa. Die zweite Operation ergab das Wachstum eines soliden Karzinoms mit Lymphangiosis carcinomatosa in der Narbe; die gleichzeitig exstirpierte zweite Mammaleiste wies benignes Tumorwachstum auf; in der dritten Operation wurden aus beiden Leisten Rezidive entfernt, die sich histologisch als anaplastische Karzinome mit Häm- und Lymphangiosis carcinomatosa, Adenokarzinome und komplexe Adenokarzinome darstellten. Das Wachstum in der linken Mammaleiste war innerhalb von drei Wochen maligne entartet. Die Patientin wurde schließlich wegen Apathie, Anorexie, ulzerierten Tumoren an der gesamten Bauchdecke sowie Lahmheit und Schwellung der linken Vordergliedmaße infolge eines Lymphstaus euthanasiert. Die lange Überlebenszeit von 11,5 Monaten ergibt sich durch die wiederholten Operationen und die Tatsache, daß die Besitzerin die Euthanasie bis zur Unvermeidbarkeit hinausschob.

Bei der Patientin mit der Nummer 72 wurde eine Totalmastektomie durchgeführt. In der histologischen Untersuchung wurden schnellwachsende hochmaligne Adenokarzinome mit ausgeprägter Lymphangiosis carcinomatosa und Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert. Drei Wochen post operationem war die Wunde gerötet und wurde beleckt; nach vier Wochen war die Haut bis in den Schenkelspalt hinein gerötet und verhärtet, weitere zwei Wochen später war die Haut ulzeriert. Röntgenologisch waren Metastasen in der Lunge nachweisbar. Aufgrund der infausten Pro-

gnose wurde die Hündin euthanasiert. In der Sektion wurde ein ausgedehntes Metastasierungsgeschehen festgestellt: Metastasen in den Lumbal-, Axillar- und Sternallymphknoten, der Lunge, in Humerus, Femur, Becken und Rippen mit pathologischer Fraktur sowie Verdacht auf Metastasen im Peritoneum, in der Milz und der Oberschenkelmuskulatur.

Die tumorfreie Zeit betrug durchschnittlich 3,3 Wochen. Tabelle 22 zeigt die Daten der vier Patienten im Überblick.

Pat.-Nr.	Wachstumsgeschwindigkeit des Primärtumors	Rezidivierung post op. innerhalb	Re-OP	Postoperative Überlebenszeit
34	rapide (1 Woche)	3 Wochen	nein	1,8 Monate
36	kontinuierlich langsam (6 Monate)	5 Wochen	1x	5,5 Monate
39	rapide (5 Wochen)	2 Wochen	2x	11,5 Monate
72	rapide (3 Wochen)	3 Wochen	nein	2 Monate

Tabelle 22: rezidivierende Mammatumoren und Überlebenszeit bei vier Patienten

Eine weitere Hündin (Pat.-Nr. 14) wurde mit einem schnellwachsenden Rezidiv vorgestellt. Bei dieser Hündin war sechs Wochen zuvor bei der Kastration ein einzelner Mammakomplex entfernt worden; laut Besitzerangaben wuchs der Tumor nach fünfwöchiger Ruhephase innerhalb eines Tages auf eine Größe von 1x1 cm und zeigte nach einer Feinnadelbiopsie wieder einen plötzlichen Wachstumsstillstand. Eine Totalmastektomie wurde durchgeführt. Histologisch handelte es sich um ein gering differenziertes Myoepithelkarzinom mit infiltrativem Wachstum, das restliche Mammagewebe sowie der Lymphknoten waren unauffällig. Die Hündin war bei Abschluß der Studie klinisch gesund.

4.6.1.2. Metastasierung

Bei acht Hündinnen (=10,7%) bildeten die Mammatumore innerhalb des Kontrollzeitraumes Fernmetastasen. Folgende klinische Symptome traten auf: Anorexie (4x), Mattigkeit bis hin zur Apathie (4x), Dyspnoe (2x), Husten (2x), Schwellung der tastbaren Körperlymphknoten (2x) und hochgradige Abmagerung (1x).

Am häufigsten fanden sich die Metastasen in den regionalen (axillar, inguinal) und nachgeschalteten Lymphknoten (lumbal, sternal, zervikal) sowie der Lunge. Die

Lungenmetastasen waren in allen fünf Fällen röntgenologisch nachweisbar. Die Metastasen in den Organen und Lymphknoten der Bauchhöhle waren im Röntgenbild nicht sichtbar. Das Skelett wurde bei den Kontrolluntersuchungen nicht röntgenologisch auf Metastasen untersucht. Die Knochenmetastasen wurden erst in der Sektion diagnostiziert. Tabelle 23 gibt eine Übersicht über die Metastasenlokalisation bei den einzelnen Patienten.

Lok. Pat.-Nr.	Lymphknoten	Lunge	Innere Organe	Haut	Muskulatur	Knochen
3	X (mandibular, zervikal)					
13		X	Nieren	X		X
24	X (inguinal, mandibular, zervikal)				X	
34	X (inguinal)				X	
37		X				
39	X (axillar)	X				
40		X				
72	X (inguinal, lumbal, axillar, sternal)	X	Milz, Peritoneum		X	X
Anzahl	5	5	2	1	3	2

Tabelle 23: Metastasenlokalisation

4.6.2. Postoperative Überlebenszeit

51 Hündinnen waren bei Abschluß der Studie noch am Leben. Das Alter bei Abschluß der Studie betrug zwischen 7,5 und 16,6 Jahren, durchschnittlich 11,05 Jahre. Die postoperative Überlebensdauer lag zwischen 18 und 30 Monaten, durchschnittlich 24,75 Monate. Nur bei einer dieser Patienten lagen klinische und röntgenologische Hinweise für eine Metastasierung vor. Die Patientin war bei Abschluß der Studie aber noch am Leben. Eine Rezidivierung war bei keiner dieser Patienten aufgetreten. Bei zwei Hündinnen war der weitere Verbleib unbekannt.

Insgesamt 22 Hündinnen waren bei Abschluß der Studie tot. Das Alter zum Zeitpunkt des Todes betrug bei den 22 Hündinnen durchschnittlich 11,5 Jahre. Die durchschnittliche Überlebensdauer post operationem lag bei 8,2 Monaten; die Werte wiesen eine hohe Streubreite mit einem Minimum von drei Wochen und einem

Maximum von 20 Monaten auf. Die Überlebensdauer nach Diagnosestellung betrug zwischen 2 und 127 Monate, durchschnittlich 19,8 Monate.

In der Gruppe der Todesfälle, die durch Mammatumore bedingt waren (n=8), lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes bei 11,2 Jahren. Die Überlebenszeit nach der Operation betrug zwischen drei Wochen und 11,5 Monaten, durchschnittlich 4,8 Monate. Fünf Patienten starben im Zeitraum eines halben Jahres, drei innerhalb eines Jahres post operationem. Im zweiten Jahr post operationem starb keine Hündin mehr an mammatumorassozierten Erkrankungen. Die durchschnittliche Überlebensdauer nach Diagnosestellung lag bei 24,7 Monaten. Bei einer Hündin hatten die Tumore bereits seit zehn Jahren bestanden; wird dieser Extremwert vernachlässigt, reduziert sich die durchschnittliche Überlebensdauer nach Diagnosestellung auf nur 10,1 Monate (siehe Abbildung 13).

In der Gruppe der Todesfälle, die nicht mit Mammatumoren in Verbindung standen (n=14), betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes 11,7 Jahre. Die durchschnittliche postoperative Überlebensdauer betrug 10,2 Monate, die durchschnittliche Überlebensdauer nach Diagnosestellung 16,7 Monate. Eine Hündin wurde noch im Verlauf der Operation euthanasiert, da sich die Perianaldrüsenkarzinome, die gleichzeitig mit der Mammaleiste exstirpiert werden sollten, als inoperabel erwiesen. Sieben Hündinnen starben im ersten Jahr, davon fünf im ersten Halbjahr, und sechs im zweiten Jahr nach der Operation.

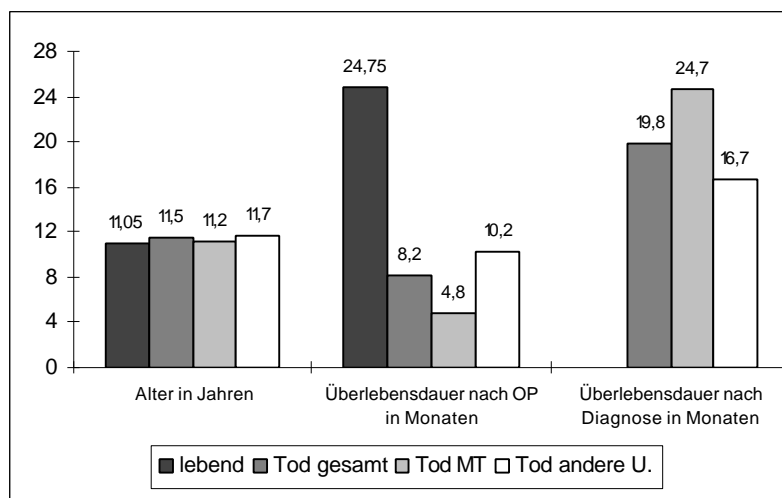


Abbildung 13: postoperative Überlebenszeit der 75 Patienten

4.6.3. Klinische Tumorkriterien und Todesursache

In der klinischen Beurteilung der Tumormalignität wurde beim Auftreten multipler Tumore jeweils der Tumor mit den ungünstigsten Kriterien in die Tabelle aufgenommen. Tabelle 24 zeigt die Häufigkeit der Ausprägungen eines Merkmals innerhalb des gesamten Patientengutes und bezogen auf die Todesursache.

Tumorkriterium	Ausprägung	Anzahl n	%	lebend	unbekannt	tot MT	tot andere U.
Größe	< 3 cm	48	64	39	0	1	8
	≥ 3 cm < 5 cm	12	16	4	1	4	3
	≥ 5 cm	15	20	8	1	3	3
Form	rund	63	84	47	1	5	10
	plattenartig	12	16	4	1	3	4
Konsistenz	derb	71	94,7	47	2	8	14
	zystisch	4	5,3	4	0	0	0
Abgrenzbarkeit	gut	71	94,7	50	2	6	13
	schlecht	4	5,3	1	0	2	1
Verschieblichkeit der Haut	ja	52	69,3	38	1	3	10
	nein	23	30,7	13	1	5	4
Verschieblichkeit der Faszie	ja	69	92	48	2	6	13
	nein	6	8	3	0	2	1
Hautveränderung	keine	58	77,3	44	0	3	11
	Blaufärbung	6	8	4	1	0	1
	Erythem	5	6,7	2	0	3	0
	Ulzeration	6	8	1	1	2	2
Schmerzhaftigkeit	ja	7	9,3	1	1	3	2
	nein	68	90,7	50	1	5	12

Tabelle 24: klinische Prognosekriterien der Mammatumore bei 75 Hündinnen

Von 48 Hündinnen mit Tumoren unter drei cm Größe starb nur eine (=2,1%) aufgrund der Tumorerkrankung. Dagegen erhöhte sich die Sterblichkeitsrate aufgrund der Mammatumore bei den 12 Hunden mit Tumoren zwischen drei und fünf cm Größe auf vier Hündinnen (=33,3%) und bei den 15 Patienten mit Tumoren über fünf cm Größe auf drei Hündinnen (=20%) (siehe Abbildung 14).

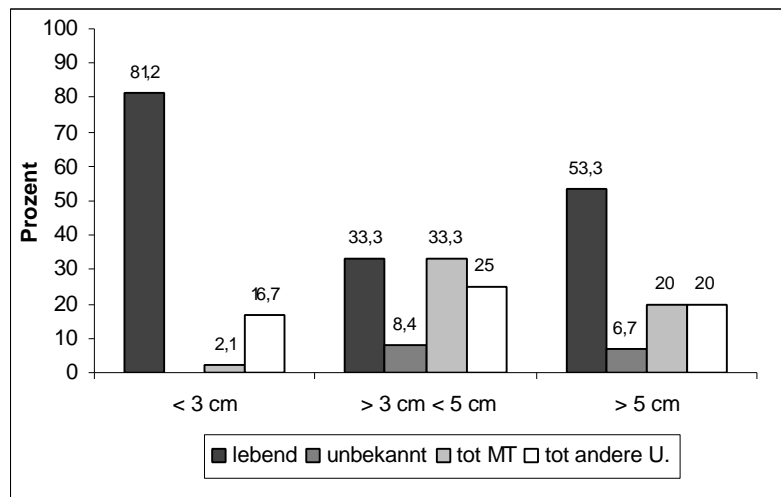


Abbildung 14: Todesursache und Tumorgroße

Die Form der Tumore war bei 63 Hündinnen (=84%) rund bis rund-oval, bei 12 Hündinnen (=16%) wuchsen die Tumore plattenförmig. Das plattenförmige Wachstum führte dreimal so häufig zu einer Metastasierung / Rezidivierung wie das rund-ovale Wachstum (siehe Abbildung 15).

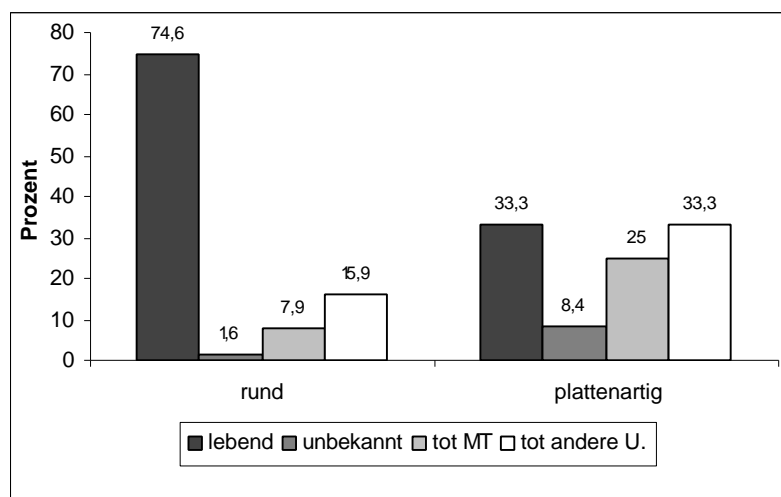


Abbildung 15: Todesursache und Tumorform

Die Tumorkonsistenz war bei 71 Hündinnen (=94,7%) derb, bei 4 Hündinnen (=5,3%) weich-zystisch. Die Tumore der Hündinnen, die aufgrund der Mammatumore euthanasiert wurden, gehörten alle zur ersten Gruppe.

Palpatorisch gut gegen das umliegende Gewebe abgrenzbar waren die Tumore bei 71 (=94,7%) Hündinnen, nur bei vier Patienten (=5,3%) zeigten sich die Tumore schlecht abgrenzbar; während nur 8,5% der gut abgrenzbaren Tumore metastasierten, führten 50% der schlecht abgrenzbaren Tumore zur Metastasenbildung (siehe Abbildung 16).

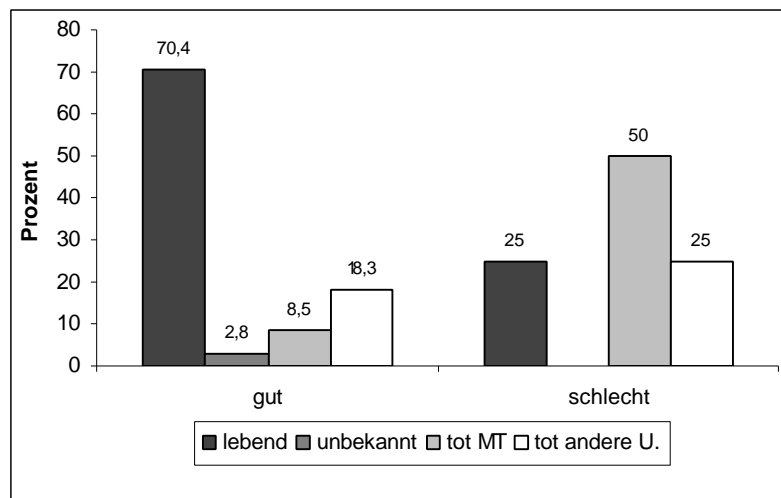


Abbildung 16: Todesursache und Abgrenzbarkeit

Eine fehlende Verschieblichkeit der Tumore unter der Haut war bei 30,7% der Patienten zu beobachten, 8% zeigten eine Verwachsung der Tumore mit der darunterliegenden Fascia trunci superficialis. In beiden Fällen vervierfachte sich die Zahl der Hunde, die aufgrund der Mammatumore euthanasiert wurden, gegenüber den Hunden, die völlig frei verschiebliche Tumore hatten (siehe Abbildung 17).

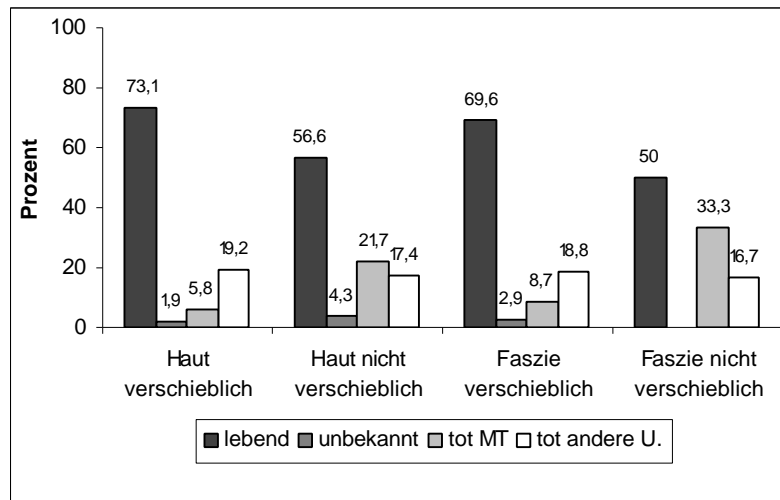


Abbildung 17: Todesursache und Verschieblichkeit

58 Hündinnen (=77,3%) zeigten keine Hautveränderungen im Zusammenhang mit den Tumoren. Von dieser Gruppe starben nur 5,2% an Mammatumoren. Die Blaufärbung der Haut, die bei sechs Hündinnen (=8%) auftrat, zeigte keinen Einfluß auf die Sterblichkeit. Das Erythem, das in nur fünf Fällen (=6,7%) auftrat, hatte eine sehr schlechte Prognose mit einer Sterblichkeitsrate von 60%, die Ulzeration schien mit 33,3% Sterblichkeitsrate einen geringgradigeren Einfluß zu haben (siehe Abbildung 18).

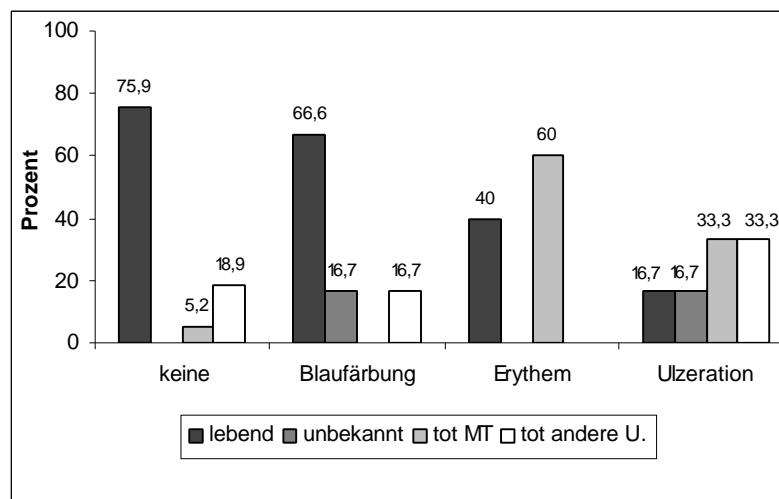


Abbildung 18: Todesursache und Hautveränderungen

Deutliche Schmerzhaftigkeit trat stets in Verbindung mit einer Ulzeration auf; in einem Fall war die erythematöse Haut über dem Tumor schmerzhaft.

Die Wachstumsgeschwindigkeit hatte einen maßgeblichen Einfluß auf die Sterblichkeit; Tumore, bei denen keine Angaben über die Wachstumsgeschwindigkeit gemacht werden konnten, die kein oder ein schubweises Wachstum zeigten, führten in keinem Fall zur Metastasenbildung. Tumore mit einem kontinuierlichen aber langsamen Wachstum bildeten nur in 8,8% der Fälle Metastasen. Tumore, die ein kontinuierliches Wachstum zeigten, das zu Beginn langsam war und dann an Geschwindigkeit zunahm, oder Tumore, die nach einer Ruhephase plötzlich einen Wachstumsschub zeigten, metastasierten nur in einem Fall (=12,5%). Rapide innerhalb kürzester Zeit wachsende Tumore hatten die schlechteste Prognose: Die Hälfte der Hündinnen starb innerhalb des Kontrollzeitraumes aufgrund der Mammatumore (Abbildung 19).

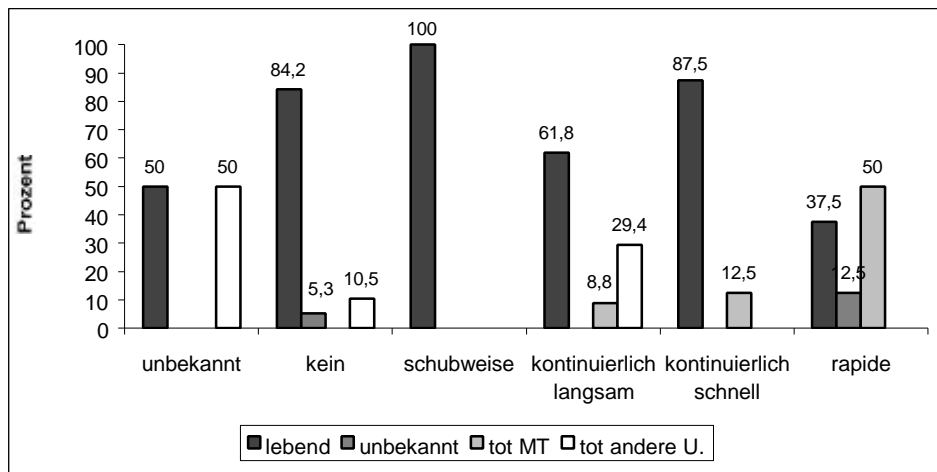


Abbildung 19: Todesursache und Wachstumsgeschwindigkeit

4.6.4. Tumorklassifikation und Todesursache

Tabelle 25 und Abbildung 20 zeigen die Verteilung der histopathologischen Diagnosen bei den Patienten, die aufgrund der Mammatumore gestorben sind. Das als Todesursache jeweils einmal aufgeführte anaplastische, solide und Plattenepithelkarzinom trat bei der gleichen Hündin auf; im Verlauf der wiederholten Rezidivierung nahmen die Tumore stetig an Malignität zu. Zusätzlich bestanden im dritten Operationspräparat auch Adenokarzinome und komplexe Adenokarzinome. Mit großer Wahrscheinlichkeit metastasierte letztlich das anaplastische Karzinom. Bei drei Patienten metastasierten Adenokarzinome und bei einer Patientin ein komplexes Adenokarzinom. In einem Fall traten die beiden Tumortypen kombiniert auf; welcher metastasierte, war nicht zu differenzieren. In einem weiteren Fall metastasierte ein komplexes Karzinom.

Das Metastasierungs- und Rezidivierungspotential nimmt von den anaplastischen (=100%) über die Plattenepithelkarzinome (=50%), soliden (=33,3%) und komplexen Karzinome (=25%) zu den Adenokarzinomen (=11,4%) und komplexen Adenokarzinomen (=6,8%) hin ab. Ein Lymphosarkom wurde nur in einem Fall diagnostiziert, es metastasierte sehr schnell innerhalb von drei Wochen.

Tumorklassifikation	gesamt	lebend	unbekannt	tot MT	tot andere U.
Adenokarzinom	44	29	1	5	9
komplexes Adenokarzinom	44	32	2	3	7
komplexes Karzinom	4	1	0	1	2
solides Karzinom	3	1	0	1	1
Plattenepithelkarzinom	2	0	0	1	1
skirrhöses Karzinom	2	1	0	0	1
anaplastisches Karzinom	1	0	0	1	0
Lymphosarkom	1	0	0	1	0

Tabelle 25: Todesursache und Tumorklassifikation

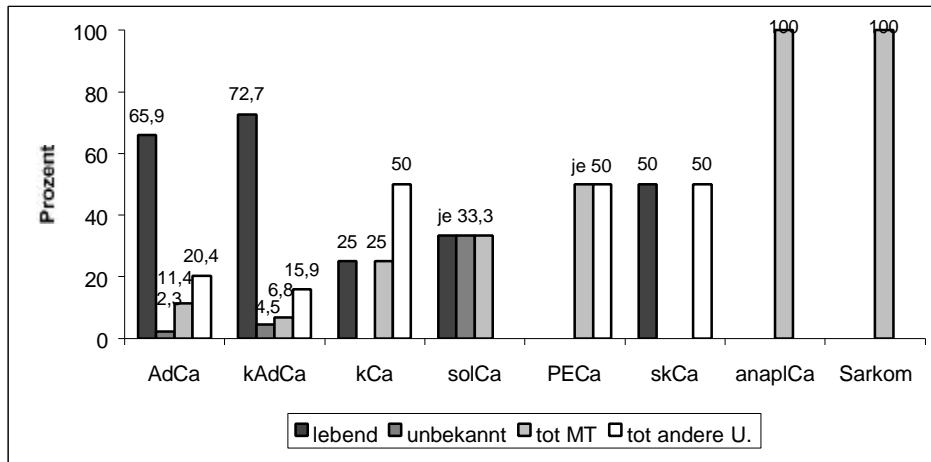


Abbildung 20: Todesursache und Tumorklassifikation

Eine Erweiterung der Blut- und Lymphgefäße der Mamma in der Umgebung der Tumore sowie eine kanalikuläre Ausbreitung der Tumorzellen hatte keinen Einfluß auf die Sterblichkeit an Mammatumoren (siehe Tabelle 26).

Von den zwei Hündinnen, bei denen der Verdacht auf Hämangiosis carcinomatosa ausgesprochen wurde, war eine Hündin bei Abschluß der Studie gesund, die andere wurde aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert. Von zwei Hunden mit Verdacht auf Lymphangiosis wurde eine wegen der Mammatumore euthanasiert, die andere war bei Abschluß der Studie gesund. Von den neun Hündinnen mit Verdacht auf eine Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa waren fünf bei Abschluß der Studie klinisch gesund, nur eine wurde aufgrund der Mammatumore euthanasiert. Zwei Hündinnen verstarben aufgrund anderer Ursachen. Zwei der vier Hündinnen mit Lymphangiosis wurden aufgrund der Mammatumore und eine aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert, eine Hündin war bei Abschluß der Studie klinisch gesund. Drei von vier Hündinnen, bei denen eine Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa vorlag, starben an Mammatumoren, von einer ist der weitere Verbleib unbekannt. Eine Patientin (Patientennummer 40) mit wiederholten Rezidiven zeigte in zwei Operationspräparaten eine Lymph- und Hämangiosis sowie in einer Probe eine reine Lymphangiosis; die Mehrfachnennung ist in der Tabelle mit einem * gekennzeichnet. (siehe Abbildung 21).

Gefäßveränderungen	gesamt	lebend	unbekannt	tot MT	tot andere U.
erweiterte Gefäße	2	0	0	0	2
erweiterte Lymphspalten	7	5	0	1	1
kanalikuläre Ausbreitung	4	3	0	0	1
keine Einbrüche	56	43	0	3	10
V. a. Lymphangiosis	2	1	0	1	0
Lymphangiosis	4	1	0	2*	1
V. a. Hämangiosis	2	1	0	0	1
V. a. Lymph- und Hämangiosis	9	5	1	1	2
Lymph- und Hämangiosis	4	0	1	3*	0

Tabelle 26: Todesursache und Gefäßveränderungen

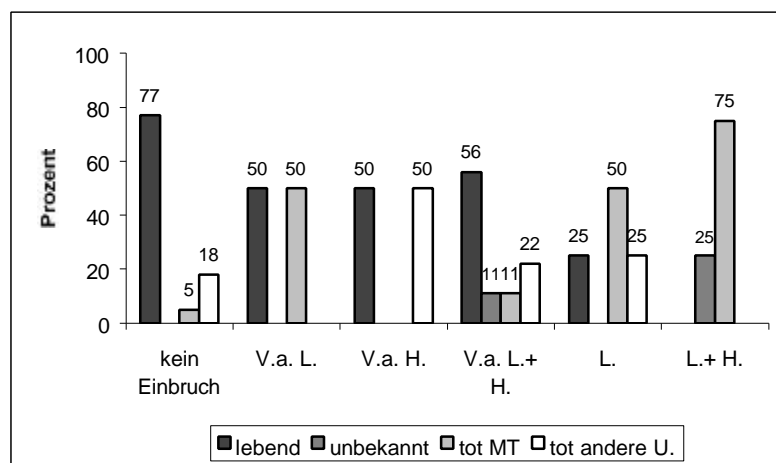


Abbildung 21: Todesursache und Gefäßeinbrüche

Legende: H. = Hämangiosis, L. = Lymphangiosis, V.a. = Verdacht auf

Bei 50% (n=4) der Hündinnen, die an Mammatumoren starben, waren die Lymphknoten unauffällig, bei 25% (n=2) bestanden bereits Metastasen und bei 12,5% (n=1) bestand der Verdacht auf Tumorzellen im Sinuslumen. Bei 12,5% (n=1) war kein Lymphknoten im Untersuchungsmaterial vorhanden (Tabelle 27 und Abbildung 22).

Alle vier Hündinnen, die keine Tumorzellen in den zur Untersuchung vorliegenden Inguinallymphknoten zeigten, hatten beidseitig Tumore, bei drei Hündinnen war bereits eine Operation an der zweiten Leiste vorausgegangen. Bei einer Hündin bestand über die gesamte Leiste ein ausgedehntes malignes Tumorwachstum, so daß die Möglichkeit einer Metastasierung über den Axillarymphknoten in die Lunge be-

stand. In drei Fällen erfolgte das Wachstum kontinuierlich langsam, in einem kontinuierlich mit zuletzt zunehmender Geschwindigkeit. Bei allen Hündinnen bestanden die Tumore aber bereits länger als ein Jahr vor der Operation und hatten zum Zeitpunkt der Operation bereits eine Größe über drei cm, in zwei Fällen sogar über fünf cm erreicht.

In beiden Fällen, in denen Lymphknotenmetastasen bestanden und die Tiere aufgrund der Mammatumore euthanasiert wurden, waren die Tumore rapide innerhalb von zwei bzw. drei Wochen gewachsen. Bei weiteren zwei Hündinnen bestanden Lymphknotenmetastasen, die Todesursachen waren aber nicht tumorbedingt, sondern lauteten auf Niereninsuffizienz und Vergiftung. In beiden Fällen wurde die Diagnose aber nicht durch eine Sektion gesichert.

Nur eine von neun Hündinnen, bei denen der Verdacht auf eine Ausbreitung von Tumorzellen über den Lymphknoten bestand, starb aufgrund der Mammatumore. Bei der Hündin, von der kein Lymphknoten zur Untersuchung vorlag, wäre der Befund interessant gewesen, da die Tumore ein rapides Wachstum zeigten, mehrmals rezidierten und schließlich auch metastasierten.

In einem Fall bestand sowohl der Verdacht auf Tumorzellen im Sinuslumen wie auch auf Metastasen in der Kortex (Doppelnennung in der Tabelle mit * gekennzeichnet). Die Hündin war bei Abschluß der Studie klinisch gesund. Eine weitere Hündin wies eine Mikrometastase im Rindengebiet sowie Tumorzellemboli in den Sinus auf, der Verbleib der Hündin ist unbekannt (Doppelnennung in der Tabelle mit ° gekennzeichnet).

Lymphknotenbefund	gesamt	lebend	unbekannt	tot MT	tot andere U.
nicht vorhanden	6	3	0	1	2
keine Tumorausbreitung	52	38	1	4	9
V. a. Tumorzellen im Sinuslumen	6	4*	0	1	1
Tumorzellen im Sinuslumen	3	2	1°	0	0
V. a. Metastasen	4	4*	0	0	0
Metastasen	6	1	1°	2	2

Tabelle 27: Todesursache und Lymphknotenbefund

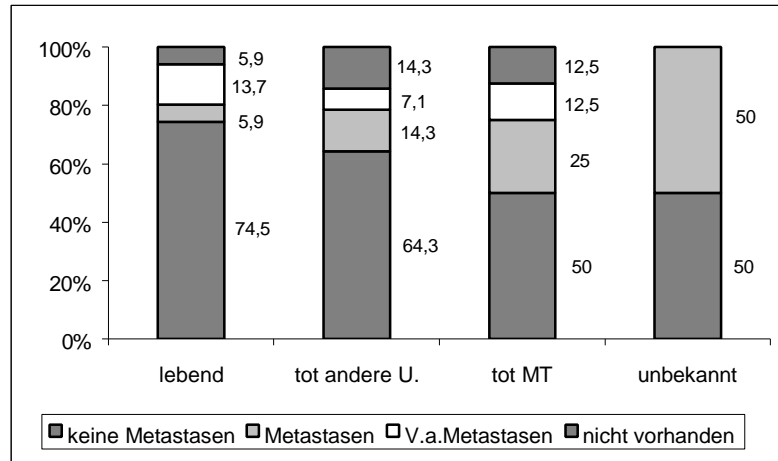


Abbildung 22: Todesursache und Lymphknotenmetastasen

Eine Aktivierung der Lymphfollikel im Sinne einer Abwehrreaktion war nur bei 50% der Hündinnen, die aufgrund von Mammatumoren starben, zu sehen, während 86,3% der Hündinnen, die bei Abschluß der Studie klinisch gesund waren, eine solche Aktivierung zeigten.

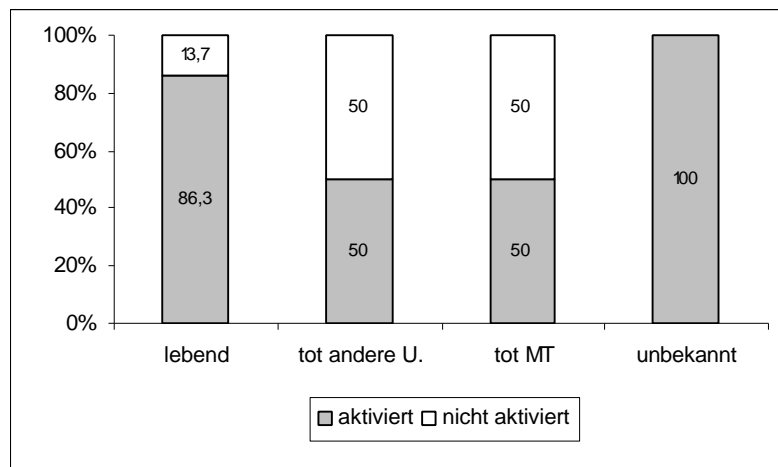


Abbildung 23: Todesursache und Lymphknotenaktivierung

Die Operationsmethode schien keinen Einfluß auf Metastasierung und Todesursache zu haben. Beide Hündinnen mit einem positiven Metastasenbefund sowie die Hündin mit Metastasenverdacht, die aufgrund der Mammatumore euthanasiert wurden, wurden einer Totalmastektomie unterzogen. Von den Hündinnen mit negativem Metastasenbefund, die aufgrund der Mammatumore euthanasiert wurden, wurden zwei einer Totalmastektomie mit Einzelknotenexstirpation unterzogen, je eine Hündin wurde beidseitig totalmastektomiert bzw. einseitig teilmastektomiert.

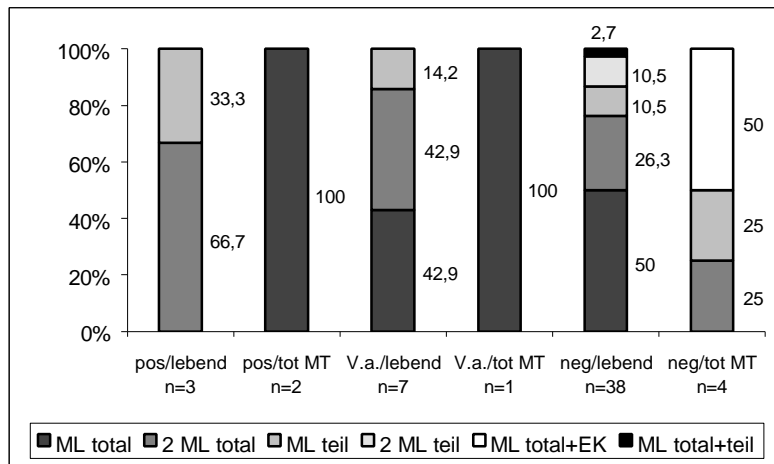


Abbildung 24: OP-Methode und Lymphknotenbefund

Auch die Anzahl der Operationen hatte nur geringgradigen Einfluß auf die Todesursache. 50% der Hündinnen, die wegen der Mammatumore euthanasiert wurden, wurden nur einmal operiert, 37,5% wurden an beiden Mammaleisten operiert und nur 12,5% wurden mehrfach an der gleichen Leiste operiert. Dagegen wurden 10% der Hündinnen, die bei Abschluß der Studie am Leben waren, bereits mehrfach an einer Mammaleiste operiert und 14% der Hündinnen, die aufgrund anderer Ursachen euthanasiert wurden, mehrfach an beiden Mammaleisten operiert.

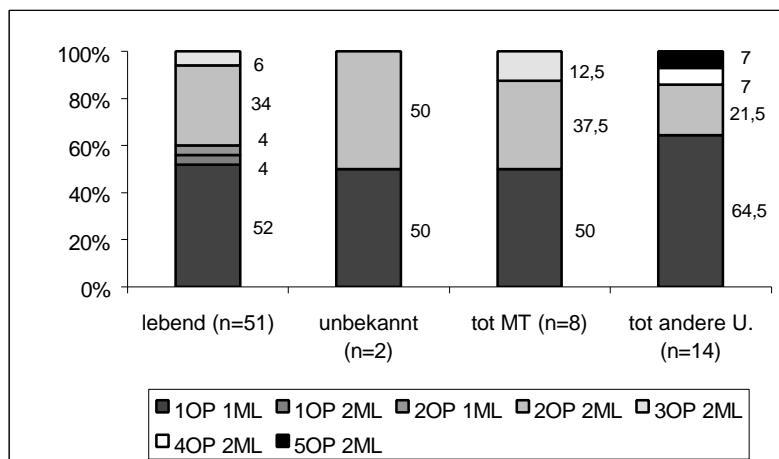


Abbildung 25: Todesursache und OP-Häufigkeit

4.7. Östrogen- und Progesteronrezeptoren im gesunden Mammagewebe und in Mammatumoren

4.7.1. Östrogen- und Progesteronrezeptoren im gesunden Mammagewebe

Östrogenrezeptoren wurden von 10% bis 90% des gesunden Mammagewebes (n=12 Proben) ausgebildet. Die Rezeptoren wurden überwiegend durch die Alveolen (40% bis 90%) exprimiert; das Gangepithel wies nur bis zu 10% Rezeptoren auf. Durchschnittlich lag der Prozentsatz der ER-positiven Zellen bei 54,6%. Hyperplasien mit Ausnahme der Myoepithelhyperplasien bildeten zu 80% bis 90% Östrogen-Rezeptoren aus; die Myoepithelhyperplasien waren rezeptor-negativ.

Der Prozentsatz der PR-positiven Zellen schwankte im gesunden Mammagewebe zwischen 10% und >90%, durchschnittlich 60,7%. Im hyperplastischen Mammagewebe war der Progesteron-Rezeptorgehalt stets hoch (60% bis 90%, durchschnittlich 83,8%).

Es war kein Unterschied hinsichtlich des Rezeptorgehaltes und der Intensität der Rezeptorausprägung zwischen kastrierten (n=5) und intakten (n=7) Hündinnen sichtbar. Eine Hündin wurde seit der ersten Läufigkeit regelmäßig mit Gestagenpräparaten behandelt; sie hatte einen hohen Prozentsatz rezeptor-positiver Zellen (80% ER- und 90% PR-positiv), aber die Werte lagen nicht über den Werten der unbehandelten intakten oder kastrierten Hündinnen. Ausprägungsgrad, Intensität und Regelmäßigkeit der ER- und PR-Expression zeigten sich unabhängig von Einflüssen des Geschlechtszyklus wie Läufigkeitsunregelmäßigkeiten, Pseudogravidität und Erkrankungen der Metra. Auch Laktation und Sekretion hatten keinen Einfluß auf den Rezeptorgehalt.

Ein Einfluß des Zyklusstandes konnte nicht festgestellt werden in Bezug auf die ER-Konzentrationen, wohl aber in Bezug auf die PR-Konzentrationen und den Anteil der PR-positiven Zellen. Die Werte waren im Anöstrus höher als während des Metöstrus. Bei mehreren Hündinnen fiel auf, daß ruhende Alveolen einen höheren PR-

Gehalt hatten als dilatierte Alveolen. Eine Abhängigkeit des PR-Gehaltes vom Alter der Hündinnen konnte nicht ermittelt werden.

4.7.2. Östrogen- und Progesteronrezeptoren in benignen Mammatumoren

Die untersuchten Adenome (n=4) waren bis zu 90% ER-positiv und bis zu 80% PR-positiv, der Mittelwert lag bei 39% bzw. 62%. Ein Zusammenhang mit Alter, Kastration, Zyklusstand, Pseudogravidität oder einer Progesteron-Applikation war nicht ersichtlich. Der Anteil der rezeptor-positiven Zellen und die Rezeptorintensität bei den benignen Mammatumoren entsprachen ungefähr den Werten im gesunden Mammagewebe.

4.7.3. Östrogen- und Progesteronrezeptoren in malignen Mammatumoren

Die malignen Mammatumore (n=23) zeigten sehr variable Werte in der Ausprägung der Rezeptoren: zwischen null und 90% der Zellen waren ER-positiv. Ebenfalls null bis über 90% waren PR-positiv. In den komplexen Adenokarzinomen (n=11) waren durchschnittlich 26,8% der Zellen ER-positiv, in den Adenokarzinomen (n=9) 36,8%. PR-positiv waren durchschnittlich 50,1% der Zellen in den komplexen Adenokarzinomen und 64,6% in den Adenokarzinomen. Dabei bestand zwischen den gering malignen und hochmalignen Adenokarzinomen kein Unterschied in Bezug auf die Anzahl der PR-positiven Zellen und die Intensität der Ausprägung. Auch die Verteilung der Rezeptoren innerhalb eines Tumors war unregelmäßig. Karzinomvorstufen (n=2) waren zwischen 10-20% ER-positiv mit niedrigen Östrogengehalten und bis zu 90% PR-positiv mit mittleren bis hohen Gehalten. Das einzige untersuchte Sarkom besaß keine Östrogenrezeptoren, aber 80% der Zellen waren PR-positiv.

Bei den Tumoren mit Gefäßeinbrüchen (n=2) war der ER- und PR-Gehalt sehr variabel: ein Patient hatte in weniger als 10% der Zellen Rezeptoren mit geringer Intensität ausgebildet. Bei dieser Hündin hatte bereits eine Metastasierung in den Inguinallymphknoten stattgefunden. Ihr weiterer Verbleib ist nicht bekannt. Eine andere

Hündin hatte bis zu 80% ER- bzw. PR-positive Tumorzellen mit mittelgradigem Hormongehalt. Diese Hündin war bei Abschluß der Studie noch am Leben. Die Hündinnen, bei denen lediglich der Verdacht auf Gefäßeinbrüche (n=3) oder Lymphknotenmetastasen (n=2) bestand, zeigten ebenso variable Werte: sowohl der Anteil der ER- wie auch der PR-positiven Zellen schwankte zwischen 0 und 90%.

Nur eine der Hündinnen, bei denen die Rezeptorkonzentrationen bestimmt wurden, wurde aufgrund der Mammatumore euthanasiert; die Tumorzellen exprimierten arealweise zwischen 0% und 90% Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren. Gegenüber dem gesunden Gewebe war der Rezeptorgehalt deutlich herabgesetzt. Bei dem Tumor handelte es sich um ein hochmalignes Adenokarzinom.

Innerhalb einer Gesäugeleiste wiesen die Tumore sehr unterschiedliche Rezeptorgehalte auf. Diese Variabilität zeigte sich sowohl bei Tumoren, die histologisch identisch waren, wie auch bei Tumoren unterschiedlichen Typs. Die Verteilung der Rezeptoren folgte keinem regelmäßigen Muster. Innerhalb eines Tumors waren die Rezeptoren ebenfalls nicht gleichmäßig sondern meist arealweise verteilt. Vereinzelt konnte festgestellt werden, daß geringer differenzierte Areale eines Tumors weniger Rezeptoren exprimierten als gut differenzierte Areale; am Tumorrand befanden sich mehr rezeptor-positive Zellen als im Tumorzentrum. Drüsengänge und Myoepithelproliferationen waren weniger an der Rezeptorbildung beteiligt als die Alveolen.

4.8. Periphere Plasmakonzentrationen von 17 β -Östradiol und Progesteron

Der Verlauf der peripheren Plasmakonzentrationen von 17 β -Östradiol bei den 75 Hündinnen mit Mammatumoren entsprach dem Verlauf gesunder Hündinnen. Im An- und späten Proöstrus lagen die Werte über den Referenzwerten, im Östrus darunter.

Die Hormonwerte in den einzelnen Zyklusstadien waren großen individuellen Schwankungen unterworfen. Insgesamt waren die 17 β -Östradiol-Konzentrationen unabhängig vom Zyklusstand bei den ersten 50 Hündinnen der Studie höher als bei den letzten 25 Hündinnen. Die Bestimmung der Hormonkonzentrationen wurde bei allen Proben nach dem gleichen Verfahren, jedoch in zwei Untersuchungsansätzen durchgeführt. Im ersten Ansatz wurden die Proben der Patienten 1 bis 54 erfaßt, im zweiten Ansatz die Patienten 55 bis 75.

Bei den kastrierten Hündinnen wurden teilweise Hormonkonzentrationen gemessen, die den Referenzwerten von Hündinnen mit aktiven Ovarien entsprechen. So schwankte die Östradiolkonzentration bei den kastrierten Hündinnen von 3,1 bis 73,9 pg/ml Plasma. Die Höhe der Konzentration war unabhängig vom Zeitpunkt der Kastration.

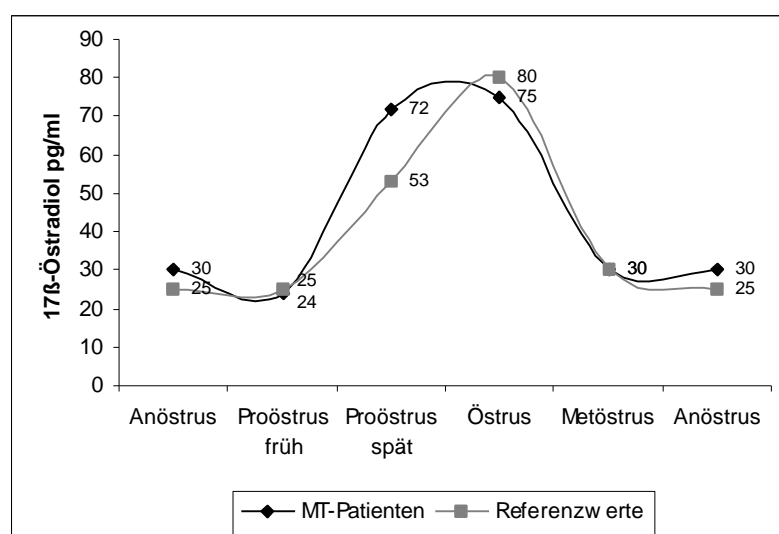


Abbildung 26: 17 β -Östradiol-Werte der 75 Hündinnen

Die Progesteronwerte der 75 Hündinnen mit Mammatumoren lagen in An- und Proöstrus geringgradig oberhalb, in Östrus und Metöstrus deutlich unterhalb der Referenzwerte, die Verlaufskurve entsprach der Verlaufskurve gesunder Hündinnen. Die Hormonwerte in den einzelnen Zyklusstadien waren großen individuellen Schwankungen unterworfen. Die kastrierten Hündinnen zeigten Progesteron-Werte von durchschnittlich 0,5 ng/ml mit einer Schwankungsbreite von 0,05 ng/ml bis 3,6 ng/ml. Die Progesteron-Konzentrationen waren unabhängig vom Zeitpunkt der Kastration. Hündinnen, die seit mehr als einem halben Jahr kastriert waren, zeigten noch immer Konzentrationen > 1 ng/ml. Zum Teil nahmen die Konzentrationen im weiteren Verlauf der Kontrolluntersuchungen ab, teils blieben sie auf dem gleichen Niveau, teils nahmen sie aber auch zu. Bei einer Hündin, die neun Monate vor der Mammatumoroperation kastriert worden war, stiegen die Werte im Kontrollzeitraum um insgesamt 2,2 ng/ml an.

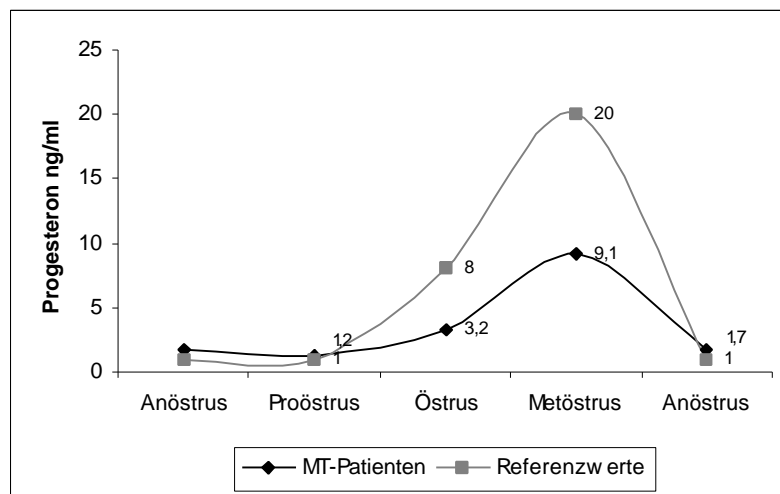


Abbildung 27: Progesteron-Werte der 75 Hündinnen

Ein Zusammenhang zwischen Läufigkeitsunregelmäßigkeiten, Pseudograviditäten, Graviditäten und Höhe der Hormonkonzentrationen bestand nicht.

Bei den fünf Hündinnen, die zur Läufigkeitsunterdrückung Hormonpräparate appliziert bekamen, konnten keine erhöhten 17 β -Östradiol- oder Progesteronkonzentrationen nachgewiesen werden. Allerdings lag die Hormonapplikation in allen Fällen mindestens zwei Monate zurück. Bei einer weiteren Hündin, der zur Überprüfung

der Hormonabhängigkeit der Mammatumore einen Monat zuvor Gestagene appliziert worden sind, lagen sowohl die 17 β -Östradiol- wie auch die Progesteronkonzentrationen um das Dreifache über den Referenzwerten. Im Verlauf der weiteren Kontrolluntersuchungen normalisierten sich die gemessenen Hormonkonzentrationen: nach einem halben Jahr betrug die Werte das Anderthalbfache der Referenzwerte, nach eine Jahr lagen sie knapp über den Referenzwerten.

Hyperplasien des Mammagewebes sowie Sekretion und Laktation traten unabhängig von den Hormonkonzentrationen auf.

Weder die klinischen Malignitätskriterien noch die histo-pathologischen Diagnosen der Tumore wurden durch die Blutplasmakonzentrationen von 17 β -Östradiol oder Progesteron beeinflusst.

5. Diskussion

Die Inzidenzrate der Hündinnen, die an Mammatumoren erkrankten (3,5%), stimmt mit den Angaben von FIDLER et al. (1967) aus den USA und SIMON et al. (1996) aus Deutschland überein. In der vorliegenden Studie war keine Hündin vor dem 2. Lebensjahr kastriert worden. Das erklärt die große Diskrepanz zu anderen - vor allem amerikanischen – Autoren, die aufgrund der dort üblichen Frühkastration der Hündinnen vor der ersten Läufigkeit (MACEWEN u. WITHROW 1996) sehr viel niedrigere Inzidenzraten beschreiben.

Laut FRYE et al. (1967) und DORN et al. (1968a,b) kommen Mammatumore in den USA bei intakten Hündinnen viermal häufiger vor als bei kastrierten. In absoluten Zahlen erkrankten in der vorliegenden Untersuchung intakte zweieinhalb Mal so häufig wie kastrierte Hündinnen an Mammatumoren, aber bezogen auf das Verhältnis der intakten zu den kastrierten Hündinnen in der Grundgesamtheit der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere bestand keine Prädisposition für unkastrierte Hündinnen. Diese Divergenz läßt sich ebenfalls durch die in den USA übliche Frühkastration erklären.

Die vorliegende Studie unterstützt die Aussage zahlreicher Autoren, daß eine Kastration nach mehr als zwei Läufigkeiten keinen Schutz vor Mammatumoren bietet (MULLIGAN 1963; BRODEY et al. 1966; FIDLER et al. 1967; DORN et al. 1968a,b; SCHNEIDER et al. 1969; TAYLOR et al. 1976; MANN 1984); ein Zusammenhang zwischen früher Kastration und geringem Erkrankungsrisiko kann mit dieser Studie nicht bewertet werden, weil in allen vorliegenden Fällen erst nach der zweiten Läufigkeit kastriert wurde und die Frühkastration in Deutschland eher unüblich ist.

Unsere Ergebnisse über den Einfluß der Kastration auf das weitere Tumorwachstum, das Metastasierungsverhalten und die postoperative Überlebenszeit sind vergleichbar mit denjenigen von BRODEY et al. (1966 u. 1983), SCHNEIDER et al. (1969), MITCHELL et al. (1974), MISDORP u. HART (1979b) sowie ALLEN u. MAHAFFEY (1989). Nur in zwei Fällen war die Regression der Mammatumore eindeutig auf die Kastration zurückzuführen.

Die Rassenverteilung und die ermittelten Prädispositionen decken sich nahezu mit den Ergebnissen bisheriger Untersuchungen.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von DORN et al. (1968a), SCHNEIDER et al. (1969), ROMIJN (1989) bzw. ELSE u. HANNANT (1979) erkrankten vorwiegend reinrassige Hunde und Vertreter kleiner Rassen. Allerdings stellten Mischlingshunde in der vorliegenden Studie einen wesentlich größeren Anteil als in der Literatur angegeben. Die in der vorliegenden Studie dargestellte Prädisposition des Dackels bestätigt die Angaben der Literatur (COTCHIN 1958, FRYE et al. 1967, MOULTON et al. 1970, COHEN et al. 1974, MITCHELL et al. 1974, VON BOMHARD u. DREIACK 1977, MC VEAN et al. 1978, ESKENS 1983, KNOLL u. UNGER 1983, SIMON et al. 1996). Die ermittelte Prädisposition des Yorkshire-Terriers stimmt mit den Ergebnissen von BUSCH (1993) und GUTBERLET (1994) überein. DAHME u. WEISS (1958) zitieren die Terrier ohne weitere Rassenspezifizierung als überdurchschnittlich häufig betroffene Rassengruppe. Bei COHEN (1974) und BRODEY et al. (1983) hingegen sind nur Fox- und Boston-Terrier überdurchschnittlich häufig im Untersuchungsmaterial vertreten. Auffallend ist, daß der Yorkshire-Terrier in Deutschland die Terrier-Rasse mit der höchsten Mammatumorinzidenz darstellt, während in den USA andere Terrierrassen dominieren. Allerdings stellt er sowohl in Berlin wie auch in München (DANCKERT u. KRAFT 1997) eine der häufigsten Rassen in der Gesamtpatientenpopulation der jeweiligen Klinik. Die Ergebnisse über das Erkrankungsrisiko von Schäferhund und Pudel entsprechen den Angaben von VON BOMHARD u. DREIACK (1977). Über die Prädisposition des Boxer läßt sich keine sichere Aussage treffen, da die Fallzahl zu niedrig ist.

Das Durchschnittsalter der Tiere zum Zeitpunkt der Operation in der Klinik betrug 9,7 Jahre, zum Zeitpunkt der Erstoperation 9,2 Jahre. Ähnliche Angaben liegen aus kürzlich durchgeführten Untersuchungen vor (BUSCH 1993; HELLMÉN et al. 1993; BOSTEDT u. TAMMER 1995; SIMON et al. 1996). Die Altersverteilung der einzelnen Rassen liegt insgesamt eng zusammen. Untersuchungen von SCHÖNBAUER (1983) und BUSCH (1993), die aussagen, daß der Boxer in jüngeren Jahren erkrankt als andere Hunderassen, können nicht bestätigt werden. Hingegen scheinen die Terrier mit

durchschnittlich 8,9 Jahren früher als andere Rassen zu erkranken. Deutsche Schäferhunde (durchschnittlich 10,3 Jahre), Pudeln (durchschnittlich 10,2 Jahre) und Cocker Spaniel (durchschnittlich 10 Jahre) erkranken dagegen später. Beim Deutschen Schäferhund überrascht dieses hohe Erkrankungsalter, da er zu den großen Rassen zählt, die in der Regel bereits mit durchschnittlich 9,3 Jahren ihr Sterbealter erreichen (DANCKERT u. KRAFT 1997). VON BOMHARD u. DREIACK (1977) kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß Pudeln später als andere Rassen erkranken.

Die Diskrepanz, die hinsichtlich des Alters zwischen den Untersuchungsergebnissen von 1960 bis 1985 und denen der 90er Jahre liegt, weist auf eine Verlagerung der Tumorerkrankung in die mittlere Altersgruppe hin, wie BOSTEDT u. TAMMER (1995) bereits konstatierten. Diese Verlagerung wird um so offensichtlicher, wenn man nicht das Alter der Hunde zum Zeitpunkt der Operation sondern zum Zeitpunkt der erstmaligen Tumordiagnose betrachtet. Somit läge das Erkrankungsalter bei durchschnittlich 8,5 Jahren.

Bemerkenswert ist, daß bei den Hündinnen (n=5), die zur Läufigkeitsunterdrückung Progesteronpräparate bekamen, die Besitzer den Zeitpunkt der Entstehung der Tumore mit der Progesterongabe in Verbindung brachten. Ein Einfluß der Behandlungsdauer ist jedoch nicht ersichtlich. Eine Induktion abhängig vom Wirkstoff und der Dosis kann aufgrund des Mangels an Angaben nicht beurteilt werden. Sowohl in der Literatur wie auch in unserer Studie fehlen Angaben über die Häufigkeit von Gestagenanwendungen in der Gesamtpopulation, so daß keine Aussage darüber möglich ist, ob Hündinnen, die mit Gestagenen behandelt wurden, eine höhere Mammatumorzinzidenz haben als unbehandelte Hündinnen. Nur 6,7% der Hündinnen mit Mammatumoren wurden Gestagene verabreicht. Das läßt darauf schließen, daß der exogene Progesteroneinfluß für die Tumorentstehung eine Promotor-Funktion hat, aber nicht der ausschlaggebende Faktor ist. Nur eine der Gestagen-behandelten Hündinnen wurde vom ersten Lebensjahr an regelmäßig behandelt; diese Hündin war die zweitjüngste der Studie. Dieser Einzelfall bestätigt die Beobachtung von DONNAY et al. (1994), daß regelmäßig mit Progestagenen behandelte Hündin-

nen früher an Mammatumoren erkranken als nichtbehandelte, aber für die übrigen vier Patienten trifft diese Aussage nicht zu.

Ein Einfluß der Gestagenbehandlung auf die Malignität der Tumore kann nicht eindeutig beurteilt werden, da bei allen fünf Hündinnen komplexe Adenokarzinome und Adenokarzinome diagnostiziert wurden, die in der Studie insgesamt den größten Anteil der Tumore stellten. Hiermit läßt sich jedoch eindeutig widerlegen, daß die Mehrheit der progesteron-induzierten Mammatumore gutartige Adenome sind (BRIGGS 1980).

Über den Einfluß einer Östrogenapplikation auf die Mammatumorgengese kann aufgrund der niedrigen Fallzahl und der kurzzeitigen Behandlungsdauer keine eindeutige Aussage gemacht werden.

In Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Literaturangaben geben die vorliegenden Untersuchungsergebnisse keinen Anhaltspunkt für einen Einfluß von Läufigkeitsunregelmäßigkeiten auf das Mammatumorwachstum (BRODEY et al. 1966; FIDLER et al. 1967; SCHNEIDER et al. 1969; HAMILTON 1975; TAYLOR et al. 1976; FERGUSON 1985; KURZMAN u. GILBERTSON 1986; BOSTEDT u. TAMMER 1995).

Etwas mehr als ein Viertel der Hündinnen (26,7%) litt nachweislich unter pathologischen Veränderungen der Geschlechtsorgane; bei fünf Hündinnen blieben diese Veränderungen symptomlos. Da nicht alle Hündinnen mit Mammatumoren ovariohysterektomiert wurden, blieben möglicherweise in einigen Fällen symptomlose Veränderungen der Geschlechtsorgane unentdeckt. Es ist nicht auszuschließen, daß mehr als 24% der Mammatumorpatienten unter Ovar- und Uteruserkrankungen litten. Somit treten hormonelle Imbalancen häufig in Verbindung mit Mammatumoren auf, wie DE VITTA (1939), ANDERSEN (1965), ANDERSON u. JARRETT (1966), FRYE et al. (1967), MOULTON et al. (1970) und EL ETREBY u. GRÄF (1979) bereits feststellten. Auch die Tatsache, daß bei je einer Hündin, bei der sich die Mammatumore nach der Kastration zurückbildeten, eine symptomlose Endometriumshyperplasie mit Ovarialzysten bzw. eine Pyometra diagnostiziert wurde, unterstreicht den

Zusammenhang von Erkrankungen des Geschlechtsapparates und Veränderungen in der Mammaleiste.

Die Verteilung der Befunde Hyperplasie, Sekretion und Laktation bei den intakten Hündinnen bestätigt die Wirkung des Zyklusgeschehens auf das Brustdrüsengewebe. Da Drüsenzellhyperplasien als präneoplastisch angesehen werden (WARNER 1976), ist somit ein Einfluß des endogen gebildeten Progesterons auf die Entstehung der Mammatumore wahrscheinlich. Auch ein hoher Anteil der kastrierten Hündinnen (n=11) wies hyperplastisches Mammagewebe auf. Möglicherweise besteht hier ein Einfluß von Progesteron, das auch bei ovariektomierten Hündinnen in geringgradigen Konzentrationen von der Nebennierenrinde produziert wird. CONCANNON u. COWAN (1978) geben als Basalwerte für die Nebennierenrindenproduktion 0,2 bis 0,5 ng/ml an; in der vorliegenden Studie lagen die Progesteronkonzentrationen der kastrierten Hündinnen durchschnittlich bei 0,5 ng/ml. Die Werte zeigten individuelle Schwankungen, in der Regel nahmen sie mit zunehmendem Abstand zur Kastration ab.

Aufgrund der gleichmäßigen Verteilung der pseudograviden und nicht pseudograviden Hündinnen kann nicht bestätigt werden, daß Scheinträchtigkeit die Bildung von Mammatumoren fördert. Die Wachstumsgeschwindigkeit und Dignität der Tumore wird durch eine regelmäßige Pseudogravidität nicht beeinflußt. Auch auf die Bildung von Hyperplasien im Milchdrüsengewebe hat sie keinen Einfluß. Dies deckt sich mit den Untersuchungsergebnissen von BOSTEDT u. TAMMER (1995), bei denen ca. 70% (110 von 160) der Mammatumorpatienten keine Pseudogravidität zeigten, und von JÖCHLE et al. (1994), bei denen nur 10,7 % (3 von 28) der Hündinnen, die aufgrund einer Scheinträchtigkeit behandelt wurden, Mammatumore hatten. Offen bleibt dagegen, warum sich klinisch manifeste Mammatumore bei diesen drei Hündinnen unter dem Einsatz von Prolaktinhemmern zur Unterdrückung der Lactatio falsa verkleinerten.

Graviditäten scheinen eine geringgradige Hemmwirkung auf die Tumorgenese zu haben; nur 21,3% der Mammatumorpatienten hatten bereits ein- oder mehrmalig ge-

worfen. Andererseits hatten die Graviditäten keinen signifikanten Einfluß auf die Bildung von Drüsengewebshyperplasien, die von einigen Autoren als Ausgangspunkt des Mammatumorwachstums angesehen werden (NELSON u. KELLY 1974, FOWLER et al. 1977, KENNETH u. MC CARTHY 1989, KING 1991).

Die einzige Studie, bei der auch Daten über die Häufigkeit von Graviditäten in der Gesamtpatientenpopulation erhoben wurden, stammt von ÜBERREITER (1966). In einer Patientenpopulation von 613 Ambulanzpatienten waren 69,3% (n=425) nullipar und 30,7% (n=188) bereits trüchtig gewesen und von diesen hatten wiederum 14,8% (n=63) bzw. 11,2% (n=21) Mammatumore. Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit diesen Angaben, erhärtet sich die These, daß Trüchtigkeit vor Mammatumoren schützt. Solange aber keine aktuellen Erhebungen über die Häufigkeit von Graviditäten aus der Berliner Hundepopulation vorliegen, ist keine eindeutige Bewertung des Zusammenhanges möglich.

Bestätigt werden konnte, daß die Zahl der Trüchtigkeiten, der Zeitpunkt der ersten Trüchtigkeit sowie Aborte keinen Einfluß auf das Tumorwachstum haben (BRODEY et al. 1966; FIDLER et al. 1967; SCHNEIDER et al. 1969; TAYLOR et al. 1976; KURZMAN u. GILBERTSON 1986).

Die Angaben über Entstehungszeitpunkt und Wachstumsgeschwindigkeit der Mammatumore beruhen auf der Wahrnehmung der Tierbesitzer. Darin liegt eine mögliche Fehlerquelle, da diese die Tumore meist erst ab einer Größe von ca. 1 cm erkennen; es kann nicht ausgeschlossen werden, daß die Tumore bereits länger bestanden. Die meisten Tumore wurden während des Östrus und Metöstrus festgestellt. In diesen Zyklusphasen finden in der Mamma physiologische Proliferationsvorgänge statt. Folglich erfolgt die maligne Transformation und Knotenbildung ebenfalls in diesen Phasen. Zu diesem Zeitpunkt besteht aufgrund der Läufigkeit und einer eventuellen Pseudogravidität aber auch eine erhöhte Aufmerksamkeit der Tierbesitzer gegenüber der Hündin, wodurch ihnen die Tumore in der Gesäugeleiste in diesen Zyklusstadien eher auffallen.

Das weitere Wachstum der Mammatumore erfolgte nur bei zwei bzw. einer Hündin schubweise im Zusammenhang mit einer exogenen Progesteron-Applikation bzw.

mit der Lufigkeit. Bei allen anderen Hündinnen war das weitere Wachstum der Tumore unabhängig von hormonellen Einflüssen. Bei 16% der Hündinnen traten die Mammatumore erst durchschnittlich 2,12 Jahre nach der Kastration auf. Diese Ergebnisse widersprechen der These von der Geschlechtshormonabhangigkeit der Mammatumorgenese.

Die Verteilung der Mammatumore entspricht den Angaben aus der Literatur (COTCHIN 1958; ANDERSON u. JARRETT 1966; FIDLER u. BRODEY 1967; MISDORP et al. 1972; HAMILTON 1974; MITCHELL et al. 1974; FIEDLER 1975; MULLIGAN 1975; TAYLOR et al. 1976; BOSTOCK 1977; ELSE u. HANNANT 1979; FERGUSON 1985; KÄLIN et al. 1985; MOULTON et al. 1986; KARAYANNOPOULOU et al. 1990).

Im Gegensatz zur Frau, bei der die Mammatumore in der Regel solitär auftreten, entstehen sie bei der Hündin primär multizentrisch, d.h. über alle Komplexe einer oder beider Gesugeleisten verteilt. Multiple Mammatumore traten in der vorliegenden Studie bei 70,7% der Hündinnen auf, während COTCHIN (1958), FIDLER et al. (1967), SCHNEIDER et al. (1969), MOULTON et al. (1970), FOWLER et al. (1974), MITCHELL et al. (1974), TAYLOR et al. (1976) und ALLEN u. MAHAFFEY (1989) eine Multiplizität bei maximal 50% der untersuchten Hündinnen beschreiben. Die Diagnose zahlreicher mikroskopisch kleiner Tumore und früher Karzinomstadien in klinisch unauffälligem Mammagewebe unterstreicht diese primäre Multiplizität noch. Oft treten die primär multizentrisch angelegten Tumore klinisch nicht gleichzeitig in Erscheinung. Laut BUSCH (1993) entwickeln Hündinnen nach Exstirpation einzelner Tumorknoten oder Mammakomplexe oft neue Tumore und werden entsprechend häufiger operiert. Diese Ergebnisse werden durch die vorliegende Studie bestätigt. Neues Tumorwachstum in der gleichen Gesugeleiste, das durch eine Totalmastektomie hätte vermieden werden können, trat bei sieben Hündinnen auf (n=5 nach Exstirpation einzelner Tumorknoten, n=2 nach Teilmastektomie). Deshalb empfiehlt sich unabhängig von der Zahl und Lokalisation der klinisch apparenten Tumore eine Totalmastektomie (OWEN 1966).

Tumore, für die laut MACEWEN und WITHROW (1996) eine Nodulektomie oder Mammektomie als Operationsmethoden in Frage kämen, wurden in der vorliegende Studie kaum beobachtet. Die Forderung von MILLER et al. (1964), BRODEY (1983), MANN (1984), THEILEN u. MADEWELL (1987) MOULTON (1990) sowie SAUTET et al. (1992) nach Exstirpation aller Mammakomplexe, die lymphogen miteinander in Verbindung stehen, inklusive der regionären Lymphknoten kann nur unterstrichen werden. Bei der Wahl der Operationsmethode ist auch zu berücksichtigen, daß die Tierbesitzer aufgrund des Alters des Tieres und der Kosten häufig eine erneute Operation scheuen. 29,3% der Tierbesitzer wollten trotz Tumorwachstums in der zweiten Leiste oder in verbliebenen Komplexen der gleichen Leiste keine erneute Operation. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse muß davon abgeraten werden, bei Mammatumoren ein abwartende Haltung einzunehmen. Die Operation sollte schnellstmöglich nach der Diagnose der Mammatumore durchgeführt werden, um eine Metastasierung zu verhindern (ÜBERREITER 1968; BUSCH 1993). Die Tumore bestanden zum Zeitpunkt der Operation bereits durchschnittlich fünf Monate. Bei fünf der acht Hündinnen (=62,5%), die aufgrund von Metastasen euthanasiert wurden, hätte eine frühzeitige Operation möglicherweise zur Heilung geführt. Drei der acht Hündinnen (=37,5%) hatten von vorne herein prognostisch äußerst ungünstige Tumorkriterien; bei ihnen konnte trotz frühzeitiger Mastektomie keine Heilung erzielt werden.

Der hohe Anteil maligner Mammatumore an den neoplastischen Veränderungen des Mammagewebes (82,7%) wird nur von GUTBERLET (1994) noch übertroffen, andere Autoren geben deutlich niedrigere prozentuale Anteile maligner Tumore an. Eine mögliche Erklärung dafür ergibt sich aus der Tatsache, daß auch klinisch unauffällige Bereiche des Mammagewebes histopathologisch untersucht wurden. Dadurch konnten mikroskopisch kleine Tumore und Karzinomfrühformen diagnostiziert werden, die bei der Untersuchung von nur verändertem Mammagewebe bzw. der Einsendung einzelner Tumorknoten ohne umliegendes Mammagewebe nicht zutage treten. In früheren Untersuchungen wurden möglicherweise nicht alle Operationspräparate der histopathologischen Untersuchung zugeführt; klinisch als benigne eingestufte Veränderungen wurden häufig nicht auf ihre Dignität überprüft.

Weiterhin wurden die Malignitätskriterien sehr streng interpretiert; durch andere Untersucher oder andere Institute wären die Tumore möglicherweise als weniger maligne eingestuft worden.

Übereinstimmend mit der Mehrheit der Literaturangaben stellen das Adenokarzinom und das komplexe Adenokarzinom auch in der vorliegenden Studie die häufigsten Mammatumore dar. Maligne Mischtumore und Sarkome wurden nur in Einzelfällen diagnostiziert. In der Klassifikation der Tumore wird wieder deutlich, wie sehr das Ergebnis vom Untersucher oder dem Institut abhängig ist; in Gießen werden beispielsweise mehr maligne Mischtumore (7,9% nach BOSTEDT u. TAMMER 1995) diagnostiziert, während sie in Berlin eher eine Ausnahme bilden (0,6%).

Die Gegner der Totalmastektomie gehen von maximal 50% malignen Tumoren aus und lehnen daher eine Totalmastektomie als zu radikalen Eingriff ab; sie erhöhe unnötig die Dauer der Operation, das Narkoserisiko, die postoperative Belastung des Tieres (Schmerz, mögliche Wundheilungsstörungen) sowie die Kosten der Behandlung (MACEWEN u. WITHROW 1996). Da die Dignität der Tumore aber vor der Operation nicht bekannt ist und der Anteil der malignen Tumore über 80% liegt, ist die Mastektomie der Nodul- oder Mammektomie stets vorzuziehen, um wiederholte Eingriffe zu vermeiden.

In Übereinstimmung mit den Angaben früherer Untersuchungen kann die Bedeutung der Tumorgröße, der Tumorform, der Abgrenzbarkeit und der Verschieblichkeit von Haut und oberflächlicher Rumpffaszie für die Prognose der Mammatumore bestätigt werden. Unter den Hautveränderungen zeigt sich besonders das Erythem als prognostisch sehr ungünstiges Symptom, während der Einfluß der Ulzeration eher unbedeutend zu sein scheint; hier ist jedoch zu bedenken, daß bei zwei Hündinnen mit ulzerierten Mammatumoren, die aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert wurden, keine Sektion zur Klärung der Todesursache stattgefunden hat, und daß von einer weiteren Hündin der Verbleib unbekannt ist. Aufgrund des Vorberichtes und der histopathologischen Klassifizierung der Tumore kann eine Metastasierung in keinem dieser Fälle ausgeschlossen werden. Zu bestätigen ist, daß ulzerierte Mammatumore geringer differenziert sind als Tumore ohne Hautveränderungen

und ein hohes Metastasierungspotential besitzen. Aufgrund dieser Tatsachen sollte die Ulzeration auch weiterhin als Prognosekriterium herangezogen werden. Die Wachstumsgeschwindigkeit erwies sich in der vorliegenden Studie als gutes Prognosekriterium. Rapide wachsende Tumore hatten ein derart hohes Metastasierungs- und Rezidivierungspotential, daß bei 50% der Hündinnen auch mit einer Totalmastektomie keine Heilung erzielt werden konnte.

Das Alter des Hundes zum Zeitpunkt der Operation sollte hingegen nicht prognostisch verwertet werden, da die Tiere zum Zeitpunkt der Operation häufig bereits das rassespezifische Durchschnittsalter erreicht haben, so daß die Todesursache nicht zwingend aus der Tumorerkrankung resultiert. Nur 12,5% der Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation älter als 13 Jahre waren, wurden aufgrund der Mamatumore euthanasiert, aber 37,5% wurden aufgrund anderer, zum Teil altersbedingter Erkrankungen (andere Tumore, Herzinsuffizienz, Wirbelsäulenveränderungen) euthanasiert. 50% waren bei Abschluß der Studie klinisch gesund.

Hinsichtlich der histopathologischen Prognosekriterien besteht Übereinstimmung mit den Literaturangaben. Das größte Metastasierungs- und Rezidivierungspotential haben die anaplastischen Karzinome und das Sarkom, gefolgt von den Plattenepithelkarzinomen, den soliden und komplexen Karzinomen. Die Adenokarzinome und komplexen Adenokarzinome folgen mit deutlichem Abstand.

Die relativ niedrige Metastasierungsrate läßt sich zum Teil daraus erklären, daß die Adenokarzinome und komplexen Adenokarzinome den Großteil der Mammatumore stellen. Somit ist zwar ein hoher Prozentsatz der Tumore bösartig, besitzt aber ein relativ geringes Metastasierungs- und Rezidivierungspotential.

Eine klinische Erhebung des Lymphknotenbefundes durch Palpation ist zur Erkennung von Lymphknotenmetastasen unzuverlässig. Lymphknotenmetastasen verändern den Lymphknoten nicht zwangsläufig in seiner Größe oder Konsistenz, während reaktive, entzündliche Veränderungen häufig zu einer Schwellung führen (NORRIS et al. 1982). Die Lymphknotenmetastasen ließen sich in keinem Fall durch die Palpation diagnostizieren. Zu einer vollständigen Diagnostik und Prognosestel-

lung ist daher die histopathologische Untersuchung der regionären Lymphknoten unbedingt nötig. Die Untersuchung des Axillarlymphknotens wird dabei meist vernachlässigt, da er aufgrund seiner anatomischen Nähe zum Plexus brachialis schwierig zu exstirpieren ist. Eine Metastasierung über diesen Weg scheint jedoch häufiger stattzufinden, als bisher angenommen wurde (RUDOLPH u. GUTBERLET 1997). Für die Zukunft sollte daher bei Tumoren in den thorakalen und abdominalen kranialen Komplexen eine axillare Lymphonodulektomie in Betracht gezogen werden.

In der vorliegenden Studie liegt die Rezidivrate mit 5,3% wesentlich niedriger als bei vergleichbaren Untersuchungen. Bei den Operationen wurde sehr viel Wert auf eine großzügige Schnittführung mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand gelegt. Bis auf eine Ausnahme wurden nur Teil- oder Totalmastektomien durchgeführt. Es bestand kein Unterschied hinsichtlich des Rezidivierungsverhaltens zwischen Teil- und Totalmastektomie. Ein Beitrag zur Reduzierung der Rezidivrate wurde sicherlich dadurch geleistet, daß mit einer Ausnahme keine einzelnen Knoten oder Komplexe exstirpiert wurden. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse von BUSCH (1993) unterstützt, der bei Hündinnen mit Mastektomien deutlich bessere Überlebenschancen als bei Tieren mit Komplex- oder Tumorexstirpation fand.

Die Metastasierungsrate von 10,7% entspricht den Angaben von COTCHIN (1958). Alle anderen Autoren machen deutlich höhere Angaben. MISDORP u. HART (1979b) haben mit 83% die höchste Metastasierungsrate; sie haben auch Hunde seziiert, die klinisch unauffällig waren. Zur eindeutigen Abklärung der Todesursache wäre daher auch in der vorliegenden Studie bei allen Mammatumorpatienten eine Sektion unumgänglich gewesen. Da aber nicht alle sondern nur fünf Patienten zur Ganzkörpersektion gelangten, liegt die wahre Metastasierungsrate möglicherweise höher als 10,7%. So fehlt bei allen Hunden, die aufgrund einer fortschreitenden Herzinsuffizienz euthanasiert wurden, eine histopathologische Untersuchung. Gerade bei diesen Patienten wäre eine Sektion aber von großem Interesse gewesen, da das Herz von mehreren Autoren als Ort der Metastasierung angegeben wurde. In der vorliegenden Untersuchung wurden jedoch keine Herzmetastasen diagnostiziert.

Häufig bestehen –wie auch in der vorliegenden Studie - radiologisch nicht zu erfassende (Mikro-) Metastasen (VAN OOYEN u. MISDORP 1966a) oder die Hunde werden aufgrund der fehlenden Symptomatik nicht geröntgt (MISDORP u. HART 1979b). Die Metastasen der Abdominalorgane (Milz, Nieren) traten bei keiner Hündin klinisch in Erscheinung.

Knochenmetastasen können über lange Zeit unentdeckt bleiben, wenn das Tier keine Lahmheit oder Schmerzhaftigkeit zeigt. Da diese Studie an Klinikpatienten und nicht an Laborhunden durchgeführt wurde, war es nicht möglich, bei den Kontrolluntersuchungen Röntgenaufnahmen des gesamten Skelettsystems zur Metastasensuche anzufertigen. Bei zwei der acht Hündinnen, die aufgrund von Mammatumormetastasen euthanasiert wurden, wurden in der Sektion auch Knochenmetastasen diagnostiziert. In keiner bisherigen Untersuchung wurden so häufig Knochenmetastasen diagnostiziert. Es wurde angenommen, daß Knochenmetastasen erst im Finalstadium der Tumorkrankheit auftreten und bei der Hündin selten sind, weil diese in der Regel vor Erreichen des Finalstadiums euthanasiert werden. Bei eingehender Suche sind aber bereits in früheren Stadien Knochenmetastasen nachweisbar.

In Bezug auf die weiteren Metastasenlokalisationen sowie die Metastasierungswege bestätigen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse die Aussagen von COTCHIN (1954), VON SANDERSLEBEN (1959), MISDORP u. DEN HERDER (1966), FIDLER u. BRODEY (1967), ÜBERREITER (1968c), MISDORP et al. (1971, 1973) und MOULTON et al. (1986).

Die Mortalitätsrate innerhalb des Kontrollzeitraumes beträgt insgesamt 29,3% (n=22). Die Sterblichkeitsrate infolge der Mammatumore beträgt 10,7% (n=8). Dieser Wert liegt verglichen mit der Literatur sehr niedrig; ähnliche Werte liegen nur von ÜBERREITER (1968a, c) vor. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Hunde nach Mammatumorexstirpation deckt sich mit den Literaturangaben oder liegt zum Teil noch darunter. Alle Hündinnen, die aufgrund der Mammatumore starben, überlebten nur bis zu ein Jahr post operationem. Der Beobachtungszeitraum war bei den einzelnen Hündinnen jedoch unterschiedlich lang zwischen 1,5 und 2,5 Jahren post operationem. Bei Verlängerung des Beobachtungszeitraumes auf mindestens drei

Jahre pro Tier ist ein weiterer Anstieg der Mortalitätsrate zu erwarten. So beträgt nach ELSE und HANNANT (1979) die Mortalitätsrate innerhalb eines Jahres post operationem 33%, innerhalb von drei Jahren aber 60%. Auch bei ÜBERREITER (1968a, c) starben innerhalb des dritten Jahres nach der Operation noch 1,3% der Hündinnen an mammatumorasoziierten Erkrankungen. Ab dem dritten Jahr post operationem kann von einer endgültigen Heilung ausgegangen werden (ÜBERREITER 1968a).

Die Operationsmethode und -häufigkeit scheint das Rezidivierungs- und Metastasierungsverhalten der Mammatumore nicht zu beeinflussen. Fünf der Hündinnen mit Mehrfachoperationen waren bei Abschluß der Studie am Leben, je eine starb aufgrund der Mammatumore bzw. aufgrund einer anderen Erkrankung. Rezidive traten einmal infolge einer Teilmastektomie und je zwei Mal infolge einer Komplexentfernung bzw. einer Totalmastektomie auf. Fernmetastasen traten bei zwei Hündinnen nach Teil- und bei sechs nach Totalmastektomie auf. Somit kann auch die Totalmastektomie eine Metastasierung nicht verhindern. Die Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes zum gesunden Gewebe ist dagegen unabhängig von der Operationsmethode besonders wichtig. Das entspricht teilweise den Ergebnissen von GILBERTSON et al. (1983), MACEWEN et al. (1985), FERGUSON (1985), KURTZMAN u. GILBERTSON (1986) und ALLEN u. MAHAFFEY (1989). Offen bleibt, ob die niedrige Metastasierungs- und Mortalitätsrate in der Studie auf die konsequente Anwendung der Mastektomie zurückzuführen ist und nicht doch höher wäre, wenn wie in den oben zitierten Studien auch die Nodulektomie und Mammektomie häufiger angewandt worden wäre.

Mit dem von MANZEL (1995) beschriebenen Verfahren zur immunhistochemischen Darstellung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Mammagewebe ist es möglich geworden, im Rahmen der histopathologischen Untersuchung routinemäßig den Hormonrezeptorgehalt zu bestimmen. Damit wurden neue Hoffnung geweckt, hormonelle Therapieansätze aus der Humanmedizin auf die Hündin übertragen zu

können. Hier bereitet aber insbesondere die primäre Multiplizität der Mammatumore bei der Hündin Schwierigkeiten.

Die Ergebnisse über die Hormonrezeptoren im gesunden Mammagewebe sowie in Mammatumoren entsprechen weitgehend den Angaben aus der Literatur (RUTTEMAN et al. 1988; DONNAY et al. 1995).

Auffallend war die variable Ausprägung der Rezeptoren sowie deren ungleichmäßige Verteilung sowohl innerhalb der Gesäugeleiste wie auch innerhalb eines Tumors. Aufgrund dieser Ungleichverteilung ist eine Einsatzmöglichkeit von Antihormonen wie dem Tamoxifen, das in der Humanmedizin bereits erfolgreich angewandt wird, fraglich. Bei der Frau treten die Mammatumore in der Regel solitär auf und 75% der Tumore, die sowohl Östrogen- wie auch Progesteronrezeptoren besitzen, sprechen auf die hormonelle Therapie an (FERGUSON 1985). Bei der Hündin würden nur einzelne Tumore oder vielmehr nur einzelne Areale eines Tumors angesprochen werden, so daß der Therapieerfolg in Frage gestellt ist. Außerdem zeigt sich die Hormonrezeptor-Konzentration bei der Frau unabhängig vom Differenzierungsgrad des Tumors, während bei der Hündin sowohl die Östrogen- wie auch die Progesteron-Rezeptorkonzentrationen und der prozentuale Anteil der rezeptorpositiven Tumore mit zunehmender Größe und Entdifferenzierung der Tumore sinken (RUTTEMAN u. MISDORP 1986; RUTTEMAN et al. 1988; SARTIN et al. 1992; DONNAY et al. 1995; MANZEL 1995). Das hat sich in der vorliegenden Studie bestätigt. Somit besteht gerade bei bösartigen Tumoren, bei denen eine zusätzliche Therapie zur Operation wünschenswert wäre, kein Ansatzpunkt dafür. Hinzu kommt, daß Tamoxifen beim Tier beträchtliche Nebenwirkungen hat (KITCHELL u. FIDEL 1992).

Ein Einfluß der 17β -Östradiol- und Progesteronkonzentrationen auf die Ausprägung von Rezeptoren im Mammagewebe ließ sich nicht feststellen.

Der Verlauf der 17β -Östradiol- und Progesteronkurve ist bei gesunden Hündinnen und Mammatumorpatientinnen gleich. Im einzelnen stimmten die gemessenen Hormonkonzentrationen im Plasma mit den in der Literatur angegebenen Referenzwerten überein. Die scheinbar etwas erhöhten 17β -Östradiol-Werte im Proöstrus sind

möglicherweise darauf zurückzuführen, daß nur drei Patientinnen im Proöstrus vorgestellt wurden, so daß sich individuelle Schwankungen der Hormonkonzentrationen sehr stark in der Statistik niederschlagen. Weiterhin kann die Festlegung des Zyklusstandes mit Hilfe der Vaginalzytologie für die Verschiebung der Verlaufskurve verantwortlich sein. Die genaue Definition des Überganges zwischen spätem Proöstrus und Östrus ist schwierig, da die Einordnung bei der Schnellfärbung nur aufgrund der Zellcharakteristika und nicht aufgrund des unterschiedlichen Färbeverhaltens erfolgt. Ordnet man den Patienten statt eines späten proöstrischen ein frühes östrisches Zellbild zu, würden die Werte innerhalb des Referenzbereiches liegen. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Hormonkonzentrationen im Plasma und dem Auftreten von Mammatumoren ist somit nicht ersichtlich.

6. Zusammenfassung

Bei 75 Hündinnen wurde der Zusammenhang zwischen dem Wachstum von Mammatumoren und der hormonellen Situation unter besonderer Berücksichtigung der Hormone 17β -Östradiol und Progesteron dargestellt und eine klinische Verlaufsstudie durchgeführt.

Die Hündinnen entstammten dem Patientengut der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin. Sie wurden innerhalb eines Jahres (zwischen dem 01.03.1995 und dem 01.03.1996) an Mammatumoren operiert und über 1,5 bis 2,5 Jahre nach der Operation (bis September 1997) in halbjährlichen Abständen nachuntersucht. Die Tiere wurden nur bei Metastasenfreiheit in die Studie aufgenommen und operiert.

Das Zyklusgeschehen der Hündinnen wurde durch Befragung der Besitzer in Erfahrung gebracht. Die Tumore und regionären Lymphknoten wurden klinisch adspektorisch und palpatorisch untersucht. Die histopathologische Klassifikation der Tumore erfolgte am formalinfixierten Präparat nach Routinefärbung mit Hämatoxylin-Eosin. Bei jeder Hündin wurde auch makroskopisch unauffälliges Mammagewebe untersucht. Mittels immunhistochemischer Nachweismethoden wurde bei 12 Hündinnen der Gehalt an Östrogen- und Progesteronrezeptoren im gesunden Mammagewebe und in Mammatumoren bestimmt. Die peripheren Blutplasmakonzentrationen von 17β -Östradiol und Progesteron wurden mit Hilfe radioimmunologischer Verfahren gemessen.

3,5% aller Hündinnen, die innerhalb eines Jahres in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere vorgestellt wurden, litten an Mammatumoren. Das Verhältnis der intakten zu den kastrierten Hündinnen betrug 2,5:1. Dies entsprach der Verteilung in der Gesamtpatientenpopulation. Alle kastrierten Hündinnen waren erst nach mehr als zwei Läufigkeiten kastriert worden.

Eine ausgeprägte Rassendisposition wiesen Yorkshire-Terrier und Dackel auf. Auch Mischlinge waren für Mammatumore prädisponiert, während Deutscher Schäfer-

hund und Pudel unterdurchschnittlich häufig erkrankten. Boxer, Setter und Münsterländer schienen eine Rassenprädisposition zu besitzen, aber aufgrund der niedrigen Fallzahlen war keine eindeutige Bewertung möglich. Der Cocker Spaniel war nur geringgradig prädisponiert. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 9,7 Jahren. Zum Zeitpunkt der Diagnose der Mammatumore waren die Hündinnen durchschnittlich 8,5 Jahre alt.

Nur 6,7% der Hündinnen mit Mammatumoren hatten Gestagenpräparate zur Läufigkeitsunterdrückung bekommen; bei diesen Hündinnen stellte die Hormonbehandlung einen Stimulus für das Mammatumorwachstum dar. Eine Östrogenapplikation hatte keinen Einfluß auf die Tumorgenese.

Erkrankungen im Sinne des Endometritis-Pyometra-Komplexes traten häufig (26,7%) im Zusammenhang mit Mammatumoren auf.

Läufigkeitsunregelmäßigkeiten und Pseudogravidität beeinflussten die Mammatumorbildung nicht. Graviditäten schienen eine geringgradige Hemmwirkung auf das Mammatumorwachstum zu besitzen. Die Zahl der Trächtigkeiten, der Zeitpunkt der ersten Trächtigkeit sowie Aborte hatten keinen Einfluß.

Das Wachstum der Mammatumore erfolgte überwiegend unabhängig vom Sexualzyklus. Eine Kastration nach Diagnose des Tumors konnte nur in Ausnahmefällen (2,7%) das weitere Tumorwachstum hemmen. Bei 16% der Hündinnen traten die Tumore erst nach der Kastration auf.

Eine vorläufige Prognose ließ sich klinisch durch die folgenden Tumorkriterien stellen: Größe und Form der Tumore, Abgrenzbarkeit, Verschieblichkeit gegenüber der Haut und der unterliegenden Faszie, Entzündung und Ulzeration sowie Wachstumsgeschwindigkeit.

Die Mammatumore wuchsen in der Regel multipel (70,7%). Durchschnittlich traten 6,9 Tumore pro Hündin auf. 33,3% der Untersuchungsproben wiesen zusätzlich klinisch nicht zu diagnostizierende frühe Proliferations- und Karzinomstadien auf. Die primär multizentrisch angelegten Tumore traten häufig klinisch nicht gleichzeitig in Erscheinung. Aufgrund dieser primären Multiplizität zog eine Entnahme einzelner

Komplexe oder Tumore meist weitere Operationen nach sich. Daher sollte zur Vermeidung erneuten Tumorwachstums und weiterer Operationen stets eine Totalmastektomie inklusive Exstirpation der regionären inguinalen Lymphknoten durchgeführt werden. Eine Exstirpation des Axillarlymphknotens ist bei Tumoren der thorakalen Komplexe und des abdominalen kranialen Komplexes trotz der schwierigen anatomischen Lage stets vorzunehmen.

Die Tumore waren zu 82,7% maligne. Am häufigsten kamen Adenokarzinome und komplexe Adenokarzinome vor.

10,7% der Hündinnen wurden innerhalb eines Jahres post operationem aufgrund mammatumorassoziierter Erkrankungen euthanasiert oder verstarben. Die postoperative Überlebenszeit lag bei diesen Hündinnen bei durchschnittlich 4,8 Monaten. Ein direkter Einfluß der Operationsmethode auf das Metastasierungsverhalten der Tumore war zwischen Teil- und Totalmastektomie nicht feststellbar. Insgesamt war jedoch die Rezidiv- und Metastasierungsrate gegenüber Studien, in denen auch Komplexentfernungen oder Nodulektomien durchgeführt wurden, stark reduziert, so daß durch die konsequente Anwendung der Mastektomie die Überlebensrate verbessert wurde.

Die Tumore bestanden zum Zeitpunkt der Operation bereits durchschnittlich fünf Monate. Die abwartende Haltung der Tierbesitzer vergrößerte die Gefahr einer Metastasierung.

Sowohl das gesunde wie auch das tumorös entartete Mammagewebe war im Besitz von Östrogen- und Progesteronrezeptoren. Ein Ansatzpunkt für neue Therapiemöglichkeiten wie die antiöstrogene Therapie ergab sich aufgrund der inhomogenen Rezeptorverteilung und sehr variablen Höhe der Rezeptorkonzentrationen aber nicht. Höher maligne Tumore, bei denen eine zusätzliche Therapie wünschenswert wäre, waren eher rezeptor-negativ und somit durch eine Hormontherapie nicht beeinflussbar.

Hündinnen mit Mammatumoren wiesen verglichen mit gesunden Hündinnen keine Veränderungen des 17 β -Östradiol- oder Progesteronspiegels im Plasma auf.

7. Summary

Mammary tumours in the bitch: clinical follow-up study (1995-1997) and hormonal influence with special regard to 17 β -oestradiol and progesterone

In 75 bitches the coherence between growth of mammary tumours and hormonal influence with special regard to 17 β -oestradiol and progesterone was investigated and a clinical follow-up study was undertaken.

The bitches were surgically treated at the Veterinary Hospital for small animals of the Free University of Berlin between March 1, 1995 and March 1, 1996. The bitches were controlled every six months (till September 1997) during a time period of 1,5 till 2,5 years after surgery. Only patients free of metastasis were included in this study and underwent surgery.

Estrous cycle histories were recorded by questioning the owners. The tumours and regional lymph nodes were examined by adsppection and palpation. Histopathological diagnoses of the mammary tumours were performed in formalin-fixed and haematoxylin and eosin stained tissue samples. Moreover macroscopically normal looking mammary tissue of each bitch was analysed. Immunohistochemically, concentrations of oestrogen and progesterone receptors were measured in tumour and normal mammary tissue of 12 bitches. Peripheral blood plasma levels of 17 β -oestradiol and progesterone were measured by radioimmunoassay.

Mammary tumours were diagnosed in 3,5% of the bitches examined within one year. Intact bitches had a 2,5 fold higher risk than spayed bitches. The distribution of intact and spayed bitches in the hospital population was 2,5:1. In all cases ovariohysterectomy was performed after more than two oestrous cycles.

The breeds most commonly affected were Yorkshire terrier and dachshound. Also mixed-breed dogs were at high risk whereas German shepherd and poodle were under-represented. Boxer, setter and Münsterländer seemed to be overrepresented, but there were not enough cases to support this. Cocker spaniels had a lower risk. The average age at the time of surgery was 9,7 years, at the time of diagnosis 8,5 years.

Only 6,7% of the bitches with mammary tumours had received synthetic progestins to prevent oestrus; in these cases the application of progestin stimulated the growth of the mammary tumours. Application of oestrogen to prevent nidation did not influence tumour growth.

Ovarian cysts, cystic hyperplasia of the endometrium or pyometra appeared in 26,7% of the bitches with mammary tumours.

Irregular oestrus cycles and pseudopregnancy had no influence on mammary tumour growth. Pregnancy seemed to protect slightly from mammary tumours. Number of litters, time of first litter and abort had no influence.

In most cases, mammary tumours grew independent by the oestrous cycles. Only in 2,7% of the cases, ovariohysterectomy after diagnosis prevented further tumour growth. In 16% mammary neoplasms appeared after ovariohysterectomy.

In canine mammary tumours the clinical prognostic factors were the following: size and form of the tumours, demarcation from the surrounding tissue, fixation to skin and fascia, inflammation, ulceration and rate of growth.

In most patients (70,7%), multiple tumours were detected either in one or in both mammary chains. An average of 6,9 nodules per bitch was recorded. 33,3% of the samples showed early stages of proliferation and carcinoma which were clinically not detectable. Mammary tumours grew primarily multicentric but they didn't appear at the same time. Therefore, simple mastectomy or nodulectomy resulted in further tumour growth in other mammary glands of the same chain and another surgery. To prevent further tumour growth mastectomy should be performed including removal of the axillary and inguinal lymph node.

82,7% of the mammary tumours were malignant. The most common malignant tumours were adenocarcinomas and complex adenocarcinomas.

10,7% of the bitches died within one year after surgery or were euthanatized because of tumour-associated diseases. Median survival time of these dogs was 4,8 months post surgery. No association was demonstrated between partial and total mastectomy on one hand and incidence of metasasis on the other. Overall, the rate of recur-

rence and metastases was clearly reduced compared to studies in which partial mastectomies and nodulectomies were performed. Total mastectomy was able to improve the survival rate.

At the time of surgery, mammary tumours were apparent for an average of five months. The attitude of the pet owners to wait for further tumour growth increased the possibility of metastases.

Normal and neoplastic mammary tissue contained oestrogen and progesterone receptors. Inhomogeneous receptor distribution and the variable receptor concentrations allowed no statement regarding hormone therapy.

More malignant tumours, in which an additional therapy would be desirable, were receptor-negative.

Bitches bearing mammary tumours showed no differences in 17β -oestradiol and progesterone levels compared with healthy animals.

8. Literaturverzeichnis *

- ALLEN, S.W.; MAHAFFEY, E.A. (1989):
Canine mammary neoplasia: prognostic indicators and response to surgical therapy.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. **25**: 540-546
- ANDERSEN, A.C. (1965):
Parameters of mammary gland tumors in aging beagles.
J. Am. Vet. Med. Assoc. **147**: 1653
- ANDERSON, L.J.; JARRETT, W.F.H. (1966):
Mammary neoplasia in the dog and cat II : clinico-pathological aspects of mammary tumours in the dog and cat.
J. Small Anim. Pract. **7**: 697-701
- ATTIA, M.A. (1982):
Cytological study on the anterior pituitary of senile untreated Beagle bitches with spontaneous mammary tumours.
Arch. Toxicol. **50**: 35-45
- AUSTAD, R.; BLOOM, A.K.; BORRESEN, B. (1979):
Pyometra in the dog - a pathophysiological investigation III. Plasma progesterone levels and ovarian morphology.
Nord. Vet. Med. **31**: 258-262
- AUSTAD, R.; LUNDE, A.; SJASTAAD, V. (1976):
Peripheral plasma levels of estradiol 17 β and progesterone in the bitch during the estrous cycle, in normal pregnancy and after dexamethasone treatment.
J. Reprod. Fertil. **46**: 129-136
- BELL, E.T.; CHRISTIE, D.W.; YOUNGLAI, E.V. (1971):
Plasma estrogen levels during the canine estrous cycle.
J. Endocrinol. **51**: 225-226
- BOMHARD, D. VON; DREIACK, J. (1977):
Statistische Erhebungen über Mammatumoren bei Hündinnen.
Kleintierpraxis **22**: 205-209
- BOSTEDT, H. (1990):
Hormonanalytische Befunde von Hündinnen mit Lactatio sine graviditate unter Berücksichtigung der Therapiekontrolle nach Einsatz von Antiprolactin.
Heidelberg XIX. Colloquium Endocrinologicum
- BOSTEDT, H.; TAMMER, I. (1995):
Kasuistischer Beitrag zur Prognose bei Mammatumoren des Hundes.
Prakt. Tierarzt **10**: 921-924

* Zeitschriftentitel-Abkürzungen gemäß:

1. List of journals indexed in Index Medicus. Bethesda, Md.: Nat. Library of Medicine, 1989
2. Serial Sources for the BIOSIS Data Base. Philadelphia, Pa.: BioScience Information Services, 1988

- BOSTOCK, D.E. (1975):
The prognosis following the surgical excision of canine mammary neoplasms.
Eur. J. Cancer **11**: 389-396
- BOSTOCK, D.E. (1977):
Neoplasia of the skin and mammary gland in dogs and cats.
In: Kirk R.W.(Ed.): Current Veterinary Therapy VI. Small Animal Practice WB Saunders, Philadelphia, S. 493-496
- BRAEMER, C. (1951):
Die Mammatumoren bei der Hündin.
Vet. Med. Diss. Berlin, Humboldt-Universität
- BRIGGS M.H. (1980):
Progesterone and mammary tumors in the beagle bitch.
Res. Vet. Sci. **28**: 199-202
- BRODEY, R.S.; FIDLER, F.; HOWSON, A.E. (1966):
The relationship of estrus irregularity, pseudopregnancy and pregnancy to the development of canine mammary neoplasms.
J. Am. Vet. Med. Assoc. **149**: 1047-1049
- BRODEY, R.S.; GOLDSCHMIDT M.H.; ROSZEL, J.R. (1983):
Canine mammary gland neoplasms.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. **19**: 61-90
- BUSCH, U. (1993):
Immunohistochemischer Nachweis von okkulten Tumorzellemboli und Mikrometastasen in den regionalen Lymphknoten beim kaninen Mammakarzinom sowie eine postoperative Studie am Mammakarzinom operierter Hündinnen.
Vet. Med. Diss. Berlin
- CAMERON, A.M.; FAULKIN, JR. L.J. (1971):
Hyperplastic and inflammatory nodules in the canine mammary gland.
J. Natl. Cancer Inst. **47**: 1277-1283
- CASEY, H.W.; GILES, R.C.; KWAPIEN, R.P. (1979):
Mammary neoplasia in animals. Pathologic aspects and the effect of contraceptive steroids.
Rec. Res. Cancer Res. **66**: 129-160
- CHRISTIANSEN, IB.J. (1984):
Cytological examination of the vaginal smear.
In: Christiansen, Ib.J. (Ed.): Reproduction in the dog and cat, Tindall London, Philadelphia (1984), S. 20-24
- COHEN, D.; REIF, J.S.; BRODEY, R.S.; KEISER, H. (1974) :
Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital.
Cancer Res. **34**: 2859-2868
- CONCANNON, P.W. (1986):
Canine physiology of reproduction.
In: T. Burke (Ed.): Small animal reproduction and fertility
Verlag Lea & Febiger, Philadelphia (1986), S. 96-111

- CONCANNON, P.W.; ALTSZULER, N.; HAMPSHIRE, J.; BUTLER, W.R.; HANSEL, W. (1980):
Growth hormone, prolactin and cortisol in dogs developing mammary nodules and an acromegaly like appearance during treatment with medroxyprogesterone acetate.
Endocrinology **106**: 1173-1177
- CONCANNON, P.W.; COWAN, R.G. (1978):
Unveröffentlichte Mitteilung.
Zit. nach Concannon, P.W. (1986)
- CONCANNON, P.W.; HANSEL, W.; VISEK, W.J. (1975):
The ovarian cycle of the bitch: plasma estrogen, LH and progesterone.
Biol. Reprod. **13**: 112
- CONCANNON, P.W.; MC CANN, J.P.; TEMPLE, M. (1989):
Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog.
J. Reprod. Fertil., Suppl. **39**: 3-25
- CONCANNON, P.W.; SPRAKER, T.R.; CASEY, H.W.; HANSEL, W. (1981):
Gross and histopathologic effects of medroxyprogesterone acetate and progesterone on the mammary glands of adult female beagle bitches.
Fertil. Steril. **36**: 373-387
- COTCHIN, E. (1954):
Further observations on neoplasms in dogs, with particular reference to site and origin of malignancy.
Br. Vet. J. **110**: 218-230
- COTCHIN, E. (1958):
Mammary neoplasms of the bitch.
J. Comp. Pathol. **68**: 1-22
- D'ARVILLE, C.N.; EVANS, B.A.J.; BORTHWICK, G.; PIERREPOINT, C.G. (1980):
Aspects of steroid metabolism in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch.
J. Steroid Biochem. **13**: 1407-1411
- DAHME, E.; WEISS, E. (1958):
Zur Systematik der Mammatumoren des Hundes.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. **65**: 458-461
- DANCKERT, D.; KRAFT, W. (1997):
Alters- und Rassenverteilungen einer Hundepopulation.
Kleintierpraxis **42**: 109 - 116
- DE COSTER, R.; BECKERS, J.-F.; BEERENS, D.; DE MEY, J. (1983):
A homologous radioimmunoassay for canine prolactin: plasma levels during the reproductive cycle.
Acta Endocrinol. (Kbh.) **103**: 473-478
- DE COSTER, R.; BECKERS, J.-F.; WONTERS-BALLMAN, P.; ECTORS, F. (1979):
Variations de la LH, de la FSH, du 17 β -oestradiol et de la progestérone au cours du cycle oestral de la chienne.
Ann. Méd. Vét. **123**: 177-189
- DE VITTA, J. (1939):
Mammary adenofibroma of the female dog.
North Am. Vet. **20**: 53-55

- DONNAY, I.; RAUIS, J. (1995):
Comparison of oestrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs.
Am. J. Vet. Res. **56**: 1188-1194
- DONNAY, I.; RAUIS, J.; VERSTEGEN, J. (1994):
Influence des antécédents hormonaux sur l'apparition clinique des tumeurs mammaires chez la chienne. Etude epidemiologique.
Ann. Méd. Vét. **138**: 109-117
- DONNAY, I.; WOUTERS-BALLMANN, P.; DEVLEESCHOUWER, N.; LECLERCQ, G.; VERSTEGEN, J. (1995):
Changes in oestrogen, progesterone and epidermal growth factor receptor concentrations and affinities during the oestrous cycle in the normal mammary gland and uterus of dogs.
Vet. Res. Commun. **19**: 101-113
- DORN, C.R.; SCHNEIDER, R. (1976):
Inbreeding and canine mammary cancer: a retrospective study.
J. Natl. Cancer Inst. **57**: 545-548
- DORN, C.R.; TAYLOR, D.O.N.; FRYE, F.L.; HIBBARD, H.H. (1968a):
Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California: I. Methodology and description of cases.
J. Natl. Cancer Inst. **40**: 295-305
- DORN, C.R.; TAYLOR, D.O.N.; FRYE, F.L.; HIBBARD, H.H. (1968b):
Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California: II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County.
J. Natl. Cancer Inst. **40**: 307-318
- DREIER, H.K.; CORETH, H.; KOPSCHITZ, M.M. (1987):
Progesteron- und Östrogenbestimmung bei der Hündin im Verlauf des Normo- und Pathozyklus.
Kleintierpraxis **32**: 337-342
- EDQUIST, L.E.; JOHANSON, E.D.B.; KARSTRÖM, H.; OLSSON, S.E.; RICKKIND, H. (1975):
Blood plasma levels of progesterone and estradiol in the dog during the estrous cycle and pregnancy.
Acta Endocrinol. **78**: 554-564
- EIGENMANN, J.E.; EIGENMANN, R.Y.; RIJNBERK, A.; VAN DER GAAG, I.; ZAPF, J., FROESCH, E.R. (1983):
Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly.
Acta Endocrinol. (Kbh.) **104**: 167-176
- EIGENMANN, J.E.; RIJNBERK, A. (1981):
Influence of medroxy-porgesterone acetate (Provera) on plasma growth hormone levels and on carbohydrate metabolism. I. Studies in the ovariohysterectomized bitch.
Acta Endocrinol. (Kbh.) **98**: 599-602
- EL ETREBY, M.F.; FATH EL BAB, M.R. (1978):
Effect of cyproterone acetate, d-norgestrel and progesterone on cells of the pars distalis of the adenohypophysis in the beagle bitch.
Cell Tissue Res. **186**: 399-412

- EL ETREBY, M.F.; GRÄF, K.J. (1979):
Effect of contraceptive steroids on mammary gland of beagle dog and its relevance to human carcinogenicity.
Pharmacol. & Ther. **5**: 369-402
- EL ETREBY, M.F.; MÜLLER-PEDDINGHAUSEN, R.; BHARGARA, A.S.; FATH EL BAB, M.R.; GRÄF, K.J., TRAUTWEIN, G. (1980):
The role of the pituitary gland in spontaneous canine mammary tumorigenesis.
Vet. Pathol. **17**: 2-16
- EL ETREBY, M.F.; RICHTER, K.D.; GÜNZEL, P. (1972):
Histological and histochemical differentiation of the glandular cells of the anterior pituitary in various experimental animals.
Proc. Eur. Soc. for the Study of Drug Toxicity **14**: 270-281
- ELLING, H.; UNGEMACH, F.R. (1983):
Simultaneous occurrence of receptors for estradiol, progesterone, dihydrotestosterone in canine mammary tumors.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. **105**: 231-237
- ELSE, R.W.; HANNANT, D. (1979):
Some epidemiological aspects of mammary neoplasia in the bitch.
Vet. Res. **104**: 296-304
- ESKENS, U. (1983):
Statistische Untersuchungen über nach den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifizierten Geschwülsten des Hundes unter besonderer Berücksichtigung der Mamma- und Hauttumoren.
Vet. Med. Diss. Gießen
- EVANS, B.A.J.; BORTHWICK, G.; WILSON, D.; PIERREPOINT, C.G. (1978):
Steroid metabolism and oestradiol-17 β binding in canine mammary tumors.
J. Endocrinol. **77**: 64
- EVANS, C.R.; PIERREPOINT, C.G. (1975):
Tissue-steroid interactions in canine hormone-dependent tumors.
Vet. Res. **97**: 464-467
- FALIU, L.A.E. (1936):
Contribution à l'étude de la mamelle chez la chienne.
Th. Doct. Vét. Toulouse
- FERGUSON, H.R. (1985):
Canine mammary gland tumors.
Vet. Clin. North Am. [Small Anim. Pract.] **15**: 501-511
- FERNANDES, P.A.; BOWEN, R.A.; KOSTAS, A.C.; SAWYER, H.R.; NETT, T.M.; OLSON, P.N. (1987):
Luteal function in the bitch: changes during diestrus in pituitary concentration of and the number of luteal receptors for luteinizing hormone and prolactin.
Biol. Reprod. **37**: 804-811
- FIDLER, D.J.; ABT, D.A.; BRODEY, R.S. (1967):
The biological behaviour of canine mammary neoplasms.
J. Am. Vet. Med. Assoc. **151**: 1311-1318

- FIDLER, I.J.; BRODEY, R.S. (1967):
A necropsy study of canine malignant mammary neoplasms.
J. Am. Vet. Med. Assoc. **151**: 710-715
- FIEDLER, H. (1975):
Ein Beitrag zur Häufigkeit der Tumoren des Hundes unter besonderer Berücksichtigung der Mamma- und Hauttumoren.
Vet. Med. Diss. München
- FOWLER, E.H.; WILSON, G.P.; KÖSTNER, A. (1974):
Biologic behaviour of canine mammary neoplasms based on a histogenetic classification.
Vet. Pathol. **11**: 212-229
- FOWLER, E.H.; VAUGHAN, T.; GOTCSIK, F.; REICHART, P.; REED, C. (1977):
Pathologic changes in mammary glands and uteri from beagle bitches receiving low levels of medroxyprogesterone acetate: an overview of research in progress.
In: Pharmacology of steroid contraceptive drugs, Raven press, New York, S. 185-210
- FRANK, D.W.; KIRTON, K.T.; MURCHISON, T.E.; QUINLAN, W.J.; COLEMAN, M.E. (1979):
Mammary tumors and serum hormones in the bitch treated with medroxyprogesterone acetate or progesterone for four years.
Fertil. Steril. **31**: 340-346
- FRESE, K. (1985):
Vergleichende Pathologie der Mammatumoren bei Haustieren.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. **69**: 152-170
- FROST, R. C. (1963):
Observations concerning ovarian and related conditions in bitches kept as domestic pets.
Vet. Rec. **75**: 653
- FRYE, F.L. ; DORN, C.R.; TAYLOR, D.O.N. (1967):
Characteristics of canine mammary gland tumor cases.
Anim. Hosp. **3**: 1-12
- GILBERTSON, S.R.; KURZMAN, I.D.; ZACHRAU, R.E.; HURVITZ, A.I.; BLACK, M.M. (1983):
Canine mammary epithelial neoplasms: biological implications of morphological characteristics assessed in 232 dogs.
Vet. Pathol. **20**: 127-142
- GILES, R.C.; KWAPIEN, R.P.; GEIL, R.G.; CASEY, H.W. (1978):
Mammary nodules in beagle dogs administered investigational oral contraceptive steroids.
J. Natl. Cancer Inst. **60**: 1351-1364
- GRÄF, K.J. (1978):
Serum oestrogen, progesterone and prolactin concentrations in cyclic, pregnant and lactating beagle dogs.
J. Reprod. Fertil. **52**: 9-14
- GRÄF, K.-J.; EL ETREBY, M.F. (1978):
The role of the anterior pituitary gland in progestagen-induced proliferative mammary gland changes in the beagle.
Drug Res. **28**: 54-58
- GRÄF, K.-J.; EL ETREBY, M.F. (1979):
Endocrinology of reproduction in the female beagle dog and its significance in mammary gland tumorigenesis.
Acta Endocrinol. Suppl. (Kbh.) **222**: 1-33

GÜNZEL-APEL, A.-R. (1994):
Gynäkologische Untersuchung der Zuchthündin.
In: Günzel-Apel, A.-R. (Ed.): Fertilitätskontrolle und Samenübertragung beim Hund, Gustav-Fischer-Verlag, S. 57-62

GÜNZEL, A.-R.; KOIVISTO, P. (1984):
Aktuelles zum Sexualzyklus der Hündin: diagnostische Möglichkeiten durch vaginalzytologische Untersuchungen mittels Testsimplets®.
Prakt. Tierarzt **65**: 161-172

GUTBERLET, K. (1994):
Mammatumoren bei Hunden: immunhistochemische Darstellung von Gefäßendothel bei Krebszeleinbrüchen und Überarbeitung der WHO-Klassifikation.
Vet. Med. Diss. Berlin

GUTBERLET, K.; RUDOLPH, R. (1996):
Angiosis carcinomatosa bei Mammatumoren der Hündin - Häufigkeit und Verbindung mit prognostisch wichtigen Faktoren.
Kleintierpraxis **41**: 473-482

HADLEY, J.C. (1975):
Total unconjugated oestrogen and progesterone concentration in peripheral blood during the oestrous cycle of the dog.
J. Reprod. Fertil. **44**: 445

HAMILTON, J.M. (1974):
Comparative aspects of mammary tumours.
Adv. Cancer Res. **19**: 13-45

HAMILTON, J.M. (1975):
A review of recent advances in the study of aetiology of canine mammary tumours.
Vet. Annu. **15**: 276-283

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

HAMILTON, J.M.; KNIGHT, P.J.; BEEVERS, J.; ELSE, R.W. (1978):
Serum prolactin concentrations in canine mammary cancer.
Vet. Rec. **102**: 127-128

HAMPE, J.F.; MISDORP W. (1974):
Tumours and dysplasias of the mammary gland.
Bull WHO **50**: 111-133

HANNANT, D.; ELSE, R.W.; CRIGHTON, G.W. (1978):
Antigens associated with spontaneous mammary carcinomas.
Vet. Rec. **103**: 441

HANNANT, D.; ELSE, R.W.; CRIGHTON, G.W. (1979):
Antigenic enhancement of canine mammary tumours by autoimmunization with DNP-conjugates.
Vet. Rec. **104**: 350

HART, I.C. (1976):
Prolactin, growth hormone, insulin and thyroxin: their possible roles in steroid-induced mammary growth and lactation in the goat.
J. Endocrinol. **71**: 41-42

- HAYER, P.J. (1991):
Untersuchungen zur sonographischen Darstellbarkeit der Follikelreifung, Ovulation und Gelbkörperanbildung beim Hund.
Vet. Med. Diss. Hannover
- HELLMÉN, E.; BERGSTRÖM, R.; HOLMBERG, L.; SPÅNGBERG, I.-B.; HANSSON, K.; LINDGREN, A. (1993):
Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases.
Vet. Pathol. **30**: 20-27
- HISSL, S.I. (1991):
Chromosomenstudien an Mammatumoren beim Hund.
Wien. Tierärztl. Monatsschr. **78**: 314-315
- HÖVELER, R. (1991):
Untersuchungen zur endokrinen Kontrolle der Ovarfunktion bei der graviden und ingraviden Hündin.
Vet. Med. Diss. Giessen
- HOFER, C. (1993):
Chromosomale Abberation bei Mammatumoren von Hunden.
Wien. Tierärztl. Monatsschr. **80**: 282
- HOPPEN, H.-O. (1990):
Endokrinologie des Sexualzyklus der Hündin.
Kleintierpraxis **35**: 565-568
- HUGGINS, C.; MOULDER, P.V. (1944):
Studies on the mammary tumors of dogs. I. Lactation and the influence of ovariectomy and supra-renalectomy thereon.
J. Exp. Med. **80**: 441-453
- INABA, T.; TAKAHASHI, N.; MATSUDA, H.; IMORO, T. (1984):
Estrogen and progesterone receptors and progesterone metabolism in canine mammary tumours.
J. Jpn. Vet. Sci. **46**: 797-803
- JABARA, A.G. (1960):
Canine mammary carcinomata.
Aust. Vet. J. **36**: 389-398
- JABARA, A.G. (1962):
Some tissue changes in the dog following stibestrol administration.
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. **40**: 293-308
- JABARA, A.G. (1969):
Two cases of mammary neoplasms arising in male dogs.
Aust. Vet. J. **45**: 476-480
- JÖCHLE, W.; HEIM, U.; HEIM, G. (1994):
Scheinträchtigkeit bei der Hündin und deren Behandlung mit Cabergolin.
Kleintierpraxis **39**: 591-566
- JONES, G.E.; BOYNS, A.R.; CAMERON, E.M.D.; BELL, E.T.; CHRISTIE, P.W.; PERKES, M.F. (1973):
Plasma oestradiol, L.H., progesterone during the estrous cycle in the beagle bitch.
J. Endocrinol. **57**: 331

- KÄLIN, S.; SUTER, M.; LOTT-STOLZ, G. (1985):
Mammatumoren beim Hund: Beurteilung, Prognose und biologisches Verhalten.
Schweiz. Arch. Tierheilkd. **127**: 205-212
- KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRIMIDOU, E.; DESSIRIS, A. (1990):
Some epidemiological aspects of canine mammary tumours, treatment and prognosis.
Eur. J. Comp. Anim. Pract.: **1**: 41-47
- KENNETH, S.; MC CARTHY, J.R. (1989):
Proliferative stimuli in the normal breast: Estrogens or progestins.
Hum. Pathol. **20**: 1137-1138
- KING, R.J.B. (1991):
A discussion of the roles of oestrogen and progestin in human mammary carcinogenesis.
J. Steroid Biochem. Molec. Biol. **39**: 811-818
- KITCHELL, B.E.; FIDEL, J.L. (1992):
Tamoxifen as a potential therapy for canine mammary carcinoma.
Prog. Vet. Cancer Soc.: 91
- KNOLL, L; UNGER, H. (1983):
Beitrag zur Chirurgie von Mammatumoren bei der Hündin.
Prakt. Tierarzt **64**: 451-457
- KURZMAN, I.D.; GILBERTSON, S.R. (1986):
Prognostic factors in canine mammary tumors.
Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.) **1**: 25-32
- KWAPIEN, R.P.; GILES, R.C.; GEIL, R.G.; CASEY, H.W. (1980):
Malignant mammary tumors in beagle dogs dosed with investigational oral contraceptive steroids.
J. Natl. Cancer Inst. **65**: 137-144
- MACEWEN, E.G.; HARVEY, H.J.; PATNAIK, A.K.; MOONEY, S.; HAYES, A.; KURZMAN, I.;
HARDY, W.D.JR. (1985):
Evaluations of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer.
J. Biol. Response. Modif. **4**: 418-426
- MACEWEN, E.G.; PATNAIK, A.K.; HARVEY, H.J.; PANKO, W.B. (1982):
Estrogen receptors in canine mammary tumors.
Cancer Res. **42**: 2255-2259
- MACEWEN E.G.; WITHROW, J. (1996):
Tumors of the mammary gland.
In: Small animal clinical oncology, WB Saunders, Philadelphia, 2nd ed., S. 356-372
- MACVEAN, D.W.; MONLUX, A.W.; ANDERSON, P.S. JR.; SILBERG, S.L.; ROSZEL, J.F. (1978):
Frequency of canine and feline tumours in a defined population.
Vet. Pathol. **15**: 700-715
- MAHROUS, A.T. (1980):
Ein Beitrag zur Klärung der Frage der hormonellen Abhängigkeit der Mammatumoren der Hündin.
Vet. Med. Diss. Berlin
- MANN, F.A. (1984):
Canine mammary gland neoplasia.
Canine Pract. **11**: 22-26

- MANZEL, OLAF (1995):
Immunhistochemische Darstellung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren in Gewebeschnitten des Hundes.
Vet. Med. Diss. Hannover
- MAYR, B.; PLASSER, J.; SCHLEGER, W.; LOUPAL, G.; BURTSCHER, H. (1992):
Deleted chromosome 32 in mammary neoplasms in two domestic dogs.
J. Small Anim. Pract. **33**: 277-278
- MEIER, H. (1962):
Some aspects of experimental and spontaneous tumorigenesis in animals.
Adv. Vet. Sci. **7**: 43
- MELLIN, T.N.; ORCZYK, G.P.; HICHENS, M.; BEHRMANN, H.R. (1976):
Serum profiles of L.H., progesterone and total oestrogens during the canine oestrous cycle.
Theriogenology **5**: 175-187
- MIALOT, J.P.; ANDRÉ, F.; MARTIN, P.M.; COTARD, M.P.; RAYNAUD, J.P. (1982a):
Étude des récepteurs des hormones stéroïdes dans les tumeurs mammaires de la chienne I: Mise en évidence, caractérisation et relation avec le type histologique.
Réc. Méd. Vét. **158**: 215-221
- MIALOT, J.P.; ANDRÉ, F.; MARTIN, P.M.; COTARD, M.P.; RAYNAUD, J.P. (1982b):
Étude des récepteurs des hormones stéroïdes dans les tumeurs mammaires de la chienne II: Corrélation avec quelques caractéristiques cliniques.
Réc. Méd. Vét. **158**: 513-521
- MILLER, M.E.; CHRISTENSEN, G.C.; EVANS H.E. (1964):
The mammae
In: Evans, H.E., Christensen, G.C. (Ed.): Miller's anatomy of the dog, second edition, Chapt. 3, S. 101-106, WB Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokio
- MISDORP, W. (1976):
Histologic classification and further characterisation of tumors in domestic animals.
Adv. Vet. Sci. **20**: 191-221
- MISDORP, W. (1988):
Canine mammary tumors: protective effect of late ovariectomy and stimulation effect of progestins.
Vet. Q. **10**: 26-33
- MISDORP, W. (1991):
Progestagens and mammary tumors in dogs and cats.
Acta Endocrinol. (Kbh.) **125**: 27-31
- MISDORP, W. (1996):
Prognosis of canine and feline mammary cancer: an overview.
6th annual congress of the Europ. Soc. Vet. Int. Med. (ESVIM), free communications, S. 46
- MISDORP, W.; COTCHIN, E.; HAMPE, J.F.; JABARA, A.G.; SANDERSLEBEN, J. VON (1971):
Canine malignant mammary tumors. I. Sarcomas.
Vet. Pathol. **8**: 99-117
- MISDORP, W.; COTCHIN, E.; HAMPE, J.F.; JABARA, A.G.; SANDERSLEBEN, J. VON (1972):
Canine malignant mammary tumors. II. Adenocarcinomas, solid carcinomas, and spindle cell carcinomas.
Vet. Pathol. **9**: 447-470

MISDORP, W.; COTCHIN, E.; HAMPE, J.F.; JABARA, A.G.; SANDERSLEBEN, J. VON (1973):
Canine malignant mammary tumors. III. Special types of carcinomas, malignant mixed tumors.
Vet. Pathol. **10**: 241-256

MISDORP, W.; DEN HERDER, B.A. (1966):
Bone metastasis in mammary cancer.
Br. J. Cancer **20**: 496-503

MISDORP, W.; HART, A.A.M. (1976):
Prognostic factors in canine mammary cancer.
J. Natl. Cancer Inst. **56**: 776-786

MISDORP, W.; HART, A.A.M. (1979a):
Canine mammary cancer. I. Prognosis.
J. Small Anim. Pract. **20**: 385-394

MISDORP, W.; HART, A.A.M. (1979b):
Canine mammary cancer. II. Therapy and causes of death.
J. Small Anim. Pract. **20**: 395-404

MITCHELL, L.; DE LA IGLESIA, F.A.; WENHOFF, M.S.; VAN DREUMEL, A.A.; LUMP, G. (1974):
Mammary tumors in dogs: survey of clinical and pathological characteristics.
Can. Vet. J. **15**: 131-138

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

MOULTON, J.E. (1990):
Tumors of the mammary gland.
In: Moulton, J.E. (Ed.): Tumors of the domestic animals, third edition, University of California Press,
Berkeley, Los Angeles, London, S. 518-552

MOULTON, J.E.; ROSENBLATT, L.S.; GOLDMAN, M. (1986):
Mammary tumors in a colony of beagle dogs.
Vet. Pathol. **23**: 741-749

MOULTON, J.E.; TAYLOR, D.O.N.; DORN, C.R.; ANDERSEN, A.C. (1970):
Canine mammary tumors.
Vet. Pathol. **7**: 289-320

MULLIGAN, R.M. (1947):
Some effects of chronic doses of stilbestrol in female dogs.
Exp. Med. Surg. **5**: 196-205

MULLIGAN, R.M. (1963):
Comparative pathology of human and canine cancer.
Ann. N. Y. Acad. Sci. **108**: 642-690

MULLIGAN, R.M. (1975):
Mammary cancer in the dog: A study of 120 cases.
Am. J. Vet. Res. **36**: 1391-1396

NELSON, L. W.; CARLTON, W.W.; WEIKEL, J.H. JR. (1972):
Canine mammary neoplasms and progestogens.
J. Am. Med. Assoc. **219**: 1601-1606

- NELSON, L.W.; KELLY, W.A. (1974):
Changes in canine mammary gland histology during the estrous cycle.
Toxicol. Appl. Pharmacol. **27**: 113-122
- NERURKAR, V.R.; CHITALE, A.R.; JALNAPURKAR, B.V.; NAIK, S.N.; LALITHA, V.S. (1989):
Comparative pathology of canine mammary tumours.
J. Comp. Pathol. **101**: 389-397
- NETT, T.M.; AKBAR, A.M.; PHEMISTER, R.D.; HOLST, P.A.; REICHERT, L.E. JR.; NISWENDER, G.D. (1975):
Levels of luteinizing hormone, estradiol and progesterone in serum during the oestrous cycle and pregnancy in the Beagle bitch.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **148**: 134-139
- NORRIS, A.M.; HARAUS, G.; GÜNES, N.; BROXUP, B.; VALLI, V.E.O.; LEGER, L. (1982):
Lymphoscintigraphy in canine mammary neoplasia.
Am. J. Vet. Res. **42**: 195-199
- OLSCHEWSKI, C. (1987):
Die Lactatio falsa der Hündin. Klinische und hormonanalytische Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung einiger Therapieverfahren.
Vet. Med. Diss. Gießen
- OLSON, P.N.; BOWEN, R.A.; BEHRENDT, M.D.; OLSON, J.D.; NETT, T.M. (1982):
Concentrations of reproductive hormones in canine serum throughout late anestrus, proestrus and estrus.
Biol. Reprod. **27**: 1196
- OOYEN, P.G. VAN; MISDORP, W. (1966a):
Metastasizing mammary tumours in the bitch: I clinical and pathological features of mammary carcinoma.
Zentralbl. Vet. Med. [A] **14**: 315-327
- OOYEN, P.G. VAN; MISDORP, W. (1966b):
Metastasizing mammary tumours in the bitch: II clinical and pathological features of mammary sarcoma and carcinoma.
Zentralbl. Vet. Med. [A] **14**: 328-334
- OS VAN, J.L.; OLDENKAMP, E.P. (1982):
Östrusregulation und Mammatumoren.
Kleintierpraxis **27**: 79-80, 85-86
- OWEN, L.N. (1966):
Mammary neoplasia in the dog and cat. III. Prognosis and treatment of mammary tumours in the bitch.
J. Small Anim. Pract. **7**: 703-710
- OWEN, L.N. (1979):
A comparative study of canine and humane breast cancer.
Invest. Cell. Pathol. **2**: 257-275
- OWEN, L.N.; BRIGGS, M.H. (1976):
Contraceptive steroid toxicology in the beagle dog and its relevance to human carcinogenicity.
Curr. Med. Res. Opin. **4**: 309-329
- PANAHY, C.; PUDDEFOOT, J.R.; ANDERSON, E. (1987):
Oestrogen and progesterone receptor distribution in the cancerous breast.
Br. J. Cancer **55**: 459-462

- PARODI, A.L.; MIALOT, J.P.; MARTIN, P.M.; COTARD, M.; RAYNAUD, J.P. (1984):
Canine and feline mammary cancers as animal models for hormone-dependent human breast tumors: relationship between steroid receptor profiles and survival rates.
Prog. Cancer Res. Ther. **31**: 357-365
- PIERREPOINT, C.G.; THOMAS, S.E.; EATON, C.L. (1984):
Studies with mammary tumors in the bitch . Hormones and cancer 2.
Progr. Cancer Res. Ther. **31**: 349
- PRIESTER, W.A. (1979):
Occurrence of mammary neoplasms in bitches in relation to breed, age, tumor type and geographical region from witch reported.
J. Small Anim. Pract. **20**: 1-11
- PROUD A.J. (1971):
Measurement and treatment of mammary carcinoma in bitches.
Vet. Rec. **89**: 371-372
- RAYNAUD, J.P.; COTARD, M.; ANDRÉ, F.; MIALOT, J.P.; ROLLAND, P.H.; MARTIN, P.M. (1981):
Spontaneous canine mammary tumors: a model for human endocrine therapy?
J. Steroid Biochem. **15**: 201-207
- REIMERS, T.J.; PHEMISTER, R.D.; NISWENDER, G.D. (1978):
Radioimmunological measurement of follicle stimulating hormone and prolactin in the dog.
Biol. Reprod. **19** (3): 673-679
- RISER, W.H. (1947):
Surgical removal of the mammary gland of the bitch.
J. Am. Vet. Med. Assoc. **110**: 86-90
- ROMIJN, A. (1989):
Mammatumoren bij kat, hond en mens met case-control studie naar de invloed van progestativa, pariteit en ovariohysterectomie het ontstaan van mammatumoren bij de kat.
Vet. Med. Diss. Utrecht
- RUDOLPH, R.; GUTBERLET, K. (1997):
Persönliche Mitteilung.
- RUTTEMAN, G.R. (1988):
Investigations on the pathogenesis of canine mammary tumours.
Vet. Med. Diss. Utrecht
- RUTTEMAN, G.R.; MISDORP, W. (1986):
Steroid receptor determination in malignant mammary tumors and in nonaffected mammary glands in the dog.
Ann. N. Y. Acad. Sci. **464**: 438-440
- RUTTEMAN, G.R.; MISDORP, W. (1989):
Canine mammary tumour disease: role of hormones in pathogenesis and treatment.
Tijdschr. Diergeneesk. **144** Suppl. 1: 34-35
- RUTTEMAN, G.R.; MISDORP, W.; BLANKENSTEIN, M.A.; BROM VAN DEN, W.E. (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

- SALUJA, P.G.; HAMILTON, J.M.; GRONOW, M.; MISDORP, W. (1974):
Pituitary prolactin levels in canine mammary cancer.
Eur. J. Cancer **10**: 63-66
- SANDERSLEBEN, J. VON (1959):
Beitrag zur Frage der Malignität der Mammatumoren des Hundes.
Monatsh. Tierheilkd. **11**: 191-198
- SANDERSLEBEN, J. VON (1968):
Die malignen Mammatumoren der Hündin unter besonderer Berücksichtigung ihrer Prognose.
Zentralbl. Vet. Med. [B] **15**: 111-115
- SARTIN, E.A.; BARNES, S.; KWAPIEN, R.P.; WOLFE, L.G. (1992):
Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs.
Am. J. Vet. Res. **53**: 2196-2200
- SAUTET, J.Y.; RUBERTE, J.; LOPEZ, C.; GINE, J.M.; ORDOÑEZ, G.; CINGIA, A. (1992):
Lymphatic system of the mammary glands in the dog: an approach to the surgical treatment of malignant mammary tumors.
Canine Pract. **17**: 30-33
- SCHNEIDER, R.; DORN, C.R.; TAYLOR, D.O.N. (1969):
Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival.
J. Natl. Cancer Inst. **43**: 1249-1261
- SCHÖNBAUER, M. (1981):
Ein Beitrag zum Problem der Klassifizierung der Mammatumoren des Hundes nach der Einteilung der WHO.
Wien. Tierärztl. Monatsschr. **68**: 450
- SCHUTTE, A.P. (1967a):
Canine vaginal cytology. I. Technique and cytological morphology.
J. Small Anim. Practice **8**: 301-306
- SCHUTTE, A.P. (1967b):
Canine vaginal cytology. II. Cyclic changes.
J. Small Anim. Practice **8**: 307-311
- SIEME, H. (1989):
Bestimmung von Hämoagulationsparametern im Blut zyklischer Stuten (Untersuchung zur diagnostischen Terminierung praxisrelevanter Zyklusphasen).
Vet. Med. Diss. München
- SILVER, I.A. (1966):
Symposium on mammary neoplasia in the dog and cat - I. the anatomy of the mammary gland of the dog and cat.
J. Small Anim. Pract. **7**: 689-696
- SIMON, D.; GORONZY, P.; STEPHAN, I.; MEYER-LINDENBERG, A.; AUFDERHEIDE, M.; NOLTE, I. (1996):
Mammatumoren beim Hund: Untersuchung zu Vorkommen und Verlauf der Erkrankung.
Prakt. Tierarzt **77**: 771-782
- SMITH, S.; MAC DONALD, L.E. (1974):
Serum levels of LH and progesterone during the estrous cycle of the dog, pseudopregnancy and pregnancy.
Endocrinology **94**: 404

- SONNENSCHNEIN, E.G.; GLICKMAN, L.T.; GOLDSCHMIDT, M.H.; MCKEE, L.J. (1991):
Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study.
Am. J. Epidemiol. **133**: 694-703
- SUSANECK, S.J.; ALLEN, T.A.; HOOPES, J.; WITHROW, S.J.; MACY, D.W. (1983):
Inflammatory mammary carcinoma in the dog.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc. **19**: 971-976
- TAMMER, I.; BLENDINGER, K.; SOBIRAJ, A.; BOSTEDT, H. (1994):
Über den Einsatz der exfoliativen Vaginalzytologie im Rahmen der gynäkologischen Befunderhebung bei der Hündin.
Tierärztl. Praxis **22**: 199-207
- TAYLOR, G.N.; SHABESTARI, L.; WILLIAMS, J.; MAYS, C.W.; ANGUS, W.; MC FARLAND, S. (1976):
Mammary neoplasia in a closed beagle colony.
Cancer Res. **36**: 2740-2743
- THEILEN, G.H.; MADEWELL, B.R. (1987):
Tumors of the mammary gland.
In: Theilen, G.H.; Madewell, B.R. (Ed.): Veterinary Cancer Medicine, second edition, S. 326-344
- THIJSSSEN, J.H.H.; VAN LANDEGHEM, A.A.J.; POORTMAN, J.P. (1986):
Uptake and concentration of steroid hormones in mammary tissues.
Ann. N. Y. Acad. Sci. **464**: 106-116
- ÜBERREITER, O. (1966):
Der Einfluß von Trächtigkeit und Scheinträchtigkeit auf die Entstehung von Mammatumoren bei der Hündin.
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. **23**: 451-456
- ÜBERREITER, O. (1968a):
Klinische Ergebnisse bei Geschwülsten der Mamma bei Hund und Katze.
Zentralbl. Vet. Med. [B] **15**: 116-123
- ÜBERREITER, O. (1968b):
Die Tumoren der Mamma bei Hund und Katze.
Wien. Tierärztl. Monatsschr. **55**: 415-442
- ÜBERREITER, O. (1968c):
Die Tumoren der Mamma bei Hund und Katze.
Wien. Tierärztl. Monatsschr. **55**: 481-503
- WALKER, D. (1968):
Mammary adenomas in a male dog - probable oestrogenic neoplasms.
J. Small Anim. Pract. **9**: 15-20
- WARNER, M.R. (1976):
Age incidence and site distribution of mammary dysplasias in young beagle bitches.
J. Natl. Cancer Inst. **57**: 57-61
- WEILENMANN, R.; ARNOLD, S.; DÖBELI, M.; RÜSCH, P.; ZEROBIN, K. (1993):
Östradiol- und Progesteronkonzentrationen im Plasma von nichtträchtigen Hündinnen während des Sexualzyklus.
Schw. Arch. Tierheilkd. **135**: 51-57

WILKINSON, G.T. (1971):

The treatment of mammary tumours in the bitch and a comparison with the cat.

Vet. Rec. **89**: 13-16

WILSON, G.P. (1973):

Surgery of mammary tumors.

In: Scientific Presentations and Seminar Synopses, 49th Annual Meeting of the American Animal Hospital Association: 691-692

9. Anhang

9.1. Nationale

Pat.-Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	Geschlecht	kastriert am	Kastrationsgrund
1	Mix-Schnauzer	9,25	w		
2	Dackel (LH)	13,91	w		
3	Boxer	9,00	w		
4	Mix-Pudel-Terrier	10,42	w		
5	Boxer	10,00	w		
6	Dackel(LH)	10,50	w		
7	Mix-Yorkshire	9,17	w		
8	Labrador	6,00	w		
9	Dackel(RH)	7,75	w		
10	Dackel(RH)	7,08	w		
11	Beagle	8,50	wk	3/95	Pyometra
12	Cocker	10,75	w		
13	Afghane	11,66	w		
14	Mix-Collie	5,00	wk	2/95	Läufigkeitsverhütung
15	Mix -Spitz	7,42	w		
16	Yorkshire- Terrier	7,42	w		
17	Münsterländer	11,07	wk	7/94	Läufigkeitsverhütung
18	Pudel	8,33	w		
19	Irish Setter	10,00	wk	93	Läufigkeitsverhütung
20	Bullterrier(Mini)	5,66	w		
21	Mix-Schnauzer	9,50	w		
22	Mix-Beagle	7,66	w		
23	Mix-DSH-Collie	10,00	wk	92	Läufigkeitsverhütung, regelmäßige Pseudogravidität
24	Gordon Setter	10,58	w		
25	DSH	9,15	wk	8/94	Sectio caesarea
26	Owtscharka	7,00	w		
27	DSH	9,58	w		
28	DSH	10,66	w		
29	Yorkshire- Terrier	7,00	wk	9/94	Diabetes mellitus
30	Dackel(RH)	10,58	w		
31	Dackel (LH)	13,00	w		
32	Husky (Sibirian)	10,00	wk	3/90	Endometritis
33	Yorkshire- Terrier	8,00	w		
34	Shi-Tzu	10,00	wk	3/92	Läufigkeitsverhütung
35	Dackel(RH)	12,33	w		

Pat.-Nr.	Rasse	Alter	Geschlecht	kastriert am	Kastrationsgrund
36	Pudel	13,00	wk	4/93	Läufigkeitsverhütung
37	Pitbull-Terrier	8,92	wk	92	Pyometra
38	Tibet-Terrier	12,00	w		
39	Mix -Labrador	8,00	w		
40	Mix	16,00	wk	92	Sectio caesarea
41	Pudel	9,15	w		
42	Yorkshire- Terrier	13,00	wk	1/95	Pyometra
43	Mix-DSH	5,92	w		
44	Cocker	9,66	w		
45	Pinscher (Zwerg)	6,75	w		
46	Dackel(LH)	6,00	w		
47	Mix	8,83	wk	2/95	Sectio caesarea
48	Cocker	9,58	w		
49	Yorkshire- Terrier	8,58	w		
50	Mix-Schnauzer	11,00	wk	Ende 92	Läufigkeitsverhütung, regelmäßige Pseudogravidität
51	Mix	13,00	wk	2/95	Pyometra
52	Rottweiler	11,00	wk	91	Pyometra
53	Dackel(LH)	9,00	wk	unb.	Läufigkeitsverhütung
54	Mix	10,58	w		
55	Mix-DSH	10,00	w		
56	Pudel	10,15	w		
57	Mix	5,58	w		
58	Mix-Jagdhund	8,07	wk	Anfang 95	Läufigkeitsverhütung
59	Dackel(RH)	10,42	w		
60	Bullterrier	10,07	w		
61	Yorkshire- Terrier	9,66	w		
62	Jack-Russel-Terrier	7,00	w		
63	Mix-Yorkshire-T.	9,83	w		
64	Münsterländer	6,00	w		
65	Dackel(RH)	7,00	w		
66	Dackel(RH)	9,00	w		
67	Mix - Setter	9,5	w		
68	Mix- Münsterländer	15,00	w		
69	Mix-Pudel	13,00	w		
70	DSH	11,00	wk	92	Läufigkeitsverhütung
71	Yorkshire- Terrier	9,00	wk	94	Läufigkeitsverhütung
72	Dackel(RH)	10,67	w		
73	Dackel (RH)	9,17	w		
74	DSH	11,00	w		
75	Chihuahua	8,08	w		

9.2. Zyklusgeschehen

Pat.-Nr.	Hormonapplikation; Häufigkeit	letzte Applikation	letzte Läufigkeit	Abstände zwischen den Läufigkeiten	Endometritis/ Pyometra	Scheinträchtigkeit	Trächtigkeiten / letzte Trächtigkeit
1			2/95	regelmäßig alle 6 Monate		regelmäßig	1 (vor 6 Jahren)
2			12/94	regelmäßig alle 5-6 Monate		niemals	1 (vor 9 Jahren)
3			8/94	regelmäßig, nur 1x/Jahr		niemals	nullipar
4			12/94 bis 01/95	regelmäßig alle 5 Monate		regelmäßig	nullipar
5			11 oder 12/94	regelmäßig alle 8 - 9 Monate		niemals	nullipar
6			momentan	unregelmäßig		regelmäßig	nullipar
7			unbekannt	unbekannt		vereinzelt	nullipar
8			11/94	regelmäßig alle 6 Monate		niemals	nullipar
9			12/ 94	regelmäßig alle 8 Monate		regelmäßig	nullipar
10			9/94	regelmäßig 2x / Jahr		regelmäßig	1 (1989)
11	Progesteron; 2x	< 1/2 Jahr	5/94	regelmäßig alle 6-7 Monate	ja	vereinzelt	nullipar
12			momentan	regelmäßig alle 5,5-6 Monate		niemals	nullipar
13			9/94	regelmäßig alle 5 Monate		regelmäßig	nullipar
14			11-12/94	regelmäßig alle 7 Monate		niemals	nullipar
15			12/94	regelmäßig alle 6 Monate		vereinzelt	3 (vor 6 Jahren)
16			11/94; 3/95	regelmäßig 1x/Jahr, jetzt 2x		niemals	nullipar
17			3/94	regelmäßig alle 5-6 Monate		niemals	nullipar
18			2/95	regelmäßig alle 6 Monate		vereinzelt	nullipar
19			vor 2 Jahren	regelmäßig alle 7 Monate		niemals	nullipar
20			3/95	regelmäßig alle 5 Monate		niemals	nullipar
21			5/95	regelmäßig alle 5 - 6 Monate		vereinzelt	nullipar
22			4/95	unbekannt		niemals	nullipar
23			unbekannt	regelmäßig 2x/Jahr		regelmäßig	nullipar

Pat.-Nr.	Hormonapplikation; Häufigkeit	letzte Applikation	letzte Läufigkeit	Abstände zwischen den Läufigkeiten	Endometritis/ Pyometra	Scheinträchtigkeit	Trächtigkeiten / letzte Trächtigkeit
24			vor 2 Monaten	unregelmäßig		vereinzelt	nullipar
25	Östrogen; 1x	> 2 Jahre		regelmäßig 2x/Jahr		niemals	3 (Mitte 94)
26			vor 2 Monaten	regelmäßig 2x/Jahr		niemals	1 (2/91)
27	Progesteron; 5x	> 1 Jahr	2/95	regelmäßig alle 5 Monate		regelmäßig	nullipar
28			unbekannt	regelmäßig		niemals	nullipar
29				regelmäßig 2x/Jahr		niemals	nullipar
30			unbekannt	regelmäßig 2x/Jahr		niemals	nullipar
31			1/95	regelmäßig alle 1/2 Jahr		niemals	nullipar
32			ca. 1/90	regelmäßig 2x/Jahr	ja	regelmäßig	nullipar
33			unbekannt	unregelmäßig 1 bis 2x/Jahr		vereinzelt	nullipar
34			unbekannt	unbekannt		niemals	nullipar
35			3 - 4/95	regelmäßig 2x/Jahr		vereinzelt	nullipar
36				regelmäßig 2x/Jahr		niemals	nullipar
37			92	regelmäßig 2x/Jahr	ja	vereinzelt	1 (vor 6,5 Jahren)
38			6/95	seit 1 Jahr unregelmäßig		regelmäßig	nullipar
39			gerade zu Ende	regelmäßig alle 5-7 Monate		vereinzelt	nullipar
40	Östrogen; 2x	> 2 Jahre	vor 3 Jahren	regelmäßig 2x/ Jahr		vereinzelt	3 (vor 3 Jahren)
41			5/95	regelmäßig 2x/Jahr		regelmäßig	2 (vor 5 Jahren)
42			11/94	unbekannt	ja	niemals	nullipar
43			Mitte 4/95	regelmäßig 2x/Jahr		regelmäßig	nullipar
44			ist fällig	unregelmäßig 1-2x/Jahr		niemals	nullipar
45			8/95	regelmäßig alle 5 Monate		niemals	nullipar
46			3/95; 7/95	regelmäßig alle 5/6 Monate		niemals	nullipar
47			Ende 12/94	regelmäßig 2x/Jahr		niemals	1 (95)
48			Mitte 3/95	regelmäßig alle 7 Monate		regelmäßig	nullipar
49			Ende 7/95	regelmäßig alle 6 Monate		regelmäßig	1 (vor 4 Jahren)

Pat.-Nr.	Hormonapplikation; Häufigkeit	letzte Applikation	letzte Läufigkeit	Abstände zwischen den Läufigkeiten	Endometritis/ Pyometra	Scheinträchtigkeit	Trächtigkeiten / letzte Trächtigkeit
50			Mitte 92	unregelmäßig 6 - 8 Monate		regelmäßig	nullipar
51			2/95	regelmäßig 2x/Jahr	ja	niemals	nullipar
52			vor 4 Jahren	regelmäßig 2x/Jahr	ja	niemals	nullipar
53			unbekannt			niemals	nullipar
54			9/95	regelmäßig alle 5-6 Monate		regelmäßig	nullipar
55			9/95	regelmäßig 2x/Jahr		niemals	nullipar
56			vor 7 Wochen	regelmäßig 2x/Jahr		niemals	nullipar
57	Progesteron; 2x/Jahr	< 1/2 Jahr	unbekannt	seit 1. Läufigkeit Progesteron		niemals	nullipar
58	Östrogen; 1x	> 2 Jahre	Mitte / Ende 94	regelmäßig alle 6 Monate		regelmäßig	1 (91/92)
59			1/95	regelmäßig 2x/Jahr		regelmäßig	nullipar
60			9/95	regelmäßig alle 7 Monate		vereinzelt	1 (vor 5 Jahren)
61			8/95	unregelmäßig 1 bis 2x/Jahr		niemals	nullipar
62			2/95	unregelmäßig seit 3 Jahren		regelmäßig	nullipar
63			10/95	regelmäßig 1x/Jahr		regelmäßig	nullipar
64			12/95	regelmäßig alle 6 Monate		niemals	jedes 1/2 Jahr (1995)
65			8/95	regelmäßig 2x/Jahr		niemals	nullipar
66	Progesteron; 1x	> 1 Jahr	12/95	unregelmäßig seit 2-3 Jahren		vereinzelt	1 (5/90), Totgeburt
67			12/95	regelmäßig 2x/Jahr		regelmäßig	nullipar
68	Progesteron; 2x/Jahr	< 1/2 Jahr	vor 91	seit 5 Jahren Progesteron		niemals	nullipar
69			letztes Frühjahr	sehr unregelmäßig		niemals	nullipar
70			92	regelmäßig 3x/Jahr		niemals	4 (vor 6 Jahren)
71			94	unregelmäßig seit 1990		vereinzelt	nullipar
72			vor 1 Jahr	unregelmäßig seit 2 Jahren		regelmäßig	nullipar
73			Mitte 12/95	regelmäßig alle 8 Monate		niemals	nullipar
74			11/95	unbekannt		regelmäßig	nullipar
75			9/95	unregelmäßig		regelmäßig	nullipar

9.3. Klinik der Mammatumore

Pat.-Nr.	Tumorgröße	Tumorform	Konsistenz	Abgrenzbarkeit	Verschieblichkeit gegenüber Faszie	Verschieblichkeit gegenüber Haut	Hautbeschaffenheit	Schmerzhaftigkeit
1	> 5 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	o.b.B.	nein
2	> 5 cm	rund	derb, OF zystisch	gut	gut	gut	gerötet	nein
3	> 3 cm < 5 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
4	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
5	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
6	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
7	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
8	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
9	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
10	< 1 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
11	> 5 cm	plattenartig	derb	schlecht	schlecht	gut	o.b.B.	nein
12	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
13	> 3 cm < 5 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	ulzeriert	ja
14	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	schlecht	gut	o.b.B.	nein
15	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	schlecht	gut	o.b.B.	nein
16	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
17	> 3 cm < 5 cm	rund	derb	schlecht	schlecht	schlecht	o.b.B.	nein
18	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
19	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
20	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
21	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	o.b.B.	nein
22	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
23	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
24	> 5 cm	plattenartig	derb	schlecht	schlecht	gut	gerötet und gespannt	nein

Pat.-Nr.	Tumorgröße	Tumorform	Konsistenz	Abgrenzbarkeit	Verschieblichkeit gegenüber Faszie	Verschieblichkeit gegenüber Haut	Hautbeschaffenheit	Schmerzhaftigkeit
25	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
26	> 5 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
27	> 5 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	o.b.B.	nein
28	> 5 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	bläulich	nein
29	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	bläulich	nein
30	> 5 cm	plattenartig	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
31	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
32	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
33	< 1 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
34	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
35	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
36	> 3 cm < 5 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	ulzeriert	ja
37	> 5 cm	plattenartig	derb	gut	gut	schlecht	ulzeriert	ja
38	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	o.b.B.	nein
39	> 3 cm < 5 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	gerötet und gespannt	ja
40	> 5 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	o.b.B.	nein
41	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
42	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
43	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
44	> 3 cm < 5 cm	plattenartig	derb	gut	gut	gut	bläulich	nein
45	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
46	> 3 cm < 5 cm	plattenartig	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
47	> 5 cm	plattenartig	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
48	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
49	< 1 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
50	> 3 cm < 5 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein

Pat.-Nr.	Tumorgröße	Tumorform	Konsistenz	Abgrenzbarkeit	Verschieblichkeit gegenüber Faszie	Verschieblichkeit gegenüber Haut	Hautbeschaffenheit	Schmerzhaftigkeit
51	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	bläulich	nein
52	> 5 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	ulzeriert	ja
53	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	ulzeriert	ja
54	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
55	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
56	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
57	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	o.b.B.	nein
58	> 1 < 3 cm	plattenartig	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
59	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	o.b.B.	nein
60	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
61	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
62	> 5 cm	plattenartig	derb, zystisch	gut	gut	schlecht	o.b.B.	nein
63	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
64	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
65	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
66	> 5 cm	plattenartig	derb	gut	gut	schlecht	o.b.B.	nein
67	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
68	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	o.b.B.	nein
69	> 3 cm < 5 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	gerötet	nein
70	> 5 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	gerötet, ulzeriert	ja
71	> 3 cm < 5 cm	plattenartig	weich, zentral derb	gut	gut	gut	bläulich	nein
72	> 3 cm < 5 cm	plattenartig	derb	schlecht	schlecht	schlecht	gerötet	nein
73	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	o.b.B.	nein
74	> 3 cm < 5 cm	rund	derb	gut	gut	schlecht	o.b.B.	nein
75	> 1 < 3 cm	rund	derb	gut	gut	gut	bläulich	nein

9.4. Anzahl, Lokalisation und Wachstum der Mammatumore

Pat.-Nr.	Lokalisation	Anzahl	bestehen x Monate	Wachstumsgeschwindigkeit	erstmalige oder frühere OP	Zeitpunkt der früheren OP
1	li A2-I	1	24	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
2	li Th2/A1; re I	li 1, re 2	66	schubweise bei der Läufigkeit	erstmalig	
3	li A1; re I	je 1	12	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
4	li A1,I; re I	je 1	0,5	kein Wachstum	erstmalig	
5	re Th2, A2-I	je 1	12	kein Wachstum	erstmalig	
6	li A1, A2	je 1	3	kontinuierliches Wachstum	Totalmastektomie rechts	unbekannt
7	li A1, A2, re A2	je 1	12	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
8	li A2	1	2	kein Wachstum	erstmalig	
9	li A1,A2,I; re.A1,A2,I	je 1	8	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
10	li A1	1	2	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
11	re Th2, A2	je 1	3,5	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
12	li I; re A1,A2	li 1; re je 2	4	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
13	li A2	1	6	kontinuierliches Wachstum	EK rechts	vor 2 Jahren
14	li I	1	0,25	rapides Wachstum	EK li, Rezidiv	vor 6 Wochen
15	li A1, I; re I	li 1, multiple; re 1	1,5	kein Wachstum	erstmalig	
16	re I	1	2	kein Wachstum	erstmalig	
17	li I	1	2	kein Wachstum	erstmalig	
18	li A1, A2, I; re A2 ,I	überall multiple	1	rapides Wachstum	erstmalig	
19	li A1, I; re zw.A2 u.I	je 1	6	kontinuierliches Wachstum	EK rechts	vor 2 Jahren
20	li A2,re A2	je 1	1	kein Wachstum	erstmalig	
21	li I; re I	1; 2	6	kontinuierlich zuletzt schnell	erstmalig	
22	li A2	1	unbekannt	kein Wachstum	erstmalig	
23	re A1, A2	je 1	15	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
24	li A2; re I	je 1	6	rapides Wachstum	erstmalig	

Pat.-Nr.	Lokalisation	Anzahl	bestehen x Monate	Wachstumsgeschwindigkeit	erstmalige oder frühere OP	Zeitpunkt der früheren OP
25	li A2	1	12	kontinuierlich zuletzt schnell	erstmalig	
26	re A2	1	48	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
27	re A1, A1/A2, A2	je 1	19	kontinuierlich zuletzt schnell	erstmalig	
28	li Th2, zw.A1 u. A2; re m	li je 1, re multiple	unbekannt	unbekannt	erstmalig	
29	li A1, A2, I; re I	je 1	14	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
30	re A1	1	12	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
31	re zw. A2 u. I	2	12	unbekannt	erstmalig	
32	re A1	1	0,5	kein Wachstum	erstmalig	
33	li A2; re Th2,A2,I	je 1	1	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
34	re I	1	0,25	rapides Wachstum	erstmalig	
35	li Th1, I; re Th2, A1	multiple	3,5	kontinuierliches Wachstum	EK bds., bereits 4x OP	vor 3 Jahren
36	li Narbe; re A1, A2, I	re I multiple, sonst je 1	6	kontinuierliches Wachstum	EK li, bereits 2x OP, Rezidiv	vor 3 u. 1,5 Jahren
37	li Th2, A1, A2	je 1	14	kontinuierliches Wachstum	Totalmastektomie rechts	vor 2,5 Jahren
38	bds A1 bis I	multiple	48	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
39	li A2; re I	je 1	1,25	rapides Wachstum	erstmalig	
40	li A1; re.Th2, A1/A2, I	je 1	120	kontinuierlich zuletzt schnell	EK bds.	vor 8 Jahren
41	li A1, A2, I	1, 2, 1	unbekannt	kein Wachstum	erstmalig	
42	li A1, I	je 1	10	kontinuierliches Wachstum	Totalmastektomie rechts	vor 10 Monaten
43	li A2; re I	je 1	12	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
44	re Th2, A1, I	2, 2, multiple	24	kein Wachstum	Totalmastektomie links	vor 3 Jahren
45	li I	1	4	kein Wachstum	erstmalig	
46	li I; re A2	multiple, 1	0,5	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
47	re I	1 Platte	18	kontinuierlich zuletzt schnell	erstmalig	
48	li I; re A1	je 1	6	kein Wachstum	erstmalig	
49	li I	1	unbekannt	kein Wachstum	Teilmastektomie rechts A1-I	vor 1 Jahr
50	li A2, I; re A2	je 1	2	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	

Pat.-Nr.	Lokalisation	Anzahl	bestehen x Monate	Wachstumsgeschwindigkeit	erstmalige oder frühere OP	Zeitpunkt der früheren OP
51	li A1, A2; re Th1 bis A2	li je 1, re A2 2, sonst je 1	30	kein Wachstum	erstmalig	
52	re Th2, A1, A2, I	je 1, I 2	2	rapides Wachstum	erstmalig	
53	li zw. A1 u. A2	1	18	kein Wachstum	erstmalig	
54	re A2	2	0,75	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
55	li A2,I; re A1, A2, I	2, 3; 1, 3, 1	0,25	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
56	li A2, I; re A2, I	li je 1;re 2,multiple	12	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
57	li A2, I; re Th1-A2	li je 1; re 1, 2, 1	1,25	kein Wachstum	erstmalig	
58	re Th2	multiple	6	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
59	re A1, A2	1, 2	15	kontinuierliches Wachstum	Totalmastektomie links	vor 15 Monaten
60	re Th1, A1, A2	1, mutiple	13	unbekannt	EK rechts I	vor 1 Jahr
61	li A1, A2	je 1	3	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
62	li zw. Th- A1, A2	1 Platte	36	kontinuierlich zuletzt schnell	erstmalig	
63	li Th1, I; re Th2, Th2-A1, A1	je 1	0,75	kein Wachstum	erstmalig	
64	re A1	1	0,5	kein Wachstum	erstmalig	
65	li I; re A2/I	je 1	0,25	rapides Wachstum	erstmalig	
66	li A1,I; re Th2, A2, I	li 1, multiple; re 1, 1, 2	30	kontinuierlich zuletzt schnell	erstmalig	
67	li A2; re A2	je 2	0,75	unbekannt	erstmalig	
68	li A2; re Th2, A2	li 1; re 1, 2	18	abhängig von Läufigkeitsverhütung	EK li I	vor 3 Jahren
69	li A2, I	je 1	30	kontinuierlich zuletzt schnell	erstmalig	
70	li I; re A1, A1/A2	li 2; re je 1	30	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
71	li Th2	1 Platte	72	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
72	li I; re A1, A2	li 1 Platte; re je 1	0,75	rapides Wachstum	erstmalig	
73	li A1, I; re A2, I	li je 1; re 1 und 2	12	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
74	li A1; re A1	li 1; re 2	9	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	
75	re A1, A2, I	3, 1, 3-4	3	kontinuierliches Wachstum	erstmalig	

9.5. OP-Methode und OP-Häufigkeit

Pat.-Nr.	Datum	OP-Methode aktuelle OP	frühere OP	weitere Tumoren	weitere OP's
1	28.02.95	Teilmastektomie A1-I li		nein	
2	01.03.95	Teilmastektomie A1-I li		re I	nein
3	01.03.95	Teilmastektomie A1-I re		li A1	nein
4	01.03.95	Teilmastektomie A1-I li		nein	Kastration
5	01.03.95	Totalmastektomie re		nein	Kastration
6	02.03.95	Teilmastektomie A1-I li	Totalmastektomie rechts	nein	Kastration
7	03.03.95	Teilmastektomie A1-I li		re T2 1, A1 1, A2 1, I 1 li Th1 1, Th2 1	1: Totalmastektomie re 2: Teilmastektomie li Th1+Th2 3: Scheidentumor, Kastration
8	16.03.95	Teilmastektomie A1-I li		re A1 1	nein
9	16.03.95	totale Mastektomie li		re A1 1, A2 1, I 1	Totalmastektomie re
10	20.03.95	EK A1 li u. Kastration		nein	
11	23.03.95	Totalmastektomie re		nein	
12	23.03.95	Totalmastektomie re		li T1 2, T2 m, A1 m, A2 1, I 1	Totalmastektomie li
13	27.03.95	Totalmastektomie li	EK rechts	nein	
14	30.03.95	Totalmastektomie li	EK li, Rezidiv!	nein	
15	03.04.95	Totalmastektomie li		re T2 1	keine MT-OP; Kastration
16	11.04.95	Totalmastektomie re		nein	
17	25.04.95	Totalmastektomie li		nein	
18	03.05.95	Totalmastektomie li		re A2 m, I m	Totalmastektomie re
19	16.05.95	Teilmastektomie A1-I re	EK rechts	li A1 1, I 1	Teilmastektomie A1-I li
20	18.05.95	Totalmastektomie re		li A2 1	nein, Rückbildung per se
21	19.05.95	Totalmastektomie li		re A2 2, I m	Totalmastektomie re
22	19.05.95	Totalmastektomie li u. Kastration		re	Totalmastektomie re beim pTA
23	22.05.95	Teilmastektomie A1-I re		nein	

Pat.-Nr.	Datum	OP-Methode aktuelle OP	frühere OP	weitere Tumoren	weitere OP's
24	24.05.95	Totalmastektomie re		li A2 1	nein
25	26.05.95	Totalmastektomie li		re T2 1	nein
26	13.06.95	Totalmastektomie re		li A2 2	Totalmastektomie li
27	21.06.95	Totalmastektomie re		li I 1	nein
28	26.06.95	Totalmastektomie li		re multiple	nein
29	27.06.95	Totalmastektomie li		re T1 1, I m	nein
30	04.07.95	Totalmastektomie re		nein	
31	11.07.95	TK zur Sektion		nein	
32	12.07.95	Teilmastektomie A1-I re		nein	
33	20.07.95	Totalmastektomie re		li Th2, A1, A2, I je 1	nein
34	24.07.95	Totalmastektomie re, UV Oberschenkel		nein	
35	26.07.95	Teilmastektomie bds. li A1-I, re Th1-A1	EK bds., bereits 4x OP	nein	
36	02.08.95	Totalmastektomie re u. EK li Narbe	EK li, bereits 2x OP, Rezidiv!	Rezidiv inguinal	Rezidivexstirpation
37	04.08.95	Totalmastektomie li	Totalmastektomie rechts	nein	
38	11.08.95	Teilmastektomie bds. A1-I		re T1 1, li T2 1	nein
39	15.08.95	Teilmastektomie A1-I re		1: li A2 1 und Rezidiv Narbe re 2: erneut Rezidiv bds.	1: Totalmastektomie li u.. Rezidiv re 2: Rezidivexstirpation
40	22.08.95	Totalmastektomie re u.EK li A1	EK bds.	nein	
41	05.09.95	Totalmastektomie li u. Kastration		re I 1	nein
42	06.09.95	Totalmastektomie li	Totalmastektomie rechts	nein	
43	07.09.95	Totalmastektomie re		li A2 2	Totalmastektomie li
44	14.09.95	Totalmastektomie re	Totalmastektomie links	nein	
45	22.09.95	Teilmastektomie A1-I li		re A2 2, I 1	Teilmastektomie re. A1 - I
46	28.09.95	Totalmastektomie li		re A2 1	keine MT-OP; Kastration
47	28.09.95	Totalmastektomie re		nein	
48	28.09.95	Teilmastektomie re Th1-A1 u. li A1-I; Kastration		nein	

Pat.-Nr.	Datum	OP-Methode aktuelle OP	frühere OP	weitere Tumoren	weitere OP's
49	10.10.95	Totalmastektomie li	Teilmastektomie rechts A1-I	nein	
50	17.10.95	Totalmastektomie re		li A2 1, I 1	nein
51	20.10.95	Totalmastektomie li		re T1 -I m	Totalmastektomie re
52	23.10.95	Totalmastektomie re		nein	
53	31.10.95	Totalmastektomie li		nein	
54	02.11.95	Totalmastektomie re		li A2 1, I1	nein
55	06.11.95	Totalmastektomie re		li A2 2, I 3	Teilmastektomie li A1-I.; Kastration
56	09.11.95	Totalmastektomie re		li A2 1, I 1, OP: T2, A1, A2, I m	Totalmastektomie li
57	14.11.95	Totalmastektomie re		A2 1, I 1	nein
58	21.11.95	Totalmastektomie re		li I 1	Teilmastektomie li A1-I
59	23.11.95	Totalmastektomie re	Totalmastektomie links	nein	
60	23.11.95	Totalmastektomie re	EK rechts I	li A2	Kastration; EK li A2 beim pTA
61	28.11.95	Totalmastektomie li		nein	Kastration
62	28.11.95	Totalmastektomie li		nein	
63	30.11.95	Totalmastektomie re		li T1 1, I m	nein
64	16.01.96	Totalmastektomie re u. Kastration		nein	
65	31.01.96	Totalmastektomie re		li I 1	Totalmastektomie li
66	31.01.96	Totalmastektomie re		li A1 1, I m	nein
67	06.02.96	Totalmastektomie li		re A2 2 Knoten	Totalmastektomie re
68	06.02.96	Totalmastektomie li	EK links I	re T2 1, A2 2	nein
69	07.02.96	Totalmastektomie li		nein	
70	09.02.96	Totalmastektomie re		li I 2	Totalmastektomie li
71	20.02.96	Totalmastektomie li		nein	
72	20.02.96	Totalmastektomie li		re A1 1, A2 1	nein
73	22.02.96	Totalmastektomie li		re A2 1, I 2	Totalmastektomie re
74	27.02.96	Totalmastektomie li		re A1 2	nein
75	27.02.96	Totalmastektomie re		nein	

9.6. Histopathologische Untersuchung der Mammatumore

Pat.-Nr.	Tagebuch-Nr. Patho	histologische Tumorzahl	Ergebnis der histopathologischen Untersuchung nach OP 1	Lymphknotenbefund
1	E 564/95	A2-I 2	maligne Mischtumore, eitrige Mastitis	Metastase
2	E 565/95	Th2-A1 3, sonst multiple	kAdCae, AdCae, Ad, fr. Ca, Laktation, Hyperplasie	aktiviert, Hämosiderose
3	E 624/95	I 1	Lymphosarkom	o.b.B.
4	E 617/95	A1 und I 4	AdCae, kAdCa, Ad, fr. Ca, Hyperplasie	o.b.B.
5	E 599/95	I 2 1, Th2 nicht exstirpiert	AdCae, lymphozyt Begleitentzdg., Zysten	aktiviert, Sinuszellhyperplasie
6	E 598/95	A1 und A2 je 1	AdCa, kAdCa, Laktation, Hyperplasie, Zysten	nicht vorhanden
7	E 682/95	nur 1 Tumor, sonst Zysten	AdCa, fr. Ca, Lipomatose, Retentionszysten, Sekretion, Mastitis	Hämosiderose
8	E 781/95	A2 4	kAdCae, fr. Ca, lymphoplasmazell. Begleitentzdg.	keine Angaben
9	E 782/95	A1, A2 und I je 2	AdCae, kAdCae, Laktation, Hyperplasie	aktiviert, Hämosiderose, Blutresorption, Sinuszellhyperplasie, weite Sinusräume
10	E 780/95	A1 1	Myoepitheliom; Uterus und Ovarien obB	nicht vorhanden
11	E 784/95	Th2 1, A2 3	AdCae, Hyperplasie, Laktation, Begleitentzdg.	aktiviert, Hämosiderose, Sinuszellhyperplasie, weite Sinusräume
12	E 785/95	A1 und A2 je 2	KAdCae, Begleitentzdg., Hyperplasie, kanalikuläre Ausbreitung	aktiviert, Hämosiderose, Sinuszellhyperpl.
13	E 816/95	A2 1	KCa, Fibrose, Begleitentzündung, Hyperplasie, Zysten	aktiviert, Hämosiderose, weite Sinusräume
14	E 851/95	I 1	MyoepithelCa, Begleitentzündung	keine Angaben
15	E 883/95	A1 1, I m	kAdCa, Zysten, Hyperplasie, Begleitentzdg.	o.b.B.
16	E 941/95	I 1	AdCa, fr. Ca	aktiviert, Blutresorption
17	E 1041/95	I 1	AdCa, chron. Begleitentzdg., Zysten, Fibrose	lymphatisch hyperplastisch, Fibrose
18	E 1101/95	A1 m, A2 m, I m	gering maligne kAdCae u. AdCae, fr. Ca, Hyperplasie, Begleitentzdg.	Sinuszellhyperplasie, Tumorzellemboli
19	E 1241/95	I 1	AdCa, Fibrose, Begleitentzdg.	Blutresorption
20	E 1277/95	A2 1	AdCa, Hyperplasien	aktiviert, Blutresorption, Markfibrose
21	E 1288/95	A2 1, I m	kAdCae, Myoepitheliom, chron. Begleitentzdg.	aktiviert, Hämosiderose, Blutresorption, im Lumen Tumorzellen

Pat.-Nr.	Tagebuch-Nr. Patho	histologische Tumorzahl	Ergebnis der histopathologischen Untersuchung nach OP 1	Lymphknotenbefund
22	E 1289/95	A2 1	kAdCa mit soliden Anteilen, V.a. Hämangiosis carc., Begleitentzdg; Endometriumhyperplasie	aktiviert, Sinuszellhyperplasie, Hämosiderose, Markfibrose, V.a. Tumorzellen im Sinuslumen
23	E 1309/95	Nur A2 1	AdCa, Zysten, chron. Begleitentzdg.	Aktiviert, Hämosiderose, Blutresorption, Markfibrose, V.a. Tumorzellen im Sinuslumen
24	E 1324/95	I 1	AdCae, teils solide, Nekrosen, Zysten, fr. Ca, V.a. Angiosis	Blutresorption, V.a. Tumorzellemboli
25	E 1359/95	A2 1	AdCa	Hämosiderose, Blutresorption
26	E 1485/95	A2 4	kAdCae, fr. Ca	aktiviert, Sinuszellhyperplasie, Hämosiderose, Lymphadenitis purulenta
27	E 1545/95	A1 1, A2 1, A1-A2 1	kAdCae, eitrig Mastitis, fr. Ca, V.a. Lymphangiosis carc., intra-kanalikuläre Ausbreitung	aktiviert, Hämosiderose, Blutresorption, V.a. Metastase
28	E 1573/95	A1-A2 1	Abszeß, Hyperplasie, Zysten, Fibrose, fr. Ca	aktiviert, Blutresorption, Hämosiderose, Markfibrose
29	E 1594/95	Alle Bereiche m	kAdCae, Ad, Fibrose, Begleitentzdg., Lymphangiosis carc., erweiterte Lymphspalten, kanalikuläre Ausbreitung	Hämosiderose, weite Sinusräume
30	E 1646/95	A1 2	AdCae, Zysten, Hämosiderose, V.a. Hämangiosis	Hämosiderose, Blutresorption
31	S 1020/95	A2-I 2, TH2, A1 m	AdCa, kAdCae, fr. Ca, kAd	keine Angaben
32	E 1698/95 E 1721/95	A1-A2 1	AdCa, fr. Ca, Begleitentzdg., Hyperplasie	Hämosiderose, Blutresorption
33	E 1767/95	A1 1, A2 1	AdCa mit kanalikulärer Ausbreitung, kAdCa, fr. Ca, eitrig u. chron. Begleitentzdg., Sekretion, Zysten, Hyperplasie	nicht vorhanden
34	E 1778/95	I 1	AdCa mit soliden und anaplastischen Anteilen, Häm- u. Lymphangiosis carc.	Metastase
35	E 1813/95	alle Bereiche m	AdCae, kAdCae, Hyperplasie, Laktation, eitrig u. chron. Begleitentzdg., erweiterte Lymphspalten	nicht vorhanden
36	E 1865/95	A1 1, A2 1, I m, Narbe I 1	kCa, AdCae, fr. Ca, V.a. Angiosis, chron. Begleitentzdg.	Metastase
37	E 1885/95	TH2 1, A1 1, A2 1	kAdCae, fr. Ca, chron. U. eitrig Begleitentzdg., weite Lymphspalten, Fibrose, Hyperplasie	o.b.B.

Pat.-Nr.	Tagebuch-Nr. Patho	histologische Tumorzahl	Ergebnis der histopathologischen Untersuchung nach OP 1	Lymphknotenbefund
38	E 1954/95	bds. A1, A2, I m	Ade, AdCae, kAdCae, fr. Ca, chron. Begleitendzdg., Hyperplasie, Sekretion, eitriges Mastitis, V.a. Gefäßeinbrüche, Zysten	Hämosiderose, Lymphadenitis purulenta
39	E 1955/95	I 1	PECa mit anaplastischen Anteilen, chron. Begleitendzdg., Angiosis, Zysten, Fibrose, Hyperplasie, eitriges Mastitis	nicht vorhanden
40	E 2016/95	re A1-A2 1, I 1, li A1 1	AdCa, kAdCae z.T. solide, V.a. Lymphangiosis, eitriges u. chron. Begleitendzdg., Fibrose, T2 Talgdrüsenhyperplasie, Hyperplasie, Zysten	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption
41	E 2114/95	Alle Bereiche m	Kade, Myoepitheliome, V.a. AdCa-Entwicklung, chron. Begleitendzdg., Hyperplasie; Endometriumhyperplasie	Blutresorption
42	E 2122/95	A1 1, I 1	kAdCae, z. T. solide, Hyperplasie, chron. Begleitendzdg.	Weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption
43	E 2133/95	I 1	kAd, Übergang zu Ca, Hyperplasie, Laktation, subakute eitriges Mastitis	aktiviert, Blutresorption, Lymphadenitis purulenta
44	E 2192/95	Alle Bereiche m	Ade, kAde, AdCae, kAdCae, fr. Ca, chron. Begleitendzdg., Angiosis carc., Hyperplasie, Sekretion,	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption
45	E 2265/95	I 1	kAdCa, chron. Begleitendzdg., Hyperplasie, Sekretion	weite Sinusräume, Blutresorption
46	E 2341/95	A1 1, I 1	AdCae, kAdCae, chron. Begleitendzdg., Hyperplasie, Sekretion, Fibrose	weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption
47	E 2340/95	I 1	AdCae, z.T. zystisch, fr. Ca, chron. Begleitendzdg., Hyperplasie, Sekretion	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption
48	E 2339/95	re TH2 1, A1 1, li I 2	AdCae, Myoepitheliom, fr. Ca, chron. Begleitendzdg., V.a. Angiosis, Hyperplasie, Fibrose; Uterus und Ovarien o.b.B.	weite Sinusräume, Hämosiderose
49	E 2410/95	Th 2, A1 1, I 1	Ade, Ansätze zu karzinomatösem Wachstum, AdCa, chron. Begleitendzdg., Hyperplasie, Sekretion, Fibrose, Sekretstau	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption
50	E 2476/95	A2 1, A1 1	kCa, V.a. Angiosis, kAd, fr. Ca; Zysten, Hyperplasie, Sekretion, erweiterte Lymph- u. Blutgefäße	Metastase
51	E 2510/95	TH 2 m, A1 m, A2 m	AdCae, kAdCae, scCae, Ad, V. a. Angiosis, chron. Begleitendzdg., Hyperplasie, fr. Ca, Fibrose	weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption
52	E 2535/95	TH2 1, A1 1, A2 1	kAdCae mit großteils solidem Wachstum, V.a. Angiosis, fr. Ca, chron. Begleitendzdg., Hyperplasien	aktiviert, weite Sinusräume, Tumorzellemboli, Metastase

Pat.-Nr.	Tagebuch-Nr. Patho	Histologische Tumorzahl	Ergebnis der histopathologischen Untersuchung nach OP 1	Lymphknotenbefund
53	E 2589/95	A1-A2 1	kAdCa, chron. Begleitendzdg., Hyperplasie, Fibrose	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption, Lymphadenitis purulenta, V.a. Tumorzellenboli
54	E 2617/95	A2 1	kAdCa, fr. Ca, chron. Begleitendzdg., Hyperplasie, Sekretion	weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption
55	E 2640/95	TH2-A1 1, A1-A2 1	kAdCae, fr. Ca, chron. Begleitendzdg., Hyperplasie	Hämosiderose, Blutresorption
56	E 2675/95	A2 m, I m	AdCae, kAdCa, fr. Ca, Hyperplasie, Sekretion, Zyste, weite Lymphspalten	weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption, weite Lymphgefäße
57	E 2744/95	TH1 3, sonst m	Ade, AdCa, kAdCae, Hyperplasie, Sekretion, Fibrose, Zysten, chron. Begleitendzdg.	Hämosiderose, Blutresorption, weite Lymphgefäße
58	E 2793/95	TH2 1	Basalzelltumor, kein H.a. malignes Wachstum, Mammagewebe atrophisch	Hämosiderose, Blutresorption
59	E 2824/95	A1 1, A2 2	kAdCae, AdCa, fr. Ca, Hyperplasie, Sekretion, Zysten, eitrig Mastitis, chron. Begleitendzdg	Hämosiderose, Blutresorption, Lymphadenitis purulenta
60	E 2825/95	A1 1, A2 2	AdCae, MyoepithelCa, fr. Ca, Hyperplasie, Sekretion, Fibrose, weite Lymphgefäße	nicht vorhanden
61	E 2869/95	A1 1, A2 1, I 1	kAd, kAdCa, AdCa, Mammagewebe ruhend	Hämosiderose, Blutresorption
62	E 2870/95	TH2-A1 1, I 1	Hämangioperizytom, Ad; Mammagewebe ruhend, Fibrose	weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption
63	E 2889/95	TH1, TH2, A1, A2 m	AdCae, kAdCae, fr. Ca, chron. Begleitendzdg., weite Lymphspalten, Hyperplasie, Fibrose	Hämosiderose, Blutresorption
64	E 144/96	A1 1, I 2	kAdCa, AdCa, Ad, fr. Ca, Hyperplasie, chron. Begleitendzdg; Endometriumhyperplasie und Ovarialzysten	Hämosiderose, Blutresorption
65	E 311/96	A2-I 1	kAdCa, insges. starke Proliferationstendenz bis zu AdCae, Hyperplasie, Sekretion	aktiviert
66	E 312/96	TH2 1, A2 1, I 2	kAdCae, chron. Begleitendzdg., V.a. Angiosis, Hyperplasie, Sekretion	Hämosiderose, V.a. Metastase
67	E 360/96	TH2 1, A1 2, A2 2	Ad, AdCae, kAdCae, fr. Ca, chron. Begleitendzdg., Hyperplasie, Sekretion	weite Sinusräume, Hämosiderose

/ Pat.-Nr.	Tagebuch-Nr. Patho	Histologische Tumorzahl	Ergebnis der histopathologischen Untersuchung nach OP 1	Lymphknotenbefund
68	E 361/96	A1 1, A2 2	kAd, kAdCae, chron. Begleitentzdg., Fibrose	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose
69	E 375/96	A2 2, I 1	kCae, MyoepithelCa, chron. Begleitentzdg.	aktiviert, weite Sinusräume
70	E 393/96	A1 1, A2 1	kAdCae, Mammagewebe ruhend	Hämosiderose, Lymphadenitis purulenta
71	E 496/96	TH2 1	kAdCa, Mammagewebe ruhend, Zyste	aktiviert, Hämosiderose, Blutresorption
72	E 495/96	alle Bereiche m	AdCae, Lymphangiosis carc.	Metastase
73	E 510/96	A1 2, I 3	3 Ade, 2 AdCae, Sekretion, Hyperplasie, V. a. Angiosis	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption
74	E 547/96	TH2 1, A1 1, A1-A2 1, I 1	kAdCae hochmaligne mit soliden und anaplastischen Anteilen, Fibrose, Sklerose, z.T. Atrophie des Parenchyms	Hämosiderose, Blutresorption, Atrophie
75	E 546/96	A1 m, A2 m	AdCae, fr. Ca, Fibrose, Atrophie	aktiviert, Hämosiderose, Blutresorption, Atrophie, Fibrose

Pat.-Nr.	Tagebuch-Nr. Patho	Ergebnis der histopathologischen Untersuchung nach weiteren OP's / bei der Sektion	Lymphknotenbefund
4	keine	Pyometra	
5	keine	Pyometra	
6	keine	Pyometra	
7	E 701/96 E 548/97 E 630/97	1: A1 2 AdCae, A2 1kAdCa, Begleitentzdg., Zysten, Hämosiderose, Fibrose, ggr. Sekretion 2: Mastitis, Retentionszysten, fr. Ca 3: geringmalignes Fibrosarkom, Endometriumhyperplasie u. Ovarialzysten	aktiviert, Hämosiderose, Blutresorption, weite Lymphgefäße
9	E 2286/95	A1 1 kAd, chron. Begleitentzdg., Hyperplasie, Sekretion, I multiple kAdCae und kAde	Blutresorption
12	E 2855/95	T1 - A2 m, I 1; solCa, kAdCae, kAde, Hyperplasie, Fibrose, chron. Begleitentzdg., fr. Ca	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption
13	S 1365/95	Metastasen (kCa) in Lunge, Nieren, Lefze im linken Maulwinkel, ausgeprägte eitrig-entzündliche Entzdg, zentrale nekrotischen in allen Metastasen, Aufbau entspricht MT (E 816/95), V.a. Knochenmetastase im Tuberculum majus Humerus	Lnn. axillares : ausgeprägte Lymphadenitis purulenta
15	keine	Pyometra	

Pat.-Nr.	Tagebuch-Nr. Patho	Ergebnis der histopathologischen Untersuchung nach weiteren OP's / bei der Sektion	Lymphknotenbefund der zweiten Seite
18	E 1424/95	AdCae, kAdCae, fr. Ca, Hyperplasie	o.b.B.
19	E 2058/95	kAdCa, Myoepitheliom, chron. Begleitentzdg., eitrig Mastitis	aktiviert, Hämosiderose, Blutresorption
21	E 953/96	T2 1, A2 2, I m; kAdCae, AdCa, Ad, chron. Begleitentzdg., Hämosiderose, Fibrose	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption
26	E 413/97	mutiple maligne	keine Angabe
30	S 1135/95	Condrosarkom am Wirbelkörper L2, infiltrativ-destruierend wachsend, keine Metastase des MT	
36	E 2268/95	AdCae mit V.a.Angiosis, kAdCae, chron. Begleitentzdg.	Metastase
39	E 394/96 E 579/96	1: Rezidiv solCa mit Übergang zu PECa, Lymphangiosis, li Myoepitheliom, Mammagewebe ruhend 2: Rezidiv Narben anaplCae (3), AdCae, fr. Ca, Hyperplasie, Fibrose, Angiosis carc.	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose, Lymphadenitis purulenta
43	E 2660/95	Ade, Fibrose, chron. Begleitentzündung, Hyperplasie, kein Hinweis auf Malignität	weite Sinusräume, Blutresorption
45	E 2305/96	Hyperplasien, eitrig Mastitis, fr. Ca nicht ausgeschlossen	aktiviert, Blutresorption, Lymphadenitis purulenta
46	E 151/96	Mucometra u. Ovarialzysten	
51	E 2185/96	T1 3 Fibrose, Zysten, T1-T2 1 AdCa, T2 1 scCa, 1 AdCa, V.a. Angiosis, A1 1 Ad, Hyperplasie, 1 kAdCa, A1-A2 m AdCae, A2 4 AdCae, 1 kAdCa, chron. Begleitentzdg., Fibrosierung, I 1 AdCa, 2 kAdCae	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose, Lymphadenitis purulenta, V.a. Metastase
54	S 1027/97	Myocarditis purulenta acuta, Choriomeningitis et Encephalitis purulenta acuta, Pyelitis purul. ac., Nephritis u. Glomerulonephr. interst. chron., urämische Gastritis u. Ulzera der MagenSH; Sepsis	
55	E 263/96	A2 2 Ade, 2 kAdCae, A2-I 1 kAdCa, I 2 Ade, 2 AdCae, chron. Begleitentzdg., Sekretion, Fibrose Pyometra und Ovarialzysten	aktiviert, Hämosiderose, Blutresorption
56	E 3056/95	T2, A1, A2, I m; kAd, Ad, AdCae, kAdCae, chron. Begleitentzdg., Hyperplasie, Sekretion	Hämosiderose
58	E 2075/96	solCa, Lymphangiosis carc.	Metastase
60	E 1819/96	Pyometra	
61	E 1221/96	Endometriumhyperplasie und Ovarialzysten	
65	E 704/96	1 kAdCa, 1 kAd, Hyperplasie, Sekretion	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose

Pat.-Nr.	Tagebuch-Nr. Patho	Ergebnis der histopathologischen Untersuchung nach weiteren OP's / bei der Sektion	Lymphknotenbefund der zweiten Seite
67	E 677/96	A2 1 AdCa, 1 kAd, Sekretion, Hyperplasie, Zysten, chron. Begleitendzdg.	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose, Lymphadenitis simplex
70	E 1283/96	A1 1 kAdCa, A1-A2 1 scCa, 1 Osteofibrom, I 1 scCa, 1 PECa, 1 AdCa, 1 Myoepitheliom, in allen Komplexen Hyperplasien u. fr. Ca, weite Gefäße	aktiviert, Sinuszellhyperplasie, Hämosiderose, Blutresorption, V.a. Tumorzellemboli
72	S 497/96	Adenokarzinome und solide Karzinome der Mamma (bds.), Häm- u. Lymphang. carc., Metastasen in Lnn. lumbales aortici bds., Ln. axillaris li, Lnn. sternales, Lunge, Peritoneum, Humerus, Femur, Becken, Rippen mit patholog. Fraktur, V.a. Metastasen in der Tibia, in der Muskulatur und in der Milz; ggr. Endometriumhyperplasie; Mikroadenom chromophober Zellen der Hypophyse mit beidseitiger knotiger Nebennierenrindenhypertrophie und weiteren Folgen (Morbus Cushing); Mitral- und Trikuspidalfibrose mit Folgeerscheinungen	
73	E 961/96	A1 1 AdCa, A2 2kAdCae, I 1 kAdCa, chron. Begleitendzdg., Hyperplasie, Sekretion	aktiviert, weite Sinusräume, Hämosiderose, Blutresorption, V.a. Mikrometastase, V.a. Karzinomzellen im Randsinus

9.7. Anzahl der Todesfälle, Ursachen und Diagnostik

Pat.-Nr.	Verlauf / Status bei Abschluß der Studie	Todestag	Metastasenlokalisation	Diagnose gestellt durch	Zusatzbefund Sektion
1	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
2	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
3	Tod infolge Metastasierung	23.03.95	Lnn.	Klinik, Zytologie	
4	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
5	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
6	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
7	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
8	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
9	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
10	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
11	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
12	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
13	Tod infolge Metastasierung	27.09.95	Lnn., Lunge, Nieren, Haut u. Knochen	Klinik, Röntgen, Sektion	
14	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
15	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
16	Tod infolge Bißverletzung Wirbelsäule	22.12.96		Klinik, Röntgen	
17	Tod infolge Lymphosarkom	09.10.95		Klinik, Zytologie	
18	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
19	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
20	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
21	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
22	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
23	lebend, Lebertumore			Klinik, Sonographie	
24	Tod infolge Metastasierung	30.01.96	Lnn. u. Muskulatur	Klinik, Zytologie (pTA)	

Pat.-Nr.	Verlauf / Status bei Abschluß der Studie	Todestag	Metastasenlokalisation	Diagnose gestellt durch	Zusatzbefund Sektion
25	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
26	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
27	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
28	Tod infolge lumbosakraler Stenose	07.08.96		Klinik (pTA)	
29	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
30	Tod infolge Chondrosarkom der Wirbelsäule	03.08.95		Klinik, Röntgen, Sektion	
31	Tod infolge Perianaldrüsen-Ca	11.07.95		Klinik, Sektion	Endometriumhyperplasie
32	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
33	Tod infolge Herzinsuffizienz	25.09.96		Klinik, Röntgen, Sonographie	
34	Tod infolge Rezidivierung und Metastasierung	20.09.96	Lnn. u. Muskulatur	Klinik, Histopathologie	
35	Tod infolge Herzinsuffizienz	17.01.96		Klinik, Röntgen	
36	Tod infolge Niereninsuffizienz	16.01.96		Klinik (pTA)	
37	Tod infolge Metastasierung	04.09.95	Lunge	Klinik, Röntgen	
38	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
39	Tod infolge Rezidivierung und Metastasierung	28.07.96	Lnn. u. Lunge	Klinik, Röntgen	
40	Tod infolge Metastasierung	22.03.96	Lunge	Klinik, Röntgen	
41	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
42	Tod infolge Herzinsuffizienz, Epilepsie	07.08.96		Klinik, Röntgen, Sonographie	
43	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
44	unbekannt				
45	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
46	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
47	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
48	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
49	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
50	Tod infolge Vergiftung	28.11.95		Klinik	
51	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				

Pat.-Nr.	Verlauf / Status bei Abschluß der Studie	Todestag	Metastasenlokalisation	Diagnose gestellt durch	Zusatzbefund Sektion
52	unbekannt				
53	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
54	Tod infolge Sepsis nach Pyometra-OP	13.06.97		Klinik, Sektion	
55	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
56	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
57	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
58	Tod infolge Übergangszell-Ca der Urethra	19.11.96		Klinik, Zytologie	
59	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
60	lebend mit Verdacht auf Metastasierung			Klinik, Röntgen	
61	Tod infolge Herzinsuffizienz	22.05.97		Klinik, Röntgen, Sonographie	
62	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
63	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
64	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
65	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
66	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
67	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
68	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
69	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
70	Tod infolge anderer Erkrankungen	19.05.97	massive Spondylosen	Klinik, Röntgen	
71	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
72	Tod infolge Rezidivierung und Metastasierung	16.04.96	Lnn., Lunge, Milz, Muskulatur u. Knochen	Klinik, Röntgen, Sektion	Endometriumhyperplasie
73	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
74	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				
75	lebend ohne Hinweis auf Rezidive oder Metastasen				

9.8. Östrogen- und Progesteronrezeptoren bei 12 ausgewählten Hündinnen

Östrogenrezeptoren					
Pat-Nr.	Diagnose	Anteil pos. Zellen	Konzentration	Verteilung	Bemerkung
5	Mamma	70 - 80% / <10%	+ bis ++ / ++	-	Alveolen / Gänge
	AdCa, gering maligne	60-70% / 10%	+ bis ++	-	Rand / zentral
	AdCa, kleiner	20 - 90%	+	-	
6	Mamma	80-90%	+ bis ++	+	Alveolen
	kAdCa	0 / 20%	- / +	+	geringer differenzierte Areale/ gut differenzierte Alveolen
	AdCa	0 / 20%	- / +	+	geringer differenzierte Areale/ gut differenzierte Alveolen
8	Mamma	-	-		
	KAdCa, groß	0 - 20%	+ -	-	
	KAdCa, klein	0%	+ -	-	
17	Mamma				keine Angabe
	AdCa	-	-		keine Rezeptoren
24	Mamma	80 - 90%	++	+	
	AdCa	0 / 70 - 90%	- / ++	-	überwiegend -, einzelne Areale in sich einheitlich ++
	Ad	0 - >90%	+	-	arealweise
	frCae	10 - 20%	+	+	
	Hyperplasie	>90%	++	+	
28	Mamma	90%	++	+	Lymphknoten negativ
	Ade	< 10%	+	+	Stroma diffus 90% + bis ++
29	Mamma	70%	++	+	Gänge 10% ++, Lymphknoten: Zellen im Sinus +
	kAdCae	0 - 20 - 70%	+	-	Drüsenepithel -, Myoepithel +
	Ad	70 - 80%	+ bis ++	+	
30	Mamma	-	(++)	+	(einzelne Alveolen)
	AdCa	-	(+ bis ++)	+	(nur einzelne Zellen, Epithel und Myoepithel)
	kAdCa	0 - 80%	- bis ++	-	Epithel -, im Myoepithel einzelne Areale +

Östrogenrezeptoren					
Pat-Nr.	Diagnose	Anteil pos. Zellen	Konzentration	Verteilung	Bemerkung
51	Mamma	<10 - 80%	+ bis ++	-	Gänge -
	kAdCa	50%	+++	+	besonders Basalzellen, Myoepithel <10%+
	Tumorzellnest in Gang				++
	Myoepithelhyperplasie	-			
	kAdCae	70 - 80%	+ bis ++	+	Myoepithel 10% ++
	AdCa	0 - 80%	+	-	überwiegend negativ
	frCa				nicht auswertbar
52	Mamma	- (40%)	(+)		(einzelne Alveolen), einzelne Spindelzellen 20-30% ++
	kAdCa	< 10%	+		auch Myoepithel
	AdCa	- (40%)	(++)		auch Myoepithel und Stroma (einzelne gut differenzierte Drüsenzellen)
	AdCa, höher maligne	-			
	Hämangiosarkom	-			
53	Mamma	< 10%	+		Hyperplasie; Lymphknoten: -
	kAdCa mit Knorpel	-			
	kAdCa	-			
57	Mamma	80 (20) %	+++	-	(einzelne Alveolen)
	kAd	20%	+ bis ++	-	
	kAdCa, gering maligne	30%	+ bis ++		Myoepithel 30-40% +
	Hyperplasie	80%	++ bis +++	-	Ausführungsgänge -

Progesteronrezeptoren					
Pat-Nr.	Diagnose	Anteil pos. Zellen	Konzentration	Verteilung	Bemerkung
5	Mamma	80 - 90% / < 10%	++ bis +++	+	ruhende Alveolen, Gänge / dilatierte Alveolen
	AdCa, gering maligne	> 90% / 0-20%	++ bis +++	-	Rand / zentral
	AdCa, kleiner	70 - 80%	++ bis +++	+	
6	Mamma	20 - 30%	++ bis +++	+	Mamma laktierend, hyperplastisch
	kAdCa, gering maligne	70 - 80%	+++	+ /-	einzelne Alveolen bis 100% +++, Myoepithel 20-30% ++, Stroma 10-15% ++ bis +++
	AdCa, gering maligne	30% / 0	+ / -	-	alveolenartige Proliferationen / solide Areale
8	Mamma	50 - 70%	+ bis ++	+	Muskulatur positiv (++)
	KAdCa, groß	30-40% / < 1%	+	-	Rand / zentral
	KAdCa, klein	80-90%	++	+	
17	Mamma				keine Angaben
	AdCa	> 90%	+	+	gering differenziert
24	Mamma	80 - 90% / 40%	++ bis +++	+	ruhende /sezernierende, dilatierte Alveolen
	AdCa	0 / >90%	-, +, ++, +++	-	hochmaligne, teils solides Wachstum, arealweise - bis fast 100% +
	Ad	80%	++ bis +++	+	
	fr Cae	> 90 %	++ bis +++	+	
	Hyperplasie	> 90 %	+++	+	
28	Mamma	20 - 30%	+	-	dilatierte Alveolen neg., Gefäße neg.
	Ade	10%	++	+	
29	Mamma	70%	++ bis +++		Gänge 50% ++ bis +++, Lymphknoten -
	kAdCae	0 - 80% / 40%	++ / ++	-	überwiegend negativ
	Myoepithelhyperplasie	70%	+ bis ++	+	
	Ad	80% / 60%	++ / + bis ++	-	gut differenzierte Drüsenzellen / geringer differenzierte Zellen
30	Mamma	60%	+	+	neben Tumor Abschnitte +++
	AdCa	0 - 30%	++ bis +++	-	v.a. Basalzellen, Myoepithel < 10% +
	kAdCa	0 / 90%	- / ++ bis +++	-	Myoepithel > 90% +++ in Knorpelarealen, sonst überwiegend negativ

Progesteronrezeptoren					
Pat-Nr.	Diagnose	Anteil pos. Zellen	Konzentration	Verteilung	Bemerkung
51	Mamma	bis > 90%	++ bis +++	-	Gefäße ++
	kAdCa	-	(+)		(einzelne Kerne), ausgedehnte Zytoplasmareaktion +
	Myoepithelhyperplasie	80 - 90%	++		
	kAdCae	80%	+	+	Myoepithel < 20% pos
	AdCa	80 / 60 - 70%	++ bis +++	-	papillär / unstrukturiert
	frCa	90%	++		
52	Mamma	> 90%	++ bis +++		Lymphgefäßendothel positiv !!
	kAdCa	< 10%	+	-	Zytoplasma in Arealen +; Myoepithel 80% ++/+++
	AdCa	> 90%	+ bis ++	+	Myoepithel > 90% ++
	AdCa, höher maligne	-			Myoepithel einzelne Areale < 10% +
	Hämangiosarkom	80%	++	-	
53	Mamma	80 (40) %	++ bis +++	-	Läppchen (Gänge + bis ++), Lymphknoten negativ
	kAdCa mit Knorpel	0 - 40%	+	-	auch Myoepithel
	kAdCa	60%	++ bis +++		Myoepithel 30% wabig ++ bis ++, Stroma -
57	Mamma	90%	++ bis +++		stark hyperplastisch, unterschiedliche Sekretionsstadien
	kAd	80%	+, ++, +++		Myoepithel teilweise +
	kAdCa	> 90%	++ bis +++	-	Myoepithel 80% ++
	Hyperplasie	90%	++ bis +++	-	Ausführungsgänge 80 - 90% ++

9.9.17b-Östradiol- und Progesteronkonzentrationen im Plasma

Pat.-Nr.	Zyklusstand Erstuntersuchung	Östradiol (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)	Zyklusstand 1. Kontrolle	Östradiol (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)	Zyklusstand 2. Kontrolle	Östradiol (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)
1	Proöstrus / Östrus	84,6	13,3	Metöstrus	55,5	0,74			
2	Anöstrus	71,2	5						
3	Anöstrus	87,9	1,9						
4	Anöstrus	97,8	2,6	Metöstrus (spät)	51,4	0,74	Metöstrus (spät)	38,6	1,1
5	Anöstrus (Beginn)	89,7	1,7	kastriert	49,1	0,22	kastriert	35	0,13
6	Anöstrus			Metöstrus	83,9	3,2	kastriert	21,8	0,48
7	Östrus	108	4,1	Metöstrus	58,4	19,6	Metöstrus	51,9	3,3
8	Anöstrus	64,7	1,7	Metöstrus	15,4	0,68	Anöstrus	34,2	0,73
9	Anöstrus	62	6	Metöstrus	22,1	6,4	Östrus	36,3	15,4
10	Anöstrus			kastriert	73,9	0,47	kastriert	45,4	0,3
11	kastriert	35,2	0,05						
12	Östrus	195	3,5	Östrus	109	3,1	Anöstrus	30	0,5
13	Anöstrus	68,3	0,11	Anöstrus	60,3	2,7			
14	kastriert	62,8	0,27	kastriert	32	0,31	kastriert	31,1	0,1
15	Anöstrus	34,3	0,39	kastriert	26,6	0,61	kastriert	20,7	0,45
16	Metöstrus	47,8	21,4						
17	kastriert	48,1	0,25						
18	Anöstrus	67,7	3	Anöstrus	47,9	1,2	Anöstrus	31,1	1
19	kastriert	64,3	0,34	kastriert	27,4	0,13	kastriert	30,1	0,11
20	Metöstrus (spät)	45,6	16,3	Metöstrus (früh)	31,1	1,6			
21	Proöstrus (spät)	71,8	13,5	Anöstrus	94,9	1,6	Metöstrus (spät)	36,8	0,37
22	Metöstrus	46,4	23,8	kastriert	27,7	0,26	kastriert	25,1	0,19
23	kastriert	20,7	0,29	kastriert	28	0,17	kastriert	24,3	0,07

Pat.-Nr.	Zyklusstand Erstuntersuchung	Östradiol (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)	Zyklusstand 1. Kontrolle	Östradiol (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)	Zyklusstand 2. Kontrolle	Östradiol (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)
24	Anöstrus (Beginn)	72,8	2						
25	kastriert	63,4	1,4	kastriert	43,3	2	kastriert	24,1	3,6
26	Metöstrus	76,3	4,1	Östrus	49,4	5	Metöstrus	53,7	7,4
27	Anöstrus	77,2	0,54						
28	Metöstrus	43,6	7,1						
29	kastriert	31,9	1,2	kastriert	28,8	0,39			
30	Metöstrus (spät)	70,1	2,6						
31	Metöstrus (früh)	72	5,9						
32	kastriert	34,8	0,4	kastriert	21,3	0,59	kastriert	21,4	0,23
33	Metöstrus	40,4	2,2	Metöstrus (früh)	20,8	0,94			
34	kastriert	22,4	0,24						
35	Anöstrus	67,4	3,4						
36	kastriert	48	0,18	kastriert	7,5	0,51			
37	kastriert	58,4	0,17						
38	Metöstrus (spät)	37,4	7,1	Metöstrus	29,5	18,6	Anöstrus	19	0,31
39	Metöstrus (früh)	39,7	18,7	Metöstrus (früh)	28,4	25,2			
40	kastriert	56,2	0,38						
41	Anöstrus	49,6	1,6	kastriert			kastriert	18,8	0,3
42	kastriert	20,6	0,41	kastriert	30,3	0,35			
43	Anöstrus	31,8	3,8	Metöstrus	26,3	1,5	Anöstrus	20,7	0,89
44	Anöstrus	25,1	1,3						
45	Anöstrus	22,2	1,4	Östrus	28,9	15,5	Metöstrus (früh)	22,3	11
46	Metöstrus (spät)	40,5	5,2	kastriert	22,1	0,96	kastriert	8,1	0,49
47	kastriert	28,9	1,5	kastriert	18,3	1,1			
48	Proöstrus	23,9	1,2	kastriert	9,2	0,45	kastriert	17,4	0,36
49	Metöstrus (früh)	40,3	5,3	Metöstrus	26,2	17,9	Anöstrus	29,6	10

Pat.-Nr.	Zyklusstand Erstuntersuchung	Östradiol (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)	Zyklusstand 1. Kontrolle	Östradiol (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)	Zyklusstand 2. Kontrolle	Östradiol (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)
50	kastriert	46,2	0,3						
51	kastriert	23,2	1,4	kastriert	18,7	1,4	kastriert	16,6	1,4
52	kastriert	48,8	0,12						
53	kastriert	36	1,1	kastriert	22,1	0,73	kastriert	28,1	
54	Anöstrus	29,6	2,3	Anöstrus	18,7	0,35			
55	Metöstrus	21,8	8,8	Metöstrus	9,2	0,59	kastriert	9,5	0,22
56	Metöstrus (spät)	23,8	14,5	Metöstrus	11,1	9,9	Metöstrus	15,6	7,5
57	Metöstrus (spät)	19,3	1	Metöstrus (spät)	4,6	0,61	Anöstrus	2,2	0,51
58	kastriert	18	0,57	kastriert	6,5	0,25	kastriert	9	0,25
59	Metöstrus	7,4	1,3	Metöstrus (spät)	5	3			
60	Metöstrus	12,7	3,2	Metöstrus/Pyo	13,7	6,1	kastriert	3,1	0,23
61	Anöstrus	11,8	1,2	Östrus	42,4	1,1	kastriert	3,1	0,29
62	Östrus	21,3	2,3	Metöstrus (früh)	6,2	36,1	Anöstrus	7,9	0,52
63	Metöstrus	19,1	17,2	Anöstrus	7,5	1,4	Metöstrus (spät)	16,7	0,39
64	Metöstrus (früh)	22,6	7	kastriert	4,6	0,19	kastriert	3,4	0,13
65	Anöstrus	15,8	2,9	Anöstrus	12	0,4	Anöstrus	4,1	0,82
66	Metöstrus (spät)	12,8	10,3	Anöstrus	6	0,16	Anöstrus	1	0,72
67	Metöstrus (spät)	16,8	10,4	Metöstrus (früh)	11,8	11,4	Anöstrus		
68	Anöstrus (früh)	11,7	0,33	Anöstrus	3,7	0,24	Anöstrus	1	0,19
69	Anöstrus	12,7	2,2	Anöstrus	5,5	0,54	Anöstrus	6,2	2,6
70	kastriert	6,5	0,47	kastriert	5,3	0,33	kastriert	5,4	0,43
71	kastriert	9	0,71						
72	Metöstrus (spät)	5,2	1,6						
73	Metöstrus (spät)	8,3	5	Metöstrus (spät)	5,7	6,9			
74	Anöstrus	8,2	1,4	Anöstrus	1	0,26	Metöstrus (früh)	4,4	6,9
75	Metöstrus	11,7	1,1		0,93	0,74	Anöstrus		

9.10. Abkürzungsverzeichnis

Ø	durchschnittlich
A1	abdominal kranial
A2	abdominal kaudal
Ad(e)	Adenom(e)
AdCa(e)	Adenokarzinom(e)
al.	weitere Koautoren
anaplCa(e)	anaplastisches Karzinom(e)
bds.	beidseitig
bzw.	beziehungsweise
carc.	carcinomatosa
ca.	zirka
Ca	Karzinom
chron.	chronisch
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
Dackel (LH)	Langhaardackel
Dackel (RH)	Rauhhaardackel
DSH	Deutscher Schäferhund
eins.	einseitig
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
e.g.	exempli gratia
EK	Einzelknoten / Einzelkomplex
Entzdg.	Entzündung
ER	Östrogenrezeptor
fr. Ca	frühe Karzinomstadien
FSH	follikelstimulierendes Hormon
H.	Hämangiosis
I	inguinal
kAd(e)	komplexes Adenom(e)
kAdCa(e)	komplexes Adenokarzinom(e)
Kap.	Kapitel
kCa(e)	komplexes Karzinom(e)
L.	Lymphangiosis
LH	luteinisierendes Hormon
li	links
Ln. / Lnn.	Lymphknoten
Lok.	Lokalisation
LTH	luteotropes Hormon

m	multiple
M	Metastase(n)
MECa(e)	Myoepithelkarzinom(e)
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
ML	Mammaleiste
MT	Mammatumor(e)
neg.	negativ
ng	Nanogramm
o.b.B.	ohne besonderen Befund
OF	Oberfläche
OP	Operation
Pat.-Nr.	Patientennummer
PECa(e)	Plattenepithelkarzinom(e)
pg	Pikogramm
pos.	positiv
post op.	post operationem
PR	Progesteronrezeptor
pTA	Privattierarzt
re	rechts
scCa(e)	skirrhöses Karzinom(e)
solCa(e)	solides Karzinom(e)
STH	Wachstumshormon
supf.	superficialis
Th1	thorakal kranial
Th2	thorakal kaudal
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
u.	und
U.	Ursache
unb.	unbekannt
USA	United States of America
UV	Umfangvermehrung
V.a.	Verdacht auf
w	weiblich
wk	weiblich kastriert
Yorkshire-T.	Yorkshire-Terrier
z.T.	zum Teil

Lebenslauf

Name	Natalie Wey
Geburtsdatum	28. September 1968
Geburtsort	Heidelberg
Eltern	Dr. med. Michael Wey, Arzt für Allgemeinmedizin Edith Wey, MTA
Familienstand	ledig

Ausbildung

1975 - 1979	Grundschule in Lauf / Baden
1979 - 1988	Gymnasium "Heimschule Lender" in Sasbach
Mai 1988	Allgemeine Hochschulreife
WS 1988 – SS 1994	Studium der Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
Juli 1994	Abschluß der Tierärztlichen Prüfung
August 1994	Approbation als Tierärztin

Berufstätigkeit

November 1994 bis November 1998	Doktorandin in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin
März 1995 bis September 1997	Durchführung der Arbeiten zur Dissertation in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
Seit November 1996	zusätzliche Halbtags­tätigkeit in einer Kleintierpraxis
Seit Dezember 1998	Assistentztierärztin in der Tierklinik Hochmoor, Abteilung Kleintiere

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. L. Brunnberg für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Frau Dr. B. Kohn und Fr. Dr. K. Gutberlet danke ich herzlichst für die zahlreichen nützlichen Anregungen.

Frau Dr. K. Gutberlet danke ich darüber hinaus für die Durchführung der histopathologischen Untersuchung der Mammatumore und die immunhistochemische Darstellung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Mammagewebe sowie die jederzeit bereitwillig gewährte Hilfe.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. H.-O. Hoppen für die Messung der Plasmahormkonzentrationen von 17 β -Östradiol und Progesteron.

Meiner Familie und Herrn A. Thurek danke ich für die immerwährende Unterstützung, ohne die es mir nicht möglich gewesen wäre, meine Promotion zu verwirklichen.