



Vakzine-assoziierte Fibrosarkome bei der Katze

Dr. Martin Kessler

Tierklinik Hofheim

Seit mehr als 10 Jahren gibt es Hinweise, dass es bei Katzen zur Entstehung subkutaner Weichteilsarkome an typischen Injektionsorten (Interskapularregion, Brustwand, Gliedmaße) kommen kann^{23,33,36,42}. Inzwischen ist in der veterinärmedizinischen Wissenschaft eine lebhafte Diskussion über die Ätiologie, Pathogenese und Prävention dieser Neoplasien entstanden, in deren Folge Art und Häufigkeit von Impfungen sowie deren Applikationsort hinterfragt werden. Allerdings hat dieses Thema auch in die popularwissenschaftliche Literatur und sogar in die Boulevardpresse Einzug gehalten und wird dort mitunter sehr emotional diskutiert. In dieser Publikationen soll der aktuelle Wissensstand zu diesem Thema zusammengefasst werden. Im ersten Teil werden histologische Grundlagen und Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese dargestellt, der zweite Teil widmet sich dem gegenwärtigen Stand der therapeutischen Möglichkeiten für diesen Tumor. Zum Schluss werden Richtlinien zur Vakzination diskutiert.

Histologie

Histologisch handelt es sich bei den Neoplasien in erster Linie um Fibrosarkome. Daneben werden Myxosarkome, Rhabdomyosarkome, Chondrosarkome, maligne fibröse Histiozytome und andere Sarkome diagnostiziert^{18,29,34,56}. Diese werden inzwischen zusammenfassend als „vakzine-„ oder „Injektions-assoziierte Sarkome“ zusammengefasst und unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht von anderen Fibrosarkomen der Katze (Tab. 1).

Lichtmikroskopisch und immunhistochemisch bestehen die Tumoren aus pleomorphen Spindel- und histiozytären Zellen, sowie häufig einer ausgeprägten Population von Myofibroblasten, über deren Funktion und Bedeutung noch Unklarheit besteht^{11,56}. Daneben findet sich in der Tumorperipherie eine deutliche perivaskuläre Infiltration von (vorwiegend T-) Lymphozyten. Eine zentrale Nekrose als Anzeichen raschen Tumorwachstums ist häufig. Charakteristisch für viele der Neoplasien sind zudem intratumorale, mehrkernige Riesenzellen und Makrophagen mit blau-grauem intrazytoplasmatischem Material (Aluminium)^{11,34,56}.

Die Anwesenheit vielkerniger „osteoklastenartiger“ Riesenzellen wird bei den vakzine-assoziierten Sarkomen häufig beschrieben^{11,27,40,56}. Ob es sich bei diesen Zellen um neoplastische oder reaktive Zellen handelt wird diskutiert^{40,56}. COUTO ET AL. (2002)¹¹ sehen diese Zellen aufgrund immunhistochemischer Eigenschaften als neoplastisch an (positiv für den Proliferationsmarker Ki-67 und negativ für den Makrophagenmarker CD18). In ihrer Studie konnten sie diese Zellen bei 50% der Primärtumoren und 37,5% der Tumorrezidive nachgewiesen, wobei die Häufigkeit entsprechend dem verwendeten Grad-Einteilungsschema variierte. Tumoren vom Grad 1 wiesen keine, Grad 2 bzw. Grad 3-Tumoren in 62% bzw. 75% der Fälle Riesenzellen auf¹¹. Bei GRÖSSLINGER ET AL. (2003)²⁷ hatten 7 von 31 Riesenzellen und es konnte keine Abhängigkeit von dem dort verwendeten Gradeinteilungsschema festgestellt werden.



Im Feinnadelaspirat zeichnen sich die Tumoren durch einzeln oder in kleinen Verbänden liegende, spindelförmige bis polygonale Zellen mit ovalen Kernen aus, die häufig sehr markante und multiple Nukleoli besitzen. Auch hier finden sich die typischen vielkernigen Riesenzellen³⁸.

Tab.1: Vergleich von vakzine-assoziierten Fibrosarkomen mit nicht-vakzine assoziierten Fibrosarkomen bei der Katze^{16,31}

	Vakzine-assoziiert	Nicht Vakzine-assoziiert
Geschätzte Inzidenz	1-10/10.000 Katzen	unbekannt
Alter betroffener Tiere	10.5 ± 4.1 Jahre	8.1 ± 2.9 Jahre
Typische anatomische Lokalisation	Typische Impflokalisation (interskapular, Brustwand, Flanke, Oberschenkel)	Subkutane Fibrosarkome v.a. Rumpf, Lippe, distale Gliedmaße; dermale Fibrosarkome v.a. Zehen und Pinna
Lokale Entzündungsreaktion um Tumor	Ja	Nein
Makrophagen enthalten phagozytiertes Aluminium	Ja	Nein
Zentrale Nekrose	Ja	Nein
Thrombozyten-Wachstumsfaktor nachweisbar (PDGF)	Ja	Nein
Metastasierungswahrscheinlichkeit	10-20%	<10%

Pathogenese

Die Pathogenese der vakzine-assoziierten Sarkome sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen²⁸. Initial meinten HENDRICK ET AL. (1991) einen Zusammenhang mit den Impfungen gegen Tollwut und der feline Leukose (FeLV) herstellen zu können³², während MACY (1995) im Gegensatz dazu lediglich für die FeLV-Vakzine ein erhöhtes Risiko feststellen konnte⁵³. Kurze Zeit später wurden die den Impfstoffen zugefügten Aluminium-haltigen Adjuvantien als auslösendes Agens diskutiert³¹, zumal sich Aluminium in den Tumor-assoziierten Makrophagen als phagozytiertes Material zweifelsfrei nachweisen ließ^{11,31,27,56}. Schließlich stellte man fest, dass Tumoren auch nach der Applikation Aluminium-freier Vakzinen⁴² und auch bei ungeimpften Tieren vorkommen. Inzwischen gilt es als sicher, dass mit jeder Vakzination an der gleichen Körperstelle das Risiko der Tumorentstehung signifikant ansteigt. Im Vergleich zu unvakzinierten Tieren ergab eine Untersuchung einen 50%igen Anstieg des Tumor-Risikos mit der ersten Impfung. Bei einer zweiten Impfung an der gleichen Stelle erhöhte sich das Risiko auf 125%, bei jeder weiteren auf 175%⁴². Heute geht man davon aus, dass nicht die Vakzinen an sich oder deren Adjuvansstoffe Auslöser der Tumorentstehung sind, sondern dass die subkutane oder intramuskuläre granulomatöse Entzündungsreaktion im Verbund mit noch unbekanntem Faktoren die tumoröse Transformation von Bindegewebszellen (Fibroblasten und Myofibroblasten) initiieren kann.



Dies erklärt, warum auch andere lokale Noxen, wie etwa die Resorption subkutanen chirurgischen Nahtmaterials⁶, oder Depotmedikationen (z.B. zur Parasitenkontrolle²¹) potentiell als Tumorauslöser in Frage kommen. Auch die fast ausschließlich bei der Katze beschriebenen posttraumatischen intraokularen Fibrosarkome könnten sich pathogenetisch auf ähnliche Mechanismen zurückführen lassen^{17,76}. Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass bei die bei einem Großteil der Impfsarkome vorhandenen Myofibroblasten eine Zellpopulation darstellt, die üblicherweise im Zusammenhang mit Entzündungs- und Wundheilungsprozessen steht⁶⁷, jedoch nur selten bei Tumoren zu finden ist^{11,56}.

Zu den noch „unbekannten“ Faktoren im Verlauf der Tumorgenese zählt die Rolle der Onkogenen, Tumor-Suppressorgenen und Wachstumsfaktoren. Auffällig ist, dass bei ca. 2/3 der Sarkome eine Mutation des p53 Tumor-Suppressorgens nachzuweisen ist^{41,61}. Auch die Aktivierung bestimmter Onkogene (c-jun³⁵, sis-Onkogen⁵⁴), sowie bestimmte Wachstumsfaktoren (epidermaler Wachstumsfaktor (EGF), Thrombozyten-Wachstumsfaktor (PDGF), transformierender Wachstumsfaktor (TGF-β) spielen wahrscheinlich bei der Entstehung der Tumoren eine Rolle zu spielen^{8,14,35}. Als sicher gilt, dass klassische Tumor-Vieren ätiologisch keine Rolle spielen^{20,44}.

Auf der Suche nach der Pathogenese der Sarkome ist der Grad und Verlauf der postvaxinalen Entzündungsreaktion zunehmend in das Interesse der Forschung gerückt^{32,52,55}. Postvaxinale lokale Entzündungsreaktionen in der Unterhaut treten einer Untersuchung zufolge mit einer Häufigkeit von 11,8 Reaktionen pro 10.000 Vakzinierungen auf²⁵. Das postvaxinale Entzündungsmuster bei der Katze wurden untersucht^{19,30,70}. Während HENDRICK ET AL. (1991)³⁰ bei Impfstoffen mit Aluminium-Adjuvans häufiger Entzündungsreaktionen verzeichneten, konnten EGGERS CAROLL ET AL. (2002)¹⁹ sowohl bei adjuvant-haltigen, als auch bei adjuvant-freien Vakzinen, sowie bei der alleinigen Verabreichung von Aluminiumhydroxid ähnliche Entzündungsreaktionen feststellen. Derartige Entzündungen sind bei diversen FeLV, Tollwut, sowie Katzenschnupfen- und Panleukopenie-Impfstoffen beschrieben worden^{19,30,70}. Die histologischen Reaktionsmuster wurden als granulomatöse Entzündung beschrieben, charakterisiert durch variable Mengen an Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten, Makrophagen und gelegentlich Riesenzellen. Einige der Makrophagen enthielten Material, das als Aluminiumadjuvans interpretiert wurde¹⁹. Das Reaktionsmuster ähnelt somit der begleitenden Entzündung, die sich v.a. in der Peripherie manifester Fibrosarkome feststellen lässt^{11,19,27,33,56}.

In einem Fall meinte der Autor auch, den Moment der malignen Transformation einer (benigen) granulomatösen Entzündungsreaktion histologisch festgehalten zu haben³³. Der Zeitraum zwischen Vakzinereaktion und Entstehung der Neoplasie beträgt der Literatur zufolge von 3 Monaten bis 3 Jahre⁴⁸ und länger⁴².

Interessant in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung, dass auch beim Frettchen nicht nur ähnliche postvaxinale lokale Entzündungsreaktionen zu beobachten sind¹⁹, sondern auch hier neuerdings Fälle vakzine-assoziiertes Fibrosarkome beschrieben wurden^{59,60}.

Inzidenz

Die Häufigkeit einer Tumorentstehung wird zwischen 1 pro 1.000 und 1 pro 10.000 Katzen angegeben^{12,31,42}. Bezogen auf die gesamte Katzenpopulation wurde für das Jahr 1991 die absolute Zahl der erkrankten Tiere in den USA auf 22.000 geschätzt⁵¹. In Deutschland konnten vom Autor für das Jahr 2000 aus dem Einsendematerial an 5 pathologischen Institutionen mehr als 1.500 Sarkome in Impflokalisationen ermittelt werden.



Bezogen auf die geschätzte Katzenpopulation in Deutschland bedeutet dies eine geschätzte Inzidenz von 1 Fall pro 1.000 Katzen im Alter von über 8 Jahren⁴³. Vakzine-assoziierte Fibrosarkome haben heute einen Anteil von über 40 % an den kutanen Tumoren der Katze^{39,63,74} und sind damit der häufigste Hauttumor dieser Spezies.

Klinisches Bild

Für vakzine-assoziierte Fibrosarkome besteht keine Rassen- oder Geschlechtsprädisposition, sie treten bei Katzen jeden Alters vor, meistens jedoch zwischen dem 8. und 12. Lebensjahr. Entsprechend den bevorzugten Applikationsorten für Impfungen finden sie sich v. a. im Bereich zwischen den Schulterblättern, an der lateralen Brustwand und den Gliedmaßen (v. a. Oberschenkel). Die Tumoren sind knotig derb, wenig verschieblich und können ulzerieren.. Im Anschnitt finden sich nicht selten knorpelige, knöcherne oder schleimbildende Anteile sowie m.o.w. große zystische Areale¹¹. Die Wachstumsgeschwindigkeit kann beträchtlich sein. Wie alle Weichteilsarkome neigen auch Fibrosarkome zu stark infiltrativem Wachstum unter Ausbildung einer Pseudokapsel, obwohl in etwa einem Drittel der Fälle der Tumor palpatorisch gut abgesetzt erscheint⁶³. GRÖSSLINGER ET AL (2003)²⁷ untersuchten die Tumordinfiltration jenseits des palpablen Tumorrandes und fanden bei 87%, 68% bzw. 6% der Patienten im Abstand von 1, 2 und 3 cm zum palpablen Tumorrand noch mikroskopische Tumorzellinfiltrate.

Nach der Literatur sind bei ca. 5–10 % der Tiere Metastasen zu erwarten^{2,5,63}. Die angegebene Metastasierungsrate in neueren Untersuchungen liegt höher (10 - 20%)^{9,37,51}, möglicherweise aufgrund verbesserter Therapiemöglichkeiten für den Primärtumor. Die Metastasen können in der Lunge, den Lymphknoten oder abdominalen Organen auftreten^{4,22,37,63,68,69}. Eine röntgenologische Untersuchung des Thorax sollte zum Zwecke der Metastasensuche bei allen Katzen mit (größeren) Fibrosarkomen durchgeführt werden. In der Erfahrung des Autors treten v.a. mikro- bis makronoduläre Erscheinungsformen auf, die von einem Thoraxerguß begleitet sein können.

Therapie:

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es für fortgeschrittene Fibrosarkome noch keine wirklich gute Therapieform⁵¹. Daher kommt neben der Prävention die Früherkennung des Tumors und frühestmögliche therapeutische Intervention die wichtigste Maßnahme. Als Therapie kommen v.a. die Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie in Frage¹⁰.

Chirurgische Therapie:

Die chirurgische Resektion von Fibrosarkomen ist aufgrund der hohen Invasivität des Tumors technisch anspruchsvoll und die Rezidivgefahr ist allgemein hoch. Mehrere Studien belegen eine Rezidivrate bis über 70 %, allerdings wurde in keiner dieser Erhebungen Angaben zur Operationstechnik gemacht^{5,63,74}. In der Untersuchung von ORTMANN (1986) bei 80 Katzen kam es bei 71 % der Tiere innerhalb einer durchschnittlichen Zeit von 3,5 Monaten zu einem Rezidiv und insgesamt wurden knapp 50% der Tiere durchschnittlich 7 Monate nach der Operation des Primärtumors euthanasiert⁶³. Es ist jedoch davon auszugehen, dass bei den meisten der Fälle in älteren Studien nur eine marginale oder bestenfalls eine weite Operationstechnik Anwendung fand. Inzwischen ist bewiesen, dass konservative Resektionstechniken und Rezidivoperationen eine deutlich schlechtere Prognose als radikale Operationstechniken haben^{15,37}.



Die größte Heilungschance besteht, wenn der Tumor en bloc mit einem Abstand von mindestens 3 cm zur palpierbaren Tumorgrenze reseziert wird^{37,26,27}. In einer Untersuchung zeigten Patienten, deren erste Tumorsektion nur marginal ausgeführt wurde, nach median 79 Tage ein Rezidiv, wahren bei radikaler Erstoperation die rezidivfreie Zeit median 325 Tage betrug³⁷.

Operationstechnik bei Fibrosarkomen der lateralen Thoraxwand

Da bei Sarkomen der lateralen Brustwand bei der konservativen Tumorentfernung keine ausreichende Resektionstiefe erreicht werden kann, ist die Resektion von 1-2 Muskelschichten in der Tiefe bzw. eine segmentale Resektion der gesamten Brustwand im Tumorbereich einer konservativen Technik vorzuziehen⁴⁹. Resektionen von bis zu 8 Rippen werden von Katzen ohne Funktionseinschränkung toleriert. Präoperativ ist ein großzügiges Ausscheren nach caudal bis zum Hüfthöcker und weit über die dorsale Mittellinie hinaus auf die kontralaterale Seite durchzuführen, um die notwendigen Hautplastiken zur Defektdeckung durchführen zu können. Nach Entfernung des Resektionsblocks bedarf es häufig der Readaption des Zwerchfells. Zur Rekonstruktion des Thoraxwanddefekts ist vielfach der Einsatz synthetischen Gewebes notwendig. Bewährt haben sich Mersilene®- oder Prolene®-Netze⁴⁹, in Einzelfällen wurden vom Autor auch Metallnetze erfolgreich eingesetzt. Die Verwendung langsam oder nicht-resorbierbaren monofilamenten Nahtmaterials ist zu empfehlen. Befindet sich der Resektionsdefekt weiter ventral, kann auch der M. latissimus dorsi, der dorsal in die Faszia lumbosacralis einstrahlt, zusammen mit dieser gelöst und nach unten verschoben werden. Alternativ oder zusätzlich kann das Omentum zur Defektdeckung eingesetzt werden, von dem ein Blatt im Bereich der großen Magenkurvatur gelöst und dann durch eine kleine Öffnung extra-abdominal geführt über dem Defekt platziert wird. Der Verschluss des Brustkorbes erfolgt nach den Regeln der Thoraxchirurgie. Subkutanes Nahtmaterial ist auf ein Minimum zu reduzieren.

Operationstechnik bei Fibrosarkomen zwischen den Schulterblättern

Interskapulare Fibrosarkome sind in fortgeschrittenem Stadium schwierig zu operieren. Ein großzügiges Ausscheren beider Thoraxseiten ist zur Vorbereitung der Hautverschiebeplastik zur Defektdeckung erforderlich. Auch hier sollte eine weite Resektion v. a. in der Tiefe angestrebt werden. Dies kann durch eine „en-bloc Resektion“ des Tumors im Zusammenhang mit der bedeckenden Haut, Muskulatur und einschließlich der Faszie erreicht werden. Im Bedarfsfall können die Rückenmuskulatur teilweise oder vollständig, die Proc. spinosi der Wirbelsäule und die dorsalen Anteile der Schulterblätter en bloc reseziert werden. Die Schulterblätter müssen anschließend wieder mit langsam resorbierbarem Nahtmaterial adaptiert werden. Selbst radikale Operationstechniken werden von Katzen ausgesprochen gut toleriert.

Chirurgische Technik bei Fibrosarkomen der Gliedmaßen

Bei Fibrosarkomen der Gliedmaßen ist eine Amputation einer konservativen Resektion vorzuziehen und ermöglicht in den meisten Fällen eine Heilung des Tieres. Bei Katzen führt eine Amputation der Hintergliedmaßen zu keiner Aktivitätseinschränkung oder offensichtlichen Veränderung der Lebensqualität.

Bei Tumoren distal des Knies wird die Amputation im proximalen Drittel des Femur, bei über das Knie nach proximal reichenden Neoplasien durch Disartikulation im Hüftgelenk vorgenommen. Bei weiter proximal gelegenen Fibrosarkomen kann eine zusätzliche partielle oder halbseitige Entfernung des Beckens (Hemipelvektomie) notwendig sein⁷⁵, eine Operationstechnik, die jedoch nur vom erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden sollte.



Bestrahlung

Wie bei den anderen Weichteilsarkomen ist eine adjuvante Bestrahlung v. a. dann erfolgversprechend, wenn nur mikroskopisches Tumorrestgewebe bestrahlt werden^{3,7,9,50,57,73}. In einer kürzlich publizierten Studie aus der Schweiz hatten 18 Katzen mit marginalen oder inkompletten Tumorresektionen eine durchschnittliche rezidiv-freie Zeit von 422 Tagen. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Tiere betrug 592 Tage⁷³. Hierbei lag die verwendete Bestrahlungsdosis jedoch unter der in den USA üblicherweise applizierten Gesamtdosis (32-52 Gy). Auch eine präoperative (neoadjuvante) Bestrahlung ist möglich. In einer Untersuchung bei 92 präoperativ bestrahlten Katzen lag die mediane Remissionszeit bei 584 Tagen, entscheidend war hier, ob eine komplette Resektion nach der Bestrahlung möglich war (Rezidivfrei median 986 Tage), oder nicht (Rezidivfrei median 292 Tage)⁴⁷. Die mediane rezidivfreie Zeit bzw. mediane Überlebenszeit von 33 neoadjuvant bestrahlten Katzen einer anderen Studie lag bei 398 bzw. 600 Tagen; dabei hatten auch hier Katzen mit postoperativ tumorfreien Resektionsrändern eine deutlich bessere Prognose als solche mit histologisch nachweisbaren Tumorresten¹³.

Chemotherapie

Doxorubicin (25 mg/m² KOF oder 1 mg/kg i. v. alle 3-4 Wochen für 4–6 Behandlungen) wurde verschiedentlich mit Erfolg angewendet^{1,46,64}. In einer Studie bei 12 Katzen mit nicht resezierbaren Primärtumoren kam es bei der Hälfte der Tiere zu einer mehr als 50%igen Größenreduktion des Tumors. Patienten, deren Tumoren auf die Therapie ansprachen, hatten eine deutlich längere mediane Überlebenszeit (242 Tage) im Vergleich zu Katzen, bei denen die Tumoren durch die Chemotherapie unbeeinflusst blieben (median 83 Tage)¹. In einer weiteren Studie⁶⁴ zeigten von 33 Katzen mit makroskopischen Tumor auf die Gabe von Doxorubicin 5 eine komplette und 8 eine partielle Tumorremission, die mediane Zeit bis zur erneuten Tumorprogression betrug 84 Tage. Bei 75 Katzen mit mikroskopischen Tumorreste ergaben sich nach Chemotherapie eine mediane Remissionszeit von 388 Tagen.

Adjuvante Chemotherapie mit einer Kombination aus Mitoxantron und Vincristin (Mitoxantron: 3,0 mg/m² KOF i. v.; VCR 0,5mg/m² KOF i. v. am gleichen Tag in dreiwöchigen Abständen, vier Zyklen) oder Doxorubicin und Melphalan (DOX 20 mg/m² KOF i. v. alle 3 Wochen, MEL 20 mg/m² p. os am Tag 10; vier Zyklen) ergab in einer weiteren Untersuchung eine mediane Überlebenszeit von 20 Monaten, verglichen mit 5 Monaten bei ausschließlich chirurgisch behandelten Katzen³⁸. Eine Alternative zu den genannten Protokollen ist Carboplatin (150–180 mg/m² i. v. alle 4 Wochen)⁴⁷.

Multimodalitätstherapie

Sowohl korrekt ausgeführte chirurgische Resektion, als auch Bestrahlungen und Chemotherapie für sich alleine haben zu objektiven Remissionen und zur Verbesserung der Überlebenszeiten geführt. Es erscheint also sinnvoll, alle drei Therapieformen zu kombinieren, um eine maximale Verbesserung der Remissionszeit bzw. der Überlebenszeit anzustreben. In einer Studie lag die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs bei Kombination von Chirurgie, Bestrahlung und Doxorubicin-Chemotherapie bei 661 Tagen. Allerdings hatten Katzen, die nur operiert und bestrahlt wurden, keine signifikant schlechteren Überlebenszeiten³. In einer anderen Studie erhielten 26 Katzen von 78 Katzen zusätzlich zur Tumorresektion und Bestrahlungstherapie eine Chemotherapie. Auch hier konnte keine Verbesserung der Überlebenszeiten festgestellt werden⁹. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erscheint die Multimodalitätstherapie zwar sinnvoll, der Zugewinn an rezidiv-freier Zeit bzw. Überlebenszeit durch eine Chemotherapie ist jedoch noch unklar.



Prognostische Faktoren

Als prognostische relevante Faktoren sind in erster Linie die Lokalisation und Größe des Primärtumors und damit seine Resezierbarkeit zu nennen⁹. Art und Umfang der Operation (marginale versus radikale Resektion) haben einen signifikanten Einfluss auf die Prognose³⁷. Rezidivoperationen haben eine schlechtere Prognose⁹.

Katzen die unmittelbar nach der ersten Tumoroperation bestrahlt werden, haben eine bessere Prognose, als solche bei denen die Bestrahlung im Anschluss an eine Rezidivoperation durchgeführt wird. Ebenso sollte mit der Bestrahlung sobald wie möglich nach der Operation begonnen werden, da auch eine Verlängerung dieses Zeitintervalls die Prognose negativ beeinträchtigt⁹. Das Auftreten von Metastasen ist mit einer signifikant schlechteren Prognose behaftet⁹. In einer Studie hatten männliche Tiere eine signifikant schlechtere Prognose⁹.

Eine Einteilung in Malignitätsgrade nach histologischen Kriterien wurde verschiedentlich durchgeführt und mit dem klinischen Verlauf bzw. der Prognose der Patienten verglichen. BOSTOCK UND DYE (1979)² verwendeten zur Gradeinteilung ausschließlich den mitotischen Index der Neoplasie, während DAVIDSON ET AL. (1997)¹⁵ auch Pleomorphismus bzw. Anaplasie in die Bewertung einbeziehen. POWERS ET AL (1985)⁶⁵ sowie COUTO ET AL. (2002)¹¹ führen die Gradeinteilung nach Kriterien der Zelldifferenzierung, Vorhandensein und Ausmaß von Nekrose im Tumor sowie die Mitoserate durch. Eine Abhängigkeit der Rezidivhäufigkeit, der Invasionsneigung des Tumors oder ein Anstieg des Tumorgrades („upgrading“) vom Primärtumor zu seinem Rezidiv konnte unabhängig vom verwendeten Einteilungsschema nicht nachgewiesen werden^{11,15,27}.

Prävention

Der vermutete ursächliche Zusammenhang mit Impfungen hat die Diskussion um das Für und Wider von Impfungen bei Katzen entfacht^{24,36,62,66}. In Fachkreisen werden Empfehlungen zu den Impfintervallen, der geeigneten Impflokalisation und nach möglichst risiko-armen Impfstoffen diskutiert. Inzwischen liegen auch Untersuchungen vor die aufzeigen, dass der Impfschutz bei Katzen deutlich über einem Jahr liegt und daher die jährliche Auffrischung der Impfungen hinterfragt werden kann^{72,73}. Da Änderungen der gewohnten Impfschemata auch aus wirtschaftlichen Gründen auf Widerstand im tierärztlichen Berufstand und in der Industrie stoßen, gewinnen diese zunächst rein medizinischen Fragen zusätzlich an Brisanz. Nicht unbeachtet bleiben sollte, dass in diesem Zusammenhang auch Fragen hinsichtlich der tierärztlichen Sorgfaltspflicht, Patientenaufklärung und Haftung aufgeworfen werden.

So wird bereits in der veterinärmedizinischen Fachpresse in den USA die Frage finanzieller Ansprüche von Katzenbesitzern zur Kompensation für die Behandlungskosten erkrankter Katzen diskutiert⁵¹ und es ist nicht auszuschließen, dass sich amerikanische Gerichte zukünftig mit Schadensersatzklagen beschäftigen werden müssen. Gerade diese Diskussion im Spannungsfeld zwischen medizinischen, rechtlichen, ethischen und wirtschaftlichen Aspekten macht das Thema zu einem Prüfstein für den tierärztlichen Berufsstand, deren Ausgang auch in der Öffentlichkeit mit großem Interesse verfolgt wird. Bis zur weiteren Aufklärung der Ätiologie dieser Tumorerkrankung ist jedoch der Nutzen einer Impfung in der Abwägung zum Risiko als vertretbar anzusehen²⁵. In den USA hat sich die „Vakzine-associated feline sarcoma task force (VAFSTF)“ der American Veterinary Medical Association die Erforschung dieser Erkrankung zur Aufgabe gemacht und Richtlinien und Empfehlungen zur Risikominimierung publiziert⁵⁸.



Allerdings sind diese Richtlinien nicht unumstritten. So wird von der VAFSTF gefordert, Vakzinierungen gegen FeLV und Tollwut subkutan an der linken bzw. rechten Hintergliedmaße distal vom Kniegelenk zu applizieren, da eine Gliedmaßenamputation im Falle einer Tumorentstehung kurativ wäre. Neben grundsätzlichen Bedenken wird auch die praktische Durchführbarkeit dieser Empfehlung angezweifelt. Daneben gibt es noch ergänzende Empfehlungen anderer Autoren^{38,51}.

Tab.2: Empfehlungen der „Vakzine-associated feline sarcoma task force (VAFSTF)“ der American Veterinary Medical Association zur Prävention von Fibrosarkomen (modifiziert).

1. Die Empfehlungen der Impfstoffhersteller auf dem Beipackzettel ist die einzige „offizielle“ Grundlage für Durchführung einer Impfung (Impfintervall etc.).
2. Jede Impfung ist eine medizinische Maßnahme. Anhand der Lebensumstände der Katze (Wohnungskatze, Freiläufer, etc.) ist der „Impfbedarf“ eines Tieres individuell festzulegen und Impfungen auf ein notwendiges Minimum zu reduzieren
3. Jede Impfreaktion und das Auftreten von Tumoren in den Impflokalisationen ist dem Impfstoffhersteller mitzuteilen.
4. Der Interskapularbereich sollte grundsätzlich nicht für Injektionen jeglicher Art verwendet werden.
5. Als Impflokalisationen sind die Schulterregion oder die Hintergliedmaße zu verwenden. Werden mehrere Vakzinen gleichzeitig gegeben (z. B. FeLV und FRCP und Tollwut) so sind diese vorzugsweise an unterschiedlichen Körperstellen zu applizieren. Nach den Empfehlungen der VAFSTF ist dies für die FeLV-Impfung die linke, für die Tollwut-Impfung die rechte Hintergliedmaße distal des Kniegelenkes, Schnupfen und Panleukopenie sind über der rechten Schulter zu applizieren. Empfehlungen anderer Autoren³⁸ sind: FeLV-Impfung linke, Tollwut-, Schnupfen- und Panleukopenie-Impfung Impfung rechte ventrolaterale Brustwand. Impflokalisationen sollen im Impfpass dokumentiert werden.
6. Grundsätzlich sind subkutane Injektionen einer intramuskulären Applikation vorzuziehen, da subkutane Tumoren rascher palpierbar sind.
7. Die Verwendung adjuvansfreier Impfstoffe ist anzuraten, v. a. sind Produkte mit Aluminium-haltigen Adjuvantien zu vermeiden*
8. Polyvalente Vakzinen sind zu vermeiden*
9. Lokale Reaktionen auf eine Impfung sind zu dokumentieren (Impfpass) und Nachuntersuchungen dieser Lokalisation im 3-monatigen Abständen durchzuführen. Bleibt eine Impfreaktion für länger als 3 Monate palpabel, ist diese zu entfernen*.
10. Umfangsvermehrungen im Bereich von Vakzinationsstellen sollten zum frühestmöglichen Zeitpunkt aspiriert oder biopsiert werden und sind im positiven Fall unverzüglich radikal zu operieren.
11. Marginale Resektionen kleiner Tumoren sind kontraindiziert.

* Diese Empfehlungen entstammen nicht der VAFSTF, sondern entstammen der Referenz MACY UND COUTO (2001)⁵¹



Literatur:

1. Barber LG, Sorenmo KU, Cronin KL, et al. Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2000; 36(5):416-21.
2. Bostock DE, Dye MT: Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas. *Vet Pathol* 17:581-588, 1980.
3. Bregazzi VS, LaRue SM, McNeil E, et al. Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 547-50.
4. Briscoe CM, Lipscomb TP, McKinney L. Pulmonary metastasis of a feline vaccination-site fibrosarcoma. *J Vet Diagn Invest* 1998;10: 79-82.
5. Brown NO, Patnaik AK, Mooney S, et al.: Soft tissue sarcomas in the cat. *J Am Vet Med Assoc* 1978; 173: 744–749.
6. Buracco P, Martano M, Morello E, et al. Vaccine-associated-like fibrosarcoma at the site of a deep nonabsorbable suture in a cat. *Vet J.* 2002;163:105-7.
7. Burke JK, Sorenmo K, Duda L, et al. The effect of adjuvant orthovoltage radiation therapy on feline vaccine-associated fibrosarcomas: a retrospective study of 15 cases (abstr), *Proc. Vet Cancer Soc* 1999;19:20.
8. Carew JS, Schmidt JA, Humphrey SA, et al. Growth factor expression and vaccine-associated sarcoma tumorigenicity (abstr) *Proc Vet Cancer Soc* 1999;19:25.
9. Cohen M, Wright JC, Brawner WR, et al. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2001; 219:1582-9.
10. Couto CG, Macy DW: Review of treatment options for vaccine-associated feline sarcoma. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213:1426-1427.
11. Couto SS, Griffey SM, Duarte PC, et al.: Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. *Vet Pathol* 2002; 39: 33-41.
12. Coyne MJ, Reeves NCP, Rosen DK. Estimated prevalence of injection-site sarcomas in cats during 1992. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 249–251.
13. Cronin K, Page RL, Spodnick G, et al. Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 1998; 39: 51–56.
14. Dambach D, Carlson J, Riddle D, et al.: Immunohistochemical identification and localization of growth factors in feline postvaccinal lesions. *Vet Pathol* 1996; 33: 607.
15. Davidson EB, Gregory, Kass PH: Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. *Vet Surg* 1997; 26: 265–269.
16. Doddy FD, Glickman LT, Glickman NW, et al. Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *J Comp Pathol* 1996; 114:165–174.
17. Dubielzig RR, Everitt J, Shaddock JA, et al. Clinical and morphologic features of post-traumatic ocular sarcomas in cats. *Vet Pathol* 1990; 27: 62-65.
18. Dubielzig RR, Hawkins KL, Miller PE: Myofibroblastic sarcoma originating at the site of rabies vaccination in a cat. *J Vet Diagn Invest* 1993; 5: 637-638.



19. Eggers Carroll E, Dubielzig RR, Schultz RD. Cats differ from Mink and Ferrets in their response to commercial vaccines: A histologic comparison of early vaccine reactions. *Vet Pathol* 2002; 39: 216-227.
20. Ellis JA, Jackson ML, Bartsch RC, et al. Use of immunohistochemistry and polymerase chain-reaction for detection of oncornaviruses in formalin-fixed, paraffin-embedded fibrosarcomas from cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209:767–771.
21. Esplin DG, Bigelow M, McGill LD, et al. Fibrosarcoma at the site of a lufenuron injection in a cat. *Vet Cancer Soc Newsletter* 1999; 23: 8–9.
22. Esplin DG, Campbell R. Widespread metastasis of a fibrosarcoma associated with a vaccination site in a cat. *Feline Pract* 1995; 23: 13–16.
23. Esplin DG, McGill LD, Meininger AC, et al. Postvaccination sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 1245-1247.
24. Gemmill LT: The issue of injection site sarcomas. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 889-890.
25. Gobar GM, Kass PH: World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220:1477-82
26. Graham JC, O'Keefe DA: Diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas. *Comp Cont Educ* 1993; 15: 1627-1636.
27. Grösslinger K, Alton K, Lorison D: Histologische Bestimmung der Tumorgrenzen und Evaluierung der Rezidivrate beim felineen vakzine-induzierten Fibrosarkom. *Kleintierprax* 2003; 48: 261-268.
28. Hendrick MJ: Vaccine-induced sarcomas in cats: overview and current research. *Feline Pract* 1996; 24: 31-32.
29. Hendrick MJ, Brooks JJ: Postvaccinal sarcomas in the cat: histology and immunohistochemistry. *Vet Pathol* 1994; 31: 126–129.
30. Hendrick MJ, Dunagan CA: Focal necrotizing granulomatous panniculitis associated with subcutaneous injection of rabies vaccine in cats and dogs: 10 cases (1988–1989). *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 304–305.
31. Hendrick MJ, Goldschmidt MH, Shofer FS, et al. Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Res* 1992; 52: 5391–5394.
32. Hendrick MJ, Goldschmidt MH: Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats ? *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199: 968.
33. Hendrick MJ, Kass PH, McGill LD, et al. Postvaccinal sarcomas in cats. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 341–343.
34. Hendrick MJ, Schofer FS, Goldschmidt MH, et al. Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991–1992). *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205: 1425–1429.
35. Hendrick MJ: Feline vaccine-associated sarcomas: current studies on pathogenesis. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1425–1426.



36. Hendrick MJ: Historical review and current knowledge of risk factors involved in feline vaccine-associated sarcomas. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1422–1423.
37. Hershey AE, Sorenmo KU, Hendrick MJ, et al. Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986–1996). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 58–61.
38. Hirschberger J, Kessler M: Das feline Fibrosarkom. *Tierärztl Prax* 2001; 29: 66-71.
39. Jorger K: Hauttumoren bei Katzen. Vorkommen und Häufigkeit im Untersuchungsgut (Biopsien 1984–1987) des Institutes für Veterinärpathologie Zürich. *Schweiz Arch Tierheilk* 1988; 130: 559–569.
40. Jösten M, Rudolph R: Methods for the differentiation of giant cells in canine and feline neoplasias in paraffin sections. *J Vet Med Sci* 1997; 44:159-166.
41. Kanjilal S, Banerji N, Fifer A, et al. p53 tumor suppressor gene alterations in vaccine-associated feline sarcoma (abstr), *Proc Vet Cancer Soc* 1999; 19: 48.
42. Kass PH, Barnes WG Jr, Spangler WL, et al. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 201: 396–405.
43. Kessler M: Studies on the epidemiology of feline vaccine-associated fibrosarcomas in Germany. *Abstr FECAVA Berlin*, 2001
44. Kidney BA, Ellis JA, Haines DM, et al. Comparison of endogenous feline leukemia virus RNA content in feline vaccine and nonvaccine site-associated sarcomas. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1990-1994.
45. King GK: Prolonged remission and survival times in cats with injection-site associated sarcomas using preoperative radiation and doxorubicin protocol: 61 cases (1988-2000) (abstract). *Vet Radiol Ultrasound* 2001; 42: 576.
46. Kleitner M, Leschnik M: Postoperative Chemotherapie zur Behandlung eines zweifach rezidierten Vakzine-assoziierten Fibrosarkoms. *Kleintierprax* 1998; 43: 295-302.
47. Kobayashi T, Hauck ML, Dodge R, et al.: Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43: 473-9.
48. Leveque NW: Update on vaccine-associated sarcoma. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212:1350.
49. Lidbetter DA, Williams FA Jr, Krahwinkel DJ, et al.: Radical lateral body-wall resection for fibrosarcoma with reconstruction using polypropylene mesh and a caudal superficial epigastric axial pattern flap: a prospective clinical study of the technique and results in 6 cats. *Vet Surg* 2002; 31: 57-64.
50. Lieb A, Theiler P, Kostorz A, et al.: Radiotherapy of vaccine site-associated sarcomas in the cat: a retrospective study of 11 cases. *Proc 8th Ann Congr ECVIM*, Wien 1998; 206.
51. Macy DW, Couto CG: Prevention and treatment of injection-site sarcomas. *J Fel Med Surg* 2001; 3: 169-170.
52. Macy DW, Hendrick MJ: The potential role of inflammation in the development of postvaccinal sarcomas in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26:103-109.



53. Macy DW: The potential role and mechanisms of FeLV vaccine-induced neoplasms. *Semin Vet Med Surg [Small Anim]* 1995; 10: 234–237.
54. Macy DW: Vaccine-induced tumors: a common pathway. Proc. 14. ACVIM Forum San Antonio, Texas, 1996; 631
55. Macy DW, Bergman PJ, Powers B: Postvaccinal reactions associated with three rabies and three leukemia virus vaccines in cats. *Proc Vet Cancer Soc* 1994; 14: 90-91.
56. Madewell BR, Griffey SM, Mc Entee MC, Leppert VJ, Munn RJ: Feline vaccine-associated fibrosarcomas: an ultrastructural study of 20 cases (1996–1999). *Vet Pathol* 2001; 38:196-202.
57. Meleo KA, Mauldin GN: Post-operative therapy for the treatment of fibrosarcoma in 9 cats. *Proc Vet Cancer Soc* 1994; 127–128.
58. Morrison WB, Starr RM: Vaccine-associated feline sarcomas. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 697-702.
59. Munday JS, Stedman NL, Richey LJ: *Vet Pathol* 2003; 40: 288-293. Histology and immunohistochemistry of seven Ferret vaccination-site fibrosarcomas.
60. Murray J: Vaccine injection-site sarcoma in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 955.
61. Nambiar PR, Jackson ML, Ellis JA: Immunohistochemical Detection of Tumor Suppressor Gene p53 Protein in Feline Injection Site-associated Sarcomas *Vet Pathol* 2001; 38: 236-238.
62. Ogilvie GK, Macy DW, Ford RB: Controversies in oncology: Should we give cancer-inducing vaccines? Proc. 14. ACVIM Forum, San Antonio, Texas, 1996, 644–645.
63. Ortmann U: Die Hauttumoren der Katze unter besonderer Berücksichtigung der Fibrosarkome. *Diss med vet*, München 1986.
64. Poirier VJ, Thamm DH, Kurzman ID, et al.: Liposome-encapsulated doxorubicin (Doxil) and doxorubicin in the treatment of vaccine-associated sarcoma in cats. *J Vet Intern Med.* 2002; 16: 726-31.
65. Powers BE, Hoppes PJ, Ehrhart EJ: Tumor diagnosis, grading and staging. *Semin Vet Med Surg Small Animal* 1995; 10: 158-167.
66. Roark MJ: Practitioners' exchange. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208:1382.
67. Roche WR: Myofibroblasts. *J Pathol* 1990; 161: 281-282.
68. Rudmann DG, Van Alstine WG, Doddy F, et al. Pulmonary and mediastinal metastases of a vaccination-site sarcoma in a cat. *Vet Pathol* 1996; 33: 466–469.
69. Sandler I, Teeger M, Best S: Metastatic vaccine associated fibrosarcoma in a 10-year-old cat. *Can Vet J* 1997; 38: 374.
70. Schultze AE, Frank LA, Hahn KA: Repeated physical and cytologic characterizations of subcutaneous postvaccinal reactions in cats. *Am J Vet Res* 1997; 58: 719-724.
71. Scott FW, Geissinger CM: Duration of immunity in cats vaccinated with an inactivated feline panleukopenia, herpesvirus, and calicivirus vaccine. *Feline Pract* 1997; 25: 12–19.



72. Scott FW, Geissinger CM: Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine. *Am J Vet Res* 1999; 60: 652–658.
73. Steger-Lieb A, Kostorz A, Hauser B, et al.: Einsatz der Strahlentherapie bei vakzine-assoziierten Sarkomen der Katze. Erfahrungen aus 18 Fällen (1994-1999). *Tierärztl Prax* 2002; 30: 35-40.
74. Stiglmaier-Herb MT: Hauttumoren bei Katzen - eine retrospektive Studie. *Tierärztl Umschau* 1987; 42: 681–686.
75. Straw RC, Withrow SJ, Powers BE: Partial or total hemipelvectomy in the management of sarcomas in nine dogs and two cats. *Vet Surg* 1992, 21: 183–188.
76. Zeiss CJ, Johnson EM, Dubielzig RR: Feline intraocular tumors may arise from transformation of lens epithelium. *Vet Pathol* 2003; 40: 355-62.