

Aktuelles zur Tumordiagnostik in der Veterinär-Pathologie

Teil 2: Histopathologische Tumorgradings

PD Dr. Heike Aupperle-Lellbach^{1,2}

Ines Hoffmann¹

Ulrike Schwittlick¹

Stefanie Eggert¹

Kathrin Jäger¹

Gerhard Loesenbeck¹

Goldstandard in der Tumordiagnostik ist die Ermittlung von Tumorart, -dignität und Tumorgrenzen mittels Histopathologie. Außerdem wird bei einigen Neoplasien ein histologischer Malignitätsgrad angegeben. Dieser histologische Grad eines Tumors stellt allerdings stets nur einen Baustein in der gesamtheitlichen Bewertung eines Tumorpatienten dar und darf niemals als einziger prognostischer Parameter betrachtet werden. Sowohl PathologInnen als auch OnkologInnen sollten sich des tatsächlichen Aussagewertes und der jeweiligen Limitationen eines Gradingystems bewusst sein, und dieses nicht unkritisch verwenden, nur weil es eine vermeintlich einfache Aussage liefert.

¹Laboklin GmbH & Co. KG, Steubenstr. 4, 97688 Bad Kissingen | ²Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, TU München, Trögerstr. 18, 81675 München

Einleitung

Die umfassende Charakterisierung eines Tumorpatienten umfasst neben der Feststellung einer Neoplasie auch das klinische Staging (Dernell und Withrow 1998). Das bekannteste und gebräuchlichste Stagingssystem ist das TNM-System, welches Tumorgröße und Wuchsform (T), Veränderungen der regionären Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Metastasen (M) umfasst. Die Untersuchung der regionären Lymphknoten ist dabei von besonderer Wichtigkeit (Tuohy et al. 2009, Baginski et al. 2014, Marconato et al. 2017, Beer et al. 2018, Lapsley et al. 2021).

Die histopathologische Untersuchung dient neben der Tumordiagnose auch der detaillierten Charakterisierung der Neoplasie selbst. Entsprechend der internatio-

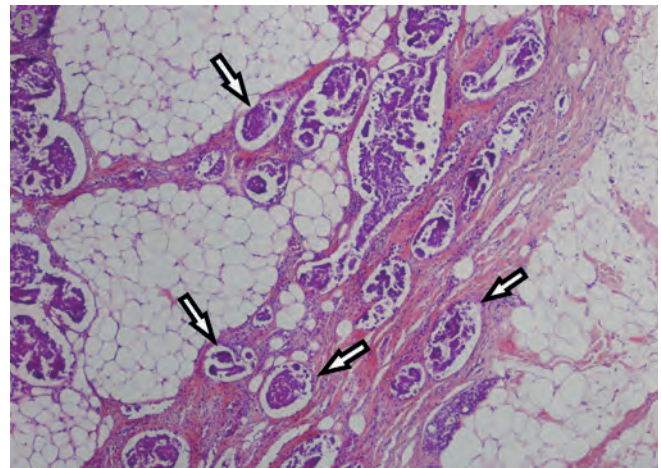
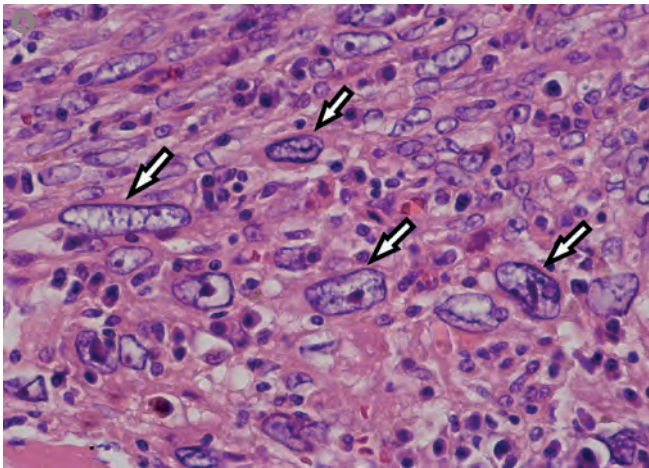
nen Guidelines umfasst die histopathologische Deskription u.a. Angaben zur Invasivität und die Beurteilung der Resektionsränder. Die Diagnose erfolgt nach WHO-Klassifikation und ggf. unter Angabe der diagnostischen Sicherheit bzw. der Differenzialdiagnosen (Meuten et al. 2021). Zusätzlich werden bestimmte Tumore hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens (Rezidivwahrscheinlichkeit, Metastasierungsrisiko, Überlebenszeiten) graduiert (Avallone et al. 2021). Gradingssysteme sind vor allem für solche malignen Neoplasien interessant, die unterschiedliche histologische Erscheinungsbilder und eine gewisse Variabilität in ihrem klinischen Verlauf zeigen.

Ziel dieses Artikels ist es, einen Überblick über die aktuellen Grundlagen der histopathologischen Tumorgradingsysteme zu geben und kritische Punkte aufzuzeigen.

Allgemeines zu Tumorgradings

Neben der Bestimmung von Tumorart, Ausbreitung und Dignität bietet die histologische Untersuchung die Möglichkeit, einigen Neoplasien einen histologischen Grad (im Englischen: *tumor grade*) zuzuordnen. Diese Gradingssysteme sollen dabei anhand von tumorspezifisch festgelegten histopathologischen Kriterien (z.B. Differenzierungsgrad der Tumorzellen, Pleomorphie und Kernatypien, Mitosezahl, Invasivität, Nekrosen, Abb. 1 A+B) eine bessere Einschätzung von Prognose und Therapieoptionen ermöglichen (Avallone et al. 2021).

Vereinbarungsgemäß werden beim histologischen Grading stets die am schlechtesten differenzierten Areale bzw. die Bereiche mit den meisten Mitosen beurteilt. Ein



1 Histologische Malignitätskriterien in Tumoren (Hämatoxylin-Eosin Färbungen):
(A) Kernatypien (Pfeile) in einem anaplastischen Milztumor eines 9 Jahre alten männlich kastrierten Beagle.
(B) Zahlreiche Lymphgefäßeinbrüche von Tumorzellen (Pfeile) bei einem Mammakarzinom (*Lymphangiosis carcinomatosa*) eines 8 Jahre alten weiblichen Boerbel.

Grading ist daher problematisch, wenn nur Tumorteile oder -biopate zur Untersuchung vorliegen, die unter Umständen nicht die Gesamtheit des Tumors widerspiegeln (Perry et al. 2014).

Im Rahmen eines Tumorgradings werden einzelne Kriterien mittels eines Punktesystems („Score“) eingestuft und zu einer Gesamtpunktzahl addiert, die die Zuordnung zum Tumorgrad bestimmt. Je nach Gradingssystem werden meist zwei Grade (z.B. gut / schlecht differenziert) oder drei Grade (z.B. Grad I bis III, gut / mäßig / schlecht differenziert) unterschieden. Je schlechter eine Tumorzelle ausdifferenziert ist, also je weniger sie dem normalen Gewebe ähnelt, desto bösartiger ist sie. Ein niedriger Tumorgrad bedeutet also, dass es sich um einen weniger bösartigen Tumor handelt. Höhere Tumorgrade reflektieren eine schlechtere Differenzierung und damit eine ungünstigere Prognose (sehr bösartig).

Um ein histologisches Gradingssystem zu etablieren, bedarf es einer ausreichenden Anzahl von Patienten mit vollständiger Dokumentation der zahlreichen Einflussfaktoren, wie zum Beispiel: Signalement, Anamnese, klinisches Stadium zum Zeitpunkt der Resektion, zusätzliche Therapie-maßnahmen außer der Tumoresektion, Todeszeitpunkt, Todesursache ggf. mit ihrem Bezug zur Tumorerkrankung, detaillierter histopathologischer Befund

und Diagnose. Der Beobachtungszeitraum muss ausreichend lang sein – entsprechend der jeweiligen Tumorart. Umfangreiche multivariante statistische Analysen sind schließlich erforderlich, um ein mehrstufiges Grading-System zu entwickeln, das eine signifikante Korrelation zu tumorfreien oder progressionsfreien Intervallen bzw. zu dem Rezidiv- und Metastasierungsrisiko sowie den Überlebenszeiten herstellt. Und letztlich muss sich ein solches Tumorgradingsystem dann noch in der Praxis bewähren, d. h. die Kriterien müssen so eindeutig definiert sein, dass es bei der Anwendung nur eine geringe Variabilität zwischen den PathologInnen (sog. *interobserver*-Variabilität) gibt und andere klinische Studien die Ergebnisse reproduzieren können (Avallone et al. 2021). Es ist daher wichtig, dass sich sowohl PathologInnen als auch OnkologInnen der jeweiligen Limitationen eines publizierten Gradingssystems bewusst sind, und dieses nicht unkritisch verwenden, nur weil es eine vermeintlich einfache Aussage bietet. Tumorgradingsysteme sind in der Humanmedizin weit verbreitet und entsprechen in der Regel auch den oben genannten Anforderungen. Die Gradingssysteme in der Tiermedizin sind eng auf die jeweilige Tierspezies und Tumorart festgelegt – eine unkritische Adaptation humanmedizinischer Graduierungssysteme ist daher nicht ratsam.

Es gibt zwar eine ganze Anzahl an publizierten Gradingssystemen für Tumoren bei Hund und Katze, allerdings halten die meisten einer kritischen Prüfung - wie oben erläutert - nicht stand (Avallone et al. 2021). Insbesondere für hochmaligne Tumoren gilt, dass mit den bisher publizierten Gradingssystemen keine klinisch relevante Einteilung der Patienten (Stratifizierung) erreicht werden kann, da die Überlebenszeit nach Diagnosestellung i.d.R. unabhängig vom Tumorgrad recht kurz ist (Avallone et al. 2021b).

Klassische Beispiele für Gradingssysteme solch hochmaligner Tumoren mit sehr limitierter Aussagekraft sind:

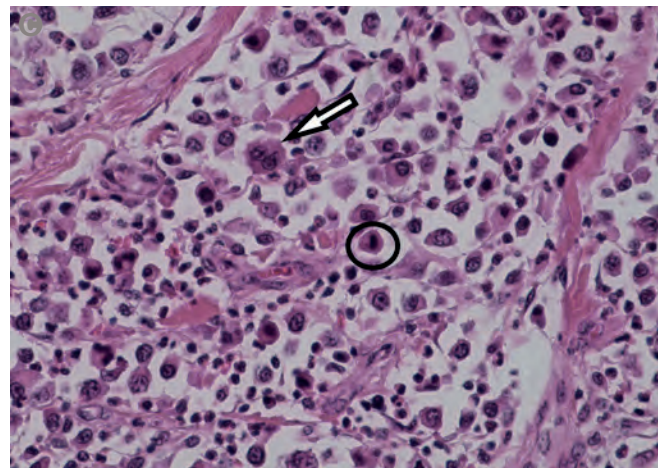
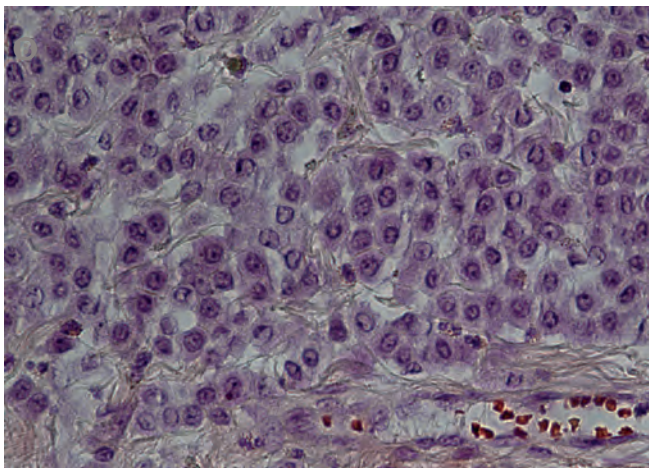
- Harnblasenkarzinom des Hundes (Patrick et al. 2006, Meuten 2017a)
- Prostatakarzinom des Hundes (Palmieri et al. 2014, Palmieri und Grieco 2015)
- Osteosarkom des Hundes (Straw et al. 1996, Kirpensteijn et al. 2002, Loukopoulos und Robinson 2007)
- Hämangiosarkom der Milz des Hundes (Ogilvie et al. 1996, Moore et al. 2017)
- Lungenkarzinom der Katze (Hahn und McEntee 1998)

Bei den Gradingssystemen für viele andere Tumoren ist die Datenlage (noch) dermaßen unzureichend oder widersprüchlich, dass bei den meisten aktuell von der Anwendung abgeraten wird, solange nicht neue aussagekräftigere Studien vorliegen



2 Kanine Mastzelltumoren:

- (A) Mastzelltumor (Gewicht 470 g) am Bauch eines 5 Jahre alten weiblichen Bernhardiners.
- (B) Gut differenzierter kutaner Mastzelltumor Grad I, eines 6 Jahre alten männlichen Boxers (Hämatoxylin-Eosin Färbung).
- (C) Pleomorpher Mastzelltumor kutaner Grad III mit variierender Zellform und -größe, doppelkernigen Zellen (Pfeil) und Mitosen (Kreis), *high-grade* eines 7 Jahre alten männlichen American Bulldog (Hämatoxylin-Eosin Färbung).



(Avallone et al. 2021). Zu diesen aktuell nicht-empfohlenen Gradingssystemen gehören:

- Feline injection site fibrosarcoma (Romanelli et al. 2008, Dobromylskyj et al. 2021)
- Osteosarkom der Katze (Dimopoulou et al. 2008)
- Multilobulärer Knochentumor des Hundes (Straw et al. 1989)
- Gliom des Hundes (Koehler et al. 2018)
- Meningeom des Hundes (Louis et al. 2016, Belluco et al. 2022)
- Nierenkarzinom des Hundes (Edmondson et al. 2015)
- Cortisol-sezernierendes Nebennierenrindenzarzinom des Hundes (Sanders et al. 2019)

Für einige Tumorarten werden in der Tiermedizin jedoch Gradingssysteme routinemäßig verwendet. Die bekanntesten sollen im Folgenden näher beleuchtet werden:

Mastzelltumore des Hundes

Für kutane Mastzelltumoren des Hundes (Abb. 2A) existieren zwei gängige histopathologische Gradingssysteme. Ein zytologisches Grading der kaninen Mastzelltumoren ist zwar publiziert, ist aber nur eingeschränkt sinnvoll, da die zytologischen Malignitätskriterien oft überschätzt werden (Blackwood et al. 2012). Außerdem können subkutane Mastzelltumore nicht erkannt werden, die sich klinisch deutlich anders verhalten als kutane Mastzelltumoren (siehe unten).

Das ältere histologische Gradingssystem nach Patnaik (Patnaik et al. 1984) unterscheidet drei Tumorgrade (Grad I gut differenziert, Grad II mäßig differenziert und Grad III schlecht differenziert). Es basiert u. a. auf den Kriterien: Tumorlokalisation, Zellmorphologie, Kernmorphologie, Gesamtarchitektur und Anzahl der Mito-

sen (Abb. 2B). Das Problem bei diesem System ist, dass es mehrere Kriterien beinhaltet, die nicht gut zu objektivieren sind, sodass es eine gewisse *Interobserver-Variabilität* gibt (Northrup et al. 2005). Dies war einer der Gründe, weshalb ein modifiziertes zweistufiges System etabliert wurde, das sich auf besser messbare Parameter stützt (Kiupel et al. 2011). Insbesondere der Mitosezahl wird eine besondere Bedeutung beigemessen (*high-grade* bei ≥ 7 Mitosen / 10 HPF). Auch die Mastzelltumore mit Patnaik Grad II mit mehr als 5 Mitosen / HPF können sich aggressiv verhalten.

Wendet man nun beide Systeme auf denselben Tumor an, so zeigt sich, dass alle Mastzelltumore von Patnaik Grad I in die *low-grade* Gruppe nach Kiupel und alle Patnaik Grad III Mastzelltumore in die *high-grade* Gruppe nach Kiupel fallen (Sabattini et al. 2015, Stefanello et al.

Graduierung	Prognose	Tumorbedingte Todesfälle	Risiko für Lymphknoten-metastasen	Risiko für Fern-metastasen
Grad I / <i>low-grade</i>	gut	selten	6 %	2 %
Grad II / <i>low-grade</i>	meistens gut	3% bis 17% der Hunde sterben an den Folgen des Mastzelltumors	16 %	2 %
Grad II / <i>high-grade</i>	vorsichtig	14% bis 56% der Hunde sterben an den Folgen des Mastzelltumors. Mediane Überlebenszeit 7,5 bis 23,3 Monate	15 %	2 %
Grad III / <i>high-grade</i>	sehr vorsichtig bis ungünstig	67–75% der Hunde sterben an den Folgen des Mastzelltumors. Mediane Überlebenszeit: 3,6 bis 6,8 Monate	46 %	21 %

Tab. 1: Prognostische Aussagen für kutane Mastzelltumoren des Hundes, basierend auf den kombinierten Gradingssystemen von Patnaik et al. 1984 und Kiupel et al. 2011 – modifiziert nach Stefanello et al. 2015

2015). Entsprechend der Empfehlungen der Consensus-Gruppe (Berlato et al. 2021) wird aktuell meist eine Kombination aus beiden Gradingssystemen angegeben, die mit prognostischen Aussagen (s. Tab. 1) korrelieren (Stefanello et al. 2015).

Weiterführend sind bei kaninen Mastzelltumoren auch *immunhistologische Untersuchungen* möglich. Das Verteilungsmuster (membranös, perinukleär oder diffus) des Rezeptors Tyrosinkinase KIT/cKIT (Da Gil Costa et al. 2011, Freytag et al. 2021) und die Anzahl der Ki-67 Antigen exprimierenden Tumorzellen geben Auskunft über den Differenzierungsgrad und die Proliferationsaktivität des Mastzelltumors (Webster et al. 2007, Blackwood et al. 2012, Vascellari et al. 2013).

Etwas anderes, als die immunhistologische Darstellung des Rezeptors, ist die *Mutation des c-kit Gens*, die zu einer Hyperaktivität des Tyrosinkinase Rezeptors KIT und zu einer ligandenunabhängigen Mastzellenproliferation führt. Basierend auf dieser Pathogenese kommen *Tyrosinkinaseinhibitoren* wie Tocarainibphosphat und Masitinib bei nicht-resezierbaren Mastzelltumoren des Hundes zum Einsatz (Blackwood et al. 2012). Das Ansprechen des Tyrosinkinase-Inhibitors Masitinib ist bei Vorliegen einer c-kit Mutation im Exon 11 signifikant besser als bei dem

Wildtyp. Dies bedeutet allerdings nicht, dass bei Fehlen einer Mutation keine therapeutische Wirkung der Tyrosinkinase-Inhibitoren gegeben ist (Hahn et al. 2008).

Der Nachweis einer c-kit Mutation im Exon 11 in kutanen Mastzelltumoren ist signifikant korreliert mit einer kürzeren Überlebenszeit (Webster et al. 2006, Takeuchi et al. 2013). Dies gilt insbesondere bei höheren histologischen Graden (Mochizuki et al. 2017, Thamm et al. 2019, Vozdova et al. 2020). Der Nachweis der c-kit Genmutation dient also der verbesserten Einschätzung der Prognose und individualisierten Therapieplanung (Thamm et al. 2019, Bellamy und Berlato 2022, Nardi et al. 2022)

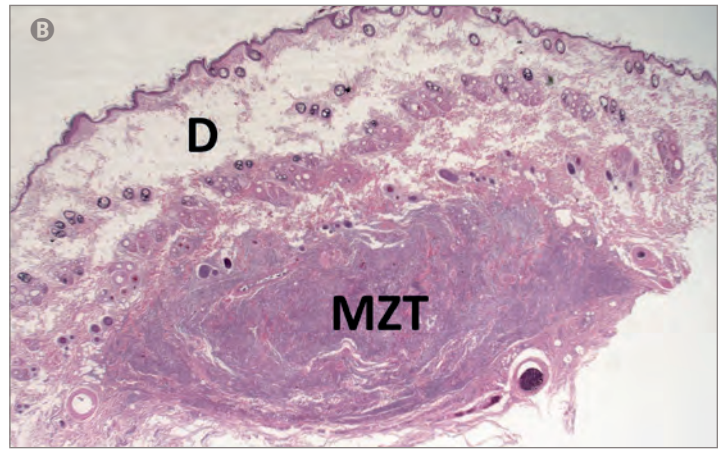
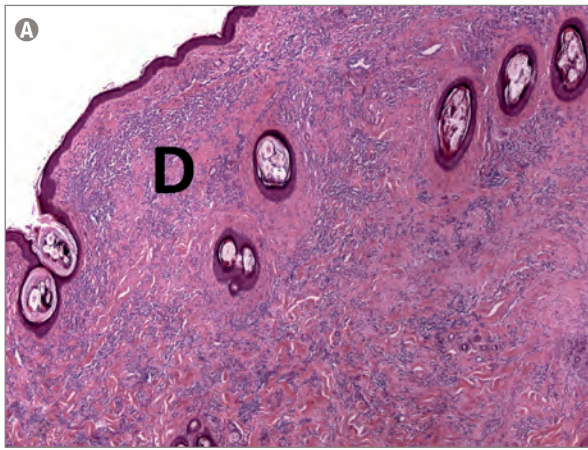
Zusammenfassend sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die histologische Graduierung, die immunhistologischen Befunde und der c-Kit Mutationsstatus eines kutanen Mastzelltumors des Hundes nur einzelne prognostische Faktoren unter vielen sind, die Einfluss auf den weiteren Verlauf haben können (Berlato et al. 2021). Zahlreiche andere klinische Parameter sowie die anatomische Lokalisation des Mastzelltumors müssen in die abschließende Bewertung jedes individuellen Falles einbezogen werden (Blackwood et al. 2012, Willmann et al. 2021).

Subkutane Mastzelltumoren des Hundes

Subkutane Mastzelltumoren beim Hund (Abb. 3A+B) können nur histologisch von kutanen Formen unterschieden werden – makroskopisch oder zytologisch ist dies nicht möglich (Berlato et al. 2021, Nardi et al. 2022). Liegt ein Mastzelltumor subkutan, dann sollten die Gradingssysteme nach Patnaik et al. 1986 und Kiupel et al. 2011 nicht angewendet werden, denn grundsätzlich sind die subkutanen Mastzelltumoren weniger maligne als kutane Mastzelltumore (Bellamy und Berlato 2022). Sie lassen sich i. d. R. gut lokal kontrollieren und erfordern meistens keine weitere Therapie, wenn sie vollständig entfernt wurden (Betz 2021).

Aber auch wenn sich subkutane Mastzelltumoren in der Mehrzahl der Fälle gutartig verhalten, existieren selten auch maligne Varianten, in deren Folge es zum Auftreten von Rezidiven, Metastasen sowie weiteren Mastzelltumoren in anderen Lokalisationen kommt (Gill et al. 2020). Kritisch sind daher subkutane Mastzelltumore mit mehr als 4 Mitosen/10 HPF, infiltrativem Wachstum oder mehrkernigen Mastzellen (Thompson et al. 2011a, 2011b).

Bei Bedarf kann eine weiterführende immunhistologische Untersuchung (cKIT,



3 Kanine Mastzelltumoren der Haut:

(A) Kutaner Mastzelltumor in der Dermis (D) eines 9 Jahre alten weiblich kastrierten Labrador Retrievers (Hämatoxylin-Eosin Färbung).

(B) Subkutaner Mastzelltumor eines 8 Jahre alten weiblich kastrierten Englischen Setters: Der Mastzelltumor (MZT) liegt in der Subkutis, die Dermis (D) ist ödematisiert aber tumorfrei (Hämatoxylin-Eosin Färbung).

Ki-67 Antigen) durchgeführt werden, die Anhaltspunkte über die Wahrscheinlichkeiten eines lokalen Rezidivs und Metastasen gibt (Thompson et al. 2011b, Gill et al. 2020). Subkutane Mastzelltumoren mit einer Mutation im Exon 11 sind mit größerer Wahrscheinlichkeit histologisch *high-grade* und weisen eine höhere Mitosezahl auf (Chen et al. 2022).

Mastzelltumoren der Katze

Die Mastzelltumoren der Katze unterscheiden sich klinisch und morphologisch deutlich von denen des Hundes (Oliveira et al. 2020, Tamlin et al. 2020). Bevorzugte Lokalisationen sind Kopf (Abb. 4a), Hals und Körperstamm (Blackwood et al. 2012). Die Tumoren werden histologisch als gut differenzierter, schlecht differenzierter (ehemals pleomorpher, Abb. 4B)) und atypischer (ehemals histiozytärer) Mastzelltumor bezeichnet (Henry und Herrera 2013).

Ein Graduierungssystem, wie beim Hund üblich, hat sich bei der Katze nicht bewährt (Blackwood et al. 2012). Für die feline Mastzelltumoren sind die Tumorgöße (> 1,5 cm), Kernatypien und Mitosezahl (≥ 5 Mitosen / 10 HPF) als relevante prognostische Faktoren zur Einstufung als *high-grade* identifiziert worden (Sabattini und Bettini 2019). Bei solitären gut differenzierten Tumoren ist die Prognose in der Regel günstig, Rezidive und Metastasen

treten nur sehr selten auf. Allerdings kann dies für schlecht differenzierte (pleomorphe) Tumore anders sein. Hier werden mediane Überlebenszeiten von 349 Tagen angegeben (Sabattini und Bettini 2019), da die pleomorphen Mastzelltumoren eher zu einer Metastasierung neigen als die anderen beiden histologischen Typen. Aber viele weitere prognostische Faktoren können bei den feline Mastzelltumoren eine Rolle spielen (Blackwood 2015, Melville et al. 2015).

Mastzelltumore können bei Katzen auch den Darm betreffen (Sabattini et al. 2016, Schwitlick und Aupperle-Lellbach 2021) oder als viszeraler Mastzelltumor (syn. disseminiert, multizentrisch) neben den regionären Lymphknoten auch Milz, Leber und andere Organe infiltrieren (Blackwood et al. 2012, Henry und Herrera 2013). Systemische Mastozytosen haben eine schlechtere Prognose (Blackwood 2015). Allerdings können bei einem isolierten Mastzelltumor der Milz mittels Splenektomie verlängerte Überlebenszeiten erreicht werden (Sabattini et al. 2017, Evans et al. 2018).

Die Immunhistologie kann zur Identifikation schlecht differenzierter feline Mastzelltumoren beitragen (Sabattini et al. 2013, 2017), aber nicht alle feline Mastzelltumoren exprimieren KIT (Mallett et al. 2013). Mutationen des c-Kit Gens (Exons 8, 9, 11) spielen bei den Mastzelltumoren der Katze keine prognosti-

sche oder therapeutische Rolle (Henry und Herrera 2013, Sabattini et al. 2013, Sabattini et al. 2016).

Weichteilsarkome des Hundes

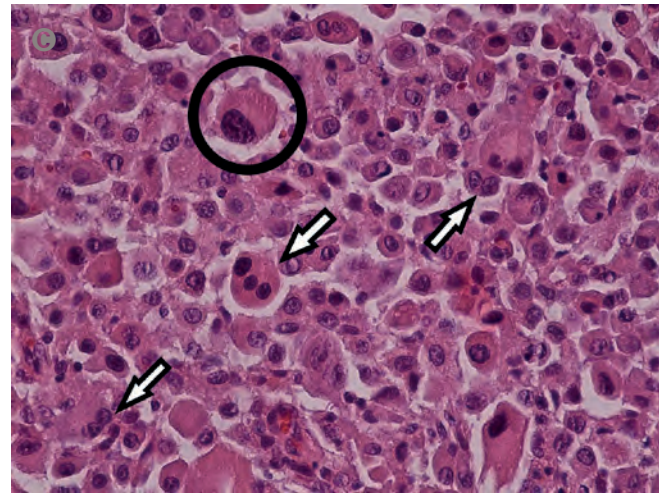
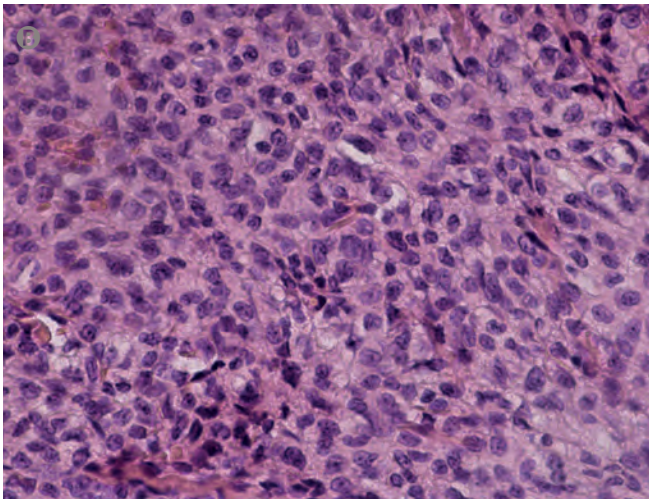
Bei Weichteilsarkomen des Hundes (Abb. 5A+B) handelt es sich um eine Gruppe von potentiell malignen Neoplasien (Bray 2016, 2017), die zwar eine unterschiedliche Histogenese haben, sich jedoch klinisch ähnlich verhalten (z.B. Fibrosarkome, Myxosarkome, periphere Nervenscheidentumore und Hämangio-perizyotome). Auf Grund ihrer anderen Histogenese und ihres abweichenden biologischen Verhaltens gehören nicht dazu: histiozytäre Sarkome, Synovialzellsarkome, Liposarkome, Leiomyosarkome, Rhabdomyosarkome, maxilläre Fibrosarkome, Hämangiosarkome sowie Neurofibrosarkome des *Plexus brachialis* (Dennis et al. 2011). Bezüglich der Nomenklatur und Interpretation von peripheren Nervenscheidentumoren und solchen, die von der Gefäßwand ausgehen, gibt es in der Literatur weiterhin unterschiedliche Auffassungen (Avallone et al. 2020).

Das histomorphologische Tumorgading der kaninen Weichteilsarkome (McSporran 2009, Dennis et al. 2011) erfolgt modifiziert nach einem humanmedizinischen Grading-system (Trojani et al. 1984). Es umfasst die



4 Feline Mastzelltumoren:

- Ⓐ Mastzelltumor (Kreis) am Kopf einer 12 Jahre alten weiblich kastrierten Europäisch Kurzhaar Katze © Dr. Schöffner, Kleintierzentrum Kinzigtal
- Ⓑ Atypischer (histiozytär differenzierter) Mastzelltumor einer 10 Jahre alten weiblich Europäisch Kurzhaar Katze (Hämatoxylin-Eosin Färbung)
- Ⓒ Schlecht differenzierter (ehemals pleomorpher) Mastzelltumor mit variierender Zellform und -größe, mehrkernigen Zellen (Pfeil) und Kernatypien (Kreis), einer 3 Jahre alten männlichen Europäisch Kurzhaar Katze (Hämatoxylin-Eosin Färbung)



zelluläre Differenzierung, die Anzahl der Mitosen und die Ausdehnung von Nekrosen und resultiert in drei Tumorgraden. Neoplasien, die als Grad 1 diagnostiziert werden (Abb. 5C), haben in der Regel eine günstigere Prognose mit niedrigerem Metastasierungspotential im Vergleich zu Tumoren, die als Grad 3 eingestuft werden. Auch steigt mit dem Tumorgrad das Rezidivrisiko. Eine Assoziation mit der Überlebenszeit ist nicht beschrieben.

Kritische Punkte beim Grading von Weichteilsarkomen sind, dass es nur wenige Studien gibt, die außerdem hinsichtlich der Fallzahlen sehr stark variieren und nur wenige Fälle von Sarkomen mit Grad 3 beinhalten. In einer Auswertung von über 3600 Weichteilsarkomen aus unserer Routinediagnostik waren zwei Drittel aller Weichteilsarkome Grad 1 und

nur 6% wurden als Grad 3 befundet (Aupperle-Lellbach et al. 2022).

Über das Grading hinaus kann bei kaninen Weichteilsarkomen die Vollständigkeit der chirurgischen Entfernung ein wichtiger prognostischer Faktor sein (Dennis et al. 2011, Bray 2017). Da wegen der Mikrosatellitenbildung bei der Resektion von Sarkomen weite Ränder anzuraten sind, ist eine präoperative zytologische oder histologische Diagnose von Vorteil (Bray 2016). Allerdings ist ein Grading an solchen Proben nicht immer zuverlässig, da innerhalb des Sarkoms oft eine erhebliche Variabilität der zellulären Differenzierung und der mitotischen Aktivität zu beobachten ist, und die Ausdehnung von Nekrosen nicht beurteilt werden kann (Perry et al. 2014, Millanta et al. 2020).

Bei schlecht differenzierten Sarkomen

kann eine immunhistologische Differenzierung durchgeführt werden, um die Histogenese genauer zu charakterisieren (Folpe und Cooper 2007). Dies ist insbesondere wichtig, um schlecht differenzierte Weichteilsarkome beispielsweise von Hämangiosarkomen abzugrenzen.

Kanine und feline Mammarkarzinome

In der Auswertung von über 15.000 Mammatumoren des Hundes (Abb. 6A) aus unserem Routinematerial waren etwas über die Hälfte der Fälle benigne (Aupperle-Lellbach et al. 2022). Die häufigsten malignen Mammatumoren waren einfache Karzinome (Abb. 6B), gefolgt von komplexen Karzinomen und malignen Mischtumoren (Aupperle-Lellbach et al.

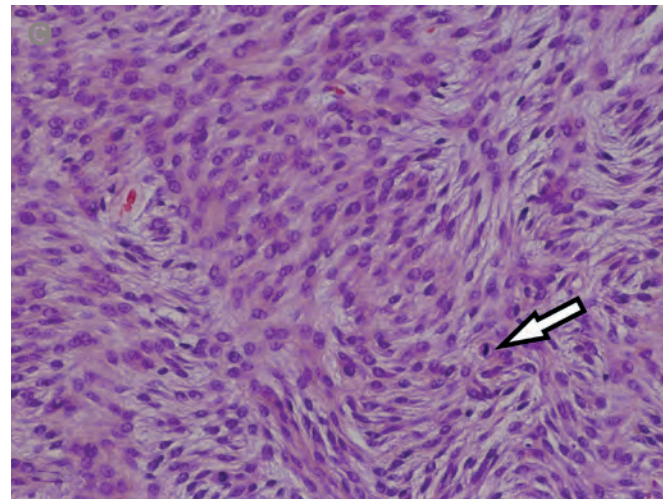
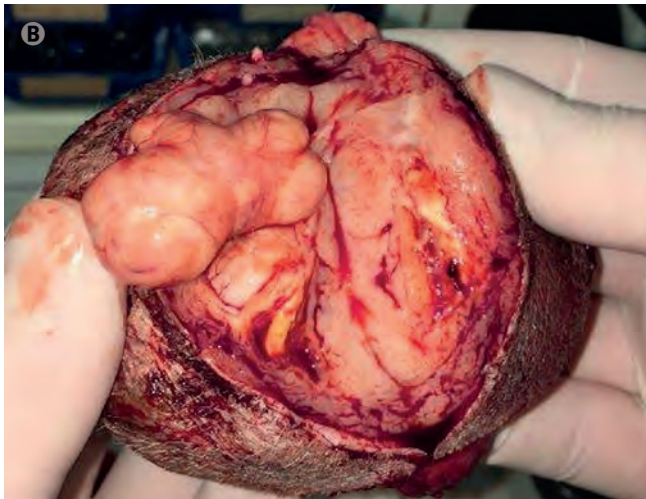


5 Kanine Weichteilsarkome:

(A) Weichteilsarkom am Metakarpus eines 8 Jahre alten weiblichen Mischlingshundes, ©Kleintierpraxis Velten

(B) Multinoduläre, weich-elastische hellbraune Schnittfläche des Tumors von A

(C) Wirbelig angeordnete Spindelzellen mit geringer Anisokaryose und vereinzelt Mitosen (Pfeil) in einem Weichteilsarkom Grad 1 (Hämatoxylin-Eosin Färbung)



2022). Überlebenszeitanalysen zu den unterschiedlichen Mammatumortypen zeigen, dass einfache Karzinome maligner sind als komplexe Karzinome und Misch-tumore (Peña et al. 2013, Rasotto et al. 2017, Canadas et al. 2019).

Das histologische Grading kaniner Mam-makarzinome (Karayannopoulou et al. 2005) basiert auf einem humanmedizinischen System (Elston und Ellis 1991), das vor allem auf dem tubulär wachsenden Anteil des Karzinoms, der Kernpleomorphie und der Mitosezahl beruht.

Grundsätzlich wird der bösartigste Tumor der aktuellen Einsendung graduiert.

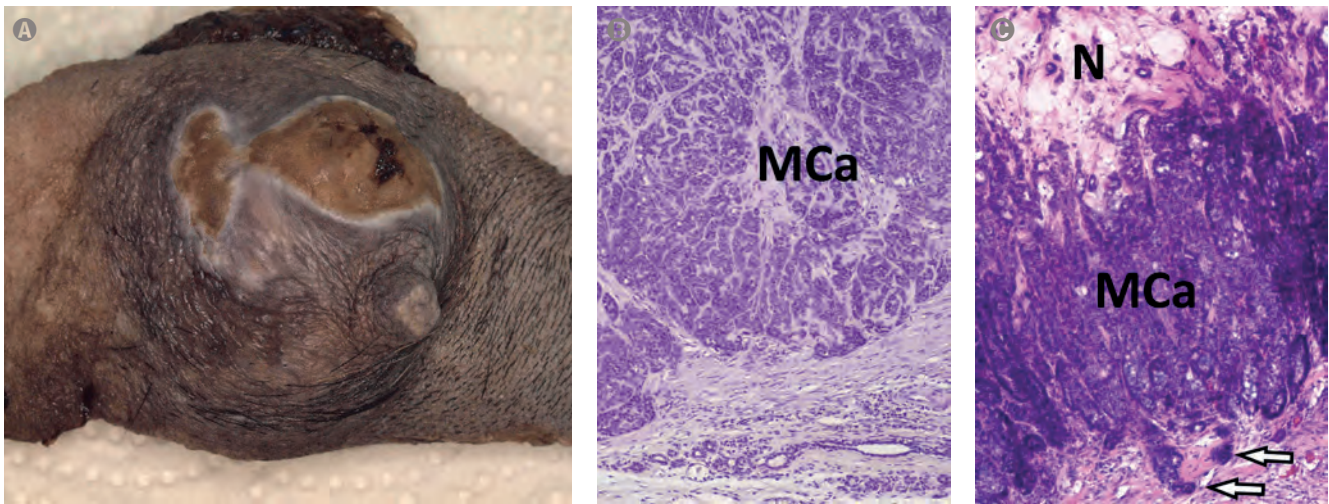
Für kanine Mammatumoren ist insbesondere die nukleäre Pleomorphie ein relevanter prognostischer Faktor (Santos et al. 2014). Die Überlebenszeit für kanine Mammatumore ist unabhängig vom

Tumortyp (einfach, komplex, gemischt) bei Grad I und Grad II deutlich besser als bei Grad III. Die Metastasierungsrate steigt von 19 % (Grad I) über 30 % (Grad II) auf 87 % (Grad III) (Rasotto et al. 2017).

Problematisch an diesem Gradingssystem für kanine Mammatumoren ist, dass bei einem Mammakarzinom Grad 1 durchaus Gefäßeinbrüche zu sehen sein können, die in diesem System nicht berücksichtigt werden. Da Gefäßeinbrüche aber ein hochsignifikanter prognostischer Faktor für die Überlebenszeit sind (Rasotto et al. 2012, 2017), führt ein Grading in solchen Fällen leicht zu Missverständnissen. Außerdem muss darauf hingewiesen werden, dass die Fallzahlen, auf denen die Studien zu prognostischen Aussagen beruhen, relativ klein sein sind (meist sind es

weniger als 20 Fälle je Mammatumorsubtyp (Peña et al. 2013, Rasotto et al. 2017, Canadas et al. 2019, Tanaka et al. 2020)). Der kumulative Effekt von mehreren Tumoren unterschiedlicher Grade auf das Tumorgeschehen ist bislang auch noch nicht ausreichend validiert und die Ergebnisse einer Studie zu diesem Thema liefert eher verwirrende Resultate (Pecile et al. 2021).

Außerdem haben mehrere Studien herausgearbeitet, dass es außer dem histologischen Grad noch zahlreiche weitere relevante Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit bei malignem Mammatumor gibt, wie den Kastrationsstatus, das Alter der Hündin, aber v. a. natürlich das klinische Stadium/Staging und auch die Tumorgöße (Peña et al. 2013). Insbesondere bei einer Tumorgöße von über 3 cm ver-



6 Gesäugetumoren:

- Ⓐ Ulzerierter Mammatumour eines 11 Jahre alten weiblichen Rauhaardackels (formalinfixiertes Gewebe)
- Ⓑ Relativ gut differenziertes tubulär wachsendes Adenokarzinom der Mamma (MCa) eines 11 Jahre alten weiblichen Cavalier King Charles Spaniel (Hämatoxylin-Eosin Färbung)
- Ⓒ Hochmalignes Adenokarzinom in der Mamma (MCa) einer 9 Jahre alten weiblich kastrierten Europäisch Kurzhaar Katze mit zentralen Nekrosen (N) und infiltrativem Wachstum (Pfeile) (Hämatoxylin-Eosin Färbung)

schlechtert sich die Prognose, weshalb die Tumore frühzeitig reseziert werden sollten (Peña et al. 2013).

Für die *Katze* sind zwei Gradingssysteme publiziert (Seixas et al. 2011, Mills et al. 2015). Ein Gradingssystem (Seixas et al. 2011) basiert auf dem der Humanmedizin (Elston und Ellis 1991). Mammakarzinome der Katze sind fast immer einfache Karzinome (Abb. 6C) und meist deutlich aggressiver als die der Hunde. Daher gibt es kaum Katzen, deren Mammakarzinome als Grad I klassifiziert werden (Castagnaro et al. 1998). Aber auch hier kann es hin und wieder vorkommen, dass Karzinome, die aus zellulärer Sicht als Grad I eingestuft werden, bereits Gefäßeinbrüche haben, die von hoher prognostischer Relevanz sind (Seixas et al. 2011). Insgesamt muss die Übertragung des humanmedizinischen Gradingssystems von Mammakarzinomen der Frau (Elston und Ellis 1991) auf die Tumore von Hund und Katze sehr kritisch gesehen werden (Avallone et al. 2021), da dieses System weder den Besonderheiten dieser Spezies gerecht wird, noch auf einer überzeugenden Anzahl an Probanden (Hund / Katze) beruht.

Das andere Gradingssystem für feline Mammatumore (Mills et al. 2015, Avallone et al. 2021) muss noch weiter präzisiert und validiert werden, so dass es

aktuell keine Empfehlung gibt, feline Mammakarzinome zu graduieren (Avallone et al. 2021). Auf Grund dieser vielen Limitationen sehen die meisten VeterinärpathologInnen in Deutschland von einem Grading der Mammatumore ab, um genug Raum für die gesamtheitliche klinische Bewertung des individuellen Falles zu lassen. Die histopathologischen Deskription und die zusammenfassende Bewertung im pathologischen Bericht geben den Klinikern Aufschluss über die histomorphologischen Malignitätskriterien, die dann aber unter Berücksichtigung der klinischen Faktoren (z.B. Tumorgroße, Anzahl der Tumoren, vorherige Mammatumore, Staging, Allgemeinzustand des Tieres etc.) die Basis für das weitere therapeutische Vorgehen im individuellen Fall bilden.

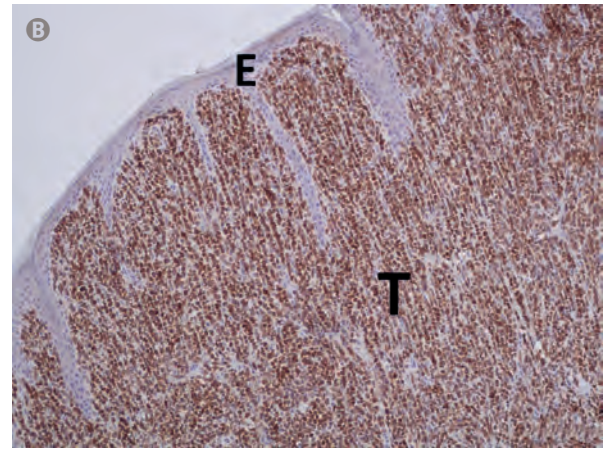
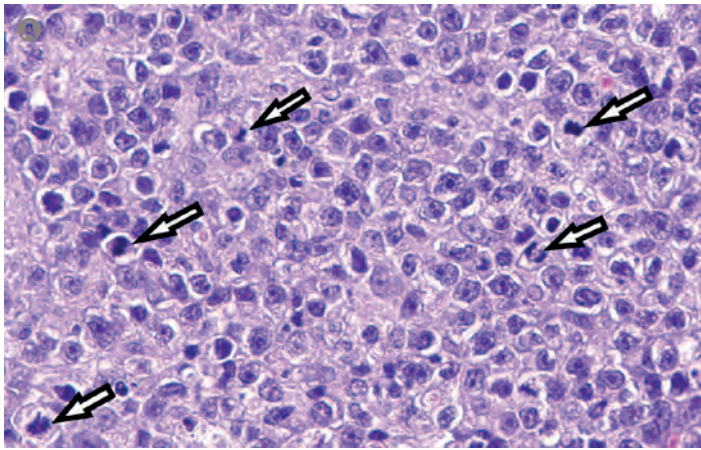
Maligne Lymphome

Wer sich mit der Diagnostik von Lymphomen beschäftigt, stößt auf eine verwirrende Terminologie, bei der häufig Begriffe einer zytologisch, klinisch, histopathologisch und/oder immunhistologisch basierten Nomenklatur vermischt werden, um vermeintlich typische Charakteristika zusammenzufassen (Avallone et al. 2021). Insbesondere der Begriff „histologischer

Grad“ spiegelt – im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Tumorgradings – bei den Lymphomen *nicht* den zu erwartenden klinischen Verlauf bei unbehandelter Krankheit wider, sondern gibt lediglich die Zahl der Mitosen / HPF an. Es wäre daher besser, die Begriffe indolentes, intermediäres oder aggressives Verhalten zu verwenden, wenn man die Lymphome nach ihrem voraussichtlichen klinischen Verlauf (ohne Behandlung) einteilen möchte (Avallone et al. 2021).

Die morphologische Klassifikation der Lymphome, bezieht sich übrigens ausschließlich auf die Lymphknoten (nodale Lymphome). Für Lymphome des Verdauungstrakts, des Respirationstrakts, der Haut oder der Nase gibt es bislang *keine* validierten Gradingssysteme mit prognostischer Aussage oder therapeutischer Relevanz (Avallone et al. 2021).

Eine histologische Klassifikation der nodalen Lymphome kann anhand von Zellmorphologie und Kerngröße (*small, intermediate, large nuclear size*, Abb.7) sowie Mitosezahl (*low-grade, medium-grade* oder *high-grade*) erfolgen (Valli et al. 2000, 2011). Zur Spezifizierung weiterer Lymphomsubtypen sind zusätzliche histologische Kriterien (z.B. noduläres oder diffuses Wachstum, Kernmorphologie, Anzahl und Verteilung der Nukleolen) sowie der



7 Lymphome:

- (A) Großzelliges Lymphom mit multiplen Mitosen (Pfeile) im Darmlymphknoten einer 13 Jahre alten weiblichen Europäisch Kurzhaar Katze (Hämatoxylin-Eosin Färbung)
- (B) Kutanes nicht-epitheliotropes kleinzelliges T-Zell-Lymphom eines 6 Jahre alten männlich kastrierten Labrador Retrievers: Die braun markierten T-Lymphozyten (T) wachsen bis unter die Epidermis (E) infiltrieren diese jedoch nicht. (CD3, Immunhistologie)

Ursprung der neoplastischen Zellen (sog. Immunphänotyp, B- oder T-Zell-Lymphom) von Bedeutung (Valli et al. 1981, 2002, 2013).

Die alimentären Lymphome (Magen, Darm ggf. mit Beteiligung der Darmlymphknoten, Leber, Milz) werden laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nach der Größe der neoplastischen Zellen und dem Immunphänotyp wie folgt klassifiziert (Valli et al. 2002):

1. extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mucosa-associated lymphatic-tissue (MALT)-Lymphom
 2. intestinales T-Zell-Lymphom (kleinzellig)
 3. großzelliges T-Zell-Lymphom (LGL)
 4. multizentrisches Lymphom, das nicht nur den Gastrointestinaltrakt betrifft
- Von anderen Autoren (Meuten 2017b, Munday et al. 2017) wurde eine modifizierte Nomenklatur entsprechend der Humanmedizin vorgeschlagen:
1. diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL),
 2. Mucosa-associated-lymphatic-tissue MALT-Lymphom
 3. Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)
 - Typ 1: großzellig mit Nekrose und Entzündung
 - Typ 2: klein- bis intermediärzellig ohne Nekrose und Entzündung,
 4. large granular T-Zell-Lymphom (LGL)

Allerdings kann man *large granular* Lymphome fast nur zytologisch diagnostizieren, da deren Granulierung in der Histologie meist nicht erkennbar ist – trotzdem wird der Begriff in der histologischen Klassifikation aufgeführt (Finotello et al. 2018).

Eine eigene Studie zu Darmlymphomen der Katze (Kehl et al. 2022) hat gezeigt, dass alimentäre Lymphome deutlich heterogener sind, als manche Publikationen (Briscoe et al. 2011, Barrs und Beatty 2012, Moore et al. 2012, Freiche et al. 2021) suggerieren: Im Dünndarm fanden sich zahlreiche kleinzellige Lymphome mit 0 - 2 Mitosen / HPF - aber auch eine ganze Reihe von Fällen mit mehr als 2 Mitosen / HPF. Umgekehrt gibt es auch großzellige Lymphome mit wenig Mitosefiguren (Kehl et al. 2022). Im Dünndarm der Katzen fanden sich nicht nur die häufig zitierten kleinzelligen T-Zell Lymphome sondern auch großzellige B- und T-Zell Lymphome (Kehl et al. 2022).

Ein etwas anderes Bild zeigte sich bei Darmlymphomen des Hundes: Es fanden sich zu gleichen Teilen klein-, intermediär- oder großzellige Lymphome des Dünndarms. Im Dünndarm überwogen T-Zell-Lymphome mit 1 – 4 Mitosen/HPF. Im Dickdarm fanden sich fast nur B-Zell-Lymphome des MALT, die 1 – 6 Mitosen/HPF enthielten und meist intermediär- oder großzellig waren (Kehl et al. 2023)

Trotz aller verwirrender Heterogenität der Klassifikationen wäre eine detaillierte histopathologische Beschreibung der lymphatischen Tumorzellen bei Hund und Katze aber grundsätzlich empfehlenswert, da sie die Basis für zukünftige prognostische und therapeutische Auswertungen darstellen können (Wolfesberger et al. 2017).

Eine Phänotypsierung in T- und B-Zell Lymphom ist zur weiteren Charakterisierung sinnvoll (Gabor et al. 1999, Patterson-Kane et al. 2004, Waly et al. 2005, Pohlman et al. 2009, Frantz et al. 2013). Goldstandard hierfür ist die immunhistologische Untersuchung (z.B. CD3, CD20, CD79a; Abb. 8) am Paraffinschnitt (Sandusky et al. 1987, Day 1995, Guja de Arespacochaga et al. 2007). In bestimmten Fällen kann die Differenzierung mittels Lymphozytenklonalitätsbestimmung (PARR, *PCR for antigen receptor rearrangement*) aus Paraffinmaterial oder zytologischen Ausstrichen erfolgen (Avery 2009, Burkhard und Bienzle 2013, Keller et al. 2016). In Körperflüssigkeiten (z.B. Blut, Liquor, Ergüsse) kommt hingegen meist eine Flowzytometrie (FACS) zur Anwendung, die die Zellpopulationen detailliert subtypisieren kann (Burkhard und Bienzle 2013). Aus den Informationen der Klassifikation, des Immunphänotyps und des histologischen Subtyps können dann prognostische Aussichten und

Therapieoptionen abgeleitet werden (Valli et al. 2013, Seelig et al. 2016).

Aber, auch für Lymphome gilt, dass die abschließende Bewertung nur unter Berücksichtigung aller klinischen Informationen und der Ergebnisse weiterführender Laboruntersuchungen erfolgen sollte. Außerdem ist zu beachten, dass sich die Tumorzellen in Folge einer Chemotherapie (Selektion chemotherapieresistenter Klone) verändern können (Ponce et al. 2004, Argyle und Pecceu 2016), so dass auch eine detaillierte Untersuchung von Rezidiven vor einer Therapieanpassung sinnvoll sein könnte – auch, wenn hierzu bislang keine Studien vorliegen.

Fazit für die Praxis

Das klinische Tumorstaging und das histologische Tumorgading dienen der standardisierten Dokumentation von Befunden sowie von Behandlungserfolgen. Das Grading soll neben der Hilfestellung bei Prognose und Therapieplanung des Einzelpatienten auch die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen oder Fallsammlungen verschiedener Institutionen verbessern (Meuten et al. 2021, Schulman et al. 2022).

Bislang relativ gut etabliert sind die Gradingssysteme für Mastzelltumoren und Weichteilsarkome des Hundes. Ein Grading von Mammatumoren und Lymphomen bei Hund und Katze ist noch mit zahlreichen Fragezeichen zu versehen. In der Pathologie bzw. der Onkologie tätige Tierärztinnen und Tierärzte sollten sich daher stets der vielfältigen Limitationen der Gradingssysteme in der Veterinärmedizin bewusst sein.

Der histologische Grad eines Tumors ist stets nur ein Baustein in der gesamthaften Bewertung eines Patienten und darf niemals als einzelner prognostischer Parameter betrachtet werden. Eine kritische Einordnung des histologischen Befundes im klinischen Kontext unter Einbeziehung aller weiteren fallrelevanten Informationen und Untersuchungsergebnisse ist unbedingt erforderlich.

Es braucht künftig aufwändige interdisziplinäre Untersuchungen mit einheitlichen Studiendesigns - vor allem auch mit defi-

nierter Nomenklatur - ausführlichen Ergebnisberichten inklusive der Behandlungsmodalitäten, ausreichend großen Fallzahlen und die Berücksichtigung von Lokalisation, Tierart und Rasse, um aussagekräftige und klinisch relevante Graduierungen (weiter) zu entwickeln, die einen sinnvollen Beitrag zur stratifizierenden Bewertung der individuellen Patienten liefern. Dies ist eine Mammutaufgabe in der Veterinärmedizin, die aber für eine zunehmend personalisierte Therapie unbedingt notwendig ist.

Interessenkonflikt

Die Autoren sind zum Zeitpunkt der Drucklegung wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter bei Laboklin GmbH & Co. KG.



Literatur

- Argyle D.J. & Pecceu E. (2016) Canine and feline lymphoma: challenges and opportunities for creating a paradigm shift. *Veterinary and comparative oncology*, 14 Suppl 1, 1–7.
- Aupperle-Lellbach H., Grassinger J.M. & Floren A. et al. (2022) Tumour Incidence in Dogs in Germany: a Retrospective Analysis of 109,616 Histopathological Diagnoses (2014–2019). *Journal of comparative pathology*, 198, 33–55.
- Avallone G., Rosotto R. & Chambers J.K. et al. (2021a) Review of Histological Grading Systems in Veterinary Medicine. *Veterinary pathology*, 58, 809–28.
- Avallone G., Stefanello D., Ferrari R. & Roccabianca P. (2020) The controversial histologic classification of canine subcutaneous whorling tumours: The path to perivascular wall tumours. *Veterinary and comparative oncology*, 18, 3–8.
- Avery A. (2009) Molecular diagnostics of hematologic malignancies. *Topics in companion animal medicine*, 24, 144–50.
- Baginski H., Davis G. & Bastian R.P. (2014) The prognostic value of lymph node metastasis with grade 2 MCTs in dogs: 55 cases (2001–2010). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 50, 89–95.
- Barrs V.R. & Beatty J.A. (2012) Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *Journal of feline medicine and surgery*, 14, 182–90.
- Beer P., Pozzi A., Rohrer Bley C., Bacon N., Pfammatter N.S. & Venzin C. (2018) The role of sentinel lymph node mapping in small animal veterinary medicine: A comparison with current approaches in human medicine. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16, 178–87.
- Bellamy E. & Berlato D. (2022) Canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumours: a narrative review. *The Journal of small animal practice*, 63, 497–511.
- Belluco S., Marano G. & Baiker K. et al. (2022) Standardisation of canine meningioma grading: Inter-observer agreement and recommendations for reproducible histopathologic criteria. *Veterinary and Comparative Oncology*, 20, 509–20.
- Berlato D., Bulman-Fleming J. & Clifford C.A. et al. (2021) Value, Limitations, and Recommendations for Grading of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors: A Consensus of the Oncology-Pathology Working Group. *Veterinary pathology*, 58, 858–63.
- Betz D.S. (2021) Chirurgie subkutaner Mastzelltumoren beim Hund: Prognosefaktoren und Outcome. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, 49, 228.
- Blackwood L. (2015) Feline mast cell tumours. In *Practice*, 37, 391–400.
- Blackwood L., Murphy S. & Buracco P. et al. (2012) European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and comparative oncology*, 10, e1–e29.
- Bray J.P. (2016) Soft tissue sarcoma in the dog - part 1: a current review. *The Journal of small animal practice*, 57, 510–9.
- Bray J.P. (2017) Soft tissue sarcoma in the dog - Part 2: surgical margins, controversies and a comparative review. *The Journal of small animal practice*, 58, 63–72.
- Briscoe K.A., Krochenberger M. & Beatty J.A. et al. (2011) Histopathological and immunohistochemical evaluation of 53 cases of feline lymphoplasmacytic enteritis and low-grade alimentary lymphoma. *Journal of comparative pathology*, 145, 187–98.
- Burkhard M.J. & Bienzle D. (2013) Making sense of lymphoma diagnostics in small animal patients. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 43, 1331–47, vii.
- Canadas A., França M. & Pereira C. et al. (2019) Canine Mammary Tumors: Comparison of Classification and Grading Methods in a Survival Study. *Veterinary pathology*, 56, 208–19.
- Castagnaro M., Casalone C., Bozzetta E., Maria R. de, Biolatti B. & Caramelli M. (1998) Tumour grading and the one-year post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *Journal of comparative pathology*, 119, 263–75.
- Chen P., Marconato L., Sabattini S. & Kiupel M. (2022) Mutations in Exons 8 and 11 of c-kit Gene in Canine Subcutaneous Mast Cell Tumors and Their Association with Cell Proliferation. *Veterinary sciences*, 9, 493.
- Da Gil Costa R.M., Oliveira J.P. & Saraiva A.L. et al. (2011) Immunohistochemical characterization of 13 canine renal cell carcinomas. *Veterinary Pathology*, 48, 427–32.
- Day M.J. (1995) Immunophenotypic characterization of cutaneous lymphoid neoplasia in the dog and cat. *Journal of comparative pathology*, 112, 79–96.
- Dennis M.M., McSparran K.D., Bacon N.J., Schulman F.Y., Foster R.A. & Powers B.E. (2011) Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. *Veterinary pathology*, 48, 73–84.
- Dernell W.S. & Withrow S.J. (1998) Preoperative patient planning and margin evaluation. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13, 17–21.
- Dimopoulou M., Kirpensteijn J., Moens H. & Kik M. (2008) Histologic prognosticators in feline osteosarcoma: a comparison with phenotypically similar canine osteosarcoma. *Veterinary surgery*, 37, 466–71.
- Dobromylskij M.J., Richards V. & Smith K.C. (2021) Prognostic factors and proposed grading system for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in cats, based on a retrospective study. *Journal of feline medicine and surgery*, 23, 168–74.
- Edmondson E.F., Hess A.M. & Powers B.E. (2015) Prognostic significance of histologic features in canine renal cell carcinomas: 70 nephrectomies. *Veterinary Pathology*, 52, 260–8.
- Elston C.W. & Ellis I.O. (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19, 403–10.
- Evans B.J., O'Brien D., Allstadt S.D., Gregor T.P. & Sorenmo K.U. (2018) Treatment outcomes and prognostic factors of feline splenic mast cell tumors: A multi-institutional retrospective study of 64 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16, 20–7.
- Finotello R., Vasconi M.E. & Sabattini S. et al. (2018) Feline large granular lymphocyte lymphoma: An Italian Society of Veterinary Oncology (SIONCOV) retrospective study. *Veterinary and comparative oncology*, 16, 159–66.
- Folpe A.L. & Cooper K. (2007) Best practices in diagnostic immunohistochemistry: pleomorphic cutaneous spindle cell tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 131, 1517–24.
- Frantz A.M., Sarver A.L. & Ito D. et al. (2013) Molecular profiling reveals prognostically significant subtypes of canine lymphoma. *Veterinary pathology*, 50, 693–703.
- Freiche V., Paulin M.V. & Cordonnier N. et al. (2021) Histopathologic, phenotypic, and molecular criteria to discriminate low-grade intestinal T-cell lymphoma in cats from lymphoplasmacytic enteritis. *Journal of veterinary internal medicine*, 56, 2673–84.
- Freytag J.O., Queiroz M.R. & Govoni V.M. et al. (2021) Prognostic value of immunohistochemical markers in canine cutaneous mast cell tumours: A systematic review and meta-analysis. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19, 529–40.
- Gabor L.J., Canfield P.J. & Malik R. (1999) Immunophenotypic and histological characterisation of 109 cases of feline lymphosarcoma. *Australian veterinary journal*, 77, 436–41.
- Gill V., Leibman N., Monette S., Craft D.M. & Bergman P.J. (2020) Prognostic Indicators and Clinical Outcome in Dogs with Subcutaneous Mast Cell Tumors Treated with Surgery Alone: 43 Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 56, 215–25.
- Guija de Arespachaga A., Schwendenwein I. & Weissenböck H. (2007) Retrospective study of 82 cases of canine lymphoma in Austria based on the Working Formulation and immunophenotyping. *Journal of comparative pathology*, 136, 186–92.
- Hahn K.A. & McEntee M.F. (1998) Prognosis factors for survival in cats after removal of a primary lung tumor: 21 cases

- (1979-1994). *Veterinary surgery* : VS, 27, 307-11.
- Hahn K.A., Ogilvie G. & Ogilvie G. et al. (2008) Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *Journal of veterinary internal medicine*, 22, 1301-9.
- Henry C. & Herrera C. (2013) Mast cell tumors in cats: clinical update and possible new treatment avenues. *Journal of feline medicine and surgery*, 15, 41-7.
- Karayannopoulou M., Kaldrymidou E., Constantinidis T.C. & Dessiris A. (2005) Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. *Journal of comparative pathology*, 133, 246-52.
- Kehl A., Törner K. & Jordan A. et al. (2022) Pathological Findings in Gastrointestinal Neoplasms and Polyps in 860 Cats and a Pilot Study on miRNA Analyses. *Veterinary sciences*, 9.
- Kehl A., Valkai M. & van de Weyer A.-L. et al. (2023) miRNA Profiles of Canine Intestinal Carcinomas, Lymphomas and Enteritis Analysed by Digital Droplet PCR from FFPE Material. *Veterinary sciences*, 10.
- Keller S.M., Vernau W. & Moore P.F. (2016) Clonality Testing in Veterinary Medicine: A Review With Diagnostic Guidelines. *Veterinary pathology*, 53, 711-25.
- Kirpensteijn J., Kik M., Rutteman G.R. & Teske E. (2002) Prognostic significance of a new histologic grading system for canine osteosarcoma. *Veterinary pathology*, 39, 240-6.
- Kiupel M., Webster J.D. & Bailey K.L. et al. (2011) Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary pathology*, 48, 147-55.
- Koehler J.W., Miller A.D. & Miller C.R. et al. (2018) A Revised Diagnostic Classification of Canine Glioma: Towards Validation of the Canine Glioma Patient as a Naturally Occurring Pre-clinical Model for Human Glioma. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 77, 1039-54.
- Lapsley J., Hayes G.M. & Janvier V. et al. (2021) Influence of locoregional lymph node aspiration cytology vs sentinel lymph node mapping and biopsy on disease stage assignment in dogs with integumentary mast cell tumors. *Veterinary Surgery*, 50, 133-41.
- Louis D.N., Perry A. & Reifenberger G. et al. (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*, 131, 803-20.
- Loukopoulos P. & Robinson W.F. (2007) Clinicopathological relevance of tumour grading in canine osteosarcoma. *Journal of comparative pathology*, 136, 65-73.
- Mallett C.L., Northrup N.C. & Saba C.F. et al. (2013) Immunohistochemical characterization of feline mast cell tumors. *Veterinary pathology*, 50, 106-9.
- Marconato L., Polton G.A. & Sabattini S. et al. (2017) Conformity and controversies in the diagnosis, staging and follow-up evaluation of canine nodal lymphoma: a systematic review of the last 15 years of published literature. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15, 1029-40.
- McSparran K.D. (2009) Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas. *Veterinary pathology*, 46, 928-33.
- Melville K., Smith K.C. & Dobromylyskij M.J. (2015) Feline cutaneous mast cell tumours: a UK-based study comparing signalment and histological features with long-term outcomes. *Journal of feline medicine and surgery*, 17, 486-93.
- Meuten D.J., editor (2017a) *Tumors in domestic animals*. John Wiley & Sons Inc, Ames, Iowa.
- Meuten D.J., editor (2017b) *Tumors in domestic animals*. Wiley/Blackwell, Ames Iowa.
- Meuten D.J., Moore F.M. & Donovan T.A. et al. (2021) International Guidelines for Veterinary Tumor Pathology: A Call to Action. *Veterinary pathology*, 58, 766-94.
- Millanta F., Asproni P., Aquino G. & Poli A. (2020) Cytologic grading of canine and feline spindle-cell sarcomas of soft tissues and its correlation with histologic grading. *Topics in companion animal medicine*, 41, 100458.
- Mills S.W., Musil K.M. & Davies J.L. et al. (2015) Prognostic value of histologic grading for feline mammary carcinoma: a retrospective survival analysis. *Veterinary Pathology*, 52, 238-49.
- Mochizuki H., Thomas R., Moroff S. & Breen M. (2017) Genomic profiling of canine mast cell tumors identifies DNA copy number aberrations associated with KIT mutations and high histological grade. *Chromosome research : an international journal on the molecular, supramolecular and evolutionary aspects of chromosome biology*, 25, 129-43.
- Moore A.S., Rassnick K.M. & Frimberger A.E. (2017) Evaluation of clinical and histologic factors associated with survival time in dogs with stage II splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy and adjuvant chemotherapy: 30 cases (2011-2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 251, 559-65.
- Moore P.F., Rodriguez-Bertos A. & Kass P.H. (2012) Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype, and molecular clonality. *Veterinary pathology*, 49, 658-68.
- Munday J.S., Löhr C.V. & Kiupel M. (2017) Tumors of the Alimentary Tract. In: *Tumors in domestic animals* (ed. by D.J. Meuten), pp. 499-601. John Wiley & Sons Inc, John Wiley & Sons Inc.
- Nardi A.B. de, Dos Santos Horta R. & Fonseca-Alves C.E. et al. (2022) Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors. *Cells*, 11.
- Northrup N.C., Harmon B.G. & Gieger T.L. et al. (2005) Variation among pathologists in histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 17, 245-8.
- Ogilvie G.K., Powers B.E., Mallinckrodt C.H. & Withrow S.J. (1996) Surgery and doxorubicin in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 10, 379-84.
- Oliveira M.T., Campos M. & Lamego L. et al. (2020) Canine and Feline Cutaneous Mast Cell Tumor: A Comprehensive Review of Treatments and Outcomes. *Topics in companion animal medicine*, 41, 100472.
- Palmieri C. & Grieco V. (2015) Proposal of Gleason-like grading system of canine prostate carcinoma in veterinary pathology practice. *Research in veterinary science*, 103, 11-5.
- Palmieri C., Lean F.Z., Akter S.H., Romussi S. & Grieco V. (2014) A retrospective analysis of 111 canine prostatic samples: histopathological findings and classification. *Research in veterinary science*, 97, 568-73.
- Patnaik A.K., Ehler W.J. & MacEwen E.G. (1984) Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinary pathology*, 21, 469-74.
- Patrick D.J., Fitzgerald S.D., Sesterhenn I.A., Davis C.J. & Kiupel M. (2006) Classification of canine urinary bladder urothelial tumours based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification. *Journal of comparative pathology*, 135, 190-9.
- Patterson-Kane J.C., Kugler B.P. & Francis K. (2004) The possible prognostic significance of immunophenotype in feline alimentary lymphoma: a pilot study. *Journal of comparative pathology*, 130, 220-2.
- Pecile A., Gropetti D. & Ferrari R. et al. (2021) Solitary and multiple simultaneous malignant epithelial mammary tumours in dogs: An explorative retrospective study. *Research in veterinary science*, 135, 153-61.
- Peña L., Andrés P.J. de, Clemente M., Cuesta P. & Pérez-Alenza M.D. (2013) Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. *Veterinary pathology*, 50, 94-105.
- Perry J.A., Culp W.T.N., Dailey D.D., Eichhoff J.C., Kamstock D.A. & Thamm D.H. (2014) Diagnostic accuracy of pre-treatment biopsy for grading soft tissue sarcomas in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, 12, 106-13.
- Pohlman L.M., Higginbotham M.L., Welles E.G. & Johnson C.M. (2009) Immunophenotypic and histologic classification of 50 cases of feline gastrointestinal lymphoma. *Veterinary pathology*, 46, 259-68.
- Ponce F., Magnol J.-P. & Ledieu D. et al. (2004) Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 167, 158-66.
- Rasotto R., Berlato D., Goldschmidt M.H. & Zappulli V. (2017) Prognostic Significance of Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes: An Observational Cohort Study of 229 Cases. *Veterinary pathology*, 54, 571-8.
- Rasotto R., Zappulli V., Castagnaro M. & Goldschmidt M.H. (2012) A retrospective study of those histopathologic parameters predictive of invasion of the lymphatic system by canine mammary carcinomas. *Veterinary Pathology*, 49, 330-40.
- Romanelli G., Marconato L., Olivero D., Massari F. & Zini E. (2008) Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232, 1193-9.
- Sabattini S., Barzon G. & Giantin M. et al. (2017) Kit receptor tyrosine kinase dysregulations in feline splenic mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15, 1051-61.
- Sabattini S. & Bettini G. (2019) Grading Cutaneous Mast Cell Tumors in Cats. *Veterinary pathology*, 56, 43-9.
- Sabattini S., Giantin M. & Barbanera A. et al. (2016) Feline intestinal mast cell tumours: clinicopathological characterization and KIT mutation analysis. *Journal of feline medicine and surgery*, 18, 280-9.
- Sabattini S., Guadagni Frizzon M., Gentilini F., Turba M.E., Capitani O. & Bettini G. (2013) Prognostic significance of Kit receptor tyrosine kinase dysregulations in feline cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 50, 797-805.
- Sabattini S., Scarpa F., Berlato D. & Bettini G. (2015) Histologic grading of canine mast cell tumor: is 2 better than 3? *Veterinary pathology*, 52, 70-3.

- Sanders K., van Staalduinen G.J. & Uijens M.C.M. et al. (2019) Molecular markers of prognosis in canine cortisol-secreting adrenocortical tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 17, 545-52.
- Sandusky G.E., Carlton W.W. & Wightman K.A. (1987) Diagnostic immunohistochemistry of canine round cell tumors. *Veterinary pathology*, 24, 495-9.
- Santos M., Correia-Gomes C. & Santos A. et al. (2014) Nuclear pleomorphism: role in grading and prognosis of canine mammary carcinomas. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 200, 426-33.
- Schulman F.Y., Roccabianca P. & Avallone G. et al. (2022) Reporting guidelines for manuscripts on tumor prognosis. *Veterinary pathology*, 59, 397-8.
- Schwittlick U. & Aupperle-Lellbach H. (2021) Facettenreich – Gastrointestinale Mastzelltumore bei der Katze. *kleintier konkret*, 24, 41-4.
- Seelig D.M., Avery A.C., Ehrhart E.J. & Linden M.A. (2016) The Comparative Diagnostic Features of Canine and Human Lymphoma. *Veterinary sciences*, 3.

Fortsetzung auf Seite 67

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. vet.
Heike Aupperle-Lellbach

Laboklin GmbH & Co KG
Steubenstr. 4, 97688 Bad Kissingen
Tel. 0971-7202-0
Institut für Allgemeine Pathologie und
Pathologische Anatomie, TU München,
Trögerstr. 18, 81675 München
aupperle@laboklin.de

Studium an der Tierärztlichen
Hochschule Hannover
Promotion und Habilitation am
Institut für Veterinär-Pathologie an
der Veterinärmedizinischen Fakultät
Leipzig

Fachtierärztin für Pathologie und
Fachtierärztin für Bienen

seit 2010 Privat-Dozentin an der
Vet.Med. Fakultät Leipzig

seit 2010 Diagnostik und Forschung
bei Laboklin, Bad Kissingen

seit 2023 Gastwissenschaftlerin am
Institut für Allgemeine Pathologie
und Pathologische Anatomie,
Abt. Vergleichende experimentelle
Pathologie, Technische Universität
München

Schwerpunkte: Tumorphysiologie,
kardiovaskuläre Erkrankungen,
Organpathologie

Fortsetzung vom S. 66

- Seixas F, Palmeira C, Pires M.A., Bento M.J. & Lopes C. (2011) Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: a clinicopathological and survival analysis. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 187, 65–71.
- Stefanello D., Buracco P. & Sabattini S. et al. (2015) Comparison of 2- and 3-category histologic grading systems for predicting the presence of metastasis at the time of initial evaluation in dogs with cutaneous mast cell tumors: 386 cases (2009–2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246, 765–9.
- Straw R.C., LeCouteur R.A., Powers B.E. & Withrow S.J. (1989) Multicentric osteochondrosarcoma of the canine skull: 16 cases (1980–1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195, 1764–9.
- Straw R.C., Powers B.E. & Klausner J. et al. (1996) Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980–1992). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 32, 257–62.
- Takeuchi Y., Fujino Y. & Watanabe M. et al. (2013) Validation of the prognostic value of histopathological grading or c-kit mutation in canine cutaneous mast cell tumours: a retrospective cohort study. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 196, 492–8.
- Tamlin V.S., Bottema C.D.K. & Peaston A.E. (2020) Comparative aspects of mast cell neoplasia in animals and the role of KIT in prognosis and treatment. *Veterinary medicine and science*, 6, 3–18.
- Tanaka Y., Koyama K., Horiuchi N., Watanabe K. & Kobayashi Y. (2020) Relationship between Histological Grade and Histopathological Appearance in Canine Mammary Carcinomas. *Journal of comparative pathology*, 179, 59–64.
- Thamm D.H., Avery A.C. & Berlato D. et al. (2019) Prognostic and predictive significance of KIT protein expression and c-kit gene mutation in canine cutaneous mast cell tumours: A consensus of the Oncology-Pathology Working Group. *Veterinary and Comparative Oncology*, 17, 451–5.
- Thompson J.J., Pearl D.L., Yager J.A., Best S.J., Coomber B.L. & Foster R.A. (2011a) Canine subcutaneous mast cell tumor: characterization and prognostic indices. *Veterinary pathology*, 48, 156–68.
- Thompson J.J., Yager J.A. & Best S.J. et al. (2011b) Canine subcutaneous mast cell tumors: cellular proliferation and KIT expression as prognostic indices. *Veterinary pathology*, 48, 169–81.
- Trojani M., Contesso G. & Coindre J.M. et al. (1984) Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *International journal of cancer*, 33, 37–42.
- Tuohy J.L., Milgram J., Worley D.R. & Dernel W.S. (2009) A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7, 81–91.
- Valli V.E., Jacobs R.M. & Norris A. et al. (2000) The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.*, 12, 295–306.
- Valli V.E., Jacobs R., Parodi A. L., Vernau W. & Moore P. F. (2002) Histological Classification of Hematopoietic Tumors of Domestic Animals. *Armed Forces Institute of Pathology*.
- Valli V.E., Kass P.H., San Myint M. & Scott F. (2013) Canine lymphomas: association of classification type, disease stage, tumor subtype, mitotic rate, and treatment with survival. *Veterinary pathology*, 50, 738–48.
- Valli V.E., McSherry B.J., Dunham B.M., Jacobs R.M. & Lumsden J.H. (1981) Histocytology of lymphoid tumors in the dog, cat and cow. *Veterinary pathology*, 18, 494–512.
- Valli V.E., San Myint M. & Barthel A. et al. (2011) Classification of canine malignant lymphomas according to the World Health Organization criteria. *Veterinary pathology*, 48, 198–211.
- Vascellari M., Giantin M. & Capello K. et al. (2013) Expression of Ki67, BCL-2, and COX-2 in canine cutaneous mast cell tumors: association with grading and prognosis. *Veterinary pathology*, 50, 110–21.
- Vozdova M., Kubickova S., Fictum P., Cernohorska H., Fröhlich J. & Rubes J. (2020) Mutation and methylation status of KIT and TP53 in canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumors. *Veterinary and comparative oncology*, 18, 438–44.
- Waly N.E., Gruffydd-Jones T.J., Stokes C.R. & Day M.J. (2005) Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. *Journal of comparative pathology*, 133, 253–60.
- Webster J.D., Yuzbasiyan-Gurkan V., Kaneene J.B., Miller R., Resau J.H. & Kiupel M. (2006) The role of c-KIT in tumorigenesis: evaluation in canine cutaneous mast cell tumors. *Neoplasia* (New York, N.Y.), 8, 104–11.
- Webster J.D., Yuzbasiyan-Gurkan V., Miller R.A., Kaneene J.B. & Kiupel M. (2007) Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. *Veterinary pathology*, 44, 298–308.
- Willmann M., Yuzbasiyan-Gurkan V. & Marconato L. et al. (2021) Proposed Diagnostic Criteria and Classification of Canine Mast Cell Neoplasms: A Consensus Proposal. *Frontiers in veterinary science*, 8, 755258.
- Wolfesberger B., Skor O. & Hammer S.E. et al. (2017) Does categorisation of lymphoma subtypes according to the World Health Organization classification predict clinical outcome in cats? *Journal of feline medicine and surgery*, 19, 897–906.