Aus dem Department für Kleintiere und Pferde

(Departmentleiter: O. Univ.- Prof. Dr. med. vet. Joerg Aurich Dipl. ECAR)

Der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Plattform Radioonkologie und Nuklearmedizin

Welche Behandlungsergebnisse kann eine Bestrahlungstherapie bei Hunden mit Nasenhöhlentumoren erzielen?

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Natascha Konrad

Wien, im Juni 2023

Wissenschaftliche Betreuerin:

Ao.Univ.-Prof.Dr.med.vet. Miriam Kleiter Dipl.-ACVR-RO Dipl.-ECVIM-CA (Oncol)

Plattform Radioonkologie und Nuklearmedizin, Department für Kleintiere und Pferde

Veterinärmedizinische Universität Wien

Wissenschaftliche Begutachterin:

Priv. Doz. Dr. med. vet Birgitt Wolfesberger

Onkologie, Department für Kleintiere und Pferde

Veterinärmedizinische Universität Wien

Danksagung

Mein größter Dank gilt Ao.Univ.-Prof. Dr.med.vet. Miriam Kleiter Dipl.-ACVR-RO Dipl.-ECVIM-CA (Oncol) für die Vergabe dieses interessanten Diplomarbeitsthemas und ihre unendliche Geduld und vielseitige Unterstützung bei der Betreuung meiner Diplomarbeit.

Ein herzlicher Dank geht an meine Schwester Sabrina Konrad. Nicht nur für das stetige Korrekturlesen und den technischen Input bei der Erstellung meiner Diplomarbeit, sondern auch für den Rückhalt während des gesamten Studiums. Du hast sehr oft deine eigene Wohnung verlassen, damit ich in Ruhe lernen und mich von meinen Nachtdiensten erholen konnte.

Besonders möchte ich mich auch bei meinem Mann bedanken, der mit mir durch alle Höhen und Tiefen gegangen ist und meine Launen ertragen hat.

Vielen Dank an meine Eltern. Durch eure langjährige Unterstützung und Rückendeckung war es mir möglich, diesen Weg zu gehen. Danke, dass ihr euch stets um meine Haustiere kümmert, wenn ich verhindert bin.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meinen Schwiegereltern bedanken, die mir in jeder Situation Hilfe geboten und Arbeit abgenommen haben.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Studienkollegin Sarah Schery, die mich in den vergangenen Jahren umsorgt und über alle organisatorischen Angelegenheiten und Deadlines am laufenden hielt. Du hast mich mit den Worten „Taschi, du packst das“ stets motiviert. Ohne dich wäre ich noch nicht so weit gekommen.

Inhalt

1. Einleitung 1

2. Literaturübersicht 3

2.1. Nasenhöhlentumore 3

2.1.1. Arten von Tumoren und biologisches Verhalten 3

2.1.2. Klinik 4

2.1.3. Diagnostik und Stadieneinteilung 5

2.1.4. Therapie 5

2.1.5. Prognose 6

2.2. Strahlentherapie 7

2.2.1. Biologie der Strahlentherapie 7

2.2.2. Indikationen einer Strahlentherapie 8

2.2.3. Nebenwirkungen der Strahlentherapie 9

2.2.4. Strahlentherapiegeräte 9

2.2.5. Strahlentherapieplanung 10

3. Material und Methodik 11

3.1. retrospektive Studie 11

3.2. Datenerhebung 11

3.2.1. Krankheitsstatus 12

3.2.2. Bestrahlungsprotokolle und Bestrahlungsintention 12

3.2.3. Follow up 13

3.2.4. Statistische Auswertung 13

4. Ergebnisse 14

4.1. Nationale 15

4.1.1. Rasse 15

4.1.2. Alter 16

4.1.3. Geschlecht 17

4.1.4. Gewicht 17

4.2. Krankheitsstatus 18

4.3. Tumorart 19

4.4. Beteiligung der regionalen Lymphknoten 21

4.5. Rezidiv 21

4.6. Begleiterkrankung 21

4.7. Therapie 22
4.7.1. Planungs-CT 22
4.7.2. Bestrahlungsprotokoll 22
4.7.3. Behandlungszeit 24
4.7.4. adjuvante medikamentöse Therapie 25
4.7.5. Folgetherapie 25
4.8. Klinisches progressionsfreies Intervall 26
4.9. Überlebenszeit 27
5. Diskussion 29
6. Zusammenfassung 33
7. Summary 35
8. Literaturverzeichnis 37
9. Abbildungsverzeichnis 43
10. Tabellenverzeichnis 43
11. Abkürzungsverzeichnis 44

1. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten gab es deutliche Veränderungen in der ernährungsphysiologischen, hygienischen, gesundheitlichen und medizinischen Versorgung von Haustieren, welche sich in einer höheren Lebenserwartung widerspiegelt. Dadurch nimmt auch die Häufigkeit degenerativer Veränderungen im Zusammenhang mit dem Altern zu (Chapagain et al. 2018).

Mit steigender Prävalenz stellen maligne Neoplasien als pathophysiologischer Prozess heute die häufigste Todesursache bei Hunden dar (Urfer et al. 2020, Inoue und Sugiura 2021, Fleming und Creevy 2011).

Mit einer Prävalenzrate von 0,77–2 % kommen Neoplasien der Nasen- und Nasennebenhöhlen bei Hunden selten vor. Mit 60–75 % überwiegen hierbei maligne epitheliale Tumore. Die klinische Symptomatik ist zu Beginn der Erkrankung unspezifisch und ähnelt einer chronischen Erkrankung der Nasenhöhle, vor allem da sie meist von einer sekundären bakteriellen Rhinitis begleitet ist. Hunde mit Nasentumor zeigen häufig einen Stridor nasalis und befinden sich im mittleren bis höherem Alter (intranasale Sarkome werden mit 5,8–8,5 Jahren früher diagnostiziert als Karzinome). Je nach klinischer Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt die mediane Überlebenszeit erkrankter Hunde ohne Therapie bei < 5 Monaten. Als negativ prognostischer Faktor gilt das Auftreten von Nasenbluten, ohne dieses liegt die mediane Überlebenszeit bei ca. 7 Monaten (Kleiter und Plavec 2022).

Die Tumorchirurgie, die bei korrekter Durchführung noch heute als wirksamstes Mittel zur Behandlung von lokalisierten Tumorerkrankungen gilt (Liptak 2009) ist bei Tumoren der Nasenhöhle aufgrund der anatomischen Voraussetzungen nur bei umschriebenen Tumoren sinnvoll (Kleiter und Plavec 2022).

Die Bestrahlungstherapie stellt bei Tumoren der Nasenhöhle die beste Therapieform dar und kann die Überlebenszeit und Lebensqualität für Patienten signifikant verbessern. Sie kann kurativ und palliativ erfolgen. Je nach Bestrahlungsintention, Tumortyp und Krankheitsstadium betragen die medianen Überlebenszeiten 5 Monate bis mehr als 2 Jahre (Iseri et al. 2022, Mellanby et al. 2002, Gieger T. et al. 2008).

Ziel dieser retrospektiven Studie war, die Behandlungsergebnisse palliativ und kurativ bestrahlter Hunde mit einem Nasenhöhlentumor in einem definierten Beobachtungszeitraum

(2013–2020) zu ermitteln und darzustellen. Von Interesse waren die medianen Überlebenszeiten je nach Bestrahlungsintention und Krankheitsstadium, wie auch das Ansprechen auf die Therapie. Ergebnisse und eingesetzte Bestrahlungsprotokolle wurden mit der Literatur verglichen.

2. Literaturübersicht

2.1. Nasenhöhlentumore

Tumore der Nasen- und Nasennebenhöhlen kommen bei Hund und Katze selten vor. 0,77– 2 % aller Hunde sind davon betroffen (MacEwen et al. 1977, Madewell et al. 1976, Mukaratirwa et al. 2001). Der Anteil der Patienten, die mit einem Nasentumor an einer onkologischen Überweisungsklinik vorstellig werden, liegt bei bis zu 10 %. Nasentumore gehören zu den fünfthäufigsten Tumoren, die mittels Strahlentherapie behandeln werden (McEntee 2004).

Nasentumore treten meist bei Tieren im mittleren bis höheren Alter auf. Es wird ein durchschnittliches Alter von 8–11 Jahren angegeben (Adams et al. 1987, Bowles et al. 2016, LaDue et al. 1999). Bei intranasalen Sarkomen liegt das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose bei 5,8–8,5 Jahren (Morris et al. 1996, Sones et al. 2013). Nasentumore kommen häufiger bei dolichozephalen (langnasigen) Hunderassen vor als bei brachyzephalen (kurznasigen). Grund hierfür könnte die größere Schleimhautoberfläche sein, die mehr Angriffsfläche für Karzinogene bietet (Hayes et al. 1982). Auch gibt es Hinweise, dass bei Hunden, die einer erhöhten Tabakexposition ausgesetzt sind, das Risiko an einem Nasentumor zu erkranken, erhöht ist (Reif et al. 1998).

2.1.1. Arten von Tumoren und biologisches Verhalten

Tumore, die in der Nasenhöhle vorkommen sind fast ausschließlich maligne, gutartige Tumore kommen nur sehr selten vor. 60–75 % der diagnostizierten Nasenhöhlentumoren bei Hunden sind maligne epitheliale Tumoren. Am häufigsten findet sich hier das Adenokarzinom, gefolgt vom undifferenzierten Karzinom, Übergangsepithel- und Plattenepithelkarzinom (Cancedda et al. 2015, LaDue et al. 1999). Etwa 30 % der malignen intranasalen Tumore beim Hund sind mesenchymale Neoplasien. In dieser Gruppe kommen vor allem Chondrosarkome, Osteosarkome und Fibrosarkome vor (Gieger und Nolan 2018, LaDue et al. 1999, Sones et al. 2013). Intranasale Lymphome treten beim Hund nur selten auf (George et al. 2016).

Tumore der Nasenhöhle zeichnen sich dadurch aus, dass sie lokal invasiv wachsen und die umliegenden Gewebe infiltrieren. Sie sind hauptsächlich in den mittleren und kaudalen Abschnitten der Nasenhöhle lokalisiert und breiten sich rasch auf die kontralaterale Nasenhöhle aus (Kleiter und Plavec 2022).

Da diese Tumore ein niedriges Metastasierungsrisiko zeigen, finden sich zum Zeitpunkt der Diagnose nur bei weniger als 10 % der Patienten Metastasen (Bowles et al. 2016, Gieger und Nolan 2018, Glasser et al. 2014). Diese können allerdings im Laufe der Krankheit entstehen. Bei bis zu 46 % der Patienten werden im Zuge der pathologischen Untersuchung nach dem Tod Fernmetastasen gefunden. Sie verhalten sich zu Lebzeiten meist klinisch unauffällig und sind nicht der Grund für die Euthanasie (Kleiter und Plavec 2022).

2.1.2. Klinik

Symptome entstehen vor allem durch Infiltration der umliegenden Gewebe, wodurch es zur Zerstörung der Nasenstrukturen kommt und wodurch wiederum Sekundärinfektionen begünstigt werden. Nasentumore zeigen langsames Wachstum, weshalb die Symptome bei Diagnosestellung oft schon seit mehreren Monaten bestehen (Kessler und Schmidt 2018).

Anfangs steht oft eine einseitige Rhinitis mit serösem Ausfluss im Vordergrund, welcher allmählich mukös und dann schließlich blutig wird. Es kann auch akutes Nasenbluten vorkommen, ohne vorhergegangener Rhinitis und serösem Nasenausfluss. Später kommt es schließlich zu einer einseitigen oder gar beidseitigen Stenosierung der Nasenhöhle. Je nach Lokalisation des Tumors und Beteiligung der knöchernen Strukturen werden Auftreibungen und Asymmetrien im Frontalschädelbereich beobachtet. Oft wird durch den Tumor der Tränennasenkanal verlegt, wodurch es zu Epiphora (übermäßigem Tränenfluss) kommt (Kessler und Schmidt 2018).

Auch kann der Tumor in umliegende Schädelhöhlen einwachsen und damit lokalisationsabhängige Symptome verursachen. Ein Einwachsen in die Maulhöhle kann zur Zahnlockerung bis Zahnverlust führen und dem Patienten mitunter Probleme bei der Futteraufnahme bereiten. Wächst der Tumor in die Augenhöhle, kommt es zu einem Exophthalmus und Nickhautprolaps. Über die Destruktion des Siebbeins gelangt er ins Gehirn und verursacht neurologische Symptome, wie Apathie und epileptische Anfälle (Kessler und Schmidt 2018).

2.1.3. Diagnostik und Stadieneinteilung

Eine vollständige Aufarbeitung des Patienten ist unumgänglich. Dazu zählen eine Blutuntersuchung, wie auch die Untersuchung auf andere Erkrankungen. Zur Diagnosestellung und Stadieneinteilung ist der Nachweis des Tumors, seiner Lokalisation und Ausdehnung in benachbarte Strukturen notwendig. Hierzu zählt die bildgebende Untersuchung mittels Computertomographie der Nasenhöhle und der Lymphknoten der oberen Halsgegend, die Biopsie des Primärtumors und eine Biopsie bzw. Feinnadelaspiration der mandibulären Lymphknoten mit anschließender histopathologischer bzw. zytologischer Untersuchung. Ein Thorax- Röntgen oder -CT dient der Untersuchung auf Fernmetastasen. Eine Rhinoskopie ist zur Stadieneinteilung ungeeignet (Kleiter und Plavec 2022).

Eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens ist indiziert bei älteren Patienten zum Ausschluss von Begleiterkrankungen und wenn der Primärtumor als Lymphom diagnostiziert wurde, um eine systemische Ausbreitung feststellen zu können (Kleiter und Plavec 2022).

2.1.4. Therapie

Ohne Therapie beträgt die mediane Überlebenszeit von Hunden mit Nasenhöhlentumoren 3–7 Monate. Das Auftreten von Nasenbluten gilt als negativ prognostischer Faktor (Rassnick et al. 2006).

Eine großzügige chirurgische Tumorexzision ist bei intranasalen Neoplasien aufgrund der anatomischen Voraussetzungen oft nicht möglich. Bei unilateralen Tumoren kann eine Rhinotomie die Überlebenszeit verbessern (Laing und Binnington 1988).

Standardtherapie für die Behandlung von Nasenhöhlentumoren ist die Bestrahlungstherapie. Sie kann die Überlebenszeiten für Patienten signifikant verbessern. Durch die Umstellung auf hochmoderne Linearbeschleuniger, gibt es in der Veterinärmedizin seit den letzten Jahren die Möglichkeit einer intensitätsmodulierten Bestrahlungsplanung und eine volumenmodulierte dynamische Strahlentherapie. Auch gibt es erste Geräte mit der Option der stereotaktischen Radiotherapie (Kleiter und Plavec 2022).

Die Bestrahlungstherapie kann kurativ oder palliativ erfolgen. Für kurative Protokolle wird eine Gesamtdosis von 42–63 Gray auf 10–21 Einzelfraktionen aufgeteilt. Die Patienten erhalten 3–

5 Behandlungen pro Woche. Bei palliativen Protokollen erhalten die Patienten täglich oder ein bis zweimal pro Woche eine Gesamtdosis von 20–36 Gray auf 3–6 Einzelfraktionen aufgeteilt. Bei der stereotaktischen Radiotherapie erhalten die Patienten hohe Einzeldosen von 10–30 Gray in 1–3 Behandlungen (Kleiter und Plavec 2022).

Zur Verbesserung der Langzeitkontrolle der Tumore gibt es neue Therapieansätze, welche eine Bestrahlungstherapie und eine adjuvante Chemotherapie mit strahlensensitivierenden Chemotherapeutika kombinieren (Huncharek und Kupelnick 2002).

2.1.5. Prognose

Die medianen Überlebenszeiten bei Hunden betragen bei kurativer Bestrahlungstherapie 9–19,7 Monaten (Henry et al. 1998, Adams et al. 2005, Hunley et al. 2010), bei stereotaktischer 8,5–19 Monaten (Gieger und Nolan 2018, Glasser et al. 2014, Kubicek et al. 2016) und bei palliativer 5–11 Monate (Fujiwara et al. 2013, Mellanby et al. 2002, Cancedda et al. 2015).

Ohne Therapie beträgt die mediane Überlebenszeit erkrankter Hunde weniger als 5 Monate (Henry et al. 1998, Bradley und Harvey 1973, Rassnick et al. 2006).

Prognostisch negative Faktoren sind persistierende klinische Symptome und Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Iseri et al. 2022, LaDue et al. 1999, Cancedda et al. 2015).

2.2. Strahlentherapie

2.2.1. Biologie der Strahlentherapie

Für die Strahlentherapie kommen Röntgenstrahlung, Gammastrahlung, Neutronen und Elektronen zur Anwendung. Die Einheit Gray (Gy) bezeichnet die Energie, welche im Gewebe absorbiert wurde. Die Energie kann zu direkten und indirekten Schäden im Gewebe führen. Direkte Schäden stellen DNA - Doppelstrangbrüche dar, welche zu Funktionsschäden und Zelltod führen können. Indirekte Schäden, die durch ionisierende Strahlung verursacht werden, sind ebenfalls DNA - Schäden, wie auch die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). In sauerstoffarmen Geweben können keine ROS gebildet werden, weshalb eine Hypoxie des Tumors oft zu einer Strahlentherapieresistenz führt. Bei diesen Tumoren muss eine bis zu dreifacher Dosis an ionisierender Strahlung angewendet werden, um den gleichen zytotoxischen Effekt hervorzurufen (Wergin M. 2017).

Eine kurative Behandlung erfolgt meist mit einer Dosis von 30–55 Gy. Diese Strahlendosis muss fraktioniert werden, das bedeutet in kleinere Dosen aufgeteilt. Grund hierfür sind die sogenannten vier R der Bestrahlung (Gillette et al.1995):

- Reparatur: Kleine Strahlendosen verursachen Schäden, welche in nicht neoplastischen Zellen meist repariert werden können, nicht aber in Tumorzellen, da diese nur eine eingeschränkte Reparaturkapazität besitzen.
- Reoxygenierung: Sauerstoffreiche Zellen sind sensibler gegenüber ionisierender Strahlung. Durch fraktionierte Strahlung wird das Tumorvolumen reduziert und dadurch die Sauerstoffversorgung der verbleibenden Tumorzellen verbessert.
- Radiosensibilisierung: Während der Mitose und G2-Phase sind Zellen radiosensibler. Durch Fraktionierung können Zellen, welche sich während einer Fraktion nicht in einer sensiblen Phase befanden, bei den nachfolgenden Fraktionen behandelbar sein.
- Repopulation: Bei sich schnell teilenden Tumoren, kann es zu einer Repopulation des Tumors kommen. Deshalb sollte die Zeit zwischen zwei Fraktionen nicht zu lang sein, da sonst der Effekt der vorherigen Fraktion verpufft.

2.2.2. Indikationen einer Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird häufig für die Tumorbehandlung an folgenden Lokalisationen eingesetzt (Rohrer Bley 2022):

- Epidermis und Subkutis
- Orale Tumore
- Tumore der Nasenhöhle
- Tumore des Nasenspiegels
- Gehirntumore
- Schilddrüsentumore
- Herzbasistumore
- Harnblasentumore

Das Strahlentherapieprotokoll ist abhängig von der Radiosensibilität des Tumors wie auch des normalen Gewebes im Behandlungsareal. Die Haut und darunter liegende Muskeln erlauben höhere Dosen als Gehirn oder Rückenmark, da sie weniger sensibel sind (Wergin M. 2017).

Die Strahlentherapie wird bei vielen Tumoren in Kombination mit einer anderen Therapieform, häufig der Chirurgie, eingesetzt (Rohrer Bley 2022).

Adjuvante Strahlentherapie bezeichnet eine Bestrahlung nach chirurgischer oder chemotherapeutischer Behandlung und neoadjuvante Strahlentherapie eine Bestrahlung vor der Tumorresektion. Sie kann eingesetzt werden, wenn der Tumor zu groß für eine chirurgische Entfernung ist. Durch die Bestrahlung kann sichdas Volumen des Tumors verringern, wodurch eine anschließende chirurgische Entfernung ermöglicht wird (Wergin M. 2017).

In der Veterinärmedizin liegt die gängige Dosisspanne bei kurativen Protokollen von 40–60 Gy. Diese werden in einzelne Fraktionen zu 2–4 Gy aufgeteilt und erstrecken sich somit über eine Dauer von 2–4 Wochen. Von einer Hypofraktionierung spricht man bei lediglich 1–3 Bestrahlungen pro Woche mit hohen Einzeldosen von 4–10 Gy und wird meist bei palliativen Behandlungen eingesetzt (Rohrer Bley 2022).

Das Ziel der Behandlung (kurativ oder palliativ) muss vor Beginn der Strahlentherapie bestimmt werden. Kurative Strahlenprotokolle werden angewandt, sofern es der Gesundheitszustand des Patienten erlaubt und eine langfristige Tumorkontrolle möglich erscheint. Palliative Protokolle haben das Ziel, die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Sie zielen nicht darauf ab, den Tumor zu heilen, sondern sein Wachstum zu

verlangsamen oder sein Volumen zu verringern. Palliative Bestrahlung kann auch zur Schmerzreduktion bei Patienten mit Osteosarkomen eingesetzt werden. Ein Erfolg zeigt sich meistens erst nach drei Wochen und hält 2-4 Monate an (Wergin M. 2017).

2.2.3. Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Die Nebenwirkungen sind abhängig vom gesunden Gewebe im Behandlungsfeld. Sie werden in akute und späte Reaktionen unterteilt. Akute Nebenwirkungen betreffen häufig Haut und Schleimhaut als teilungsaktive Gewebe und zeigen sich mit Alopezie, Dermatitis und Mukositis und werden symptomatisch behandelt (Gillette EL et al. 1995). Späte Strahlenreaktionen treten Monate bis Jahre nach der Behandlung auf, sowie bei Bestrahlung mit großen Einzelfraktionen und finden sich vor allem in Geweben mit niedriger Zellteilungsrate, wie Binde- oder Nervengewebe. Milde Veränderungen äußern sich als Leukotrichiasis, Keratokonjunktivitis sicca und Fibrosierung von Haut/Bindegewebe (Rohrer Bley 2022). Auch gibt es das Risiko für strahlentherapieinduzierte Tumore, welche im oder am Rand des bestrahlten Feldes entstehen können. Dieses Risiko wird allerdings mit 3,5% und einer langen Latenzzeit von mehreren Jahren angegeben (Schneider und Kaser-Hotz 2005, Hosoya und Poulson 2008, McEntee et al. 2004).

2.2.4. Strahlentherapiegeräte

Die Verabreichung ionisierender Strahlung kann auf folgende Arten geschehen:

- Externe Strahlentherapie (Teletherapie)
- Interne Strahlentherapie (Brachytherapie)
- Partikeltherapie
- Radionuclidtherapie

Die externe Strahlentherapie wird am häufigsten eingesetzt. Dabei sendet eine externe Strahlenquelle Strahlung in das Gewebe. Hierbei werden am häufigsten hochenergetische Röntgenstrahlen (Megavoltage Photonen) genutzt. Diese hochenergetischen Röntgenstrahlen werden durch Linearbeschleuniger produziert. Sie dringen tief in das Gewebe ein und können

die oberflächliche Haut schonen. Zusätzlich können bei einem Linearbeschleuniger auch Elektronenstrahlen zur Tumorbehandlung genutzt werden. Die Eindringtiefe von Elektronenstrahlen ist limitiert, wodurch darunter liegende Strukturen geschützt werden. Sie dienen zur Behandlung von Haut- und subkutanen Tumoren. Um ein geeignetes Bestrahlungsfeld zu generieren, ist eine umfangreiche Planung mit spezieller Software notwendig (Rohrer Bley 2022).

2.2.5. Strahlentherapieplanung

Den ersten Schritt der Planung bildet das Festlegen des Fraktionierungsschemas. Anschließend wird das Behandlungsvolumens definiert. Für die Simulierung der optimalen Dosisverteilung im Behandlungsvolumen ist eine Computertomographie (CT) nötig. Der CT-Scan sollte genau in der Position durchgeführt werden, in der auch später bestrahlt wird, damit der Tumor 95-105% der verschriebenen Dosis aufnimmt (Wergin 2017).

3. Material und Methodik

3.1. Retrospektive Studie

Um die Studienteilnehmer zu erheben, wurden aus den Bestrahlungsunterlagen der Plattform Radioonkologie und Nuklearmedizin der Veterinärmedizinischen Universität Wien alle Hunde erfasst, welche in den Jahren 2013–2020 aufgrund eines Nasenhöhlentumors eine Strahlentherapie erhalten haben.

3.2. Datenerhebung

Zur klinischen Aufarbeitung der Fälle wurden Informationen über die Patienten erhoben. Diese stammen aus dem Tierspitalinformationssystem (TIS), den Bestrahlungsaufzeichnungen der Radioonkologie und Telefonkonversationen mit Tierbesitzern. Relevante Patienteninformationen waren Nationale, Tumorentität, Krankheitsstadium zum Bestrahlungszeitpunkt, die Art des gewählten Bestrahlungsprotokolls mit palliativer versus kurativer Bestrahlungsintention, eventuelle adjuvante Chemotherapie und follow-up Informationen, wie Überlebenszeit und Todesursache der Patienten.

Für die Datenerhebung wurden zuerst die relevanten Daten aus dem Tierinformationsspitalsystem (TIS) und den Bestrahlungsaufzeichnungen der Radioonkologie entnommen und mittels Excel Liste festgehalten. Wenn bei Patienten Daten bezüglich Folgetherapie nach der Bestrahlung, Überlebenszeit und tatsächlicher Todesursache im TIS nicht vermerkt waren, wurden die Besitzer der Patienten kontaktiert. Personen aus Österreich wurden telefonisch befragt, Besitzer aus dem Ausland per E-Mail.

3.2.1. Krankheitsstatus

Für die Erhebung des Krankheitsstatus jedes einzelnen Patienten musste der Tumor zunächst nach seinem histologischen Typ klassifiziert werden. Hierfür wurden mittels Biopsie Gewebeproben entnommen und deren mikroskopischer Aufbau untersucht. Ebenfalls von Interesse waren eine eventuelle Beteiligung der Lymphknoten und relevante Begleiterkrankungen, die die Therapie beeinflussten.

Ein weiterer wichtiger Faktor war die genaue Lokalisation und Ausdehnung des Tumors, wie auch dessen destruktives Verhalten und Ausbreitung in benachbarte Strukturen (Orbita, Nasennebenhöhlen, Gehirn). Diese Parameter wurden anhand von Schnittbildern der Computertomographie bestimmt. Anschließend erfolgte eine Einteilung in vier Krankheitsstadien nach dem modifizierten Schema nach Adams (Adams et al. 2009).

Stadium 1: Tumor beschränkt sich auf einen Nasengang, Nasennebenhöhle oder Stirnhöhle, ohne Knochenbeteiligung (außer Nasenmuscheln)

Stadium 2: Mit Knochenbeteiligung, die über die Nasenmuscheln hinausgeht. Aber keine Beteiligung der Orbita, Subkutis oder Submukosa

Stadium 3: Tumorausdehnung in Orbita, Nasopharynx, Subkutis oder Submukosa

Stadium 4: Destruktion des Siebbeins (oder auch nur Teile davon)

3.2.2. Bestrahlungsprotokolle und Bestrahlungsintention

Die Patienten dieser Studie erhielten eine Teletherapie mit Photonen- oder Elektronenstrahlen. Die Bestrahlungen erfolgten mit einem Linearbeschleuniger (Primus Midenergy Siemens, wobei Photonenstrahlung mit 6 MV und Elektronenstrahlung mit 10–14 MeV angewendet. Abhängig von Krankheitsstatus und Besitzerwunsch wurde das Bestrahlungsprotokoll kurativ oder palliativ gewählt. Kurative Protokolle bestanden in der Regel aus 13–16 Einzelfraktionen zu je 3,2 Gray und einer Gesamtdosis von 40–51,2 Gray. Palliative Protokolle aus 5-6 Einzelfraktionen zu je 4 Gray und einer Gesamtdosis von 20–24 Gray. Die einzelnen Fraktionen wurden entweder täglich oder hypofraktioniert ein- bis zweimal wöchentlich appliziert.

Es wurden auch Daten zur Therapiedauer, Feldgröße, Anzahl der Bestrahlungsfelder und Zielvolumina erfasst.

3.2.3. Follow up

Am Ende der Studie wurde festgehalten, ob die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch lebten oder bereits verstorben waren. Nach beendeter Strahlentherapie wurde das progressionsfreie Intervall, sowie die Überlebenszeit des einzelnen Patienten berechnet. Das progressionsfreie Intervall bezeichnet die Zeitspanne bis zum wieder auftreten klinischer Symptome. Die Berechnung erfolgte in Tagen ab dem ersten Tag der Bestrahlung. Bei verstorbenen Patienten wurde erfasst, ob die tatsächliche Todesursache tumorassoziiert war oder nicht.

Die Daten hierfür wurden, sofern vorhanden, aus dem TIS entnommen. Daten, die nicht im TIS vermerkt waren, wurden durch Telekonversation und E-Mailbefragung mit Tierbesitzern erhoben.

Bei Patienten, zu dessen Tierbesitzern kein Kontakt hergestellt werden konnte, blieb der Krankheitsverlauf unklar. Sie wurden als „lost“ geführt.

Stichtag für die Erhebung der Follow up Informationen war der 15.08.2022.

3.2.4. Statistische Auswertung

Die relevanten Daten wurden in eine Tabelle von Microsoft Excel 365 übertragen und mittels deskriptiver Statistik mit dem Softwareprogramm SPSS (IBM Statistics, Version 28) ausgewertet. Das mediane klinische progressionsfreie Intervall (PFI) und die mediane Überlebenszeit (ÜZ) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Noch lebende und als lost eingestufte Patienten wurden hinsichtlich der Überlebenszeit zensuriert.

4. Ergebnisse

Für die Erstellung der retrospektiven Studie wurden die Daten von insgesamt 49 Hunden herangezogen, welche in den Jahren 2013–2020 an der Veterinärmedizinischen Universität Wien aufgrund eines Nasenhöhlentumors vorstellig wurden und einer Strahlentherapie unterzogen wurden. Die Patienten kamen aus acht verschiedenen Ländern. Der Großteil stammte aus Österreich (78 %).

Tab. 1: *Verteilung der Herkunftsländer aller 49 Hunde mit Nasenhöhlentumor*

Herkunftsland	Anzahl	Anteil
Österreich	38	78%
Slowakei	3	6%
Tschechien	2	4%
Polen	2	4%
Deutschland	1	2%
Kroatien	1	2%
Rumänien	1	2%
Slowenien	1	2%

4.1. Nationale

4.1.1. Rasse

Unter den 49 Hunden befanden sich 15 Mischlinge (31 %) und 34 Rassehunde (69 %). Diese unterteilten sich in 21 verschiedenen Rassen auf. Hier war die Rasse des Labrador Retrievers mit fünf Patienten am häufigsten vertreten. Die weiteren Rassen teilten sich wie folgt auf:

Tab. 2: *Rasseverteilung der 49 Hunde mit Nasenhöhlentumor*

Rasse	Anzahl
Australian Shepherd	2
Belgischer Schäferhund	1
Berner Sennenhund	1
Border Collie	2
Border Terrier	1
Collie	3
Deutscher Pinscher	1
Flat Coated Retriever	1
Franz. Bulldogge	1
Golden Retriever	3
Gordon Setter	1
Jack Russel Terrier	1
Labrador Retriever	5
Magyar Vizsla	1
Münsterländer	3
Neufundländer	1
Rauhaardackel	1
Schapendoes	1
Transylvanischer Laufhund	1
Welsh Corgi Pembroke	1
Yorkshire Terrier	2

4.1.2. Alter

Das durchschnittliche Alter der Hunde lag bei neun Jahren. Streubreite lag zwischen drei und 16 Jahren. Bei Mischlingen lag das Durchschnittsalter bei 11 Jahren, bei den Rassehunden bei 9 Jahren. Die weiblichen Hunde waren im Durchschnitt 10 Jahre alt und die männlichen 8 Jahre alt.

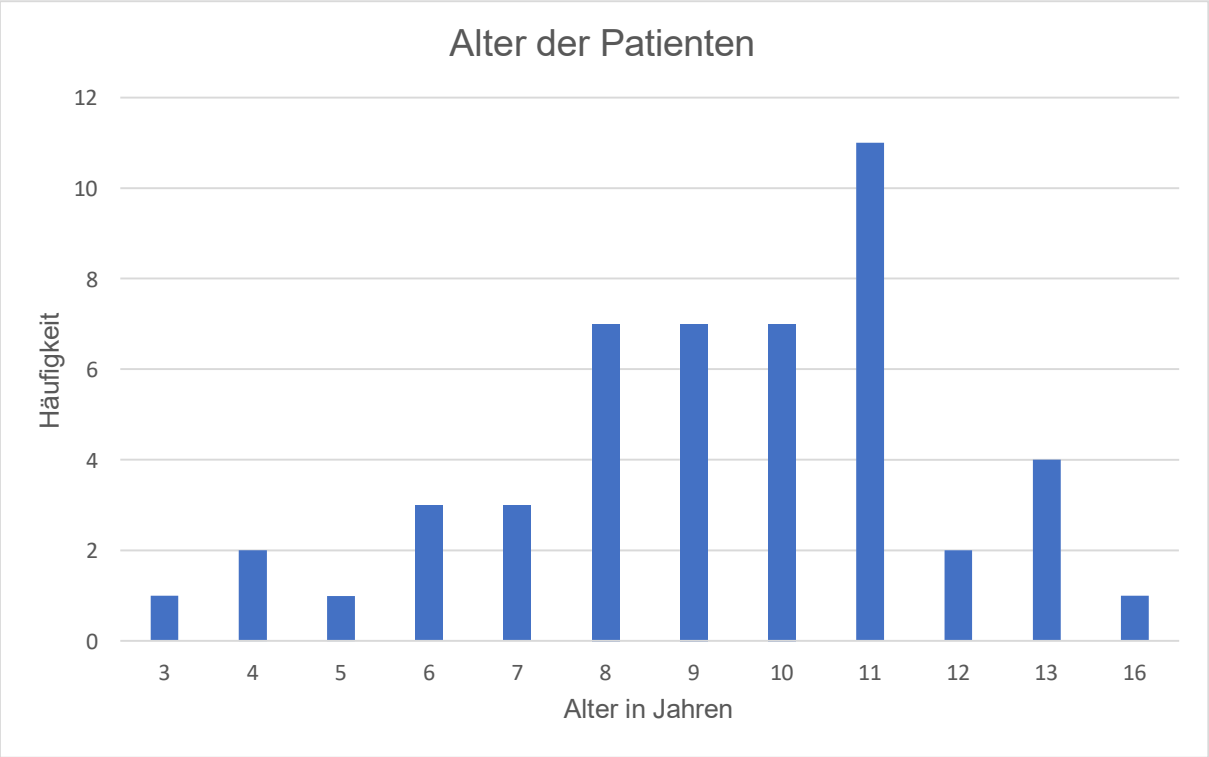


***Abb. 1**: Häufigkeitsverteilung des Alters der 49 Hunde mit Nasenhöhlentumor*

4.1.3. Geschlecht

Unter den 49 Patienten befanden sich 26 weibliche (53 %) Hunde und 23 männliche (47 %). Die weiblichen Patienten waren alle kastriert, bei den männlichen waren zwölf kastriert und elf nicht kastriert.

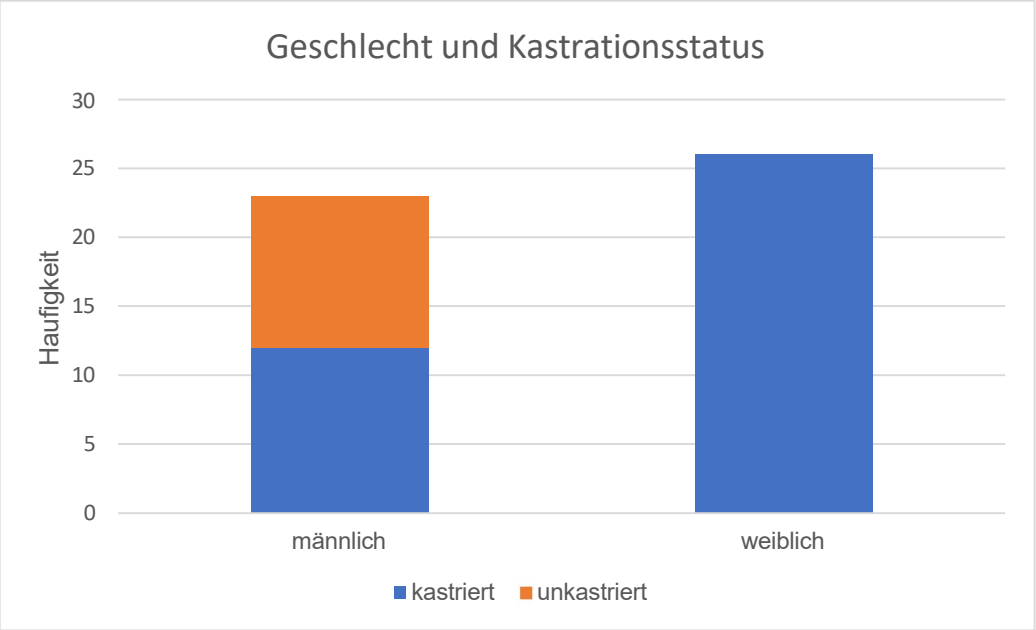


Abb. 2: *Häufigkeitsverteilung des Geschlechtes und des Kastrationsstatus der 49 Hunde mit Nasenhöhlentumor*

4.1.4. Gewicht

Die Hunde hatten ein durchschnittliches Gewicht von 23,8 Kilogramm. Die Spanne lag zwischen 3 kg und 48,5 kg.

4.2. Krankheitsstatus

Wie weit die Krankheit bereits fortgeschritten war, wurde anhand der Klassifizierung nach Adams (Adams et al. 2009) in vier Krankheitsstadien eingeteilt.

Bei 13 der Patienten (27 %) beschränkte sich der Tumor auf eine Nasen- oder Nasennebenhöhle, diese konnten dem Stadium 1 zugeordnet werden, 13 Patienten (27 %) befanden sich im Stadium 2, neun (18 %) im Stadium 3 und 14 Patienten (29 %) im Stadium 4, hier konnte eine teilweise oder komplette Destruktion des Siebbeins festgestellt werden.

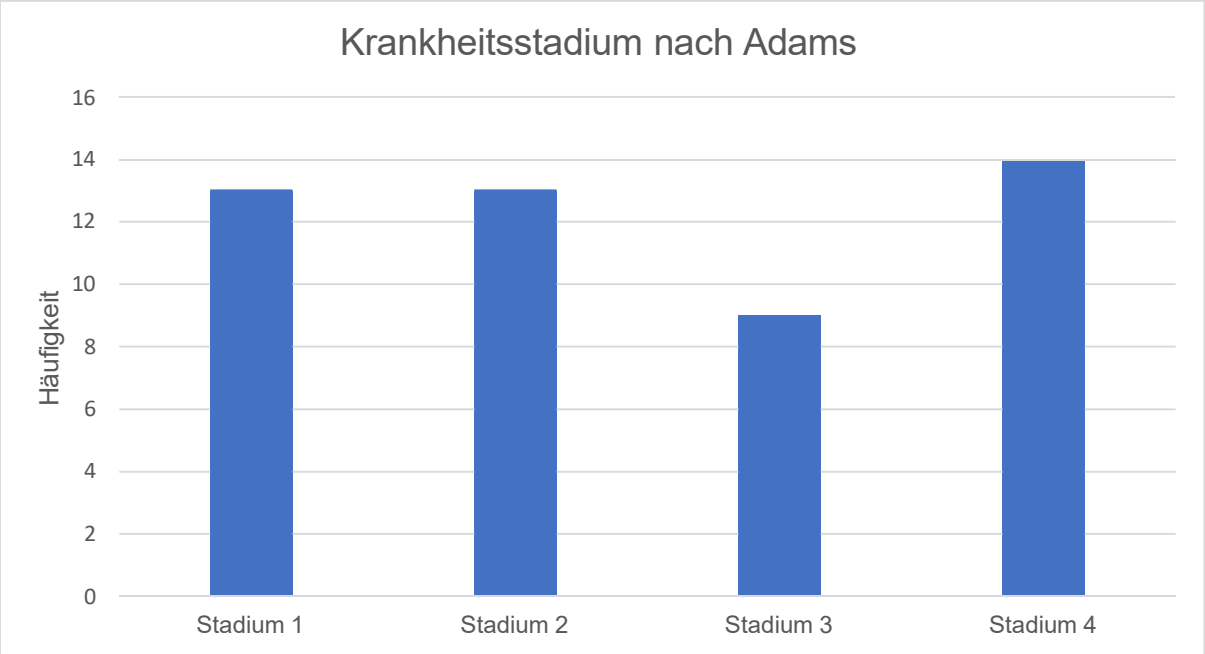


Abb. 3: *Häufigkeit der einzelnen Krankheitsstadien nach Adams*

4.3. Tumorart

Bei 35 Hunden (71 %) wurde der Tumor als Karzinom diagnostiziert und bei 13 Hunden (27 %) als Sarkom. Bei einem Patienten (2 %) konnte nicht differenziert werden um welchen Tumortyp es sich handelt.

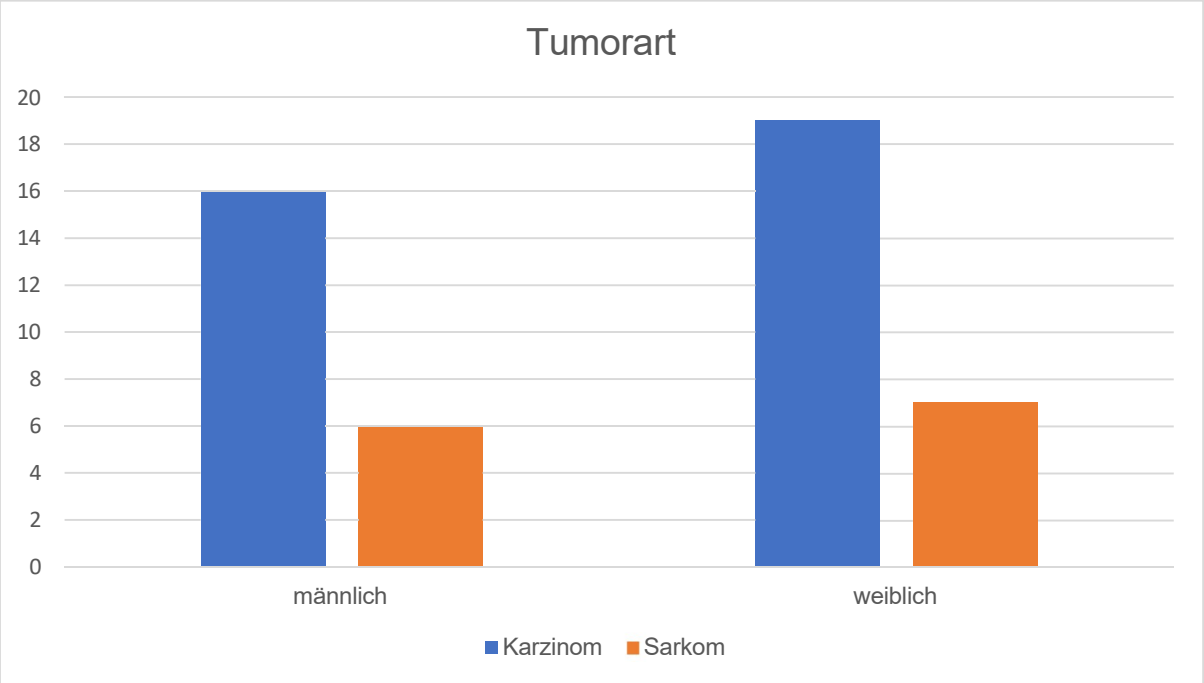


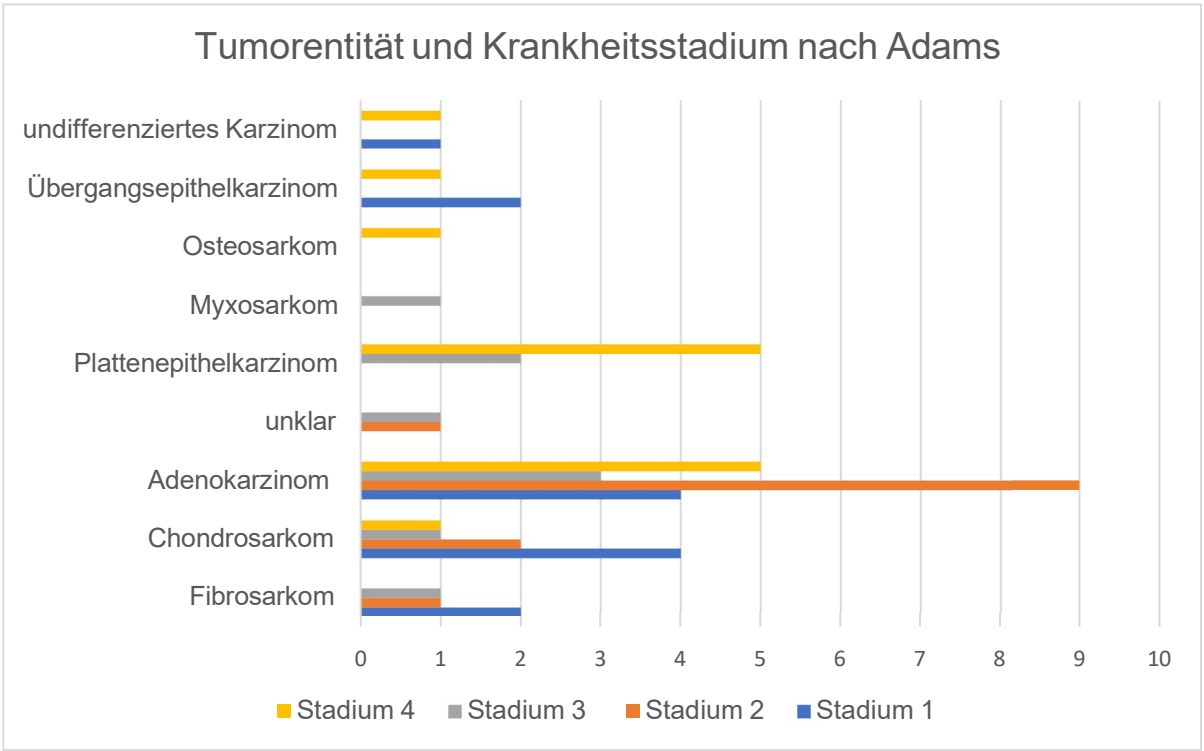
Abb. 4: *Häufigkeitsverteilung der Tumorarten nach Geschlecht*

Anhand der histologischen Untersuchung konnte die Tumorentität genauer differenziert werden. Insgesamt wurden acht verschiedene Tumortypen gefunden. Am häufigsten vertreten war das Adenokarzinom bei 21 Hunden (43 %), gefolgt vom Chondrosarkom bei acht Hunden (17 %) und dem Plattenepithelkarzinom bei sieben Hunden (14 %).

Tab. 3: *Häufigkeitsverteilung der Tumorentität in Prozent*

Tumorentität	Anzahl	Anteil
Adenokarzinom	21	43 %
Chondrosarkom	8	17 %
Plattenepithelkarzinom	7	14 %
Fibrosarkom	4	8 %
Übergangsepithelkarzinom	3	6 %
unklar	2	4 %
undifferenziertes Karzinom	2	4 %
Myxosarkom	1	2 %
Osteosarkom	1	2 %

Abb. 5: *Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten nach dem Krankheitsstadium nach Adams*



4.4. Beteiligung der regionalen Lymphknoten

Bei zwölf Hunden (25 %) wurde bereits zu Beginn der Therapie eine Beteiligung der regionalen Lymphknoten festgestellt. Bei sieben (58 %) dieser 12 Hunde wurde der Primärtumor als Karzinom und bei fünf (42 %) als Sarkom diagnostiziert. Die betroffenen Hunde befanden sich in allen vier Krankheitsstadien nach Adams.

4.5. Rezidiv

Alle 49 Hunde dieser Studie wurden für eine Erstbestrahlung auf der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorstellig.

4.6. Begleiterkrankung

Festgehalten wurden Begleiterkrankungen, welche die Wahl der Therapie und die damit verbundene Narkoseanzahl beeinflussten oder gar limitierten. Bei sechs (12 %) der 49 Hunde wurde eine relevante Begleiterkrankung dokumentiert.

Drei Patienten litten an einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems (Mitralklappeninsuffizienz und Bluthochdruck). Bei zwei Hunden wurde ein Zweitumor festgestellt (Schilddrüsenkarzinom und subkutaner Mastzelltumor) und ein Hund wies einen MDR-1 Gendefekt auf.

4.7. Therapie

4.7.1. Planungs-CT:

Bei 13 Hunden (27 %), die aufgrund eines Tumors in der Nasenhöhle bestrahlt wurden, wurde vor der Erstbestrahlung kein Planungs-CT durchgeführt. Bei diesen Patienten wurde die Bestrahlungstherapie mit Hilfe der CT-Bilder des zuweisenden Tierarztes geplant. Diese erhielten alle ein palliatives Bestrahlungsprotokoll.

Von den 36 Hunden (73 %), bei denen ein Planungs-CT durchgeführt wurde, erhielten 14 ein kurativ und 22 ein palliatives Bestrahlungsprotokoll.

4.7.2. Bestrahlungsprotokoll

Insgesamt wurde bei 14 Hunden (29 %) ein kurativ und bei 35 Hunden (71 %) ein palliatives Protokoll angewendet.

Bei 48 Hunden (98 %) wurde der Primärtumor mit Photonen bestrahlt und bei einem (2 %) mit Elektronen. Dieser erhielt ein palliatives Bestrahlungsprotokoll.

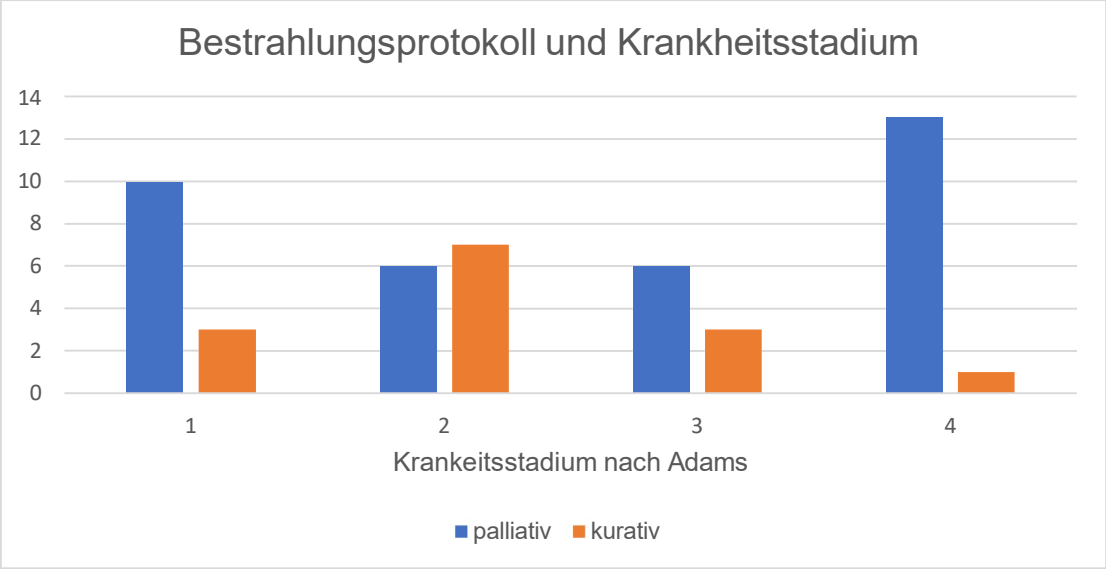


Abb. 6: *Häufigkeitsverteilung palliatives/kurativ Bestrahlungsprotokoll nach dem Krankheitsstadium nach Adams*

4.7.2.1. kurative Bestrahlungsprotokoll

Von den 14 Hunden, die ein kurative Protokoll erhielten, befanden sich drei im Krankheitsstadium 1 nach Adams, sieben im Stadium 2, drei im Stadium 3 und ein Hund im Krankheitsstadium 4. Die Hunde erhielten im Durchschnitt 14 Fraktionen (13–16) mit einer Dosis von 3,2 Gy und ein Hund erhielt 10 Fraktionen zu je 4 Gy. Die mittlere Gesamtdosis betrug 46,5 Gy (40–51,2) und die mittlere Feldgröße war 9,81cm². Der Primärtumor wurde bei 12 Hunden mit zwei Feldern, bei einem Hund mit vier und bei einem mit fünf Feldern behandelt. Bei zwei Hunden wurden die Lymphknoten als zweite Lokalisation mit einem kurativen Protokoll bestrahlt.

Tab. 4: *Häufigkeitsverteilung der Krankheitsstadien nach Adams bei kurativ bestrahlten Patienten*

Stadium	Anzahl	Anteil
1	3	21%
2	7	50%
3	3	21%
4	1	8%

4.7.2.2. palliatives Bestrahlungsprotokoll

Zehn der 35 palliativ bestrahlten Hunde befanden sich im Krankheitsstadium 1 nach Adams, sechs im Stadium 2, sechs im Stadium 3 und 13 Hunde im Krankheitsstadium 4. Bei diesem Protokoll erhielten 34 Patienten 5–6 Fraktionen mit einer Fraktionsdosis von 4 Gy. Ein Patient erhielt 4 Fraktionen mit einer Fraktionsdosis von 3,2 Gy. Dadurch ergab sich eine mittlere Gesamtdosis von 22 Gy (Spannbreite 20–24). Die mittlere Feldgröße betrug 10,06cm³. Bei 34 der 35 palliativ behandelten Hunde wurde das Zielvolumen mit zwei Feldern bestrahlt. Bei einem Hund wurde der Primärtumor mit drei Feldern bestrahlt. Bei zwei Hunden wurden zusätzlich die regionalen Lymphknoten als zweite Lokalisation palliativ bestrahlt.

Tab. 5: *Häufigkeitsverteilung der Krankheitsstadien nach Adams bei palliativ bestrahlten Patienten*

Stadium	Anzahl	Anteil
1	10	29%
2	6	17%
3	6	17%
4	13	37%

4.7.3. Behandlungszeit

Die durchschnittliche Behandlungszeit aller Patienten betrug 11,6 Tage mit einer Spanne von 5–27 Tagen. Die Behandlungszeit der palliativ bestrahlten Hunde betrug durchschnittlich acht Tage mit einer Spanne von 5–18 Tagen und bei kurativen Bestrahlungsprotokollen 20,6 Tage mit einer Spanne von 16–27 Tagen. Drei der palliativ bestrahlten Hunde erhielten eine hypofraktionierte Bestrahlung mit 1–2 Fraktionen pro Woche.

4.7.4. adjuvante medikamentöse Therapie

Vierzehn Hunde erhielten zusätzlich zur Strahlentherapie auch eine adjuvante medikamentöse Therapie. Drei Patienten erhielten davor eine kurative und elf eine palliative Bestrahlungstherapie.

Zum Einsatz kamen Cyclophosphamid (metronomische Chemotherapie), Carboplatin, Toceranib, Doxorubicin, Thalidomid und Masitinibt. Bei einem Hund wurden die Chemotherapeutika nicht an der VetMed Wien verabreicht, sondern beim Haustierarzt und es konnte nicht erhoben werden, welche Medikamente zum Einsatz kamen.

Tabelle 6: *Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Zytostatika*

Chemotherapeutikum	Anzahl
Cyclophosphamid + Doxorubicin + Carboplatin	1
Cyclophosphamid + Toceranib	1
Cyclophosphamid + Thalidomid	1
Cyclophosphamid	5
unbekannt	1
Doxorubicin	1
Doxorubicin + Masitinib	1
Toceranib	3

4.7.5. Folgetherapie

Bei einem Hund wurde im Anschluss an die palliative Bestrahlung ein chirurgischer Eingriff durchgeführt, wobei eine Platte zur Stützfunktion der Nase eingesetzt wurde. Danach erhielt dieser Hund eine kurative Bestrahlungstherapie mit elf Fraktionen und einer Fraktionsdosis von 3,2 Gy.

Sechs weitere Hunde erhielten aufgrund von Tumorprogression noch eine weitere erneute palliative Strahlentherapie mit fünf bis sechs Fraktionen und einer Fraktionsdosis von 4 Gray.

4.8. Klinisches progressionsfreies Intervall

Die Zeit bis zum Auftreten einer klinischen Progression konnte von 29 der 49 Hunde erhoben werden. Zur Berechnung des klinischen progressionsfreien Intervalls (PFI) wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Das mediane PFI der 29 Hunde betrug 230 Tage (Spannbreite 53–1673 Tage). Betrachtet man das PFI nach der Art des Bestrahlungsprotokoll, lag es bei kurativ bestrahlten Hunden median bei 492 Tagen (Spannbreite: 93–1673 Tage) und bei palliativ bestrahlten Hunden median bei 201 Tagen (Spannbreite: 53–720 Tage) (p = 0,005).

Bei sechs Hunden zeigte sich keine klinische Besserung der Symptomatik.

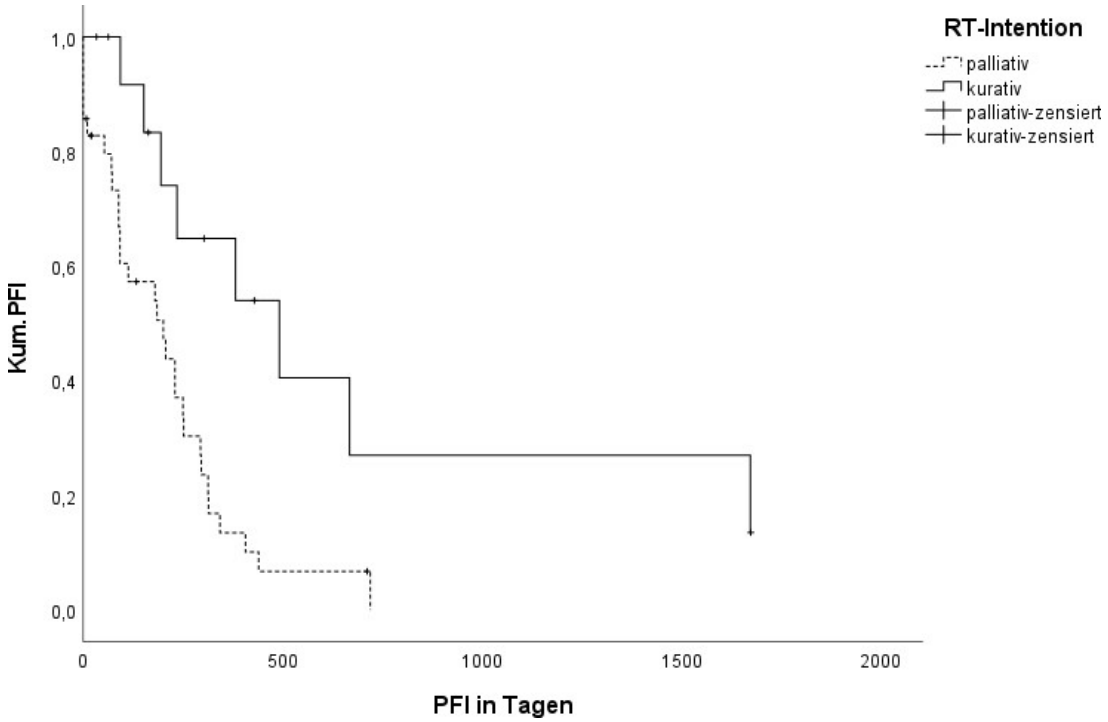


Abb. 7: *Kaplan-Meier-Kurve: klinisches progressionsfreies Intervall der kurativ und palliativ bestrahlten Hunde*

4.9. Überlebenszeit

Stichtag für die Datenerhebung war der 15. August 2022. Zu diesem Zeitpunkt waren noch vier Hunde am Leben und 37 Patienten bereits verstorben. Von den 37 Hunden, die bereits verstorben waren, starben 33 an Progression des Tumors. Ein Patient starb an einer anderen Todesursache, bei zwei Hunden blieb die Todesursache unklar und ein Tier verstarb an einem Zweittumor. Acht Hunde wurden als „lost“ geführt, zu diesen konnten keine weiteren Informationen eingeholt werden. Die noch lebenden und als „lost“ geführten Hunde wurden für die Kaplan-Meier-Analyse zensiert.

Die mediane Überlebenszeit aller Patienten ab dem Beginn der Bestrahlung betrug 290 Tage (Spannbreite: 36–1855 Tage). Die mittlere Überlebenszeit bei Hunden mit Karzinom (n = 26) betrug 299 Tage (Spannbreite: 36–1855 Tage) und bei Hunden mit Sarkom (n = 9) 235 Tage (Spannbreite: 72–296 Tage). Hierbei wurde nicht zwischen palliativer und kurativer Bestrahlungstherapie unterschieden.

Betrachtet man die Überlebenszeit nach Intention des Bestrahlungsprotokolls, betrug die mediane Überlebenszeit bei kurativ bestrahlten Hunden 719 Tage (Spannbreite: 114–1855 Tage) und bei palliativ bestrahlten Hunden 264 Tage (Spannbreite: 36–720 Tage).

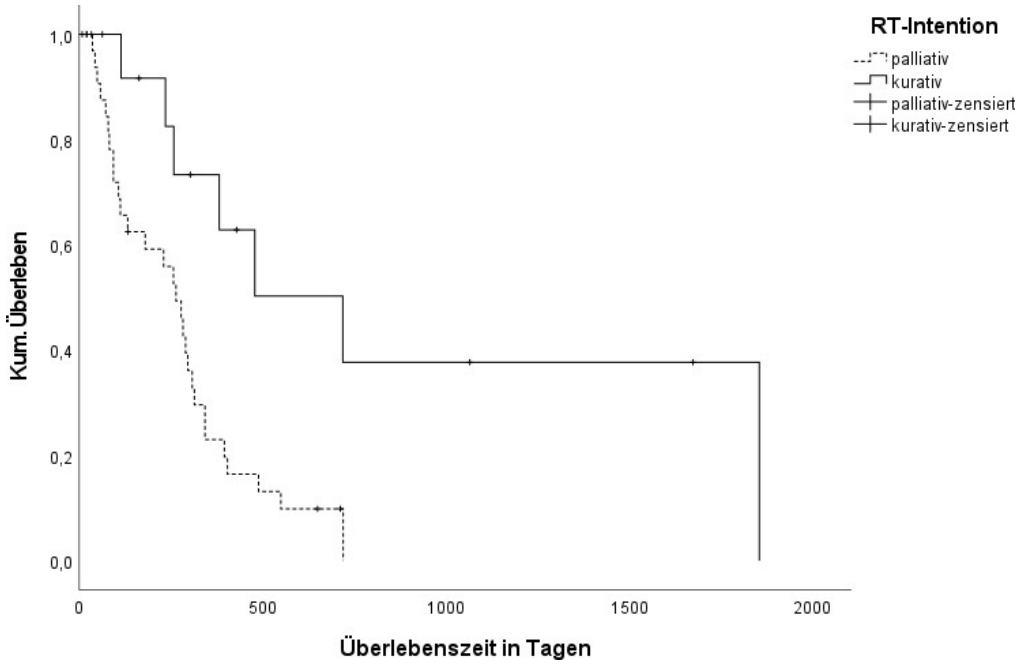


Abb. 8: *Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten der kurativ und palliativ bestrahlten Hunde*

Es wurden ebenso die Überlebenszeiten in Bezug auf die Krankheitsstadien nach Adams, unabhängig von der Art des Bestrahlungsprotokolls, verglichen. Es erfolgte ein Vergleich zwischen den Stadien 1 und 2 (n = 26) und den Stadien 3 und 4 (n = 23). Hunde, die sich in den Krankheitsstadien 1 und 2 befanden, erreichten eine mediane Überlebenszeit von 404 Tagen (Spannbreite: 72–1855 Tage). Bei Hunden, die sich in den Krankheitsstadien 3 und 4 befanden, betrug sie 132 Tage (Spannbreite: 36–489 Tage) (p = <0,001).

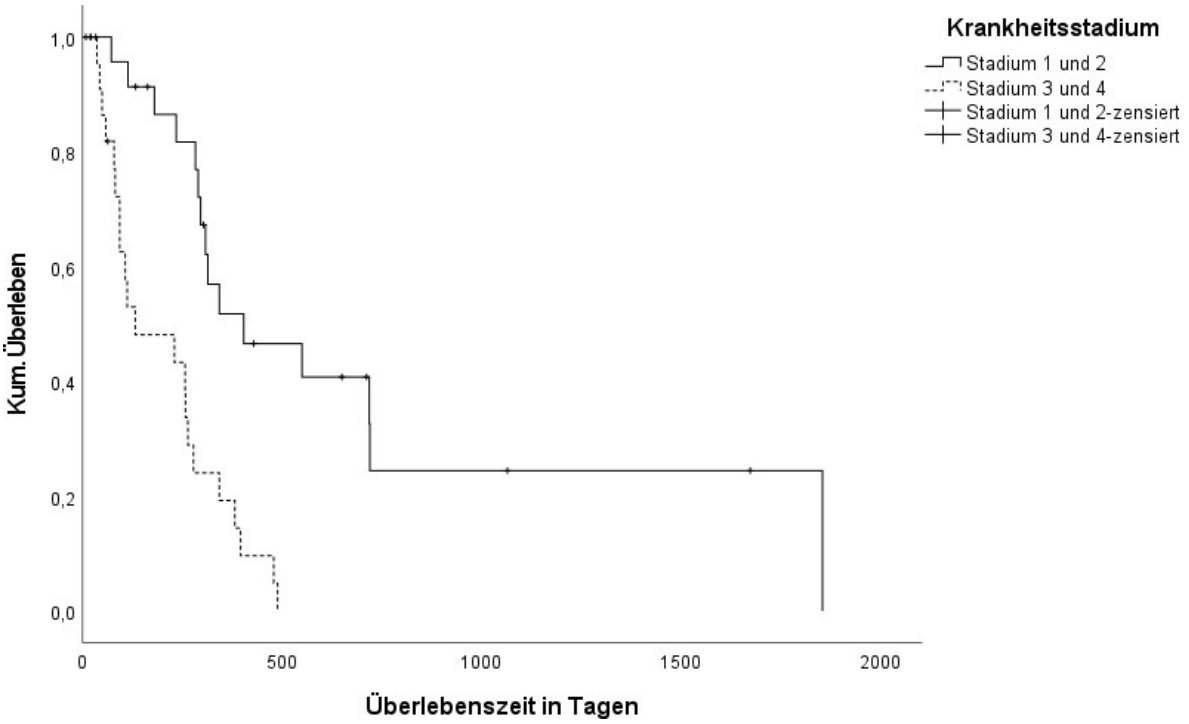


Abb. 9: *Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten der Krankheitsstadien 1 und 2 vergleichend zu Stadium 3 und 4*

5. Diskussion

Tumore der Nasen- und Nasennebenhöhlen kommen bei Hund und Katze selten vor. 0,77 – 2% aller Hunde sind davon betroffen (MacEwen et al. 1977, Madewell et al. 1976, Patnaik 1989). Standardtherapie für die Behandlung von Nasenhöhlentumoren ist die Bestrahlungstherapie. Sie kann die Überlebenszeiten für Patienten signifikant verbessern (Kleiter und Plavec 2022).

In dieser Studie wurden alle Hunde retrospektiv ausgewertet, die im Zeitraum von 2013–2020 an der Veterinärmedizinischen Universität Wien aufgrund eines Nasenhöhlentumors bestrahlt wurden.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Hunde betrug 9 Jahre und deckt sich mit anderen Studien, in denen ein Durchschnittsalter von 9–11 Jahren angegeben wurde (Czichon et al. 2022, Northrup et al. 2001, LaDue et al. 1999, Iseri et al. 2022).

In der vorliegenden Studie konnte keine Rassedisposition für Nasenhöhlentumore erhoben werden. Von den 49 Hunden waren Mischlinge mit 31% am häufigsten vertreten, gefolgt vom Labrador Retriever mit 10%. Die Drittstärkste Gruppe bestand aus Münsterländer, Collie und Golden Retriever mit jeweils 6%. In der Literatur lässt sich ebenfalls keine Prädisposition für eine bestimmte Rasse nachvollziehen (Iseri et al. 2022, Czichon et al. 2022, Northrup et al. 2001, LaDue et al. 1999).

Bei 71% der Patienten wurde eine maligne epitheliale Neoplasie diagnostiziert und bei 27% ein maligner mesenchymaler Tumor. Intranasale Lymphome kamen in der Studienkohorte nicht vor. In der Gruppe der epithelialen Neoplasien war das Adenokarzinom am häufigsten vertreten, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom. Das Chondrosarkom war der am häufigsten vorkommende maligne mesenchymale Tumor, gefolgt vom Fibrosarkom. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Literatur, wo ebenfalls beschrieben wird, dass mit 60–75 % überwiegend epitheliale Neoplasien beim Hund diagnostiziert werden und innerhalb dieser Gruppe das Adenokarzinom an erster Stelle steht (Theon et al. 1993, Iseri et al. 2022, Adams et al. 1987).

Anhand der Klassifizierung nach Adams (Adams et al, 2009) wurden 13% der Hunde zum Zeitpunkt der Diagnose dem Krankheitsstadium 1 zugeordnet. Das bedeutet, dass sich bei 87% der Tumor bereits über eine Nasenhöhle hinweg ausgebreitet hat. Auch in der Literatur wurde beschrieben, dass sich der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose bei 50% der Hunde bereits auf die kontralaterale Nasenhöhle ausgebreitet hat (Kleiter und Plavec 2022).

Die Studie ergab, dass bei 25 % der Hunde zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Metastasierung in regionale Lymphknoten stattgefunden hat. Dieses Ergebnis liegt deutlich höher als in bisher publizierten Studien, wo eine Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose in weniger als 10 % der Fälle beschrieben wird (Elliot und Mayer 2009, Cancedda et al. 2015, Bowles et al. 2016). Allerdings werden unauffällige Lymphknoten nicht immer einer Feinnadelaspiration unterzogen (Kleiter und Plavec 2022).

Die durchschnittliche Dauer der Bestrahlungstherapie aller 49 Hunde betrug 11,6 Tage. Die Mehrheit der Hunde (n = 35) wurde mit einem palliativen Protokoll bestrahlt. Drei davon wurden mit einem hypofraktionierten Protokoll mit ein bis zwei Fraktionen pro Woche über einen Zeitraum von 15–18 Tagen behandelt und der Großteil (n = 31) erhielt 5–6 Fraktionen mit einer Gesamtdosis von 20–24 Gy, die täglich innerhalb von 5–9 Tagen appliziert wurden. Das mediane PFI der palliativ behandelten Hunde lag bei 201 Tagen (Spannbreite: 53–720 Tage) und die mediane Überlebenszeit bei 264 Tagen (Spannbreite: 36–720 Tage). Ähnliche Protokolle finden sich auch in der Literatur. Dabei wurden Gesamtdosen von 16–40 Gy aufgeteilt auf 3–10 Einzelfraktionen über einen Zeitraum von 5–28 Tagen verabreicht und PFI von 120–300 Tage und Überlebenszeiten von 146–330 Tagen angegeben (Mellanby et al. 2002, Gieger T. et al. 2008, Tan-Coleman et al. 2013, Buchholz et al. 2009, FU DR et al. 2023). In den zwei vorherigen Studien wurden ähnliche Protokolle, wie in der vorliegenden, angewandt und lassen sich deshalb gut mit unserer Studienkohorte vergleichen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden 36 Hunde mit einer Gesamtdosis von 20 Gy aufgeteilt auf fünf Fraktionen täglich fünf Tage in Folge bestrahlt. Das mediane PFI betrug 201 Tage und die mediane Überlebenszeit 312 Tage (FU DR et al. 2023). In einer anderen Studie aus 2013 wurden die Hunde ebenfalls mit einer Gesamtdosis von 20 Gy aufgeteilt auf fünf Fraktionen zu je 4 Gy über 5–8 Tage behandelt. Das mediane PFI lag bei 178 Tagen und die mediane Überlebenszeit bei 309 Tagen (Than-Coleman et al. 2013).

Die 14 kurativ bestrahlten Hunde der Studienkohorte wurden über einen Zeitraum von 16–27 Tagen behandelt. Dabei waren die am häufigsten verwendeten Protokolle 13–16 Fraktionen zu je 3,2 Gy. Lediglich ein Hund wurde mit 10 Fraktionen zu je 4 Gy bestrahlt. Dadurch ergab sich eine mittlere Gesamtdosis von 46,5 Gy (Spannbreite: 40–51,2 Gy). Bei kurativ bestrahlten Hunden betrug das mediane PFI 492 Tage (Spannbreite: 93–1673 Tage) und die mediane Überlebenszeit 719 Tage (Spannbreite: 114–1855 Tage). In der Literatur sind unterschiedliche kurative Protokolle zu finden. Die Gesamtdosis reicht dabei von 42–63 Gy, aufgeteilt auf 10–21 Fraktionen mit einer Einzeldosis von 3–4,2 Gy in einem Zeitraum von 14– 35 Tagen.

Mediane Überlebenszeiten lagen in vergangenen Studien bei 267–586 Tagen. Das PFI wurde mit 267–360 Tagen angegeben (LaDue et al. 1999, Czichon et al. 2022, Hunley et al. 2010, Iseri et al. 2022).

Die Behandlungsergebnisse der unterschiedlichen Bestrahlungsprotokolle zeigen, dass mit einem kurativen Bestrahlungsprotokoll eine mediane Überlebenszeit von fast zwei Jahren (719 Tage) erreicht werden konnte und die mediane Überlebenszeit im Vergleich zu palliativen Bestrahlungsprotokollen beinahe dreimal so lang war.

In der vorliegenden Studie wurden signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten in Bezug auf das Krankheitsstadium nach Adams erhoben ($p = <0{,}001$). Hunde, welche sich in den Krankheitsstadien 1 und 2 befanden, erreichten eine mediane Überlebenszeit von 404 Tagen (Spannbreite: 72–1855 Tage). Dies war deutlich länger als die mediane Überlebenszeit in den Krankheitsstadien 3 und 4 mit 132 Tagen (Spannbreite: 36–489 Tage). Auch in der Literatur wird über kürzere Überlebenszeit bei fortgeschrittenen Stadien berichtet (Iseri et al. 2022, Adams et al. 2009, LaDue et al. 1999, Théon et al. 1993). In einer Studie wurden die klinischen Ergebnisse von 54 Hunden retrospektiv untersucht, welche mittels Megavolt-Bestrahlung behandelt wurden, unter Berücksichtigung der Krankheitsstadien nach Adams. Die medianen Überlebenszeiten der Hunde in den Stadien 1 und 2 betrugen 930 und 860 Tage und lagen damit deutlich höher als in den fortgeschrittenen Stadien 3 und 4 mit Überlebenszeiten von 370 und 180 Tagen (Iseri et al. 2022)

Laut Literatur sind Lokalrezidive das Hauptproblem und der häufigste Grund zur Euthanasie (Rassnick et al. 2006, Théon et al. 1993, Bommarito et al. 2011). Zum Zeitpunkt des Studienendes waren noch vier Hunde am Leben und 37 Patienten bereits verstorben. Von den 37 Hunden, die bereits verstorben waren, starben 33 an Progression des Tumors. Da in dieser Studie kein Kontroll-CT durchgeführt wurde, wurde als Progression das Wiederauftreten klinischer Symptomatik definiert. Demnach war auch hier die Progression des Tumors die häufigste Todesursache.

In vergangenen Studien wurden mehrere prognostische Faktoren identifiziert. Dazu zählen unter anderem ein höheres Alter (>10 Jahre), der histopathologische Tumortyp, das Vorliegen von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose und das Krankheitsstadium nach Adams (LaDue et al. 1999, Iseri et al. 2022, Czichon et al. 2022, Cancedda et al. 2015). Da sich die Patienten dieser Studienkohorte in verschiedenen Altersgruppen befanden und insgesamt acht unterschiedliche Tumortypen identifiziert wurden, konnte hinsichtlich der Faktoren „Alter“ und

„Tumortyp“ kein prognostischer Zusammenhang erhoben werden. In dieser Studie zeigte sich das Krankheitsstadium nach Adams als prognostischer Faktor. Patienten in den Krankheitsstadien 1 und 2 lebten deutlich länger als Patienten der Krankheitsstadien 3 und 4.

Diese Ergebnisse zeigen, dass vor allem die Früherkennung des Tumors und eine Therapie im Frühstadium von großer Bedeutung sind und sich günstig auf die Prognose auswirken können. Bedenkt man hierbei auch die längeren Überlebenszeiten bei kurativen Bestrahlungsprotokollen im Vergleich zu palliativen, lässt sich daraus schließen, dass eine kurative Bestrahlungstherapie im Frühstadium gut für das Outcome ist.

6. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden die Daten von 49 Hunden retrospektiv ausgewertet, welche im Zeitraum von 2013–2020 an der Veterinärmedizinischen Universität Wien aufgrund eines Nasenhöhlentumors einer Strahlentherapie unterzogen wurden.

Unter den 49 Hunden befanden sich 34 Rassehunde, die sich in 21 verschiedene Rassen aufteilten. Am häufigsten war die Rasse des Labrador Retrievers (10 %) vertreten. Das Durchschnittsalter der Hunde lag bei elf Jahren. Darunter befanden sich 26 weibliche (53 %) und 23 männliche (47 %) Hunde.

Wie weit die Krankheit bereits fortgeschritten war, wurde anhand der Klassifizierung nach Adams (Adams et al. 2009) in vier Krankheitsstadien eingeteilt. Dreizehn Hunde (27 %) konnten dem Stadium 1 zugeordnet werden, 13 (27 %) dem Stadium 2, neun (18 %) dem Stadium 3 und 14 (29 %) dem Stadium 4.

Bei 35 Hunden (71 %) wurde der Tumor als Karzinom diagnostiziert und bei 13 Hunden (27 %) als Sarkom. Bei einem Patienten (2 %) konnte nicht differenziert werden um welchen Tumortyp es sich handelt.

Bei zwölf Hunden (25 %) wurde bereits zu Beginn der Therapie eine Beteiligung der regionalen Lymphknoten festgestellt und bei sechs (12 %) wurde eine relevante Begleiterkrankung dokumentiert (Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Zweittumor, MDR-1 Gendefekt).

Bei der Mehrheit der Hunde wurde ein Planungs-CT durchgeführt (73 %). Bei 14 Hunden (29 %) wurde ein kurativ Bestrahlungsprotokoll mit einer mittleren Gesamtdosis von 46,5 Gy und einer Fraktionsdosis von 3,2–4 Gy angewendet und bei 35 Hunden (71 %) ein palliatives mit einer mittleren Gesamtdosis von 22 Gy und einer Fraktionsdosis von 4 Gy. Die Behandlungszeit betrug zwischen fünf und 27 Tagen.

Zur Berechnung des klinischen progressionsfreien Intervalls (PFI) und der Überlebenszeit wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Bei der Analyse wurde die Art des Bestrahlungsprotokolls verglichen und frühes (Stadium 1 und 2) mit fortgeschrittenem (Stadium 3 und 4) Krankheitsstadium. Das mediane PFI und die Überlebenszeit betrug bei kurativ bestrahlten Hunden 492 Tage (Spannbreite: 93–1673) und 719 Tage (Spannbreite: 114–1855). Bei palliativ bestrahlten Hunden lag das mediane PFI bei 201 Tagen (Spannbreite:

53–720) und die mediane Überlebenszeit 264 Tage (Spannbreite: 36–720). Hunde, die sich in den Krankheitsstadien 1 und 2 befanden, erreichten eine mediane Überlebenszeit von 404 Tagen (Spannbreite: 72–1855) und Hunden, die sich in den Krankheitsstadien 3 und 4 befanden, 132 Tage (Spannbreite: 36–489).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Strahlentherapie die lokale Tumorkontrolle verbessern kann. Mit einem kurativem Bestrahlungsprotokoll konnte eine mediane Überlebenszeit von fast zwei Jahren (719 Tage) erreicht werden und die mediane Überlebenszeit war im Vergleich zu palliativen Bestrahlungsprotokollen 2,7 mal so lang. Vor allem die Verbesserung der medianen Überlebenszeit bei Hunden in den Krankheitsstadien 1 und 2 im Vergleich zu den Krankheitsstadien 3 und 4 unterstreichen die Bedeutung der Strahlentherapie im Frühstadium der Krankheit.

7. Summary

With a prevalence rate of 0.77–2 %, neoplasms of the nasal and paranasal sinuses are rare in dogs. Malignant epithelial tumors predominate with 60–75 %. Radiation therapy is the most effective treatment for tumors of the nasal cavity and can significantly improve survival and quality of life for patients.

In this retrospective study the data of 49 dogs, that underwent radiotherapy for nasal cavity tumors at the University of Veterinary Medicine Vienna between 2013–2020, were analyzed.

The study cohort included 34 pedigree dogs, divided into 21 different breeds. The most common breed was the Labrador Retriever (10 %). The average age of all dogs was eleven years. Among them, there were 26 female (53 %) and 23 male (47 %) patients.

The extent to which the disease had progressed at the time of presentation was divided into four stages, based on the Adams classification (Adams et al. 2009). Thirteen dogs (27 %) could be classified as stage 1, 13 (27 %) as stage 2, nine (18 %) as stage 3, and 14 (29 %) as stage 4.

In 35 dogs (71 %) the tumor was diagnosed as carcinoma and in 13 dogs (27 %) as sarcoma. In one patient (2 %) it was not possible to differentiate the tumor type.

In twelve dogs (25 %), involvement of the regional lymph nodes was already detected during staging prior of therapy and in six patients (12 %) a relevant concomitant disease was documented (disease of the cardiovascular system, second tumor, MDR-1 genetic defect).

A planning CT was performed in the majority of dogs (73 %). A curative irradiation protocol with a mean total dose of 46,5 Gy and a fractional dose of 3.2–4 Gy was used in 14 dogs (29 %) and a palliative one with a mean total dose of 22 Gy and a fractional dose of 4 Gy was used in 35 dogs (71 %). The treatment period ranged from five to 27 days.

Kaplan-Meier analysis was performed to calculate clinical progression-free interval (PFI) and survival time. The analysis compared the intent of radiotherapy and early (stage 1 and 2) versus advanced (stage 3 and 4) disease. The median PFI and survival time were 492 days (range: 93–1673) and 719 days (range: 114–1855) in curatively irradiated dogs, respectively. In palliative irradiated dogs, the median PFI was 201 days (range: 53–720) and median survival was 264 days (range: 36–720). Dogs that were in disease stages 1 and 2 achieved a median

survival time of 404 days (range: 72–1855) and dogs that were in disease stages 3 and 4 achieved 132 days (range: 36–489).

The results of this work demonstrate that radiotherapy can improve local tumor control. A long-term median survival time of nearly two years (719 days) were achieved with a curative radiation protocol and median survival time was 2,7 times longer, compared with palliative radiation protocols. In particular, the improvement in median survival time in dogs with disease stages 1 and 2 compared to disease stages 3 and 4 demonstrates the importance of radiotherapy in early disease.

8. Literaturverzeichnis

Adams WM, Bjorling DE, McAnulty JE, Green EM, Forrest LJ, Vail DM. Outcome of accelerated radiotherapy alone or accelerated radiotherapy followed by exenteration of the nasal cavity in dogs with intranasal neoplasia: 53 cases (1990-2002). J Am Vet Med Assoc. 2005 Sep 15;227(6):936-41. doi: 10.2460/javma.2005.227.936. PMID: 16190593.

Adams WM, Kleiter MM, Thrall DE, Klauer JM, Forrest LJ, La Due TA, Havighurst TC. Prognostic significance of tumor histology and computed tomographic staging for radiation treatment response of canine nasal tumors. Vet Radiol Ultrasound. 2009 May-Jun;50(3):330-5. doi: 10.1111/j.1740-8261.2009.01545.x. PMID: 19507402.

Adams WM, Withrow SJ, Walshaw R, Turrell JM, Evans SM, Walker MA, Kurzman ID. Radiotherapy of malignant nasal tumors in 67 dogs. J Am Vet Med Assoc. 1987 Aug 1;191(3):311-5. PMID: 3654292.y

Bommarito DA, Kent MS, Selting KA, Henry CJ, Lattimer JC. Reirradiation of recurrent canine nasal tumors. Vet Radiol Ultrasound. 2011 Mar-Apr;52(2):207-12. doi: 10.1111/j.1740-8261.2010.01763.x. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21388476.

Bowles K, DeSandre-Robinson D, Kubicek L, Lurie D, Milner R, Boston SE. Outcome of definitive fractionated radiation followed by exenteration of the nasal cavity in dogs with sinonasal neoplasia: 16 cases. Vet Comp Oncol. 2016 Dec;14(4):350-360. doi: 10.1111/vco.12115. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25178539.

Bradley PA, Harvey CE. Intra-nasal tumours in the dog: an evaluation of prognosis. J Small Anim Pract. 1973 Aug;14(8):459-67. doi: 10.1111/j.1748-5827.1973.tb06485.x. PMID: 4788819.

Buchholz J, Hagen R, Leo C, Ebling A, Roos M, Kaser-Hotz B, Bley CR. 3D conformal radiation therapy for palliative treatment of canine nasal tumors. Vet Radiol Ultrasound. 2009 Nov-Dec;50(6):679-83. doi: 10.1111/j.1740-8261.2009.01603.x. PMID: 19999357.

Cancedda S, Sabattini S, Bettini G, Leone VF, Laganga P, Rossi F, Terragni R, Gnudi G, Vignoli M. Combination of radiation therapy and firocoxib for the treatment of canine nasal carcinoma. Vet Radiol Ultrasound. 2015 May-Jun;56(3):335-43. doi: 10.1111/vru.12246. Epub 2015 Feb 21. PMID: 25703137.

Chapagain D, Range F, Huber L, Virányi Z. Cognitive Aging in Dogs. Gerontology. 2018;64(2):165-171. doi: 10.1159/000481621. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29065419; PMCID: PMC5841136.

Czichon F, Rohrer Bley C, Meier V. Relative tumor volume has prognostic relevance in canine sinonasal tumors treated with radiation therapy: A retrospective study. PLoS One. 2022 May 27;17(5):e0269083. doi: 10.1371/journal.pone.0269083. PMID: 35622873; PMCID: PMC9140277.

Elliot KM, Mayer MN. Radiation therapy for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses in dogs. Can Vet J. 2009 Mar;50(3):309-12. PMID: 19436485; PMCID: PMC2643460.

Fleming JM, Creevy KE, Promislow DE. Mortality in North American Dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size, and breed-related causes of death. J Vet Intern Med. 2011 Mar-Apr;25(2):187-98. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0695.x. Epub 2011 Februar 25. PMID: 21352376.

Fu DR, Weng HY, Mendez Valenzuela CR, Vanhaezebrouck IF, Plantenga JM. Retrospective comparison of side effects and outcomes of three-dimensional conformal vs. intensity-modulated radiation therapy in the palliative-intent treatment (4 Gy × 5 daily fractions) of canine intranasal tumors (2010-2017). Front Vet Sci. 2023 Mar 14;10:1011949. doi: 10.3389/fvets.2023.1011949. PMID: 36998642; PMCID: PMC10043394.

Fujiwara A, Kobayashi T, Kazato Y, Yayoshi N, Fujita M. Efficacy of hypofractionated radiotherapy for nasal tumours in 38 dogs (2005-2008). J Small Anim Pract. 2013 Feb;54(2):80-6. doi: 10.1111/jsap.12024. PMID: 23373834.

George R, Smith A, Schleis S, Brawner W, Almond G, Kent M, Wypij J, Borrego J, Moore A, Keyerleber M, Kraiza S. OUTCOME OF DOGS WITH INTRANASAL LYMPHOMA TREATED WITH VARIOUS RADIATION AND CHEMOTHERAPY PROTOCOLS: 24 CASES. Vet Radiol Ultrasound. 2016 May;57(3):306-12. doi: 10.1111/vru.12318. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26763938.

Gieger T, Rassnick K, Siegel S, Proulx D, Bergman P, Anderson C, LaDue T, Smith A, Northrup N, Roberts R. Palliation of clinical signs in 48 dogs with nasal carcinomas treated with coarse-fraction radiation therapy. J Am Anim Hosp Assoc. 2008 May-Jun;44(3):116-23. doi: 10.5326/0440116. PMID: 18451069.

Gieger TL, Nolan MW. Linac-basierte stereotaktische Strahlentherapie bei nicht-lymphomatösen Nasentumoren bei Hunden: 29 Fälle (2013-2016). Tierarzt Comp Oncol. 2018 Mar;16(1):E68-E75. doi: 10.1111/vco.12334. Epub 2017. Juli 25 PMID: 28741887.

Gillette EL, LaRue SM, Gillette SM. Normal tissue tolerance and management of radiation injury. Semin Vet Med Surg Small Anim. 1995 Aug;10(3):209-13. PMID: 8532978.

Glasser SA, Charney S, Dervisis NG, Witten MR, Ettinger S, Berg J, Joseph R. Use of an image-guided robotic radiosurgery system for the treatment of canine nonlymphomatous nasal tumors. J Am Anim Hosp Assoc. 2014 Mar-Apr;50(2):96-104. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6024. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24446402.

Hayes HM Jr, Wilson GP, Fraumeni HF Jr. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in dogs: descriptive epidemiology. Cornell Vet. 1982 Apr;72(2):168-79. PMID: 7083865.

Henry CJ, Brewer WG Jr, Tyler JW, Brawner WR, Henderson RA, Hankes GH, Royer N. Survival in dogs with nasal adenocarcinoma: 64 cases (1981-1995). J Vet Intern Med. 1998 Nov-Dec;12(6):436-9. doi: 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02147.x. PMID: 9857336.

Hosoya K, Poulson JM, Azuma C. Osteoradionecrosis and radiation induced bone tumors following orthovoltage radiation therapy in dogs. Vet Radiol Ultrasound. 2008 Mar-Apr;49(2):189-95. doi: 10.1111/j.1740-8261.2008.00349.x. PMID: 18419003.

Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a meta-analysis of 1,528 patients from six randomized trials. Am J Clin Oncol. 2002 Jun;25(3):219-23. doi: 10.1097/00000421-200206000-00002. PMID: 12040275.

Hunley DW, Mauldin GN, Shiomitsu K, Mauldin GE. Clinical outcome in dogs with nasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. Can Vet J. 2010 Mar;51(3):293-300. PMID: 20514254; PMCID: PMC2822374.

Inoue M, Sugiura K. Identifying causes of death of companion dogs in Japan using data from pet cemeteries. J Vet Med Sci. 2021 Jul 2;83(7):1039-1043. doi: 10.1292/jvms.21-0171. Epub 2021 May 17. PMID: 33994429; PMCID: PMC8349817.

Iseri T, Horikirizono H, Abe M, Itoh H, Sunahara H, Nemoto Y, Itamoto K, Tani K, Nakaichi M. Outcomes of megavoltage radiotherapy for canine intranasal tumors and its relationship

to clinical stages. Open Vet J. 2022 May-Jun;12(3):383-390. doi: 10.5455/OVJ.2022.v12.i3.12. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35821780; PMCID: PMC9270932.

Kessler M. und Schmidt J. 2018. Tumoren der Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen. In: Kohn B und Schwarz G, Hrsg. Praktikum der Hundeklinik. 12. Aktualisierte Auflage. 1246–1248, Georg Thieme Verlag;

Kleiter M. und Plavec T. 2022. Tumoren der Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen. In: Kessler M, Hrsg. Kleintieronokologie. 4. Auflage. 475–485, Georg Thieme Verlag;

Kubicek L, Milner R, An Q, Kow K, Chang M, Cooke K, Fox L, Farese J, Bacon N, Lurie D. OUTCOMES AND PROGNOSTIC FACTORS ASSOCIATED WITH CANINE SINONASAL TUMORS TREATED WITH CURATIVE INTENT CONE-BASED STEREOTACTIC RADIOSURGERY (1999-2013). Vet Radiol Ultrasound. 2016 May;57(3):331-40. doi: 10.1111/vru.12349. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26880676.

LaDue TA, Dodge R, Page RL, Price GS, Hauck ML, Thrall DE. Factors influencing survival after radiotherapy of nasal tumors in 130 dogs. Vet Radiol Ultrasound. 1999 May-Jun;40(3):312-7. doi: 10.1111/j.1740-8261.1999.tb00367.x. PMID: 10519313.

Laing EJ, Binnington AG. Surgical therapy of canine nasal tumors: A retrospective study (1982-1986). Can Vet J. 1988 Oct;29(10):809-13. PMID: 17423139; PMCID: PMC1680876.

Liptak JM. The principals of surgical oncology: surgery and multimodality therapy. Compend Contin Educ Vet. 2009 Sep;31(9):E1-14; quiz E14. PMID: 20180204.

MacEwen EG, Withrow SJ, Patnaik AK. Nasal tumors in the dog: retrospective evaluation of diagnosis, prognosis, and treatment. J Am Vet Med Assoc. 1977 Jan 1;170(1):45-8. PMID: 556613.

Madewell BR, Priester WA, Gillette EL, Snyder SP. Neoplasms of the nasal passages and paranasal sinuses in domesticated animals as reported by 13 veterinary colleges. Am J Vet Res. 1976 Jul;37(7):851-6. PMID: 937809.

McEntee MC. A survey of veterinary radiation facilities in the United States during 2001. Vet Radiol Ultrasound. 2004 Sep-Oct;45(5):476-9. doi: 10.1111/j.1740-8261.2004.04082.x. PMID: 15487574.

McEntee MC, Page RL, Théon A, Erb HN, Thrall DE. Malignant tumor formation in dogs previously irradiated for acanthomatous epulis. Vet Radiol Ultrasound. 2004 Jul-Aug;45(4):357-61. doi: 10.1111/j.1740-8261.2004.04067.x. PMID: 15373265.

Mellanby RJ, Stevenson RK, Herrtage ME, White RA, Dobson JM. Long-term outcome of 56 dogs with nasal tumours treated with four doses of radiation at intervals of seven days. Vet Rec. 2002 Aug 31;151(9):253-7. doi: 10.1136/vr.151.9.253. PMID: 12233825.

Morris JS, Dunn KJ, Dobson JM, White RA. Radiological assessment of severity of canine nasal tumours and relationship with survival. J Small Anim Pract. 1996 Jan;37(1):1-6. doi: 10.1111/j.1748-5827.1996.tb01924.x. PMID: 8642793.

Mukaratirwa S, van der Linde-Sipman JS, Gruys E. Feline nasal and paranasal sinus tumours: clinicopathological study, histomorphological description and diagnostic immunohistochemistry of 123 cases. J Feline Med Surg. 2001 Dec;3(4):235-45. doi: 10.1053/jfms.2001.0141. PMID: 11795961.

Northrup NC, Etue SM, Ruslander DM, Rassnick KM, Hutto DL, Bengtson A, Rand W, Moore AS. Retrospective study of orthovoltage radiation therapy for nasal tumors in 42 dogs. J Vet Intern Med. 2001 May-Jun;15(3):183-9. doi: 10.1892/0891-6640(2001)015<0183:rsoort>2.3.co;2. PMID: 11380025.

Rassnick KM, Goldkamp CE, Erb HN, Scrivani PV, Njaa BL, Gieger TL, Turek MM, McNiel EA, Proulx DR, Chun R, Mauldin GE, Phillips BS, Kristal O. Evaluation of factors associated with survival in dogs with untreated nasal carcinomas: 139 cases (1993-2003). J Am Vet Med Assoc. 2006 Aug 1;229(3):401-6. doi: 10.2460/javma.229.3.401. PMID: 16881833.

Reif JS, Bruns C, Lower KS. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. Am J Epidemiol. 1998 Mar 1;147(5):488-92. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009475. PMID: 9525536.

Rohrer Bley C. 2022. Grundlagen der Strahlentherapie. In: Kessler M, Hrsg. Kleintieronokologie. 4. Auflage. 209–225, Georg Thieme Verlag;

Schneider U, Kaser-Hotz B. Radiation risk estimates after radiotherapy: application of the organ equivalent dose concept to plateau dose-response relationships. Radiat Environ Biophys. 2005 Dec;44(3):235-9. doi: 10.1007/s00411-005-0016-1. Epub 2005 Nov 5. PMID: 16273381.

Sones E, Smith A, Schleis S, Brawner W, Almond G, Taylor K, Haney S, Wypij J, Keyerleber M, Arthur J, Hamilton T, Lawrence J, Gieger T, Sellon R, Wright Z. Survival times for canine intranasal sarcomas treated with radiation therapy: 86 cases (1996-2011). Vet Radiol Ultrasound. 2013 Mar-Apr;54(2):194-201. doi: 10.1111/vru.12006. Epub 2012 Dec 26. PMID: 23278974.

Théon AP, Madewell BR, Harb MF, Dungworth DL. Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavities in 77 dogs. J Am Vet Med Assoc. 1993 May 1;202(9):1469-75. PMID: 8496103.

Urfer SR, Kaeberlein M, Promislow DEL, Creevy KE. Lifespan of companion dogs seen in three independent primary care veterinary clinics in the United States. Canine Med Genet. 2020 Jun 16;7:7. doi: 10.1186/s40575-020-00086-8. PMID: 32835231; PMCID: PMC7386164.

Wergin M. 2017. Generelle Aspekte der Radioonkologie. In: Klopfleisch R, Hrsg. Veterinäronkologie kompakt. 47–56. Springer Verlag;

9. Abbildungsverzeichnis

Abb 1: Häufigkeitsverteilung des Alters der 49 Hunde mit Nasenhöhlentumor 16
Abb 2: Häufigkeitsverteilung des Geschlechtes und des Kastrationsstatus der 49 Hunde mit Nasenhöhlentumor 17
Abb 3: Häufigkeit der einzelnen Krankheitsstadien nach Adams 18
Abb 4: Häufigkeitsverteilung der Tumorarten nach Geschlecht 19
Abb 5: Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten nach dem Krankheitsstadium nach Adams 20
Abb 6: Häufigkeitsverteilung palliatives/kuratives Bestrahlungsprotokoll nach dem Krankheitsstadium nach Adams 22
Abb 7: Kaplan-Meier-Kurve: klinisches progressionsfreies Intervall der kurativ und palliativ bestrahlten Hunde 26
Abb 8: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten der kurativ und palliativ bestrahlten Hunde . 27
Abb 9: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten der Krankheitsstadien 1 und 2 vergleichend zu Stadium 3 und 4 28

10. Tabellenverzeichnis

Tab 1: Verteilung der Herkunftsländer aller 49 Hunde mit Nasenhöhlentumor 14
Tab 2: Rasseverteilung der 49 Hunde mit Nasenhöhlentumor 15
Tab 3: Häufigkeitsverteilung der Tumorentität in Prozent 20
Tab 4: Häufigkeitsverteilung der Krankheitsstadien nach Adams bei kurativ bestrahlten Patienten 23
Tab 5: Häufigkeitsverteilung der Krankheitsstadien nach Adams bei palliativ bestrahlten Patienten 24
Tab 6: Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Zytostatika 25

11. Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
CT	Computertomographie
Gy	Gray
MeV	Megaelektronenvolt
MV	Megavolt
PFI	Progressionsfreies Intervall
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
Tab	Tabelle
TIS	Tierspitalinformationssystem
ÜZ	Überlebenszeit