

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

**Eine Bestrahlungstherapie kann bei felinen und kaninen Non-Hodgkin-  
Lymphomen palliativ oder im Rahmen einer kurativen Behandlung eingesetzt  
werden**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Vivian Tan

Wien, im Juni 2021

**Wissenschaftliche Betreuerin:**

**Ao.Univ.-Prof. Dr.med.vet. Miriam Kleiter Dipl.-ACVR-RO Dipl.-ECVIM-CA**  
Plattform Radioonkologie und Nuklearmedizin, Department für Kleintiere und Pferde  
Veterinärmedizinische Universität Wien

**Wissenschaftlicher Begutachter:**

**Dr. Maximilian Pagitz**  
Plattform Radioonkologie und Nuklearmedizin, Department für Kleintiere und Pferde  
Veterinärmedizinische Universität Wien

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Literaturübersicht.....	2
2.1. Das maligne Lymphom .....	2
2.1.1. Diagnostik und Klassifikation .....	2
2.2. Das feline Lymphom .....	5
2.2.1. Lymphomformen und anatomische Lokalisationen.....	5
2.3. Das kanine Lymphom.....	8
2.3.1. Lymphomformen und anatomische Lokalisationen.....	8
2.4. Strahlentherapie .....	11
2.4.1. Einführung und Geschichte .....	11
2.4.2. Grundlagen der Strahlenbiologie .....	12
2.4.3. Grundlagen der Strahlenphysik.....	13
2.4.4. Kurative Bestrahlungstherapie .....	15
2.4.5. Palliative Bestrahlungstherapie .....	16
2.5. Therapiemöglichkeiten .....	16
3. Material und Methode.....	19
3.1. Patientendaten.....	19
3.2. Krankheitsstatus .....	19
3.3. Bestrahlungstherapie und Therapieintention .....	20
3.4. Kombination mit einer Chemotherapie .....	20
3.5. Follow- Up und Überlebenszeit.....	21
3.6. Statistische Auswertung .....	21

4. Ergebnisse .....	22
4.1. Patienten .....	22
4.2. Katzen .....	23
5.2.1. Nationale .....	23
5.2.2. Lymphomformen und anatomische Lokalisationen.....	24
5.2.3. Bestrahlungstherapie.....	24
5.2.4. Kombination mit Chemotherapie.....	25
5.2.5. Rescuetherapie .....	27
5.2.6. Todesursache und Überlebenszeit.....	27
4.3. Hunde .....	30
5.3.1. Nationale .....	30
5.3.2. Lymphomformen und anatomische Lokalisationen.....	31
5.3.3. Bestrahlungstherapie.....	32
5.3.4. Kombination mit Chemotherapie.....	33
5.3.5. Rescuetherapie .....	34
5.3.6. Todesursache und Überlebenszeit.....	35
5. Diskussion.....	37
6. Zusammenfassung .....	44
7. Summary .....	46
8. Literaturverzeichnis .....	47
9. Anhang.....	64
9.1. Abbildungsverzeichnis .....	64
9.2. Tabellenverzeichnis .....	64
9.3. Abkürzungsverzeichnis .....	65

## **Danksagung**

Mein herzlichster Dank gilt Ao.Univ.-Prof. Dr.med.vet. Miriam Kleiter Dipl.-ACVR-RO Dipl.-ECVIM-CA für ihre endlose Geduld und Unterstützung bei der Betreuung meiner Diplomarbeit, sowie Dr. Maximilian Pagitz für die konstruktive Kritik, teils in nahezu künstlerischer Form, als Zweitbegutachter.

Ein besonderer Dank auch an Dr. Theresa Kreilmeier- Berger für das stetige Korrekturlesen und den umfangreichen fachlichen Input.

Nicht zuletzt ein von Herzen kommendes Danke an meine Familie für den unentwegten Beistand während meines gesamten Studiums und die Möglichkeit dieses so sorglos zu absolvieren.

## 1. Einleitung

Mit den wachsenden medizinischen Fortschritten steigt stetig die Lebenserwartung unserer Haustiere, und damit auch die Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung. Krebs ist heute mit steigender Prävalenz die häufigste Todesursache von Hunden und Katzen (Bronson 1982, Hansen und Khanna 2004, Fleming et al. 2011). Dies kann einerseits durch das fortgeschrittene Alter unserer Haustiere begründet werden, andererseits sind eine tatsächliche Erhöhung der Krebsinzidenz und ein gesteigertes Bewusstsein der Tierbesitzer ebenfalls zu berücksichtigende Faktoren (Paoloni und Khanna 2007). Das maligne Lymphom zählt sowohl beim Hund als auch bei der Katze, mit steigender Inzidenz, zur häufigsten Krebserkrankung. Aufgrund der vielfältigen klinischen Darstellung und Lokalisationen kann eine Bestrahlung als Therapie angedacht werden (Vail et al. 2019a).

Bereits im frühen 20. Jahrhundert begann man die Strahlentherapie nicht nur in der Human- sondern auch in der Veterinärmedizin einzusetzen. Seitdem entwickelt sich diese stetig weiter und so ist es uns heute möglich modernste Technologien im veterinär-onkologischen Bereich zu verwenden (Gillette 1997). Im Jahr 2001 gab es in den Vereinigten Staaten nur 33 Einrichtungen, welche über die notwendige Ausstattung für eine Bestrahlungstherapie verfügten. Kaum zehn Jahre später, in 2010, waren es bereits 76 Einrichtungen, die sich in den Vereinigten Staaten (66), Europa (6) und Kanada (4) befinden – davon waren 32 % Universitätskliniken. Allein in diesen neun Jahren verdoppelte sich die Anzahl der Bestrahlungseinrichtungen in Amerika (McEntee 2006, Farrelly und McEntee 2014). In Österreich ist die Veterinärmedizinische Universität Wien die einzige tiermedizinische Institution, die über die Möglichkeit verfügt eine Strahlentherapie anzubieten.

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es das Outcome palliativ und kurativ bestrahlter Patienten mit einem Non- Hodgkin- Lymphom in einem definierten Beobachtungszeitraum zu ermitteln. Von Interesse waren sowohl die medianen Überlebenszeiten der Patienten ab dem Diagnosezeitpunkt als auch jene ab dem Beginn der Strahlentherapie.

## **2. Literaturübersicht**

### **2.1. Das maligne Lymphom**

Das Lymphom ist eine systemische Krebserkrankung, die verschiedenste Organe des Körpers betreffen kann. Es wird zwischen dem selteneren Hodgkin's Lymphom und dem häufigeren Non-Hodgkin Lymphom unterschieden (Shankland et al. 2012). Üblicherweise treten Lymphome in lymphoidem Gewebe wie den Lymphknoten, Milz, Leber und Knochenmark auf, können aber genau genommen in beinahe jedem Gewebe eines Körpers entstehen. Den gemeinsamen Ursprung haben alle Lymphome in den Zellen des lymphoretikulären Systems (Vail et al. 2019b).

#### **2.1.1. Diagnostik und Klassifikation**

Um die Diagnose Lymphom stellen zu können, wird jeweils mit einer allgemeinen klinischen Untersuchung begonnen. Diese wird von einem Differentialblutbild mit Thrombozytenbestimmung und einem Serumprofil begleitet. Auch bildgebende Verfahren wie eine Sonografie des Abdomens, oder eine Röntgenstudie des Thorax sind indiziert, um das vorliegende Krankheitsstadium feststellen zu können. Invasive Methoden wie Feinnadelaspiration, Biopsie beziehungsweise (bzw.) Gewebe- oder Lymphknotenentnahme sind für eine Diagnosestellung mittels Zytologie oder Histologie notwendig und können ebenfalls herangezogen werden, um etwaige weitere Umfangsvermehrungen genauer abzuklären (Rutley und MacDonald 2007, Teske 2013).

Nach gestellter Diagnose „Lymphom“ erfolgt in der Regel noch eine genaue Klassifikation des vorliegenden Lymphomsubtyps. In der Vergangenheit wurde hauptsächlich die modifizierte Kiel- Klassifikation (1974) und die „Working Formulation“ des National Cancer Institute (1982) angewandt (Uppenkamp und Feller 2002, Teske 2013, Vail et al. 2019b). Letztere kam häufig in den Vereinigten Staaten zur Anwendung und beschreibt Tumore anhand ihres Zelltypes und Verteilungsmuster im Lymphknoten, diese kann diffus oder follikulär sein. Dabei werden der Mitoseindex, die Zellgröße, sowie der klinische Verlauf berücksichtigt. Die Working Formulation enthält allerdings keine Aussage über den Immunphänotyp eines Tumors (National Cancer Institute 1982, Guija de Arespachaga et al. 2007). Sehr wohl berücksichtigt

wird der Immunphänotyp hingegen in der aktualisierten Kiel- Klassifikation. Mit Hilfe dessen ist eine weitere Unterscheidung in B- und T- Zell- Lymphome möglich (Vail et al. 2019a).

Im Jahr 1994 wurde aus der Humanmedizin die „REAL“ (Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms) Klassifikation übernommen. Diese und das Klassifikations- Schema der WHO (World Health Organization), welches 2001 etabliert wurde, werden heute für die Lymphomklassifikation herangezogen. Das System der REAL/WHO Klassifikation schließt anatomische, zellmorphologische und immunphänotypische Kriterien ein und erfordert für eine Diagnose sowohl eine Histopathologie, als auch eine Immunhistochemie (Kiupel et al. 1994, Swerdlow und Cook 2020). Durch die Bestimmung des Subtypes kann schließlich eine genauere Prognose mit detaillierteren Informationen über die vorliegende Erkrankung und unter Umständen auch über den klinischen Verlauf getroffen werden (Wolfesberger et al. 2017). Eine zusätzliche Untersuchung des Knochenmarks wird in der Literatur ebenfalls angeführt und ist vor allem bei Vorliegen von Zytopenien oder atypischen Lymphozyten im peripheren Blut empfohlen, wird jedoch von einigen Autoren kritisch betrachtet. Obwohl prognostisch interessant, hat das Ergebnis der Knochenmarkspunktion keinen Einfluss auf die Wahl der Therapie (Flory et al. 2007, Teske 2013, Vail et al. 2019b).

Der klinischen Stadieneinteilung der WHO (Tabelle 1) zufolge gibt es insgesamt fünf Krankheitsstadien, die je nach Vorhandensein klinischer Symptome in zwei weitere Substadien unterteilt werden können. Sind systemische klinische Symptome, wie zum Beispiel Anorexie, Gewichtsverlust, Fieber oder Dyspnoe feststellbar, so spricht man vom „Substadium b“, bei Fehlen klinischer Symptome vom „Substadium a“. Je nach Tierart des Patienten gibt es geringfügige Unterschiede, so wurde die Stadieneinteilung der WHO zur Anwendung bei feline Patienten modifiziert (Tabelle 2) (Mooney und Hayes 1986, Teske 2013, Vail et al. 2019a, Swerdlow und Cook 2020).

**Tabelle 1:** Klinische Stadieneinteilung des caninen Lymphoms nach der WHO  
(modifiziert nach Teske)

Stadium	Betroffene Strukturen
I	Lymphknoten, oder lymphatisches Gewebe eines Organs (außer Knochenmark)
II	Mehrere Lymphknoten einer Region ( $\pm$ Tonsillen)
III	Generalisierte Lymphknotenvergrößerung
IV	Leber oder Milz betroffen
V	Blut und Knochenmark und/oder andere Organsysteme betroffen

**Tabelle 2:** Klinische Stadieneinteilung des felines Lymphoms nach der WHO  
(modifiziert nach Teske)

Stadium	Betroffene Strukturen
I	Einzelner Lymphknoten betroffen Einzelnes lymphatisches Organ betroffen (außer Knochenmark) Einzelne extranodale Lokalisation
II	Mehrere Lymphknoten einer Region Einzelner Tumor (extranodal) mit regionärem Lymphknoten betroffen Resezierbarer primär gastrointestinaler Tumor ( $\pm$ regionaler Lymphknoten)
III	Generalisierte Lymphknotenbeteiligung Multiple extranodale Lokalisationen Nicht resezierbare intraabdominale Lymphome
IV	Leber oder Milz betroffen ( $\pm$ Stadium I-III)
V	Leukämie und Knochenmarkbeteiligung ( $\pm$ Stadium I- IV) ZNS- Beteiligung

## **2.2. Das feline Lymphom**

Hämatopoietische Tumoren machen etwa ein Drittel aller Neoplasien der Katze aus, davon gehören zirka 90% zur Gruppe der malignen Lymphome. Die jährliche Inzidenzrate liegt je nach Literatur bei 160-200 Fällen pro 100 000 Katzen (Teske 2013, Vail und Pinkerton 2019).

Während man früher feststellte, dass etwa 70% aller Katzen, welche an einem Lymphom erkrankt waren, auch mit dem feline Leukosevirus (FeLV) infiziert sind, so wird heute berichtet, dass der Anteil FeLV induzierter feline Lymphome sinkt, seitdem Diagnostik und Impfmöglichkeit gegeben sind (Shelton et al. 1990, Louwerens et al. 2005). Mit Anstieg der FeLV negativen Lymphome wurde ein vermehrtes Vorkommen von gastrointestinalen bzw. generell extranodalen, oder atypischen Formen des Lymphoms beobachtet. Des Weiteren ist man der Annahme, dass eine Infektion mit dem Bakterium *Heliobacter* spp. eine Rolle bei der Entwicklung eines gastrointestinalen Lymphoms spielen kann (Bridgeford et al. 2008).

Bei Katzen wurde bisher keine Geschlechtsdisposition festgestellt. Jedoch gibt es Studien, welche eine Überrepräsentation von Siamesen, neben der Europäisch Kurzhaarkatze beschreiben (Fabrizio et al. 2014). Im Vergleich zum Hund, zeigen mehr Katzen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits klinische Symptome. Die Mehrheit der feline Patienten werden mit Symptomen vorgestellt. Diese Symptome sind meist unspezifisch und können sich vielfältig darstellen (Teske 2013, Vail und Pinkerton 2019).

### **2.2.1. Lymphomformen und anatomische Lokalisationen**

Die anatomische Klassifikation ist die gebräuchlichste Einteilung des malignen Lymphoms der Katze und stützt sich auf die anatomische Lokalisation des Tumors. Auch hier wird das Schema der WHO herangezogen und geringfügig angepasst. Somit kann zwischen folgenden Erscheinungsformen unterschieden werden: gastrointestinal, mediastinal, extranodal (inklusive Haut, Niere, ZNS), multizentrisch/peripher und Leukämien (Teske 2012, Vail et al. 2019a).

Die gastrointestinale, oder auch alimentäre Form des Lymphoms macht in etwa 55% aller Tumorerkrankungen aus, welche den Gastrointestinaltrakt der Katze betreffen. Gleichzeitig ist es somit die am häufigsten auftretende Lymphomform (Rissetto et al. 2011, Teske 2013). Diese Lymphomform stellt eine Erkrankung von Magen, Darm, mesenterialen Lymphknoten und/ oder Leber dar. Katzen, welche an einem alimentären Lymphom erkrankt sind, zeigen oft eine Gewichtsabnahme, stumpfes Haarkleid, Inappetenz, chronische Diarrhö und Erbrechen (Teske 2012, Vail et al. 2019a). Des Weiteren können alimentäre Lymphome histologisch in low-grade (LGAL), intermediate-grade (IGAL), high-grade (HGAL) oder large granular (LGL) Tumore unterteilt werden. Je nachdem welche Unterform vorliegt, unterscheiden sich klinische Symptome, Ansprechen auf Therapie und Prognose (Barrs und Beatty 2012).

Zum mediastinalen Lymphom werden jene Lymphome gezählt, die im sich im Mediastinum befinden (Louwerens et al. 2005), Thymus und/ oder mediastinale Lymphknoten betreffen (Court et al. 1997), oder primär den Thymus betreffen, sich aber im gesamten Brustkorb ausbreiten können (Hardy 1981). Generell sind bei dieser Lymphomform eher jüngere Tiere, mit einem medianen Alter von 2-4 Jahren, betroffen, wovon der Großteil FeLV-positiv ist (Louwerens et al. 2005, Fabrizio et al. 2014). Bedingt durch den hohen Anteil FeLV- positiver Tiere, war die Häufigkeit mediastinaler Lymphome früher höher als heute. Ist ein Patient von einem mediastinalen Lymphom betroffen, äußert sich dies häufig durch respiratorische Probleme (Dyspnoe, Tachypnoe) als sekundäre Folge intrathorakaler Massen und/ oder eines Pleuralergusses. Auch Anorexie, Gewichtsverlust und Regurgitation kann beobachtet werden. Oft werden diese Patienten zu einem Zeitpunkt vorstellig, in dem die Erkrankung schon weit fortgeschritten ist (Teske 2012, Vail und Pinkerton 2019).

Als „extranodale“ Lymphome werden jene Formen bezeichnet, deren Primärlokalisierung nicht in den Lymphknoten, sondern beispielsweise in der Niere (renal), Nasenhöhle (nasal), ZNS, Haut (kutan) und Augen (okulär) liegen. Die häufigste extranodale Lymphomform der Katze ist das nasale Lymphom und macht etwa die Hälfte aller nasalen Neoplasien aus (Mukaratirwa et al. 2001, Demko und Cohn 2007). Oft sind ältere Katzen mit einem medianen Alter von 9-10 Jahren betroffen, welche in der Regel FeLV/ FIV (felines Immundefizienz- Virus) negativ sind (Santagostino et al. 2015, Vail und Pinkerton 2019). Des Weiteren sind Siamesen als Rasse überrepräsentiert und männliche Tiere erkranken häufiger als weibliche. Beim Großteil aller

Fälle handelt es sich um B-Zell- Lymphome, von T-Zell und gemischten B-Zell/T- Zell Immunophänotypen werden in 10-15% der Fälle berichtet (Mukaratirwa et al. 2001). Häufige Symptome bei der Vorstellung eines Patienten mit nasalem Lymphom sind uni- oder bilateraler Nasenausfluss (60-85%), Niesen (20-70%), Stridor der oberen Atemwege (20-60%), Gesichtsasymmetrien (0-20%), Appetitlosigkeit (10-60%), Augenausfluss (10-30%) und seltener Husten, sowie Dyspnoe (Fujiwara-Igarashi et al. 2014, Vail und Pinkerton 2019, Nakazawa et al. 2021).

Das renale Lymphom ist die zweithäufigste Form der extranodalen Lymphome der Katze und wird in etwa einem Drittel der Fälle beobachtet, außerdem stellt es die häufigste Neoplasie der Niere dar, wobei es sich überwiegend um B-Zell-Lymphome handelt (Vail et al. 1998, Moore 2013, Nickel 2013). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine Unterscheidung zwischen einem primären Lymphom der Nieren und einer renalen Manifestation eines systemischen Lymphoms häufig nicht möglich ist. In beiden Fällen sind überwiegend beide Nieren betroffen (Nickel 2013, Vail und Pinkerton 2019). Das mediane Alter der Patienten ist 9 Jahre, wobei 6% der Patienten jünger als ein Jahr sind (Valdés-Martínez et al. 2007, Taylor et al. 2009). Generell sind die auftretenden Symptome nahezu identisch mit jenen einer Niereninsuffizienz: Hyporexie, mit daraus resultierendem Gewichtsverlust und Polyurie und/ oder Polydipsie. Das Auftreten einer Polyurie und Polydipsie ist unter anderem als Sekundärfolge einer Niereninsuffizienz möglich. Spezifischer ist beispielsweise eine makroskopisch sichtbare Hämaturie, ohne typische Symptome, die auf eine Beteiligung der unteren Harnwege hinweisen (Taylor et al. 2009, Nickel 2013).

Beim multizentrischen bzw. peripher malignen Lymphom der Katze sind häufig einzelne, oder mehrere Lymphknoten einer Region betroffen. Eine generalisierte Lymphknotenvergrößerung wird seltener beobachtet. In fortgeschrittenen Stadien ist eine Beteiligung der Leber, der Milz und des Knochenmarks möglich (Court et al. 1997, Morris und Dobson 2001, Vail und Pinkerton 2019).

### **2.3. Das kanine Lymphom**

Mit einer Inzidenzrate von 20 - 100 Fällen pro 100 000 Hunden jährlich gehört das kanine Lymphom zu den häufigsten Krebserkrankungen des Hundes. Es macht zwischen 7% - 24% aller kaninen Neoplasien und darüber hinaus 83% aller hämatopoietischen Tumore des Hundes aus (Aronsohn et al. 1974, Zandvliet 2016, Pittaway et al. 2019).

Bisher ist die genaue Ursache für eine Erkrankung nicht bekannt. Man geht jedoch davon aus, dass Umweltfaktoren, das Alter, das Gewicht und eine genetische Prädisposition eine Rolle spielen (Zandvliet 2016, Pittaway et al. 2019).

Des Weiteren scheinen einige Rassen eine genetische Prädisposition für eine Lymphomkrankung zu besitzen. Einer Studie zufolge, welche 2016 publiziert wurde, sind American Pitbull Terrier, American Staffordshire Terrier, Briard, Bullmastiff, Irish Setter, Rottweiler und West Highland White Terrier besonders oft betroffen (Ernst et al. 2016). Rassen wie der Boxer und der Golden Retriever werden häufiger mit einem T-Zell- Lymphom diagnostiziert, während B- Zell- Lymphome vermehrt beim Cocker Spaniel und Dobermann auftreten (Edwards et al. 2003, Modiano et al. 2005). Auch eine eindeutige Geschlechtsprädisposition konnte bisher nicht festgestellt werden, jedoch wurden in drei Studien eine Unterrepräsentation von weiblich intakten Hündinnen erfasst (Dorn et al. 1970, Belanger et al. 2017, Yau et al. 2017).

Das mittlere Alter eines Lymphompatienten beträgt 7,9 ( $\pm$  2,7) Jahre. Schwere Hunde über 15kg weisen ein geringeres medianes Alter bei der Diagnose auf als leichtere Hunde unter 15kg (7,6 versus 9.3 Jahre). Des Weiteren waren Patienten, welche mit einem B- Zell- Lymphom diagnostiziert wurden, deutlich älter als jene mit einem T-Zell- Lymphom (Ernst et al. 2016).

#### **2.3.1. Lymphomformen und anatomische Lokalisationen**

Für die Einteilung in unterschiedlichen Lymphomformen existieren mehrere Schemata, die beispielsweise auf morphologische Charakteristika der Zellen, oder anatomische Verteilungen basieren können. Bei letzterer, hier verwendeter Einteilung der WHO, können fünf verschiedene Formen unterschieden werden: multizentrisch, gastrointestinal, mediastinal/Thymus und extranodal (inkl. renal) (Teske 2013). Vor allem extranodale Formen

des Lymphoms können in einer Vielfalt von Lokalisationen außerhalb des lymphatischen Systems auftreten. Beschrieben werden unter anderem das Auge, die Haut, das zentrale Nervensystem (ZNS), die Harnblase, oder die Nasenhöhlen (Vail et al. 2019b).

Das multizentrische Lymphom ist die häufigste Lymphomform des Hundes, welche bei über 80% der an einem Lymphom erkrankten Hunde festgestellt werden kann (Ponce et al. 2010, Rungsipipat et al. 2014). Hierbei kommt es zu einer Vergrößerung der peripheren, abdominalen oder thorakalen Lymphknoten. In den meisten Fällen sind auch Milz und Leber in Form einer Spleno- und Hepatomegalie durch Infiltration mit Lymphomzellen mitbetroffen. Sonografisch können Hepatomegalie und Splenomegalie mit multiplen, mottenfraßähnlichen, hypoechogenen Rundherden, sowie eine Vergrößerung der mesenterialen und periaortalen Lymphknoten festgestellt werden (Crabtree et al. 2010). Röntgenstudien des Thorax können auf eine Beteiligung der Lunge in Form interstitieller oder fokal-alveolärer Verschattungen hinweisen (Geyer et al. 2010). Grundsätzlich werden die Patienten jedoch mit einer Reihe unspezifischer Symptome wie etwa vermindertes Allgemeinverhalten, Gewichtsverlust, Anorexie, Erbrechen, Diarrhö, Aszites, Dyspnoe, Hyperthermie oder Polyurie/ Polydipsie vorgestellt (Teske 2013, Vail et al. 2019b).

Das gastrointestinale, oder auch alimentäre Lymphom hat mit 5-7% eine geringere Prävalenz (Couto et al. 1989, Rungsipipat et al. 2014). Häufig sind hierbei mehrere Abschnitte des Gastrointestinaltraktes betroffen, wobei eine Wandverdickung, eine Verengung des Lumens oder Ulzerationen in der Mukosa vorkommen können. Sekundär können auch die Leber, sowie lokale Lymphknoten betroffen sein (Couto et al. 1989, Rungsipipat et al. 2014). Generell sind zwei klinischen Formen möglich. Häufig ist eine diffuse Infiltration der Darmwand mit Lymphomzellen, welche mit unspezifischen gastrointestinalen Symptomen wie Erbrechen, Diarrhö, Meläna oder Hämatochezie einhergehen kann. Aktuellen Studien zufolge handelt es sich bei den meisten primären alimentären Lymphomen beim Hund um T-Zell-Lymphome. Seltener kann sich ein gastrointestinales Lymphom als solider Tumor darstellen, welcher in weiterer Folge zu einem Darmverschluss oder -durchbruch führen kann. (Coyle und Steinberg 2004, Frank et al. 2007, Teske 2013, Desmas et al. 2017).

Das mediastinale Lymphom macht etwa 5% der Lymphomerkrankungen des Hundes aus. Betroffen sind häufig jüngere Hunde und in beinahe allen Fällen handelt es sich um T-Zell

Lymphome (Day 1997, Fournel-Fleury et al. 2002). Hierbei sind eine Vergrößerung der cranialen mediastinalen Lymphknoten und/oder des Thymus charakterisierend. Gelegentlich kommt es zusätzlich zu einem Pleuralerguss und infolgedessen zu Dyspnoe, Husten, Regurgitation und sekundär zu einer Aspirationspneumonie. Ebenso wird eine Hyperkalzämie bei 10-40% der Patienten beschrieben. Aufgrund der Hyperkalzämie sind Symptome wie Schwäche, Konstipation und Polyurie/ Polydipsie (PU/PD) möglich. In einer Studie wurde festgestellt, dass etwas weniger als die Hälfte aller hypokalzämischer Hunde, mit einer Lymphomdiagnose, an der mediastinalen Form erkrankt waren. (Rosenberg et al. 1991, Teske 2013). Eine Differenzierung von einem differentialdiagnostisch bedeutsamen Thymom, welches ebenfalls mit einer Hyperkalzämie einhergehen kann, ist nur durch eine Biopsie bzw. Feinnadelbiopsie möglich (Teske 2013).

Kutane Lymphome können solitär oder generalisiert vorkommen. Es kann zwischen der häufigeren epitheliotropen und der selteneren nicht-epitheliotropen Form unterschieden werden. Epitheliotrope kutane Lymphome sind CD3 positive T-Zell Lymphome können klinisch und histologisch nochmals in drei Subformen unterteilt werden: Mycosis fungoides, pagetoide Retikulose und das Sézary Syndrom (de Lorimier 2006, Fontaine et al. 2009, Teske 2013, Zandvliet 2016, Rook 2019). Dabei sind neoplastische Zellen vor allem in oberflächlicheren Schichten wie der Epidermis und dem Stratum superficiale der Dermis auffindbar. Tiefere Schichten der Dermis und der Subkutis werden im Gegensatz dazu bei der nicht-epitheliotropen Form infiltriert. Diese enthält sowohl T- als auch B-Zellformen und bildet einzelne, oder multiple subkutane Knoten oder Platten. Je nach Subform unterscheiden sich die klinischen Symptome. Das klinische Bild ist sehr variabel und besitzt große Ähnlichkeit mit infektiösen und autoimmunen Dermatosen. Beispielsweise werden Hautrötungen mit großflockigen Hautschuppen beobachtet. (Gross et al. 2008, Miller et al. 2013, Moore et al. 2013). An Mycosis Fungoides erkranken eher Hunde fortgeschrittenen Alters ohne klare Rasseprädisposition. Es gibt jedoch Studien, die ein vermehrtes Vorkommen bei Boxer und Bichon Frises aufzeigen (Moore et al. 1994, Magnol et al. 1996, Fontaine et al. 2010).

## **2.4. Strahlentherapie**

### **2.4.1. Einführung und Geschichte**

Die Grundlage der Strahlentherapie, die Röntgenstrahlung, wurde durch den deutschen Physiker Wilhelm Conrad Röntgen im November 1895 entdeckt. Nur ein Jahr danach publizierte der Physiker und Veterinärmediziner Richard Eberlein die erste Arbeit zur diagnostisch eingesetzten Röntgenstrahlung. Schon bald darauf wurde die Strahlentherapie in der Behandlung von Krebserkrankungen sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin verwendet (Eberlein 1906, Gillette 1997, Hall und Giaccia 2018a).

Der österreichische Radiologe Prof. Dr. med. vet. Alois Pommer gilt als Begründer der veterinärmedizinischen Strahlentherapie. Er beschäftigte sich ausführlich mit diesem Themengebiet und publizierte in den 1930er Jahren das erste Bestrahlungsprotokoll. Dieses wurde in erster Linie zur Behandlung von gutartigen Erkrankungen eingesetzt und belief sich auf einer Gesamtdosis von 36-45 Gray (Gy) und Einzeldosen mit 2,4- 3,0 Gy an jedem zweiten Tag (Pommer 1958). Mit diesem Protokoll wurden viele Beschwerden mit geringem Vorkommen chronischer Nebenwirkungen erfolgreich behandelt. Daher wurde es Jahrzehnte in der Veterinärmedizin eingesetzt (Gillette 1997, Larue und Gordon 2019). In den 1970er und 1980er Jahren erkannte man die strahlenbiologischen Vorteile darin, die Gesamtdosis in mehrere kleine Einzelfractionen aufzuteilen (Withers 1975). Es war die Cambridge University in England, die in den 1960er Jahren erstmals einen Linearbeschleuniger in der Veterinärmedizin eingesetzt hat (Gillette 1997). In den letzten 20 Jahren wuchsen die Anwendungsmöglichkeiten und Indikationen mit dem technologischen Fortschritt, während die Nebenwirkungen der Bestrahlungstherapie geringer geworden sind, und zunehmend geringer werden (Hogle 2006, McEntee 2006). Vor allem durch den großen Fortschritt in der bildgebenden Diagnostik und Verfahren wie der Computertomographie (CT), der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Positronenemissionstomographie (PET) ist eine sehr präzise Einschätzung des zu bestrahlenden Tumolvolumens möglich, und damit auch die Erstellung und Anpassung eines genauen Therapieplans (Vaudaux et al. 2007, Lawrence et al. 2010).

Seit 2006 verfügt auch die Veterinärmedizinische Universität in Wien über die Möglichkeit kurative und palliative Strahlentherapien mit einem Linearbeschleuniger durchzuführen.

### **2.4.2. Grundlagen der Strahlenbiologie**

Die Strahlenbiologie beschäftigt sich mit der Auswirkung ionisierender Strahlung an Lebewesen und ist zwangsläufig eng mit der Strahlenphysik verbunden (Hall und Giaccia 2018a).

In einem aus gesunden Zellen bestehenden Gewebe wird die DNA durch direkte oder indirekte Strahlenwirkung geschädigt. Durch die Entstehung von hochreaktiven Radikalen kommt es zu chemischen Veränderungen innerhalb der DNA, welche in weitere Folge zu Schäden an den Molekülen führen. Eine Schädigung der DNA kann beispielsweise in Form von Basenschäden, Zuckerveränderungen, DNA-DNA und DNA- Proteinvernetzungen, sowie Einzel- und Doppelstrangbrüchen erfolgen. Häufig bleiben diese jedoch unbemerkt, da sie im gesunden Gewebe binnen einiger Stunden durch körpereigene Reparaturprozesse effektiv behoben werden können. Allerdings ist bei gehäuften Schädigungen mit kurzen Intervallen eine Überlastung der Reparatursysteme möglich und kann infolgedessen zur Beeinträchtigung der Proliferationsfähigkeit bis hin zum Zelltod führen (Gruber und Dörr 2017).

Die Bestrahlungsdosis wird als jene Energieosis beschrieben, die vom Gewebe aufgenommen wird. Die Messung von ionisierender Strahlung erfolgt also anhand der Bestrahlungsdosis und wird in der Einheit Gray (Gy) angegeben. Ein Gray entspricht dabei einem Joule pro Kilogramm. Eine Dosis von einem Gray verursacht etwa 2500 Schäden an den Basenpaaren, 1000 Schäden an den Einzelsträngen und 40 Schäden an der Doppelhelix der DNA (Ward 1988).

Um die genaue Wirkung der Strahlentherapie nachvollziehen zu können, muss der Zellzyklus verstanden werden. Dieser besteht grob aus zwei Phasen: der kürzeren M- Phase (Mitose) und der längeren Interphase. Letztere wird nochmals unterteilt in die G1-Phase, S- Phase und G2-Phase. Während der Interphase gewinnt die Zelle an Volumen und verdoppelt das genetische Material, durch die vielfältige Syntheseprozesse, die ablaufen. In der M- Phase findet die Zellteilung per se statt. Auf die M-Phase folgt die G1-Phase, die durch starke RNA-Synthese und Proteinbiosynthese gekennzeichnet ist, die Zelle stellt hier die notwendigen Bausteine für die DNA- Replikation bereit. Die DNA- Replikation geschieht anschließend in der S-Phase, am Ende dieser Phase besteht jedes Chromosom aus zwei Chromatiden. Gefolgt wird diese von der G2- Phase, in der wieder RNA- und Proteinbiosynthesen ablaufen (Munk 2008). Die G0- Phase

ist ein Zustand, in der sich Zellen wenige Tage bis mehrere Jahre befinden können, ehe sie wieder in die G1- Phase des Zellzyklus eintreten. Das Verbleiben in der G0- Phase wird durch die aktive Repression der Mitose- Gene ausgelöst (Giaccia und Hall 2019).

Je nach Phase des Zellzyklus besteht eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Strahlung. So sind die Zellen während der M- und G2- Phase am strahlensensitivsten und während der späten S- Phase, sowie G0- und G1- Phase strahlenunempfindlicher (Elkind und Sutton 1959, Moore 2002, Kaser-Hotz und Buchholz 2013). Daher ist Gewebe, welches überwiegend aus schnell proliferierenden Zellen besteht, wie etwa Knochenmark, Mukosa oder Haut sensibler für Strahlung. Langsam und nicht teilungsaktives Gewebe, wie Knochen oder Nervenzellen, ist unempfindlicher (Hall und Giaccia 2018b, Larue und Gordon 2019).

### **2.4.3. Grundlagen der Strahlenphysik**

Grundsätzlich kann Strahlung in elektromagnetische Strahlen und Korpuskularstrahlen unterteilt und durch Energie beziehungsweise Härte in Elektronenvolt (eV) definiert werden. Elektromagnetische Strahlen umfassen wiederum Photonen- und Quantenstrahlen, zu letzteren gehören die Röntgenstrahlen und Gammastrahlen ( $\gamma$ - Strahlen). Korpuskularstrahlen werden durch Masse, Ladung und Energie definiert. Sie sind Schwärme von schnellen Teilchen mit Ruhemasse, dazu werden unter anderem Elektronen, Protonen und Neutronen gezählt. Alle Teilchen außer den Neutronenstrahlen sind geladen und erfahren im Gegensatz zu Photonenstrahlen charakteristische Ablenkungen in elektrischen oder magnetischen Feldern. Wie auch die Photonenenergie wird die Energie eines einzelnen Korpuskels in Elektronenvolt angegeben (Tritthart und DeVaney 2011).

Strahlung kann entweder durch Strahlentherapiegeräte erzeugt werden, oder von natürlichen oder künstlichen Radionukliden ausgehen. Vereinfacht beschleunigen Geräte, welche zur Erzeugung von Strahlung herangezogen werden, die Elektronen und bremsen diese wieder abrupt durch ein Ziel aus Wolfram oder Gold ab. Dadurch wird ein Teil der freiwerdenden kinetischen Energie in Strahlung umgewandelt (Tritthart und DeVaney 2011, Hall und Giaccia 2018a).

Bei der Absorption von Strahlungsenergie durch Gewebe kommt es entweder zur Anregung oder zur Ionisierung der Elektronen. Als Anregung eines Elektrons in einem Atom beziehungsweise Molekül wird der Vorgang bezeichnet, bei dem es auf ein höheres Energielevel angehoben, jedoch nicht aus der Hülle ausgestoßen wird. Ist die Strahlungsenergie hoch genug, um Elektronen aus der Hülle eines Atoms beziehungsweise eines Moleküls zu stoßen, nennt man dies Ionisierung. Dabei entstehen ein freies Elektron und ein positiv geladenes Ion (Kation). Direkt ionisierende Strahlung erfolgt durch geladene Teilchen (z.B. Alphastrahlen, Elektronenstrahlen). Bedingt durch die Ladung kommt es in der Materie sofort zu Wechselwirkungen mit den Molekülen. Diese Wechselwirkungen führen zu einer Ionisierung und verursachen in weiterer Folge Schäden an der Desoxyribonukleinsäure (DNA). Elektronen sind kleine, negativ geladene Teilchen, welche auf nahezu Lichtgeschwindigkeit beschleunigt werden können. Dies erreicht man beispielsweise mit Hilfe eines Linearbeschleunigers. Moderne Linearbeschleuniger sind dazu in der Lage sowohl Elektronen- als auch Röntgenstrahlen (Photonen) zu erzeugen. Diese weisen jeweils unterschiedliche Eindringtiefen und Dosisverteilungen im bestrahlten Gewebe auf (Kaser-Hotz und Buchholz 2013, Hall und Giaccia 2018a). Aufgrund ihrer elektrischen Ladung ist die Eindringtiefe von Elektronen im Gewebe limitiert und steigt mit zunehmender Energie. Da die Strahlentherapie in der Veterinärmedizin hauptsächlich bei kleineren Tieren Anwendung findet, sind Elektronen für Lokalisationen um strahlenempfindliche Organe (z.B. Thorax- oder Abdomen) besonders geeignet (Hall und Giaccia 2018a).

Zur indirekt ionisierenden Strahlung gehören elektromagnetische Strahlen, wie zum Beispiel die Photonenstrahlung. Die Schädigung an der DNA erfolgt hier indirekt durch Bildung freier Sauerstoffradikale aus Wasser. Photonen können weitgehend als Lichtteilchen mit Welleneigenschaften aufgefasst werden und bewegen sich im Vakuum mit Lichtgeschwindigkeit. Sie besitzen weder eine elektrische Ladung noch eine Ruhemasse und setzen beim Durchtritt durch eine Materie geladene Sekundärteilchen frei. Daher kann Photonenstrahlung auch als elektromagnetische Welle beschrieben werden, welche ein in sich gekoppeltes, elektrisches und magnetisches Wechselfeld darstellt. Üblicherweise werden elektromagnetische Wellen durch ihre Frequenz ( $f$ , Hz), der Wellenlänge ( $\lambda$ , m) und der

Photonenenergie ( $E$ , eV) beschrieben. Dabei besteht zwischen der Energie und der Frequenz einfache Proportionalität. Die Energie eines Photons ist gering, wenn die Wellenfrequenz niedrig, jedoch die Wellenlänge hoch ist. Umgekehrt gilt also: Je höher die Wellenfrequenz bei niedriger Wellenlänge, desto stärker die Energie eines Photons. Bei hohen Energien, wie man sie in der Strahlentherapie durch beispielsweise einen Linearbeschleuniger verwendet, kann es zum sogenannten Compton-Effekt kommen. Hierbei interagiert ein Photon mit einem freien Elektron, dessen Bindungsenergie vergleichsweise gering ist. Die Energie, die dabei vom Photon verloren geht, wird in Form von kinetischer Energie an das Elektron des absorbierenden Gewebes weitergegeben. Infolgedessen werden das Photon und das Elektron in unterschiedliche Richtungen gestreut. Die Wellenlänge des Photons nimmt hierbei zu, während die Wellenfrequenz abnimmt. Sollen tiefer liegende, oder sich an schwierige Lokalisationen befindliche Tumore bestrahlt werden, so werden Photonenstrahlen gewählt. Die applizierte Dosis nimmt im Vergleich zur Elektronenstrahlung deutlich langsamer und in Form einer Exponentialkurve ab (Harms 2010, Kaser-Hotz und Buchholz 2013, Hall und Giaccia 2018a).

Sowohl bei der Photonenstrahlung als auch bei der Elektronenstrahlung, kommt es an der (Haut)Oberfläche zu einem Dosisaufbau während sie das Gewebe durchdringt. Dies geschieht durch die Entstehung von vorwärts gerichteten Sekundärelektronen im bestrahlten Gewebe. Das führt dazu, dass das applizierte Dosismaximum nicht bereits auf der Hautoberfläche, sondern erst einige Millimeter tiefer erreicht wird. Dieser Vorgang wird als „hautschonender Effekt“ bezeichnet (Kaser-Hotz und Buchholz 2013).

#### **2.4.4. Kurative Bestrahlungstherapie**

Kurative Bestrahlungen haben eine längerfristige Tumorkontrolle zum Ziel und werden in der Regel bei Patienten eingesetzt, bei denen eine Aussicht auf eine Langzeitkontrolle besteht. Es werden hierbei relativ geringe Einzeldosen von je 2,5- 3,5 Gy in vielen Einzelfractionen (14-20) appliziert. Die Gesamtdosis beläuft sich auf etwa 48-63 Gy. Typischerweise werden solche kurativen Bestrahlungsprotokolle fünfmal in der Woche verabreicht. Welches Protokoll tatsächlich zur Anwendung kommt, ist in erster Linie von Tumorart abhängig und richtet sich nach Tumorlokalisation, Tumorausbreitung, Tumorart und klinischer Gesamtkonstitution des Patienten (Farrelly und McEntee 2003, Kaser-Hotz und Buchholz 2013).

#### **2.4.5. Palliative Bestrahlungstherapie**

Die Therapieintention ist die Verbesserung der Lebensqualität und Erzielung einer kurzfristigen Tumorkontrolle. Angestrebt werden hierbei die Linderung tumorbedingter Symptome und Schmerzen, die Funktionserhaltung beziehungsweise Funktionswiederherstellung der betroffenen Lokalisation, und damit die Verbesserung der Lebensqualität. Der palliative Therapieansatz wurde zu einer wichtigen Option in der Veterinärmedizin und wird bei einer Vielzahl verschiedener Tumorerkrankungen eingesetzt.

Die verwendeten Bestrahlungsprotokolle sind deutlich milder und flexibler als jene für eine kurative Therapieintention. Es werden wenige, höhere Einzeldosen (4-8 Gy) mit einer insgesamt niedrigen Gesamtdosis (8-35 Gy) verwendet. Außerdem kann weiter zwischen einer palliativ täglich fraktionierten Bestrahlung und einer hypofraktionierten Therapievariante, welche ein bis zweimal pro Woche erfolgt, unterschieden werden (Farrelly und McEntee 2003, Cury und Shenouda 2013, Larue und Gordon 2019). Der Wirkungszeitraum der palliativen Bestrahlungstherapie ist allerdings begrenzt, sodass in manchen Fällen ein zweiter Behandlungszyklus in Erwägung gezogen werden kann. Einige palliative Protokolle begünstigen die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Spätfolgen (Fowler 2010). Jedoch findet diese Form der Strahlentherapie in erster Linie bei Patienten mit fortgeschrittenem lokalem Tumorstadium, und schlechter Langzeitprognose Anwendung, sodass den genannten Spätfolgen in den meisten Fällen keine Zeit bleibt, um sich zu entwickeln (Larue und Gordon 2019).

#### **2.5. Therapiemöglichkeiten**

Die therapeutische Herangehensweise richtet sich individuell nach dem Patienten und wird von Faktoren wie dem Subtyp, der klinischen Stadieneinteilung und dem Allgemeinzustand des Patienten bestimmt. Weiters spielen auch die finanziellen Möglichkeiten des Tierhalters und die Verfügbarkeit der Therapieformen bei der Therapieentscheidung eine Rolle (MacEwen und Hurvitz 1977, Vail et al. 2019a).

Generell wird das maligne Lymphom bis auf wenige Ausnahmen als systemische Krankheit verstanden und benötigt daher eine systemische Therapie, um eine Remission zu erzielen und

die Überlebenszeit des Patienten zu verlängern. Daher ist eine chemotherapeutische Behandlung im Falle eines multizentrischen Lymphoms die erfolgsversprechendeste Therapieform (Ettinger 2003, Teske 2013, Vail et al. 2019a). Diese kann in Form einer Monotherapie, oder als Kombinationstherapie mit verschiedenen Medikamenten durchgeführt werden, wobei mit letzterer häufig bessere Ergebnisse erzielt werden. Das derzeit am häufigsten verwendete Chemotherapieprotokoll in der Lymphomtherapie ist das „CHOP“- Protokoll bei Hunden, bzw. das „COP“- Protokoll bei Katzen und Abwandlungen davon (Cotter 1983, Vail et al. 2019b). Die Abkürzung CHOP steht für die einzelnen Komponenten dieses Protokolls: Cyclophosphamid (C), Doxorubicin (H, Hydroxydaunorubicin), Vincristine (O, Oncovin) und Prednisolon (P).

Eine Strahlentherapie kann bei den verschiedensten tumorösen Erkrankungen eingesetzt werden. Im ersten Schritt werden die genaue Lokalisation und die Größe des Tumors ermittelt. Dies kann vor allem bei oberflächlichen Neoplasien zunächst durch Palpation erfolgen, sollte aber durch diverse bildgebende Verfahren, wie eine Röntgenstudie, Sonografie, CT, oder MRT ergänzt werden. Die Bestrahlungsdosis ist unter anderem abhängig von Tumorform bzw. Tumorsubtyp, Krankheitsstadium, Tumorlokalisation und Allgemeinzustand des Patienten. Unter Berücksichtigung all der genannten Punkte kann schließlich eine therapeutische Zielsetzung und Definition des Bestrahlungsprotokolls erfolgen in der Therapieintention, Gesamtdosis, Einzeldosen und Applikationsintervalle festgelegt werden (Moore 2002, Kaser-Hotz und Buchholz 2013). Allgemein bei Tumorerkrankungen wird eine Strahlentherapie häufig herangezogen, wenn eine chirurgische Entfernung des Tumors nicht möglich, oder nur teilweise möglich ist. Somit bestimmt die anatomische Lokalisation, vor allem der Kopfbereich, die strahlentherapeutische Indikation. Eine Strahlentherapie kann entweder alleine erfolgen, oder mit einer Chemotherapie kombiniert werden (Kaser-Hotz und Buchholz 2013, Nolan et al. 2017, Vail et al. 2019a).

In Bezug auf die Lymphomtherapie gewinnt die Strahlentherapie zunehmend an Bedeutung, da Lymphozyten besonders gut auf eine Bestrahlung ansprechen. Zusätzlich zum mitotischen Zelltod kann es auch zur Apoptose kommen. (Fertil und Malaise 1985, Bump et al. 1994, Vail et al. 2019a). In der Humanmedizin wird eine Strahlentherapie zur Behandlung von Non-Hodgkin's Lymphomen vor allem dann zusätzlich zu einer Chemotherapie herangezogen, wenn

sich Patienten im Krankheitsstadium 1 oder im Krankheitsstadium 2 befinden (Vose 1998). Auch in Fällen primärer Knochenlymphome, kutaner Lymphome, darunter Mycosis Fungoides und B- Zell Lymphome kommt solch eine Therapiekombination zur Anwendung (Fidias et al. 1999, Kirova et al. 1999a, 1999b). Eine adjuvante Therapieoption bei multizentrischen Lymphomen von Hunden stellt die Halbkörper- Bestrahlungen dar. Hierbei werden kanine Patienten üblicherweise im Anschluss an eine Chemotherapie zunächst an der kranialen Hälfte des Körpers und später an der kaudalen Hälfte bestrahlt. (Williams et al. 2004, Lurie et al. 2009). Eine weitere, strahlentherapeutische Option ist die Ganzkörper- Bestrahlung, welche aufgrund häufigerer schwerer Nebenwirkungen im Vergleich zur Halbkörper- Bestrahlung, seltener eingesetzt wird (Escobar et al. 2012, Zandvliet 2016). Weiters kann bei alimentären Lymphomen feliner Patienten je nach Lokalisation und Krankheitsfortschritt eine Bestrahlung des (gesamten) Abdomens herangezogen und auch als Rescuetherapie angedacht werden (Parshley et al. 2011, Barrs und Beatty 2012). Hauptsächlich ist ein Einsatz der Strahlentherapie bei lokalen Lymphomerkrankungen sinnvoll, wie etwa bei einem mediastinalen Lymphom (LaRue et al. 1995), oder an Lokalisationen wie Maul und Maulschleimhaut bzw. Schnauze und Nase (Elmslie et al. 1991, Sfiligoi et al. 2007, Berlato et al. 2012).

### **3. Material und Methode**

#### **3.1. Patientendaten**

In diese retrospektive Studie wurden Hunde und Katzen aufgenommen, die aufgrund einer Lymphomkrankung einer Bestrahlungstherapie an der Veterinärmedizinischen Universität Wien unterzogen wurden. Bei den kaninen Patienten wurde der Beobachtungszeitraum 2006-2016 herangezogen, bei den feline Patienten wurde die Zeitspanne 2008 - 2016 ausgewertet. Die erforderlichen Patientendaten wurden aus der Patientendatenbank (TIS-Tierspitalsinformationssystem) und den Bestrahlungsaufzeichnungen der Plattform Radioonkologie und Nuklearmedizin entnommen und ausgewertet.

Relevante Patienteninformationen waren neben dem Namen der Patienten die Eckdaten zum Krankheitsverlauf. Solche waren die klinischen Symptome, die Tumorlokalisation und der Zeitpunkt der Diagnose. Ebenfalls erfasst wurden die Intention der Therapie (kurativ vs. palliativ), Beginn und Ende der Bestrahlungstherapie, Überweisungsstatus und eventuell adjuvante Chemotherapie, die Überlebenszeit, sowie die Ursache des Versterbens. Informationen zum Krankheitsverlauf, vor allem Sterbedatum und Todesursache des Tieres, wurden weiters direkt telefonisch von HaustierärztInnen und TierhalterInnen eingeholt und ergänzt.

#### **3.2. Krankheitsstatus**

In dieser Studie wurden sowohl Hunde als auch Katzen eingeschlossen, die im genannten Zeitraum mit einem Lymphom diagnostiziert wurden, und eine palliative oder kurative Bestrahlungstherapie erhielten. Die Diagnosestellung erfolgte anhand einer pathohistologischen und/oder zytologischen Untersuchung. Sofern eine solche bei einer Überweisung noch nicht vorlag, wurde sie an der Veterinärmedizinischen Universität Wien durchgeführt. Zur Ermittlung des Krankheitsstadiums wurden eine klinische Untersuchung, eine Blutuntersuchung, eine Sonographie des Abdomens, sowie eine Röntgenstudie des Thorax durchgeführt. Je nach Indikation wurden weitere diagnostische Untersuchungen wie beispielsweise eine Computertomographie oder eine Liquorpunktion durchgeführt.

### **3.3. Bestrahlungstherapie und Therapieintention**

Die Bestrahlung aller Patienten wurde an der Plattform Radioonkologie und Nuklearmedizin der Veterinärmedizinischen Universität Wien durchgeführt. Der für die Strahlentherapie verwendete Linearbeschleuniger war ein Primus Midenergy der Firma Siemens mit einer Photonenenergie von 6 MV und Elektronenenergien von 5-14 MeV.

Die Behandlungszeit und Gesamtdosis wurden abhängig von der Intention der Therapie gewählt. Kurative Protokolle bestanden aus 13- 16 Einzelfraktionen zu je 2,8-3,2 Gray (Gy) mit einer Gesamtdosis von 42-48 Gy.

Bei palliativen Protokollen wurde mit 2-10 Einzelfraktionen zu 3,5-6 Gy gearbeitet, die eine Gesamtdosis von 8-35 Gy ergaben.

Im Rahmen dieser Studie wurden auch Daten zur Feldgröße, die Anzahl der Bestrahlungsfelder und Zielvolumina, sowie Therapiedauer ausgewertet. Des Weiteren wurde festgehalten, ob eine Modifizierung der Dosisverteilung durch Gewebeboli, Keile oder Blöcke stattfand. Ebenfalls wurden etwaige auftretende Nebenwirkungen der Patienten analysiert. Dabei wurde unterschieden, ob es sich um akute, oder chronische Nebenwirkungen handelt, die nach dem Schema der Veterinary Radiation Therapy Oncology Group (VRTOG) eingestuft wurden (Ladue und Klein 2001).

### **3.4. Kombination mit einer Chemotherapie**

Die Mehrheit der Patienten erhielt nicht nur eine Bestrahlungstherapie, sondern wurde ebenfalls chemotherapeutisch behandelt. Für die Auswertung der Behandlungsdaten wurde festgehalten, ob die Chemotherapie vor, während, oder nach der Bestrahlungstherapie stattgefunden hat. Verwendet wurden verschiedene Protokolle, wie Variationen des CHOP- Protokolls (L-CHOP, COP, VELCAP) und CCNU.

### **3.5. Follow- Up und Überlebenszeit**

Nach Ende der Bestrahlungstherapie erfolgten Nachkontrollen der Patienten in Form einer klinischen Untersuchung, sowie bei einem Teil der Patienten mittels bildgebender Verfahren. Untersuchungsergebnisse, einschließlich der Ergebnisse der bildgebenden Verfahren, wurden aus dem TIS entnommen oder es erfolgten telefonische Abfragen beim zuweisenden Tierarzt. Anhand dessen konnte ergründet werden, ob sich die Patienten in Remission (partielle oder vollständige), oder Progression befand, bzw. ob der Tumor unverändert blieb. Ebenfalls wurde festgehalten, ob eine Bestrahlung als Primärtherapie, oder als Rescue Option bei Tumorprogression nach einer Chemotherapie eingesetzt wurde.

Am Ende der Studie wurde erhoben, ob die Patienten zum derzeitigen Zeitpunkt noch lebten, oder bereits verstorben waren. Zudem wurden auch die medianen Überlebenszeiten ermittelt. Auch hier wurden die vorhandenen Daten aus dem TIS verwendet und durch Informationen aus telefonischen Gesprächen mit den Tierbesitzern und Haustierärzten bzw. den zuweisenden Tierärzten ergänzt.

Jene Patienten, deren Krankheitsverlauf nach der Behandlung an der Veterinärmedizinischen Universität Wien nicht mehr nachvollziehbar waren, wurden als „lost“ geführt. Sowohl diese als auch noch lebende Patienten wurden in der Berechnung der medianen allgemeinen Überlebenszeit mittels Kaplan- Meier- Methode zensiert.

Bezüglich der Todesursachen wurde unterschieden zwischen:

1. Tumorprogression
2. Anderer Erkrankung, nicht tumorassoziiert
3. Unklarer Ursache

### **3.6. Statistische Auswertung**

Alle relevanten Daten wurden aus dem TIS erhoben und in eine Tabelle von Microsoft Excel 2019 übertragen. Weiters wurden die gewonnenen Daten aus Excel in das statistische Softwareprogramm SPSS (IBM statistics, Version 25) importiert und mittels deskriptiver Statistik ausgewertet, die Überlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier Methode analysiert. Eine statistische Signifikanz wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patienten

Es wurden insgesamt 38 Patienten (30 Katzen und 8 Hunde) in die Studie eingeschlossen. Zwanzig der 38 Patienten (52.6%) wurden zur Behandlung überwiesen. Achtzehn Patienten (47,4%) wurden ohne eine Überweisung vorstellig, davon waren 12 Katzen und 6 Hunde. Die Mehrheit der Patienten stammte mit 86,8%, (n=33) aus Österreich, 5,3% der Tiere (n=2) kamen aus Tschechien und jeweils 2,6% (n=1) waren aus Israel, Italien und der Schweiz (Tabelle 3).

*Tabelle 3: Verteilung der Herkunftsländer aller Patienten*

Herkunftsland	Patientenzahl	Anteil in %
Österreich	33	86,8
Tschechien	2	5,3
Italien	1	2,6
Schweiz	1	2,6
Israel	1	2,6

## 4.2. Katzen

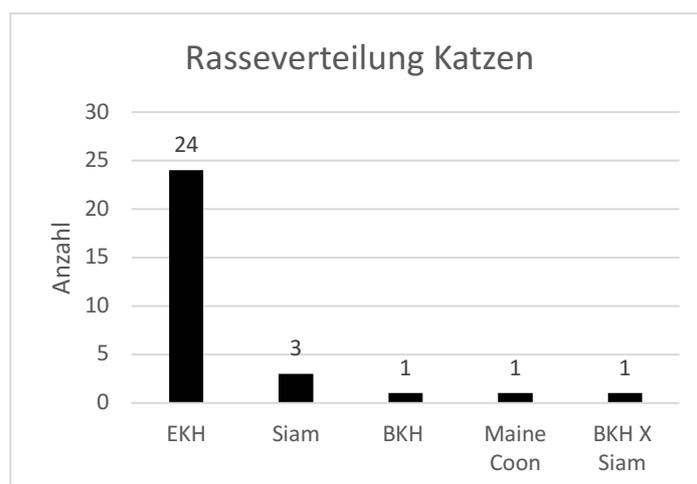
### 5.2.1. Nationale

Unter den 30 Katzen befanden sich 16 männliche Tiere (53,3%), und 14 weibliche Tiere (46,7%) (Tabelle 4). Das durchschnittliche Alter lag bei 9 Jahren, der jüngste Patient war 3 Jahre und der älteste Patient 15 Jahre alt.

*Tabelle 4: Geschlechterverteilung und Kastrationsstatus der 30 Katzen*

Geschlecht	Anzahl	Anteil in %
Männlich kastriert	16	53,3
Weiblich	3	10
Weiblich kastriert	11	36,7

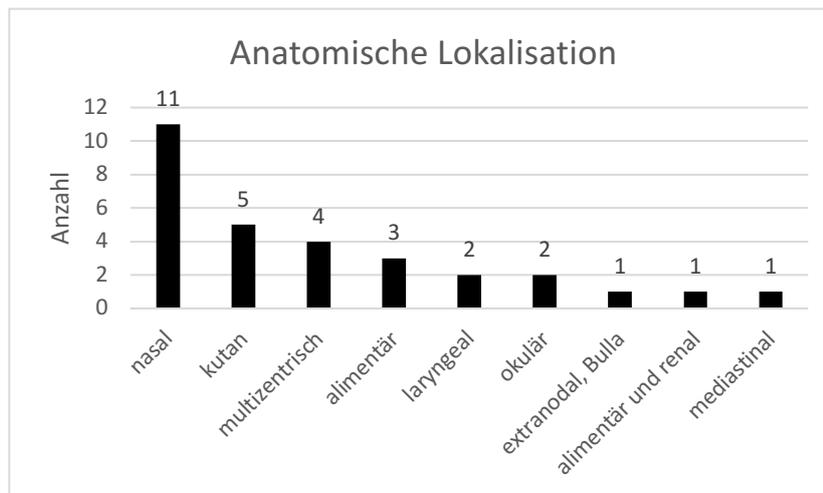
Das mittlere Gewicht aller felines Patienten betrug 4,6kg (Spanne 2,65 - 8kg). Die häufigste erhobene Rasse war die Europäisch Kurzhaar (EKH; n=24), gefolgt von der Siamkatze (n=3), Britisch Kurzhaar (BKH; n=1) und Maine Coone (n=1). Ein Patient war ein Mischling aus Britisch Kurzhaar und Siam (n=1) (Abbildung 1).



*Abbildung 1: Rasseverteilung der Katzen*

### 5.2.2. Lymphomformen und anatomische Lokalisationen

Bei den 30 feline Patienten wurde folgende Lymphomformen (anatomische Klassifikation) in absteigender Häufigkeit beobachtet: nasal (n=11), kutan (n=5), multizentrisch (n=4), alimentär (n=3), laryngeal (n=2), okulär (n=2), in der Bulla (n=1), alimentär und renal (n=1) und mediastinal (n=1) (Abbildung 2).



*Abbildung 2: Anatomische Lokalisationen der Tumoren bei der Katze*

### 5.2.3. Bestrahlungstherapie

Bei den 30 Katzen, die aufgrund ihres Lymphoms mit einer Bestrahlungstherapie behandelt wurden, erhielten 11 Patienten (36,67%) eine kurative Bestrahlungsprotokoll und 19 Patienten (63,34%) ein palliatives Protokoll. Neun Patienten erhielten ausschließlich eine Bestrahlungstherapie und 21 Katzen wurden zusätzlich auch mit einer Chemotherapie behandelt.

Für die Bestrahlung der Patienten kamen sowohl Elektronen als auch Photonen zum Einsatz. In 9 Fällen wurde eine Bestrahlung mittels Elektronen gewählt und bei 21 Patienten wurden für die Bestrahlung 6 MV Photonen eingesetzt. Bei Elektronenbestrahlung kamen die Energiestufen 7 MeV (n=1) und 14 MeV (n=8) zum Einsatz. Davon war die

Behandlungsintention in 4 Fällen kurativ und in 5 Fällen palliativ. Bei den mit Photonen behandelten Patienten wurden 14 Tiere palliativ und sieben Tiere kurativ behandelt.

Die durchschnittliche Bestrahlungsdauer aller Patienten lag bei 12 Tagen (Spanne 2-36 Tage) und die durchschnittliche Feldgröße betrug  $11\text{cm}^3$  (Spanne  $4,28 - 22\text{cm}^3$ ). Die mittlere Fraktionszahl betrug 8 (Spanne 2-16), die mittlere Fraktionsdosis  $3,7\text{ Gy}$  (Spanne 3-4 Gy) und die mittlere Gesamtdosis  $27,7\text{ Gy}$  (Spanne 8-48 Gy). Vier von 30 Patienten (13,33%) wurden an einer zweiten Lokalisation bestrahlt. Bei Patienten, bei denen ein zweites Zielvolumen behandelt wurde, betrug die mittlere Feldgröße für dieses  $19,28\text{cm}^3$  (Spanne 10 -  $26,4\text{cm}^3$ ).

Betrachtet man palliative und kurative Bestrahlungsprotokolle getrennt voneinander, war die Bestrahlungsdauer einer palliativen Therapie mit durchschnittlich 6 Tagen (Spanne 2-15 Tage) kürzer als die einer kurativen Bestrahlung mit 22 Tagen (Spanne 17- 36 Tage).

Alle Patienten, die eine kurative Bestrahlung erhielten, wurden nur an einer Lokalisation bestrahlt. Die mittlere Fraktionszahl betrug 15 (Spanne 13-16), die mittlere Fraktionsdosis  $3,2\text{Gy}$  (Spanne 3- $3,2\text{ Gy}$ ) und die mittlere Gesamtdosis  $47,8\text{ Gy}$  (Spanne  $45,6-48\text{ Gy}$ ).

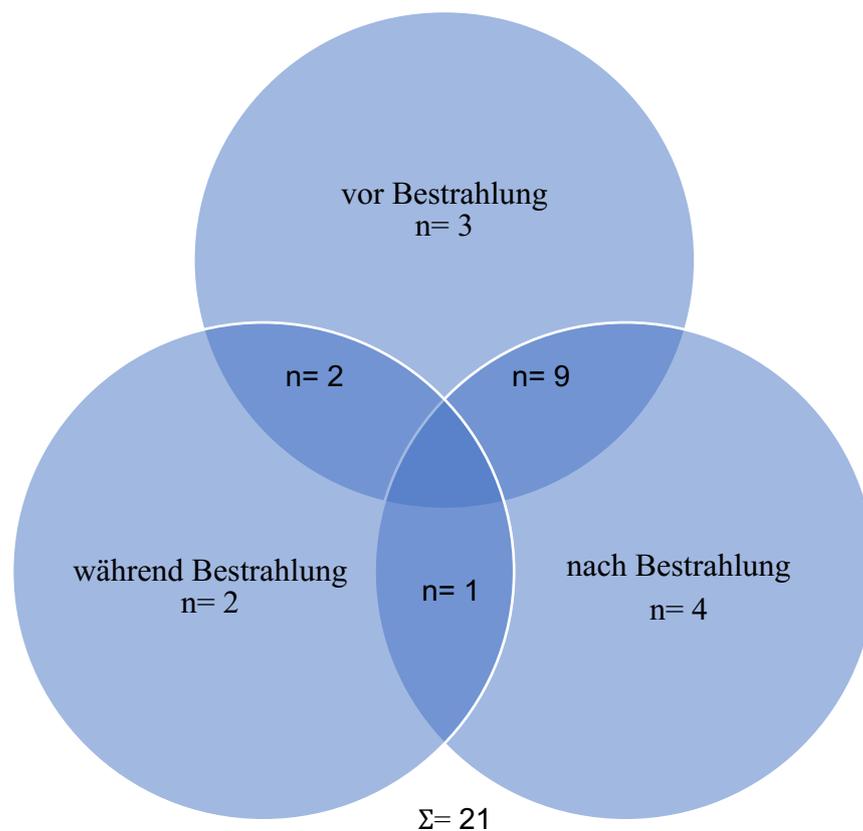
Bei palliativ bestrahlten Patienten war die mittlere Fraktionszahl vier (Spanne 2-10), die mittlere Fraktionsdosis  $4\text{ Gy}$  (Spanne  $3,5-4\text{ Gy}$ ) und die mittlere Gesamtdosis  $17\text{ Gy}$  (Spanne  $8-35\text{ Gy}$ ). Bei palliativ behandelten Katzen wurde in vier Fällen ein zweites Zielvolumen bestrahlt. Für dieses betrug die mittlere Fraktionszahl  $2,75$ , die mittlere Fraktionsdosis  $4,5\text{ Gy}$  und die mittlere Gesamtdosis  $12\text{ Gy}$ .

Bei 7 von 30 Katzen wurden milde Nebenwirkungen festgestellt, davon wurden 3 Patienten palliativ und 4 Patienten kurativ bestrahlt. Zwei von drei palliativ bestrahlten Patienten waren an einem alimentären Lymphom erkrankt, einer an einem nasalen. Die Lymphom- Lokalisation der kurativ bestrahlten Katzen waren nasal (2), kutan (1) und okulär (1). Die Nebenwirkungen waren in absteigender Reihenfolge: Erbrechen bzw. Übelkeit und Inappetenz (4), Hautrötungen (1), geringgradig purulenter Augen- und Nasenausfluss (1) und Stridor nasalis (1).

#### **5.2.4. Kombination mit Chemotherapie**

Bei 21 Katzen wurden neben einer Bestrahlungstherapie auch eine Chemotherapie zur Lymphombehandlung eingesetzt.

Bei 14 Patienten wurde eine Chemotherapie bereits vor einer Bestrahlungstherapie gestartet. Für diese kamen hauptsächlich COP- bzw. CHOP- Protokolle zur Anwendung und wurden bei Bedarf modifiziert. Die durchschnittliche Dauer der Chemotherapie vor der Bestrahlungstherapie betrug 96 Tage. Nur bei 2 der 14 Patienten wurde die Chemotherapie während der Bestrahlungstherapie fortgesetzt. Bei weiteren 3 Patienten wurde eine Chemotherapie zusammen mit der Bestrahlungstherapie begonnen. Insgesamt 14 Patienten erhielten nach der Bestrahlungstherapie eine Chemotherapie. Von diesen 14 Patienten erhielten 9 auch bereits vor der Bestrahlungstherapie eine Chemotherapie. Bei einem der 14 Patienten wurde die Chemotherapie parallel mit der Bestrahlungstherapie begonnen. Daher wurden 4 der 21 Patienten erstmals nach der Bestrahlungstherapie chemotherapeutisch behandelt. Durchschnittlich wurden die Patienten nach einer Bestrahlungstherapie 80 Tage chemotherapeutisch behandelt (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Therapiekombinationen zwischen Bestrahlungstherapie und Chemotherapie

**Tabelle 5: Verteilung Chemotherapien nach Lymphomformen**

<b>Lymphomform</b>	<b>Mit Chemotherapie</b>	<b>Ohne Chemotherapie</b>
<b>Nasal</b>	5	6
<b>Kutan</b>	4	1
<b>Multizentrisch</b>	4	0
<b>Alimentär</b>	1	2
<b>Laryngeal</b>	2	0
<b>Okulär</b>	2	0
<b>Bulla Tympanica</b>	1	0
<b>Alimentär und renal</b>	1	0
<b>Mediastinal</b>	1	0

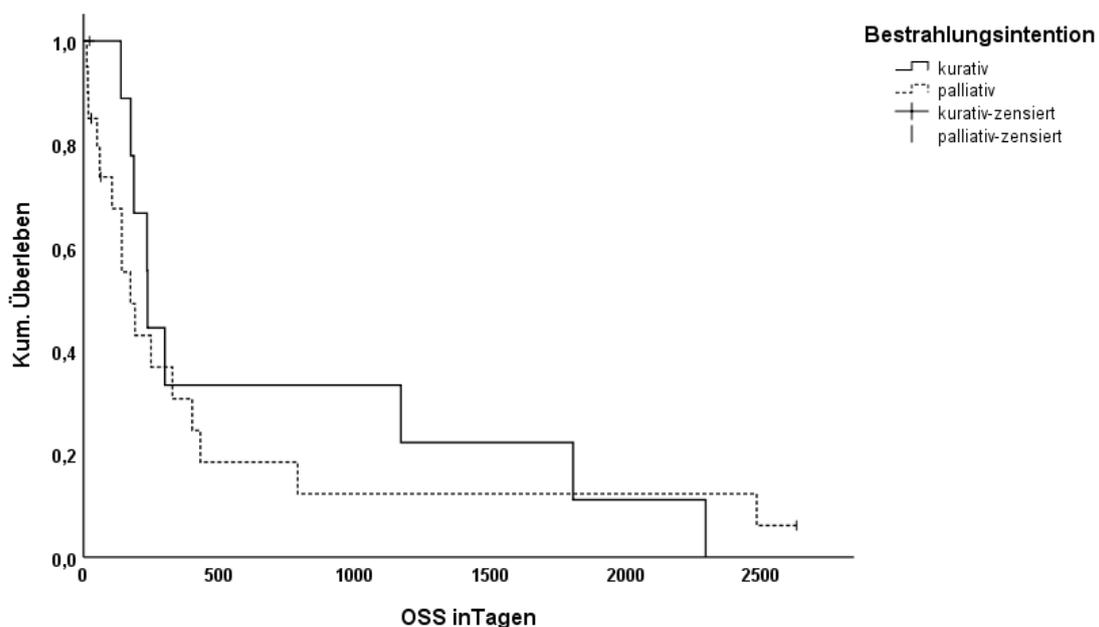
### **5.2.5. Rescuetherapie**

Sieben Patienten erhielten aufgrund einer Tumorprogression eine Rescuetherapie. In 4 Fällen wurde auf eine Wiederholungsbestrahlung mit einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 11Gy (dreimal 8Gy und einmal 20Gy) zurückgegriffen, in weiteren 3 Fällen wurde eine Rescuechemotherapie gewählt.

### **5.2.6. Todesursache und Überlebenszeit**

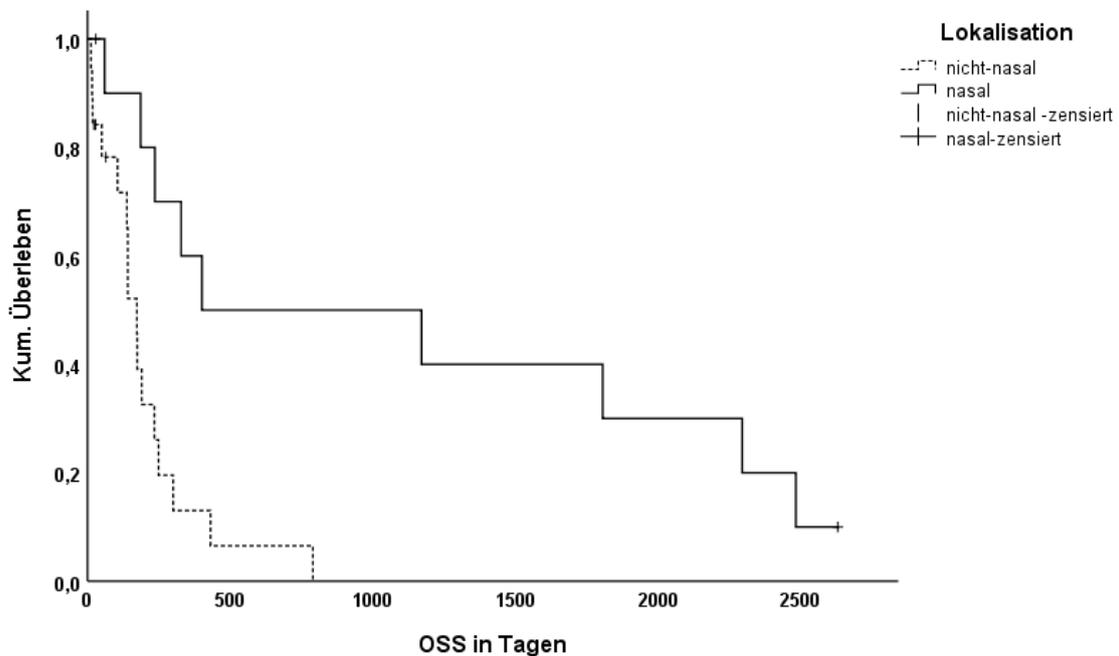
Zu Beginn dieser retrospektiven Studie waren 27 Patienten (90%) bereits verstorben und ein Patient (3,33%) am Leben. Zwei Patienten (6,66%) wurden als „lost“ geführt. Neun Tiere starben aufgrund einer Tumorprogression. Bei drei Patienten war eine andere Erkrankung die

Todesursache und bei 12 Patienten war die Todesursache unklar (Lymphom versus andere Ursache). Für die Berechnung der Überlebenszeit mittels Kaplan- Meier- Methode wurden insgesamt drei Patienten zensiert. Davon wurden 2 Patienten als „lost“ geführt, ein Patient war zum Zeitpunkt der Datenerhebung am Leben. Des Weiteren wurde für die Berechnung die allgemeine Überlebenszeit herangezogen (alle Todesfälle) und keine tumorspezifische Überlebenszeit (nur Todesfälle aufgrund des Lymphoms) berechnet. Die geschätzte mediane Überlebenszeit aller felines Patienten betrug 234 Tage (Spanne 16- 2483 Tage) ab dem Beginn der Strahlentherapie. Bei Patienten, die eine kurative Therapie erhielten, lag die mediane Überlebenszeit bei 236 Tagen (Spanne 22- 2295 Tage). Die mediane Überlebenszeit der Patienten, welche eine palliative Therapie erhielten, lag bei 173 Tagen. Somit unterscheiden sich die Überlebenszeiten beider Gruppen nicht signifikant ( $p=0.646$ ) (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Kaplan-Meier- Kurve der medianen allgemeinen Überlebenszeit (OSS) aller Katzen mit malignen Lymphomen ab Strahlentherapiebeginn

Zudem wurde die Überlebenszeit der Patienten mit einem nasalen Lymphom im Vergleich zu anderen Lokalisationen berechnet. Katzen, die mit einem nasalen Lymphom diagnostiziert und palliativ bestrahlt wurden, wiesen eine mediane Überlebenszeit von 401 Tagen (Spanne 29-2483 Tage) ab dem Bestrahlungszeitpunkt auf. Die längste mediane Überlebenszeit mit 1171 Tagen zeigten Katzen mit einem nasalen Lymphom nach einer kurativen Bestrahlung. Bei allen restlichen Patienten lag die mediane Überlebenszeit bei 173 Tagen (Spanne 12- 790 Tage). Die Überlebenszeiten unterschieden sich hier signifikant ( $p=0.002$ ) (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Kaplan- Meier- Kurve der medianen allgemeinen Überlebenszeit aller Katzen mit nasalem Lymphom im Vergleich zu Katzen mit nicht-nasalen Lymphomen ab Strahlentherapiebeginn.

### 4.3. Hunde

#### 5.3.1. Nationale

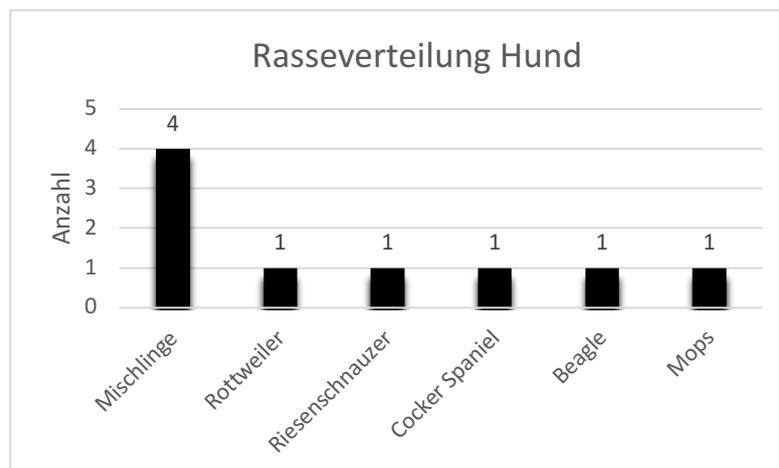
Für diese Studie wurden insgesamt 9 Hunde untersucht, von diesen waren 3 Rüden, und 6 Hündinnen (Tabelle 5).

**Tabelle 6:** Geschlechterverteilung und Kastrationsstatus der 8 Hunde

Geschlecht	Anzahl	Anteil in %
Männlich	2	22,2
Männlich kastriert	1	11,1
Weiblich	2	22,2
Weiblich kastriert	4	44,4

Das mediane Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt waren 8 Jahre, hierbei war der Jüngste zwei und der Älteste 13 Jahre alt. Bezüglich des Gewichts gab es eine große Spannweite, der leichteste Hund wog 6,5kg und der schwerste 56,7kg zum Vorstellungszeitpunkt. Der Mittelwert beträgt hier 20,45kg.

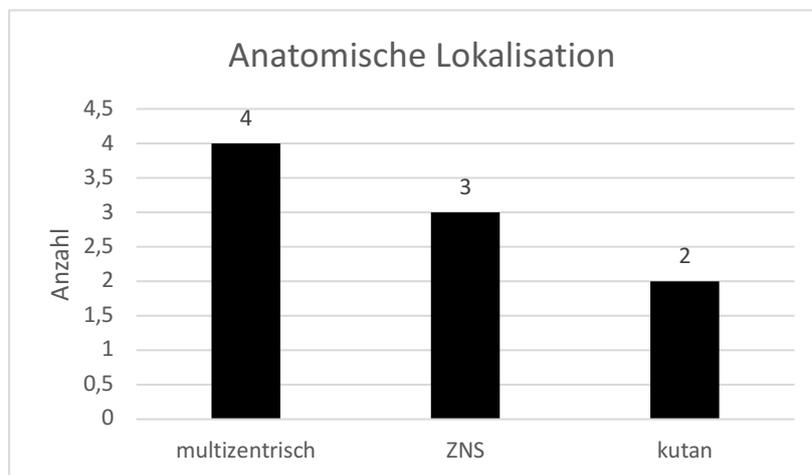
Überwiegend waren Mischlinge vertreten (n=4), außerdem je ein Rottweiler (n=1), Riesenschнауzer (n=1), Spaniel (n=1), Mops (n=1) und Beagle (n=1) (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Rasseverteilung der Hunde

### 5.3.2. Lymphomformen und anatomische Lokalisationen

Die am häufigsten vorkommende Lymphomform war das multizentrische Lymphom (n=4), gefolgt von ZNS- (n=3) und kutanen- (n=2) Lymphomen. (Abbildung 7). Drei der vier multizentrischen Lymphome waren B-Zell Lymphome, zwei davon befanden sich zum Zeitpunkt der Vorstellung im Krankheitsstadium V. Beide kutanen Lymphome waren epitheliotrope Lymphome im mukokutanen Übergang der Maulschleimhaut und wurden im Krankheitsstadium I vorgestellt. Zwei der drei ZNS- Lymphome befanden sich im Gehirn, das dritte multifokal im Rückenmark (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Anatomische Klassifikation Lokalisationen der Tumoren beim Hund

### 5.3.3. Bestrahlungstherapie

Es wurden 3 (33,3%) Patienten kurativ und 6 (66,7%) Patienten palliativ bestrahlt. Alle drei kurativ bestrahlten Hunde wurden aufgrund eines ZNS Lymphoms bestrahlt.

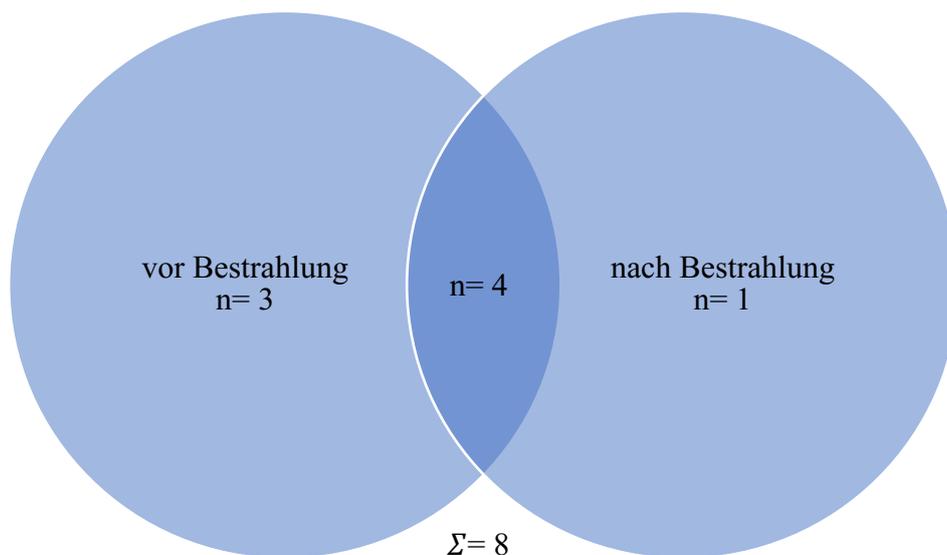
Drei Patienten erhielten eine Bestrahlung als primäre Therapie. Zwei davon waren an einem ZNS- Lymphom erkrankt, einer an einem kutanen Lymphom. Bei sechs Patienten wurde die Bestrahlungstherapie als Rescuetherapie aufgrund einer Tumorprogression unter Chemotherapie durchgeführt. Es wurden sowohl Bestrahlungen mittels Elektronen als auch Photonen durchgeführt. Bei zwei Patienten kamen Elektronen zum Einsatz, beide wurden palliativ mit 10 bzw. 14 MeV therapiert. In 7 Fällen wurden Photonen für die Bestrahlungstherapie gewählt. Kurative Bestrahlungen wurden mit einer mittleren Therapiedauer von 21,5 Tagen (Spanne 21- 22 Tage) mit median 15 Fraktionen (Spanne 15- 16) durchgeführt, palliative Bestrahlungen mit durchschnittlich 8 Tagen (Spanne 2- 16 Tage). Die mittlere Fraktionsdosis der kurativ bestrahlten Patienten war 3Gy (Spanne 2,8 – 3 Gy), die mittlere Gesamtdosis 45Gy (Spanne 42 – 48Gy) und die mittlere Feldgröße betrug 7,8cm<sup>3</sup> (Spanne 6,55 – 9,9 cm<sup>3</sup>). Palliativ bestrahlte Patienten wiesen eine mittlere Fraktionsdosis von 4,25Gy (Spanne 3,5 – 6 Gy) mit einer medianen Fraktionsanzahl von 5 (Spanne 2- 10) auf, des Weiteren betrug die mittlere Gesamtdosis 23Gy (Spanne 8 – 35Gy) und die mittlere Feldgröße 14,23 cm<sup>3</sup> (Spanne 7,5 - 17 cm<sup>3</sup>).

Vier von 9 Hunden wurden an zwei Lokalisationen bestrahlt. Von den 4 Patienten wurden 3 palliativ und ein Patient kurativ therapiert. Die durchschnittliche Fraktionszahl der zweiten Lokalisation waren 7,5, die mittlere und mediane Fraktionsdosis 3,6 Gy (min. 2,8 Gy, max. 4 Gy) bzw. 3,8 Gy und die mittlere und mediane Gesamtdosis 24,6 Gy (min. 8 Gy, max. 42 Gy) bzw. 24,3 Gy. Bei Patienten, bei denen ein zweites Zielvolumen bestrahlt wurde, betrug die mittlere Feldgröße 9,43 cm<sup>3</sup> (Spanne 5-14,9 cm<sup>3</sup>).

Bei 4 von 9 Hunden wurden milde Nebenwirkungen festgestellt, davon wurden jeweils 2 Patienten kurativ und palliativ bestrahlt. Beide kurativ bestrahlten Patienten waren an einem ZNS Lymphom erkrankt und beide palliativ bestrahlten Patienten an einem multizentrischen Lymphom. Die Nebenwirkungen waren in absteigender Reihenfolge: Erbrechen bzw. Übelkeit und Inappetenz (2), Hautrötungen im Bereich des Rachens (2).

### 5.3.4. Kombination mit Chemotherapie

Zusätzlich zur Bestrahlungstherapie wurden 8/9 Patienten auch chemotherapeutisch behandelt. Ein Patient mit kutanem Lymphom wurde ausschließlich palliativ bestrahlt, da der Tierhalter eine Chemotherapie ablehnte. Sieben Patienten erhielten eine Chemotherapie bevor sie bestrahlt wurden. Bei 4 dieser sieben Patienten wurde eine Chemotherapie auch nach der Bestrahlung fortgesetzt. Bei einem Patienten wurde mit der Chemotherapie erstmals nach der Bestrahlungstherapie begonnen. Das am häufigsten genutzte Protokoll für eine Chemotherapie war das „CHOP-Protokoll“ (4mal), gefolgt vom „CCNU-Protokoll“ (2mal). Die mittlere Dauer der Chemotherapie vor der Bestrahlung betrug 343 Tage (Spanne 1-758 Tage). Nach der Bestrahlungstherapie war die Dauer der Chemotherapie mit durchschnittlich 19 Tagen deutlich kürzer (Spanne 1- 41 Tage) (Abbildung 8).



*Abbildung 8: Therapiekombinationen zwischen Bestrahlungstherapie und Chemotherapie*

*Tabelle 7: Chemotherapien nach Lymphomformen*

<b>Lymphomformen</b>	<b>Mit Chemotherapie</b>	<b>Ohne Chemotherapie</b>
<b>Multizentrisch</b>	4	0
<b>ZNS</b>	3	0
<b>Kutan</b>	3	0

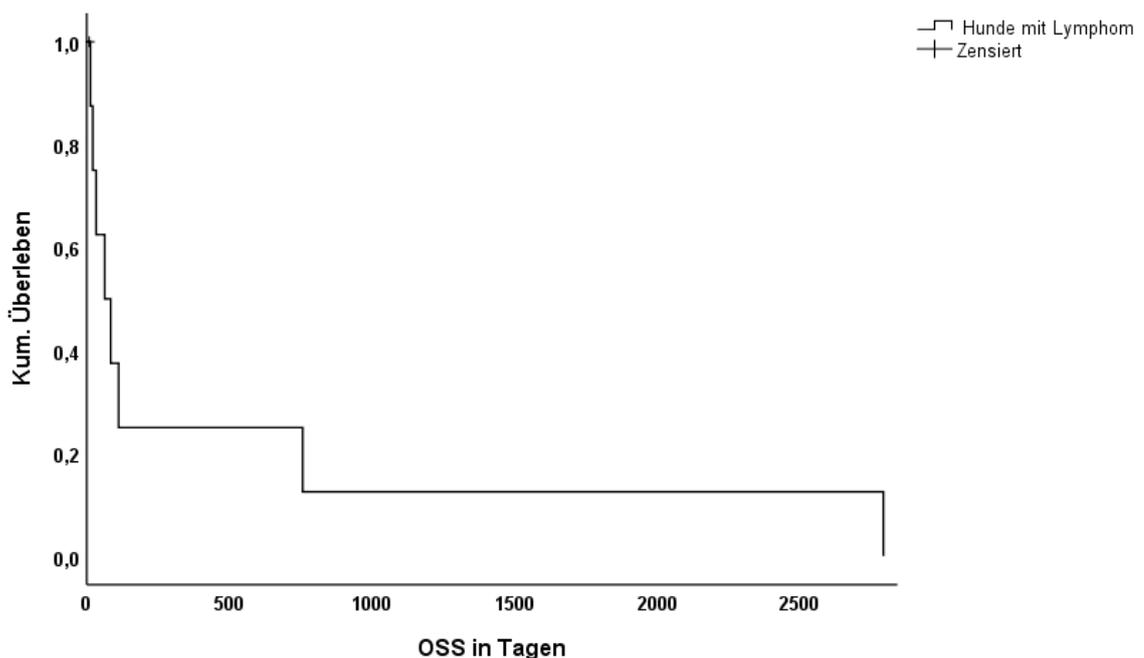
### **5.3.5. Rescuetherapie**

Bei allen Patienten wurde im Rahmen einer Rescuetherapie auf eine Bestrahlung mit einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 28 Gy zurückgegriffen. Zwei Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie als Rescuetherapie. Davon wurde ein Hund nach der Bestrahlungstherapie einmalig mit Cyclophosphamid therapiert. Bei selbigem Hund wurde 11 Tage danach eine Rescuetherapie in Form einer weiteren Chemotherapie (MOPP Protokoll) gestartet. Der zweite Patient erhielt ein CCNU Protokoll.

### 5.3.6. Todesursache und Überlebenszeit

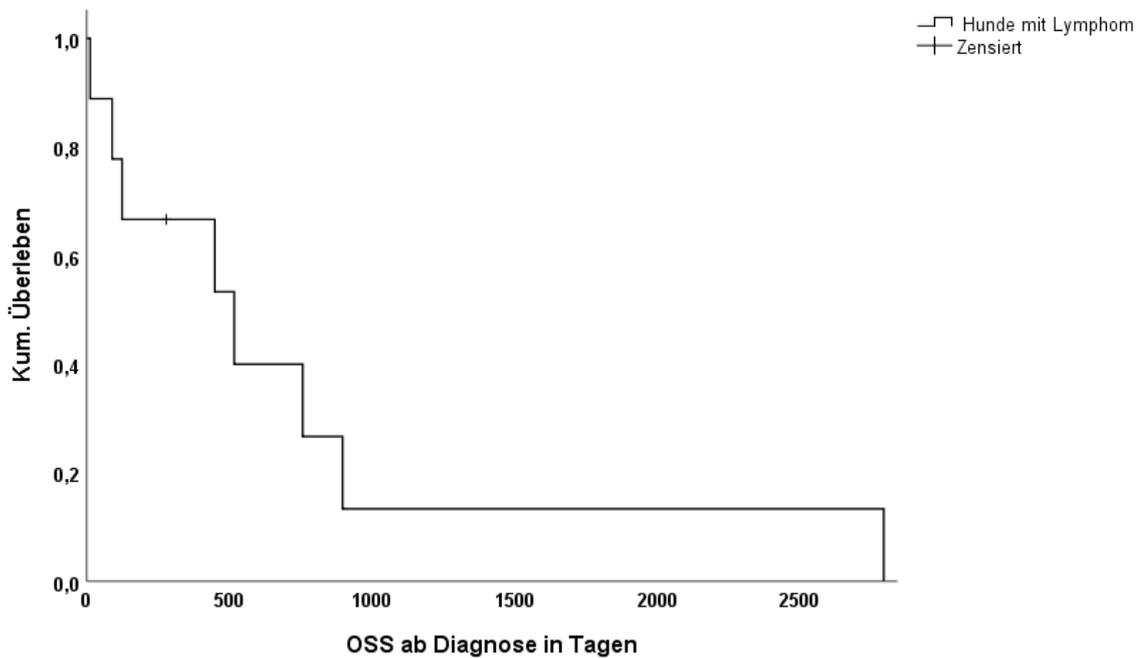
Bei der Analyse dieser Studie waren 8 Hunde (88,9%) bereits verstorben. Ein Hund wurde als „lost“ geführt und für die Auswertung zensiert. Bei 6/8 Patienten (75%) war die Todesursache eine Tumorprogression und bei zwei Patienten war die Todesursache unklar.

Die geschätzte mediane und mittlere Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Bestrahlung, betrug bei den Hunden 63 Tage und 485 Tage (Spanne 9 – 2793 Tage). Es wurde hierbei nicht zwischen einer palliativen und einer kurativen Therapie unterschieden (Abbildung 9). Die mediane Überlebenszeit nach palliativer Rescue-Bestrahlung betrug 33 Tage (Spanne 9- 112 Tage) und nach kurativer Bestrahlung 757 Tage (Spanne 84- 2793 Tage). Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0.048$ )



**Abbildung 9:** Kaplan- Meier- Kurve der medianen allgemeinen Überlebenszeit der Hunde mit Lymphom ab Strahlentherapiebeginn (OSS)

Für die Berechnung der allgemeinen, medianen Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung war dies bei einem Patienten nicht mehr nachvollziehbar und es wurde die Zeit ab Bestrahlung herangezogen. Die allgemeine mediane und mittlere Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 517 Tage und 747 Tage (Spanne 12 – 2794 Tage) (Abbildung 10).



*Abbildung 10: Kaplan- Meier- Kurve der medianen allgemeinen Überlebenszeit der Hunde mit Lymphom ab Diagnosestellung*

## 5. Diskussion

Mit einer Inzidenzrate von über 100 pro 100 000 Fällen bei Hund und Katze zählt das Non-Hodgkin- Lymphom bei beiden Spezies zu den häufigsten Tumorerkrankungen (Pastor et al. 2009, Zandvliet 2016, Vail et al. 2019a). In dieser Arbeit wurden insgesamt 30 Katzen und acht Hunde untersucht, welche im Zeitraum 2008-2016 (Katze) und 2006-2016 (Hund) eine Bestrahlungstherapie an der Veterinärmedizinischen Universität Wien erhielten. Als einzige veterinärmedizinische Institution in Österreich, die eine Strahlentherapie mit einem Linearbeschleuniger anbietet, wurden Patienten aus Österreich und aus dem Ausland, für eine Behandlung an die Veterinärmedizinischen Universität Wien überwiesen. In der untersuchten Kohorte kamen 86,8% der Patienten aus Österreich, bei den verbleibenden 13,2% handelte es sich hauptsächlich um Patienten aus Nachbarländern (Schweiz, Tschechische Republik, Italien), ein Patient stammte aus Israel. Etwas über die Hälfte der Patienten kamen einer Überweisung ihres Haustierarztes nach, 47,4% wurden ohne Überweisung vorstellig.

Es wurden 30 Katzen in diese Arbeit eingeschlossen, darunter befanden sich 16 männliche, und 14 weibliche Tiere. Von den 14 weiblichen Katzen waren nur zwei intakt. Gabor et al. berichten in einer älteren Publikation von einer Überrepräsentation von Katzen und der Rasse Siamesen (Gabor et al. 1998). In einer neueren Studie bezüglich mediastinaler Lymphome wurde diese Rasseüberrepräsentation bestätigt (Fabrizio et al. 2014). Drei von 30 (10%) der in dieser Arbeit herangezogenen felines Patienten waren Vertreter dieser Rasse. Die am häufigsten in dieser Arbeit vorkommende Katzenrasse war mit Abstand die EKH, welche 80% der felines Patienten ausmacht. Berichte über Rasseprädispositionen bei der Katze sind seltener als bei Hunden zu finden, des Weiteren beziehen sich diese eher auf einzelne Lymphomformen. Das durchschnittliche Alter aller Katzen lag bei 9 Jahren und liegt etwas unter dem derzeit in der Literatur beschriebenen Alter (Hardy 1981, Meichner und von Bomhard 2016, Ferguson et al. 2020). Beeinflusst wurde das mediane Alter unter anderem auch von dem FeLV- Status der Katzen, welches damals noch bei 3 bis 5 Jahren lag (Hardy 1981, Meichner et al. 2012).

Vor dem, durch Impfprogramme bedingtem, Rückgang des FeLV in den 1980er Jahren, lag der Anteil der FeLV- positiven felines Lymphompatienten noch bei 70% (Hardy 1993, Louwerens et al. 2005). Je nach geografischer Region ist jener Anteil stark gesunken und liegt heute

beispielsweise in den USA bei unter 20%, in den Niederlanden und Australien ist dieser sogar auf 7% bzw. 2% gesunken (Gabor et al. 2001, Teske et al. 2002, Louwerens et al. 2005). Auch in dieser Studie wurde der Rückgang deutlich und verzeichnete nur eine Katze, welche FeLV-positiv war.

Betrachtet man die Verteilung der Tumore nach anatomischer Region und Klassifikation, zeichnet sich bei unseren feline Patienten das nasale Lymphom (11 Tiere) als das häufigste ab. Auch in der Literatur stellt das nasale Lymphom der Katze die zahlenmäßig größte Gruppe bei dieser Spezies dar. Taylor et al. publizierten 2009 eine Studie mit insgesamt 149 Katzen, wovon 69 (46,3%) an einem nasalen Lymphom erkrankt waren. Ähnliche Zahlen sind in einer weiteren Studie aus 2015 von Santagostino et al. zu finden, hier wurde bei 67% der Patienten ein nasales Lymphom diagnostiziert (Taylor et al. 2009, Santagostino et al. 2015).

Die geschätzte mediane Überlebenszeit aller Katzen in unserer Studie betrug 234 Tage ab dem Beginn der Strahlentherapie. Es zeigte sich, dass die Patienten mit einem nasalen Lymphom gegenüber jenen mit einer anderen Lymphomform eine signifikant höhere mediane Überlebenszeit haben ( $p=0,002$ ). Diese betrug 401 Tage. Hierbei wurde nochmals die Intention der Therapie berücksichtigt und ergab, dass jene feline Patienten, die eine kurative Strahlentherapie erhielten, eine mediane Überlebenszeit von 1171 Tagen erreichten, jene mit einer palliativen Therapieintention 401 Tage. Im Vergleich dazu betrug die mediane Überlebenszeit aller anderen feline Patienten 173 Tage (kurativ und palliative Therapieintention).

Bezüglich der Überlebenszeit nasaler Lymphome, bei der Katze gibt es unterschiedliche Berichte. Igarashi et al. berichten von einer medianen Überlebenszeit von 432 Tagen bei 65 Katzen und einem progressionsfreien Intervall von 229 Tagen. Die Patienten erhielten hierbei eine hypofraktionierte palliative Bestrahlung (Fujiwara-Igarashi et al. 2014). Für eine neuere Studie aus 2021 wurden insgesamt 55 Katzen mit nasalen Lymphomen herangezogen. Diese wurden in drei Gruppen unterteilt: Gruppe R wurde ausschließlich bestrahlt, Gruppe C wurde ausschließlich chemotherapeutisch behandelt und in Gruppe RC wurden zwei Katzen gleichzeitig bestrahlt und chemotherapeutisch behandelt und 22 Katzen erhielten ebenfalls sowohl eine Bestrahlungstherapie als auch eine Chemotherapie, allerdings separat. Die auf alle 55 Katzen bezogene mediane Überlebenszeit war 154 Tage mit einer großen Spannweite (6-

3730 Tage). Gruppe R wies eine mediane Überlebenszeit von 1013 Tage auf, Gruppe C 80 Tage und Gruppe RC 160 Tage (Nakazawa et al. 2021). In einer Arbeit von Barrs und Beatty belief sich die mediane Überlebenszeit von Katzen mit einem alimentären Lymphom auf 355 Tage ab Diagnosezeitpunkt und 214 Tage nach dem Ende der Bestrahlungstherapie (Barrs und Beatty 2012). Parshley et al. 2011 stellten ein Jahr zuvor in einer Studie, in der eine Bestrahlung des Abdomens als Rescuetherapie eingesetzt wurde, auf den Tag genau dieselbe mediane Überlebenszeit fest (Parshley et al. 2011). Eine Studie von Sfiligoi et al. ,die 19 Katzen mit einer nasalen Lymphomerkkrankung einschließt, ergab eine mediane Überlebenszeit von 955 Tagen bei einer therapeutischen Kombination aus einer lokaler Strahlentherapie und einer systemischen Chemotherapie (Sfiligoi et al. 2007). Auch die Ergebnisse aus der Studie von Haney et al. deuten darauf hin, dass die therapeutische Ergänzung durch eine Bestrahlung eine lokale Tumorkontrolle erlauben, und infolgedessen die Überlebenszeit beeinflusst. Hier wiesen Katzen, welche chemotherapeutisch behandelt und bestrahlt wurden eine mediane Überlebenszeit von 473 Tagen auf, jene die nur bestrahlt wurden 1431 Tage und bei alleiniger Chemotherapie 320 Tage (Haney et al. 2009). In einer älteren Studie von Elmslie et al. wurden 10 Katzen mit extranodalen Lymphomerkkrankungen herangezogen und hinsichtlich der OSS nach einer Strahlentherapie mit und ohne zusätzliche Chemotherapie untersucht. Bei fünf von sechs Katzen, welche ausschließlich eine Strahlentherapie erhielten, und zwei Katzen, welche eine Therapiekombination erhielten wurde eine komplette Remission und eine mediane Überlebenszeit von 798 Tagen festgestellt (Elmslie et al. 1991).

Betrachtet man die Gruppe der kaninen Patienten dieser Arbeit, so beinhaltet sie drei männliche und sechs weibliche Tiere- davon waren nur zwei Rüden und zwei Hündinnen intakt. Bisher ist keine eindeutige Geschlechtsprädisposition bekannt, jedoch wurde in zwei Studien eine geringe Unterrepräsentation von intakten Hündinnen beobachtet (Belanger et al. 2017, Yau et al. 2017). In einer Studie aus 2009 wurden Hunde im Zeitraum von 1964 bis 2002 hinsichtlich ihres Geschlechts ausgewertet. Das Resultat zeigte, dass intakte Hündinnen ein signifikant geringeres Risiko an einem Lymphom zu erkranken, aufweisen (Dorn et al. 1970). Aktuellen Studien zufolge besitzen einige Hunderassen wie beispielsweise der Boxer, Basset Hound, American Staffordshire Terrier, Briard, Bullmastiff, Irish Setter, Rottweiler und West Highland White Terrier eine Prädisposition für eine Lymphomerkkrankung (Edwards et al. 2003, Ernst et al. 2016). Beim Golden Retriever und Cocker Spaniel werden häufiger kutane Lymphome

beobachtet (Rook 2019). Auch in dieser Studie befindet sich ein Spaniel mit der Diagnose Mycosis Fungoides, einem kutanen Lymphom. Weiters wird in der Literatur beschrieben, dass ebenfalls beim Cocker Spaniel, sowie beim Dobermann häufiger ein B-Zell- Lymphom diagnostiziert wird (Edwards et al. 2003, Modiano et al. 2005). Hunde, welche an einem multizentrischen B- Zell- Lymphom erkrankt sind, sind außerdem laut Ernst et al. älter als jene mit einem T- Zell- Lymphom (Ernst et al. 2016). In dieser Arbeit waren drei Patienten an einem B- Zell- Lymphom erkrankt, davon war einer ein Rottweiler, zwei weitere waren Mischlinge. Diese waren bei der Erstvorstellung durchschnittlich 8,5 Jahre (Spanne 7 – 11 Jahre) alt und befanden sich somit im literarisch beschriebenen Altersdurchschnitt ( $8,5 \pm 2,5$  Jahre). Unter den kaninen Patienten dieser Arbeit befand sich kein Hund, welcher an einem T- Zell- Lymphom erkrankt war. Das durchschnittliche Alter aller Hunde dieser Studie lag bei 7 Jahren. Dies deckt sich inhaltlich mit den Altersangaben der Literatur (Ernst et al. 2016, Vail et al. 2019b, 2019a). Die häufigste Lymphomform unserer kaninen Patienten war die multizentrische. Einige Studien zeigten, dass die multizentrische Form des Lymphoms beim Hund mit 80- 97% das mit Abstand häufigste Erscheinungsbild darstellt (Marconato et al. 2013, Sisó et al. 2017, Pittaway et al. 2019). Hingegen ist die Prävalenz der Lymphomerkrankungen, welche das ZNS betreffen, gering (Seo et al. 2011, Kim et al. 2012, Schaffer et al. 2012). In dieser Arbeit wurden 3/9 Hunden aufgrund eines ZNS Lymphom bestrahlt, da eine Strahlentherapie für diese Fälle eine effektive primäre Therapieoption darstellt. Aber auch hierbei gilt es zu beachten, dass die herangezogene Studienpopulation aufgrund der geringen Größe kritisch zu betrachten ist.

Die geschätzte mediane Überlebenszeit der Hunde in dieser Arbeit beträgt ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung 517 Tage (Spanne 12- 2794 Tage) und ab dem Start der Strahlentherapie 63 Tage (Spanne 9- 2793 Tage). Hierbei wurde weder zwischen der Therapieintention noch der anatomischen Lokalisation unterschieden. Die Mehrzahl der Hunde wurde jedoch als letzte Rescue Option nach Therapieversagen einer Chemotherapie palliativ bestrahlt (6 Tiere). Die kurativ bestrahlten drei Hunde mit ZNS-Lymphom wiesen eine mediane Überlebenszeit ab dem Start der Strahlentherapie von 757 Tagen (Spanne 13- 2793 Tage) auf und der Hund mit der längsten Überlebenszeit von 2793 Tagen gehörte zu dieser Patientengruppe. George et al. publizierten 2016 eine Studie mit 24 Hunden, welche an einem nasalen Lymphom erkrankt waren. Sie zeigten, dass die mediane Überlebenszeit jener Hunde, die mit einer

Therapiekombination aus Chemotherapie und Bestrahlungstherapie behandelt wurden, 455 Tage betrug. Ein Hund aus dieser Studie wurde ausschließlich bestrahlt und hatte eine mediane Überlebenszeit von 558 Tagen. Da in dieser Diplomarbeit kein Hund an einem nasalen Lymphom erkrankt war, lassen sich die Ergebnisse nur schwer miteinander vergleichen. Gustafson et al. analysierten 6 Hunde, welche eine Ganzkörperbestrahlung als Sandwich Protokoll mit einer Kombinationschemotherapie erhielten und stellten eine mediane Überlebenszeit von 560 Tagen fest. Alle Hunde wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit 4 Gy zuerst an der kranialen Hälfte und 4 Wochen später an der kaudalen Hälfte des Körpers bestrahlt. (Gustafson et al. 2004). In einer weiteren Studie wurden 38 Hunde mit einer Halbkörperbestrahlung mit 6 Gy zusätzlich zu einer Chemotherapie behandelt. Hier wurde eine mediane Überlebenszeit von 684 Tagen festgestellt (Lurie et al. 2009).

Generell wird in der Literatur im Vergleich zu Katzen seltener von Hunden berichtet, die lokal strahlentherapeutisch behandelt wurden. Dies kann damit zusammenhängen, dass die beim Hund am häufigsten auftretende Lymphomform, das multizentrische Lymphom, systemisch verläuft und somit eine primäre Chemotherapie als Gold Standard eingesetzt wird. Derzeit wird nur in ausgewählten Fällen eine Halbkörperbestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt. Hierbei kann die Strahlentherapie dazu genutzt werden, um eine, durch die Chemotherapie bereits erreichte, Remission aufrecht zu erhalten und zu festigen (Gustafson et al. 2004, Rassnick et al. 2007, Lurie et al. 2008, 2009).

Prozentual wurden bei unseren feline Patienten mehr männliche Tiere und bei den kaninen Patienten mehr weibliche Tiere vorstellig. Literarisch deckt sich dies bei den Katzen, jedoch nicht bei den Hunden (Gabor et al. 1998, Belanger et al. 2017, Yau et al. 2017). Weiters war bei beiden Spezies ist eine große Altersspannweite zu beobachten. Die jüngsten in dieser Arbeit eingeschlossene Tiere waren zwei Jahre (Hund) und drei Jahre (Katze) alt. Dies zeigt, dass auch junge Tiere, deren Alter weit unter dem in der Literatur beschriebenem Durchschnittalter liegt, an Krebs erkranken können. Die Lymphom- Subtypen wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da diese nur bei einem kleinen Teil der Patientengruppe vorlag. Auch die Auswirkung der Chemotherapie auf die mediane OSS wurde nicht behandelt, da die Datenlage dazu uneinheitlich gewesen ist. Zwei Drittel der Hunde wurden aufgrund einer

Tumorprogression nach einer Chemotherapie als Rescue Option bestrahlt. Dahingegen wurden nur vier Katzen im Rahmen eines Rescueversuchs bestrahlt, wodurch sich die kürzere mediane OSS der Hunde im Vergleich zu den Katzen erklären lässt.

Weiters konnten insgesamt nur wenige, milde akute Nebenwirkungen festgestellt werden, die nach dem Schema der VRTOG mit Grad 1 einzustufen sind. Betroffen waren 7 von 30 Katzen und 4 von 9 Hunden, die Symptome wie Erbrechen, Inappetenz, Müdigkeit oder Hautrötungen gezeigt haben. Die meisten Nebenwirkungen unterschiedlicher Form zeigten Katzen mit nasalen Lymphomen (3), zwei davon wurden kurativ und eine wurde palliativ bestrahlt. Bei je einer Katze wurden ein nasaler Stridor, Inappetenz bzw. Übelkeit und beidseits geringgradig purulenter Augen- und Nasenausfluss beobachtet. Zwei der vier Hunde mit einem multizentrischen Lymphom zeigten Inappetenz und Mattigkeit als Nebenwirkung, beide wurden palliativ bestrahlt. Nur bei einem feline Patienten mit kutanem Lymphom waren milde Nebenwirkungen an der Haut festzustellen, dieser wurde kurativ bestrahlt. Bei beiden kaninen Patienten mit kutanem Lymphom, welche palliativ bestrahlt wurden, waren keine Nebenwirkungen feststellbar. Zwei Katzen mit einem alimentären bzw. alimentären und renalen Lymphom zeigten Nebenwirkungen in Form von Inappetenz und Erbrechen. Hierbei ist fraglich, ob es sich bei der Symptomatik um eine Nebenwirkung der Strahlentherapie per se handelt, oder diese im Zusammenhang mit der Erkrankung steht. Beide Katzen wurden palliativ bestrahlt. Bei zwei der drei Hunden mit einem ZNS- Lymphom wurden Haut- bzw. Schleimhautrötungen im Bereich des Rachens festgestellt, beide Patienten wurden kurativ bestrahlt. Weiters wurde bei einer kurativ bestrahlten Katze mit okulärem Lymphom Erbrechen als Nebenwirkung der Strahlentherapie festgestellt. Es wurden also sechs der elf Patienten mit milden Nebenwirkungen kurativ bestrahlt, fünf palliativ. Mayer et al. stellten in ihrer Studie aus 2019 bzgl. der Verteilung der Nebenwirkungen hinsichtlich Schweregrad und Lokalisation ähnliche Ergebnisse fest (Mayer et al. 2019). In Anbetracht des geringen Vorkommens und mildem Grad der in dieser Arbeit festgestellten Nebenwirkungen lässt sich schließen, dass eine Strahlentherapie die Lebensqualität der Patienten während und nach der Therapiezeit nur geringgradig negativ beeinflusst. Die Anwendung einer Strahlentherapie zur Behandlung eines feline oder kaninen Lymphoms ist abhängig von der anatomischen Lokalisation des Tumors beziehungsweise dem Vorliegen einer multizentrischen Form. Abgesehen von den klassischen lokalen Bestrahlungsfeldern, besteht, wie bereits erwähnt, auch die Option einer

Halbkörperbestrahlung. Grundsätzlich kann eine Strahlentherapie zur Behandlung eines Non-Hodgkin's Lymphom alleine, oder in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet werden (Meleo 1997, Williams et al. 2004, Parshley et al. 2011, Escobar et al. 2012, Vail et al. 2019a). Generell wird ein guter Therapieerfolg bei lokal auftretenden Tumoren erwartet (North und Banks 2009, Zandvliet 2016, Vail et al. 2019a). Dadurch lässt sich auch die signifikant längere mediane Überlebenszeit unserer Patienten mit einem nasalen Lymphom nach einer kurativen Bestrahlungstherapie erklären. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass 5 von 11 Tieren zusätzlich eine Chemotherapie erhielten. Alle Tiere, mit der Diagnose multizentrisches Lymphom wurden in erster Instanz chemotherapeutisch behandelt und erhielten zusätzlich im Anschluss eine Strahlentherapie. Diese wurde bei jeweils zwei Hunden, sowie bei zwei Katzen als Rescueversuch durchgeführt. Besonders gute Therapieerfolge konnten, wie erwähnt, in dieser Arbeit bei feline Patienten mit einem nasalen Lymphom festgestellt werden. Die längste Überlebenszeit ab dem Bestrahlungszeitpunkt der Katzen über 2483 Tage hatte ein Patient mit einem palliativ bestrahlten nasalen Lymphom. Die kürzeste Überlebenszeit der Katzen waren 16 Tage, dabei handelte es sich um einen Patienten mit einer mediastinalen Lymphomform, welche ebenfalls palliativ bestrahlt wurde. Beide Katzen wurden zusätzlich chemotherapeutisch behandelt. Die längste Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Strahlentherapie der kaninen Patienten waren 2793 Tage. Dieser Hund wurde aufgrund eines ZNS Lymphoms mit kurativer Therapieintention bestrahlt und erhielt vor und nach der Strahlentherapie eine Chemotherapie. Die kürzeste Überlebenszeit der Hunde waren 13 Tage. Dieser Patient war an einem multizentrischen Lymphom im Stage V erkrankt, erhielt zunächst eine Chemotherapie und wurde als Rescueversuch mit palliativ bestrahlt.

Es ist zu berücksichtigen, dass die Studienpopulation in dieser Arbeit aufgrund der Vorselektion zur Strahlentherapie für allgemeine Aussagen über das kanine und feline Lymphom nur bedingt repräsentativ ist. Vor allem die Ergebnisse der herangezogenen Hundegruppe sind aufgrund der geringen Anzahl der Patienten kritisch zu betrachten. Unter Beachtung des geringen Vorkommens von Nebenwirkungen und positiven Ergebnissen betreffend der medianen OSS lässt sich letztendlich aus dieser Arbeit schließen, dass eine Strahlentherapie, je nach anatomischer Lokalisation des Tumors, vor allem jedoch bei nasalen Lymphomen, eine Bereicherung für die therapeutischen Möglichkeiten einer Lymphomerkrankung sein kann.

## 6. Zusammenfassung

Seit dem Beginn des Einsatzes der Strahlentherapie in der Veterinärmedizin in den 1930er Jahren hat sich diese Therapieform zunehmend als eine Säule der Krebsbehandlung etabliert. Zwar ist eine chemotherapeutische Behandlung bei den meisten Lymphomkrankungen die Therapie der Wahl, jedoch kann eine Strahlentherapie bei lokalen Krankheitsformen oder als Rescue Option in Erwägung gezogen werden, da Lymphome besonders strahlenempfindlich sind.

In dieser Arbeit wurden Daten von Katzen und Hunden, die aufgrund einer Lymphdiagnose palliativ oder kurativ an der Veterinärmedizinischen Universität Wien in den Jahren 2008- 2016 (Katzen) bzw. 2008-2016 (Hunde) bestrahlt wurden, retrospektiv erfasst und ausgewertet. Von Interesse waren das Nationale der Patienten, Informationen über die Erkrankung, die Therapiewahl und das Outcome mit allgemeiner Überlebenszeit.

Insgesamt umfasste diese Studie 30 Katzen. Darunter befanden sich 16 männliche Tiere und 14 weibliche Tiere mit einem Altersdurchschnitt von 9 Jahren. Die EKH (n=24) war am häufigsten vertreten, gefolgt von der Siamkatze (n=3), der BKH, Maine Coon, sowie einem Mischling aus BKH und Siamkatze (je n=1). Die mediane Überlebenszeit aller Katzen betrug 234 Tage ab Beginn der Strahlentherapie. Elf der 30 Katzen (36,7%) waren an einem nasalen Lymphom erkrankt und 19 Tiere an einem nicht nasalen Lymphom (63,3%). Die mediane Überlebenszeit dieser beiden Gruppen unterschied sich signifikant mit 401 Tagen (nasal) und 173 Tagen (nicht-nasal). Die längste mediane Überlebenszeit ab Bestrahlungsbeginn wiesen Katzen mit nasalem Lymphom nach kurativer Bestrahlung mit 1171 Tagen (Spanne 29- 2295 Tage) auf.

Unter den neun Hunden dieser Arbeit waren drei Rüden und sechs Hündinnen, das durchschnittliche Alter aller kaninen Patienten betrug 7 Jahre. Überwiegend wurden Mischlinge (n=4) vorstellig, von den Rassen Rottweiler, Riesenschnauzer, Cocker Spaniel, Beagle und Mops war je ein Patient vertreten. Die geschätzte mediane Überlebenszeit aller in dieser Studie eingeschlossenen kaninen Patienten betrug 63 Tage (Spanne 9- 2793 Tage) ab dem Zeitpunkt der Strahlentherapie, jene ab dem Diagnosezeitpunkt betrug 517 Tage (Spanne 12- 2794 Tage). Dieser Unterschied erklärt sich aus dem Einsatz der Bestrahlung als Rescuetherapie nach Versagen einer Standardchemotherapie bei sechs Hunden. Die mediane Überlebenszeit nach palliativer Rescue-Bestrahlung betrug bei diesen Tieren 33 Tage ab

Beginn der Strahlentherapie während sie nach kurativer Bestrahlung (3 Hunde) bei 757 Tagen lag. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0.048$ ). Alle drei kurativ bestrahlten Hunde waren an einem ZNS Lymphom erkrankt und der Hund mit der längsten Überlebenszeit von 2793 Tagen kam aus dieser Gruppe.

Die erhobenen Ergebnisse in dieser Arbeit zeigen, dass eine Strahlentherapie, unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation und der anatomischen Gegebenheiten durchaus ein wertvoller Bestandteil in der Behandlung von Non-Hodgkin's Lymphomen sein kann.

## 7. Summary

Since the first reports of radiotherapy in veterinary medicine in the 1930s, this form of therapy has been established worldwide. Chemotherapy is still the gold standard of treatment for canine and feline lymphoma, however radiotherapy can be considered as treatment option in selected cases with local disease or as rescue therapy, since this tumor entity is very sensitive to irradiation. Feline and canine lymphoma patients that received palliative or definitive radiotherapy at the University of Veterinary Medicine in Vienna between 2008 – 2016 (cats) or 2006 – 2016 (dogs) were included into this retrospective study. Patient data were evaluated in regard to patient characteristics (species, breed, age, weight, sex), disease status, therapy and Outcome. The study included 30 cats, of which 16 were males and 14 were females with a median age of 9 years. The most common breed was the European Shorthair (n=24), followed by Siamese (n=3), British Shorthair, Maine Coon as well as a mixbreed of British Shorthair and Siamese (each n=1). The median Overall Survival Time (OST) of all feline patients were 234 days from the start of radiotherapy. Eleven of the 30 cats (36,7%) were affected from nasal lymphoma and 19 cats (63,3%) suffered from non-nasal lymphoma. There was a significant difference in the median OST between those two groups (401 days versus 173 days). The longest median OST of 1171 days (Range 29- 2295 days) was observed in cats with nasal lymphoma that received definitive radiotherapy. Further, nine dogs were included into this study, of which three patients were males and 6 were females. The median age of all dogs was 7 years (Range 1-13 years). Mixbreed dogs (n=4) were most commonly presented, followed by only one dog each from the following breeds: Rottweiler, Riesenschnauzer, Cocker Spaniel, Beagle and Pug. The median OST for all canine lymphoma patients was 63 days (Range 9- 2793 days) from the start of radiotherapy and 517 days (Range 12- 2794 days) from the time of diagnosis. This difference in survival time is explained by the circumstance that radiotherapy was used palliative as rescue therapy in six patients after chemotherapy resistance. The median OST for these dogs was 33 days after rescue irradiation whereas the median OST was 757 days in the remaining three dogs receiving definitive radiotherapy. All three patients suffered from CNS lymphoma and included the dog with the longest OST of 2793 days post irradiation. In conclusion, the results of this study demonstrate that radiotherapy can be a valuable treatment option for Non- Hodgkin's lymphoma, depending on tumor localization and disease status.

## 8. Literaturverzeichnis

Aronsohn M, Schunk K, Carpenter J, King N, Jarrett W, Mackey L, Dahlgren S, Sandstedt B, Sundstrom C. 1974. 2. Moulton JE, Dungworth DL. Tumors of the lymphoid and hemopoietic tissue. In: Moulton JE, ed. Tumors in Domestic Animals. Berkeley: University of California Press, 1978: 177-178. Organization.

Barrs V, Beatty J. 2012. Feline alimentary lymphoma: 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*.

Belanger JM, Bellumori TP, Bannasch DL, Famula TR, Oberbauer AM. 2017. Correlation of neuter status and expression of heritable disorders. *Canine Genetics and Epidemiology*.

Berlato D, Schrempp D, Van Den Steen N, Murphy S. 2012. Radiotherapy in the management of localized mucocutaneous oral lymphoma in dogs: 14 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*.

Bridgeford EC, Marini RP, Feng Y, Parry NMA, Rickman B, Fox JG. 2008. Gastric *Helicobacter* species as a cause of feline gastric lymphoma: A viable hypothesis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*.

Bronson RT. 1982. Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *American Journal of Veterinary Research*.

Bump EA, Braunhut SJ, Palayoor ST, Medeiros D, Lai LL, Cerce BA, Langley RE, Norman Coleman C. 1994. Novel concepts in modification of radiation sensitivity. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*.

Cotter SM. 1983. Treatment of lymphoma and leukemia with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. I. Treatment of dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*.

Court EA, Watson ADJ, Peaston AE. 1997. Retrospective study of 60 cases of feline lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal*.

Couto CG, Rutgers HC, Sherding RG, Rojko J. 1989. Gastrointestinal Lymphoma in 20 Dogs: A Retrospective Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

Coyle KA, Steinberg H. 2004. Characterization of lymphocytes in canine gastrointestinal lymphoma. *Veterinary Pathology*.

Crabtree AC, Spangler E, Beard D, Smith A. 2010. Diagnostic accuracy of gray-scale ultrasonography for the detection of hepatic and splenic lymphoma in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*.

Cury FL, Shenouda G. 2013. Palliative radiation therapy. *Experimental and Clinical Metastasis: A Comprehensive Review*.

Day MJ. 1997. Review of thymic pathology in 30 cats and 36 dogs. *Journal of Small Animal Practice*.

Demko JL, Cohn LA. 2007. Chronic nasal discharge in cats: 75 Cases (1993-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*.

Desmas I, Burton JH, Post G, Kristal O, Gauthier M, Borrego JF, Di Bella A, Lara-Garcia A. 2017. Clinical presentation, treatment and outcome in 31 dogs with presumed primary colorectal lymphoma (2001–2013). *Veterinary and Comparative Oncology*.

Dorn CR, Taylor DO, Schneider R. 1970. The epidemiology of canine leukemia and lymphoma. *Bibliotheca haematologica*.

Eberlein R. 1906. *Röntgentherapie bei Haustieren*. Hamburg.

Edwards DS, Henley WE, Harding EF, Dobson JM, Wood JLN. 2003. Breed incidence of lymphoma in a UK population of insured dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*.

Elkind MM, Sutton H. 1959. X-ray damage and recovery in mammalian cells in culture. *Nature*.

Elmslie RE, Ogilvie GK, Gillette EL, McChesney-Gillette S. 1991. Radiotherapy with and without chemotherapy for localized lymphoma in 10 cats. *Veterinary Radiology*.

Ernst T, Kessler M, Lautscham E, Willimzig L, Neiger R. 2016. Multicentric lymphoma in 411 dogs - An epidemiological study. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere - Heimtiere*.

Escobar C, Grindem C, Neel JA, Suter SE. 2012. Hematologic Changes After Total Body Irradiation and Autologous Transplantation of Hematopoietic Peripheral Blood Progenitor Cells in Dogs With Lymphoma. *Veterinary Pathology*.

Ettinger SN. 2003. Principles of treatment for canine lymphoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*.

Fabrizio F, Calam AE, Dobson JM, Middleton SA, Murphy S, Taylor SS, Schwartz A, Stell AJ. 2014. Feline mediastinal lymphoma: A retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. *Journal of Feline Medicine and Surgery*.

Farrelly J, McEntee MC. 2014. A survey of veterinary radiation facilities in 2010. *Veterinary Radiology and Ultrasound*.

Farrelly J, McEntee MC. 2003. Principles and applications of radiation therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*.

Ferguson S, Smith KC, Welsh CE, Dobromylskyj MJ. 2020. A retrospective study of more than 400 feline nasal biopsy samples in the UK (2006–2013). *Journal of Feline Medicine and Surgery*.

Fertil B, Malaise EP. 1985. Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: Analysis of 101 published survival curves. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*.

Fidias P, Spiro I, Sobczak ML, Nielsen GP, Ruffolo EF, Mankin H, Suit HD, Harmon DC. 1999. Long-term results of combined modality therapy in primary bone lymphomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.

Fleming JM, Creevy KE, Promislow DEL. 2011. Mortality in North American Dogs from 1984 to 2004: An Investigation into Age-, Size-, and Breed-Related Causes of Death. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

Flory AB, Rassnick KM, Stokol T, Scrivani P V., Erb HN. 2007. Stage Migration in Dogs with Lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

Fontaine J, Bovens C, Bettenay S, Mueller RS. 2009. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: A review. *Veterinary and Comparative Oncology*.

Fontaine J, Heimann M, Day MJ. 2010. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: A review of 30 cases. *Veterinary Dermatology*.

Fournel-Fleury C, Ponce F, Felman P, Blavier A, Bonnefont C, Chabanne L, Marchal T, Cadore JL, Goy-Thollot I, Ledieu D, et al. 2002. Canine T-cell Lymphomas: A Morphological, Immunological, and Clinical Study of 46 New Cases. *Veterinary Pathology*.

Fowler JF. 2010. 21 Years of biologically effective dose. *British Journal of Radiology*.

Frank JD, Reimer SB, Kass PH, Kiupel M. 2007. Clinical outcomes of 30 cases (1997-2004) of canine gastrointestinal lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*.

Fujiwara-Igarashi A, Fujimori T, Oka M, Nishimura Y, Hamamoto Y, Kazato Y, Sawada H, Yayoshi N, Hasegawa D, Fujita M. 2014. Evaluation of outcomes and radiation complications in 65 cats with nasal tumours treated with palliative hypofractionated radiotherapy. *Veterinary Journal*.

Gabor LJ, Malik R, Canfield PJ. 1998. Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. *Australian veterinary journal*.

Gabor LJ, Jackson ML, Trask B, Malik R, Canfield PJ. 2001. Feline leukaemia virus status of Australian cats with lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal*.

Geyer NE, Reichle JK, Valdés-Martínez A, Williams J, Goggin JM, Leach L, Hanson J, Hill S, Axam T. 2010. Radiographic appearance of confirmed pulmonary lymphoma in cats and dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*.

Giaccia J, Hall E. 2019. *Radiobiology for the Radiologist*, 8th edition.

Gillette EL. 1997. History of Veterinary Radiation Oncology. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, 27:1–6.

Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. 2008. Lymphocytic Neoplasms. *Skin Diseases of The Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2nd 2nd. 866–893, Oxford: Blackwell Science;

Gruber S, Dörr W. 2017. Biologische Mechanismen der Strahlenwirkung. *Radiologe*.

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*.

Gustafson NR, Lana SE, Mayer MN, LaRue SM. 2004. A preliminary assessment of whole-body radiotherapy interposed within a chemotherapy protocol for canine lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*.

Hall EJ, Giaccia AJ. 2018a. Physics and Chemistry of Radiation Absorption. Radiobiology for the Radiologist. 8th 8th. S.38-53, Wolters Kluwer;

Hall EJ, Giaccia AJ. 2018b. Radiosensitivity and Cell Age in the mitotic cycle. Radiobiology for the Radiologist. 8th 8th. S.120-141, Wolters Kluwer;

Haney SM, Beaver L, Turrel J, Clifford CA, Klein MK, Crawford S, Poulson JM, Azuma C. 2009. Survival analysis of 97 cats with nasal lymphoma: A multi-institutional retrospective study (1986-2006). Journal of Veterinary Internal Medicine.

Hansen K, Khanna C. 2004. Spontaneous and genetically engineered animal models: Use in preclinical cancer drug development. European Journal of Cancer.

Hardy WD. 1981. Hematopoietic tumors of cats. Journal of American Animal Hospital Association, 17:921-940.

Hardy WD. 1993. Feline Oncoretroviruses. The Retroviridae.

Harms V. 2010. Struktur der Materie. Physik für Mediziner und Pharmazeuten. 18th 18th. S. 204-250, Lindhört;

Hogle WP. 2006. The State of the Art in Radiation Therapy. Seminars in Oncology Nursing.

Kaser-Hotz B, Buchholz J. 2013. Prinzipien der Strahlentherapie. Kleintieronkologie, Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze. 3rd 3rd. S. 132-153, Enke Verlag;

Kim NH, Ciesielski T, Kim JH, Yhee JY, Im KS, Nam HM, Kim IH, Kim JH, Sur JH. 2012. Primary central nervous system B-cell lymphoma in a young dog. *Canadian Veterinary Journal*.

Kirova YM, Piedbois Y, Le Bourgeois JP. 1999a. Radiotherapy in the management of cutaneous B-cell lymphoma. Our experience in 25 cases. *Radiotherapy and Oncology*.

Kirova YM, Piedbois Y, Haddad E, Levy E, Calitchi E, Marinello G, Le Bourgeois JP. 1999b. Radiotherapy in the management of mycosis fungoides: Indications, results, prognosis. Twenty years experience. *Radiotherapy and Oncology*.

Kiupel M, Capen C, Miller M, Smedley R. 1994. *Histological Classification of Tumors of the Endocrine System of Domestic Animals*. International histological classification of tumors of domestic animals.

Ladue T, Klein MK. 2001. Toxicity criteria of the veterinary radiation therapy oncology group. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*.

Larue SM, Gordon IK. 2019. Radiation Oncology. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th 6th. 209–230, Edinburgh: Elsevier;

LaRue SM, Gillette SM, Poulson JM. 1995. Radiation therapy of thoracic and abdominal tumors. *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)*.

Lawrence JA, Forrest LJ, Turek MM, Miller PE, Mackie TR, Jaradat HA, Vail DM, Dubielzig RR, Chappell R, Mehta MP. 2010. Proof of principle of ocular sparing in dogs with sinonasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Veterinary Radiology and Ultrasound*.

de Lorimier LP. 2006. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*.

Louwerens M, London CA, Pedersen NC, Lyons LA. 2005. Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

Lurie DM, Kent MS, Fry MM, Théon AP. 2008. A toxicity study of low-dose rate half-body irradiation and chemotherapy in dogs with lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*.

Lurie DM, Gordon IK, Théon AP, Rodriguez CO, Suter SE, Kent MS. 2009. Sequential low-dose rate half-body irradiation and chemotherapy for the treatment of canine multicentric lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

MacEwen EG, Hurvitz AI. 1977. Diagnosis and management of monoclonal gammopathies. *The Veterinary clinics of North America*.

Magnol JP, Ghernati I, Marchal T, Chabanne L, Delverdier A, Fournel C. 1996. [Clinical, morphologic and immunophenotypic data based on 10 cases of canine muco-cutaneous epidermotropic T-lymphoma (analogous to Mycosis Fungoïde). Important of an animal model of spontaneous pathology]. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*.

Marconato L, Gelain ME, Comazzi S. 2013. The dog as a possible animal model for human non-Hodgkin lymphoma: A review. *Hematological Oncology*.

Mayer MN, Dewalt JO, Sidhu N, Mauldin GN, Waldner CL. 2019. Outcomes and adverse effects associated with stereotactic body radiation therapy in dogs with nasal tumors: 28 cases (2011-2016). *Journal of the American Veterinary Medical Association*.

McEntee MC. 2006. Veterinary radiation therapy: Review and current state of the art. *Journal of the American Animal Hospital Association*.

Meichner K, von Bomhard W. 2016. Patient characteristics, histopathological findings and outcome in 97 cats with extranodal subcutaneous lymphoma (2007-2011). *Veterinary and comparative oncology*.

Meichner K, Kruse BD, Hirschberger J, Hartmann K. 2012. Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. *Veterinary Record*.

Meleo KA. 1997. The role of radiotherapy in the treatment of lymphoma and thymoma. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*.

Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. 2013. Muller and Kirk's small animal dermatology. 7th edn. Edited by WHMiller, CEGriffin and KLCampbell. *Australian Veterinary Journal*, p.810-816.

Modiano JF, Breen M, Burnett RC, Parker HG, Inusah S, Thomas R, Avery PR, Lindblad-Toh K, Ostrander EA, Cutter GC, et al. 2005. Distinct B-cell and T-cell lymphoproliferative disease prevalence among dog breeds indicates heritable risk. *Cancer Research*.

Mooney SC, Hayes AA. 1986. Lymphoma in the cat: an approach to diagnosis and management. *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)*.

Moore A. 2013. Extranodal Lymphoma in the Cat: Prognostic factors and treatment options. *Journal of Feline Medicine and Surgery*.

Moore AS. 2002. Radiation therapy for the treatment of tumours in small companion animals. *Veterinary Journal*, 164:S.176-187.

Moore PF, Olivry T, Naydan D. 1994. Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) is a proliferative disorder of CD8<sup>+</sup> T cells. *American Journal of Pathology*.

Moore PF, Affolter VK, Keller SM. 2013. Canine Inflamed Nonepitheliotropic Cutaneous T-Cell Lymphoma: A Diagnostic Conundrum. *Advances in Veterinary Dermatology*.

Morris J, Dobson JM. 2001. *Small Animal Oncology*. Small Animal Oncology. 228–245, Blackwell Wissenschafts- Verlag;

Mukaratirwa S, Van Der Linde-Sipman JS, Gruys E. 2001. Feline nasal and paranasal sinus tumours: Clinicopathological study, histomorphological description and diagnostic immunohistochemistry of 123 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*.

Munk K. 2008. Biochemie - Zellbiologie. Biochemie-Zellbiologie. 1st 1st. S.508-528.

Nakazawa M, Tomiyasu H, Suzuki K, Asada H, Fujiwara-Igarashi A, Goto-Koshino Y, Ohmi A, Ohmo K, Fujita M, Tsujimoto H. 2021. Efficacy of chemotherapy and palliative hypofractionated radiotherapy for cats with nasal lymphoma. *Journal of Veterinary Medical Science*.

National Cancer Institute. 1982. National cancer institute sponsored study of classifications of non-hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*.

Nickel R. 2013. Tumore der Nieren. *Kleintieronkologie, Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze*. 3rd 3rd. 345–351, Enke Verlag;

Nolan MW, Arkans MM, LaVine D, DeFrancesco T, Myers JA, Griffith EH, Posner LP, Keene BW, Tou SP, Gieger TL. 2017. Pilot study to determine the feasibility of radiation therapy for dogs with right atrial masses and hemorrhagic pericardial effusion. *Journal of Veterinary Cardiology*.

North S, Banks T. 2009. Introduction to Small Animal Oncology. In: North S, Banks T, Hrsg. *Introduction to Small Animal Oncology*. 1st 1st. 225–242, Elsevier;

Paoloni MC, Khanna C. 2007. *Comparative Oncology Today*. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*.

Parshley DL, LaRue SM, Kitchell B, Heller D, Dhaliwal RS. 2011. Abdominal irradiation as a rescue therapy for feline gastrointestinal lymphoma: A retrospective study of 11 cats (2001-2008). *Journal of Feline Medicine and Surgery*.

Pastor M, Chalvet-Monfray K, Marchal T, Keck G, Magnol JP, Fournel-Fleury C, Ponce F. 2009. Genetic and environmental risk indicators in canine non-Hodgkin's lymphomas: Breed associations and geographic distribution of 608 cases diagnosed throughout France over 1 year. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

Pittaway C, Schofield I, Dobson J, O'Neill DG, Brodbelt DC. 2019. Incidence and risk factors for the diagnosis of lymphoma in dogs in UK primary-care practice. *Journal of Small Animal Practice*.

Pommer A. 1958. X- Ray therapy in veterinary medicine. *Adv Vet Sci Comp Med*, 4:97–131.

Ponce F, Marchal T, Magnol JP, Turinelli V, Ledieu D, Bonnefont C, Pastor M, Delignette ML, Fournel-Fleury C. 2010. A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. *Veterinary Pathology*.

Rassnick KM, McEntee MC, Erb HN, Burke BP, Balkman CE, Flory AB, Kiselow MA, Autio K, Gieger TL. 2007. Comparison of 3 protocols for treatment after induction of remission in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

Rissetto K, Villamil JA, Selting KA, Tyler J, Henry CJ. 2011. Recent trends in feline intestinal neoplasia: An epidemiologic study of 1,129 cases in the veterinary medical database from 1964 to 2004. *Journal of the American Animal Hospital Association*.

Rook KA. 2019. Canine and Feline Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Cutaneous Lymphocytosis. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*.

Rosenberg MP, Matus RE, Patnaik AK. 1991. Prognostic Factors in Dogs with Lymphoma and Associated Hypercalcemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

Rungsipipat A, Chayapong J, Jongchalermpchai J, Thongruk T, Manachai N, Wangnaitam S, Techangamsuwan S. 2014. Histopathological classification and immunophenotyping of spontaneous canine lymphoma in Bangkok metropolitan. *Comparative Clinical Pathology*.

Rutley M, MacDonald V. 2007. Managing the canine lymphosarcoma patient in general practice. *Canadian Veterinary Journal*.

Santagostino SF, Mortellaro CM, Boracchi P, Avallone G, Caniatti M, Forlani A, Roccabianca P. 2015. Feline Upper Respiratory Tract Lymphoma: Site, Cyto-histology, Phenotype, FeLV Expression, and Prognosis. *Veterinary Pathology*.

Schaffer PA, Charles JB, Tzipory L, Ficociello JE, Marvel SJ, Barrera J, Spraker TR, Ehrhart EJ. 2012. Neurolymphomatosis in a Dog With B-Cell Lymphoma. *Veterinary Pathology*.

Seo KW, Choi US, Lee JB, Kim MI, Oh YI, Chung JY, Lee SK, Hwang CY, Youn HY. 2011. Central nervous system relapses in 3 dogs with B-cell lymphoma. *Canadian Veterinary Journal*.

Sfiligoi G, Théon AP, Kent MS. 2007. Response of nineteen cats with nasal lymphoma to radiation therapy and chemotherapy. *Veterinary Radiology and Ultrasound*.

Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. 2012. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*.

Shelton GH, Grant CK, Cotter SM, Gardner MB, Hardy WD, Digiacomo RF. 1990. Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections and their relationships to lymphoid malignancies in cats: A retrospective study (1968-1988). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*.

Sisó S, Marco-Salazar P, Moore PF, Sturges BK, Vernau W, Wisner ER, Bollen AW, Dickinson PJ, Higgins RJ. 2017. Canine Nervous System Lymphoma Subtypes Display Characteristic Neuroanatomical Patterns. *Veterinary Pathology*.

Swerdlow SH, Cook JR. 2020. As the world turns, evolving lymphoma classifications—past, present and future. *Human Pathology*.

Taylor SS, Goodfellow MR, Browne WJ, Walding B, Murphy S, Tzannes S, Gerou-Ferriani M, Schwartz A, Dobson JM. 2009. Feline extranodal lymphoma: Response to chemotherapy and survival in 110 cats. *Journal of Small Animal Practice*.

Teske E. 2012. Kleintieronkologie- Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze. In: Kessler M, Hrsg. 3. Auflage 3. Auflage. 533–508, Enke Verlag;

Teske E. 2013. Hämatopoietische Tumoren. Kleintieronkologie, Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze. 3. Auflage 3. Auflage. 493–508, Enke Verlag;

Teske E, Van Straten G, Van Noort R, Rutteman GR. 2002. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP) in cats with malignant lymphoma: New results with an old protocol. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

Tritthart HA, DeVaney T. 2011. Röntgen- und Atemphysik: Grundlagen der Kernphysik, Strahlung und Materie. Physik und Biophysik für Mediziner. 1st 1st. S. 451-459, Schattauer;

Uppenkamp M, Feller AC. 2002. Classification of malignant lymphoma. Onkologie.

Vail DM, Pinkerton ME. 2019. Feline Lymphoma and Leukemia. Small Animal Oncology. 6th 6th. 715–751, Saunders;

Vail DM, Moore AS, Ogilvie GK, Volk LM. 1998. Feline lymphoma (145 cases): proliferation indices, cluster of differentiation 3 immunoreactivity, and their association with prognosis in 90 cats. Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine.

Vail DM, Pinkerton ME, Young KM. 2019a. Hematopoietic Tumors. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 8th 8th. 688–772, Elsevier;

Vail DM, Pinkerton ME, Young KM. 2019b. Canine Lymphoma and Lymphocytic Leukemias. Small Animal Oncology. 6th 6th. 688–715, Saunders;

Valdés-Martínez A, Cianciolo R, Mai W. 2007. Association between renal hypoechoic subcapsular thickening and lymphosarcoma in cats. Veterinary Radiology and Ultrasound.

Vaudaux C, Schneider U, Kaser-Hotz B. 2007. Potential for intensity-modulated radiation therapy to permit dose escalation for canine nasal cancer. Veterinary Radiology and Ultrasound.

Vose JM. 1998. Current approaches to the management of non-Hodgkin's lymphoma. *Seminars in Oncology*.

Ward JF. 1988. DNA Damage Produced by Ionizing Radiation in Mammalian Cells: Identities, Mechanisms of Formation, and Reparability. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*.

Williams LE, Johnson JL, Hauck ML, Ruslander DM, Price GS, Thrall DE. 2004. Chemotherapy followed by half-body radiation therapy for canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.

Withers HR. 1975. The Four R's of Radiotherapy.

Wolfesberger B, Skor O, Hammer SE, Flickinger I, Kleiter M, Rütgen BC, Schwendenwein I, Tichy A, Hittmair KM, Degasperis B, 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*.

Yau PPY, Dhand NK, Thomson PC, Taylor RM. 2017. Retrospective study on the occurrence of canine lymphoma and associated breed risks in a population of dogs in NSW (2001–2009). *Australian Veterinary Journal*.

Zandvliet M. 2016. Canine lymphoma: a review. *Veterinary Quarterly*.

## 9. Anhang

### 9.1. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Rasseverteilung der Katzen .....	23
<b>Abbildung 2:</b> Anatomische Lokalisationen der Tumoren bei der Katze .....	24
<b>Abbildung 3:</b> Therapiekombinationen zwischen Bestrahlungstherapie und Chemotherapie .	26
<b>Abbildung 4:</b> Kaplan-Meier- Kurve der medianen allgemeinen Überlebenszeit (OSS) aller Katzen mit malignen Lymphomen ab Strahlentherapiebeginn .....	28
<b>Abbildung 5:</b> Kaplan- Meier- Kurve der medianen allgemeinen Überlebenszeit aller Katzen mit nasalem Lymphom im Vergleich zu Katzen mit nicht-nasalen Lymphomen ab Strahlentherapiebeginn.....	29
<b>Abbildung 6:</b> Rasseverteilung der Hunde .....	30
<b>Abbildung 7:</b> Anatomische Klassifikation Lokalisationen der Tumoren beim Hund .....	31
<b>Abbildung 8:</b> Therapiekombinationen zwischen Bestrahlungstherapie und Chemotherapie .	33
<b>Abbildung 9:</b> Kaplan- Meier- Kurve der medianen allgemeinen Überlebenszeit der Hunde mit Lymphom ab Strahlentherapiebeginn (OSS) .....	35
<b>Abbildung 10:</b> Kaplan- Meier- Kurve der medianen allgemeinen Überlebenszeit der Hunde mit Lymphom ab Diagnosestellung .....	36

### 9.2. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Klinische Stadieneinteilung des caninen Lymphoms nach der WHO (modifiziert nach Teske) .....	4
<b>Tabelle 2:</b> Klinische Stadieneinteilung des felines Lymphoms nach der WHO (modifiziert nach Teske) .....	4
<b>Tabelle 3:</b> Verteilung der Herkunftsländer aller Patienten .....	22
<b>Tabelle 4:</b> Geschlechterverteilung und Kastrationsstatus der 30 Katzen.....	23
<b>Tabelle 5:</b> Verteilung Chemotherapien nach Lymphomformen .....	27

<b>Tabelle 6:</b> Geschlechterverteilung und Kastrationsstatus der 8 Hunde .....	30
<b>Tabelle 7:</b> Chemotherapien nach Lymphomformen .....	34

### 9.3. Abkürzungsverzeichnis

MeV	Megaelektronenvolt
COP	Cyclophosphamid, Vincristine, Prednisolon
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolon
CCNU	Lomustin
MV	Megavolt
Gy	Gray
REAL	revised European- American Classification of Lymphoid Neoplasms
WHO	World Health Organization
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen- Emissions- Tomographie
keV	Kiloelektronenvolt
h $\nu$	h= planck'sche Konstante, $\nu$ = Geschwindigkeit
FeLV	Felines Leukosevirus
Fiv	Felines Immundefizienz- Virus
EKH	Europäisch Kurzhaar Katze
BKH	Britisch Kurzhaar Katze
CNS	Central Nervous System
$\Sigma$	Summe