

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
(Departmentleiter: O. Univ.-Prof. Jörg Aurich Dipl. ECAR)

der Veterinärmedizinischen Universität Wien
Plattform Radioonkologie und Nuklearmedizin

Bestrahlungstherapie zur Behandlung caniner oraler Melanome

DIPLOMARBEIT
zur Erlangung der Würde einer
MAGISTRA MEDICINAE VETERINARIAE

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von
Katja Scheicher

Wien, 03. 11. 2021

Wissenschaftliche Betreuer:

1. Begutachter: Ao.Univ.-Prof. Miriam Kleiter, Dipl. ACVR-RO, Dipl. ECVIM-CA (Oncol)
2. Begutachter: Univ.-Doz. Dr.med.vet. Wolfgang Henninger

Inhalt

1. Einleitung und Fragestellung	- 4 -
2. Literatur.....	- 6 -
2.1. Strahlentherapie.....	- 6 -
2.1.1. Allgemeine Grundlagen.....	- 6 -
2.1.2. Indikationen, Therapieziele und Limitationen	- 8 -
2.1.3. Nebenwirkungen der Strahlentherapie und VRTOG-Schema	- 11 -
2.1.4. Methoden und Geräte der Strahlentherapie.....	- 13 -
2.2. Tumorbeschreibung OMM.....	- 15 -
2.2.1. Inzidenz und Pathologie	- 15 -
2.2.2. Diagnose	- 16 -
2.2.3. Staging.....	- 17 -
2.2.4. Therapiemöglichkeiten.....	- 18 -
2.2.5. Prognose	- 20 -
3. Material und Methode	- 25 -
3.1. Patienten	- 25 -
3.2. Krankheitsstatus	- 25 -
3.3. Tumoreinteilung	- 26 -
3.4. Vorbehandlung	- 26 -
3.5. Therapie.....	- 26 -
3.6. Follow up.....	- 27 -
3.7. Statistische Methoden.....	- 28 -
4. Ergebnisse	- 29 -
4.1. Nationale.....	- 29 -
4.1.1. Rasse.....	- 29 -
4.1.2. Geschlecht	- 30 -
4.1.3. Alter.....	- 30 -
4.2. Jahr der Vorstellung an der VUW	- 31 -
4.3. Erkrankung	- 31 -
4.3.1. Tumorlokalisierung.....	- 31 -
4.3.2. Beteiligung der Knochen.....	- 34 -
4.3.3. Beteiligung der regionären Lymphknoten.....	- 34 -

4.3.4.	Tumorgröße	- 35 -
4.3.5.	Krankheitsstadium nach WHO (TNM)	- 36 -
4.3.6.	Zweitumoren und Begleiterkrankungen	- 37 -
4.4.	Vorbehandlung	- 38 -
4.4.1.	Medikamentöse Dauertherapie aufgrund von Begleiterkrankungen	- 38 -
4.4.2.	Bestrahlung	- 38 -
4.4.3.	Chirurgische Zytoreduktion	- 38 -
4.4.4.	Chemotherapie	- 39 -
4.4.5.	Immuntherapie und Tyrosinkinaseinhibitor	- 39 -
4.5.	Bestrahlungstherapie	- 39 -
4.5.1.	Behandlungszeit	- 39 -
4.5.2.	Behandlungsprotokolle	- 39 -
4.5.3.	Energie und Strahlenmodifikation	- 40 -
4.5.4.	Tubus- und Feldgröße	- 41 -
4.5.5.	Anzahl der Felder	- 41 -
4.5.6.	Zweites Zielvolumen	- 41 -
4.5.7.	Akute Nebenwirkungen und deren Klassifizierung	- 42 -
5.	Diskussion	- 48 -
6.	Zusammenfassung	- 52 -
7.	Summary	- 54 -
8.	Literaturverzeichnis	- 56 -
9.	Anhang	- 67 -
9.1.	Tabellenverzeichnis	- 67 -
9.2.	Abbildungsverzeichnis	- 67 -
9.3.	Abkürzungsverzeichnis	- 68 -

1. Einleitung und Fragestellung

Laut österreichischem Tierschutzgesetz handelt es sich bei Haustieren um „Tiere, die als Gefährten oder aus Interesse am Tier im Haushalt gehalten werden“ [TSchG, §4]. Obwohl Gesetzestexte oft schwierig zu lesen und interpretieren sind, scheint dies eine recht simple Erklärung zu sein, denn es wird sofort deutlich, dass jemand, der ein Tier „als Gefährten“ hat, eine nähere oder enge Bindung zu eben Jenem hat. Im Gegensatz zu längst vergangenen Zeiten, als Tiere jeglicher Art nur als Transporthilfen, Jagdhelfer oder Nahrungsmittel dienten, vollzog sich im Laufe des letzten Jahrhunderts der Wandel vom reinen Haus- und Nutztier hin zum Familienmitglied [COUTO 2011].

Die Wichtigkeit von Haustieren in Bezug auf das Wohlbefinden von deren Besitzern ist weltbekannt. Sie komplettieren nicht nur Familien und helfen Kindern, wichtige Lektionen über Verantwortung zu lernen, sondern stellen auch unersetzbare Sozial-, Weg- und Lebensgefährten dar. In manchen Situationen wirken sie sogar als essenzielles Bindeglied zwischen der Umwelt und dem Menschen, wenn sie zum Beispiel als Blindenführ- oder Signalthunde fungieren, ebenso wie speziell trainierte Tiere, die Personen mit besonderen Bedürfnissen und deren Therapie unterstützen und begleiten.

So ist es nicht verwunderlich, dass Menschen, die sich mit viel Liebe um ihr geschätztes Haustier kümmern, es nicht akzeptabel finden, es einfach einzuschläfern, wenn es an Krebs erkrankt. Viel mehr als es einfach zu ersetzen, besteht der Wunsch, ihm zu helfen [NORTH und BANKS 2009]. Viele Besitzer haben auch selbst eine krebsbedingte Krankengeschichte, kennen Familienmitglieder oder nahe Freunde, mit denen sie mitgelitten haben, während sie an Krebs erkrankt waren. Umso mehr steigt die Bereitschaft, den Tieren professionelle Hilfe zukommen zu lassen, und somit auch die Anforderungen an Veterinärmediziner. Dies bestätigen auch die steigenden Zahlen unserer Patienten, die an Krebs erkranken, was verschiedene Ursachen hat, aber nicht zuletzt daran liegt, dass Haustiere mithilfe liebevoller Pflege und veterinärmedizinischer Hilfe ein immer höheres Lebensalter erreichen [LIPTAK et al. 2020].

Tumorerkrankungen und deren Auswirkungen auf den Gesamtmechanismus stellen die häufigste Todesursache bei unseren Haustieren dar, wobei in den USA pro Jahr jeweils mindestens vier Millionen Katzen und Hunde an Krebs erkranken und damit 47% der caninen

und 32% der felines Patienten an Tumorerkrankungen versterben. Die Auswirkungen davon sieht man an einer Studie, die erfasst hat, dass mit 41% die Sorge der Patientenbesitzer um ein krebbedingtes Ableben eines Haustieres der Angst vor einer Herzerkrankung (7%) stark überwiegt [LIPTAK et al. 2020].

Rund sechs Prozent aller auftretenden Krebsarten bei Hunden und Katzen sind orale Tumore. Bei Hunden treten am häufigsten (in absteigender Reihenfolge) maligne Melanome (30-40%), Plattenepithelkarzinome und Fibrosarkome auf, während Katzen eher anfällig für Plattenepithelkarzinome gefolgt von Fibrosarkomen sind [LIPTAK 2020].

Als Behandlungsmöglichkeiten stehen neben der Entfernung des Tumors mittels Chirurgie auch eine Bestrahlung zur Verfügung, aber auch Chemotherapien kommen zum Einsatz. Ebenso gibt es Kombinationsbehandlungen der oben angeführten Methoden, als auch mit verschiedenen Immuntherapeutika.

Da die Bereitschaft der Besitzer immer mehr steigt, ihren an oralen malignen Melanomen erkrankten Hunden die Möglichkeit einer Heilung oder zumindest Linderung der Beschwerden mittels verschiedener Therapieoptionen zu bieten, bot es sich an, das Ziel meiner Diplomarbeit auf die Behandlungsmöglichkeit mittels ionisierender Strahlungen an der Veterinärmedizinischen Universität Wien und deren Erfolgsquoten zu fokussieren. Ausgehend von einer Patientengruppe von 33 Hunden, die zwischen 2006 und 2018 einer Bestrahlung aufgrund eines oralen Melanoms unterzogen wurden, wurden Überlebenszeiten der Hunde sowie die Invasivität der Tumoren und viele weitere Daten erfasst, ausgearbeitet und mit bereits vorliegender Literatur verglichen.

2. Literatur

2.1. Strahlentherapie

2.1.1. Allgemeine Grundlagen

Die Krebsbehandlung mittels Strahlentherapie beruht auf dem Prinzip, dass ionisierende Strahlungen lebende Zellen abtöten können. Wie auch beim Menschen ist die Strahlentherapie somit eine wertvolle Hilfe in der Krebstherapie [DOBSON 1998]. Die Anwendungsmöglichkeiten und Indikationen sind in den letzten 15 Jahren extrem gestiegen – die Begründung dafür liegt in der immer besser werdenden bildgebenden Diagnostik, die es möglich macht, das zu bestrahlende Tumolvolumen sehr gut zu definieren. Hier kommen vor allem CT, MRT und PET bzw. PET/CT zum Einsatz [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013].

Das Ziel ist es, durch direkt oder indirekt ionisierende Strahlung, Zellen zum Zelltod zu führen, indem man mittels der zugeführten Energie Moleküle schädigt, die für die Lebensfähigkeit der Zelle notwendig sind: die DNA in den Zellkernen [GORDON und LARUE 2020, DOBSON 1998, BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013]. Hochenergetische Photonen, wie sie sehr häufig in der Veterinärmedizin zur Bestrahlung verwendet werden, werden durch das Gewebe absorbiert und interagieren vor allem über den sogenannten Compton-Effekt. Hierbei entstehen über Wechselwirkungen mit Wasser Hochenergieelektronen und freie Radikale, die eine Reihe chemischer Reaktionen auslösen, die wiederum zur Schädigung des DNA-Strangs und somit zum Zelltod der Zelle führen oder ihre Teilungsfähigkeit vermindern [GORDON und LARUE 2020, DOBSON 1998]. Am sensitivsten reagieren Zellen in den Zyklusstadien G2 und M [GORDON und LARUE 2020], weshalb bei einer nicht in Teilung befindlichen Zelle Strahlenschäden erst bei Beginn der Mitose in Erscheinung treten. Gewebe mit geringer Zellteilungsrate wie z.B. Bindegewebe können daher erst Monate oder Jahre nach der Bestrahlung erste Strahlenschäden zeigen, wohingegen sich rasch teilende Zellen wie die des Knochenmarks oder der Gastrointestinalschleimhaut – und im besten Fall Tumorzellen – sehr schnell auf ionisierende Strahlung reagieren [DOBSON 1998].

Therapeutische Strahlung wird in Einheiten absorbierender Dosis gemessen. Angegeben wird die absorbierte Energie in Gray (Gy), wobei ein Gray einem Joule pro Kilogramm (J/kg) entspricht [DOBSON 1998, BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013].

Mit Gesamtdosen von 30-60 Gray können viele Tumorarten kontrolliert werden. Da jedoch bei jeder Bestrahlung auch gesunde Zellen geschädigt werden, gibt man ihnen die Möglichkeit, sich zu regenerieren indem man die Gesamtdosis in vielen kleinen Fraktionen verabreicht [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013]. Man versucht also, möglichst viele Tumorzellen in den Zelltod zu schicken, während Normalgewebe so wenig Schaden wie möglich zugefügt wird [NORTH und BANKS 2009]. Somit erlaubt die Fraktionierung nur normalen Zellen, die sich generell schneller und effizienter erholen als Tumorzellen, eine Regeneration, während neoplastische Zellen dafür mehr Zeit bräuchten [NORTH und BANKS 2009, BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013].

Neben der Reparatur des Normalgewebes gibt es noch weitere strahlenbiologische Gründe, warum die Gesamtdosis in mehreren kleinen Fraktionen verabreicht wird: Redistribution, Repopulation und Reoxygenierung – die sogenannten „4 Rs der Strahlentherapie“. Wie oben schon erwähnt, sind Zellen in verschiedene Phasen des Zellzyklus unterschiedlich strahlensensitiv. Da aber während einer Strahlentherapie vermehrt Zellen, die sich in diesen vulnerablen Phasen befinden, abgetötet werden, rekrutiert (oder redistributiert) der Organismus Zellen aus strahlenunempfindlichen Mitosephasen in strahlenempfindliche und macht sie somit zum direkten Ziel der ionisierenden Strahlung.

Der Begriff Repopulation beschreibt die Tatsache, dass der Tumor während einer Therapieunterbrechung bereits wieder zu wachsen beginnt, sich also repopuliert. Da dies vor allem bei schnell wachsenden Tumortypen der Fall ist, sollte man keinesfalls ein geplantes Strahlentherapieprotokoll für längere Zeit unterbrechen oder hinauszögern.

Tumorzellen im Zentrum großer Tumore sind aufgrund der schlechten Blut- und Sauerstoffversorgung meist hypoxisch und somit relativ unempfindlich gegenüber Strahlung. Da es im Verlauf einer Bestrahlungstherapie oft zu einer Verkleinerung des Tumolvolumens kommt, werden diese Zellen im Zentrum wieder besser mit Blut und Sauerstoff versorgt

(reoxygeniert), und sind so zugänglicher für die Schädigung durch Strahlung [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013].

2.1.2. Indikationen, Therapieziele und Limitationen

Generell bietet eine Bestrahlungstherapie die besten Chancen auf Heilung oder Langzeitremission, wenn sie in Fällen von lokalisierten mikroskopischen Tumoren angewandt wird [PRUITT und THRALL 2011]. Um dem Patientenbesitzer eine möglichst klare Voraussage über das Ergebnis einer Strahlentherapie vor Augen zu führen, muss das therapeutische Ziel vor Therapiestart festgelegt werden und möglichst über den Behandlungszeitraum beibehalten werden. Somit erfolgt vor Beginn einer Tumortherapie die Bestimmung der Art und des Stadiums des Tumors und zusätzlich sollte der tierische Patient auch hinsichtlich anderer medizinischer Erkrankungen untersucht werden, um das Risiko unerwünschter Komplikationen so gut es geht zu minimieren. Vor allem kardiale und renale Krankheiten sowie Hepatopathien spielen dabei eine große Rolle. Auf dieser Grundlage wird in Absprache mit allen beteiligten Tierärzten und Besitzern ein Therapieziel definiert [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013, DOBSON 1998].

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse wird dann entschieden, ob alleine eine Bestrahlungstherapie indiziert ist – meistens ist dies der Fall, wenn sich der Tumor in Körperregionen befindet, in denen die chirurgischen Möglichkeiten eingeschränkt sind und mit Funktionsverlust oder Verminderung der Lebensqualität einhergeht, wie zum Beispiel bei nasalen, Herzbasis- oder Gehirntumoren [GORDON und LARUE 2020]. Diese alleinige Anwendung der Bestrahlungstherapie wird primäre Strahlentherapie genannt [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013].

In anderen, häufigen Fällen kommt es zu einer Kombinationstherapie, welche neben ionisierter Strahlung auch Chirurgie oder Chemotherapie beinhaltet. Dies ist sinnvoll, weil Radiotherapie oft im hypoxischen Tumorzentrum ineffektiv ist und eine chirurgische Behandlung in der Tumorperipherie manchmal nicht ausschließen kann, dass noch entartete Zellen zurückbleiben [GORDON und LARUE 2020, NORTH und BANKS 2009]. Eine operative (Teil-)Entfernung oder Verkleinerung des Tumors im Rahmen einer Chemotherapie vor oder nach einer

Radiotherapie, ermöglicht in solchen Situationen oft eine konservativere Resektion und ein besseres Ergebnis als eine ausschließliche Strahlentherapie oder nur eine chirurgische bzw. chemotherapeutische Intervention [GORDON und LARUE 2020]. Im häufigen Fall einer unvollständigen Tumorentfernung wird die Bestrahlungstherapie danach adjuvant angewandt – das bedeutet, die ionisierende Strahlung hat die Beseitigung der zurückgebliebenen „dirty margins“ zum Ziel [NORTH und BANKS 2009]. Andersherum kann eine Radiotherapie auch dazu führen, einen großen, inoperablen Tumor insoweit zu verkleinern, um eine folgende operative Entfernung möglich zu machen oder die Effektivität einer Chemotherapie zu erhöhen – diese Methode nennt man neoadjuvant [NORTH und BANKS 2009, BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013].

Neben dieser Unterscheidung muss man noch zwischen palliativer und kurativer Bestrahlungstherapie differenzieren.

Manche Tumoren können – entweder aufgrund ihrer Histologie, Größe oder Lokalisation oder wegen bereits vorhandener Metastasen – nicht mehr kurativ behandelt werden. In diesen Fällen ist die Entscheidung zu einer palliativen Behandlung die beste [BOMMARITO und LATTIMER 2010]. Diese Therapiemethode hat das Ziel, Funktionen wiederherzustellen, das Tumorgeschehen zu stabilisieren und vor allem, Schmerzen zu lindern. Die Lebensqualität des Tieres wird hier also über die Verlängerung der Lebenszeit gestellt, häufig wird aber im Zuge dessen auch die Lebensdauer verlängert. Es scheint nur logisch, die Dauer der Behandlung und die zu erwartenden Nebenreaktionen in einem ausgewogenen Verhältnis zur wahrscheinlichen Lebenserwartung des Patienten zu halten – so kommt bei älteren Tieren öfters ein palliatives Behandlungsprotokoll zum Einsatz, obwohl das Alter des Patienten grundsätzlich nicht gegen eine kurative Behandlung spricht. Diese hat das Ziel, eine längerfristige Kontrolle des Tumors zu erreichen, was nur bei Tieren erstrebenswert scheint, die ansonsten gesund und keine die onkologische Behandlung beeinflussenden Erkrankungen haben [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013].

In der Veterinärmedizin häufig verwendete palliative Bestrahlungsprotokolle bestehen in der Regel aus fünf Bestrahlungen von je 4 Gy, die täglich appliziert werden [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013, BOMMARITO und LATTIMER 2010, LARUE und GORDON 2020].

Im Gegensatz dazu verwenden kurative Ansätze 14-20 Fraktionen zu je 2,5-3,5 Gy, die normalerweise fünf Mal pro Woche appliziert werden.

Bei kurativen Bestrahlungsprotokollen nimmt man gewisse akute Nebenwirkungen in Kauf, da diese im Verhältnis zur verlängerten Lebenszeit auch legitim erscheinen, während man bei palliativen Therapien so wenig akute Nebenwirkungen wie möglich haben möchte, da hier ja das Prinzip der Lebensqualitätserhaltung mit möglichst wenigen Einschränkungen vertreten wird [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013]. Man will dem Patienten tunlichst jeglichen (tumorassoziierten) Schmerz nehmen und auch klinische Einschränkungen mindern – man muss aber bedenken, dass Langzeitnebenwirkungen auftreten können, wenn der Patient deutlich länger als erwartet lebt [PRUITT und THRALL 2011].

Desweiteren gibt es neben der Möglichkeit einer konventionell fraktionierten Bestrahlung, welche in der Veterinärmedizin für gewöhnlich eine tägliche Bestrahlung fünf Mal pro Woche bis zum Erreichen der Gesamtdosis enthält, ein hypofraktioniertes Strahlenprotokoll. Hier wird nur ein bis zwei Mal in der Woche bestrahlt und somit kommt diese Option oft im Rahmen einer palliativen Behandlung zum Einsatz, wie auch bei bestimmten Tumorarten – zum Beispiel Melanomen – als Standardprotokoll. Eine weitere Methode, die hyperfraktionierte Bestrahlung, bei der die Strahlendosis vermindert und gleichzeitig mehrmals am Tag behandelt wird, kommt hingegen in der Tiermedizin kaum zur Anwendung [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013].

Limitationen der Bestrahlungstherapie bestehen unter anderem darin, welches Gewebe bestrahlt werden soll. Am sensitivsten auf ionisierende Strahlung reagiert das Knochenmark, die Leber, Lunge und die Nieren, welche auf jeden Fall geschont bzw. aus dem Strahlenfeld verbannt werden sollten, da hier schon bei niedrigen Dosen chronische Schäden entstehen. Der Gastrointestinaltrakt und das Gehirn samt Rückenmark sind ebenfalls strahlensensitiv, während das Herz, die Muskeln und Knochen im Allgemeinen eher resistent (mit bis 75 Gy Gesamtdosis) gegenüber einer Bestrahlungstherapie sind [NORTH und BANKS 2009].

2.1.3. Nebenwirkungen der Strahlentherapie und VRTOG-Schema

Die Nebenwirkungen einer Bestrahlungstherapie sind normalerweise auf das gesunde Gewebe, das sich im Strahlungsfeld befindet, beschränkt [FARELLY und McENTEE 2003, BRAWNER und ALMOND 2010]. Theoretisch kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen oder zu einer hochgradigen Herabsetzung der Lebensqualität des Patienten kommen, wenn zu große Volumina normalen Gewebes in das Bestrahlungsfeld inkludiert werden oder ernste Nebenwirkungen zu spät erkannt und nicht behandelt werden. Fraktionierten Protokolle und möglichst genaue Bestrahlung des Tumervolumens ermöglichen eine Minimierung von ernsten und potenziell permanenten Strahlenschäden, aber es ist trotzdem immer davon ausgehen, dass bestimmte Nebenwirkungen auftreten. So ist es wichtig, diese dem Tierbesitzer gegenüber anzusprechen, damit er gemeinsam mit behandelnden Veterinärmedizinern früh genug dagegen steuern kann [FARELLY und McENTEE 2003].

Nebenwirkungen der Strahlentherapie kann man in die Kategorien akut und chronisch einteilen. Akute Nebenwirkungen betreffen vor allem schnell proliferierende Gewebe – wie die orale Mukosa, intestinales Epithel oder epitheliale Strukturen der Haut und Augen. Im Falle einer Bestrahlung im Bereich des Kopfes ist es leider aufgrund der Anatomie manchmal unvermeidlich, dass ein oder beide Augen eine mehr oder weniger hohe Dosis abbekommen und so kann es vorkommen, dass akut Konjunktivitis, Blepharitis, Blepharospasmus oder Keratokonjunktivitis sicca auftreten. Diese und andere Akutreaktionen treten oft schon während oder kurz nach der Strahlentherapie auf. Meistens sind diese Läsionen selbstlimitierend und heilen schnell ab, sie können aber trotzdem unangenehm für Patient und Besitzer werden. Dies ist vor allem bei lebendigen Hunden der Fall, die mit einem Schleckschutz (Halstrichter oder Body) zur weitgehenden Vermeidung von Selbsttraumata der angeschlagenen Gewebe oft schwieriger managebar sind [GORDON und LARUE 2020, BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013]. Schleimhautirritationen gehen den Veränderungen der Haut oft zeitlich voraus und auch wenn sie oft spontan abheilen, werden viele Patienten unterstützend mit Entzündungshemmern, Analgetika und – falls notwendig – systemischer Antibiose behandelt. Verbände um irritierte Hautstellen sind meist kontraindiziert, da bestrahltes Gewebe sehr empfindlich ist und dadurch mechanisch gereizt werden könnte. Der Schweregrad der auftretenden Akutnebenwirkungen

sind von der Körperlokalisierung, dem bestrahlten Volumen und der individuellen Strahlensensitivität abhängig. Deshalb sollten potenzielle Behandlungen immer auf das jeweilige Tier abgestimmt werden [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013].

Im Gegensatz zu akuten können chronische Nebenwirkungen durch gut geplante und sorgfältig ausgewählte Protokolle weitgehend vermieden werden. Hierzu zählen beispielsweise Schäden von Gehirn, Leber, Nieren, oder Lunge – es sind also vor allen langsam proliferierende Gewebe betroffen, weswegen eine sorgfältige Planung im Vordergrund stehen sollte [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013, GORDON und LARUE 2020]. Spät und chronisch auftretende Reaktionen sind oft schwer zu behandeln und können auch in lebensbedrohliche Zustände ausarten.

Das Auftreten von Radiotherapie-induzierten sekundären Tumoren im oder am Rand des Strahlungsfeldes ist ein sehr seltener Späteffekt, aber da ionisierende Strahlung ein eindeutiges Kanzerogen ist, ist es nicht verwunderlich, dass dies vereinzelt aber doch vorkommen kann [GORDON und LARUE 2020]. Die Latenzzeit beträgt viele Jahre, weshalb diese Art der Komplikation fast ausschließlich bei jungen onkologischen Patienten besteht. Ein Risiko von 3,5 % wurde bei kurativ bestrahlten Hunden nach fünf Jahren errechnet [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013]. Um das Risiko eines Radiotherapie-induzierten Tumors und weiteren Nebeneffekten zu minimieren, ist die Schonung kritischer Normalgewebe besonders wichtig [NORTH und BANKS 2009].

In Anlehnung an humanmedizinische Schemata entwickelte die Veterinary Radiation Therapy Oncology Group (VROG) ein eigenes Schema für die Einschätzung der akuten Nebenwirkungen während oder nach Bestrahlungstherapie in der Veterinärmedizin. Die Akut- und chronischen Reaktionen werden entsprechend ihrer Schweregrade den verschiedenen Organsystemen zugeordnet. Demzufolge sind schwere Nebenwirkungen nach Bestrahlung im Bereich der Maulhöhle – wie etwa fibrinöse Mukositis, Ulzerationen, Hämorrhagien und Nekrosen, die eine analgetische Abdeckung notwendig machen – als Grad 3 in diesem Schema kategorisiert. Lokale Entzündung der Mauschleimhaut ohne damit verbundene Schmerzen bedeuten Grad 2, Rötungen ohne Mukositis Grad 1 und bei keinen sichtbaren Reaktionen besteht Grad 0. [LADUE und KLEIN 2001].

2.1.4. Methoden und Geräte der Strahlentherapie

Meist erfolgt die Applikation ionisierender Strahlung mittels sogenannter Teletherapie, wobei sich die Strahlenquelle in einiger Entfernung zum Patienten befindet. Andererseits gibt es die Möglichkeit einer Brachytherapie, bei der radioaktive Substanzen direkt in das Tumorgewebe eingebracht werden. Diese Form, auch interne oder interstitielle Strahlentherapie genannt, wird jedoch seltener angewendet [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013]. Hierbei wird z.B. Iridium-192 operativ direkt in das Zielgewebe (interstitiell) oder in eine Körperhöhle in großer Nähe dazu (intern) eingebracht [BOMMARITO und LATTIMER 2010]. Diese Methode hat ihre Vorteile bei der Behandlung von kleinen, zugänglichen Tumoren, die an normales Gewebe angrenzen, und/oder eignet sich für Patienten, bei denen es kontraindiziert ist, sich wiederholten Vollnarkosen zu unterziehen [LATTIMER und BRYAN 2010]. Ein Nachteil der Brachytherapie ist jedenfalls, dass spezielle Strahlenschutzmaßnahmen beachtet werden müssen, und so eventuell eine Isolation des Patienten für Tage bis Wochen geplant werden muss [NORTH und BANKS 2009].

Im Rahmen der Teletherapie, auch external beam radiotherapy genannt, kommen verschiedene Geräte zum Einsatz, wobei man Orthovoltage- und Megavoltagegeräten unterscheidet – abhängig von der Energie der erzeugten Teilchen. Orthovoltagegeräte produzieren Röntgenstrahlung mit einer Energie von 150-500 kV, die für oberflächliche Läsionen ausreicht [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013, NORTH und BANKS 2009, GORDON und LARUE 2020]. Da hierbei nur eine geringe Eindringtiefe erreicht wird – die Haut somit immer die Maximaldosis erhält – und durch den photoelektrischen Effekt eine erhöhte Absorption in Knochen zu erwarten ist, kann ein Einsatz bei Haut- und Schleimhauttumoren sowie auch bei Entartungen oberflächlicher Knochenstrukturen sinnvoll sein [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013]. Hautschonend hingegen sind Megavoltagegeräte, die meist in einem Energiebereich von 1,2 bis 10 MV arbeiten und so die Bestrahlung tiefer liegender Strukturen erlauben. Falls der Tumor in großer Nähe zur Haut oder direkt darin situiert ist, gibt es die Möglichkeit, sogenannten Boli einzusetzen. Sie bestehen aus Gewebe-ähnlichem Material, z.B. Weichplastik, und werden über dem Tumolvolumen angebracht, sodass die Haut und anliegende Strukturen (relativ zur Strahlenquelle) tiefer liegen und sie so die Maximaldosis

zugefügt bekommen [GORDON und LARUE 2020]. Zu Megavoltagegeräten zählen Kobalt-60-Geräte und Linearbeschleuniger. Bei Ersteren befindet sich die radioaktive Quelle im Kopf des Strahlengerätes, wobei es zur Entstehung von Gamma-Strahlung kommt, wenn das Radionuklid zerfällt. Unpraktisch hierbei ist die kontinuierliche Emission von Strahlung, welche besonderen Strahlenschutz voraussetzt, und die unscharfe Begrenzung des Strahlenfeldes (Randunschärfe) durch die Größe der radioaktiven Quelle (ca. 2 cm). Orthovoltage- und Kobalt-60-Geräte sind heutzutage aber fast vollständig von den am häufigsten in der Veterinärmedizin eingesetzten Megavoltagegeräten – nämlich Linearbeschleunigern (Linac = linear accelerator) – abgelöst. Hierbei werden elektrisch geladene Teilchen auf gerader Bahn beschleunigt. Mit modernen Teilchenbeschleunigern können sowohl Photonen als auch Elektronen mit hohen Energien erzeugt werden, was den Vorteil hat, in unterschiedliche Gewebetiefen eindringen zu können. Mittels Kollimatoren und eines Tubus werden Elektronen zentriert und können so zur Bestrahlung herangezogen werden. Deren elektrische Ladung begrenzt die Eindringtiefe ins Gewebe, sie nimmt aber mit zunehmender Energie zu. Aufgrund dieser Eigenschaft ist eine Strahlentherapie mit Elektronen vor allem dann angebracht, wenn sich ein Tumor über strahlensensitiven Organen (Brust- oder Bauchwand) befindet. Photonen werden hingegen bevorzugt dort eingesetzt, wo tiefer liegende Tumoren an anatomisch schwierigen Stellen lokalisiert sind. Um die Maximaldosis direkt im Tumolvolumen zu applizieren, wird diese Art der hochenergetischen Strahlung in mehreren Strahlenfeldern aus verschiedenen Einfallswinkeln eingesetzt. Photonen- und Elektronenstrahlen, die mittels Linearbeschleuniger erzeugt werden, ist gemeinsam, dass die Maximaldosis nicht von der Hautoberfläche absorbiert wird, sondern erst darunter (= „hautschonender Effekt“). Ebenfalls werden beide Strahlungen nicht vermehrt von Knochenstrukturen absorbiert (wie bei Orthovoltagegeräten) und führen somit zu weniger Komplikationen in diesem Bereich. Linearbeschleuniger sind verlässliche Maschinen, die eine exakte Reproduzierbarkeit und Präzision einer Radiotherapie mithilfe von Computer-unterstützten Planungsprogrammen gewährleisten können, die CT- und MRT-Bildgebung verwenden [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013, NORTH und BANKS 2009, GORDON und LARUE 2020, BOMMARITO und LATTIMER 2010].

2.2. Tumorbeschreibung OMM

2.2.1. Inzidenz und Pathologie

Wenn ein Hund aufgrund einer sichtbaren, eventuell sogar dunkel eingefärbten, ulzerierten und/oder nekrotisierten Masse im rostralen Maulhöhlenbereich vorstellig wird, dann wird der Tierarzt sogleich an ein orales Melanom denken. Wichtig ist aber, dass man andere Symptome wie verminderter Appetit, Gewichtsverlust, vermehrtes – vielleicht sogar blutiges – Speicheln, starker Maulgeruch, Dysphagie und Schmerzen beim Kauen oder Öffnen des Mauls nicht außer Acht lässt, da dies Anzeichen auf einen eher caudal – und so nicht vom Besitzer erkennbaren – Tumor sein können. Ebenso können Exophthalmus, Schwellungen im Gesicht, Epistaxis oder Lymphadenopathien vorkommen [KESSLER 2013, LIPTAK 2020, NORTH und BANKS 2009, LASCELLES 2011, HENRY und HIGGINBOTHAM 2010].

Laut diversen Literaturquellen ist das canine orale Melanom der häufigste Maulhöhlentumor beim Hund [KESSLER 2013, LIPTAK 2020, SMITH 2002, RAMOS-VARA et al. 2000, TODOROFF und BRODEY 1979] – mit 30-40 % [NORTH und BANKS 2009, LIPTAK 2020] bzw. 15-20 % [LASCELLES 2011] aller Tumoren im Maul. Es gibt aber auch vereinzelt Studien, die das OMM als zweithäufigste orale Neoplasie nach dem Plattenepithelkarzinom beschreiben [LIPTAK 2020].

Überrepräsentierte Hunderassen sind Cocker Spaniel, Pudel, Golden Retriever und Chow-Chows [LIPTAK 2020, KESSLER 2013, RAMOS-VARA et al. 2000, LASCELLES 2011, BERGMANN 2007]. Das mittlere Vorstellungsalter dieser Hunde beträgt 11 [KESSLER 2013] bzw. 12 Jahre [RAMOS-VARA et al. 2000, LIPTAK 2020, LASCELLES 2011]. Jüngere und juvenile Tiere sind dagegen nur vereinzelt von Melanomen betroffen [KESSLER 2013].

Eine histologische Diagnose eines OMM kann schwierig sein – vor allem wenn sie kein Melanin A enthalten (amelanotische Melanome). Diese kommen in rund 33-38 % der Fälle vor und müssen in weitere Folge immunhistochemisch untersucht werden, um eine möglichst genaue Diagnose stellen zu können [LIPTAK 2020, KESSLER 2013, BERGMANN 2007,

NORTH und BANKS 2009]. Orale Melanome kommen je nach Quelle in absteigender Reihenfolge an der gingivalen oder bukkalen/labialen Schleimhaut, danach am harten Gaumen, an der Zunge und in der Tonsille vor [BRODEY 1960, TODOROFF und BRODEY 1979, SPANGLER und KASS 2006, MULLIGAN 1961, DORN und PRIESTER 1976, BERGMANN 2007, McENTEE 2012], sind durch lokal infiltratives und destruktives Verhalten ausgezeichnet und haben eine große Neigung zur Metastasenbildung – in Abhängigkeit von Größe, Lokalisation, Stadium und Dignitätsgrad bis zu 80 % [LIPTAK 2020]. Am häufigsten sind regionale Lymphknoten mit 41-74 % betroffen sowie es in 14-30,3 % der Fälle zu peripheren Metastasen (v.a. in der Lunge, Leber, Niere, Gehirn, aber auch in anderen Organen) kommen kann, wobei eine Wahrscheinlichkeit einer Lungenbeteiligung von 14% bei Diagnose eines OMM besteht. Ebenfalls ist es häufig (57-60 %), dass angrenzende Knochenstrukturen – vor allem bei gingivalen Tumoren – involviert sind [LIPTAK 2020, KESSLER 2013, TODOROFF und BRODEY 1979, LASCELLES 2011, RAMOS-VARA et al. 2000].

2.2.2. Diagnose

Ein erster Schritt bei der Diagnosestellung von oralen Melanomen ist die Aspirationszytologie. Sie ist eine sehr einfache Methode und hat mit 98 % diagnostischer Richtigkeit ihre absolute Berechtigung [BONFANTI et al. 2015]. Selbst bei adspektorisch amelanotischen Umfangsvermehrungen finden sich bei mikroskopischer Beurteilung unter Umständen pigmentierte Zellen und lassen so eine schnelle Diagnosefindung zu. Leider kann in jenen Fällen, bei denen kein Pigment gefunden werden kann, auch histologisch mittels HE-Färbung oft nicht zweifelsfrei bestimmt werden, ob es sich um malignes oder benignes Gewebe handelt und so kommen hier immunhistochemische Färbungen zum Einsatz. Hierbei können zum Beispiel Melan A, S100, PNL2 oder SNE/neuron-spezifische Enolase bestimmt werden, wobei man bedenken muss, dass keiner dieser Marker bei allen Melanomen vorkommt [KESSLER 2013].

Um die genaue lokale Ausdehnung eines malignen Melanoms zu erkennen, sollten im Rahmen der Diagnosestellung weitere bildgebende Verfahren eingeleitet werden. Hier ist es vor allem

wichtig, eine Beteiligung angrenzender Knochenstrukturen zu diagnostizieren. Knochenlyse kann bei einem Kortexschaden von 40 % bei Röntgenaufnahmen erkannt werden, was bedeutet, dass keine röntgenologisch sichtbare Knochenlyse eine ebensolche ausschließt. Sensitivere Methoden sind CT oder MRT, wobei eine Computertomographie hier bevorzugt wird, weil sie Knochenstrukturen detailreicher darstellen kann [LIPTAK 2020].

Auch regionale Lymphknoten sollten ausgiebig palpiert und beurteilt werden. Eine Vergrößerung spricht nicht immer für eine Metastasierung – so haben 40 % der Hunde mit normal großen Lymphknoten Metastasen und 49 % mit vergrößerten keine [WILLIAMS und PACKER 2003]. Aufgrund dessen ist es sinnvoll, bei jedem Patienten mit einem oralen Tumor eine Aspirationszytologie der regionalen Lymphknoten zu machen, egal ob in der Größe verändert oder nicht. Ebenso können sie natürlich auch gleich im Rahmen einer Operation entfernt und danach untersucht werden. CT-Untersuchungen können ebenfalls hilfreich sein, um herauszufinden, ob lokale Metastasen bestehen oder nicht.

Der erste Schritt in der Diagnostik von Fernmetastasen besteht im Anfertigen von Thoraxröntgenaufnahmen in drei Ebenen. Sensitiver wiederum ist ein CT-Scan, bei dem auch schon kleinere Läsionen als im Röntgen überhaupt sichtbar sind dargestellt werden können [LIPTAK 2020].

Aufgrund der oben erwähnten Untersuchungsergebnisse wird im nächsten Schritt ein Staging des jeweiligen Patienten gemacht.

2.2.3. Staging

Da die Größe des vorkommenden Melanoms von großer prognostischer Wichtigkeit ist, hat sich die WHO (World Health Organisation) in ihrer TNM-Stadieneinteilung hauptsächlich auf die Größe des Primärtumors (T) beschränkt. Aber auch die Beteiligung regionärer Lymphknoten (N) und peripher auftretende Metastasen (M) sind nicht außer Acht zu lassen.

Folglich haben Hunde im Stadium I einen Tumor unter zwei Zentimetern Maximaldurchmesser, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Stadium II zeigt sich mit einem Primärmelanom von zwei bis vier Zentimetern Durchmesser. Während im Stadium III ein Ausmaß von über vier Zentimetern oder eine ipsilaterale regionäre Lymphknotenbeteiligung – jedoch noch keine weiteren Metastasen – vorherrschen, sind im Stadium IV schon kontra- oder bilaterale Lymphknoten mitbetroffen oder aber es existieren schon Fernmetastasen [OWEN 1980].

Tab. 1: Malignes, oropharyngeales Melanom: TNM-Stadieneinteilung beim Hund nach WHO [OWEN 1980]

Klassifikation		Stadien
T: Primärtumor (max. Durchmesser in cm)	T1: < 2 cm T2: 2-4 cm T3: > 4cm	Stadium I T1, N0, M0
N: regionärer Lymphknoten	N0: kein Hinweis auf Metastasen N1: ipsilateraler Ln. mit Metastasen, verschieblich N2: kontralateraler oder bilateraler Ln. mit Metastasen, verschieblich N3: Ln. unverschieblich verwachsen	Stadium II T2, N0, M0 Stadium III T3, N0, M0 oder T1-3, N1, M0
M: Metastasen	M0: kein Hinweis M1: Metastasen	Stadium IV T1-3, N2, M0 oder T1-3, N0, M1

2.2.4. Therapiemöglichkeiten

Chirurgische Entfernung des oralen Melanoms ist die am häufigsten durchgeführte Therapie [LIPTAK 2020, LASCELLES 2011]. Abhängig von der Lokalisation und Ausbreitung des Tumors kommen verschiedene Operationstechniken zur Anwendung. Es wird immer ein Sicherheitsabstand von 2 cm empfohlen [LIPTAK 2020] und von lokalem Abschaben des Tumors aufgrund von sehr hohen Rezidivraten abgeraten [KESSLER 2013]. Bei Knocheninfiltration sollte die betroffene knöcherne Struktur en bloc im Rahmen einer partiellen oder kompletten Mandi- oder Maxillektomie ebenfalls reseziert werden, damit die lokale Tumorkontrolle so groß wie möglich ist und keine mikroskopischen Tumorzellen zurückbleiben. Dieser Schritt mag dem Patientenbesitzer zuerst oft radikal und unkosmetisch

erscheinen, die Tiere tolerieren dies aber erstaunlich gut und postoperativ ist die Besitzerzufriedenheit auch sehr hoch. Ob ein derartiger Eingriff notwendig bzw. in Relation zum Outcome steht, muss man in Kombination mit dem Staging betrachten [LIPTAK 2020, KESSLER 2013, LASCELLES 2011, BERGMANN 2007].

Strahlentherapie kommt beim malignen Melanom in verschiedenen Fällen zum Einsatz: sie kann als primäre Therapie bei inoperablen Tumoren ebenso eingesetzt werden wie adjunktiv bei inkomplett resezierten Tumoren und/oder bei lokalen Lymphknotenmetastasen [BERGMANN 2007, LIPTAK 2020, LASCELLES 2011]. Canine orale Melanome sind sensitiv gegenüber hypofraktionierten Protokollen, wobei diese in der Regel aus einer bis sechs Bestrahlungen von je 6-10 Gy bestehen [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013, BOMMARITO und LATTIMER 2010, LARUE und GORDON 2020]. In der Literatur wurden verschiedene Schemata beschrieben:

- drei Mal wöchentlich mit Fraktionen von 8-10 Gy und einer Gesamtdosis von 24-30 Gy [BATEMAN et al. 1994, PROULX et al. 2003]
- vier Mal wöchentlich mit Fraktionen von 9 Gy und einer Gesamtdosis von 36 Gy [BLACKWOOD und DOBSON 1996, PROULX et al. 2003]
- sechs Mal wöchentlich mit Fraktionen von 6 Gy und einer Gesamtdosis von 36 Gy [FREEMAN et al. 2003]
- fünf Mal in zweieinhalb Wochen mit Fraktionen von 6 Gy und einer Gesamtdosis von 30 Gy [CANCEDDA et al. 2016]
- acht Mal wöchentlich mit Fraktionen von 6 Gy und einer Gesamtdosis von 48 Gy [TURREL 1987]

Eine systemische Behandlung mittels Chemotherapie scheint aufgrund der hohen Metastasierungsrate des OMM sehr sinnvoll, aber leider ist diese Tumorart wenig Chemotherapie-sensitiv [KESSLER 2013, LIPTAK 2020]. Aufgrund von seltenen Erfolgen, ist sie nicht grundsätzlich abzulehnen, aber die Empfehlung geht in Richtung adjuvante Therapie [KESSLER 2013]. Es werden Wirkstoffe wie Carboplatin, Cisplatin und Doxorubicin eingesetzt, jedoch bestätigt auch die ausführlich vorhandene Humanliteratur die hohe Chemotherapieresistenz von Melanomen [BERGMANN 2007].

Eine Immuntherapie hingegen scheint vielversprechend und ist Gegenstand onkologischer Forschung, sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin [LIPTAK 2020]. Hier kommen Impfstoffe wie *ONCEPTTM* zum Einsatz, die hunde-ähnliche menschliche (also xenogene) Tyrosinase beinhaltet und so das canine Immunsystem darauf sensibilisiert, Tyrosinase-produzierende Melanomzellen als fremd zu erkennen und gegen diese vorzugehen. Der Hersteller empfiehlt, das Vakzin bei Hunden in den klinischen Stadien II-III adjuvant zu einer Strahlentherapie und/oder OP einzusetzen. Die Impfserie besteht aus vier initialen Impfungen im Abstand von zwei Wochen mit darauffolgenden Booster-Impfungen alle sechs Monate [*ONCEPTTM*-Homepage 2021]. Ein anderer Ansatzpunkt besteht in der Verabreichung von sogenannten Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Toceranib (Markenname *Palladia*). Sie sind Wirkstoffe mit antitumoröser und antiangiogenetischer Wirkung, da sie selektiv die Aktivität verschiedenen Tyrosinkinasen hemmen, die in das Wachstum von Tumoren, deren pathologische Angiogenese und in die Metastasenbildung involviert sind. Diese Art der Therapie wird im Falle von *Palladia* jeden zweiten Tag als Tabletten verabreicht [MAZUREK und SIMON-BETZ 2020, VETPHARM-Homepage 2021].

2.2.5. Prognose

Hunde, die an einem malignen oralen Melanom erkrankt sind, haben in der Regel eine mediane Überlebenszeit von 65 Tagen, wenn sie keinerlei Therapie unterlaufen. Die häufigste Todesursache stellen Metastasen dar – mit 14 bis 67 % vor allem in den Lungen [KUDNIG et al. 2003, SAROWITZ et al. 2017, WITHROW et al. 1985, WHITE 1991, HARVEY et al. 1981, WILLIAM und PACKER 2003, SMEDLEY et al. 2011, BOSTON et al. 2014, TUOHY et al. 2014, THÉON et al. 1997, BLACKWOOD und DOBSON 1996, FREEMAN et al. 2003, PROULX et al. 2003, KAWABE et al. 2015, CANCESTA et al. 2016, DANK et al. 2012, BERGMANN et al. 2003, GROSENBAUGH et al. 2011, OTTNOD et al. 2013, TREGGIARI et al. 2016, VERGANTI et al. 2017, RICCARDO et al. 2014].

Die Überlebenszeiten sind jedenfalls mit einer chirurgischen Intervention besser [HARVEY et al. 1981], obwohl die lokale Tumorrezidivrate bei bis zu 45 % liegt [SAROWITZ et al. 2017, BOSTON 2014, TUOHY 2014].

Nach Mandibulektomie liegt die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Rezidivs bei 22 % und bei 48 % nach Maxillektomie [DORN et al. 1968, SALISBURY und LANTZ 1988, WHITE 1991]. Die mediane Überlebenszeit von Hunden mit OMM, die nur chirurgisch behandelt werden, variiert stark und liegt zwischen 150 und 874 Tagen mit einer 1-Jahres-Überlebensrate unter 35%.

Prognostisch relevante Faktoren, die in der Behandlung und Überlebenszeit der Hunde eine Rolle spielen, die nur chirurgisch oder mittels Kombinationstherapie therapiert werden, sind Alter, Tumorgröße, Krankheitsstadium, Ansprechen auf Erstbehandlung und die Histologie bzw. Immunhistochemie des Tumors. [KUDNIG 2003, WITHROW und HOLMBERG 1983, WITHROW et al. 1985, WHITE et al. 1985, BRADLEY et al. 1984, SALISBURY et al. 1986, SALISBURY und LANTZ 1988, WHITE 1991, KOSOVSKY et al. 1991, WALLACE et al. 1992, SCHWARZ et al. 1991, SAROWITZ et al. 2017, SMEDLEY et al. 2011, HARVEY et al. 1981, WILLIAM und PACKEE 2003, SPANGLER und KASS 2006, SMEDLEY et al. 2011, BOSTON 2014, TUOHY 2014, THÉON et al. 1997, BATEMAN et al. 1994, BLACKWOOD und DOBSON 1996, FREEMAN et al. 2003, PROULX et al. 2003, KAWABE et al. 2015, CANCESTA et al. 2016, RASSNICK et al. 2001, DANK et al. 2012, BERGMANN et al. 2003, GROSENBAUGH et al. 2011, OTTNOD et al. 2013, TREGGIARI et al. 2016, VERGANTI et al. 2017, RICCARDO et al. 2014]. Manche Studien sagen auch der Lokalisation eine gewisse prognostische Aussagekraft nach – nämlich besseres Outcome bei rostral-mandibulären versus caudal-maxillären Tumororten als an anderen Lokalisationen [HARVEY et al. 1981, BERGIN et al. 2011, KITCHELL et al. 1994]. Hunde mit einem OMM caudal von P3 scheinen 4,3 Mal häufiger an Tumor-assoziierten Ursachen zu sterben als Tiere mit Massen rostral des dritten Prämolaren [WHITE und GORMAN 1989].

Hunde, die nach OP wiederkehrende orale Melanome haben, haben eine kürzere Überlebenszeit [SMEDLEY et al. 2011].

OMM sprechen gut auf hypofraktionierte Bestrahlungstherapie an: 81-100 % der Tumoren reagieren und bei bis zu 70 % kommt es zu einer Komplettremission [TURREL 1987, THÉON

et al. 1997, BATEMAN et al. 1994, BLACKWOOD und DOBSON 1996, FREEMAN 2003, PROULX et al. 2003, KAWABE et al. 2015, CANCEDDA et al. 2016].

In 15-26 % der Fälle von Totalremission nach Bestrahlung kommt es zu einem lokalen Rezidiv mit einer medianen Rezidiv-freien Zeit von 139 Tagen [BATEMAN et al. 1994, BLACKWOOD und DOBSON 1996, FREEMAN 2003, PROULX et al. 2003, KAWABE et al. 2015, CANCEDDA et al. 2016].

Metastasen sind auch hier mit 58 % die häufigste Todesursache. Sie treten im Schnitt nach 311 Tagen auf [FREEMAN 2003].

Die 1-Jahres-Überlebensrate nach Bestrahlungstherapie beträgt 36-48 %, die 2-Jahres-Überlebensrate 21 %. Diese Hunde überleben im Median 192-401 Tage [BATEMAN et al. 1994, BLACKWOOD und DOBSON 1996, FREEMAN 2003, PROULX et al. 2003, KAWABE et al. 2015, CANCEDDA et al. 2016].

Prognostisch gute Faktoren, die in der Behandlung und Überlebenszeit der Hunde, mittels Strahlentherapie behandelt werden, sind kleines Tumolvolumen, kein radiologischer Hinweis auf Knochenlyse und rostrale Tumorlokalisation. Bei Hunden, die nach mikroskopischer Erkrankung bestrahlt werden, und bei denen Megavoltagegeräte dafür herangezogen werden, haben ebenso eine bessere Prognose [THÉON et al. 1997, BLACKWOOD und DOBSON 1996, PROULX et al. 2003, KAWABE et al. 2015]. In einer Studie wurden die Überlebenszeiten zwischen einem und keinem der genannten Risikofaktoren verglichen und ergaben 21 bzw. elf Monate mediane Überlebenszeit. Bei zwei prognostischen Faktoren überlebten die Hunde fünf Monate, bei drei Faktoren drei Monate [PROULX et al. 2003].

Die Tumorgröße ist prognostisch sehr wichtig – so haben Hunde mit T1-Tumoren (< 2 cm) eine mediane Progressions-freie Überlebenszeit von 19 Monaten, wohingegen die Prognose bei Tumolvolumina von T2- und T3-Größe (2-4 cm bzw. > 4 cm) nur weniger als sieben Monate beträgt [THÉON et al. 1997]. Eine Studie, in der Hunde mit Ortho- und Megavoltagegeräten hypofraktioniert behandelt wurden, ergab, dass Tumorgröße und klinisches Stadium eine sehr große prognostische Rolle spielen: die Ergebnisse für die medianen Überlebenszeiten betragen 758 Tage bei Stadium I, 278 Tage bei Stadium II, 163 Tage bei Stadium III und lediglich 80 Tage bei Stadium IV. Interessanterweise waren die allgemeinen Überlebenszeiten sowie jene der Stadium III-Hunde kürzer, wenn sie mit Orthovoltage verglichen mit Megavoltage behandelt wurden [KAWABE et al. 2015].

Die mediane Progressions-freie Überlebenszeit konnte in einer anderen Studie signifikant gegenüber nur Strahlentherapie verlängert werden, wenn adjuvant oral Temozolomid, ein alkylierendes Zytostatikum, eingesetzt wurde [CANCEDDA et al. 2016].

Da beim caninen oralen Melanom ein großes Metastasierungsrisiko besteht, macht es Sinn, zusätzliche systemische Therapien – also adjuvant – anzuwenden.

Leider ist diese Art von Tumor in der Human- als auch in der Veterinärmedizin wenig Chemotherapie-sensitiv [LIPTAK 2020]. In einer kleinen Studie, in der Hunde zuerst chirurgisch und dann mit Carboplatin behandelt wurden, betrug die mediane Progressions-freie Zeit 259 Tage und die mediane Überlebenszeit 440 Tage. Jeweils 41 % der Hunde entwickelten ein lokales Rezidiv bzw. Metastasen [DANK et al. 2012]. Zwei Studien aus dem Jahr 2014 ergaben, dass es keinen Vorteil in Bezug auf die Überlebenszeit hat, zusätzlich Chemotherapie zu applizieren [BOSTON et al. 2014, TUOHY et al. 2014]. Der Vergleich zwischen Hunden, die chemotherapeutisch behandelt wurden und jenen ohne adjuvante Zytostatikatherapie, zeigte Überlebenszeiten von 335 Tagen bzw. 352 Tagen [TUOHY et al. 2014].

Vielversprechender in Bezug auf die Langzeitbehandlung von oralen Melanomen scheint die Immuntherapie zu sein [LIPTAK 2020].

Hunde mit Tumorstadien II-IV, die mit DNA-Vakzinen (entweder auf Basis von Maus- oder Humantypsinase) therapiert werden, haben Überlebenszeiten von 224-389 Tagen [BERGMANN et al. 2003, GROSENBAUGH et al. 2011, OTTNOD et al. 2013, TREGGIARI et al. 2016, VERGANTI et al. 2017, McLEAN und LOBETTI 2015]. Eine andere Studie aus Jahr 2011 verglich die Überlebenszeiten von geimpften Hunden in den Stadien II oder III, deren Primärtumoren chirurgisch entfernt worden waren, mit ungeimpften Hunden und kam zum Ergebnis, dass die vakzinierten Tiere im Median signifikant länger lebten und mit 26 % Tumor-assoziierten Todesfällen im Vergleich zu 64 % (ungeimpfte Tiere) besser abschnitten [GROSENBAUGH et al. 2011].

In einer Studie mit Humantypsinase (*ONCEPTTM*) behandelten Hunden gab es einen Hund mit Lungenmetastasen, der eine Komplettremission erfuhr, zwei andere Tiere im Stadium IV mit großen Metastasen überlebten mehr als 400 Tage. Zwei weitere Hunde in den Stadien II und III

starben aufgrund anderer Ursachen ungefähr 500 Tage nach Behandlung – zum Zeitpunkt der pathologischen Untersuchung lagen keine Hinweise auf ein tumoröses Geschehen vor. Die mediane Überlebenszeit stieg bei jenen Patienten, die zuvor mittels Chirurgie oder Bestrahlung behandelt worden waren, auf 589 Tage [BERGMANN et al. 2003]

Der Tumorlokalisation wird eine gewisse prognostische Aussagekraft zugesagt, so wird angenommen, dass Melanome an Lippen oder auf der Zunge geringere Metastasierungsraten haben und die Überlebenszeit in diesen Fällen hauptsächlich von der lokalen Tumorkontrolle abhängig ist. Eine Studie mit Hunden, die Melanome an verschiedenen Stellen im Maul hatten und mit Kombinationen von Chirurgie, Bestrahlungs-, Chemo- und Immuntherapie behandelt wurden, ergab eine mediane Überlebenszeit von über 551 Tagen bei jenen Tieren, deren OMM an labial oder lingual lokalisiert war. Der Vergleich mit maxillären bzw. Tumoren am harten Gaumen zeigte Überlebenszeiten von 319 Tagen bzw. 330 Tagen [KUDNIG et al. 2003]. Eine andere Studie ergab 310 Tage bei labialen Melanomen und 123 Tage bei mandibulären und maxillären Tumoren [NEWMAN et al. 2012].

3. Material und Methode

3.1. Patienten

In diese retrospektive Studie wurden Hunde aufgenommen, die im Zeitraum Jänner 2006 bis Dezember 2018 an der Veterinärmedizinischen Universität Wien aufgrund eines oralen Melanoms mittels Bestrahlungstherapie behandelt wurden.

Die Krankengeschichten inklusive patientenspezifischer Daten wie Nationale wurden über das TIS (Tierspitalinformationssystem der Veterinärmedizinischen Universität Wien) erlangt, Informationen zu den Strahlentherapien aus Aufzeichnungen der Radioonkologie erhoben und Follow up-Informationen wurden über telefonische Anrufe oder E-Mails an Tierbesitzer und Haustierärzte ergänzt.

Von jedem Patienten wurden Nationale, Bestrahlungsdaten und Krankengeschichte festgehalten.

3.2. Krankheitsstatus

In dieser Arbeit wurde bei allen Patienten bezüglich Größe des Tumors zwischen makroskopisch sichtbar und mikroskopischem Residualtumor unterschieden. Ebenfalls wurde dokumentiert, ob eine Überweisung von einem externen Tierarzt stattgefunden hat und ob davor schon ein CT vorlag oder ein solches an der Veterinärmedizinischen Universität erstellt wurde. Das gleichzeitige Vorliegen von Fernmetastasen oder anderer Tumore, die Beteiligung regionaler Lymphknoten oder Knochen wurde ebenso aufgezeichnet wie die Tumorlokalisierung, -größe und -ausdehnung. Ebenso wurde ermittelt, ob es sich beim vorliegenden Tumor um einen Primärtumor oder um ein Rezidiv handelt, wobei hier auch die Anzahl der Rezidive dokumentiert wurde. Für die Aufzeichnungen wurden auch die teils vorhandenen, relevanten Begleiterkrankungen erhoben.

3.3. Tumoreinteilung

Aufgrund der erhobenen Informationen wurden die Tumore mittels WHO-Schema (siehe 4.3.6.) klassifiziert. Ebenso wurde eine Differenzierung zwischen Lokalisation im Ober- und Unterkiefer, sowie eine Unterscheidung zwischen rostraler und caudaler Tumorlokalisation vorgenommen. „Rostral“ wurde als rostral des zweiten Prämolaren definiert und „caudal“ ab dem P2.

3.4. Vorbehandlung

Informationen über etwaige Vorbehandlungen wurden zu jedem Tier ermittelt. Eine eventuelle vorangegangene chirurgische (Teil-)Entfernung sowie deren ungefährer Zeitpunkt wurde vermerkt und zuvor stattgefundenen Bestrahlungs- oder Chemotherapien inklusive Chemotherapeutikum und Zeitpunkt- bzw. Zeitraum der Behandlung wurden dokumentiert.

3.5. Therapie

Alle Tiere in dieser Studie wurden mittels Teletherapie mit Photonen- oder Elektronenstrahlen behandelt. Die Bestrahlungen wurden mit einem Linearbeschleuniger (Primus Midenergy Siemens) vollzogen, wobei Elektronenfelder im Energiebereich von 8-14 MeV und Photonenstrahlung mit 6 MV angewendet wurden – abhängig von der benötigten Strahlentiefe.

Grundsätzlich erfolgte eine Unterscheidung zwischen einer täglichen fraktionierten oder einer hypofraktionierten Bestrahlung, welche ein- bis zweimal pro Woche durchgeführt wurde.

Täglich fraktionierte Protokolle bestehen in der Regel aus fünf bis sechs Fraktionen und einer Einzeldosis von 4 Gy.

Hingegen gibt es bei hypofraktionierten Protokollen drei bis vier Einzelfraktionen mit Dosen von 8 Gy oder zweimal pro Woche 6 Gy.

Um eine Auswertung durchzuführen, wurden Einzel- und Gesamtdosen, Anzahl der Einzelfraktionen, Behandlungsdauer, Feldgröße, Anzahl der Zielvolumina und die Zahl der Bestrahlungsfelder erhoben. Gewebeboli, Keile oder Blöcke die gegebenenfalls zur Modifizierung der Dosis verwendet wurden, wurden ebenso festgehalten.

Die gleichen Daten wurden für etwaige weitere Bestrahlungslokalisationen erhoben, zu denen z.B. regionale Lymphknoten zählen.

Ebenso wurde ermittelt, ob der Bestrahlungstherapieplan über das Planungssystem XIO oder manuell erstellt wurde.

Weiters wurden Folgetherapien und deren Durchführungsdatum bzw. -zeitraum dokumentiert. Im Falle einer adjuvanten Immuntherapie wurde der Wirkstoff festgehalten, bei stattgefundenen Chemotherapien die verwendeten Zytostatika und bei chirurgischen Eingriffen die Art derer (z.B. Mandibulektomie). Im Falle von begleitenden Therapien mit Analgetika, Entzündungshemmern oder sonstigen Medikamenten wurde dies ebenso festgehalten wie für die eingesetzten Substanzen von nicht-Tumor-bezogenen Erkrankungen.

Die akuten Nebenwirkungen der Bestrahlungstherapie wurden aus den Krankengeschichten im TIS erfasst. Hierbei wurde bezogen auf die VRTOG-Richtlinie zu akuten Bestrahlungsnebenwirkungen zwischen Schweregrad 0 (keine Nebenwirkungen) bis Grad 4 unterschieden [LADUE und KLEIN 2011].

3.6. Follow up

Für die Auswertung der Studie, wurde der klinische Tumorstatus ungefähr vier Wochen nach Ende der Bestrahlungstherapie erhoben. Die Ergebnisse dieser klinischen Untersuchung wurden wie folgt eingeteilt:

- partielle Remission

- vollständige Remission
- Tumorprogression/Rezidiv
- keine Änderung (stabile Erkrankung)

Die Anzahl der noch lebenden Patienten am Studienende zum Stichtag 17.06.2020 wurde bestimmt, wobei bei verstorbenen Tieren die Todesursachen folgendermaßen eingeteilt wurden:

- Metastasen
- lokale Tumorprogression
- systemische und lokale Progression
- andere nicht-Melanom-assoziierte Ursachen
- nicht bekannte Ursachen

Bei den Patienten, deren Todesdaten nicht im TIS vermerkt waren, wurden fehlender Todeszeitpunkt und -ursache entweder durch Tierbesitzergespräche via Anruf oder nach Auskunft des jeweiligen Haustierarztes ermittelt. Jene Tiere, für die keine dementsprechenden Daten erhoben werden konnten, wurden als „lost“ eingestuft.

Die allgemeine Überlebenszeit in Tagen wurde ab Abschluss der Bestrahlungstherapie berechnet.

3.7. Statistische Methoden

Die Patientendaten aus dem TIS wurden in eine Tabelle von Microsoft Excel 2019 übertragen. Weiters wurden die gewonnenen Exceldaten in das statistische Softwareprogramm SPSS (IBM statistics, Version 25) importiert und mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Die mediane Überlebenszeit (ÜZ) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Noch lebende Patienten und solche, die als lost eingestuft wurden, wurden zensuriert.

4. Ergebnisse

In diese retrospektive Studie wurden 33 Hunde, die im Zeitraum 2006 bis 2018 an der Veterinärmedizinischen Universität Wien aufgrund eines malignen oralen Melanoms bestrahlt wurden, aufgenommen.

Die Patienten stammten aus vier verschiedenen Ländern, wobei die meisten Tiere aus Österreich waren (81,8 %), gefolgt von Italien mit drei Patienten (9,1 %).

Tab. 2: Herkunft der 33 Patienten

Herkunftsland	Patientenzahl	Prozent
Österreich	27	81,8
Tschechische Republik	2	6,1
Deutschland	1	3
Italien	3	9,1

Insgesamt wurden 78,8 % der Patienten (26 Tiere) von jeweiligen Haustierärzten an die VMU Wien überwiesen, die restlichen sieben Tiere (21,2 %) wurden ohne Zuweisung vorgestellt.

4.1. Nationale

4.1.1. Rasse

Unter den 33 Hunden fanden sich vier Mischlinge (12,1 %) und 29 Rassehunde, wovon die häufigste Rasse Golden Retriever mit fünf Hunden (15,2 %) waren, gefolgt von 4 Deutschen Schäferhunden (12,1 %) und drei Beagles (9,1 %).

Der restlichen Rassen traten jeweils mit einem Hund bzw. mit einer Häufigkeit 3,0 % auf:

- Australian Shepherd
- Basset Hound

- Bayrischer Gebirgsschweißhund
- Berner Sennenhund
- Border Collie
- Briard
- Cavalier King Charles Spaniel
- Cocker Spaniel
- Dachshund
- Dobermann
- English Cocker Spaniel
- Glatthaar-Foxterrier
- Kurzhaardackel
- Labrador
- Labrador Retriever
- Weimaraner
- Yorkshire Terrier

4.1.2. Geschlecht

Unter den Hunden in dieser Studie befanden sich 19 Rüden (57,8 %) und 14 Hündinnen (42,2%). Dreizehn (39,4 %) der Tiere wurden im Stammdatenblatt als intakt und dementsprechend 20 (60,6 %) als kastriert verzeichnet. Unter den kastrierten fanden sich 11 weiblich-kastrierte (33 %) und 9 männlich-kastrierte Tiere (27 %).

4.1.3. Alter

In der folgenden Grafik ist die Altersverteilung der Hunde mit OMM dargestellt:

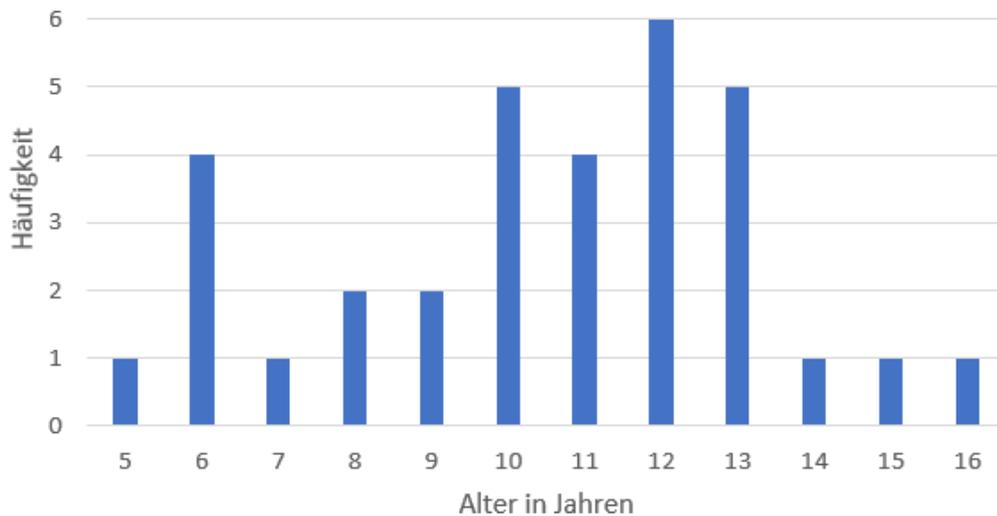


Abb. 1: Altersverteilung der Hunde mit OMM

Der jüngste therapierte Hund war fünf Jahre alt, der älteste hingegen 16 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Hunde bei Vorstellung betrug 11 Jahre.

4.2. Jahr der Vorstellung an der VUW

Von den 33 Hunden, die im Zeitraum von 2006 bis 2018 an der VUW aufgrund eines oralen malignen Melanoms bestrahlt wurden, wurden sechs Tiere im Jahr 2011 vorstellig (18,2 %). Jeweils vier Hunde (jeweils 12,1 %) wurden 2008 und 2018 einer Bestrahlungstherapie unterzogen, sowie je drei Hunde (je 9,1 %) in den Jahren 2006, 2016 und 2017. In den Jahren 2007, 2012 und 2014 wurden jeweils zwei Patienten (je 6,1 %) behandelt und die restlichen Jahre war es jeweils ein Hund (jeweils 3,0 %).

4.3. Erkrankung

4.3.1. Tumorlokalisation

Die Lokalisation des Tumors wurde eingeteilt nach:

- A: Oberkiefer, Unterkiefer oder andere Lokalisationen (z.B. Tonsille)
- B: caudal (ab P2) oder rostral (vor P2)
- C: Schleimhautlokalisierung (gingival, bukkal, etc.)

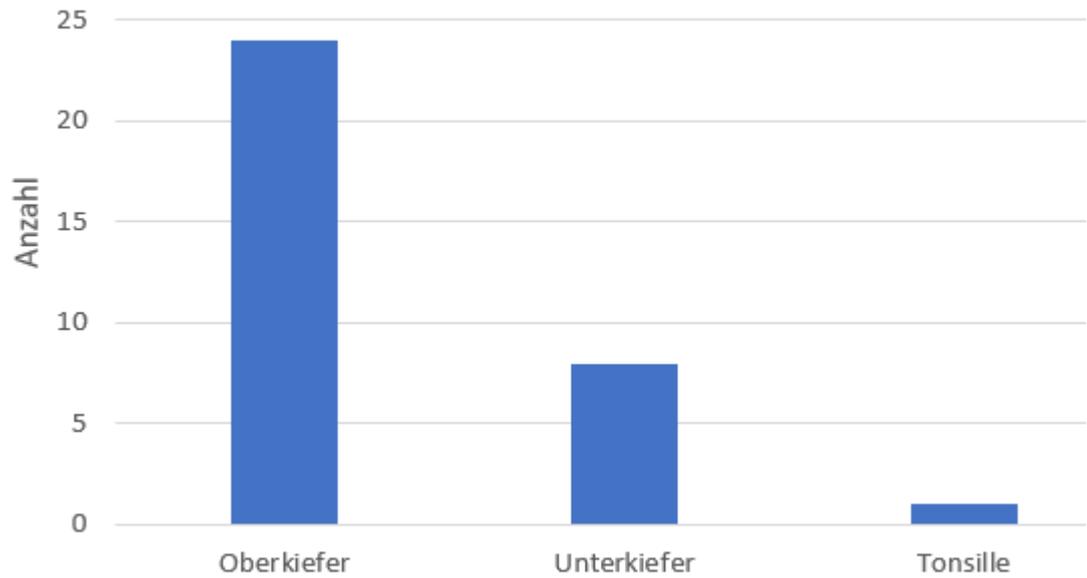


Abb. 2: Anzahl der Tumoren nach Lokalisation A

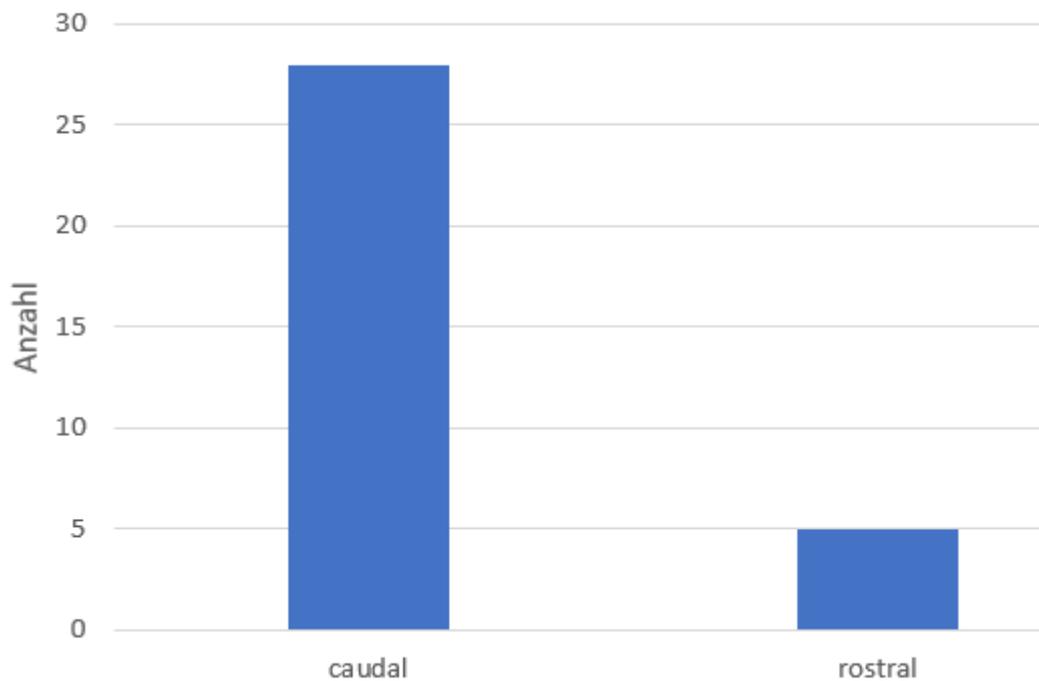


Abb. 3: Anzahl der Tumoren nach Lokalisation B

Bei 24 Hunden (72,6 %) wurde ein OMM im Oberkiefer diagnostiziert und bei 8 Patienten (24,2 %) im Unterkiefer. Ein OMM (3,0 %) wurde in der Tonsille festgestellt.

Bezüglich caudaler oder rostraler Lokalisation des ersten Prämolaren wurden 28 Tumoren (84,8 %) caudal gefunden, hingegen nur fünf (15,2 %) rostral.

Davon waren drei Tumoren maxillär-rostral (9,0 %) und 22 caudal (67,0%), hingegen zwei mandibulär-rostral (6,0 %) und sechs caudal (18,0 %).

Bezüglich Schleimhautlokalisation konnte man in absteigender Reihenfolge folgende Lokalisationen feststellen: bukkal/labial, gingival, palatinal und lingual.

Tab. 3: Tumorverteilung nach Lokalisation C

Schleimhautlokalisation	%	Anzahl der Tiere
bukkal/labial	45,5	15
gingival	33,3	11
palatinal	12,1	4
andere	6,1	2
lingual	3,0	1

4.3.2. Beteiligung der Knochen

Bei sieben von 33 Hunden (21,2 %) wurde eine Knochenbeteiligung festgestellt. Bei der Mehrheit der Patienten hingegen (26 Patienten, 78,8 %) wurden keine Infiltration eines Knochens gefunden.

4.3.3. Beteiligung der regionären Lymphknoten

In 81,8 % der Fälle (27 Hunde) waren die Tumoren bereits in die regionären Lymphknoten metastasiert. Bei sechs Patienten (18,2 %) wurde keine regionale Metastasierung nachgewiesen.

Bezüglich Lymphknotenbeteiligung sieht die Lokalisationsverteilung folgendermaßen aus:

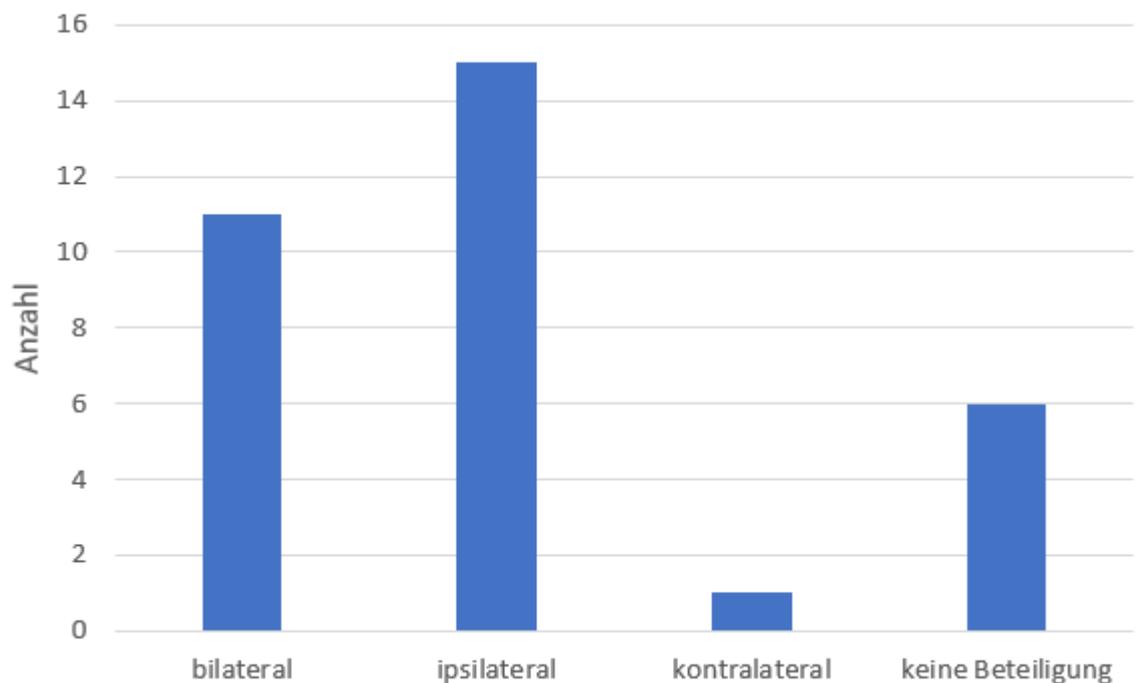


Abb. 4: Lokalisation der beteiligten Lymphknoten

Bei elf Hunden (33,3 %) war das OMM zum Zeitpunkt der Bestrahlungstherapie bereits bilateral in die Lymphknoten metastasiert, bei 15 Hunden (45,5 %) lag eine regionale Metastasierung in die ipsilateralen Lymphknoten vor und nur bei einem Tier (3,0 %) in die kontralateralen Lymphknoten.

Am häufigsten wurden Metastasen in den Lnn. mandibulares nachgewiesen, nämlich bei 27 von 27 Hunden mit regionärer Lymphknotenbeteiligung (100 %). Lediglich bei drei Hunden (9,1 % der beteiligten Lnn.) waren zusätzlich die Lnn. retropharyngeales betroffen.

Man sollte an dieser Stelle ergänzend erwähnen, dass sich der Nachweis einer Metastase in die Lnn. retropharyngeales oftmals schwierig darstellt.

4.3.4. Tumorgröße

Bei zwei Studienhunden (6,1 %) wurde ein orales Melanom mit einem Durchmesser von über 4 cm bestrahlt. Neun der 33 Hunde (27,3 %) wiesen zu Beginn der Bestrahlungstherapie einen

Tumordurchmesser zwischen 2-4 cm auf und die restlichen 19 Hunde (57,6 %) hatten eine Tumordurchmesser unter 2 cm. Leider konnten im Nachhinein für drei Tiere keine Angabe der Tumorgöße vor Bestrahlung mehr erhoben werden.

Hunde, die bereits chirurgisch vorbehandelt wurden, scheinen hier mit den jeweiligen post OP-Tumorgößen auf.

Tabelle 4: Tumorgößen zum Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns und deren Häufigkeiten

Tumordurchmesser	Häufigkeit	Häufigkeit in %
< 2cm	19	57,6
2-4cm	9	27,3
> 4cm	2	6,1
keine Angabe	3	9,1

Tabelle 5: Tumorgößen bezüglich Mikro- und Makroauftreten zum Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginn und deren Häufigkeiten

Tumorgöße	Häufigkeit	%
mikro	16	48,5
makro	14	42,4
keine Angabe	3	9,1

Acht (24,2%) der Tiere, die zum Bestrahlungszeitpunkt einen makroskopischen Tumor hatten, waren chirurgisch vorbehandelt (siehe 4.4.3.).

4.3.5. Krankheitsstadium nach WHO (TNM)

Das vorliegende Krankheitsstadium der zu bestrahlenden Hunde wurde mittels TNM-Schemas eingeteilt.

Tabellen 6 und 7: Häufigkeiten der Krankheitsstadien präOP bzw. bei Erstauftreten und deren TNM-Schemata (Für die oben erwähnten fehlenden Tumorgößen konnten N und M ermittelt werden und so sind sie in der Tabelle erwähnt und mit *Tx* bezeichnet.)

Stadium	TNM	Häufigkeit
I	T1 N0 M0	1
III	T1 N1 M0	4
IV	T1 N2 M0	1
II	T2 N0 M0	4
III	T2 N1 M0	9
IV	T2 N2 M0	5
IV	T2 N2 M1	1
III	T3 N0 M0	1
III	T3 N1 M0	2
IV	T3 N2 M0	1
IV	T3 N3 M0	1
III	Tx N1 M0	2
IV	Tx N2 M0	1

Tumorstadium	Anzahl	%
I	1	3,0%
II	4	12,1%
III	18	54,5%
IV	10	30,3%

Die meisten Hunde, nämlich 28 (84,8 %), wurden in einem bereits fortgeschrittenem Stadium III oder IV vorstellig. Nur fünf Hunde (15,2 %) wiesen ein früheres Krankheitsstadium I oder II auf.

4.3.6. Zweittumoren und Begleiterkrankungen

Nicht Melanom-assoziierte Zweittumoren traten bei fünf Patienten (15,2 %) auf.

Vierzehn der behandelten Hunde (42,4 %) wurden außerdem schon vom Haustierarzt aufgrund anderer relevanter Begleiterkrankungen therapiert. Diese Krankheiten waren:

- kardiologische Erkrankungen (Kardiomyopathie)
- endokrine Erkrankungen (Hypothyreose, Morbus Cushing)
- orthopädische Erkrankungen (Cauda equina-Syndrom, Arthrose, Spondylose, Spondylarthrose)
- respiratorische Erkrankungen (Larynxparalyse, chronische Bronchitis)

- andere Erkrankungen (Futtermittelallergie, Horner Syndrom, Prostatitis, van Willebrand-Krankheit, Taubheit)

4.4. Vorbehandlung

4.4.1. Medikamentöse Dauertherapie aufgrund von Begleiterkrankungen

Medikamentöse Dauertherapien der Hunde gab es nur im Sinne der Therapie einer Begleiterkrankung. So wurden den Tieren Medikamente wie z.B. Pimobendan, Levothyroxin, Gabapentin, etc. verabreicht, welche auch während der Bestrahlungstherapie wie geplant weiter appliziert wurden.

4.4.2. Bestrahlung

Von allen 33 Hunden wurde ein Hund (3,0 %) im Vorfeld an einer anderen Institution bereits aufgrund seines oralen Melanoms bestrahlt und elf Monate später an der VMU Wien vorstellig.

4.4.3. Chirurgische Zytoreduktion

Siebenundzwanzig Hunde (81,8 %) waren bei Vorstellung schon mindestens einer chirurgischen Tumorresektion unterzogen worden. Sieben von 33 Hunden (21,2 %) wurden aufgrund eines Rezidivs für eine Bestrahlungstherapie vorstellig, wobei zwei der sieben Hunde noch einer zweiten Operation unmittelbar vor Bestrahlung unterzogen wurden. Die restlichen 26 Patienten (78,8 %) zeigten zum ersten Mal eine maligne Veränderung in der Maulhöhle. Von diesen wurden 20 Hunde unmittelbar vor Bestrahlung zytoreduktiv operiert. Insgesamt lag trotz operativen Eingriffes bei 14 Hunden ein makroskopischer Tumor bei Bestrahlung vor.

4.4.4. Chemotherapie

Nur ein Patient (3,0 %) wurde im Vorhinein in einer tierärztlichen Einrichtung in Tschechien mit einem Zytostatikum aufgrund eines malignen Maulhöhlentumors behandelt. Dafür wurde Carboplatin verwendet.

Zwei Hunde (6,0 %) wurden im Vorfeld aufgrund anderer Tumoren (Lungenkarzinom post OP und initial als Lymphom diagnostiziertes OMM) chemotherapeutisch behandelt. Die verwendeten Substanzen waren Carboplatin und Vinorelbine bzw. Doxorubicin.

4.4.5. Immuntherapie und Tyrosinkinaseinhibitor

Keiner der Hunde in dieser Studie wurde mit einem Immuntherapeutikum oder Tyrosinkinaseinhibitor vorthorapiert.

4.5. Bestrahlungstherapie

4.5.1. Behandlungszeit

Die durchschnittliche Behandlungszeit der Strahlentherapie aller 33 Hunde betrug 17 Tage. Die längste Dauer zwischen Erst- und Letztbestrahlung war 43 Tage und die kürzeste mit nur einer Bestrahlung lediglich ein Tag, da die Behandlung abgebrochen wurde.

4.5.2. Behandlungsprotokolle

Die Mehrheit der Patienten mit 28 Hunden (84,8 %) wurde mit einem hypofraktionierten Protokoll ein- bis zweimal wöchentlich behandelt, wohingegen die restlichen fünf Hunde (15,2 %) mit einer täglich fraktionierten Bestrahlung zu je 4 Gy therapiert wurden.

4.5.3. Energie und Strahlenmodifikation

Dreiundzwanzig der 33 Hunde (69,7 %) wurden mit Elektronenstrahlung therapiert, der Rest, also zehn Patienten (30,3 %), mit Photonenstrahlung.

Die mittlere Fraktionsdosis betrug 6,6 Gy. Am häufigsten wurde eine Einzelfraktion von 6 Gy eingesetzt (66,7%). Die Einzeldosen und deren Häufigkeit innerhalb der Studie kann folgender Tabelle entnommen werden:

Tabelle 8: Einzelfraktionsdosis und deren Häufigkeit

Fraktionen [Gy]	Häufigkeit	Prozent
4	5	15,2
6	22	66,7
8	6	18,2

Die mittlere Anzahl der Bestrahlungen (Fraktionszahl) der 33 Hunde betrug fünf (Spanne 1-6). Genauer war es bei elf Patienten (33,3 %) der Fall, dass sie sechs Mal zur Bestrahlungstherapie kamen. Dreizehn Hunde (39,4 %) erhielten fünf und sieben Hunde (21,2%) vier Einzelfraktionen.

Tab. 9: Bestrahlungsprotokolle und deren Häufigkeit

Protokoll	Häufigkeit
6x6Gy	10
5x6Gy	10
4x6Gy	2
4x8Gy	5
3x8Gy	1
6x4Gy	1
5x4Gy	3
1x4Gy	1

Ein Patient wurde mit nur einmal mit 4 Gy bestrahlt – dies ist kein vorhergesehenes Protokoll, sondern die Behandlung wurde in diesem Fall abgebrochen.

Die mittlere Gesamtdosis betrug 30 Gy mit einer Spanne von 4-36 Gy. Mit je zehn Hunden (12,1 %) waren die häufigsten Gesamtdosen 30 und 36 Gy.

Die Energien der Bestrahlungen fanden sich zwischen 6 MV bzw. 8 und 14 MeV, wobei 6 MV Photonen und 14 MeV Elektronen bei jeweils zehn Hunden (jeweils 30,3 %) zur Anwendung kamen. Je 15,2 % (je fünf Patienten) wurden mit 10 und 12 MeV bestrahlt und die restlichen drei Tiere (9,1 %) mit einer Energie von 8 MeV.

Bei 28 der 33 Patienten (84,5 %) wurde mittels Blocks, Keil oder Bolus eine Strahlenmodifikation durchgeführt.

4.5.4. Tubus- und Feldgröße

Die Feldgrößen, die benutzt wurden, um den jeweiligen Tumor zu bestrahlen, erstreckten sich zwischen 5-15 cm². Am häufigsten wurde mit 10 cm² bestrahlt – nämlich bei zehn von 33 Hunden (30,3 %). Danach kam die Feldgröße von 15 cm² sieben Mal (21,2 %) zum Einsatz.

4.5.5. Anzahl der Felder

In dieser Studie wurden entweder ein oder zwei Felder für die erste Bestrahlungslokalisierung verwendet. Mit 23 Tieren (69,7 %) wurde öfter nur ein Feld verwendet. In allen diesen Fällen wurde ein Elektronentubus eingesetzt. Zehn Patienten (30,3 %) wurden mit zwei parallel-opponierender Photonenfelder bestrahlt.

4.5.6. Zweites Zielvolumen

Bei 18 Tiere (54,5 %) wurde zusätzlich eine zweite Lokalisation bestrahlt. Diese zweite Lokalisation diente der Behandlung regionaler Lymphknotenmetasen. Bei allen anderen Hunden wurden die regionalen Lymphknoten aufgrund einer caudalen Tumorlokalisierung in das erste Zielvolumen mitbehandelt.

4.5.7. Akute Nebenwirkungen und deren Klassifizierung

Mit einer Häufigkeit von 60,6 % (20 Patienten) war Mukositis die häufigste akute Nebenwirkung der Bestrahlungstherapie. Vier Hunde (12,1 %) zeigten zusätzlich eine Dermatitis und ein Patient (3,0%) nur Dermatitis alleine. Bei acht von 33 bestrahlten Hunden (24,2 %) traten keine Nebenwirkungen auf.

Wie oft welche Nebenwirkungsgrade nach VRTOG-Richtlinie (siehe 2.1.3.) repräsentiert war, zeigt folgende Grafik:

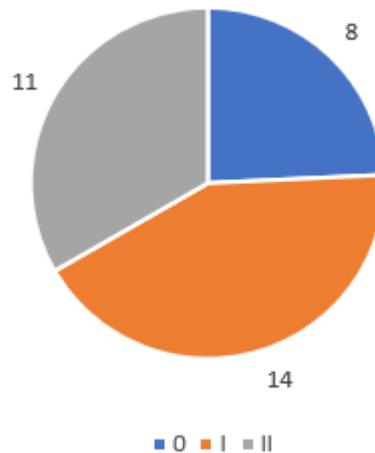


Abb. 6: Nebenwirkungsgrade nach Häufigkeit des Auftretens

Eine akute Nebenwirkung Grad I trat somit in 42,4 % und Grad II in 33,3 % der Fälle auf.

4.6. Tumorstatus nach Ende der Bestrahlungstherapie

Vier Wochen nach Ende der Bestrahlungstherapie konnte der klinische Tumorstatus bei 20 von 33 Hunden (60,6 %) erhoben werden, bei 13 Patienten (39,4%) war dies retrospektiv nicht möglich. Von den 20 Hunden, zu denen das Ansprechverhalten auf Therapie erfasst werden konnte, wiesen vier Hunde eine partielle und 13 Tiere eine vollständige Tumorremission auf. Damit betrug die Ansprechrate dieser Patienten auf Bestrahlungstherapie 85 %. Bei einem Tier entstand in dieser Zeit ein Rezidiv (progressive Erkrankung) und zwei Hunde zeigten keine Veränderung der Tumorgröße (stabile Erkrankung).

4.7. Kombinationstherapien

Fünf Hunde (16,5 %) wurden adjuvant mittels Chemotherapie behandelt. In allen Fällen kam der Wirkstoff Carboplatin zum Einsatz.

Fünfzehn Hunde (45, 5%) wurden neben der Bestrahlungstherapie einer Immuntherapie unterzogen. Vierzehn Hunde erhielten die OMM-Vakzine *ONCEPTTM* und einer Pet-Biocell.

Zwei der mit einem OMM-Vakzin behandelten Hunde bekamen zusätzlich den Tyrosinkinaseinhibitor Palladia (Toceranib) verabreicht.

4.8. Rescue- bzw. Folgetherapien

Bei den drei Hunden, die nach Bestrahlungstherapie nur eine stabile bzw. eine progressive Erkrankung aufwiesen, wurde eine Chemotherapie mit Carboplatin durchgeführt. Ein Tier bekam zusätzlich Vinorelbine, Imatinib und auch eine Immuntherapie mit Virbagen Omega und Proleukine.

Von den anderen Patienten erhielt ein Hund im weiteren Krankheitsverlauf als Folgetherapie Carboplatin, ein Tier wurde einer OP (Lippenplastik) unterzogen und ein Patient wurde mit Palladia behandelt.

4.9. Todesursachen

Am Ende der Studie waren 28 von 33 Hunden (84,8 %) bereits verstorben, drei Tiere waren am Leben (9,1 %) und zwei galten als lost (6,1 %). Folgender Tabelle kann man die Todesursachen sowie die Anzahl der lebenden Tiere zum Zeitpunkt des Studienendes entnehmen:

Tab. 10: Status am Ende der Studie bzw. Todesursachen

Todesursache / Status	Häufigkeit	% aller Tiere
systemische Metastasen	7	21,2
lokale Tumorprogression	6	18,2
syst. Metastasen + lok. Tumorprogression	6	18,2
nicht Tumor-assoziierte Ursachen	3	9,1
nicht bekannte Ursachen	6	18,2
lost	2	6,1
lebt	3	9,1

Somit starben 19 Tiere (57,6%) aufgrund ihres OMM, drei Hunde (9,1%) aufgrund anderer Ursachen und bei sechs Hunden (18,2 %) war die Todesursache unklar.

4.10. Überlebenszeiten

Zur Berechnung der Überlebenszeiten wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Die mediane und mittlere allgemeine Überlebenszeit nach Ende der Strahlentherapie aller Tiere betrug 229 und 426 Tage (Spanne 25 bis 2590 Tage).

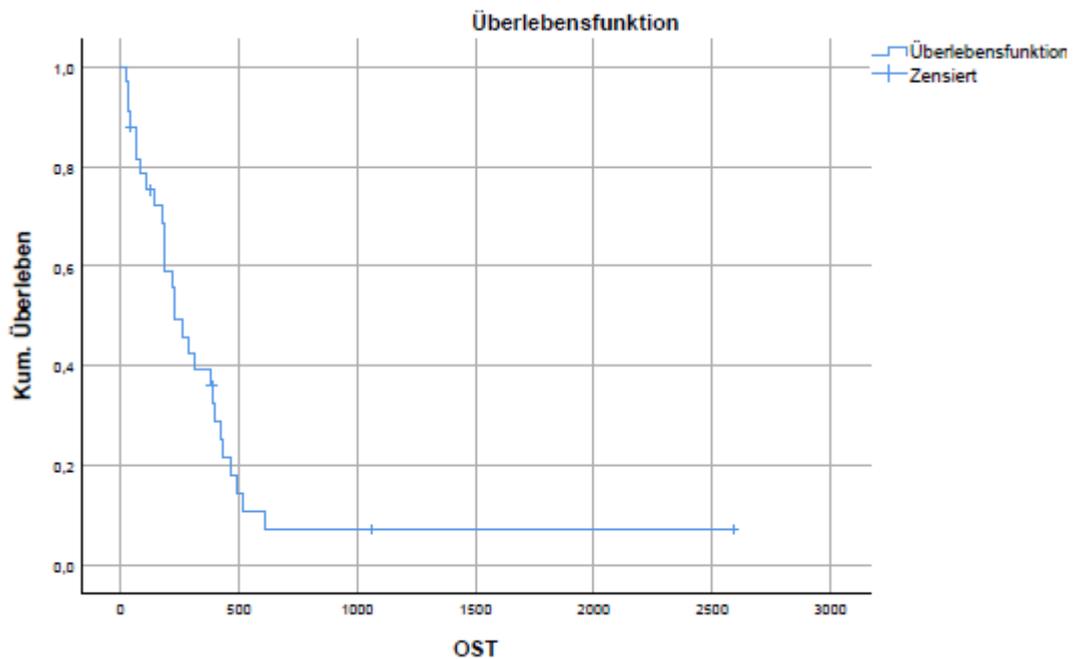


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberlebenszeit aller Hunde mit OMM nach Ende der Bestrahlungstherapie

In dieser Studie wurden die Überlebenszeiten der Hunde hinsichtlich Faktoren wie Lymphknotenmetastasen, Knochenbeteiligung, Tumorlokalisierung und Krankheitsstadien genauer betrachtet. Hierbei wurden keine signifikanten Unterschiede erhoben:

Der Vergleich der medianen Überlebenszeiten bezüglich Tumorlokalisierung ergab 219 Tage für caudale Tumore und 377 Tage für rostrale Tumoren ($p = 0,686$).

Hunde mit Knochenbeteiligung wiesen eine mediane Überlebenszeit von 428 Tagen nach Ende der Bestrahlungstherapie auf. Ohne Beteiligung der angrenzenden Knochenstrukturen betrug diese 229 Tage ($p = 0,344$).

Jene Tiere, die bereits eine Lymphknotenbeteiligung aufwiesen, hatten eine mediane und mittlere Überlebenszeit von 259 bzw. 297 Tagen. Im Gegensatz dazu war die mediane und mittlere Überlebenszeit bei Hunden ohne Metastasen 187 bzw. 1163 Tage ($p = 0,398$).

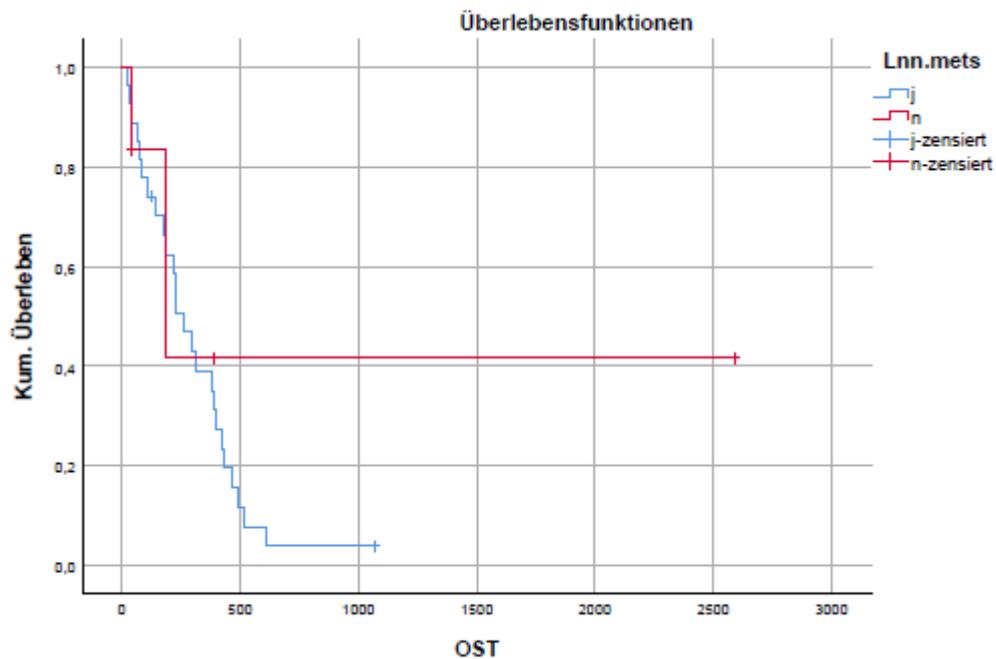


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten mit (blau) / ohne Lymphknotenmetastasen

Es wurden ebenso die Überlebenszeiten in Bezug auf das WHO-Tumorstadium verglichen. Hierbei erfolgte ein Vergleich zwischen den Stadien I und II und Stadien III und IV. Tiere im Stadium I oder II erreichten die mediane Überlebenszeit nicht, die mittlere Überlebenszeit betrug 1436 Tage. Die mediane und mittlere Überlebenszeit der Hunde mit Stadium III oder IV betrug 229 bzw. 293 Tage ($p = 0,259$).

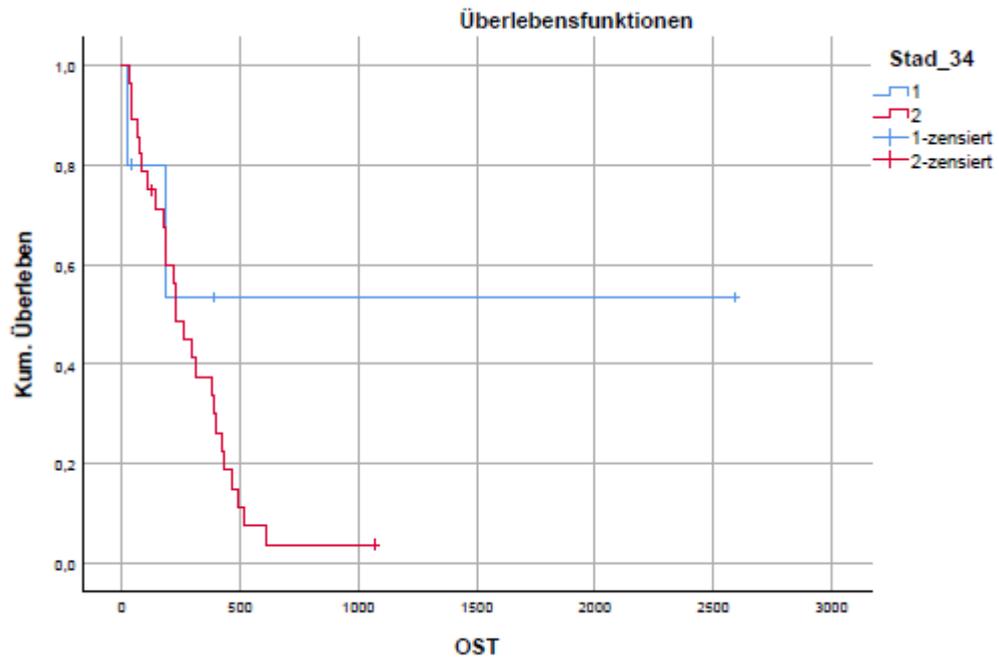


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten der Stadien I und II (blau) / III und IV

5. Diskussion

In der Therapie von caninen oralen Melanomen spielt die chirurgische Entfernung des Tumors die größte Rolle, trotzdem ist die Bestrahlungstherapie als Ergänzung dazu nicht mehr wegzudenken.

Deshalb wurden in diese Studie alle Hunde retrospektiv ausgewertet, die im Zeitraum 2006-2018 aufgrund eines oralen Melanoms an der Veterinärmedizinischen Universität Wien bestrahlt wurden. Das Durchschnittsalter der untersuchten Tiere betrug elf Jahre und stimmt mit den Ergebnissen von anderen Studien, in denen ein durchschnittliches Alter von elf bis 12 Jahre beschrieben wird, überein [KESSLER 2013, RAMOS-VARA et al. 2000, LIPTAK 2020, LASCELLES 2011]. Die in der Literatur beschriebene Prädisposition für OMM bei Golden Retrievern lässt sich auch in dieser Studie nachvollziehen, da dies auch hier die am häufigsten vertretene Rasse war. [LIPTAK 2020, KESSLER 2013, RAMOS-VARA et al. 2000, LASCELLES 2011, BERGMANN 2007]. Eine eventuelle Geschlechtsprädisposition für männliche Tiere wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert und es wurden bis jetzt noch keine schlüssigen Erklärungen für eine potenzielle Prädisposition gefunden [KESSLER 2013, TODOROFF und BRODEY 1979, PUTNOVÀ 2020]. In unserer Studie wurden mit 19 Rüden und 14 Hündinnen mehr männliche Tiere mittels Strahlentherapie behandelt, was durch die nur leichte Mehrheit des männlichen Geschlechts ebenfalls keine Prädisposition beweist.

In der vorliegenden Literatur kommen orale Melanome am häufigsten entweder gingival mit 42-63 % oder bukkal/labial mit 30-52 % vor, gefolgt von palatinaler (10-16 %) und lingualer (1,5-3,0 %) Schleimhaut [BRODEY 1960, TODOROFF und BRODEY 1979, SPANGLER und KASS 2006, MULLIGAN 1961, DORN und PRIESTER 1976, BERGMANN 2007, McENTEE 2012]. Auch in dieser Studie fanden sich die meisten Tumoren bukkal/labial (45,5 %), danach kamen gingivale Tumore mit 33,3 % und palatinale mit 12,1 %.

Bezüglich Lokalisation wurden 28 Tumoren (84,8 %) caudal gefunden, hingegen nur fünf (15,2 %) rostral, was sich mit in der Literatur beschriebenen Lokalisationen deckt [EILER und COX 1996, PUTNOVÀ et al. 2020]. Insgesamt wurden 24 OMM im Oberkiefer und acht im Unterkiefer diagnostiziert. Die Literatur beschreibt, dass die caudale Maxilla am häufigsten betroffen ist [PUTNOVÀ et al. 2020]. Auch dies deckt sich mit unseren Studienergebnissen mit 22 maxillär-caudalen Tumoren.

Vorliegende Literatur beschreibt eine 57-60%ige Wahrscheinlichkeit, dass umliegende Knochenstrukturen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose beteiligt sind [LIPTAK 2020, KESSLER 2013, TODOROFF und BRODEY 1979, LASCELLES 2011]. In dieser Studie hingegen wurde nur bei 21,2 % der Patienten eine lokale Knocheninfiltration festgestellt.

Bei zwei der Studiehunde wurde ein OMM mit einem Durchmesser von über 4 cm bestrahlt, die meisten Tiere (57,6 %) hatten aber einen Tumor, der kleiner als 2 cm war. Auch in bisher publizierten Studien waren die untersuchten Umfangsvermehrungen meistens (70,5 %) kleiner oder gleich 2 cm im Durchmesser [RAMOS-VARA et al. 2000]. Die zwei größeren Tumoren konnten wahrscheinlich so lange unbemerkt wachsen, weil sie in der caudalen Maxilla lagen und diese Region für ungeübte Besitzer schwer einsehbar ist.

Bezüglich Metastasierung in regionale Lymphknoten ergab die Auswertung einen Prozentsatz von 81,8 % der Fälle, was interessanterweise höher ist, als in publizierten Studien mit 41-74 % [LIPTAK 2020, KESSLER 2013, TODOROFF und BRODEY 1979, LASCELLES 2011]. Ebenfalls waren die Lnn. mandibulares häufiger beteiligt als in vorhandener Literatur [TUOHY et al. 2014, NISHIYA 2016]. Es macht aber Sinn, wenn man bedenkt, dass das Lc. mandibulare der Hunde tributär für oberflächliche und tiefe Gebiete des Ober- und Unterkiefers inklusive Palatinum, einschließlich der restlichen Maulhöhle und deren Boden ist. Bei drei Hunden waren ebenfalls die Lnn. retropharyngeales betroffen, die für die Lymphdrainage von tiefer gelegenen Teilen des Kopfes (Larynx, Pharynx, Mandibula, Zunge, Gingiva, Palatinum, Maulhöhlenboden, Abfluss der Lnn. mand., etc.) zuständig ist [VOLLMERHAUS 2014]. In diesen Fällen befanden sich die Melanome am Zungengrund, am Gaumen und im caudalen, mandibulären Maulhöhlenbereich. Des Weiteren wurde bei knapp der Hälfte der Hunde (45,5 %) eine ipsilaterale Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen, während bei elf Tieren (33,3 %) beide Seiten betroffen waren. Lediglich ein Hund (3,0 %) hatte eine alleinige Metastasierung in den kontralateralen Lymphknoten.

Die meisten Hunde (84,8 %) der vorliegenden Studie wurden in einem bereits fortgeschrittenen Stadium III oder IV vorstellig. Nur ein Tier hatte zum Diagnosezeitpunkt bereits Lungenmetastasen (Lunge), was verglichen mit in der Literatur beschriebenen 14-30,3 % glücklicherweise wenig ist [LIPTAK 2020, KESSLER 2013, TODOROFF und BRODEY 1979, LASCELLES 2011, NORTH und BANKS 2009, RAMOS-VARA et al. 2000].

Die relativ große Anzahl an Patienten mit begleitenden Erkrankungen (57,5 %) ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass sich die meisten Hunde in einem bereits fortgeschrittenen Alter befanden. Siebenundzwanzig der Tiere (81,8 %) waren mindestens einmal chirurgisch vortherapiert – dieser hohe Prozentsatz kommt wahrscheinlich daher, dass die marginale Exzision eines OMM im Gegensatz zu invasiveren Operationstechniken (wie z.B. Hemimandibulectomie) auch für Haustierärzte zu bewältigen ist. Trotzdem war zum Bestrahlungszeitpunkt bei insgesamt 14 Hunden ein makroskopischer Tumor vorhanden.

Die durchschnittliche Behandlungszeit der Strahlentherapie aller 33 Hunde betrug 17 Tage. Die Mehrheit der Patienten (84,5 %) wurde mit einem hypofraktionierten Protokoll ein- bis zweimal wöchentlich behandelt. Dabei waren die am häufigsten verwendeten Protokolle 5-6 Behandlungen zu je 6 Gy mit Gesamtdosen von 30-36 Gy, was sich mit anderen Studien sehr gut vergleichen lässt, da es bewährte Protokolle für die Therapie von OMM sind [BUCHHOLZ und KASER-HOTZ 2013, BOMMARITO und LATTIMER 2010, LARUE und GORDON 2020, FREEMAN et al. 2003, CANCEDDA et al. 2016].

Akute Nebenwirkungen nach Bestrahlungstherapie fielen mild aus. In den meisten Fällen (60,6 %) hatten die Hunde Mukositis, lediglich vier Patienten (12,1 %) zeigten zusätzlich eine Dermatitis. Insgesamt gab es in 42,4 % der Fälle Nebenwirkungen des Grades I und in 33,3 % trat ein Grad II zu Tage. Acht Hunde (24,2 %) zeigten keine akuten Nebenwirkungen auf die Strahlentherapie. Auch in anderen Studien traten wenig bis keine schweren Bestrahlungsnebenwirkungen auf und die Tiere mussten ebenfalls nicht speziell darauf therapiert werden [KAWABE et al. 2015].

Neben der Bestrahlungstherapie kam im Rahmen einer Kombinationstherapie bei fünf Hunden adjuvant das Chemotherapeutikum Caboplatin zum Einsatz, 15 Hunde erhielten eine Immuntherapie und von diesen zwei Tiere zusätzlich den Tyrosinkinaseinhibitor Toceranib.

In dieser retrospektiven Studie konnte nur bei 20 von 33 Hunden der Tumorstatus vier Wochen nach Ende der Bestrahlungstherapie erhoben werden. Bei diesen 20 Hunden lag eine Ansprechrate von 85 % vor, mit 13 von 17 Hunden in Komplettremission und vier von 17 Tieren in partieller Remission. Bei einem Hund kam es zu einer Tumorprogression und bei zwei Tieren lag eine stabile Erkrankung ohne Größenänderung vor. Diese Ergebnisse decken sich sehr gut mit der Literatur. Laut bereits durchgeführten Studien sprechen 81-100 % der OMM auf Strahlentherapie an, wobei es bei bis zu 70 % zu einer Komplettremission kommt [TURREL

1987, THÉON et al. 1997, BATEMAN et al. 1994, BLACKWOOD und DOBSON 1996, FREEMAN 2003, PROULX et al. 2003, KAWABE et al. 2015, CANCEDDA et al. 2016].

Eine Rescue- oder Folgetherapie kam bei insgesamt sechs Patienten zum Einsatz. Zum Zeitpunkt des Studienendes waren drei Hunde am Leben, zwei galten als lost und 28 Tiere waren verstorben. Bei 19 von 28 Hunden war das OMM die Todesursache. Sieben Hunde starben an systemischen Metastasen, sechs Hunde aufgrund systemischer Metastasen und lokaler Tumorprogression und sechs Tiere aufgrund lokaler Tumorprogression. Somit ist in dieser Studie die Sterberate aufgrund von Metastasen etwas geringer als in anderen Studien, in denen die Sterberate aufgrund von Metastasen mit 49-58 % angegeben wird [FREEMAN 2003, RAMOS-VARA 2000, BERGMANN 2007]. Drei Patienten verstarben an nicht Tumorassoziierten und sechs an nicht bekannten Ursachen. Bei diesen sechs Tieren kann jedoch ein Zusammenhang mit dem OMM nicht ausgeschlossen werden.

Die mediane und mittlere Überlebenszeit aller Tiere wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse ermittelt und betrug nach Ende der Strahlentherapie 229 und 426 Tage mit einer Spanne von 25 bis 2590 Tagen. Laut diversen Studien überleben Hunde im Median 192-401 Tage nach einer Bestrahlungstherapie, was auch auf diese retrospektive Studie zutrifft [BATEMAN et al. 1994, BLACKWOOD und DOBSON 1996, FREEMAN 2003, PROULX et al. 2003, KAWABE et al. 2015, CANCEDDA et al. 2016]. Weiters wurden keine signifikanten Unterschiede der Überlebenszeiten für die Faktoren Knochenbeteiligung, Tumorlokalisation, Lymphknotenmetastasierung bzw. Krankheitsstadium gefunden. Dies kann man teilweise durch die nur wenigen Patienten mit einem rostralen Tumor bzw. mit einem frühen Krankheitsstadium ohne Lymphknotenmetastasen erklären. So wurde für die fünf Tiere mit Krankheitsstadium I oder II die mediane Überlebenszeit nicht erreicht und die mittlere Überlebenszeit betrug 1436 Tage. Dies war also deutlich länger als die mediane und mittlere Überlebenszeit im Krankheitsstadium III oder IV mit 229 bzw. 293 Tagen. Kürzere Überlebenszeiten bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium werden auch in der Literatur berichtet [KAWABE et al. 2015].

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 33 Hunden ausgewertet, die aufgrund eines caninen oralen malignen Melanoms (OMM) im Zeitraum 2006-2018 eine Bestrahlungstherapie erhielten.

Von den 33 Hunden waren 29 Rassehunde und die am häufigsten vertretenen Rassen waren Golden Retriever (15,2 %), Deutscher Schäferhund (12,1 %) und Beagle (9,1 %). Neunzehn der Tiere (57,8 %) waren Rüden – davon neun kastriert – und 14 Hündinnen (42,2 %) – elf kastriert. Das durchschnittliche Alter aller Hunde betrug elf Jahre.

Der Großteil der Patienten (72,6 %) wurde wegen eines OMM im Oberkiefer vorgestellt, acht Patienten (24,2 %) hatten einen Tumor im Unterkiefer und einer in der Tonsille. Die OMM fanden sich hauptsächlich in der caudalen Maulhöhle (84,8 %), wobei hiervon 22 Tumore im Oberkiefer, sechs im Unterkiefer lokalisiert waren. Bezüglich Schleimhautlokalisation war knapp die Hälfte aller Tumore (45,5 %) bukkal/labial zu finden. Bei sieben Hunden (21,2 %) wurde eine Knochenbeteiligung festgestellt. Die Mehrheit der Patienten (84,8 %) befand sich bei Vorstellung schon in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium III oder IV mit Lymphknotenmetastasen in 81,8 % der Fälle.

Siebenundzwanzig Hunde hatten vor der Bestrahlungstherapie schon mindestens eine Operation hinter sich, wobei insgesamt 14 Tiere zum Zeitpunkt der Bestrahlungstherapie einen makroskopischen Tumor vorwiesen. Ein Patient hatte an einer anderen Institution bereits eine Strahlentherapie erhalten und ein weiterer wurde mit Carboplatin vorbehandelt.

Die Mehrheit der Patienten (87,9 %) wurde mit einem hypofraktionierten Bestrahlungsprotokoll behandelt. Hierbei wurden 22 Hunde mit 6 Gy Einzelfraktionen zweimal pro Woche und sechs Hunde mit 8 Gy Fraktionen einmal wöchentlich bestrahlt. Die restlichen fünf Tiere (15,1 %) erhielten eine täglich fraktionierte Bestrahlung mit 4 Gy. Bei den meisten Hunden betrug die angewandte Gesamtdosis 30-36 Gy. Dreiundzwanzig Hunde wurden mit Elektronenstrahlung therapiert und zehn mit Photonenstrahlung. Akute Nebenwirkungen am Ende der Bestrahlungstherapie wurden nach den VRTOG-Richtlinien in 24,4 % als Grad 0, in 42,4 % als Grad I und in 33,3 % als Grad II eingestuft.

Bei fünf Hunden (16,6 %) kam neben der Strahlentherapie eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin zum Einsatz. Vierzehn Hunde (42,4 %) erhielten eine adjuvante Immuntherapie

mit *ONCEPTTM* und ein Hund (3,0 %) wurde mit Pet-Biocell behandelt. Zusätzlich bekamen zwei Tiere (6,0 %) den Tyrosinkinaseinhibitor *Palladia*.

Vier Wochen nach Ende der Bestrahlung konnte bei 20 der 33 Tiere (60,6%) das klinische Ansprechen auf Therapie erhoben werden und bei 13 Patienten (39,4%) konnte retrospektiv kein Tumorstatus mehr ermittelt werden. Hierbei wiesen 17 Tiere (51,2 %) eine klinische Teil- oder Komplettremission auf, zwei (6,0 %) Tiere hatten eine stabile und ein Tier (3,0 %) eine progressive Erkrankung. Bei zwei dieser Hunde wurde folglich eine Chemotherapie mit Carboplatin eingesetzt, und bei einem zusätzlich Vinorelbine, Imatinib und eine Immuntherapie. Von den anderen Patienten erhielt ein Hund als Folgetherapie eine Lippenplastik, einer bekam Carboplatin und einer *Palladia*.

Zum Zeitpunkt des Studienendes waren drei Tiere (9,0 %) noch am Leben und zwei (6,0 %) wurden als lost eingestuft. Todesursache bei den restlichen Patienten war in sieben Fällen (21,2 %) eine systemische Metastasierung, in sechs (18,2 %) eine lokale Tumorprogression und weiteren sechs (18,2 %) sowohl eine lokale als auch systemische Progression. Neun Tiere (27,3 %) verstarben an nicht Melanom-assoziierten Ursachen bzw. aus nicht bekannten Gründen.

Die mediane und mittlere Überlebenszeit aller Patienten nach Bestrahlungstherapie betrug 229 bzw. 426 Tage mit einer Spanne von 25 bis 2590 Tagen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der Überlebenszeiten für die Faktoren Knochenbeteiligung, Tumorlokalisierung, Lymphknotenmetastasierung bzw. Krankheitsstadium gefunden.

Die Ergebnisse in dieser Arbeit zeigen, dass eine Strahlentherapie – insbesondere bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium – einen wichtigen Bestandteil in der Behandlung von caninen oralen Melanomen darstellt.

7. Summary

The most common oral malignancy in the dog is oral melanoma and radiation therapy is one of the most important aspects when treating these tumors [KESSLER 2013, LIPTAK 2020, SMITH 2002, RAMOS-VARA et al. 2000, TODOROFF und BRODEY 1979, BERGMANN 2007].

This retrospective study analyzed the data of 33 dogs undergoing radiation therapy at the Veterinary University of Vienna because of oral malignant melanoma. This study included patients which were treated in the time period 2006 to 2018. The study cohort included four mixed-breed dogs and 29 purebred dogs, of which Golden Retriever (15,2 %) was the most common breed, followed by German Shepherd (12,1 %) and Beagle (9,1 %). Nineteen of these dogs were male (57,8 %, nine neutered) and 14 female (42,2 %, 11 spayed). The mean age of all dogs was 11 years.

The majority of animals (72,6 %) had a melanoma localized in the maxilla, eight (24,2 %) in the mandibula and one (3,0 %) in the palatine tonsil. Most of the tumors (84,8 %) were observed caudal of P2. In the mandibula two (6,0 %) were localized rostral and six (18,0 %) caudal, in the maxilla 22 (67,0 %) were localized caudal, in contrast. Regarding mucosal location, 45,5 % of the melanomas were found buccal/labial. Seven (21,2 %) of the 33 dogs suffered from local bone lysis and 27 (81,8 %) already had regional lymph node metastases. In 84,8 % of cases the patients attended VMU in stadium III or IV with lymph node metastases in 81,8 %.

One patient (3,0 %) was pretreated at another faculty with radiation therapy and another (3,0 %) with Carboplatin. In twenty-seven animals (81,8 %) the melanoma was resected surgically at least once prior attending VMU, however, altogether, in 14 patients a macroscopic tumor was present when radiation therapy was started.

The majority of patients (87,9 %) were treated once or twice a week with hypo fractionated protocols, the other five dogs (12,1 %) received daily fractionated radiation à 4 Gy each. Twenty-three of 33 dogs (69,7 %) were radiated with electron irradiation and the rest (30,3 %) with photon irradiation. The most used protocols (30,3 %) were 6x6 and 6x5 Gy with total dosages of 36 and 30 Gy. The acute side effects were graded based on VRTOG guidelines, and

so grade I of acute side effects was present in 42,4 % and grade II in 33,3 %. Eight dogs (24,4 %) showed no side effects at all.

Additionally, five animals (16,5 %) were treated with adjuvant chemotherapy (Carboplatin), 14 dogs (42,4 %) received the vaccine *ONCEPTTM* and one (3,0 %) with Pet-Biocell. In two dogs (6,0 %) *Palladia*, inhibitor of Tyrosinkinase, was added to therapy.

Four weeks after performed radiation therapy the status of the tumor could be evaluated in 20 of 33 patients, retrospectively. Seventeen dogs (51,2 %) showed a complete or partial clinical tumor remission. One animal's (3,0 %) development was progressive and in two patients (6,0 %) a rescue therapy was performed because of a steady disease without any reaction due to radiation therapy. This was elaborated with Carboplatin in one dog and with Vinorelbine, Carboplatin, Virbagen Omega, Imatinib and Proleukine in the other. For a follow-up therapy one dog (3,0 %) received lip surgery, one other dog (3,0 %) was treated with Carboplatin and another (3,0 %) with *Palladia*.

At the end of this study three animals (9,1 %) were alive and well and two were classified lost. Seven of the study dogs (21,2 %) died because of systemic metastases, six (18,2 %) were euthanized due to local tumor progression and another six (18,2 %) as a result of both systemic metastases and local progression. Nine dogs (27,3 %) died due to non melanom-associated or not known causes.

Median and mean survival times of all 33 dogs after performed radiation therapy was 229 and 426 days, with a range of 25 to 2590 days. There were no significant differences found in survival times regarding the factors bone and lymph node involvement, tumor localization or disease stadium.

This study's results demonstrate the importance of radiation therapy when treating canine oral melanoma – especially in dogs with advanced disease.

8. Literaturverzeichnis

BATEMAN K E, CATTON P A, PENNOCK P W, KRUTH S A. 1994. Radiation therapy for the treatment of canine oral melanoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8 (4). 276-272

BERGIN I L, SMEDLEY R C, ESPLIN D G, SPANGLER W L, KUIPEL. 2011. Prognostic evaluation of Ki67 threshold value in canine oral melanoma. *Veterinary Pathology*, 48 (1). 41-53

BERGMANN P J. 2007. Canine oral melanoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 22 (5). Elsevier. 55-60

BERGMANN P J, McKNIGHT J, NOVOSAD A, CHARNEY S, FARRELLY J, CRAFT D, WILDERK M, JEFFERS Y, SADELAIN M, HOHENHAUS A E, SEGAL N, GREGOR P, ENGELHORN M, RIVIERE I, HOUGHTON A N, WOLCHOK J D. 2003. Long-term survival of dogs with advanced malignant melanoma after DNA vaccination with xenogeneic human tyrosinase: a phase I trial. *Clinical Cancer Research*, 9 (4). 1284-1290

BLACKWOOD L, DOBSON J M. 1996. Radiotherapy of oral malignant melanomas in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 209 (1). 98-102

BOMMARITO D A, LATTIMER J C. 2010. Radiation therapy – Section A: External Beam Radiation Therapy (Teletherapy) and Brachytherapy. In: HENRY C J, HIGGINBOTHAM M L, Hrsg. *Cancer management in Small Animal Practice*. Saunders Elsevier, 146-150

BONFANTI U, BERTAZZOLO W, GRACIS M, ROCCABIANCA P, ROMANELLI G, PALERMO G, ZINI E. 2015. Diagnostic value of cytological analysis of tumours and tumour-like lesions of the oral cavity in dogs and cats: a prospective study on 114 cases. *Veterinary Journal*, 205 (2). 322-327

BOSTON S E, LU X, CULP W T, MONTINARO V, ROMANELLI G, DUDLEY R M, LIPTAK J M, MESTRINHO L A, BURACCO P. 2014. Efficacy of systemic adjuvant therapies administered to dogs after excision of oral malignant melanomas: 151 cases (2001-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254 (4). 401-407

BRADLEY R L, MacEWEN E G, LOAR A S. 1984. Mandibular resection for removal of oral tumors in 30 dogs and 6 cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 184 (4). 460-463

BRAWNER R W, ALMOND G T. 2010. Radiation therapy – Section C: Management of Radiation Toxicity and Complications. In: HENRY C J, HIGGINBOTHAM M L, Hrsg. *Cancer management in Small Animal Practice*. Saunders Elsevier, 153-156

BRODEY R S. 1960. A clinical and pathological study of 130 neoplasms of the mouth and pharynx in the dog. *American Journal of Veterinary Research*, 21. 787-812

BUCHHOLZ J, KASER-HOTZ B. 2013. Prinzipien der Strahlentherapie. In: KESSLER M, Hrsg. *Kleintieronkologie*. 3. Auflage. Enke Verlag, 132-141

CANCEDDA S, BLEY C R, ARESU L, DACASTO M, LEONE V F, PIZZONI S, GRACIS M, MARCONATO L. 2016. Efficacy and side effects of radiation therapy in comparison with radiation therapy and temozolomide in the treatment of measurable canine malignant melanoma. *Veterinary and comparative oncology*. 14 (4). 146-157

COUTO C G. 2011. Foreword. In: DOBSON J M, LASCELLES B D X, Hrsg. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 3rd edition. British Small Animal Veterinary Association, vii

DANK G, RASSNICK K M, SOKOLOVSKY Y, GARRETT L D, POST G S, KITCHELL B E, SELTON R K, KLEITER M, NORTHRUP N, SEGEV G. 2012. Use of adjuvant carboplatin for treatment of dogs with oral malignant melanoma following surgical excision. *Veterinary and Comparative Oncology*, 12 (1). 78-84

DOBSON J M. 1998. Strahlentherapie und Hyperthermie. In: WHITE R A S, Hrsg. Kompendium der Onkologie in der Veterinärmedizin. Schülersche, 164-183

DORN C R, PRIESTER A W. 1976. Epidemiologic analysis of oral and pharyngeal cancer in dogs, cats, horses, and cattle. Journal of the American Veterinary Medical Association, 169. 1202-1206

DORN C R, TAYLOR D O, SCHNEIDER R, HIBBARD H H, KLAUBER M R. 1968. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California II – cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. Journal of the National Cancer Institute, 40 (2). 307-318

EILER A C, COX K R. 1996. Canine Oral Malignant Melanoma. Iowa State University Digital Repository, 58 (2)

FARRELLY J, McENTEE M C. 2003. Principles and Applications of Radiation Therapy. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 8 (2). Elsevier. 82-87

FREEMAN K P, HAHN K A, HARRIS F D, KING G K. 2003. Treatment of dogs with oral melanoma by hypofractionated radiation therapy and platinum-based chemotherapy (1987-1997). Journal of Veterinary Internal Medicine. 17 (1). 96-101

GROSENBAUGH D A, LEARD A T, BERGMANN P J, KLEIN M K, MELEO K, SUSANECK S, HESS P R, JANKOWSKI M K, JONES P D, LEIBMAN N F, JOHNSON M H, KURZMAN I D, WOLCHOK J D. 2011. Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor. American Journal of Veterinary Research, 72 (12). 1631-1638

GORDON I K, LARUE S M. 2020. Radiation oncology. In: LIPTAK J M, THAMM D H, VAIL D M, Hrsg: Withrow & MacEwen's Small animal clinical oncology. 6th edition. Elsevier, 209-230

HAHN K A, DeNICOLA D B, RICHARDSON R C, HAHN E A. 1994. Canine oral malignant melanoma: prognostic utility of an alternative staging system. *Journal of Small Animal Practice*, 35 (5). 251-256

HARVEY H J, MacEWEN, BRAUN D, PATNAIK A K, WITHROW S J, JONGEWARD S. 1981. Prognostic criteria for dogs with oral melanoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 178 (6). 580-582

HENRY C J, HIGGINBOTHAM M L. 2010. Tumors of the head and neck – Section A: Oral and Salivary Gland Tumors. In: HENRY C J, HIGGINBOTHAM M L, Hrsg. *Cancer management in Small Animal Practice*. Saunders Elsevier, 195-203

KAWABE M, MORI T, ITO Y, MURAKAMI M, SAKAI H, YANAI T, MARUO K. 2015. Outcomes of dogs undergoing radiotherapy for treatment of oral malignant melanoma: 111 cases (2006-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 247 (10). 1146-1153

KESSLER M. 2013. Tumoren der Maulhöhle. In: KESSLER M, Hrsg. *Kleintieronkologie*. 3. Auflage. Enke Verlag, 257-279

KESSLER M. 2013. Orale Tumoren des Hundes. In: KESSLER M, Hrsg. *Kleintieronkologie* 3. Auflage. Enke Verlag, 262-271

KITCHELL B E, BROWN D M, LUCH E E, WOODS L L, ORENBERG E K, BLOCK D A. 1994. Intralesional implant for treatment of primary oral malignant melanoma in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 204 (2). 229-236

KOSOVSKY J K, MATTHIESEN D T, MARRETTA S M, PATNAIK A K. 1991. Results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 142 dogs. *Veterinary Surgery*, 20 (6). 397-401

KUDNIG S T, EHRHART N, WITHROW S J. 2003. Survival analysis of oral melanoma in dogs. *Veterinary Cancer Society Proc*, 23. 39

LADUE T, KLEIN M K. 2001. Toxicity criteria of the veterinary radiation therapy oncology group. *Veterinary Radiology Ultrasound*, 42 (5). 475-476.

LASCELLES B D X. 2011. Oral tumors. In: DOBSON J M, LASCELLES B D X, Hrsg. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 3rd edition. British Small Animal Veterinary Association, 191-201

LATTIMER J C, BRYAN J N. 2010. Radiation therapy – Section B: Radioisotopes in Cancer Therapy. In: HENRY C J, HIGGINBOTHAM M L, Hrsg. *Cancer management in Small Animal Practice*. Saunders Elsevier, 151-153

LIPTAK J M. 2020. Cancer of the gastrointestinal tract – section A: oral tumors. In: LIPTAK J M, THAMM D H, VAIL D M, Hrsg. *Withrow & MacEwen's Small animal clinical oncology*. 6th edition. Elsevier, 432-491

LIPTAK J M, THAMM D H, VAIL D M. 2020. Introduction. In: LIPTAK J M, THAMM D H, VAIL D M, Hrsg. *Withrow & MacEwen's Small animal clinical oncology*. 6th edition. Elsevier, xix-xx

MAZUREK S, SIMON-BETZ D. 2020. Molekulare Onkologie. In: KUES W, KÖCKRITZ-BLICKWEDE M, Hrsg. *Biochemie für die Tiermedizin*. 1. Auflage. Thieme

McENTEE M C. 2012. Clinical behavior of nonodontogenic tumors. In: VERSTRAETE F J M, LOMMER M J, Hrsg. Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats. Elsevier Saunders, 387–402

McLEAN J L, LOBETTI R G. 2015. Use of the melanoma vaccine in 38 dogs: the South African experience. Journal of the South African Veterinary Association. 86 (1), 1246

NEWMAN S J, JANKOVSKY J M, ROHRBACH B W, LeBLANC A K. 2012. C-kit expression in canine mucosal melanomas. Veterinary Pathology. 49 (5), 760-765

MULLIGAN R M. 1961. Melanoblastic tumors in the dog. American Journal of Veterinary Research, 88. 345-351

NISHINYA A T, MASSOCO C O, FELIZZOLA C R, PERLMANN E, BATSCHINSKI K, VACCNUCCI-TEDARDI M, SOARES-GARCIA J, MENDONCA P P, TEIXEIRA T F, DAGLI M L. 2016. Comparative Aspects of Canine Melanoma. Veterinary Science, 3 (7)

NORTH S, BANKS T. 2009. The human-animal bond and why veterinary oncology is important. In: NORTH S, BANKS T. Small Animal Oncology – an introduction. Saunders Elsevier, 1-3

NORTH S, BANKS T. 2009. Tumors of head and neck – canine tumors. In: NORTH S, BANKS T. Small Animal Oncology – an introduction. Saunders Elsevier, 91-104

ONCEPT-Homepage. <https://www.petcancervaccine.com/vaccine/works> (Zugriff am 24.04.2021)

OTTNOD J M, SMEDLEY R C, WALSHAW R, HAUPTMANN J G, KUIPEL M, OBRADOVICH E. 2013. a retrospective analysis of the efficacy of Oncept vaccine for the adjunct treatment of canine oral malignant melanoma. Veterinary and Comparative Oncology, 11 (3). 219-229

OWEN L N. 1980. TNM Classification of Tumors in Domestic Animals. Edition 1. World Health Organization, Veterinary Public Health Unit & WHO Collaborating Center for Comparative Oncology

ÖSTERREICHISCHES TIERSCHUTZGESETZ TSchG §4, BGBl. I Nr. 118/2004 zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 86/2018

<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20003541> (Zugriff am 25. 01. 2021)

PROULX D R, RUSLANDER D M, DODGE R K. 2003. A retrospective analysis of 140 dogs with oral melanoma treated with external beam radiation. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 44 (3). 352-359

PRUITT A F, THRALL D E. 2011. Principles of radiation therapy. In: DOBSON J M, LASCELLES B D X, Hrsg. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 3rd edition. British Small Animal Veterinary Association, 80-90

PUTNOVÁ B, BURVÁ J, GEORGIU M, FICHEL T, STEHLIK L, FRGELECOVÁ L, SKORIC M. 2020. Occurrence site of canine oral lesions: a retrospective study of 659 cases. *Acta Veterinaria*, 89. 179-187

RAMOS-VARA J A, BEISSENHERZ M E, MILLER M A, JOHNSON G C, PACE L W, FARD A, KOTTLER S J. 2000. Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. *Veterinary Pathology*. 37 (6). SAGE Publications. 597–608

RASSNICK K M, RUSLANDER D M, COTTER S M, AL-SARRAF R, BRUYETTE D S, GAMBLIN R M, MELEO K A, MOORE A S. 2001. Use of carboplatin for treatment of dogs with malignant melanoma: 27 cases (1989-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218 (9). 1444-1448

RICCARDO F, IUSSICH S, MANISCALCO L, MAYAYO S L, LA ROSA G, ARIGONI M, DE MARIA R, GATTINO F, LANZARDO S, LARDONE E, MARTANO M, MORELLO E, PRESTIGIO S, FIORE A, WUAGLINO E, ZABARINO S, FERRONE S, BURACCO P, CAVALLO F. 2014. CSPG4-specific immunity and survival prolongation in dogs with oral malignant melanoma immunized with human CSPG4 DNA. *Clinical Cancer Research*, 20 (14). 3753-3762

SALISBURY S K, LANTZ G C. 1988. Long-term results of partial mandibulectomy for treatment of oral tumors in 30 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 24. 285-294

SALISBURY S K, RICHARDSON D C, LANTZ G C. 1986. Partial Maxillectomy and Premaxillectomy in the Treatment of Oral Neoplasia in the Dog and Cat. *Veterinary Surgery*, 15 (1). 16-26

SAROWITZ B N, DAVIS G J, KIM S. 2017. Outcome and prognostic factors following curative-intent surgery for oral tumors in dogs: 234 cases (2004 to 2014). *Journal of Small Animal Practice*, 58 (3). 146-153

SCHWARZ P D, WITHROW S J, CURTIS C R, POWERS B E. 1991. Mandibular resection as a treatment for oral cancer in 81 dogs. *Journal of American Animal Hospital Association*, 27. 601-610

SMEDLEY R C, LAMOUREUX J, SLEDGE D G, KIUPEL M. 2011. Immunohistochemical diagnosis of canine oral amelanotic melanocytic neoplasms. *Veterinary Pathology*. 48 (1). 32-40

SMEDLEY R C, SPANGLER W L, ESPLIN D G, KITCHELL B E, BERGMANN P J, HO H Y, BERGIN I L, KUIPEL M. 2011. Prognostic Markers for Canine Melanocytic Neoplasms: A

Comparative Review of the Literature and Goals for Future Investigation. *Veterinary Pathology*, 48. 54-72

SMITH S H, GOLDSCHMIDT M H, McMANUS P M. 2002. A comparative review of melanocytic neoplasms. *Veterinary Pathology*. 39 (6). SAGE Publications. 651-678

SPANGLER W L, KASS P H. 2006. The histologic and epidemiologic bases for prognostic considerations in canine melanocytic neoplasia. *Veterinary Pathology*, 43 (2). 136-149

THÉON A P, RODRIGUEZ C, MADEWELL B R. 1997. Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation. *Journal of the American Medical Association*, 210 (6). 778-784

TODOROFF R J, BRODEY R S. 1979. Oral and pharyngeal neoplasia in the dog: a retrospective survey of 361 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 175 (6). 67-571

TREGGIARI E, GRANT J P, NORTH S M. 2016. A retrospective review of outcome and survival following surgery and adjuvant xenogeneic DNA vaccination in 32 dogs with oral malignant melanoma. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 78 (5). 845-850

TUOHY J L, SELMIC L E, WORLEY D R, EHRHART N P, WITHROW S J. 2014. Outcome following curative-intent surgery for oral melanoma in dogs: 70 cases (1998-2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245 (11). 1266-1273

TURREL J M. 1987. Principles of radiation therapy. In: THIELEN G H, MADEWELL B R, Hrsg. *Veterinary cancer medicine*. 2. Edition. Lea & Febinger

VERGANTI S, BERLATO D, BLACKWOOD L, AMORES-FUSTER I, POLTON G A, ELDERS R, DOYLE R, TAYLOR A, MURPHY S. 2017. Use of Oncept melanoma vaccine

in 69 canine oral malignant melanomas in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 58 (1). 10-16

VETPHARM-Homepage. https://www.vetpharm.uzh.ch/wir/00035606/8945_02.htm (Zugriff am 24.04.2021)

VOLLMERHAUS B. 2014. Das lymphatische System. In: HABERMEHL K H, VOLLMERHAUS B, WILKENS H, WAIBL H, Hrsg. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*. Band III, 4. Auflage. Parey-Verlag, 276-422

WALLACE J, MATTHIESEN D T, PATNAIK A K. 1992. Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. *Veterinary Surgery*, 21 (5). 337-341

WHITE R A. 1991. Mandibulectomy and maxillectomy in the dog: long-term survival in 100 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 32 (2). 69-74

WHITE R A, GORMAN N T. 1989. Wide local excision of acanthomatous epulides in the dog. *Veterinary Surgery*. 18 (1), 12-14

WHITE R A, GORMAN N T, WATKINS S B, BREARLEY M J. 1985. The surgical management of bone-involved oral tumors in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 26. 693-708

WILLIAM L E, PACKER R A. 2003. Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 222 (9). 1234-1236

WITHROW S J, HOLMBERG D L. Mandibulectomy in the treatment of oral cancer. 1983. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 19. 273-286

WITHROW S J, NELSON A W, MANLEY P A, BIGGS D R. 1985. Premaxillectomy in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 21. 49-55

9. Anhang

9.1. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: malignes, oropharyngeales Melanom: TNM-Stadieneinteilung nach WHO [OWEN 1980]

Tab. 2: Herkunft der 33 Patienten

Tab. 3: Tumorverteilung nach Lokalisation C (bukkal/labial, gingival, palatinal, lingual, andere)

Tab. 4: Tumorgrößen und deren Häufigkeiten

Tab. 5: Tumorgrößen bezüglich Mikro- und Makroauftreten zum Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginn und deren Häufigkeiten

Tab. 6: TNM-Schemata

Tab. 7: Häufigkeiten der Krankheitsstadien

Tab. 8: Fraktionen und deren Häufigkeit

Tab. 9: Bestrahlungsprotokolle und deren Häufigkeit

Tab. 10: Status am Ende der Studie bzw. Todesursachen und deren Häufigkeiten

9.2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersverteilung der Hunde mit OMM

Abb. 2: Anzahl der Tumoren nach Lokalisation A (OK, UK, andere)

Abb. 3: Anzahl der Tumoren nach Lokalisation B (caudal, rostral)

Abb. 4: Lokalisation der beteiligten Lymphknoten

Abb. 5: Häufigkeiten der Bestrahlungsanzahlen

Abb. 6: Nebenwirkungsgrade nach Häufigkeit des Auftretens

Abb. 7: klinischer Tumorstatus einen Monat post Bestrahlungstherapie

Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberlebenszeit aller Hunde mit OMM nach Ende der Bestrahlungstherapie

Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten mit (blau) / ohne Lymphknotenmetastasen

Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten der Stadien I, II (blau) / III, IV

9.3. Abkürzungsverzeichnis

cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Gy	Gray
MeV	Megaelektronenvolt
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
OMM	orales malignes Melanom
OP	Operation
P2	Prämolarer (Zahn) Nr. 2
PET	Positronenemissionstomographie
TNM	tumor, nodes, metastases
TSchG	Tierschutzgesetz
ÜZ	Überlebenszeit
VMU	Veterinärmedizinische Universität
VRTOG	veterinary radiation therapy oncology group
VUW	Veterinärmedizinische Universität Wien
WHO	world health organisation