

Tierärztliche Gemeinschaftspraxis Witten/Dorsten¹, Universitätsklinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie der Ruhr-Universität Bochum am Marienhospital Herne²

Orthovoltageherapie beim Fibrosarkom der Katze **Ein Bericht über die Anwendung ionisierender Strahlung beim Tier**

Orthovoltage treatment of fibrosarcomas in cats **A report on the use of ionizing radiation in animals**

Jochen Schulze Lammers¹, Dorothee Dickhöfer¹, Irenäus Adamietz²

Zusammenfassung

Die Primärtherapie des Fibrosarkoms mit chirurgischer Excision auch in weiten Grenzen führt immer noch zu einer hohen Rezidivrate. Verschiedene Autoren haben die Wirkung einer Strahlentherapie auf das Fibrosarkom untersucht und verifiziert. Es sollte geklärt werden, ob dies auch mit Orthovoltage mit wenigen Fraktionen möglich ist.

45 Katzen konnten seit 2005 nachverfolgt werden. 19 wurde nur einmalig operiert, 12 hatte Rezidive erlitten und war erneut operiert. Bei 14 Tieren wurde ein bestehendes Rezidiv bestrahlt. Aus der ersten Gruppe waren 84% der Katzen bei Studienende rezidivfrei. Die mehrfach operierten Patienten erreichten nur eine Rezidivfreiheit von 75 % und die definitiv bestrahlten 64 %. Auch die durchschnittliche Mindestüberlebenszeit ist in Gruppe A mit 1,5 Jahren deutlich höher als in B (1 Jahr) und in C (0,7 Jahre). Innerhalb der Gruppe A hatten wiederum die Tiere bessere Ergebnisse, bei denen der Abstand zwischen OP und Strahlentherapie kürzer (2 Wochen) war als die mit einem längeren Intervall (mehr als 2 Wochen). Die tatsächlichen Überlebenszeiten konnten auf Grund des Studienendes nicht ermittelt werden, sind aber naturgemäß höher, da viele Tiere immer noch leben. Es konnte festgestellt werden, dass die Orthovoltbestrahlung mit wenigen Fraktionen eine mögliche Methode zur Therapie des Fibrosarkoms der Katze darstellt. Die Compliance der Tierhalter wird wegen des deutlich geringeren Aufwandes gefördert.

Schlüsselwörter: Strahlentherapie, vaccineassoziiertes Sarkom, Hypofraktionierung

Summary:

The treatment of fibrosarcoma with surgical excision even when over a large area still leads to a high recurrence rate. Several authors have investigated and verified the effect of radiotherapy on fibrosarcoma. It should be clarified whether this is also possible with orthovoltage with a few fractions.

45 cats could be traced since 2005. 19 cats (A) were only once, 12 (B) had suffered relapses and was operated on again. In 14 animals (C) an existing relapse was irradiated. From the first group 84 % of the cats were at the end of study relapse-free. The multi-operated patients only achieved 75 % freedom of relapse and the other definitely irradiated group achieved 64 % of it. Also the minimum average survival time in group A with 1,5 years is considerably higher than in B (1 year). In turn the animals had better results with a shorter (2 weeks) distance between OP radiotherapy within the group of A than the one with a longer interval (3 weeks or more). It was found that that orthovoltradiation with a few groups of fractions is a possible method for the treatment of fibrosarcoma of cats. Because of the much lower costs and less narcosis the compliance of pet owners is encouraged.

Key words: radiotherapy, vaccine associated sarcoma, hypofractionation

Einleitung

Zur Strahlentherapie des Fibrosarkoms gibt es seit ca. 10 Jahren keine veröffentlichte Untersuchung mehr. Die Anwendung ionisierender Strahlen wird in der Veterinärmedizin aber zusehends nachgefragt und angeboten. Es ist daher überfällig, eine zeitnahe Studie vorzulegen. Es gibt in Deutschland mehrere tierärztliche Einrichtungen, die dieses Verfahren ausführen: die Strahlenquellen variieren von Orthovoltage über Cobalt²¹ bis zum Linearbeschleuniger. Prinzipiell ist die Art der Strahlung für die medizinische Wirkung unerheblich, allerdings unterscheiden sie sich erheblich in Energiegehalt, Eindringtiefe und Positionierung.

Das Fibrosarkom (FS) der Katze ist eine bekannte, aber seltene Entität. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt ca. 0,5 bis 1 Fall pro 10 000 Katzen (Gobar, 2002). Das FS verursacht belastende Beschwerden und führt ohne Behandlung immer zum Tode des Tieres. Die Genese

der Erkrankung konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. Aktuell wird die Ätiologie in einem Zusammenwirken von Injektionsreaktion (unabhängig vom Stoff) und genetischer Disposition gesehen (Hampel, 2007).

Die Primärtherapie besteht aus chirurgischer Excision. Zum Zeitpunkt der Operation sind jedoch in der Umgebung (bis zu 3 cm) der malignen Läsion bereits Mikrometastasen vorhanden, die für eine hohe Lokalrezidivrate verantwortlich sind (Grösslinger et al. 2003). Aber auch bei weiter chirurgischer Intervention durch spezialisierte Chirurgen können Rezidive bei bis zu 72 % der Probanden auftreten (Ludwig et al., 2008; Steger-Lieb et al. 2002).

Die hohe Rezidivrate veranlasst die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie. In Frage kommen bisher die Strahlentherapie (ST) und Chemotherapie (Hirschberger, Kessler, 2001). Erste Ergebnisse liegen auch zur adjuvanten Immuntherapie vor (Hampel, 2007; Schwarz, 2005). Zur Radiotherapie sind bisher nur wenige Berichte veröffentlicht worden. Diese behandeln neoadjuvante (Kobayashi et al., 2002; Cronin et al., 1998) oder adjuvante Anwendungen (Steger-Lieb et al. 2002; Cohen et al. 2001), jeweils mit Megavoltagegeräten. Dagegen sind über die Wirksamkeit einer adjuvanten Orthovoltbestrahlung keine veröffentlichten Untersuchungen bekannt.

In unserer Praxis werden zahlreiche Katzen mit FS operiert sowie post operationem vorgestellt und häufig mittels Radiotherapie (Orthovolt) behandelt. So konnten wir eine Reihe von Daten erfassen, um den Verlauf einer FS-Erkrankung nach Orthovoltbestrahlung zu untersuchen.

Oft ist es schwierig, die Tierhalter für die im allgemeinen empfohlenen Bestrahlungsprotokolle von bis zu 16 Fraktionen (Kessler, 2005; Kobayashi et al., 2002, Cronin et al, 1998) zu gewinnen. Aus diesem Grund bestrahlen wir mit einer Fraktionierung in 3-6 Sitzungen obwohl dies im Gegensatz zur sonst angewandten Methode steht.

Ziel unserer Studie war somit, den Verlauf einer Fibrosarkomerkrankung nach Orthovoltbestrahlung mit wenigen Fraktionen (3–6) bei definitiver bzw. adjuvanter Anwendung zu untersuchen. (Abb. 1)



Abb.1: Über dem Becken gelegenes Rezidiv eines Fibrosarkoms

Material und Methoden

Patienten

Im Zeitraum Januar 2005 bis Juni 2008 wurden ca. 85 Katzen mit einer manifesten Fibrosarkomerkrankung in unserer Praxis vorgestellt. Hieraus konnten die Tiere in dieser Studie berücksichtigt werden, die den folgenden Einschlusskriterien entsprachen:

Histologisch nachgewiesenes FS bei Katzen, die

- Gruppe A: innerhalb der letzten 12 Monate erstmalig an einem FS operiert und zum Zeitpunkt der Aufnahme der Strahlentherapie rezidivfrei waren.
- Gruppe B: ein Rezidiv nach chirurgischer Excision und erneuter Resektion (ein- oder mehrfach) entwickelt hatten
- Gruppe C: ein Rezidiv nach chirurgischer Excision entwickelt hatten, die aber definitiv (ohne erneute chirurgische Resektion) bestrahlt werden sollten.

Die Ausschlussgründe für eine Aufnahme in die Studie bzw. weitergehende Auswertung der Daten waren: Ablehnung der adjuvanten Radiotherapie durch den Besitzer, sehr weit fortgeschrittenes FS, schlechter Allgemeinzustand oder deutliche Normabweichungen bei der allgemeinen oder weiterführenden Untersuchung, unvollständige Follow-up-Daten, vorzeitiger Abbruch der Therapie. So ergab sich eine Anzahl von 45 Katzen, deren Behandlungsdaten in die Studie aufgenommen werden konnten (Tab. 1).

Gruppe	Geschlecht	Alter bei Eng-Stellung	Lokalisation	Größe Primärtumor cm	Beginn 1.ST	Größe Rezidiv cm	Anzahl Resektionen vor ST	Abstand OP bis ST Wochen	ST nach Rezidiv ohne OP	Rezidiv wann? Monate	Beobachtungszeit Monate	Tot(+)/lebens(-)	Alter Ende Beob.
A	m	13	1	1	7/07	-	1	4	-	-	14	-	14
C	w	9	2	3	7/07	2	1	24	x	4	8	-	10
B	w	7	4	3	11/06	8	2	36	-	3 a.L.	4	-	7
B	w	14	2	4	1/08	-	2	2	-	-	7	+	15
C	w	13	1	5	5/07	2	1	8	x	3 a.L.	4	-	13
A	m	3	2	3	1/08	-	1	2	-	-	6	+	3
C	m	8	1	4	2/08	0,5	1	4	x	-	6	+	8
A	w	8	1	3	10/05	-	1	4	-	12	32	-	11
C	m	12	1	9	11/05	-	1	24	x	-	22	-	14
A	m	8	1	4	7/05	-	1	8	-	-	37	-	11
B	m	12	1	4	7/05	1 bis 2	3	20	-	-	8	-	13
A	w	10	2	4	6/08	-	1	4	-	-	3	+	10
C	w	8	2	3	1/05	-	1	3	x	-	6	-	8
A	w	7	1	3	1/05	-	1	2	-	-	44	+	11
C	w	14	2	7	4/04	-	1	2	x	4,25	12	-	15
B	m	14	2	4	6/05	1	3	4	-	32,5	34	+	17
A	m	6	1	4	2/05	-	1	4	-	-	42	+	10
C	m	9	3	4	2/05	2	1	16	x	3,25	8	-	10
B	m	13	1	8	5/05	-	2	2	-	-	13	-	14
C	w	9	4	2	6/06	2	4	36	x	1,75	10	-	10
B	w	9	2	8	3/05	-	2	24	-	-	6	-	9
B	w	12	2	5	12/04	6	2	2	-	2	1	-	12
A	w	11	3	2	5/07	-	1	2	-	-	2	-	11
C	m	9	1	3	2/05	2	1	24	X	-	18	-	10
A	m	15	1	3	5/06	-	1	4	-	-	6	-	15
C	m	16	2	3	12/04	2	1	12	X	-	6	-	16
B	w	7	3	3	10/06	3	2	2	-	-	24	+	9
A	w	11	1	7	6/06	-	1	2	-	-	26	+	13
A	m	15	2	1	10/05	-	1	2	-	-	35	+	18
C	w	12	3	3	11/04	0,5	1	2	X	-	6	-	12
C	m	8	3	2	3/08	4	2	8	X	-	6	+	8
A	w	11	4	10	1/06	-	1	2	-	2	5	-	11
A	w	12	2	5	11/06	3	1	4	-	2	3	-	12
C	m	12	3	2	10/05	2	3	4	X	-	2	-	12
A	m	7	2	3	5/06	-	1	2	-	-	24	+	9
B	w	9	2	3	2/08	-	7	2	-	-	7	+	10
A	m	5	3	1	4/08	-	1	4	-	-	5	+	5
A	m	11	4	1	6/07	-	1	2	-	-	14	+	12
B	m	10	2	2	12/04	10	2	2	-	-	6	-	10
A	w	10	1	5	12/05	-	1	2	-	-	24	-	12
C	w	7	1	4	1/05	3	1	52	X	-	36	-	10
B	w	12	3	4	10/06	8	2	8	-	-	26	+	14
B	w	17	1	5	1/06	20	3	4	-	-	6	-	17
A	m	9	4	1	4/06	1	1	8	-	-	10	-	11
A	w	10	1	5	1/05	-	1	12	-	-	36	-	13

Tabelle 1: Patientendaten

Das untersuchte Kollektiv umfasste 24 weibliche und 21 männliche Katzen. Das Alter der Tiere lag zwischen 3 bis 16 Jahren, im Mittel bei 10,3 Jahren. Zahlenmäßig ergab sich folgende Gruppenzugehörigkeit:

Gruppe A: 19 Katzen, Gruppe B: 12 Katzen, Gruppe C: 14 Katzen.

Die Lokalisation der Primärtumoren war unterschiedlich (Abb. 2).

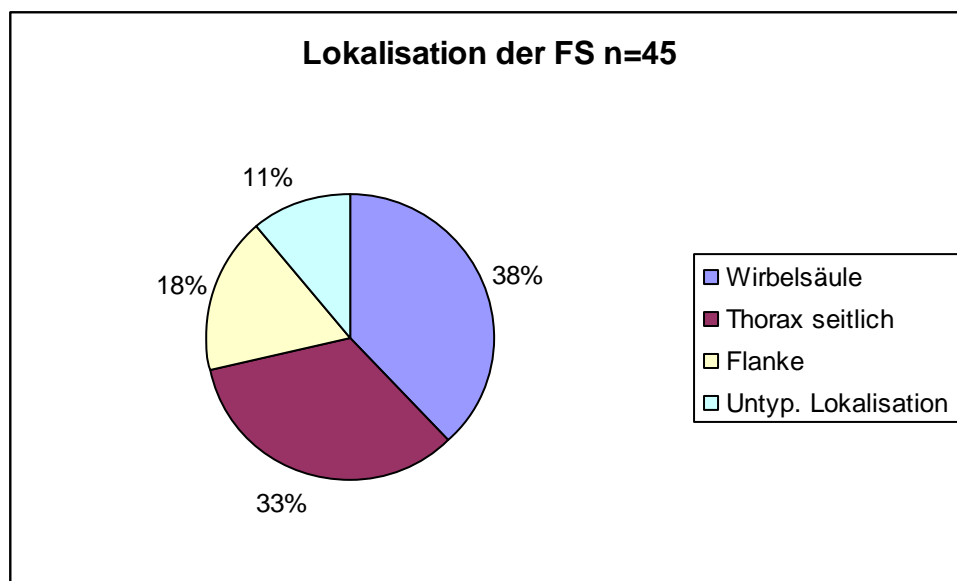


Abb. 2: Lokalisationen des Primärtumors

Die Lokalisation „Wirbelsäule“ teilt sich wie folgt auf: Eine Katze mit Lokalisation an der dorsalen Halswirbelsäule, sechs Katzen mit intrascapulärem FS und zehn FS im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule. In der Gruppe „untypische Lokalisationen“ finden sich Katzen mit Primärtumoren z. B. an distalen Gliedmaßen und somit an Stellen, an denen üblicherweise nicht injiziert wird. Die Primärtumorgroße (größter Durchmesser) lag durchschnittlich bei 3,8 (1-10) cm, die Größe der Rezidive bei durchschnittlich 3,9 (0,5 – 20) cm.

Die Katzen wurden nach gründlicher Allgemeinuntersuchung und, soweit möglich, Spezialuntersuchungen wie Röntgen, Sonographie oder Blutuntersuchung unterzogen um weitere Erkrankungen oder Metastasierungen auszuschließen.

Chirurgie

Die Narkose der in hiesiger Praxis operierten Katzen erfolgte mit Ketaminhydrochlorid (Kemint®, Fa. aniMedica, 10 mg/kg KGW) und Xylazinhydrochlorid (Rompun®, Fa. Bayer,

0,2 mg/kg KGW) in der Mischspritze subcutan verabreicht zur Einleitung und mit Ketaminhydrochlorid intravenös per Venenverweilkanüle nach Bedarf unterhalten. Glucosehaltige Vollelektrolytlösungen wurden intraoperativ durchgängig verabreicht. Die Vorgehensweise der Extirpation verlief unter sterilen Kautelen bei 2 bis 3 cm Abstand zwischen Tumorrand und Schnittlinie, so weit anatomische Strukturen dies zuließen. Die Bauchdecke wurde, wenn notwendig, teilweise reseziert.

Üblicher Wundverschluss erfolgte mit Vicryl® 3-0 (Fa. Ethicon) und Dermafil® Polyester 3-0 (Fa. SMI) unter strikter Vermeidung von Hohlräumen und schichtweiser Adaptation.

Die unmittelbare Nachbehandlung bestand in weiterer Infusion mit Vollelektrolytlösung mit 5 % Glucose (Deltajonin® G 5, Fa. Scil) und Schmerztherapie mit Meloxicam® (Metacam 5, Fa. Boehringer, 0,2 mg/kg s. c. / KGW) sowie Warmlagerung. Die Intensität der Nachbehandlung richtete sich nach dem Alter der Katze und der Aufwachzeit. Ältere Katzen mit großen Tumoren und umfangreichen Resektionen hatten deutlich verlängerte Erholungszeiten als jüngere und erhielten daher auch eine umfangreichere Nachbehandlung. Die Tiere wurden in der Regel am Folgetag der Operation den Besitzern wieder übergeben und die Nachbehandlung erfolgte durch die Haustierärzte. Extern operierte Katzen waren bis auf eine nur einer marginalen Extirpation des Tumors unterzogen worden

Strahlentherapie

Die angewandte Bestrahlungsvorrichtung war ein Radiotherapiegerät Müller RT 250. Es wurden unterschiedliche Protokolle verwendet in Abhängigkeit von der medizinischen Notwendigkeit und den Wünschen der Besitzer. In der Mehrzahl der Fälle haben sich dann Protokolle von 3 Anwendungen je 10 Gy in wöchentlichem Abstand und 6 Anwendungen in 2- bis 3-tägigem Abstand mit je 7 Gy ergeben. Der Referenzpunkt lag bei jeder Anwendung in der Mitte des Tumors bzw. bei Strahlentherapie post operationem in der Mitte der Oberfläche des operierten Gebietes. Die berechnete Homogenität betrug maximal +/- 15 % der Dosis. Der Sicherheitssaum zur Seite betrug in allen Strahlentherapien 1 bis 3 cm, im Mittel 1,75 cm.

Die Sedation erfolgte mit Domitor® (Medetomidinhydrochlorid 0,1 mg/kg KGW s. c. Fa. Pfizer). Die Anwendungsdauer der Strahlen lag zwischen 5 und 15 Minuten pro Sitzung. Danach erfolgte meist (nach Besitzerwunsch) eine Antagonisierung mit Antisedan® (Atipamezolhydrochlorid 0,25 mg/kg KGW s. c. Fa. Pfizer). Die Strahlentherapie für die Gruppen A und B begann

frühestens 2 Wochen nach der letzten Operation, im Falle der Rezidive aus Gruppe C aber auch bis zu 9 Monate post op.

Für die endgültige Auswertung wurden folgende Definitionen festgelegt:

Studienende:	Das Datum der letzten Datenerfassung
Beobachtungszeit :	Zeitraum von Beginn der Strahlentherapie bis zum Tod oder bei den lebenden Tieren bis zum Datum der letzten Datenerfassung
Überlebenszeit:	entspricht der Beobachtungszeit und ist für die Tiere, die am Studienende noch leben, die Mindestüberlebenszeit
Überlebens- wahrscheinlichkeit:	Wahrscheinlichkeit, nach einer definierten Zeit noch zu leben (Errechnung nach Kaplan-Meier-Schätzer)

Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS 12 für Windows ausgeführt. Für die kategoriellen Messwerte wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Für die metrischen Messwerte bei Varianzgleichheit die einfaktorielle Varianzanalyse, bei nichtvorhandener Varianzgleichheit der Kruskal-Wallis-H-Test. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde nach der Kaplan-Meier-Methode errechnet. Die Analyse der Differenzen zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte mit dem Log Rank Test.

Ergebnisse

1. Überleben nach Gruppenzugehörigkeit

Am Ende der Studie lebten aus dem Gesamtkollektiv von 45 Katzen noch 16, d.h. 35 %. Das Überleben der Katzen in den drei verschiedenen Therapiegruppen war unterschiedlich. In Gruppe A lebten 47 % und in Gruppe B 42 % der Tiere am Ende der Studie. Diesen Zeitpunkt erleben aus Gruppe C mit 14 % deutlich weniger als der Durchschnitt. Die mediane Überlebenszeit betrug 1,3 Jahre, wobei in Gruppe A mit 1,5 Jahren der höchste Wert erreicht wurde, in Gruppe B nur 1 Jahr und in Gruppe C nur 0,7 Jahre (Tab. 2). Die Tiere ohne Rezidiv (Gruppe A) hatten nach

12 Monaten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 71%. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Tiere mit Rezidiv war deutlich geringer (Gruppe B nach 12 Monaten 46%, Gruppe C nach 12 Monaten 28 %) (Abb. 3).

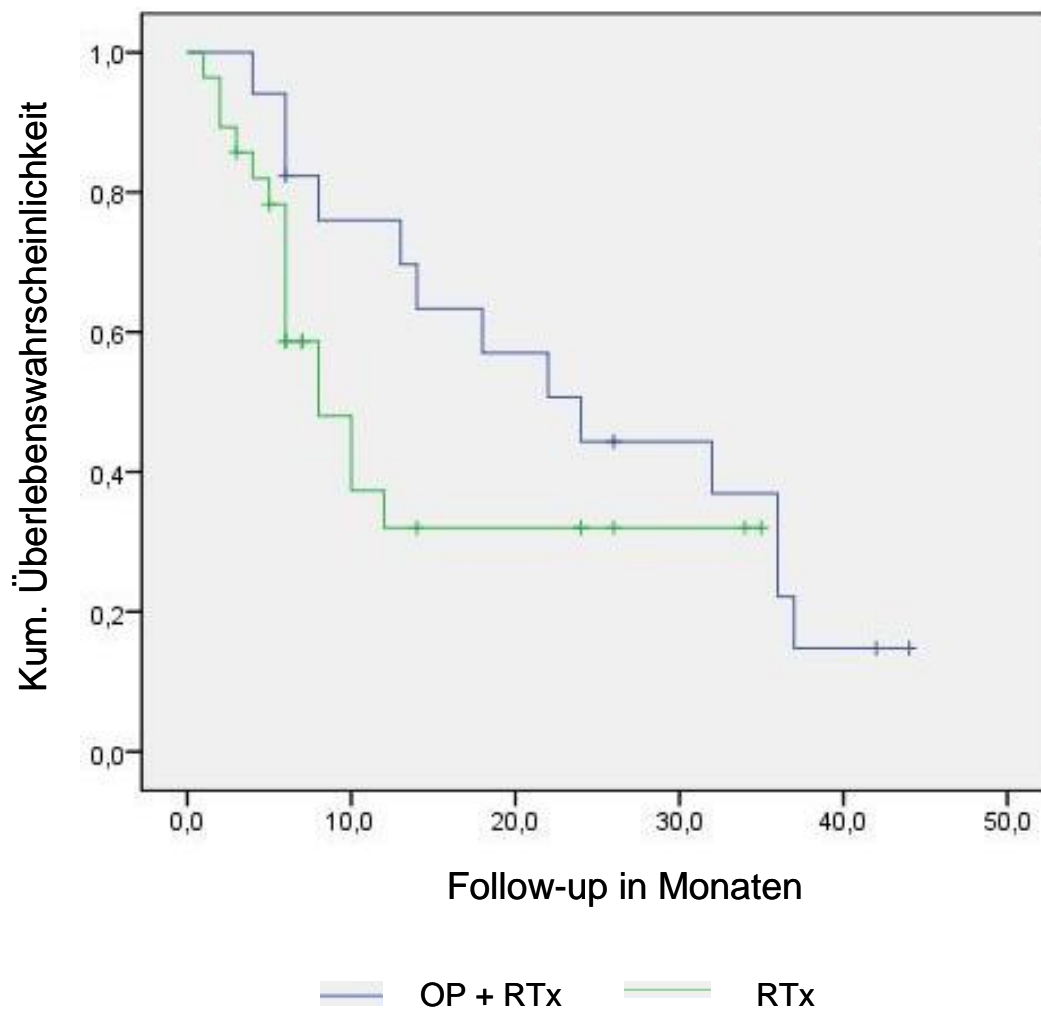


Abb. 3: Überlebensfunktion Strahlentherapie (RTx) mit und ohne OP

Beim Vergleich der Gruppen B und C war die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Tieren ohne operative Rezidiventfernung zwar geringer, aber ohne statistische Signifikanz ($p=0,056$). Die Patienten der Gruppe A hatten bei Eintritt in die Studie eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 26,6 Monaten, gefolgt von Gruppe B mit 16,3 Monaten und Gruppe C mit 19,7 Monaten (Tab. 3).

	Gesamt	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Anzahl = n	45	19	12	14
Durchschnittsalter zu Beginn der ST in Jahren	10,3	9,6	11,3	10,4
Durchschnittsalter am Ende der BZ in Jahren	11,6	11,1	12,3	11,1
Durchschnittliche Mindestüberlebenszeit am Ende der BZ in Jahren	1,3	1,5	1	0,7
Anzahl Lebende zu Studienende	16	9	5	2
Prozent Lebende zu Studienende	35	47	42	14

Tab. 2 : Überlebende Tiere am Ende der Studie in Gruppe A bis C und durchschnittliche Mindestüberlebenszeit nach Strahlentherapie

Therapiegruppe	N	Lebend am Ende des Follow-up	Mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit [Mon.]	95% Konfidenzintervall [Mon.]
Gruppe A	19	9	26,6	19,5-34,2
Gruppe B	12	5	16,3	8,1-24,4
Gruppe C	14	2	12,2	6,6-17,8
Gesamt	45	16	19,7	14,8-24,5

Tab. 3 Überlebenswahrscheinlichkeit in den Therapiegruppen

2. Rezidivfreiheit nach Gruppenzugehörigkeit

Der Anteil nach ST rezidivfreier Tiere zum Zeitpunkt des Follow up liegt mit 84 % bei Gruppe A (16 von 19 Tieren) über dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs (75 %), dieser Anteil in Gruppe B (9 von 12 Tieren) entspricht mit 75 % dem Durchschnitt und liegt in Gruppe C (9 von 14 Tieren) mit 65 % unter dem Durchschnitt. (Abb. 4) Die Beobachtungszeit beträgt in Gruppe A im Mittel 19,4 Monate, in Gruppe B 11,8 Monate und in Gruppe C 10,7 Monate.

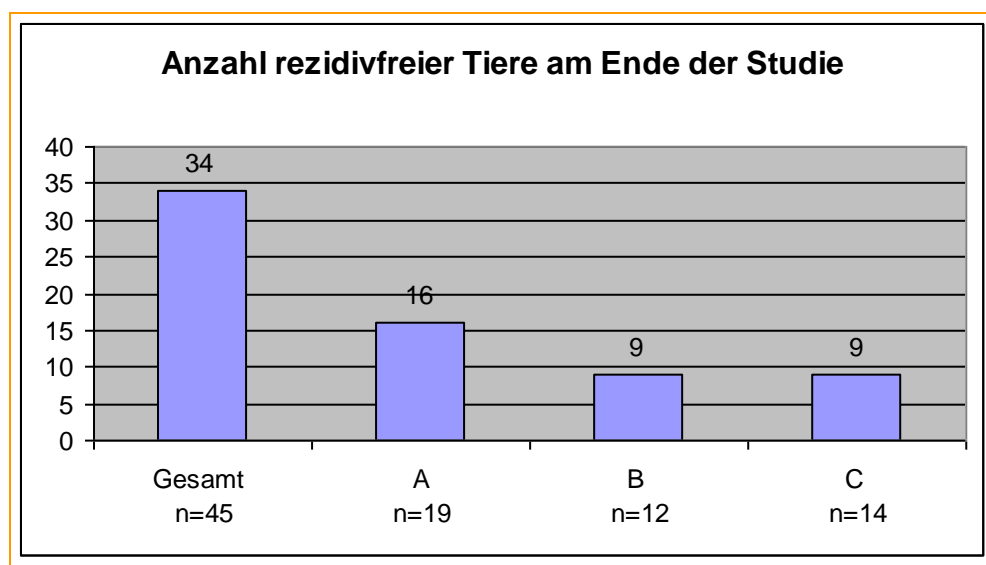


Abb. 4: Anzahl rezidivfreier Tiere bei Follow up

3. Einfluss des Alters

Das Alter der Tiere hatte einen erkennbaren Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Tiere, die zum Zeitpunkt der Bestrahlung jünger waren als 9 Jahre, überlebten im Durchschnitt länger, unabhängig von der Therapiegruppe (< 9 Jahre vs > 9 Jahre: 23,6 Mon.; 95% CI: 15,9-31,4 vs 15,8 Mon.; 95% CI: 10,3-21,4; $p=0,078$). Die Analyse der Subkollektive im untersuchten

l

j

l

l

Überlebensfunktionen

ALT1 = 00 'Alter < 9 Jahre'

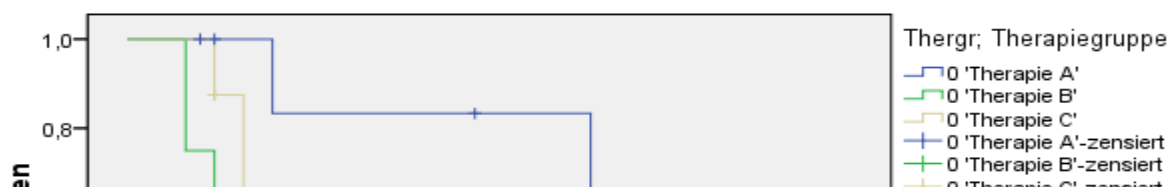


Abb.5: Überlebensfunktion in Therapiegruppen unter 9 Jahren

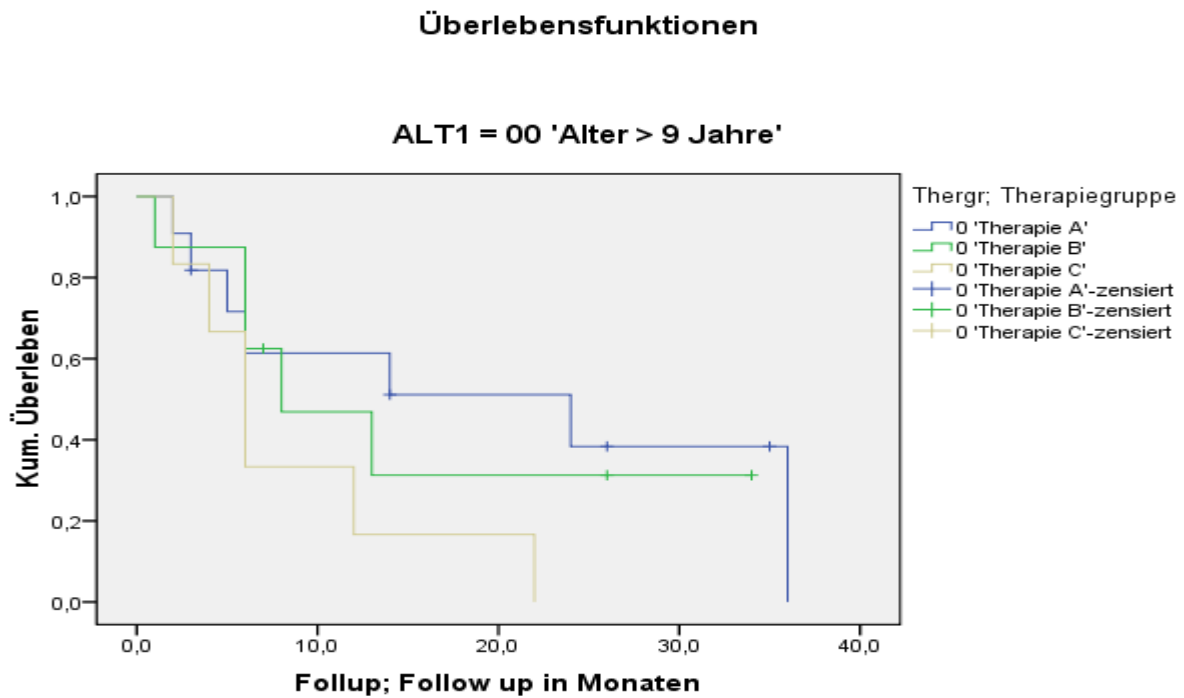


Abb. 6: Überlebensfunktion in Therapiegruppen über 9 Jahren

Die Tiere beider Therapiegruppen, die zum Zeitpunkt der Bestrahlung rezidivfrei waren (Gruppe

A und B) hatten eine hoch signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Katzen, deren Rezidiv vor der Bestrahlung nicht mehr erneut reseziert wurde (Gruppe C). (Gruppe A und B vs Gruppe C 24,0 Mon.; 95% CI: 17,7-30,4 vs 12,2 Mon.; 95% CI: 6,6-17,8; $p=0,007$).

4. Überleben in Gruppe A

Bei den 19 Tiere in Gruppe A, bei denen vor Aufnahme der ST eine Resektion des FS vorgenommen wurde und dann das Narbenumfeld bestrahlt wurde, ist folgender Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand Resektion - Strahlentherapie und dem Überleben sowie dem Auftreten eines Rezidivs zu finden: Die 9 Katzen, die unmittelbar nach abgeschlossener Wundheilung, d. h. ca. 12-14 Tage nach Tumorresektion bestrahlt wurden, hatten mit 66 % die größte Anzahl Überlebender (arithmetisches Mittel) beim Follow up (BZ = 20 Monate). Lediglich eine Katze entwickelte ein Rezidiv und verstarb. 89 % blieben bis zum Ende der Beobachtungszeit rezidivfrei. Von den 10 Katzen, bei denen mit der ST später als 3 Wochen nach Resektion begonnen wurde, überlebten nur 30 % (BZ = 19 Monate). 2 Tiere entwickelten ein Rezidiv, beide verstarben. Aus der gesamten Gruppe A ($n=19$) entwickelten nur 3 Tiere ein Rezidiv. Diese verstarben alle im Verlauf der Studie. (Tab. 4).

Gruppe A	Beginn ST 2 Wochen nach OP	Beginn ST > 3 Wochen nach OP
Anzahl	9	10
Lebende am Ende der BZ absolut	6	3
Lebende am Ende der BZ prozentual	66 %	30 %
Rezidiv absolut	1	2
Rezidiv prozentual	11 %	20 %
rezidivfrei absolut	8	8
rezidivfrei prozentual	89 %	80 %

Tab. 4 : Gruppe A: Zusammenhang zeitlicher Abstand Resektion – Strahlentherapie zu Auftreten eines Rezidivs und Überlebensrate

5. Nebenwirkungen

Alle Katzen erfuhren im Bestrahlungsfeld eine Atrophie und Alopezie der Haut sowie eine Leukotrichie (Abb. 7) der unmittelbaren Umgebung.



Abb. 7: Leukotrichie im Bestrahlungsfeld

Bei zwei Katzen wurde nach Abschluss der ST eine Erhöhung der Leberenzyme festgestellt. Bei weiteren zwei Katzen, bei denen der Primärtumor zwischen den Schulterblättern lokalisiert und sehr groß war, entwickelte sich mehrere Wochen nach der ST eine Fistel, die auch nach chirurgischer Revision Bestand hatte. Weitere stochastische oder deterministische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Diskussion

Strahlentherapie, zwar schon lange bekannt in der Wirkung, begann erst in den letzten Jahren, in der Veterinärmedizin an Bedeutung zu gewinnen. Daher sind Beiträge zum Erkrankungsverlauf strahlentherapeutischer Behandlungen für den wissenschaftlichen Fortschritt notwendig.

FS treten in der Gesamtpopulation der Katzen zwar selten auf, führen aber unbehandelt immer

zum Tod des betroffenen Tieres. Aufgrund des besonderen Wachstumsverhaltens mit Mikrometastasen in der weiteren Umgebung erbringt die konventionelle Chirurgie mit marginaler Excision hohe Rezidivraten (Hershey et al., 2002). Aggressive Resektionen führen zu besseren Ergebnissen, aber auch hier gibt es enttäuschende Verläufe. Zwar konnte Grösslinger (2003) bei im Abstand von 3 cm resezierten Tumoren 29 von 31 Katzen über einen Zeitraum von 1 bis 23 Monaten rezidivfrei beobachten, doch ein anderes Ergebnis ist bei Ludwig et al. (2008) zu finden, der im Rahmen einer Phase II Studie zur adjuvanten Therapie des felinen FS mit Ad-IL-2 und Ad-IFN γ bei Katzen, die weit reseziert waren (persönl. Mitteilung Hirschberger), eine Rezidivrate von 72% beobachtete. Auch Hershey et al. (2000) erhalten nach radikaler Resektion nur durchschnittlich 12,5 Monate rezidivfreie Zeit und Kobayashi et al (2002) erreichten nach weiter Excision nur 58 % Rezidivfreiheit. Tatsächlich ist es so, dass die meisten FS in der Praxis nur marginal operiert werden und nach der pathologisch-anatomischen Diagnose eine Suche nach weiterer Therapie beginnt. Dem Postulat, nur zu resezieren, was bekannt ist, wird offensichtlich selten entsprochen. Darüber hinaus setzen auch die anatomischen Gegebenheiten natürliche Grenzen, die eine weite Excision ausschließen können. Es ist daher geboten, nach weiteren Therapieformen zu suchen.

In dieser Studie sollte der Verlauf strahlentherapeutisch behandelter Fibrosarkomerkrankungen mit der von uns durchgeführten Orthovolt-Radiotherapie beschrieben und als eine mögliche, weitere Behandlungsform dargelegt werden. Sie steht damit in einer kleinen Reihe anderer Studien, die in früheren Jahren bereits die Möglichkeit der Radiotherapie zur Behandlung des FS untersucht haben (Cohen et al., 2001; Kobayashi et al., 2002). Dort wurde aber außer der Bestrahlung (adjuvant/neoadjuvant) auch noch zusätzlich mit Chemotherapeutika behandelt. Nur Steger-Lieb et al. (2002) haben wie wir adjuvant bestrahlt und keine Chemotherapeutika angewandt, aber mit einem Megavoltagegerät gearbeitet. Vergleiche sind deswegen nur bedingt möglich. Allen Studien ist gemein, dass sie nicht über behandlungsfreie Nullgruppen verfügen. So sehr dies für eine exakte Analyse notwendig erscheint, so ist es bisher nicht gelungen, eine solche Gruppe zu beobachten. Placebokontrollierte Doppelblindstudien existieren nicht. Da alle Bestrahlungseinrichtungen auf Überweisungsbasis arbeiten, können dort naturgemäß nur behandelte Patienten beobachtet werden. Um aus eigener Klientel eine solche Gruppe aufzubauen, fehlt es an ausreichender Fallzahl. Hilfsweise können die Rezidivwerte aus der Literatur herangezogen werden, die zwischen 60 und 75 % liegen (Hirschberger, Kessler,

2001). In der hier vorliegenden Arbeit sollte auch nicht die Wirksamkeit einer Radiation bei der Fibrosarkombehandlung bestätigt werden – dies ist ausreichend bei Steger-Lieb et al. (2002), Cohen et al (2001) u.a. belegt –, sondern es sollte insbesondere geklärt werden, ob dies auch mit einer Orthovoltage-technik bei niedriger Bestrahlungsfrequenz möglich ist..

Nicht ausdrücklich unterschieden wurde zwischen den verschiedenen Formen des FS. In der Mehrzahl der Fälle jedoch haben sog. vakzineassoziierte Tumoren vorgelegen, wie sich aus Abb.2 der Lokalisationen der FS ergibt. Bei der Verteilungshäufigkeit ist bei Steger-Lieb (2003) der Interscapulärbereich mit über 50 % am häufigsten vertreten, in dieser Studie nur mit 13 %. Der seitliche Thorax und die Flanke sind in unserer Studie mit 51 % die häufigeren Lokalisationen. Ein Grund dafür könnte sein, dass unser Patientengut aus den Jahren 2005 bis 2008 stammt, bei Steger-Lieb et al. (2002) 10 Jahre früher. In dieser Zeit wurde zunehmend über FS in der Fachliteratur berichtet und der Empfehlung, weniger häufig interscapulär zu injizieren, wurde vielleicht entsprochen. Auch bei Grösslinger et al. (2003) wurden fast 50 % der FS im Interscapularbereich vorgefunden. Es erfolgt jedoch keine Angabe, aus welcher Zeit das Untersuchungsgut stammt. Bei Hershey et al. (2000) finden sich im seitlichen Thoraxbereich mit 30 % ähnlich viele Tumoren wie in unseren Untersuchungen (33 %).

Das Alter der von uns radiotherapeutisch behandelten Katzen entspricht mit einem Durchschnitt von 10,3 Jahren bei Tumorentstehung der üblichen Altersstruktur von 8-12 Jahren (Hirschberger et al., 2001).

In unserer Studie konnten wir bei einem durchschnittlichen Therapiebeginn im Alter von 10,3 (von 3 bis 16) Jahren eine mediane Beobachtungszeit von 1,3 Jahren im Gesamtkollektiv erzielen. Die endgültige ÜZ konnte aufgrund des Studienabschlusses nicht ermittelt werden, wird aber erheblich höher liegen, da ein großer Teil der Patienten noch lebt.

Kobayashi et al. (2002) ermittelten aus einer Gruppe von 92 Katzen bei ST nach marginaler Resektion eine mediane ÜZ von nur 292 Tagen (0,8 Jahre). Der Anteil von 35 % lebenden Tieren zu Studienende deckt sich mit den Angaben von Cronin et al (1998), der in einer eigenen Studie 12 von 33 neoadjuvant bestrahlte Katzen tumorfrei und überlebend beobachten konnte. Er erzielte eine mediane ÜZ von 1,6 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 7 Jahren zu Beginn der Therapie. Steger Lieb et al. (2002) erzielte in einem Kollektiv von 18 Katzen bei adjuvanter Strahlentherapie eine Überlebensquote von 38 %. Kobayashi et al (2002) hingegen erreichte nur eine Überlebensquote von 14 % bei marginal operierten und bestrahlten und nur 37 % bei Tumoren, die sogar alle weit excidiert und danach bestrahlt wurden. Cohen et al. (2001)

erreichten eine mediane Überlebenszeit von 15,6 Monaten (1,3 Jahre).

In der hier vorliegenden Untersuchung erlebten dagegen in Gruppe A 47 % der Katzen das Studienende und bei Berücksichtigung der Verweildauer in der Studie (Kaplan-Meier-Schätzer) konnte sogar eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 71 % erreicht werden. Diese günstigen Werte fallen aber in den Gruppen A und B ab. Daraus ist zu folgern, dass bestehende Tumoren nicht definitiv bestrahlt werden sollten, sondern vorher zu excidieren sind. Auch erscheint es günstiger, bereits nach der ersten Resektion (Gruppe A) zu bestrahlen und nicht erst ein Rezidiv (Gruppe B) abzuwarten. Unerwartet ist das Ergebnis in Gruppe C. Obwohl die Tumoren unter der Radiation vollständig remissionierten, war die Überlebenswahrscheinlichkeit am geringsten. Ein möglicher Grund könnte sein, dass diese Tiere wahrscheinlich schon längere Zeit an dem FS erkrankt waren, wodurch die Metastasierungswahrscheinlichkeit deutlich angestiegen sein könnte.

Die Rezidivfreiheit nach abgeschlossener ST ist neben der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität das wichtigste Merkmal für den Therapieerfolg. Der Anteil rezidivfreier Tiere im Gesamtkollektiv lag zu Studienende bei 76 %, in Gruppe A sogar bei 84 %, d. h. die Tiere, die nur einmal operiert und danach bestrahlt wurden, hatten die beste Prognose für eine Rezidivfreiheit. Dies ist ein günstiger Wert, der sich in bisherigen, uns bekannten Untersuchungen nicht erreichen ließ. Kobayashi et al (2002) ermittelten in einer retrospektiven Studie an 59 Katzen bei Behandlung mit präoperativer Radiotherapie nach sogar weiter Excision eine Rezidivfreiheit von nur 58 % und liegt damit nicht nur weit unter dem Durchschnitt zu unserem Gesamtkollektiv, sondern auch unter dem Durchschnitt in allen unseren Untergruppen. Auch Cronin et al. (1998) erzielte ebenso wie Cohen et al. (2001) nur eine Rezidivfreiheit von 41 %. Bei unseren überdurchschnittlich guten Ergebnissen bezüglich Rezidivfreiheit im Vergleich zu anderen Studien wäre eigentlich auch eine bessere Mindestüberlebenszeit zu erwarten. Diese steigt aber nicht im gleichen Maße an, sondern unterscheidet sich nicht von den Ergebnissen in anderen Studien der bereits zuvor zitierten Autoren. Die Ursache hierfür lässt sich retrospektiv nicht weiter ermitteln, da wir beim Follow up meist nur vage Todesursachen erfahren konnten. So konnten beispielsweise unerkannte Metastasierungen nicht vom Alterstod differenziert werden.

Der Einfluss des Alters auf das Überleben ist nicht überraschend, da jüngere Tiere naturgemäß länger leben. In der Gruppe unter 9 Jahren ist jedoch der Einfluss der Therapieart (Gruppe A, B, C) auf das Überleben signifikant ($p = 0,023$). Dieser Alterseinfluss findet sich auch, wenn Gruppe A und B zusammengefasst werden als Gruppen mit OP und nachfolgender Strahlentherapie versus Gruppe C als nur bestrahlte Kohorte. Es ergibt sich auch hier für operierte und dann bestrahlte Katzen unter 9 Jahren eine hoch signifikant bessere Prognose für das Überleben als für definitiv bestrahlte Patienten ($p=0,007$). Hiermit wird einmal mehr deutlich, dass aus einer definitiven Bestrahlung eines Rezidivs ohne erneute vorhergehende Operation die ungünstigste Prognose für das Überleben resultiert. Die Empfehlung des Therapeuten wird also immer dahingehend lauten müssen, vor Aufnahme einer Strahlentherapie die tumoröse Läsion zu excidieren.

Interessant ist auch die Betrachtung des zeitlichen Abstandes zwischen Resektion und Beginn der ST in der Gruppe A in bezug auf Überlebensquote und Rezidivfreiheit. Dass die zeitnah radiierten Katzen eine so deutlich verbesserte Überlebenschance und höhere Rezidivfreiheit hatten, war unerwartet. Als therapeutische Konsequenz ergibt sich daher, möglichst kurzfristig zu bestrahlen.

Die Nebenwirkungen an der Haut waren ohne negative Auswirkung auf das Befinden der Tiere und wurden auch von den Tierhaltern akzeptiert. Die beiden Katzen, bei denen erhöhte Leberwerte festgestellt wurden, waren vorher bezüglich dieser Daten nicht untersucht. Möglicherweise lag auch vorher schon eine Hepatose vor. Die Fistelbildung im Interscapulärbereich bei zwei Katzen dürfte mit der Größe der resezierten Tumoren zusammenhängen, aber wurde nur bei dieser Lokalisation beobachtet. Eventuelle Ursache könnte dort die vermehrte mechanische Belastung durch die Bewegung der Vordergliedmaßen sein. Diese Katzen hatten kein Rezidiv und sind auch nicht an den Fisteln gestorben. Insgesamt erscheinen die Nebenwirkungen moderat und akzeptabel und sind in der Stärke vergleichbar mit den Angaben bei anderen Autoren (Kobayashi et al., 2002; Cronin et al., 1998).

Zusammenfassend erweist sich also ein Therapieprotokoll aus sofortiger weiter Resektion mit unmittelbar anschließender Radiation als effektivste und prognostisch günstigste Behandlungsmethode eines FS. Die Therapie des feline FS mittels Orthovoltbestrahlung erscheint als wirksame Methode, die mindestens gleiche Ergebnisse erzielt wie die Bestrahlung

mit Megavoltageeinrichtungen, sowohl in bezug auf die Wirkung als auch auf mögliche Nebenwirkungen. Für eine endgültige Verifizierung bedarf es jedoch der Auswertung einer noch größeren Probandenzahl. Als besonders vorteilhaft hervorzuheben ist, dass bei diesem Therapieansatz die Strahlenanwendung in wesentlich weniger Fraktionen erfolgte. Dies erhöht die Compliance des Besitzers, da dies beim Patienten zu einer geringeren Anzahl an Narkosen führt, weniger Behandlungstermine notwendig sind und sich ein geringerer finanzieller Aufwand ergibt.

Weitere Untersuchungen sollten folgen, um zukünftig Todesursachen genauer zu klären und um mögliche unterschiedliche Ergebnisse zwischen weiter und marginaler Excision mit jeweils nachfolgender ST zu erkennen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Jochen Schulze Lammers

Fachtierarzt für Kleintiere

Mannesmannstr.11

D-58455 Witten

info@die-tierarzt-praxis.de

Literaturverzeichnis

Cohen M., Wright J, Brawner W, Smith, Henderson R, Behrend E (2001) JAVMA, VOL 219, No. 11, December 1,

Cronin K, Rodney L, Spodnick G, Dodge R, Hardie E, Price S, Ruslander, Thrall D. (1998) Veterinary Radiology & Ultrasound, Vol. 39, No. 1, pp 51 – 56

Coyne MJ, Reeves NCP, Rosen DK (1997) Estimated prevalence of injection site sarcomas in cats during. J Am Vet med Assoc ; 210:249-251

Davidson EB, Gregory C, Kass P H (1997). Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. Vet Surg ; 26:265-269

Gobar, G M, Kass PH (2002) World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. J Am Vet Assoc 2002; 220:1477-1482

Grösslinger, K. Alton K, Lorison D (2003) Histologische Bestimmung der Tumorgrenzen und Evaluierung der Rezidivrate beim feline vaxzineinduzierten Fibrosarkom Kleintierpraxis 48, Heft 5 Seiten 245 –316

Hampel, V. (2007) Adjuvante Immuntherapie des feline Fibrosarkoms mit rekombinantem feline Interferon w, München, LMU, tierärztliche Fakultät, Diss.

Hendrick MJ, Goldschmidt MH (1991) Do injection site reactions induce fibrosarkomas in cats? J Am Vet Assoc 1991; 199:968

Hershey AE, Sorenmo KU Hendrik MJ (2000). Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986 – 1996) J Am Vet Assoc. . 16(1):58-61

Hirschberger, J., Kessler M, (2001) Das feline Fibrosarkom. Tierärztliche Praxis ; 29 (K); 66 – 71

Jorger, K (1988) Hauttumoren bei Katzen. Vorkommen und Häufigkeit im Untersuchungsgut (Biopsien 1984 – 1987) des Instituts für Veterinärpathologie Zürich. Schweiz Arch Tierheilk, 130:559-569

Kessler, M (2005) Kleintieronkologie, Parey Verlag, 2. Auflage, Stuttgart,

Kobayashi, T., Hauck M, Dodge R, Page R, Price G, Williams L, Hardie E, Mathews K, (2002) Preoperative radiotherapie for vaccine associated sarcoma in 92 cats. Veterinary Radiologie & Ultrasaound, Vol 43, No. , 2002, pp 473-479

Ludwig J, Wieland S, Homan H, Köstlin R, Brill T, Kjaergaard N, Henke J, Schillinger U, Erhardt W, Gänsbacher B, Hirschberger J, (2008) Abstract (unveröffentlicht) Phase II-Studie zur Adjuvanten Therapie des feline Fibrosarkoms mit Ad-IL-2 und Ad-IFN γ und persönliche Mitteilung

Macy DW, Couto CG (1998) Review of treatment options for vaccine-associated feline sarcoma. J Am Vet Med Assoc ;213: 1426-1427

McEntee MC, Page RL. (2001) Feline vaccine-associated sarcomas J Vet Intern Med. 15(3) :176-82

Schwarz, B. (2005) Klonieren der feline Zytokin-Gene IL-2, GM-CSF und IFN γ zum adjuvanten, nonviralen gentherapeutischen Einsatz beim Fibrosarkom der Katze, München, LMU, tierärztliche Fakultät, Diss.

Steger-Lieb A, Kostorz A, Hauser B, Sumova A, Kaser-Hotz B (2002) Einsatz der Strahlentherapie beim vakzineassoziierten Fibrosarkom der Katze. Erfahrungen aus 18 Fällen 1994-1999. Tierärztliche Praxis ; 30(K) : 35 – 40

Stiglmaier-Herb MT, Ortman U (1987) Die Fibrosarkome der Katze unter besonderer Berücksichtigung ihrer Dignität. Kleintierpraxis ; 32 (2) 75 – 80