

# Radiotherapie in der Kleintiermedizin : Grundlagen, Indikationen und Bedeutung

Autor(en): **Kaser-Hotz, Barbara / Fodor, Gretchen / Cordt-Riehle, Imogen**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **136 (1994)**

Heft 10

PDF erstellt am: **28.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592564>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

*Veterinär-Medizinische Klinik der Universität Zürich<sup>1</sup>, Institut für Medizinische Radiobiologie der Universität Zürich und des Paul Scherrer Instituts, Zürich<sup>2</sup>, Paul Scherrer Institut, Villigen<sup>3</sup>, Comparative Oncology, Veterinary Teaching Hospital, Colorado State University, Fort Collins, USA<sup>4</sup>*

# Radiotherapie in der Kleintiermedizin: Grundlagen, Indikationen und Bedeutung\*

*Barbara Kaser-Hotz<sup>1</sup>, Gretchen Fodor<sup>1</sup>, Imogen Cordt-Rieble<sup>2</sup>, H. Blattmann<sup>3</sup>, Gudrun Munkel<sup>3</sup>, E. Egger<sup>3</sup>, Susan M. LaRue<sup>4</sup>, P. F. Suter<sup>1</sup>*

## Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden die allgemeinen Prinzipien der Radiotherapie beschrieben, die Indikationen besprochen und Reaktionen des normalen und tumorösen Gewebes auf Bestrahlung diskutiert.

Die verschiedenen Bestrahlungsarten und Behandlungsprotokolle, die zur Zeit in der Schweiz angeboten werden können, werden vorgestellt. Behandlungen von spontanen Tumoren beim Tier leisten gleichzeitig einen wertvollen Beitrag zur Weiterentwicklung der Radiotherapie in der Humanmedizin.

**Schlüsselwörter:** Radiotherapie – Indikationen – Radiobiologie – Physik – Modell – Humanmedizin

## Radiation therapy in small animal medicine: principles, indications and significance

This article describes the general principles of radiation therapy, reviews the indications for this treatment modality and discusses the response of tumors and normal tissue to radiation. Radiation modalities and treatment protocols currently available in Switzerland are presented. Treatments of spontaneous tumors in animals contribute to the development of radiation therapy in human medicine at the same time.

**Key words:** radiation oncology – indications – radiobiology – physics – model – human medicine

## Einleitung

Krebs ist eine der häufigsten Todesursachen bei Hund und Katze. Annähernd 50% aller Hunde, die älter als 10jährig werden, sterben direkt oder indirekt an den Folgen eines Tumorleidens (Wynder und Gori, 1977). Im Vergleich zum Menschen erkranken Hunde sogar doppelt so oft an Krebs, Katzen etwas weniger häufig (Dorn, 1976). Die Tier-Mensch Beziehung wird heute höher eingeschätzt als früher und ein Tier kann im Leben vieler Menschen eine wichtige Bedeutung haben. Deshalb wünschen solche Tierbesitzer eine Therapie ihres krebserkrankten Tieres (Withrow und MacEwen, 1989). Die primäre Therapieform zur Heilung von Krebs ist die Chirurgie. Infiltrative Tumoren an komplexen anatomi-

schen Lokalisationen können chirurgisch jedoch schlecht behandelt werden. Für solche Tiere wird nach Alternativen zur Euthanasie gesucht.

Eine der Therapieformen für Krebs ist die Radiotherapie. Wilhelm Conrad Röntgen entdeckte 1895 die Röntgenstrahlen. Bereits 4 Jahre später erschien der erste Bericht über die Heilung eines Patienten durch die Anwendung von Strahlentherapie. Heute werden fast zwei Drittel aller an Krebs erkrankten Menschen mit Strahlentherapie behandelt.

In der Veterinärmedizin hat Alois Pommer um 1930 in Wien die ersten Tiere mit chronischen Erkrankungen bestrahlt. Seine Erfahrungen bilden die Grundlage für die heutigen Strahlentherapieprotokolle in der Veterinärmedizin (Gillette, 1987).

\* Diese Arbeit wurde durch die Krebsliga des Kantons Zürich unterstützt

## Radiobiologie

Ionisierende Strahlung kann Zellen abtöten. Das Ziel der Radiotherapie ist es, Tumorzellen zu vernichten, gesundes Gewebe hingegen möglichst zu schonen. Die heutige Radiotherapieforschung zielt darauf ab, einen möglichst grossen therapeutischen Gewinn, das heisst eine möglichst grosse Differenz zwischen den Kurven für Tumorkontrolle und Schädigung des normalen Gewebes zu erreichen (Abb. 1). Je höher die applizierte Dosis, umso grösser die Chance, einen Tumor zu sterilisieren, aber umso grösser wird auch das Risiko unerwünschter Strahlenschäden.

Der radiosensitive Teil der Zelle ist in erster Linie der Zellkern mit der DNS. Durch die Interaktion mit ionisierender Strahlung kann es zu DNS-Brüchen verschiedenster Art kommen. Während des Ablaufs des Zellzyklus sind Zellen unterschiedlich anfällig. In der Mitose sind die Zellen empfindlicher als während der Synthesephase (Abb. 2). Bei ausreichender Strahlendosis stirbt die Zelle

bei Erreichen der nächsten mitotischen Phase, da sie aufgrund der akkumulierten Strahlenschäden nicht mehr in der Lage ist, sich zu teilen.

Die Radiosensitivität von Zellen wird charakterisiert durch den Verlust der Fähigkeit einer Zelle sich zu teilen. Proliferierende Zellen sind immer strahlensensitiver als mitotisch inaktive. Dazu gehören Tumorzellen, aber auch rasch proliferierende oder sich erneuernde Gewebe wie Mukosa, Epidermis, Magen-Darmschleimhaut oder Knochenmark. Der Effekt der Strahlentherapie auf diese Gewebe wird daher schon während oder unmittelbar nach der Bestrahlung beobachtet. Zellen, die sich sehr langsam oder gar nicht mehr teilen, wie Knochen-, Nerven- oder Muskelgewebe, werden von der Strahlung ebenfalls beeinflusst, aber es dauert viel länger, bis Effekte sichtbar werden. Aufgrund des unterschiedlichen Zeitpunktes der Manifestation der Gewebe teilt man die Strahleneffekte in akute und späte Reaktionen ein.

Auch Tumorzellen sind unterschiedlich radiosensitiv. Viele Tumoren, die aus radiosensitiven Geweben entste-

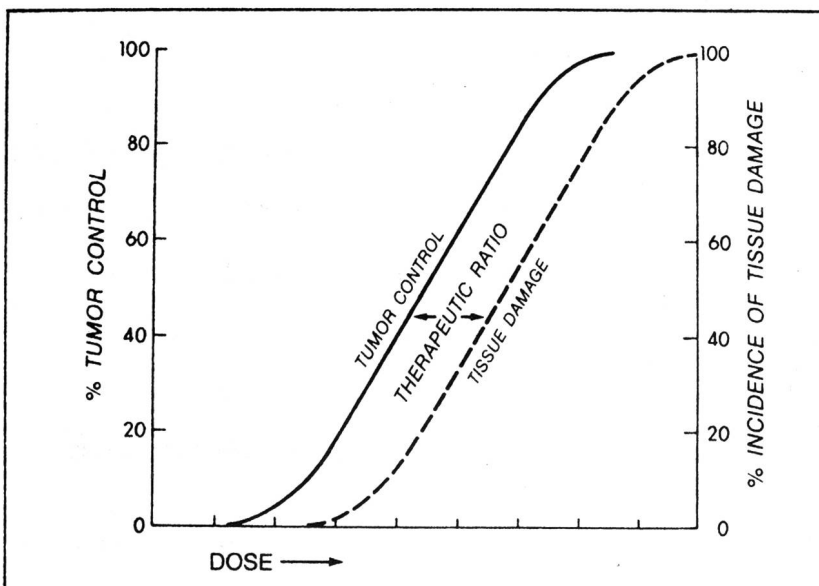


Abbildung 1: Sowohl die Tumorkontrollkurve als auch die Kurve für die Schädigung des normalen Gewebes haben einen sigmoiden Verlauf. Je weiter diese beiden Kurven auseinanderliegen, umso grösser ist der therapeutische Gewinn.

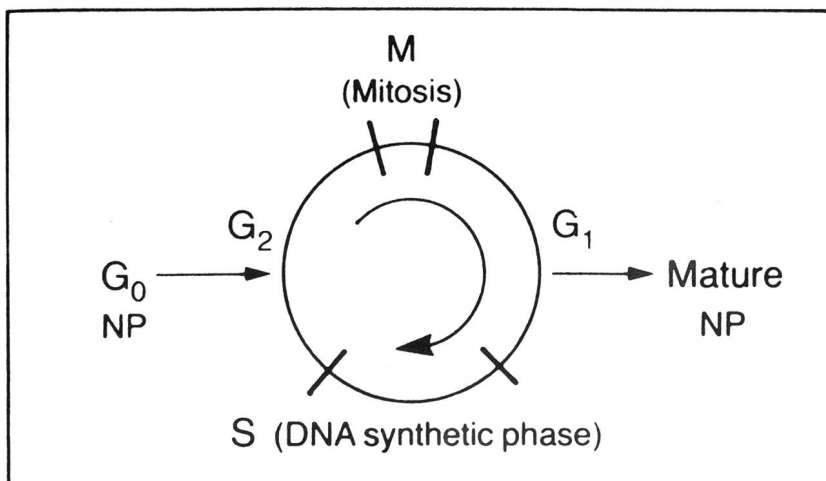


Abbildung 2: Zellzyklus: Die Radiosensitivität ist abhängig vom Stadium innerhalb des Zellzyklus. M und G<sub>2</sub> sind strahlensensitive, S und G<sub>1</sub> strahlenresistente Stadien. [M = Mitose, G = Gap (Ruhephase), NP = Nicht proliferierende Phase]

hen, sind ebenfalls empfindlich, wie zum Beispiel Lymphome oder Plattenepithelkarzinome. Ob ein Tumor radiotherapeutisch kontrolliert werden kann, hängt aber nur zum Teil mit der Radiosensitivität des Tumorgewebes zusammen. Andere Faktoren, wie Heterogenität oder Hypoxie innerhalb des Tumors, spielen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Tumorkontrolle.

Bei der Strahlentherapie wird die Strahlendosis normalerweise nicht in einer einzigen Sitzung, sondern in kleineren Dosen, sogenannten Fraktionen, an den Tumor abgegeben (Abb. 3). Diesem Prinzip der fraktionierten Strahlendosis liegen radiobiologische Gesetze zu Grunde (Hall, 1988). Zwischen den einzelnen Bestrahlungsfractionen können Zellen Strahlenschäden zum Teil wieder reparieren. Die Fähigkeit zur RepARATION ist bei gesunden Zellen grösser als bei Tumorzellen, das heisst, nach mehreren Fraktionen sterben mehr tumoröse Zellen ab, während gesunde Zellen überleben. Die Repopulation von Zellen zwischen den einzelnen Fraktionen ist bei gesunden ebenfalls meist grösser als bei Tumorzellen. Zudem durchlaufen Tumorzellen gewisse Phasen des Zellzyklus schneller als gesunde Zellen, haben demnach ein grösseres Risiko während eines radiosensitiven Stadiums innerhalb des Zellzyklus von der Strahlung getroffen zu werden. Diesen Effekt nennt man Redistribuktion. Tumorzellen im Zentrum einer Neoplasie können infolge der gestörten Vaskularisation hypoxisch sein und sind in diesem Zustand radioresistenter. Werden nun Zellen während der Fraktionen abgetötet, dann verkleinert sich der Tumor und hypoxische Zellen kommen wieder näher an Gefässe zu liegen. Damit sind sie besser oxygeniert und werden wieder strahlensensitiver. Zudem verbrauchen tote Zellen keinen Sauerstoff, was ebenfalls eine bessere Diffusion erlaubt.

## Strahlenphysik

Zur Strahlentherapie werden verschiedene Strahlenarten verwendet. Röntgentherapiemaschinen produzieren Röntgenstrahlen mit einer Energie von 150 bis 400 Kilovolt (KV). Diese Geräte eignen sich nur für die Therapie von oberflächlichen Krankheitsprozessen. In der Humanmedizin sind Cobalt-Geräte, die durch radioaktiven Zerfall Gamma-Strahlung von 1.2 MeV freisetzen, und in der heutigen Zeit vor allem Linearbeschleuniger, die Röntgenstrahlung bis zu Energien von 20–25 MeV erzeugen, weit verbreitet. Strahlung mit höherer Energie ist durchdringender, das heisst, auch tiefliegende Tumoren können damit erreicht werden. Röntgen- und Gammastrahlen sind elektromagnetische Wellen, die weder eine Ladung noch eine Masse besitzen. Dies im Unterschied zu korpuskulärer Strahlung wie Elektronen, Protonen oder schwere Ionen, die in der Medizin ebenfalls therapeutisch eingesetzt werden.

Am Institut für Medizinische Radiobiologie (IMR) der Universität Zürich kann zur Radiotherapie ein Betatron eingesetzt werden. Mit diesem Gerät können Elektronen oder Photonen (Röntgenstrahlen) bis zu einer Energie von 30 MeV erzeugt werden. Da am Horizontalstrahl des Betatrons die meisten Bestrahlungen mit nur einer Einstrahlrichtung durchgeführt werden, eignen sich für die meisten Indikationen in der Veterinärmedizin Elektronen dank ihrer günstigeren Tiefendosisverteilung besser. Zudem ist die Dosisleistung für Elektronen höher als für Photonen, was eine kürzere Narkosedauer erlaubt. Zur Begrenzung des Bestrahlungsfeldes werden verschieden grosse Tubusse eingesetzt. Es stehen runde Tubusse von 2.5 cm bis 8.5 cm Durchmesser und rechteckige bis 12.5 cm x 15.5 cm zur Verfügung. Die Energie des Strahls kann individuell für jedes Tier gewählt werden, je nach Ausdehnung des Tumors in die Tiefe. Je höher die Energie der Elektronen, desto grösser ist die

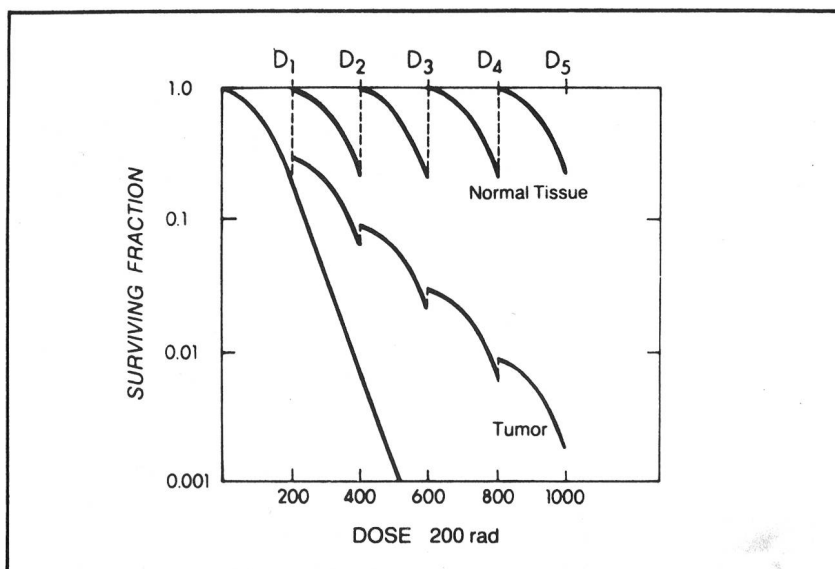


Abbildung 3: Repopulation von Zellen zwischen den Fraktionen. Der therapeutische Gewinn ist am grössten bei rascher und vollständiger Repopulation gesunder Zellen.

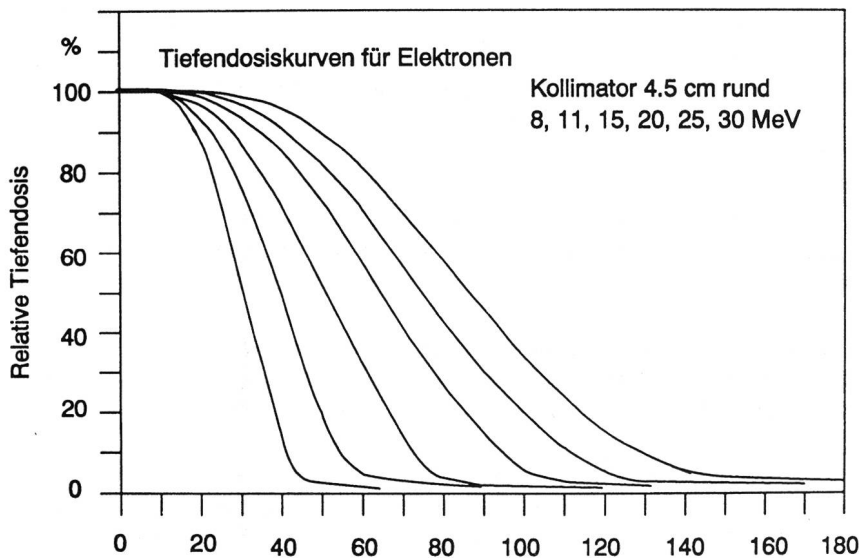


Abbildung 4: Tiefendosiskurven für Elektronen des Betatrons am Institut für medizinische Radiobiologie in Zürich bei verschiedenen Energien. Je höher die Energie, umso grösser ist die Eindringtiefe, aber umso flacher ist der Dosisabfall.

Eindringtiefe, aber desto flacher ist auch der Dosisabfall in der Tiefe (Abb. 4).

Am Paul Scherrer Institut (PSI), einem nationalen Forschungsinstitut, steht die erste Protonentherapieanlage Europas. Mit einer Protonenbeschleunigeranlage, die für die physikalische Forschung genutzt wird, werden seit 1984 mit grossem Erfolg auch Augentumoren bestrahlt. Protonen sind geladene Teilchen und werden in Materie durch Stösse mit den Elektronen abgebremst. Dadurch haben sie eine bestimmte Reichweite mit einem raschen Dosisabfall. Für Protonen, die wesentlich schwerer sind als Elektronen, ist die Eindringtiefe viel schärfer definiert als für Elektronen (Abb. 5a und b). Mit der Protonen-

strahlung ist es daher möglich, die maximale Strahlendosis exakt im Tumor, dem Zielvolumen, bei maximaler Schonung des umliegenden gesunden Gewebes zu deponieren. Durch die klare Begrenzung des Strahles kann eine höhere Dosis an den Tumor abgegeben werden. Seit März 1993 werden Tiere mit kleinen, oberflächlichen, aber an kritischer Lokalisation liegenden Tumoren mit dem bestehenden Augen-Strahl therapiert. Im Sommer 1994 wird eine neue Protonentherapieanlage in Betrieb genommen. Mit diesem neuen Protonenstrahl wird es möglich sein, auch komplizierte, tief im Körper liegende Tumoren zu behandeln. Die Protonen werden über eine isozentrisch (360 Grad) um den Patienten

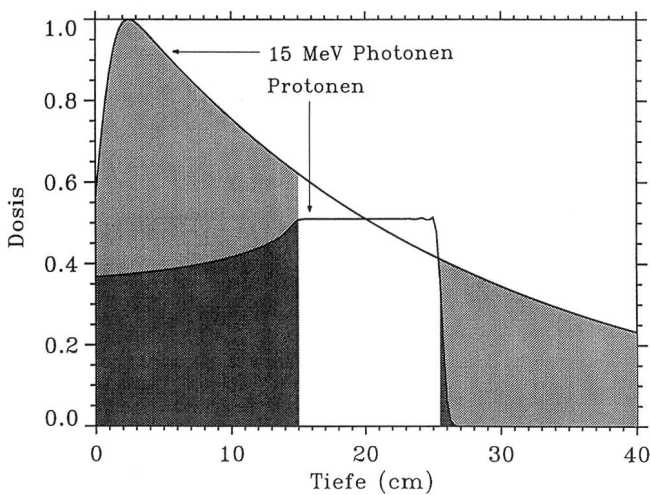


Abbildung 5a: Vergleichende Darstellung der Tiefendosisverteilung für Photonen (grau) und Protonen (schwarz). Während die Dosis beim Photonenstrahl langsam abfällt, ist der Dosisabfall bei einem Protonenstrahl sehr scharf.

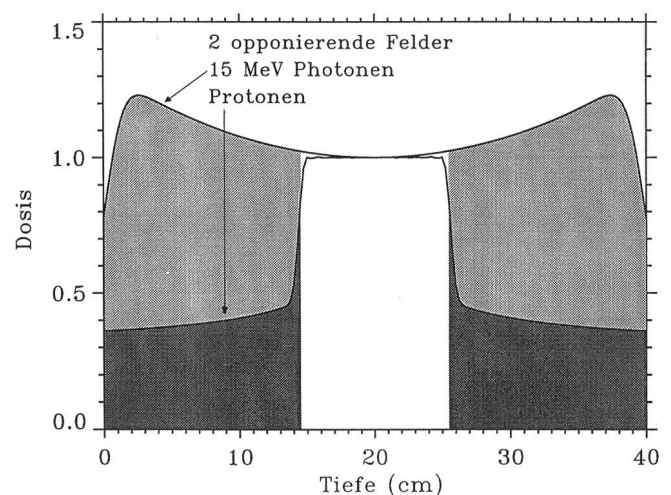


Abbildung 5b: Dosisverteilung bei zwei opponierenden Strahlenfeldern für Photonen und Protonen. Das Zielvolumen (Tumor, weiss) wird mit den Protonenstrahlen (schwarz) exakt bestrahlt. Das umliegende normale Gewebe wird kaum mit Strahlung belastet. Im Vergleich zwei Photonenfelder (grau). Die höchste Dosis liegt nicht im Tumorbereich, sondern unterhalb der Oberfläche.

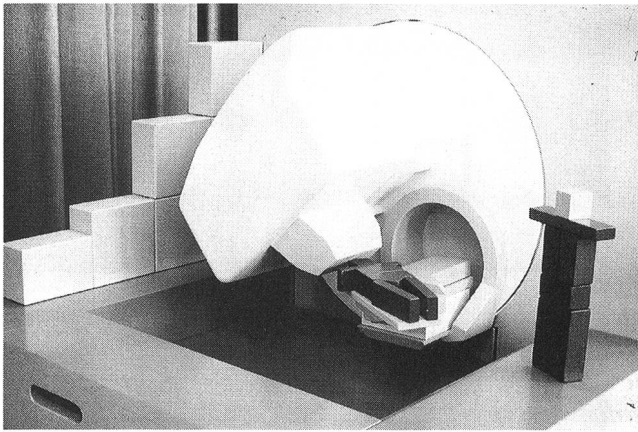


Abbildung 6: Modell der isozentrischen Protonenstrahlführung (Gantry) am Paul Scherrer Institut

ten drehbare Strahlführung in den Körper eintreten (Abb. 6). Die Bestrahlung von beliebiger Seite und über frei wählbare Felder erlaubt eine noch bessere Dosisverteilung.

## Indikationen zur Radiotherapie

Die Therapieformen in der Onkologie bestehen aus Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie. Während Chemotherapeutika eingesetzt werden, um Metastasen zu bekämpfen oder eine diffuse Neoplasie zu behandeln, sind die Chirurgie und die Strahlentherapie lokale, allenfalls regionale Behandlungsmethoden. Für jede Krebstherapie sind motivierte Tierbesitzer Voraussetzung.

Die chirurgische Behandlung von Tumoren steht in der Veterinärmedizin im Vordergrund. An anatomisch schwierigen Lokalisationen oder bei infiltrativ wachsenden Tumoren vermag unter Umständen die Radiotherapie bessere Resultate zu erbringen. Gerade im Kopfbereich ist es aus funktionellen und kosmetischen Gründen oft nicht möglich, einen Tumor in toto zu reseziieren. Ähnlich schwierig ist es im Bereich der Wirbelsäule und des Rumpfes. An den Gliedmassen wäre zur vollständigen Entfernung des Tumors manchmal eine Amputation erforderlich. Wenn ein Tumor nicht mit genügend grossen «Sicherheitssäumen» reseziert werden kann, empfiehlt es sich, vor der Chirurgie abzuwägen, ob eine Strahlentherapie für das Tier nicht die bessere Therapieform darstellen könnte. Auch eine kombinierte Therapie, Chirurgie und Strahlentherapie, ist in bestimmten Fällen indiziert. Der chirurgische Eingriff besteht dann in einer sorgfältigen Zytoreduktion, so dass möglichst keine Zellen in die Umgebung verschleppt werden.

Generell ist die Strahlentherapie bei lokalen, invasiven, jedoch selten oder spät metastasierenden Tumoren indiziert. Es macht in der Regel keinen Sinn einen Patienten mit einem Tumor, der bereits metastasiert hat, zu bestrahlen. Allenfalls kommt bei ausgewählten Fällen eine palliative Bestrahlung in Frage. Zur Aufarbeitung von po-

tentiellen Strahlentherapiepatienten gehören eine Biopsie des Tumores und eine histologische Untersuchung, Röntgenaufnahmen der Lunge und die Palpation, evtl. die Biopsie der regionären Lymphknoten. Die T N M-Klassifikation in verschiedene klinische Stadien gemäss den Richtlinien der WHO kann als Entscheidungsgrundlage herangezogen werden (Owen, 1980). T charakterisiert den Lokaltumor, N die Nodes (Lymphknoten) und M die Metastasen. Tiere, die sich in einem T1-4, N0, M0 Stadium befinden, sind gute Kandidaten für eine Radiotherapie. Im Kopfbereich können mitbetroffene oder verdächtige Lymphknoten unter Umständen mit in das Strahlenfeld einbezogen werden.

Viele Krebspatienten sind bereits älter. Bevor der Entschluss gefasst wird, eine Radiotherapie durchzuführen, ist es daher wichtig, Krankheiten, welche die Prognose des Tieres oder den Verlauf der Radiotherapie ungünstig beeinflussen, vorzeitig zu erkennen. Im Vordergrund stehen chronische Nieren-, Leber- und Herzinsuffizienz.

## Tumoren der Maulhöhle

Strahlentherapie ist vor allem bei oralen Tumoren indiziert. Die Anatomie ist komplex, und eine chirurgische Resektion hinterlässt nicht selten funktionelle und kosmetische Defekte, die für den Tierbesitzer nicht akzeptierbar sind. Die vier häufigsten Tumoren der Maulhöhle sind Plattenepithelkarzinome, Melanome, Fibrosarkome und Epuliden (Oakes et al., 1993; Bradley et al., 1984).

Akanthomatöse Epuliden wachsen infiltrativ in den umliegenden Knochen, metastasieren aber nicht. Epuliden sprechen sehr gut auf Radiotherapie an und die meisten Tiere können geheilt werden (Thrall, 1984).

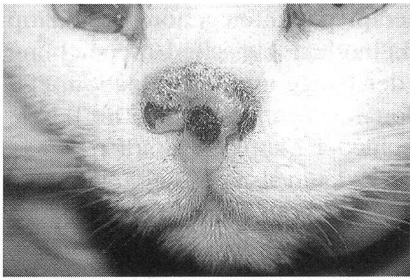
Plattenepithelkarzinome verhalten sich unterschiedlich je nach Lokalisation. Karzinome am Zungengrund oder im Bereich der Tonsillen haben eine höhere Tendenz zu metastasieren und sind lokal schwieriger unter Kontrolle zu bringen. Die rostral lokalisierten Plattenepithelkarzinome hingegen sprechen gut auf Radiotherapie an (Gillette et al., 1987; Evans und Shofer, 1988; La Rue und Gillette, 1993).

Fibrosarkome sind lokal invasiv, metastasieren aber kaum. Fibrosarkome sind weniger strahlensensitiv als Epuliden oder Plattenepithelkarzinome (Thrall, 1981; La Rue und Gillette, 1993).

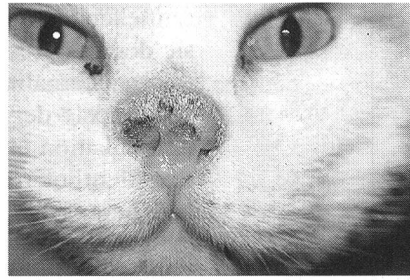
Melanome sind häufige Tumoren der Maulhöhle. Leider ist die Metastasierungsneigung hoch. Eine sorgfältige Abklärung, ob bereits Metastasen vorhanden sind, ist bei Melanomen vor einer Radiotherapie unbedingt notwendig. Melanome gelten als radioresistent. Hohe Dosen, appliziert in wenigen Fraktionen, scheinen die besten Resultate zu ergeben.

## Tumoren der Nase

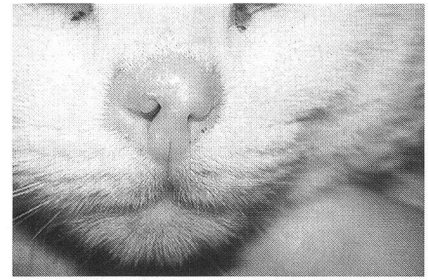
Tumoren der Nasenhöhle sind lokal invasiv aber sehr spät metastasierend. Die alleinige chirurgische Therapie



*Abbildung 7a: 10jährige Katze mit Plattenepithelkarzinom des Nasenspiegels. Vor der Bestrahlung mit Protonen.*



*Abbildung 7b: Die gleiche Katze zehn Tage nach der Strahlentherapie. Die akute Strahlenreaktion manifestiert sich als Schwellung des Nasenspiegels.*



*Abbildung 7c: Die Katze zwei Monate nach der Strahlentherapie. Der Nasenspiegel hat sich wieder epithelialisiert. Die Katze ist ein Jahr nach der Therapie stabil und kann als geheilt angesehen werden.*

kann weder eine Heilung noch eine Verlängerung des Lebens bewirken. Die Radiotherapie ist bei Nasentumoren indiziert. Sie ist die einzige Methode, die ein deutliche, symptomfreie Lebensverlängerung bewirkt (Thrall und Harvey, 1983; Beck und Withrow, 1985; Evans et al., 1989; Mc Entee et al., 1991; Thrall et al., 1993). Plattenepithelkarzinome des Nasenspiegels bei Katzen sprechen sehr gut auf die Radiotherapie an (Carlise und Gould, 1982). Bei vielen Patienten wird eine rasche und permanente Heilung erzielt (Abb. 7a,b,c). Auch Lymphome der Nasenhöhle bei Katzen sind strahlensensitiv (Straw et al., 1986).

### **Tumoren an Rumpf und Gliedmassen**

Für lokal invasive Tumoren, die kaum metastasieren aber chirurgisch nicht beherrscht werden können, ist die Strahlentherapie eine gute Alternative. Radiotherapie kann besonders empfohlen werden bei Weichteilsarkomen, wie z.B. Hämangioperizytomen und Fibrosarkomen (Brewer und Thrall, 1982; MacEwen und Withrow, 1989; McChesney et al., 1989). Diese Tumoren sind sehr infiltrativ wachsend und rezidivieren oft nach chirurgischer Intervention. Hämangioperizytome sind strahlensensitiver als Fibrosarkome. Mastzelltumoren sind oft ebenfalls sehr invasiv wachsend. In der Regel sprechen sie gut auf eine Strahlentherapie an (Turrel et al., 1988). Perianale Adenome werden meistens chirurgisch behandelt. Bei grossen Tumoren ist manchmal die Radiotherapie indiziert (Gillette, 1976). Perianale Adenome sprechen sehr gut an. Venerische Sarkome sind ausgesprochen radiosensitiv. In vielen Fällen sind geringe Dosen kurativ (Thrall, 1982).

### **Gehirntumoren**

Der chirurgische Zugang ist nur bei oberflächlichen Gehirntumoren möglich. Die Radiotherapie bietet sich als

therapeutische Methode an. Sehr gute Resultate werden bei Adenomen der Hypophyse und bei Meningiomen erzielt (Turrel et al., 1981; LaRue und Gillette, 1993). Aber auch bei granulomatöser Meningio-Enzephalitis und bei Gliomen tritt eine deutliche klinische Verbesserung ein.

### **«Gutartige» Prozesse**

Bei chronischen Hautveränderungen, Granulomen, evtl. Arthrosen kann eine Bestrahlung Heilung oder Linderung bringen. In der Humanmedizin sind die Bestrahlungen nicht cancerogener Erkrankungen aufgrund des potentiellen Risikos der Tumorinduktion etwas in Verruf geraten. Diese Problematik steht in der Veterinärmedizin nicht im Vordergrund.

### **Therapieplanung**

Damit die Strahlendosis möglichst genau an die gesamte Tumormasse abgegeben werden kann, ist eine sorgfältige Bestimmung des Tumorumfanges, der Tumorausdehnung und der gefährdeten gesunden Organe in der bestrahlten Körperregion erforderlich. Für oberflächliche Tumoren kann eine genaue Palpation, kombiniert mit einer Ultraschalluntersuchung, genügen. Sobald der Verdacht auf Knocheninvasion besteht, müssen zusätzlich Röntgenbilder angefertigt werden. Für anatomisch schwierige Stellen und im Bereich des Gehirns (Abb. 8) sind computertomographische Aufnahmen zur Bestimmung der Tumorausdehnung absolut notwendig. Für Protonenbestrahlungen tiefliegender Tumoren ist eine CT-Studie unerlässlich. Die CT-Information bildet die Grundlage zur computerisierten Berechnung der Bestrahlungspläne. Die Dosisverteilung kann damit in drei Dimensionen genau berechnet werden (Abb. 9).

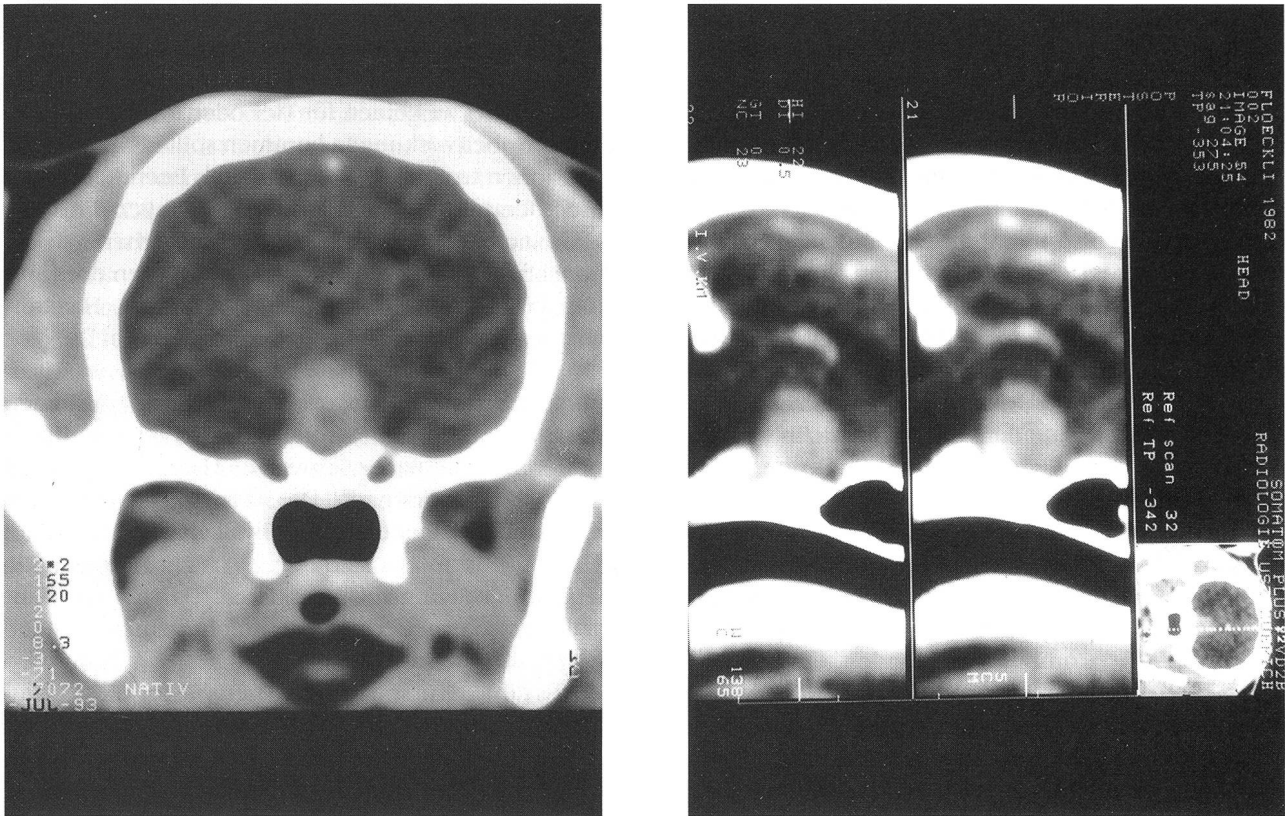


Abbildung 8a und b: Computertomographische Bilder des Gehirns einer 10jährigen Katze mit einem Hypophysentumor, der sich als hyperdense Masse darstellt. (a = Transversalschnitt und b = Sagittalschnitt) Die Katze wurde mit Elektronen über 3 Felder bestrahlt. 7 Monate nach der Therapie geht es ihr sehr gut.

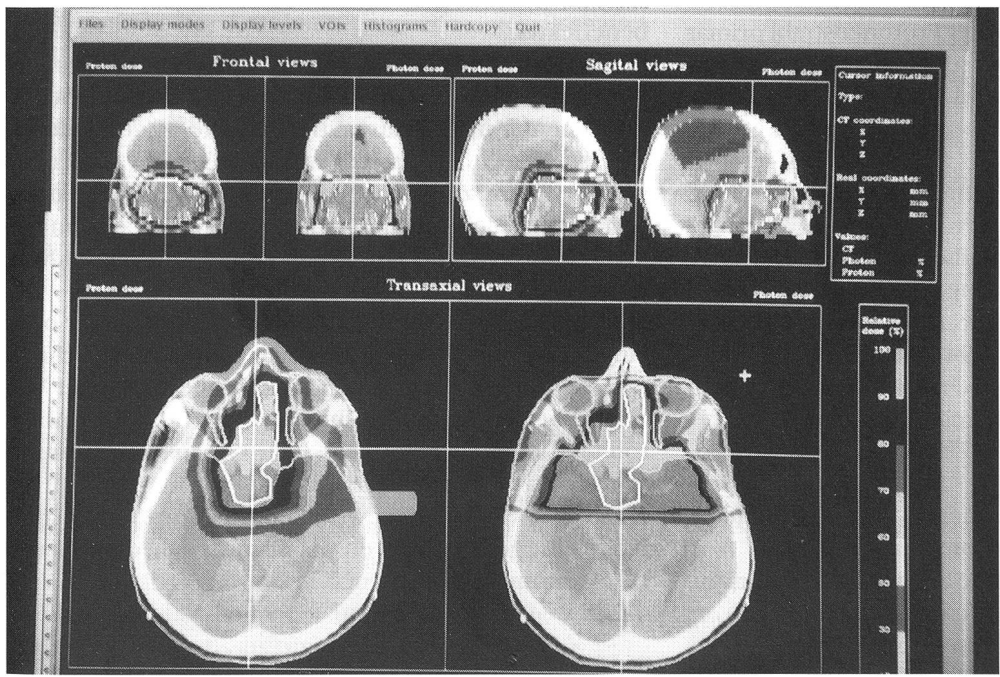


Abbildung 9: Vergleichender Bestrahlungsplan für Protonen (links) und Photonen (rechts) am Beispiel eines grossen Hypophysentumors beim Menschen. Die Kontur des Tumors ist gelb markiert. Der Tumor befällt beide Nervi optici und die zentralen Gehirnteile. Die Dosisverteilung ist farbig markiert von 100% (rot) bis 30% (gelb). Der Bestrahlungsplan mit Protonen zeigt eine besser auf den Tumor abgestimmte Dosisverteilung mit Schonung der gesunden, umliegenden Gewebe, wie z. B. den Augen.



## Therapieprotokolle

Wie bereits im Abschnitt «Radiobiologie» angedeutet, wird eine Strahlentherapie normalerweise in mehreren Fraktionen durchgeführt. In der Humanmedizin sind 20–30 Sitzungen über einen Zeitraum von sechs Wochen üblich. Mit diesen Behandlungsschemata ist es möglich, die gesunden Gewebe optimal zu schonen und trotzdem eine therapeutische Dosis zu applizieren. In der Veterinärmedizin müssen die Patienten für jede Fraktion kurz anästhesiert werden. Zudem ist ein 6wöchige Therapie-dauer für die meisten Tierbesitzer nicht akzeptabel. Daher sind die Protokolle in der Veterinärmedizin kürzer und gröber fraktioniert. In der Veterinärmedizin werden Totaldosen von 40–50 Gy (4000–5000 Rad) über 3 bis 4 Wochen abgegeben.

Am Betatron des IMR in Zürich bestrahlen wir zur Zeit in 10 Fraktionen mit 3 Behandlungen pro Woche nach einem Montag-Mittwoch-Freitag Schema. Es wird eine Totaldosis von 40 bis 44 Gy appliziert. Wenn immer möglich werden die Tiere ambulant behandelt. Für eine Behandlung rechnen wir mit total ungefähr 30 Minuten. Die Bestrahlung selbst dauert nur wenige Minuten. Im Normalfall können die Tiere nach der Bestrahlung ihren Besitzern wieder übergeben werden. Für Besitzer, die weit entfernt wohnen, oder bei Risikopatienten empfehlen wir, die Patienten unter der Woche im Tierspital zu hospitalisieren. Die Tiere können aber über das Wochenende nach Hause entlassen werden.

Am Paul Scherrer Institut werden während einer Woche im Monat Bestrahlungen mit dem horizontalen Protonenstrahl durchgeführt. Da dieser Protonenstrahl primär für Augenbestrahlungen eingesetzt wird, können nur kleine Volumina bestrahlt werden. Kleinere Volumina tolerieren eine raschere Dosisapplikation und die gesamte Dosis (40.2 CGE) kann in 8 Fraktionen an 4 Tagen abgegeben werden. Die Tiere müssen zur Behandlung eine Woche hospitalisiert werden.

Die Protonen-Bestrahlungen tiefliegender Tumoren über eine isozentrische Strahlführung, die beliebige Winkel und grösste Flexibilität in der Dosisverteilung erlauben wird, kann ab Sommer 1994 durchgeführt werden (Abb. 6). Es ist geplant in 16 Fraktionen nach einem Montag-Dienstag-Donnerstag-Freitag Protokoll zu behandeln. Je nach Besitzer und Tier können Behandlungen ambulant durchgeführt werden, eine Hospitalisation während den Bestrahlungstagen ist auch möglich. Die Protonenbehandlung ist am aufwendigsten, verspricht aber die besten Resultate hinsichtlich Tumorkontrolle und Schonung des normalen Gewebes.

## Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Die Radiotherapie ist eine lokale Therapie. Nebenwirkungen beschränken sich auf das bestrahlte Gebiet, systemische Effekte wie z. B. Nausea treten nur auf, wenn der Gastrointestinaltrakt mitbestrahlt wird.

Gewisse lokale Nebenwirkungen sind bei den Strahlendosen, die erforderlich sind, um einen Tumor zu sterilisieren unvermeidbar. Die Therapieprotokolle sind so berechnet, dass es zu keinen für Tier oder Besitzer untolerierbaren Nebenwirkungen kommen sollte. Akute Strahlenreaktionen treten 1–3 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie auf. Meist ist nach 7–14 Tagen die Reaktion am stärksten, um dann innert 2 Wochen wieder spontan abzuklingen. Tolerierbare Reaktionen der Haut können von trockener Schuppung, Erythem, Haarausfall, Pigmentänderung, selten bis zur nässenden Desquamation reichen. Bei den meisten Patienten ist Haarwuchs an der bestrahlten Stelle innerhalb von 6 Monaten wieder zu beobachten. Das neue Haar wächst oft in einer anderen Farbe nach. Schwarzes Haar wächst weiss und weisses schwarz nach. Die nässende Hautreaktion beruht nicht auf einer direkten physikalischen Irritation der Haut, sondern lässt sich durch das vorübergehende Absterben der Stammzellen erklären. Da sich die Haut normalerweise erneuert, werden nicht genügend neue Zellen produziert, um die abgeschilferten Zellen zu ersetzen. Es gibt keine spezifische Therapie für diese Hautreaktion. Es empfiehlt sich, die Hautoberfläche sauber zu halten und zusätzliche Irritationen zu vermeiden. In 7–10 Tagen haben sich genügend neue Stammzellen gebildet, und die Hautreaktion klingt von selbst ab. An den Schleimhäuten kommt es zu einer entzündlichen Rötung. Der Mechanismus ist gleich wie für die Hautreaktion. Nekrose von Haut oder Schleimhaut tritt mit den in der Veterinärmedizin verwendeten Protokollen sehr selten auf. Nekrose gehört nicht zu den «akzeptablen» Nebeneffekten.

Bei langsam proliferierenden Geweben treten Reaktionen erst nach Monaten oder Jahren auf. Diese Nebeneffekte nennt man Spätreaktionen. Die Therapiedosen sind so berechnet, dass es in weniger als 5% aller bestrahlter Tiere zu solchen unerwünschten Spätreaktionen kommt. Bei Knochen- und Nervengewebe kann Nekrose auftreten. Am Auge kann es zu Kataraktbildung kommen.

Je nach Zell-Turnover des Tumors dauert es kürzer oder länger, bis die Tumormasse sich verkleinert. Schnell wachsende Tumoren zeigen häufig innert weniger Wochen eine deutliche Verminderung des Volumens. Abgetötete Tumorzellen müssen vom Organismus abtransportiert werden. Mesenchymale Tumoren haben oft eine grössere Bindegewebskomponente und daher bleibt eine gewisse Gewebsmasse bestehen, die aber steril, also ohne Tumorzellen, sein kann.

## Anästhesie

Da die Strahlentherapie mit keinerlei Schmerzen verbunden ist, dienen die kurzdauernden Narkosen lediglich der Immobilisation des Tieres und können dementsprechend oberflächlich gehalten werden. Diese Voraussetzungen würden sowohl durch eine Inhalations-, als auch durch eine Injektionsnarkose erfüllt. Aufgrund des feh-

lenden Abluftsystems in den Räumlichkeiten und aus lagerungstechnischen Gründen entschieden wir uns für eine Injektionsnarkose. Der Wirkstoff Propofol (Disoprivan®) erfüllt all unsere Anforderungen. Die intravenöse Propofolnarkose ist sicher und erlaubt eine problemlose und rasche Narkoseeinleitung und -unterhaltung (Brearly et al., 1988; Morgan und Legge, 1989). Das Tier erholt sich sehr schnell und vollständig, und es tritt keine Verlängerung der Aufwachdauer durch die wiederholten Narkosen auf. Im Normalfall ist keine Prämedikation erforderlich. Das Anästhetikum wird über einen intravenösen Verweilkatheter zugeführt. Die Einleitung der Narkose geschieht mittels eines Bolus Propofol, die Unterhaltung kontinuierlich mittels einer Injektionspumpe. Narkose und Vitalparameter werden mit einem EKG und einem Atemmonitor kontrolliert. Während der Bestrahlung werden Tier und Geräte über ein Video-Kamerasystem optisch überwacht.

## Spontane Tumoren beim Haustier: Modell für neue Therapien beim Menschen

Ohne eine Verbesserung der Krebsbekämpfung werden gemäss einer europäischen Studie im Jahr 2000 in Europa eine Million Krebstote pro Jahr erwartet (Vermorken, 1991). Der Radiotherapie wird bei der Verbesserung der Krebstherapie eine bedeutende Rolle zugemessen. Der Grund dafür liegt in der Erkenntnis, dass eine Erhöhung der Kontrollrate des Primärtumores unmittelbar mit der Beherrschung der Krankheit generell vergesellschaftet ist. Bei der Bestrahlung wird bisher eine homogene, höchstmögliche Dosis im Zielvolumen angestrebt unter weitestgehender Schonung der umliegenden gesunden Gewebe. Eine Dosiserhöhung im Zielvolumen und folglich eine höhere Wahrscheinlichkeit der lokalen Tumor-

Disoprivan®: Zeneca (ICI), 6002 Luzern

kontrolle, sowie gleichzeitig eine bessere Schonung der gesunden Gewebe sind die Motivation, präzisere Bestrahlungstechniken zu entwickeln. Die besten Voraussetzungen, dieses Ziel zu erreichen, liefert die Bestrahlung mit geladenen Teilchen, wie z. B. Protonen, die eine genau definierte Reichweite aufweisen mit maximaler Dosisabgabe am Ende ihrer Bahn (Greiner et al., 1989) (Abb. 7). Weltweit werden an 17 Zentren Protonen zur Bestrahlung von Tumoren eingesetzt. Ausser einem Spital in Kalifornien erfolgen alle diese Behandlungen an Beschleunigern, die für die physikalische Forschung gebaut wurden. In Europa hat das Paul Scherrer Institut bis jetzt am meisten Patienten behandelt. Die positiven Resultate haben zur Entwicklung einer neuen, dynamischen Applikationstechnik geführt (Blattman et al., 1990). Mit einem Einzelstrahl wird das Zielvolumen in drei Dimensionen sehr genau abgetastet. Diese Technik erlaubt eine genaue Dosisverteilung bei höchster Flexibilität.

Ab Sommer 1994 wird die neue Bestrahlungsanlage in Betrieb sein. In einer ersten Betriebsphase der neuen Protonenanlage sollen neben Patienten aus der Humanmedizin auch Hunde mit Spontantumoren behandelt werden. Tumoren der Maul- und Nasenhöhlen sowie Weichteilsarkome an Rumpf und Gliedmassen verhalten sich biologisch bei Mensch und Tier sehr ähnlich. Aufgrund der kürzeren Lebenserwartung sind Ergebnisse aus den Tierbestrahlungen jedoch früher zu erwarten. Ohne den Einsatz von Versuchstieren kann so ein wissenschaftlicher Beitrag zur Weiterentwicklung der Krebstherapie in der Humanmedizin geleistet werden.

### Abkürzungen:

Gy: Gray, 1 Gray = 100 Rad

CGE: Cobalt Gray Equivalent: Für Protonen:

1 Gy X 1.1 = 1 CGE

### La radiothérapie en médecine des petits animaux: principes, indications et importance

Cet article décrit les principes de la radiothérapie, les indications pour un traitement et les réactions des tissus tumoraux et normaux aux rayons.

Les différentes modalités et protocoles, qui sont actuellement offerts en Suisse sont discutés. Simultanément, le traitement de tumeurs spontanées sert au développement de la radiothérapie en médecine humaine.

### La radioterapia in medicina dei piccoli animali: principi, indicazioni e importanza

In questo articolo vengono descritti i principi della radioterapia, le indicazioni per un trattamento e le reazioni alle radiazioni dei tessuti normali e tumorosi.

Vengono presentati i diversi tipi di radiazioni e piani di terapia, che al momento possono venire offerti in Svizzera.

I trattamenti di tumori su animali offrono pure un importante contributo per lo sviluppo della radioterapia in medicina umana.

## Literatur

- Beck E.R., Withrow S.J. (1985): Tumors of the canine nasal cavity. *Vet. Clin. of N. Am.: Small Anim. Pract.* 15, 521-533.
- Blattmann H., Coray A., Pedroni E., Greiner R. (1990): Spot scanning for 250 MeV protons. *Strahlenther. Onkol.* 166, 45-48.
- Bradley R.L., MacEwen E.G., Loar A.S. (1984): Mandibular resection for removal of oral tumors in 30 dogs and 6 cats. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 184, 460-463.
- Brearily J.C. et al. (1988): Propofol anesthesia in cats. *J. small anim. pract.*, 29, 315-322.
- Brewer W.G., Turell J.M. (1982): Radiotherapy and hyperthermia in treatment of fibrosarcomas in the dog. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 181, 146-150.
- Carlise C.H., Gould S. (1982): Response of squamous cell carcinoma of the nose of the cat to treatment with x rays. *Vet. Radiol.* 23, 186-192.
- Dorn E.R. (1976): Epidemiology of canine and feline tumors. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.* 12, 307-312.
- Evans S.M., Sbofer F. (1988): Canine oral nontonsillar squamous cell carcinomas: Prognostic factors for recurrence and survival following orthovoltage radiation therapy. *Vet. Radiol.* 29, 133-137.
- Evans S.M., Goldschmidt M., McKee L.J., Harvey C.E. (1989): Prognostic factors and survival after radiotherapy for intranasal neoplasm in dogs: 70 cases (1974-1985). *J. Am. Vet. Med. Ass.* 194, 1460-1463.
- Gillette E.L. (1976): Radiation Therapy of canine and feline tumors. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.* 12, 359-362.
- Gillette E.L. (1987): Principles of radiation therapy. In Theilen GH, Madewell BR: *Veterinary Cancer Medicine*, ed 2, Lea&Febiger, Philadelphia, 137-143.
- Gillette E.L., McClesney S.L., Dewbirst M.W., Scott R.J. (1987): Response of canine oral carcinomas to heat and radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13, 1861-1867.
- Greiner R., Blattmann H., Häfliger J.M., Lütolf U.M., Mirimanoff R.O. (1989): Strahlentherapie mit hoch-energetischen Protonen. *Schweiz. Krebsbulletin*, 9/1, 8-11.
- Hall E.L. (1988): *Radiobiology for the radiologist*, ed 3, Lippincott, Philadelphia. 239-293.
- LaRue S.M., Gillette E.L. (1993): Recent advances in radiation oncology. *Compendium Continuing Education* 15, 795-803.
- MacEwen E.G., Withrow S.J. (1989): Soft tissue sarcomas. In *Clinical Veterinary Oncology*, Ed: Withrow S.J., MacEwen E.G., JB Lipincott Co., Philadelphia. 167-176.
- McClesney S.L., Withrow S.J., Gillette E.L., Powers B.E., Dewbirst M.W. (1989): Radiotherapy of soft tissue sarcomas in dogs. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 194, 60-63.
- McEntee M.C., Page R.L., Heidner G.L., et al. (1991): A retrospective study of 27 dogs with intranasal neoplasms treated with cobalt radiation. *Vet. Radiol.* 32, 135-139.
- Morgan D.T.W. und Legge K. (1989): Clinical evaluation of propofol as an intravenous anesthetic agent in cats and dogs. *The Vet. Rec.* 124, 31-33.
- Oakes M.G., Hedlund C.S., Lewis D.D., Hosgood G. (1993): Canine oral neoplasia. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 15, 15-31.
- Owen L.N. (1980): TNM classification of tumours in domestic animals. World Health Organization ed 1, Geneva.
- Straw R.C., Withrow S.J., Gillette E.L., McClesney A.E. (1986): Use of radiotherapy for the treatment of intranasal tumors in the cats: Six cases (1980-1985). *J. Am. Vet. Med. Ass.* 189, 927-929.
- Tbrall D.E. (1981): Orthovoltage radiotherapy of oral fibrosarcomas in dogs. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 179, 159-162.
- Tbrall D.E. (1982): Orthovoltage radiotherapy of canine transmissible venereal tumors. *Vet. Radiol.* 23, 217-219.
- Tbrall D.E., Harvey C.E. (1983): Radiotherapy of malignant nasal tumors in 21 dogs. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 183, 663-666.
- Tbrall D.E. (1984): Orthovoltage radiotherapy of acanthomatous epulides in 39 dogs. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 184, 826-129.
- Tbrall D.E., Dewbirst M.W. (1989): Radiation Therapy, in Withrow S.J., MacEwen E.G.: *Clinical Veterinary Oncology*, Philadelphia, JB Lipincott Co.
- Tbrall D.E., Heidner G.L., Novotney C.A., McEntee M.C., Page R.L. (1993): Failure patterns following cobalt irradiation in dogs with nasal carcinoma. *Vet. Radiol. and Ultrasound* 34, 126-134.
- Turrell J.M., Fike J.R., LeCouter R.A., et al. (1981): Radiotherapy of brain tumors in dogs. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 184, 82-86.
- Turrell J.M., Kitchell B.E., Miller L.M., et al. (1988): Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dogs. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 193, 936-940.
- Withrow S.J., MacEwen E.G. (1989): *Clinical Veterinary Oncology*. JB Lipincott Co. Philadelphia.
- Wynder E.L., Gori G.B. (1977): Contribution of the environment to cancer incidence: An epidemiologic exercise. *J. Natl. Cancer Inst.* 40, 307-318.
- Vermorken A.J.M. (1991): European strategy for cancer research. *Proceedings of the Proton Radiotherapy Workshop at PSI*, Feb. 28.-March 1, PSI, Villigen, Switzerland, 1-16, Report 111.

Korrespondenzadresse: Dr. Barbara Kaser-Hotz, Veterinär-Medizinische Klinik, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich

Manuskripteingang: 16. April 1994