

Strahlentherapie zur Behandlung makroskopischer Analbeutel Tumoren des Hundes – eine retrospektive Studie

C. Rohrer Bley¹, F. Czichon¹, Maximilian Körner¹, Chris Staudinger¹, V. Meier¹

¹Abteilung Radio-Onkologie, Departement für Kleintiere, Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich

Zusammenfassung

Analbeutel Tumoren des Hundes verhalten sich lokal invasiv und metastasieren früh in die loco-regionale Lymphknoten des Beckenbereiches. Gerade bei inoperablen Tumoren stellt Strahlentherapie eine gute Methode zur loco-regionalen Tumorkontrolle dar. Da die Organe des Beckenbereiches sowohl für akute als auch für späte Strahlenschäden (chronischer Durchfall, Blutungen, Strikturen oder Darmperforationen) empfindlich sind und solche Schäden hauptsächlich von der Fraktionsgrösse abhängen, haben wir das hier verwendete Bestrahlungsprotokoll mit reduzierter Fraktionszahl (hypofraktioniert) hinsichtlich Wirksamkeit und später Nebenwirkungen untersucht.

In dieser retrospektiven Studie beschreiben wir 13 Hunde, die aufgrund makroskopischer Erkrankung mit Analbeuteldukarzinomen mit bildgebungs-gestützter, Intensitäts-modulierter Strahlentherapie und einem hypofraktionierten, kurativen Protokoll von 12 × 3,8 Gy bestrahlt wurden. Die makroskopische Erkrankung lag entweder in der Region der Analbeutel und/oder in den sublumbalen Lymphknotenpaketen. Zehn der 13 Hunde hatten bereits fortgeschrittene Tumorerkrankungen (Stage 3a oder 3b). Die akuten Strahlenreaktionen waren mild bis moderat und wurden für einen Teil der Hunde bereits in einer Vorgänger-Studie rapportiert.

Die mittlere Beobachtungszeit betrug 572 Tage (Spanne 105–1292 Tage). Bei 7/13 Hunden wurde im Beobachtungszeitraum eine Progression der Erkrankung festgestellt oder vermutet: Bei 3 Hunden (23 %) kam es zu einer lokalen oder loco-regionalen Progression, bei 4 Hunden (31 %) zu Fernmetastasen. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 480 Tage (95 %CI, 223–908), die mediane Überlebenszeit 597 Tage (95 %CI, 401–908). Ein Jahr nach Behandlung waren 76,9 % (95 %CI, 53,5–100) der Hunde noch am Leben. Die Wahrscheinlichkeit einer Tumorprogression war mit zunehmendem Alter geringer, ansonsten zeigte keiner der untersuchten Tumor- oder Patienten-Faktoren prognostischen Einfluss auf Progression oder Überlebenszeit. Bis auf leichte Alopecie, Pigmentierungsveränderungen oder trockene, schuppige Haut konnten keine klinisch relevanten späten Nebenwirkungen beobachtet werden.

Radiation therapy for the treatment of macroscopic canine anal gland tumors – a retrospective study.

Canine anal gland tumors are locally invasive and early metastasize to the loco-regional pelvic lymph nodes. Radiation therapy is a good method for loco-regional tumor control, especially in inoperable tumors. Since the organs in the pelvic area are sensitive to both acute and late radiation damage (chronic diarrhea, bleeding, strictures or intestinal perforations) and such damage mainly depends on the fraction size, we examined the radiation protocol used in this study with a reduced number of fractions (hypofractionated) regarding effectiveness and side effects.

This retrospective study describes 13 dogs with macroscopic anal gland carcinoma that were irradiated with imaging-guided, intensity-modulated radiation therapy with a hypofractionated curative protocol of 12 × 3,8 Gy. Gross pathology was either in the region of the anal gland and/or in the sublumbal lymph nodes. Ten of the 13 dogs had advanced tumor diseases (stage 3a or 3b). The acute radiation reactions were mild to moderate and had been reported for some of the dogs in a previous study.

The mean study time was 572 days (range 105–1292 days). Disease progression was observed or suspected in 7/13 dogs during the study period: local or loco-regional progression occurred in 3 dogs (23 %) and distant metastases in 4 dogs (31 %). Median progression-free survival was 480 days (95 %CI, 223–908), median survival was 597 days (95 %CI, 401–908). One year after treatment, 76,9 % (95 %CI, 53,5–100) of the dogs were still alive. The likelihood of tumor progression was lower with increasing age, otherwise none of the examined tumor or patient factors showed a prognostic influence on progression or survival time. No clinically relevant late side effects were observed apart from slight alopecia, pigmentation changes or dry, scaly skin,

Medium to long-term tumor control can be expected in dogs with macroscopic anal gland tumors treated with a moderately hypofractionated radiation therapy protocol (12 × 3,8 Gy). During long-term monitoring no serious side effects or side effects requiring treatment were observed.

<https://doi.org/10.17236/sat00375>

Eingereicht: 25.05.2022
Angenommen: 24.09.2022

Strahlentherapie zur
Behandlung
makroskopischer
Analbeutel Tumoren des
Hundes – eine
retrospektive Studie

C. Rohrer Bley, F. Czichon,
Maximilian Körner,
Chris Staudinger, V. Meier

Bei Hunden, die mit makroskopischen Analbeutel Tumoren strahlentherapeutisch mit einem moderat hypofraktionierten Bestrahlungsprotokoll ($12 \times 3,8$ Gy) behandelt wurden, kann mit einer mittel- bis langfristigen Tumorkontrolle gerechnet werden. In der Langzeitbeobachtung wurden keine behandlungsbedürftigen oder gar schweren späte Nebenwirkungen beobachtet.

Schlüsselwörter: Analdrüsenkarzinom,
Lymphknotenmetastasen, Strahlenreaktionen

Keywords: Radiation therapy for the treatment of macroscopic canine anal gland tumors – a retrospective study.

Einleitung

Analbeutel-Adenokarzinome der apokrinen Drüsen des Hundes sind lokal invasive Tumoren mit einem mässig- bis hohen Metastasierungspotential. Bei 50–80 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen vorhanden.^{10,18} Die frühe Metastasierung – insbesondere in loko-regionale Lymphknoten des kaudalen Abdomens und Beckens – muss erkannt und bei der Behandlung dieser Tumoren berücksichtigt werden. Die Behandlung verfolgt somit das Ziel der loko-regionalen Tumorkontrolle und kann chirurgisch oder mittels Strahlentherapie erfolgen. Falls möglich, wird der primäre Analbeutel tumor gemeinsam mit allen befallenen Lymphknoten chirurgisch entfernt. Post-operativ kommt es allerdings im weiteren Verlauf bei bis zu 44 % der Hunde zu lokalen Rezidiven und bei bis zu 69 % zur loko-regionalen Progression in die Lymphknoten des kaudalen Abdomens und Beckens.^{1,2,13,27,31} Post-operative mediane Überlebenszeiten bei Hunden mit Lymphknotenmetastasen sind mit 11,2–13,9 Monaten beschrieben, wobei die zusätzliche Behandlung mit Chemotherapie keinen Vorteil brachte.^{19,26} Frühe Stadien mit kleinen Tumoren und ohne Lymphknotenmetastasen haben postoperativ deutlich längere mediane Überlebenszeiten von 41,2 Monaten.²²

Eine alleinige oder zusätzlich postoperative Strahlentherapie wurde bisher für grosse resezierte, inkomplett exzidierte Analbeutel Tumoren und / oder metastatische, nicht resezierbare Lymphknoten empfohlen.^{2,11,13,18,29,30} Zudem spielt die alleinige Strahlentherapie bei inoperablen Tumoren, bzw. bei Rezidiven eine wichtige Rolle. Bei Hunden mit messbarer (=makroskopischer) Erkrankung wurden auf die Strahlentherapie objektive Ansprechraten von bis zu 75 % berichtet. Bereits mit palliativer (niedrig-dosierter) Strahlentherapie wurde bei diesen meist weit fortgeschrittenen Erkrankungen (inoperabel, mit mitunter grossen Lymphknotenmetastasen) eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 10–11 Monaten und eine mediane Überlebenszeit von 8–15 Monaten erreicht.^{11,13} Hinzu kommt, dass diese palliative Strahlentherapie nicht nur wirksam war, sondern auch bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen mit deutlich längeren Überlebenszeiten und weniger Komplikationen vergesellschaftet war als die chir-

urgische Entfernung.¹³ In früheren Studien mit mittlerweile veralteten Gerätetypen und Bestrahlungstechniken war das Risiko von späten Komplikationen (wie zum Beispiel Strikturen oder gar Nekrosen im Enddarmbereich) erhöht, und so wurde jeweils darauf geachtet, dass Bestrahlungsprotokolle mit kleinen Tagesdosen von < 3 Gy pro Fraktion eingesetzt werden.^{1,2,27} Doch bestehen solche Protokolle häufig aus 18–20 Bestrahlungssitzungen, was die Mehrzahl der Tierbesitzer:innen als hohe Belastung ansehen.

Die Sitzungszahl (Fraktionszahl) bei gleicher Wirksamkeit zu verringern ist nur möglich, wenn die Tagesdosen grösser werden, d.h. 3 Gy pro Fraktion übersteigen. Dies erhöht allerdings wieder das Risiko für späte Komplikationen. Bestrahlungsgeräte der neueren Generation erlauben jedoch eine deutlich präzisere Bestrahlungsplanung und Verabreichung der Strahlendosis in einer solchen Art, dass rein geometrisch Organe des Beckenbereichs geschont werden und eine Erhöhung der Einzelfraktion ohne zusätzliche Komplikation möglich ist. Die Berechnung der Komplikationswahrscheinlichkeit ist analog zu Bestrahlungen im Beckenbereich des Menschen möglich. Da bei Menschen sehr häufig im kaudalen Beckenbereich bestrahlt wird (Prostata-, Blasen- und Gebärmuttertumoren), ist die Toleranz verschiedener Gewebe wie Rektum, Kolon, Blase und Rückenmark gegenüber der Strahlentherapie verschiedener Fraktionsgrössen gut bekannt. Und diese Toleranzdosen können für eine erste Abschätzung der erwarteten Komplikationsrate auch beim Hund verwendet werden. In einer theoretischen Berechnungsstudie wurde ein neues, abgekürztes Protokoll mit 12 Sitzungen à 3,8 Gy evaluiert. Dies entspricht laut Berechnung bezüglich Antitumor-Wirksamkeit dem früher am häufigsten verwendeten Protokoll mit 20 Sitzungen à 2,5 Gy. Diese Studie zeigte bei einigen Patienten mit sehr grossen Lymphknotenmetastasen ein erhöhtes mögliches Risiko für eine Myelopathie, ansonsten aber kein erhöhtes Risiko bezüglich Spätnebenwirkungen in anderen Organen.¹² In einer ersten Phase hatten wir die akuten Strahlenreaktionen mit diesem Protokoll beschrieben. Diese akuten Strahlenreaktionen waren mild bis mittelstark und somit im akzeptablen Bereich und bezogen sich vor allem auf die Anal- und Perianalgegend.^{8,14} Patienten mit Analbeutel Tumoren haben aber nach Bestrahlung ein oft langes Leben vor sich, und somit ist eine Langzeitbeobachtung für das Entwickeln möglicher später

Strahlenschäden wichtig. Gleichzeitig kann so auch die Tumorkontrolle beobachtet und der weitere Verlauf der Erkrankung festgehalten werden.

In der vorliegenden Studie beschreiben wir die Tumorkontrolle bei Hunden mit makroskopischen Analbeuteltumoren, die strahlentherapeutisch mit einem moderat hypofraktionierten Bestrahlungsprotokoll ($12 \times 3,8$ Gy) behandelt wurden. Ein weiteres Augenmerk wurde auf klinisch relevante späte Komplikationen gerichtet, die chronische Medikation oder Behandlung erfordern würden.

Material und Methoden

Patienten und Voruntersuchungen

Hunde, die aufgrund einer zytologischen oder histologischen Diagnose eines Analbeuteltumors zwischen Dezember 2017 und November 2020 in der Abteilung Radio-Onkologie der Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich mit einem moderat hypofraktionierten Protokoll ($12 \times 3,8$ Gy) bestrahlt wurden, sind in dieser retrospektiven Studie zusammengefasst. Alle Tiere hatten Tumoren in makroskopischer Form (Primärtumor, metastatische Lymphknoten oder beides) und wurden als inoperabel beurteilt (individuelle Einschätzung der zuständigen Chirurg:in) oder die Besitzer:innen lehnten eine Operation aufgrund der Risiken oder eines Rezidivs bzw. vorherigen Operation ab. Die Hunde wurden mit ausdrücklicher Zustimmung der Besitzer:innen mit diesem Protokoll behandelt.

Vor der Bestrahlung wurde das Tumorstadium bei allen Hunden untersucht und eine Stadieneinteilung nach Polton et al. und Vail et al. durchgeführt.^{18,28} Es wurden eine vollständige klinische Untersuchung, ein komplettes Blutbild, eine thorakale Bildgebung mittels Röntgenaufnahmen oder Computertomografie und eine abdominale Bildgebung mittels Computertomographie durchgeführt. Bei erhöhtem Gesamtkalzium oder klinischen Symptomen wie Polyurie / Polydipsie, wurde zusätzlich das ionisierte Kalzium gemessen. Zur Diagnostik und Bestrahlungsplanung wurden bei den narkotisierten und für die Bestrahlung sternal in einem Vakuumkissen (BlueBag BodyFix, Elekta AB, Stockholm, Schweden) gelagerten Hunden Bildserien mit einem 16-Multidetektor-Computertomographen (Brilliance CT 16-slice, Philips Health Care Ltd, Best, Niederlande) angefertigt. Ein gewebeäquivalenter Bolus (1 cm) mit einem Loch für den Schwanz wurde über der Analregion platziert, um einen besseren Dosisaufbau zu ermöglichen.

Zielvolumina und Risikoorgane

Die Zielvolumina (Primärtumor und Lymphknoten), sowie die umliegenden Risikoorgane wurden mit Hilfe der co-registrierten post-Kontrast-CT-Bilder konturiert. Die Risikoorgane wurden wie zuvor beschrieben definiert:¹² (a) Rektum: vom Anus bis zum *Pecten ossis pubis* (Beginn des

Kolons), einschliesslich des Inhalts; (b) Kolon: vom *Pecten ossis pubis*/Ende des Rektums bis zum Übergang in den Dünndarm, einschliesslich des Inhalts; (c) Rechte und linke Niere: vom kaudalen bis zum kranialen Pol; (d) Rückenmark: vom kranialen Ende des CTs bis zum kaudalen Ende von L7; (e) Harnblase: gesamtes Organ einschliesslich Inhalt; (f) Harnröhre: von der *Apex vesicae* bis zur Spitze des Penis oder der Vulva.

Die Zielvolumina wurden wie folgt definiert:¹² Tumolvolumen des Primärtumors (GTV_{prim}, gross tumor volume) sowie metastasierter / vergrößerter Lymphknoten (GTV_{lkn}). Das Tumolvolumen vom Primärtumor wurde um 10 mm erweitert, um infiltrativem Wachstum Rechnung zu tragen (CTV_{prim}, clinical tumor volume). Rektumwand und Analsphinkter, die an den Primärtumor angrenzen, wurden ausgeschlossen. Die übrigen, nicht vergrösserten Lymphknoten in diesem Bereich (bilaterale mediale iliakale, interne iliakale und sakrale Lymphknoten) wurden konturiert und mit dem „GTV_{lkn}“ zu „CTV_{lkn}Combined“ zusammengefasst. Für das schlussendlich behandelte Planungszielvolumen (PTV, planning target volume) wurden die CTVs zusammengefasst und dreidimensional um 5 mm erweitert, was bei Behandlungen im kaudalen Bauch- / Beckenbereich unter täglicher Bildführung an unserer Einrichtung üblich ist, um Lagerungsunsicherheiten entgegenzuwirken.^{12,14} Das PTV wurde zurückgeschnitten, wenn es ausserhalb der Körperkontur lag, allerdings konnte sich das PTV im Bereich des gewebeäquivalenten Bolus über den Körper des Patienten hinaus erstrecken.

Bestrahlungsplanung und Behandlung

Eine zertifizierte Radioonkologin (CRB oder VM) plante die intensitäts-modulierte Strahlentherapie (IMRT) mit 5 Feldern in patientenspezifischen Strahlungswinkeln. Bei der Planung wurde der Zielvolumenabdeckung oberste Priorität eingeräumt. Die Empfehlungen für die Festlegung der Dosis wurden in Anlehnung an den Bericht Nr. 83 der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) gemacht.^{6,21} Die Dosis wurde auf D50 % (Zielmittelwert) normiert, und ≥ 98 % des PTVs wurden von der 95 %-Isodosenlinie abgedeckt. Ein ICRU-Referenzpunkt wurde als repräsentativer Punkt im PTV auf der 100 %-Isodosenlinie festgelegt. Die Dosis von $12 \times 3,8$ Gy (45,6 Gy) wurde für D50 % verschrieben. Alle Bestrahlungspläne wurden vor der Behandlung von einem Medizinphysiker genehmigt und an einem Phantom (Octavius-Phantom, PTW Freiburg, Deutschland) dosimetrisch überprüft.

Die Bestrahlungen wurden täglich über 2,5 aufeinander folgende Wochen (montags bis freitags) unter Vollnarkose durchgeführt. Die Bestrahlung erfolgte mit einem 6-MV-Linearbeschleuniger (Clinac iX, Varian, Palo Alto, Kalifornien, USA), der mit einem 5-mm-Multi-Lamellen-Kollimator und integrierter Bildgebung ausgestattet ist und eine hohe Genauigkeit und Präzision bei der Ziellokalisierung bietet.

Strahlentherapie zur Behandlung makroskopischer Analbeuteltumoren des Hundes – eine retrospektive Studie

C. Rohrer Bley, F. Czichon, Maximilian Körner, Chris Staudinger, V. Meier

Strahlentherapie zur Behandlung makroskopischer Analbeuteltumoren des Hundes – eine retrospektive Studie

C. Rohrer Bley, F. Czichon, Maximilian Körner, Chris Staudinger, V. Meier

Zur Überprüfung der Behandlung wurde eine tägliche Bildführung (IGRT, image-guided radiation therapy) mit orthogonalen kV-kV-Röntgenaufnahmen und/oder kV-Cone-Beam-CT (CBCT) gemacht. Die Therapie erfolgte im dynamischen IMRT-Modus mit isozentrisch geplanten, koplanar angeordneten Strahlenfeldern. Die Qualitätssicherung des Linearbeschleunigers und des On-Board-Imagers erfolgte gemäss den institutionellen und staatlichen Richtlinien.^{24,25}

Unterstützende Behandlung und Nachuntersuchungen

Alle Patienten, die mit Analbeuteltumoren vorstellig wurden, erhielten standardmässige unterstützend Flohsamenschalenpulver, um das Kotvolumen weich zu halten. Um zusätzliche Schleimhautverletzungen zu vermeiden, wurden die Besitzer:innen angewiesen, bis 6 Wochen nach Ende der Strahlentherapie keine Knochen zu füttern.

Die Besitzer:innen wurden gebeten, in den ersten 2 Wochen die Nebenwirkungen am Anus fotografisch festzuhalten und ihre Tiere 3 und 12 Wochen nach Ende der Strahlentherapie zur klinischen Untersuchung, sowie zur Bewertung von Nebenwirkungen der früh reagierenden Gewebe im Behandlungsfeld vorzustellen. Weitere Kontrolluntersuchungen zur klinischen Beurteilung wurden im ersten Jahr alle drei Monate und inklusive Bildgebung von Abdomen und Thorax in sechsmonatigen Abständen oder bei klinisch vermutetem Fortschreiten der Erkrankung empfohlen.

Nebenwirkungen wurden nach den Toxizitätskriterien der Veterinary Radiation Therapy Oncology Group (VROG) bewertet.⁹ Nebenwirkungen von Beginn bis einschliesslich 90 Tage nach der Bestrahlung wurden als akute und bei Auftreten nach 90 Tagen als späte Strahlenreaktionen eingestuft.

Statistische Auswertung

Die Daten wurden in Excel (Microsoft Excel für Mac Version 16,59) kodiert und mit SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 27) und R statistical program (version 4.0.5, www.R-project.org) analysiert. Hunde- und Tumormerkmale wurden deskriptiv dargestellt. Gegebenenfalls wurden die Daten mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Normalitätstests auf Normalität geprüft. Die Werte wurden im Falle einer Normalverteilung als Mittelwert \pm SD und im Falle einer nicht-normalen Verteilung als Median mit einem Range angegeben.

Die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS, progression-free survival) wurde als das Intervall zwischen dem ersten Tag der Bestrahlung bis zum klinisch vermuteten oder diagnostisch bestätigten Fortschreiten der Krankheit festgelegt. Hunde, bei denen es zu keinem Fortschreiten der Erkrankung kam und die zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch am Leben waren, wurden für die PFS-Analyse zensiert. Die

Überlebenszeit (OS, overall survival) wurde als Zeit von Bestrahlungsbeginn bis zum Todesdatum (alle Ursachen) festgehalten. PFS und OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse wurde ermittelt, ob kovariante Faktoren einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben oder die Überlebenszeit hatten. Mediane von PFS und OS wurden mit den entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (95 %CI) angegeben. Bei Hunden mit CT-Untersuchungen wurde zur Beurteilung des Ansprechens des Primärtumors die WHO basierte (volumetrische) Klassifikation bei soliden Tumoren des Hundes verwendet: (CR, complete remission) komplettes Ansprechen, wenn kein Resttumor mehr sichtbar war, partielles Ansprechen (PR, partial remission) bei einer Volumenverringerung von mehr als 50 %, progrediente Erkrankung (PD, progressive disease) bei einer Volumenvergrösserung von mehr als 25 % und stabile Erkrankung (SD, stable disease) bei einer Volumenveränderung, die nicht ausreicht, um als Ansprechen oder Progression zu gelten.¹⁷

Die Ergebnisse der statistischen Analysen mit einem P-Wert $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Resultate

Patienten- und Tumormerkmale

Dreizehn Hunde wurden in diese retrospektive Analyse einbezogen. Das mediane Alter war 11,8 Jahre (Range 10,6–12,8 Jahre) und die Hunde wogen im Median 19,5 kg (Range 11,2–30,5 kg). Es handelte sich um 4 Mischlingshunde, 3 Labrador Retriever, 2 Cocker Spaniel und je 1 Cavalier King Charles Spaniel, Field Spaniel, Irish Setter und Pudeln. Darunter waren 1 intakte Hündin, 2 intakte Rüden, 6 kastrierte Hündinnen und 4 kastrierte Rüden. Bei 2/13 Hunden war die Analbeuteltumordiagnose ein Zufallsbefund im Rahmen einer klinischen Allgemeinuntersuchung (je einmal Stadium 1 und 3). Klinische Symptome bei Diagnosestellung waren eine von aussen sichtbare Umfangsvermehrung am Anus bei 6/13 Hunden, Tenesmus bei 5/13 Hunden, Polyurie und Polydipsie bei 3/13 Hunden und Schmerzhaftigkeit bei 1/13 Hunden. Insgesamt 3/13 Hunden zeigten zum Zeitpunkt der Strahlentherapie eine Hyperkalzämie. Elf der 13 Hunde hatten makroskopische Primärtumoren und 10/13 makroskopische Metastasen in Lymphknoten. Zwei Hunde hatten bilaterale Analbeutelkarzinome. Die Tumorstadien nach Polton et al.¹⁸ waren wie folgt: Stadium 1 bei einem Hund, Stadium 2 bei 2 Hunden und Stadium 3 bei 10 Hunden (davon 6/10 mit Stadium 3a und 4/10 mit Stadium 3b, d.h. mit Lymphknotenmetastasen von einer Länge von 4,5 cm oder mehr wie in Tabelle 1 ersichtlich. Drei der Hunde (inkl. desjenigen mit Stadium 1) hatten bereits frühere Behandlungen für die Erkrankung und wurden zum Zeitpunkt eines Rezidivs vorgestellt. Die mediane Tumorgrosse der Primärtumoren (GTVprim) betrug $43,2 \text{ cm}^3$ (Range 7,5–85,1 cm^3). Die

mediane Tumorgroße der metastatischen Lymphknoten (GTVInn) betrug 22,9 cm³ (Range 1,0–308,8 cm³).

Behandlung und Nachuntersuchung, weiterer Verlauf

Die mediane Dauer der strahlentherapeutischen Behandlung betrug 15,5 Tage (Range 15–19 Tage). Keiner der Hunde erhielt eine Chemotherapie nach der Bestrahlung. Die Hyperkalzämie verschwand bei 2 von 3 Hunden im Verlauf der Therapie 19 und 21 Tage nach Bestrahlungsende und mit gleichzeitiger Prednisolon-Gabe. Bei diesen Hunden hielt die Normokalzämie auch nach dem Ausschleichen des Prednisolons an. Der dritte Hund zeigte 14 Tage nach Operation und damit zu Beginn der Strahlentherapie zwar noch eine makroskopische Resterkrankung, war jedoch normokalzämisch.

Die akuten Nebenwirkungen waren grundsätzlich mild bis moderat und beschränkten sich auf die Haut der perianalen Region, bzw. auf das Kolon und Rektum in Form von leichtem Tenesmus oder leichtem Durchfall. Die akuten Nebenwirkungen von 11 der 13 Hunde wurde bereits beschrieben.⁸ Innerhalb einer Woche nach der Behandlung entwickelten 6 Hunde (46%) Grad 1 und 7 Hunde (54%)

Grad 2 akute Nebenwirkungen in der perianalen Region in Form von Alopezie, trockener und nässender Desquamation, wie in Abbildung 1 ersichtlich. Diese wurden symptomatisch mit Entzündungshemmern, Schmerzmitteln, Flohsamenschalen und/oder Antibiotika behandelt.

Alle akuten Nebenwirkungen heilten innerhalb von 3 Wochen nach der Behandlung ab, einzig die Alopezie war län-

Strahlentherapie zur Behandlung makroskopischer Analbeultumoren des Hundes – eine retrospektive Studie

C. Rohrer Bley, F. Czichon, Maximilian Körner, Chris Staudinger, V. Meier



Abbildung 1: Verlauf der akuten Strahlenreaktionen der perianalen Region eines 10,6-jährigen, männlichen Cavalier King Charles Spaniels nach Strahlentherapie. Links: 10 Tage nach Ende Strahlentherapie, Mitte: 3 Wochen und rechts: 3 Monate nach Strahlentherapie.

Tabelle 1: Signalement, Tumorstadium, CT-Resultate und Überlebenszeit aller 13 Hunde

Nummer	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	TNM-Stadium nach Vail et al. ¹⁷	Stadium nach Polton et al. ²	CT zum Zeitpunkt #1, Größenreduktion (Remissionsstatus)	CT zum Zeitpunkt #2, Größenreduktion (Remissionsstatus)	CT zum Zeitpunkt #3, Größenreduktion (Remissionsstatus)	Progressionsfreie Überlebenszeit (Tage)	Überlebenszeit (Tage)
1 ^a	11,6	15,3	T2N1M0	3a	-	-	-	483	508
2 ^a	8,3	18,1	T1N1M0	3a	-	-	-	908	908
3 ^a	11,9	23,6	T4N1M0	3a	-	-	-	1292	1292
4 ^a	9,3	22,2	TxN1M0	3a	@6 Monaten: -84% (PR)	-	-	224	401
5 ^a	12,8	23,0	T4N1M0	3b	-	-	-	196	196
6 ^a	10,6	12,5	T2N1M0	3b	-	-	-	905	905
7 ^a	10,6	15,9	T3N1M0	3a	-	-	-	461	461
8 ^a	6,8	16,0	TxN1M0	3a	@7 Monaten: +48% (PD)	-	-	223	597
9 ^a	11,6	30,5	T3N1M0	3b	-	-	-	102	105
10	12,5	11,2	T2N1M0	3b	@7 Monaten: -19% (SD)	-	-	642	689
11	11,5	11,3	T4N0M0	2	@12 Monaten: -35% (SD)	-	-	390	470b
12	11,3	32,8	T4N0M0	2	@15 Monaten: -97% (PR)	-	-	472b	472b
13	11,3	27,0	T1N0M0	1	@3 Monaten: -100% (CR)	@6 Monaten: -100% (CR)	@11 Monaten: -100% (CR)	480	491b

CT, Computertomographie; CR, komplette Remission; PD, progressive Erkrankung; PR, partielle Remission; SD, stabile Erkrankung; TNM, tumor, node, metastasis (Primärtumor, Lymphknoten, Metastasen) TNM-Stadium nach Vail et al.²⁸; Tx = Primärtumor zuvor chirurgisch entfernt, T1 = Primärtumor <2cm, T2 = Primärtumor 2–5cm, T3 = Primärtumor >5cm, T4 = Primärtumor mit Invasion in andere Strukturen, N0 = keine Hinweise auf Lymphknotenmetastasen, N1 = Lymphknotenmetastasen, M0 = keine Fernmetastasen, M1 = Fernmetastasen vorhanden, ^aHunde beschrieben in Körner et al., mit längerem Follow-up.⁸, ^bzensierte Progressions-freie Zeit (Hunde, bei denen keine Tumorprogression festgestellt wurde und die zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch am Leben waren) oder Überlebenszeit (Hunde die noch am Leben waren)

Strahlentherapie zur Behandlung makroskopischer Analbeuteltumoren des Hundes – eine retrospektive Studie

C. Rohrer Bley, F. Czichon, Maximilian Körner, Chris Staudinger, V. Meier

gere Zeit vorhanden und blieb teilweise bestehen. Als milde späte Grad 1 Nebenwirkungen konnten Alopezie, Pigmentierungsveränderungen oder trockene, schuppige Haut beobachtet werden. Klinisch relevante späte Nebenwirkungen, z. B. chronische Kolitis/Diarrhöe, Ulzerationen, Strikturen oder Myelopathien wurden bei keinem Patienten beobachtet.

Nachuntersuchung

Allen Besitzer:innen wurde eine regelmässige klinische Nachkontrolle mit rektaler Untersuchung entweder am Tierspital oder in der überweisenden Praxis/Klinik angeraten: initial alle 3 Monate im ersten Jahr nach Ende der Strahlentherapie, danach alle 6 Monate. Bei der Nachkontrolle nach 6 Mona-

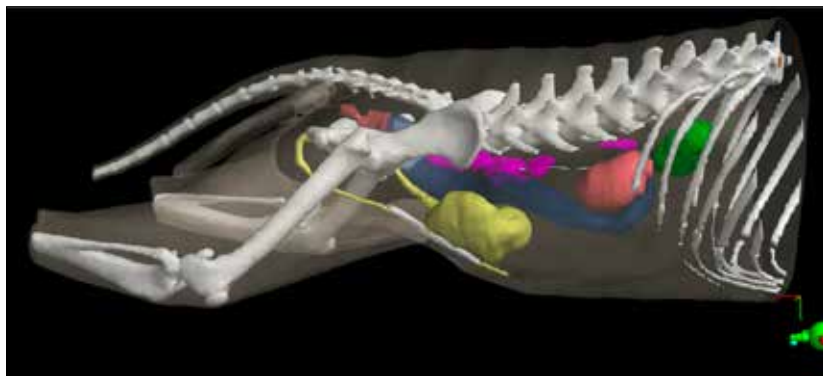


Abbildung 2: A: Dreidimensionale Ansicht auf das kaudale Abdomen des Hundes mit den konturierten Risikoorganen (gelb: Harnblase, Urethra; dunkelblau: Kolon; braun: Rektum; grün/ lachsfarben: Nieren; orange: Rückenmark), welche mit Spätnebenwirkungen auf die Strahlentherapie reagieren können und deshalb bei der Bestrahlungsplanung bestmöglich geschont werden sollen. Die metastatischen Lymphknoten (pink) und somit der zu bestrahlende Bereich befindet sich in unmittelbarer Nähe zu den Risikoorganen.

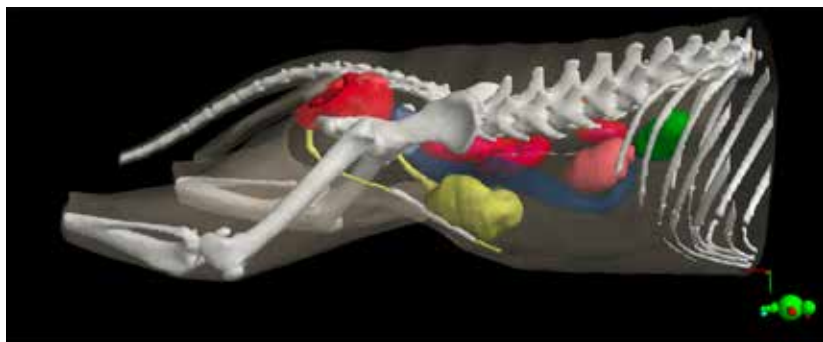


Abbildung 2: B: Zusätzlich zu den in (A) dargestellten Risikoorganen ist hier das zu bestrahlende Zielvolumen in Rot dargestellt. Dies besteht aus der mikroskopischen Resterkrankung (postoperativ) im Analbeutelbereich und den metastatischen Lymphknotenpakete, inklusive einem Sicherheitsrand (um mögliche kleine Lagerungsbedingte Abweichungen der täglichen Position im Vergleich zur Planungs-Computertomographie auszugleichen).

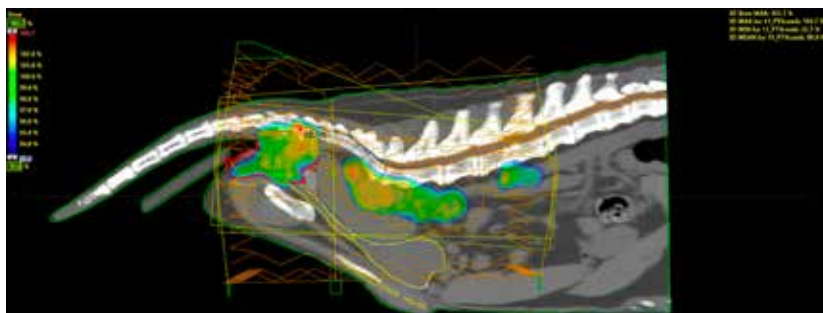


Abbildung 2: C: Zweidimensionaler Sagittalschnitt durch den Patienten mit Darstellung des therapeutischen Hochdosisbereiches als Farbwolke («color wash mode»). Zu beachten ist die hohe Konformität (Passgenauigkeit) der Strahlendosis an das zu bestrahlende Zielvolumen (rote Linie).

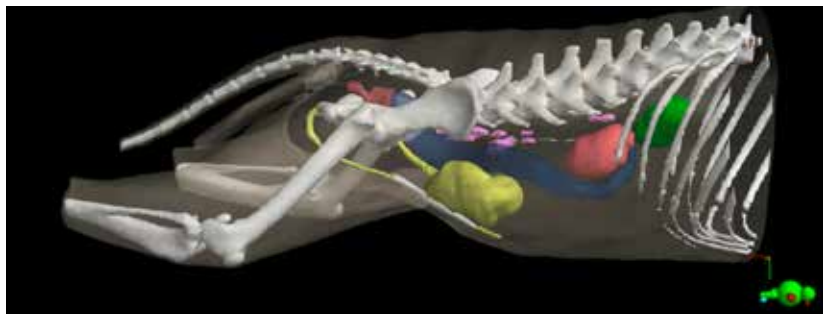


Abbildung 2: D: Laut Computertomographie-Studie 7 Monate nach Strahlentherapie zeigte der Patient wie erwartet eine gute partielle Remission (~85% Volumenverkleinerung der Lymphknotenmetastasen).

ten wurde zudem zu einer CT-Untersuchung von Thorax und kaudalem Abdominal- und Beckenbereich geraten. Alle Besitzer:innen sind der Empfehlung der klinischen Nachkontrollen gefolgt, jedoch nicht so engmaschig wie empfohlen. Viele haben uns jedoch regelmässig telefonisch oder per Email berichtet, wie es ihrem Tier geht. Bei 6/13 Patienten (46%) wurde nach der Strahlentherapie mindestens eine CT-Untersuchung durchgeführt. Insgesamt wurden 8 Kontrollstudien gemacht wie in Tabelle 1 ersichtlich. Ein Hund hatte 6 Monate nach Strahlentherapie eine Kontroll-CT, 2 Hunde nach 7 Monaten, je ein Hund nach 12 und 15 Monaten, sowie ein Hund 3, 6, und 11 Monaten nach der Strahlentherapie. Bei den insgesamt 8 Kontroll-CTs zeigte keiner der Patienten klinische Symptome (reguläre Nachkontrollen), wobei bei 2 Hunden nach der klinischen rektalen Untersuchung bereits ein Verdacht auf ein mögliches Rezidiv bestand. Bei den CT-Kontrolluntersuchungen hatte einer der Hunde eine progressive Erkrankung (PD), 2 wurden als stabil eingestuft (SD), 2 hatten eine partielle Remission (PR, >50% Volumenreduktion; wie in Abbildung 2 ersichtlich) und ein Hund eine komplette Remission (CR). Ein Hund zeigte eine komplette Remission (-100%) 11 Monate nach Bestrahlungsende und ein Hund zeigte eine zwar als partiell eingestufte, aber fast komplette Remission (-97%) 15 Monate nach Bestrahlungsende. Beide Hunde hatten makroskopische Primärtumore vom Stadium 1 bzw. 2 (ohne Lymphknotenmetastasen).

Die mediane Beobachtungszeit betrug 491 Tage, die mittlere 572 Tage (Spanne 105–1292 Tage). Bei 7/13 (53,8%) Hunden wurde aufgrund erneuter klinischer Symptome oder aufgrund von Anzeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung im CT während des Nachbeobachtungszeitraums eine Tumorphysion vermutet (1/13) oder bestätigt (6/13). Bei 3 Hunden (43% bzw. 23% der gesamten Population) wurde eine lokale oder loko-regionale Progression dokumentiert. Vier Patienten (57% bzw. 31% der gesamten Population) hatten bei Progression Fernmetastasen. Zwei dieser 4 Hunde zeigten Fernmetastasen ohne lokale/ loko-regionale Tumorphysion, welche aufgrund der Anamnese dem Analbeutelkarzinom zugeschrieben, aber nicht zytologisch bestätigt worden waren.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit für alle Fälle betrug 480 Tage (95%CI, 223–908) wie in Abbildung 3 ersichtlich. Weder das Gewicht ($p=0,83$), noch das ursprüngliche Tumorstadium ($p=0,95$), das Vorliegen einer Hyperkalzämie ($p=0,97$), ein rezidivierender Tumor ($p=0,73$), noch ob der Tumor ein Zufallsbefund war ($p=0,28$) hatten Einfluss auf die progressionsfreie Überlebenszeit. Die einzige Variable, die mit einem signifikant niedrigeren Risiko einer Tumorphysion verbunden war, war das Alter ($HR=0,68$; 95%CI 0,48–0,96, $p=0,022$). Das bedeutet, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit einer Tumorphysion oder Todes eines um 1 Jahr älteren Hundes um 28% niedriger war als die eines jüngeren Hundes. Die Hazard Ratio sank also mit zunehmendem Alter.

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 9/13 (69,2%) Hunde tot. Bei 8 Hunden stand die Todesursache eher nicht in Zusammenhang mit der Tumorerkrankung (Schwäche, Kollaps, Altersbeschwerden, akute Niereninsuffizienz, Anorexie, Paralyse), konnte jedoch nicht ganz sicher ausgeschlossen werden. Bei einem Hund gab es laut dem Allgemeinpraktiker Hinweise auf Metastasen im Becken und der Lendenwirbelsäule (ohne weitere Informationen), welche

Strahlentherapie zur Behandlung makroskopischer Analbeuteltumoren des Hundes – eine retrospektive Studie

C. Rohrer Bley, F. Czichon, Maximilian Körner, Chris Staudinger, V. Meier

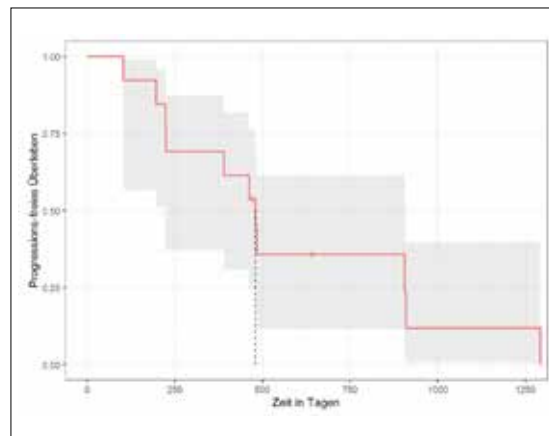


Abbildung 3: Kaplan-Meier Diagramm: Die Hunde zeigten eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 480 Tage (95%CI, 223–908) nach präziser Strahlentherapie mit einem kurativen, abgekürzten, hypofraktionierten Bestrahlungsprotokoll mit 12 Sitzungen à 3,8 Gy. Die y-Achse zeigt den Prozentsatz der überlebenden Hunde ohne Progression, die x-Achse die progressionsfreie Überlebenszeit in Tagen. Senkrechte Striche zeigen Hunde an, die zensiert wurden (lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ohne Anzeichen für Progression oder waren nicht mehr nachverfolgbar («lost to follow-up»)). Der grau hinterlegte Bereich zeigt das 95% Konfidenzintervall.

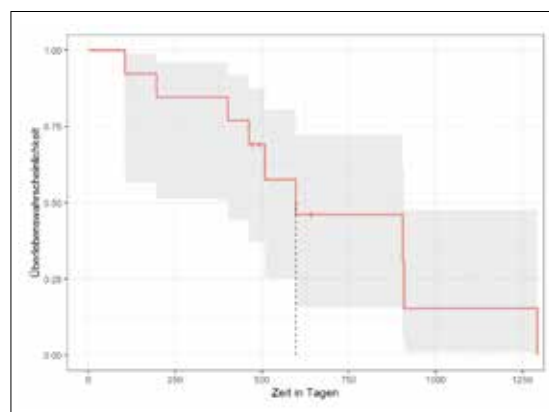


Abbildung 4: Kaplan-Meier Diagramm: Die mediane Überlebenszeit nach kurativer Strahlentherapie mit 12 Sitzungen à 3,8 Gy betrug 597 Tage (95%CI, 401–908). Die y-Achse zeigt den Prozentsatz der überlebenden Hunde an, die x-Achse die Überlebenszeit in Tagen. Senkrechte Striche zeigen Hunde an, die zensiert wurden (lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch oder waren nicht mehr nachverfolgbar («lost to follow-up»)). Der grau hinterlegte Bereich zeigt das 95% Konfidenzintervall.

Strahlentherapie zur
Behandlung
makroskopischer
Analbeutel Tumoren des
Hundes – eine
retrospektive Studie

C. Rohrer Bley, F. Czichon,
Maximilian Körner,
Chris Staudinger, V. Meier

zur Euthanasie führten. Die mediane Überlebenszeit betrug 597 Tage (95 %CI, 401–908). Ein Jahr nach Behandlung waren 76,9 % (95 %CI, 53,5–100) der Hunde noch am Leben, zwei Jahre nach Behandlung 30,8 % (95 %CI, 0–63,6), siehe Abbildung 4. Weder Alter ($p=0,07$), Gewicht ($p=0,69$), Tumorstadium ($p=0,29$), Hyperkalzämie ($p=0,95$), noch ob es sich um einen rezidierten Tumor ($p=0,73$) oder um einen Zufallsbefund ($p=0,5$) handelte, zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

Diskussion

Für früh entdeckte, kleine, nicht metastasierte Analbeutelkarzinome bleibt eine chirurgische Therapie die Behandlung der Wahl. Diese Patienten haben meist eine sehr lange mediane Überlebenszeit von 23,4–41,2 Monaten vor sich, wobei die Patienten nicht zwingend am Tumor versterben.^{22,31} Bei weiter fortgeschrittenen, metastasierten Tumoren sind je nach Studie ebenfalls mediane Überlebenszeiten von 11,2–20,0 Monaten beschrieben. Es gibt aber auch Studien, bei denen die medianen Überlebenszeiten nach operativer Behandlung drastisch reduziert waren mit 6,0–9,6 Monaten.^{13,20} Dies ist schlechter als nach alleiniger, nicht-invasiver, palliativer Strahlentherapie (10,8–14,7 Monate).^{11,13} Die kurative, moderat hypofraktionierte Strahlentherapie unserer Studie mit medianer Überlebenszeit von 19,6 Monaten hat gezeigt, dass sie eine gute Alternative für inoperable Stadien darstellt, oder wenn Besitzer:innen eine Operation ablehnen. Auch wenn nach Strahlentherapie keine komplette, sondern eine partielle Remission (>50 % Volumenreduktion) oder stabile Erkrankung (<50 % Volumenreduktion) erreicht wird, sind die Tiere laut unserer Studie langfristig symptomfrei.

Eine Operation ist mit gewissen Risiken verbunden. In der Literatur sind Komplikationsraten von 0–38,6 % beschrieben, wobei es sich teils um intra-operative Komplikationen (Blutungen bei 3,1–7,1 %, rektale Perforation bei 3,5 %), teils um post-operative Komplikationen (Omentum-Herniation bei 1,8 %, Dehiszenz bei 5 %, temporäre Inkontinenz bei 4,3–6,9 %, rektokutane Fistel bei 3 %, Infektion bei 2,5 %, Infektionsbedingter Tod bei 1,4 %, plötzlicher Tod bei 1,4–2,9 %) handelte.^{3,15,23,26,30} Die Mehrheit der Lymphknotenpakete liegen nahe an den Endverzweigungen der kaudalen *vena cava* und Aorta und können infiltrativ in die umliegende epaxiale Muskulatur einwachsen, was ein Risiko für intraoperative Blutungen darstellt.¹⁶ Die kaudalen hypogastrischen und sakralen Lymphknoten sind oft chirurgisch schwer zugänglich und somit hat die Behandlung mit Strahlentherapie – bei der die Lymphknoten grundsätzlich mitbehandelt werden können – den Vorteil der deutlich geringeren Invasivität.

Aufgrund der hohen loko-regionalen Metastasierungstendenz werden viele Hunde postoperativ nachbestrahlt. Die

postoperative kurative Strahlentherapie in 15–20 Sitzungen wird eingesetzt, um bereits vorhandene, nicht entfernte oder nicht entdeckte Mikrometastasen (meist in den sublumbalen Lymphknotenpaketen) zu eliminieren. Diese Tiere haben meist eine lange mediane Überlebenszeit von 25,7–31,8 Monaten.^{27,29} Viele dieser Patienten wurden gleichzeitig mit Chemotherapie behandelt, obwohl in mehreren Studien die Behandlung mit Chemotherapie in Kombination mit Chirurgie oder Strahlentherapie keinen Vorteil hinsichtlich Progressions-freier Zeit oder Überlebenszeit brachte.^{19,31} Aus diesem Grund wurde bei unseren Patienten keine Chemotherapie verabreicht.

Hinsichtlich Strahlentherapie enthalten der Bauch- und Beckenbereich allerdings eine hohe Dichte an Risikoorganen wie Rektum, Kolon, Rückenmark und den Urogenitaltrakt. Diese Organe reagieren in Form von akuter Toxizität (Dermatitis, Proktitis, Kolitis, Veränderung der Darmgewohnheiten und Durchfall) und können so zu vorübergehenden Beschwerden führen. Diese akuten Strahlenreaktionen sind aber meist mild und innerhalb von drei Wochen nach der Bestrahlung selbstlimitierend und heilen rasch ab.^{8,29} Späte Strahlenreaktionen / Strahlenschäden hingegen, sollten bei sorgfältiger Bestrahlungsplanung nicht auftreten. Diese können von chronischem Durchfall, Blutungen bis hin zu Fibrose, Strikturen, Fistelbildung und Nekrose reichen und beeinträchtigen dadurch die Lebensqualität des Tieres.^{1,2,27} Wie zuvor beschrieben, zeigten Hunde, die mit diesem Bestrahlungsprotokoll in 12 Sitzungen behandelt wurden, eher milde akute Nebenwirkungen.⁸ Des Weiteren hatte keiner der hier beschriebenen Hunde im Beobachtungszeitraum von >1,5 Jahren nennenswerte Spätreaktionen. Dauerhafte medikamentöse Behandlung war bei keinem der Patienten nötig. In früheren Studien traten im Zeitraum ab 6–12 Monaten bei 30–60 % der Patienten schwere späte Strahlenreaktionen auf und reichten von Kotinkontinenz zu Darmperforationen, rektalen Strikturen und nekrotischen Ulzerationen der Haut.^{1,2,27,30} Das hier verwendete moderat hypofraktionierte Protokoll (weniger, aber höhere Einzelfraktionen) liesse vermuten, dass späte Reaktionen häufiger auftreten. Dies konnten wir jedoch schon durch unsere theoretische Planungsstudie durch Zuhilfenahme von Gewebetoleranzwerten aus der Humanmedizin antizipieren.¹² Die Patienten an der Vetsuisse-Fakultät werden – im Unterschied zu früher – mit einem Bestrahlungsgerät der neuen Generation behandelt. Mit diesem sind sehr präzise Patientenpositionierung und Bestrahlungsplanung mit technisch fortgeschrittenen Modalitäten (IMRT bzw. volumetrische intensitäts-modulierte Arc Therapie (VMAT)) möglich. Dies erlaubt das spezifische Schonen von Risikoorganen, was – wie bereits in der theoretischen Studie gezeigt und in der vorliegenden Studie bestätigt – die möglichen Nebenwirkungen zu einem hohen Mass verringern kann. Somit ist dieses Protokoll trotz moderater Hypofraktionierung geeignet für die Bestrahlung im Beckenraum.

Eine Strahlentherapie ist mit mehr Sitzungen und höheren Kosten verbunden als eine chirurgische Entfernung. Zudem ist jedes Mal eine Allgemeinanästhesie nötig. Diese sind jedoch in der Regel oberflächlich und nur von einigen Minuten Dauer und ist somit nicht mit der Anästhesie für eine Operation zu vergleichen. Obwohl häufig ältere Patienten mit Ko-Morbiditäten oder Risikopatienten (Hirntumor) bestrahlt werden, sind die Bestrahlungssitzungen inkl. Anästhesien mit einem sehr niedrigen Risiko für schwere Komplikationen verbunden.^{4,5}

Während bei einer Operation die Tumorlast rasch reduziert oder im Idealfall eliminiert wird, ist dies bei der Strahlentherapie nicht unmittelbar der Fall, da Karzinomzellen meist einen mitotischen Zelltod mit verzögertem Abbau durchlaufen.⁷ Eine frühere retrospektive Studie mit einem palliativen Protokoll zeigte jedoch, dass es bei den 21 % der Hunde, die eine lebensbedrohliche Obstipation zeigten, schon während der Strahlentherapie zu einer Besserung der Symptome kam.¹³ In der aktuellen Studie zeigten nur 2 Hunde eine komplette (-100%) bzw. eine partielle, aber volumetrisch nahezu komplette Remission (-97%). Beide Hunde hatten keine Lymphknotenmetastasen. Dass die restlichen Hunde entweder eine stabile Erkrankung oder partielle Remission zeigten, kann damit erklärt werden, dass bei einer Strahlentherapie das Hauptziel der Verlust der reproduktiven Kapazität ist, also der Fähigkeit sich weiter zu teilen. Ein gewisser Anteil der Tumorzellen kann in eine Seneszenz verfallen und somit noch als sichtbare Masse vorhanden sein, auch wenn dies kein aktiv proliferierendes Tumorgewebe mehr ist.⁷

Hinsichtlich Prognose spielt das Tumorstadium, d.h. die Ausdehnung, eine gewisse Rolle. Hunde mit Fernmetastasen haben oftmals eine sehr vorsichtige Prognose von weniger als 3 Monaten.¹⁸ Die vorliegende Studie beschreibt Hunde mit Tumorstadien 1–3b und konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich Progressions-freier und all-

gemeiner Überlebenszeit feststellen. Dies kann jedoch der geringen Fallzahl geschuldet sein.

Obwohl diese Tumoren erst oft nach loko-regionaler Metastasierung entdeckt werden, können auch Patienten mit loko-regional fortgeschrittenen Stadien bei korrekter Behandlung noch lange leben.

Als Limitation dieser retrospektiven Studie sehen wir die geringe Fallzahl mit unterschiedlichen Tumorgrößen und Tumorstadien. Während der Einfluss von verschiedenen Faktoren (Alter, Gewicht, Tumorstadium, Hyperkalzämie, Rezidiv, Zufallsbefund) in unserer Population keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatte, muss dies mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich um eine kleine Stichprobe handelt. Ein Typ I Fehler ist nicht ausgeschlossen bzw. es ist möglich, dass bei einer grösseren Population eine statistische Signifikanz erreicht werden würde. Bei den Tieren wurden zu unregelmässigen Zeitpunkten bildgestützte Nachkontrollen erstellt, so dass es sein kann, dass eine Tumorprogression erst spät erkannt wurde. Bei dieser meist langsam fortschreitenden Krebserkrankung ist – gerade bei fortgeschrittener Erkrankung – jedoch in der Regel eine Tumorstabilisierung ein gutes Therapieziel und dieses wurde bei den hier beschriebenen Hunden mittel- bis langfristig erreicht.

Schlussfolgerung

Bei Hunden, die mit makroskopischen Analbeutel-tumoren strahlentherapeutisch mit einem moderat hypofraktionierten Bestrahlungsprotokoll (12 × 3,8 Gy) behandelt wurden, kann mit einer mittel- bis langfristigen Tumorkontrolle gerechnet werden. Klinisch relevante späte Komplikationen, die chronische Medikation oder Behandlung erfordern würden, traten nicht auf.

Strahlentherapie zur Behandlung makroskopischer Analbeutel-tumoren des Hundes – eine retrospektive Studie

C. Rohrer Bley, F. Czichon, Maximilian Körner, Chris Staudinger, V. Meier

Radiothérapie pour le traitement des tumeurs macroscopiques des glandes anales canines – une étude rétrospective.

Les tumeurs des glandes anales canines sont localement invasives et métastasent rapidement dans les ganglions lymphatiques loco-régionaux pelviens. La radiothérapie est une bonne méthode de contrôle des tumeurs loco-régionales, en particulier pour les tumeurs inopérables. Étant donné que les organes de la région pelvienne sont sensibles aux dommages aigus et tardifs de la radiation (diarrhée chronique, saignements, sténoses ou perforations intestinales) et que ces dommages dépendent principalement de la taille des fractions, nous avons étudié le protocole de radiations uti-

Radioterapia per il trattamento dei tumori macroscopici della ghiandola anale canina – uno studio retrospettivo

I tumori della ghiandola anale canina sono localmente invasivi e metastatizzano precocemente ai linfonodi pelvici loco-regionali. La radioterapia è un buon metodo per il controllo loco-regionale del tumore, soprattutto nei tumori non operabili. Poiché gli organi dell'area pelvica sono sensibili ai danni da radiazioni sia acuti che tardivi (diarrea cronica, emorragie, stenosi o perforazioni intestinali) e tali danni dipendono principalmente dalla dimensione del frazionamento, abbiamo esaminato il protocollo di radiazione utilizzato in questo studio con un numero ridotto di frazioni (ipofrazionato) per quanto riguarda l'efficacia e gli effetti collaterali.

Strahlentherapie zur
Behandlung
makroskopischer
Analbeutel Tumoren des
Hundes – eine
retrospektive Studie

C. Rohrer Bley, F. Czichon,
Maximilian Körner,
Chris Staudinger, V. Meier

lisé dans cette étude avec un nombre réduit de fractions (hypofractionné) en terme d'efficacité et d'effets secondaires.

Cette étude rétrospective décrit 13 chiens atteints de carcinome macroscopique de la glande anale qui ont été traités par une radiothérapie à modulation d'intensité guidée par imagerie avec un protocole curatif hypofractionné de $12 \times 3,8$ Gy. La pathologie macroscopique se trouvait soit dans la région de la glande anale et/ou dans les ganglions lymphatiques sublombari. Dix des 13 chiens présentaient des pathologies tumorales avancées (stade 3a ou 3b). Les réactions aiguës aux radiations étaient légères à modérées et avaient été signalées pour certains des chiens dans une étude précédente.

La durée moyenne de l'étude était de 572 jours (fourchette 105–1292 jours). Une progression de la maladie a été observée ou suspectée chez 7/13 chiens au cours de la période d'étude : une progression locale ou loco-régionale est survenue chez 3 chiens (23 %) et des métastases à distance chez 4 chiens (31 %). La survie médiane sans progression était de 480 jours (95 %CI, 223–908), la survie médiane était de 597 jours (95 %CI, 401–908). Un an après le traitement, 76,9 % (95 %CI, 53,5–100) des chiens étaient encore en vie. La probabilité de progression de la tumeur était plus faible avec l'âge, mais aucun des facteurs examinés concernant la tumeur ou le patient n'a montré d'influence pronostique sur la progression ou la durée de survie. Aucun effet secondaire tardif cliniquement pertinent n'a été observé, hormis une légère alopecie, des changements de pigmentation ou une peau sèche et squameuse,

On peut s'attendre à un contrôle tumoral à moyen et long terme chez les chiens atteints de tumeurs macroscopiques de la glande anale traités par un protocole de radiothérapie modérément hypofractionnée ($12 \times 3,8$ Gy). Au cours du suivi à long terme, aucun effet secondaire grave ou nécessitant un traitement n'a été observé.

Mots clés: Carcinome de la glande anale, métastases dans les ganglions lymphatiques, réactions aux radiations

Questo studio retrospettivo descrive 13 cani con carcinoma macroscopico della ghiandola anale che sono stati irradiati con radioterapia a intensità modulata guidata da immagini con un protocollo curativo ipofrazionato di $12 \times 3,8$ Gy. La patologia macroscopica era situata nella regione della ghiandola anale e/o nei linfonodi sublombari. Dieci dei 13 cani avevano una malattia tumorale avanzata (stadio 3a o 3b). Le reazioni acute alle radiazioni sono state da lievi a moderate e sono state riportate per alcuni dei cani in uno studio precedente.

La durata media di osservazione era di 572 giorni (intervallo 105–1292 giorni). La progressione della malattia è stata rilevata o sospettata in 7/13 cani durante il periodo di osservazione: in 3 cani (23 %) si è rilevata una progressione locale o loco-regionale e in 4 cani (31 %) si sono constatate metastasi a distanza. La sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 480 giorni (95 %CI, 223–908), la sopravvivenza mediana di 597 giorni (95 %CI, 401–908). Un anno dopo il trattamento, il 76,9 % (95 %CI, 53,5–100) dei cani era ancora vivo. La probabilità di progressione del tumore era minore con l'aumentare dell'età, ma nessuno dei fattori tumorali o del paziente esaminati ha mostrato un'influenza prognostica sulla progressione o sul tempo di sopravvivenza. Non sono stati osservati effetti collaterali tardivi clinicamente rilevanti, a parte una leggera alopecia, alterazioni della pigmentazione o pelle secca e squamosa.

Nei cani con tumori macroscopici della ghiandola anale trattati con un protocollo di radioterapia moderatamente ipofrazionato ($12 \times 3,8$ Gy) si può prevedere un controllo del tumore a medio e lungo termine. Durante il monitoraggio a lungo termine non sono stati osservati effetti collaterali gravi o che richiedessero un trattamento.

Parole chiave: Carcinoma della ghiandola anale, metastasi linfonodali, reazioni alle radiazioni

Literaturnachweis

¹ Anderson CR, McNeil EA, Gillette EL, et al. Late complications of pelvic irradiation in 16 dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2002;43:187–192.

² Arthur JJ, Kleiter MM, Thrall DE, et al. Characterization of normal tissue complications in 51 dogs undergoing definitive pelvic region irradiation. *Vet Radiol Ultrasound* 2008;49:85–89.

³ Barnes DC, Demetriou JL. Surgical management of primary, metastatic and recurrent anal sac adenocarcinoma in the dog: 52 cases. *J Small Anim Pract* 2017;58:263–268.

⁴ Erfourth TM, McNeil EA, Scott MA, et al. Use of propofol for induction of anesthesia in dogs undergoing definitive radiation therapy: 31 cases (2006–2009). *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:898–903.

⁵ Farrelly J, Shi Q. Retrospective analysis of nonradiation complications in dogs undergoing radiation therapy. *Vet Radiol Ultrasound* 2018;59:116–123.

⁶ International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) (Report 83). Oxford University Press, Oxford, 2010.

- ⁷ Jiao Y, Cao F, Liu H. Radiation-induced Cell Death and Its Mechanisms. *Health Phys* 2022.
- ⁸ Korner M, Staudinger C, Meier V, et al. Retrospective assessment of radiation toxicity from a definitive-intent, moderately hypofractionated image-guided intensity-modulated protocol for anal sac adenocarcinoma in dogs. *Vet Comp Oncol* 2021.
- ⁹ Ladue T, Klein MK, Veterinary Radiation Therapy Oncology G. Toxicity criteria of the veterinary radiation therapy oncology group. *Vet Radiol Ultrasound* 2001;42:475–476.
- ¹⁰ Liptak JM, Turek MM. Cancer of the Gastrointestinal Tract: Section H: Perianal Tumors In: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM, eds. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th ed. St. Louis: Elsevier, Inc., 2020;468–491.
- ¹¹ McQuown B, Keyerleber MA, Rosen K, et al. Treatment of advanced canine anal sac adenocarcinoma with hypofractionated radiation therapy: 77 cases (1999–2013). *Vet Comp Oncol* 2017;15:840–851.
- ¹² Meier V, Besserer J, Roos M, et al. A complication probability study for a definitive-intent, moderately hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy protocol for anal sac adenocarcinoma in dogs. *Vet Comp Oncol* 2019;17:21–31.
- ¹³ Meier V, Polton G, Cancedda S, et al. Outcome in dogs with advanced (stage 3b) anal sac gland carcinoma treated with surgery or hypofractionated radiation therapy. *Vet Comp Oncol* 2017;15:1073–1086.
- ¹⁴ Meier V, Staudinger C, Radonic S, et al. Reducing margins for abdominopelvic tumours in dogs: Impact on dose-coverage and normal tissue complication probability. *Vet Comp Oncol* 2021;19:266–274.
- ¹⁵ Mickelson MA. Updated Concepts in Oncologic Surgery: Apocrine Gland Anal Sac Adenocarcinoma and Mast Cell Tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2022;52:549–580.
- ¹⁶ Mickelson MA. Updated Concepts in Oncologic Surgery: Apocrine Gland Anal Sac Adenocarcinoma and Mast Cell Tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2022.
- ¹⁷ Nell E, Ober C, Rendahl A, et al. Volumetric tumor response assessment is inefficient without overt clinical benefit compared to conventional, manual veterinary response assessment in canine nasal tumors. *Vet Radiol Ultrasound* 2020;61:592–603.
- ¹⁸ Polton GA, Brearley MJ. Clinical stage, therapy, and prognosis in canine anal sac gland carcinoma. *J Vet Intern Med* 2007;21:274–280.
- ¹⁹ Potanas CP, Padgett S, Gamblin RM. Surgical excision of anal sac apocrine gland adenocarcinomas with and without adjunctive chemotherapy in dogs: 42 cases (2005–2011). *J Am Vet Med Assoc* 2015;246:877–884.
- ²⁰ Pradel J, Berlatto D, Dobromylskyj M, et al. Prognostic significance of histopathology in canine anal sac gland adenocarcinomas: Preliminary results in a retrospective study of 39 cases. *Vet Comp Oncol* 2018;16:518–528.
- ²¹ Rohrer Bley C, Meier VS, Besserer J, et al. Intensity-modulated radiation therapy dose prescription and reporting: Sum and substance of the International Commission on Radiation Units and Measurements Report 83 for veterinary medicine. *Vet Radiol Ultrasound* 2019;60:255–264.
- ²² Skorupski KA, Alarcon CN, de Lorimier LP, et al. Outcome and clinical, pathological, and immunohistochemical factors associated with prognosis for dogs with early-stage anal sac adenocarcinoma treated with surgery alone: 34 cases (2002–2013). *J Am Vet Med Assoc* 2018;253:84–91.
- ²³ Serman A, Butler JR, Chambers A, et al. Post-operative complications following apocrine gland anal sac adenocarcinoma resection in dogs. *Vet Comp Oncol* 2021;19:743–749.
- ²⁴ Swiss Society for Radiobiology and Medical Physics. Quality assurance of gantry-mounted image-guided radiotherapy systems In: Swiss Society for Radiobiology and Medical Physics, ed. *Report No: 16*. <http://www.ssrpm.ch/old/recrep-m.htm#rec 2010>.
- ²⁵ Swiss Society for Radiobiology and Medical Physics. Quality control for intensity-modulated radiation therapy In: Swiss Society for Radiobiology and Medical Physics, ed. *Report No: 15*. <http://www.ssrpm.ch/old/recrep-m.htm#rec 2007>.
- ²⁶ Tanis JB, Simlett-Moss AB, Ossowksa M, et al. Canine anal sac gland carcinoma with regional lymph node metastases treated with saccullectomy and lymphadenectomy: Outcome and possible prognostic factors. *Vet Comp Oncol* 2022;20:276–292.
- ²⁷ Turek MM, Forrest LJ, Adams WM, et al. Postoperative radiotherapy and mitoxantrone for anal sac adenocarcinoma in the dog: 15 cases (1991–2001). *Vet Comp Oncol* 2003;1:94–104.
- ²⁸ Vail DM, Withrow SJ, Schwarz PD, et al.
- ²⁹ Perianal adenocarcinoma in the canine male: a retrospective study of 41 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1990;3:329–334.
- ³⁰ Williams C, Parys M, Handel I, et al. Minimal late radiation toxicity and transient early toxicity following postoperative definitive intent conformal radiation therapy (20×2,5 Gy) for canine apocrine gland anal sac adenocarcinoma. *Vet Radiol Ultrasound* 2021.
- ³¹ Williams LE, Gliatto JM, Dodge RK, et al. Carcinoma of the apocrine glands of the anal sac in dogs: 113 cases (1985–1995). *J Am Vet Med Assoc* 2003;223:825–831.
- ³² Wouda RM, Borrego J, Keuler NS, et al. Evaluation of adjuvant carboplatin chemotherapy in the management of surgically excised anal sac apocrine gland adenocarcinoma in dogs. *Vet Comp Oncol* 2016;14:67–80.

Strahlentherapie zur Behandlung makroskopischer Analbeutelstumoren des Hundes – eine retrospektive Studie

C. Rohrer Bley, F. Czichon, Maximilian Körner, Chris Staudinger, V. Meier

Korrespondenzadresse

Carla Rohrer Bley
Abteilung Radio-Onkologie
Departement für Kleintiere
Vetsuisse Fakultät Universität Zürich
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich
Telefon: +41 44 635 8112
E-Mail: scrohrer@vetclinics.uzh.ch