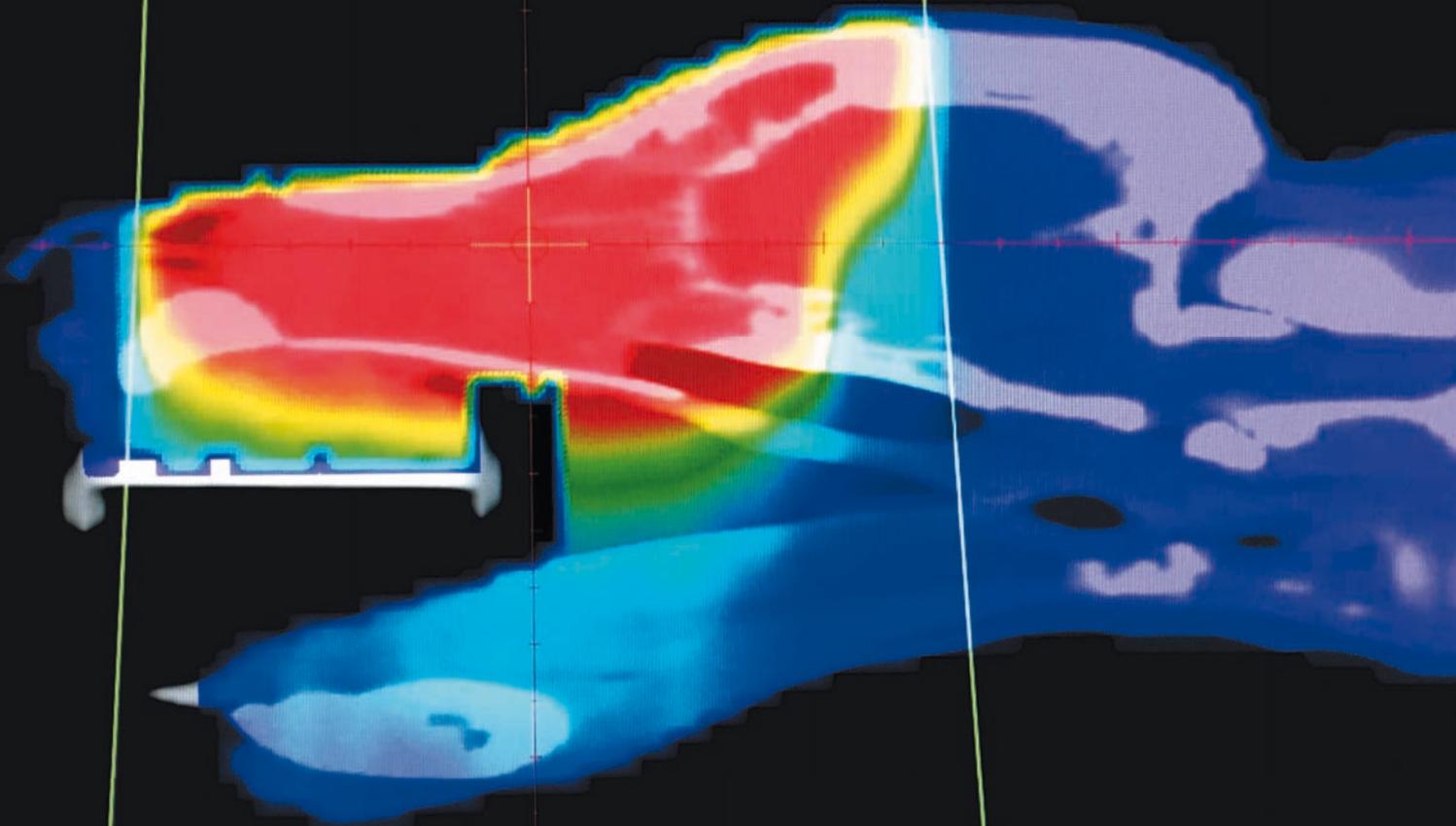


VETERINARY focus

#26.3
2016 - \$10/10€

Internationale Publikationen für den Kleintierpraktiker

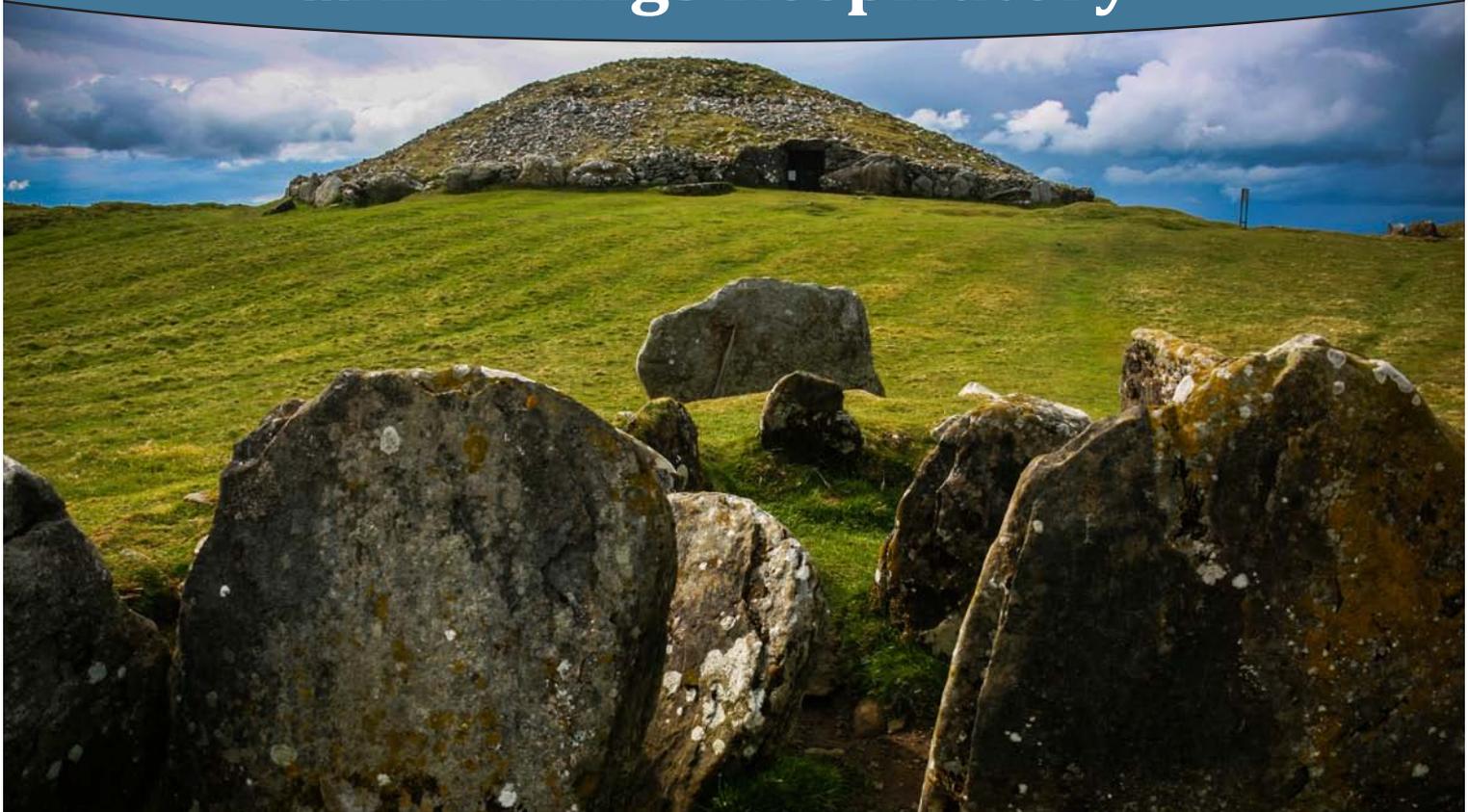
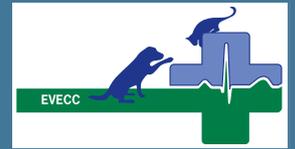


Onkologie

Zielgerichtete Tumorthérapien bei caninen und felines Neoplasien • Spezifische Herausforderungen bei felines Tumorpatienten • Nebennierentumoren bei Katzen und Hunden • Epidemiologie caniner Mastzelltumoren • Hauttumoren... Grundlagen einer erfolgreichen Tumorchirurgie • Strahlentherapie in der Veterinärmedizin • Linearbeschleuniger • Diätetische Behandlung von Tumorpatienten


ROYAL CANIN®

A Breath of Fresh Air ...All Things Respiratory



16th EVECC Congress

Dublin, Ireland

June 22nd - 24th, 2017

Refresher, advanced & nursing streams
Labs, abstracts, posters & more

www.evecc-congress.org



- 02 Zielgerichtete Tumortherapien bei caninen und feline Neoplasien**
Heather Gardner und Cheryl London
- 09 Spezifische Herausforderungen bei feline Tumorpazienten**
Erika Krick
- 16 Nebennierentumoren bei Katzen und Hunden**
Carolina Arenas und Michael Herrtage
- 24 Epidemiologie caniner Mastzelltumoren**
Emi Saito und Silke Kleinhenz
- 26 Hauttumoren... Grundlagen einer erfolgreichen Tumorchirurgie**
Martin Kessler
- 34 Strahlentherapie in der Veterinärmedizin**
Slavomira Necova und Susan North
- 40 Eine kurze Beschreibung... Linearbeschleuniger**
Lauren Askin
- 42 Diätetische Behandlung von Tumorpazienten**
Cailin Heinze



Aufzeichnungen aus dem alten Ägypten bieten einen faszinierenden Einblick in die Art und Weise, wie die Medizin und Krankheiten vor vielen Jahrhunderten betrachtet wurden. In ganz besonderem Maße gilt dies für einen als Papyrus Edwin Smith bekannten Text. Es handelt sich um eines der weltweit ältesten bekannten medizinischen Dokumente, verfasst um 1600 vor Christus und benannt nach dem Sammler, der diesen Papyrus einst besessen

hat. Es enthält verschiedene Fallstudien, einschließlich eines Berichtes über einen Patienten mit Krebs. Das Dokument stellt nicht nur fest, dass es für diese Krankheit keine Behandlung und keine Heilung gibt, es zeigt darüber hinaus auch, dass das medizinische Wissen der alten Ägypter das von Hippokrates, der etwa 1000 Jahre später lebte, bei weitem übertraf. Es war aber der griechische Vater der Medizin, der erstmals den Ausdruck *carcinus* (Krebs) benutzte, um Tumoren zu beschreiben. Der Arzt Galen verfeinerte die Definition später und verwendete den Begriff *oncos* (Schwellung) für jede neoplastische Zubildung (daher der Terminus Onkologie) und begrenzte die Bezeichnung *carcinus* auf maligne Tumoren.

Hippocrates war in seinen Forschungen jedoch sehr eingeschränkt. Da Sektionen verboten waren, beschrieb er nur Tumoren, die mit dem Auge sichtbar waren. Auch das therapeutische Arsenal der damaligen Zeit war eher rudimentär und beschränkte sich oft nur auf Aderlässe und Laxanzien. Allmählich wurde erkannt, dass sich Krebs überall im Körper entwickeln konnte. Wissenschaftliche Entdeckungen standen aber über lange Zeit im Widerstreit mit Mythos und Aberglaube, und primitive Behandlungen blieben über viele Jahrhunderte sehr populär. Erst im Jahr 1902 postulierte der brillante Zoologe Theodor Boveri, dass Veränderungen der Charakteristika einer Zelle dazu führen könnten, dass die betroffene Zelle das Potenzial für ein unbegrenztes, unreguliertes Wachstum entwickelt. Er spekulierte weiter, dass Krebs mit Strahlung, physikalischer Schädigung oder chemischen Insubstanten zusammenhängen könnte, und sagte sogar die Existenz dessen voraus, was wir heute als Tumorsuppressorgene und Onkogene bezeichnen.

Die Entwicklung geht ständig weiter, und während es zweifellos auch heute noch zahlreiche Trugschlüsse und Unbekannte im Zusammenhang mit Krebs gibt, hilft diese Ausgabe des *Veterinary Focus*, den alten Glauben auszumerzen, nach dem es für diese Erkrankungen keine Behandlung oder Heilung gibt, und zeigt, dass ein multidisziplinärer Ansatz, gekoppelt mit neuen Therapien und frischem Wissen, neue Hoffnung gibt für viele Tiere mit Tumorerkrankungen – und damit natürlich auch für deren Besitzer.

Ewan McNeill – Chefredakteur

Veterinary Focus – Vol 26 n° 3 – 2016

Redaktioneller Beirat

- Franziska Conrad, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Deutschland
- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Senior Scientific Affairs Manager, Royal Canin, USA
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Scientific Communications and External Affairs, Royal Canin, UK
- María Elena Fernández, DVM, Chile
- Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Science and Technical

Communications Manager, WALTHAM Centre for Pet Nutrition, UK

- Giulio Giannotti, BSc, Product Manager, Royal Canin, Italien
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Veterinarian Prescribers Marketing Manager, Royal Canin, Frankreich
- Sally Perea, DVM, Dipl. ACVN, Nutritionist, Royal Canin, USA
- Anne van den Wildenberg, DVM Technical Manager, Royal Canin Niederlande

- Melinda Wood, DVM, MS, Dipl. ACVIM, Scientific Affairs Manager, Royal Canin, USA

Fremdsprachen

- Elisabeth Landes, DVM (Deutsch)
 - Noemi Del Castillo, PhD (Spanisch)
 - Giulio Giannotti, BSc (Italienisch)
 - Matthias Ma, DVM (Chinesisch)
 - Minoru Fukuyama, DVM (Japanisch)
 - Boris Shulyak, PhD (Russisch)
- Übersetzer:** Clemens Schickling (Dr. med. vet.)

Mitherausgeber:

Buena Media Plus
Bernardo Gallitelli und Didier Olivreau
Anschrift: 85, avenue Pierre Grenier 92100 Boulogne-Billancourt, Frankreich

Telefon: +33 (0) 1 72 44 62 00

Chefredakteur: Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

Redaktionssekretariat

- Laurent Cathalan
lcathalan@buena-media.fr
- Alexia Kappelmann

Gestaltung

• Pierre Ménard
Druck in der EU
ISSN 2430-7904

Auflage: 70 000

Hinterlegung der Pflichtexemplare:

November 2016

Titelseite: Lauren Askin

Diese Ausgabe des *Veterinary Focus*

erscheint in folgenden Sprachen:

Englisch, Französisch, Deutsch, Chinesisch, Italienisch, Polnisch, Spanisch, Japanisch und Russisch.

Die Zulassungsbestimmungen für Medikamente zum Einsatz bei Kleintieren sind weltweit sehr unterschiedlich. Liegt keine spezifische Zulassung vor, sollten vor der Anwendung eines solchen Medikaments entsprechende Warnhinweise gegeben werden.

Die aktuellsten Ausgaben des *Veterinary Focus* finden Sie auf der IVIS-Website: www.ivis.org.



Zielgerichtete Tumorthérapien bei caninen und felineen Neoplasien



■ Heather Gardner, DVM

The Ohio State University, Columbus OH, USA

Dr. Gardner ist Resident im Bereich Onkologie im Rahmen eines kombinierten onkologischen Residency/ PhD-Programms an den Departments of Veterinary Clinical and Biosciences der Ohio State University (OSU). Ihre Approbation als Tierärztin erhielt Dr. Gardner 2011 an der Washington State University und absolvierte anschließend ein rotierendes Internship bei VCA Alameda East in Colorado. Anschließend absolvierte Dr. Gardner spezialisierte Internships für Onkologie an der University of Florida und für klinische Studien an der OSU.



■ Cheryl London, DVM, PhD, Dipl. ACVIM (Oncology)

The Ohio State University, Columbus OH, USA

Dr. London ist gegenwärtig Inhaberin der Thekla R. and Donald B. Shackelford-Proffessor in Canine Medicine am College of Veterinary Medicine der OSU. Sie ist Leiterin des Clinical Trials Office am College und Direktorin der Abteilung Translational Therapeutics am Center for Clinical and Translational Sciences des College of Medicine der OSU. Bevor sie im Jahr 2005 an die Ohio State University wechselte, war Dr. London Assistant Professor am Department of Surgical and Radiological Sciences an der University of California in Davis (USA). Dr. London approbierte (DVM) an der Tufts University, absolvierte eine Residency im Bereich Medical Oncology an der University of Wisconsin-Madison und promovierte (PhD) an der Harvard University, wo sie zudem als Postdoc-Stipendiatin am Department of Pathology tätig war. Ihr primäres wissenschaftliches Interesse gilt den gezielten Tumorthérapien und der translationalen/vergleichenden Onkologie.

KERNAUSSAGEN

- Bei Neoplasien handelt es sich primär um genetische Erkrankungen. Veränderungen von Tumorzellen, die eine Proteindysregulation verursachen, sind Targets für therapeutische Interventionen.
- Niedermolekulare Inhibitoren und monoklonale Antikörper sind die beiden am häufigsten zur Blockade von für Wachstum und Überleben von Tumorzellen erforderlichen zellulären Prozesse eingesetzten klinischen Ansätze.
- Das Ziel zielgerichteter Tumorthérapien ist die Hemmung entscheidender zellulärer Signalwege oder die Stärkung von Immuneffektor-Mechanismen.
- Weitere Untersuchungen der molekularen Triebkräfte in Tumorzellen tragen zur Entwicklung neuartiger, gezielter Wirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin bei.

■ Einleitung

Umfassende Verbesserungen unseres Verständnisses über charakteristische molekulare und immunologische Merkmale von Tumorzellen in den vergangenen 20 Jahren haben zur Entwicklung zahlreicher innovativer Tumorthérapien geführt und gipfeln schließlich in einem Paradigmenwechsel in der grundlegenden Herangehensweise an die Tumorbehandlung. So hat zum Beispiel das gezielte therapeutische Ansetzen an der Abhängigkeit von Tumoren von Signalwegen für Wachstum und Metastasierung zu substanziellen Verbesserungen von Tumorthérapien über die Grenzen sämtlicher Spezies und histologischer Tumortypen hinweg geführt. Als eine wichtige molekulare Triebkraft zahlreicher Tumoren wurde die Dysregulation einer Klasse zellulärer Proteine, der sogenannten Kinasen, identifiziert. Das gezielte therapeutische Eingreifen im Bereich dieser Kinasen hat die Behandlung vieler Tumorerkrankungen bei Menschen und Tieren revolutioniert. Ein weiteres wichtiges therapeutisches Target, das bei humanen Krebspatienten einen substanziellen Einfluss auf das Outcome hat, ist das Immunsystem. Monoklonale Antikörper sind in der Lage, die Immuntoleranz zu durchbrechen und können auf diesem Weg zu dramatischen Anti-Tumor Antworten führen. Die Immuntherapie wird in diesem Übersichtsartikel jedoch nicht näher beleuchtet. Das Verständnis der Rolle der gezielten Tumorthérapie in der Human- wie auch in der Veterinär-onkologie und das Begreifen

der komplexen Zusammenhänge, die den therapeutischen Antworten zugrunde liegen, ist ganz entscheidend für eine auch weiterhin erfolgreiche Integration solcher Therapien in umfassende Tumorthera­piepläne. Dieser Artikel beleuchtet das Konzept der niedermolekularen Inhibitoren und ihr Potenzial in der Behandlung von Tumoren bei Kleintieren.

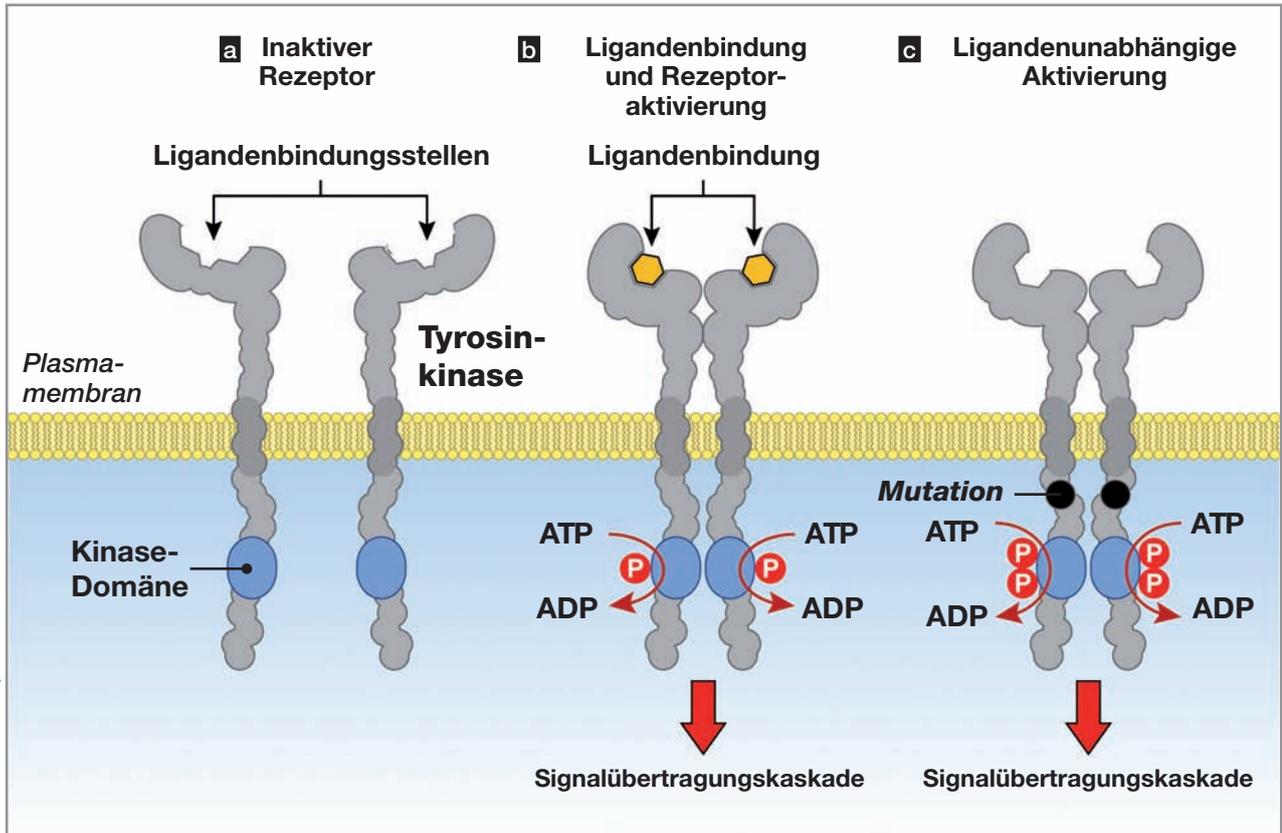
■ Kinasedysregulation bei Tumorerkrankungen

Kinasen sind Proteine, die Signalwege mit entscheidender Bedeutung für zelluläre Prozesse wie Wachstum, Überleben und Differenzierung regulieren. Sie fördern die Signaltransduktion innerhalb der Zelle durch Bindung von ATP und Katalysierung des Transfers von Phosphat-Gruppen von ATP auf Aminosäuren (Serin, Threonin oder Tyrosin) (1). Kinasen findet man an der Zelloberfläche (Rezeptor-Tyrosinkinasen oder RTKs), im Zytoplasma und im Zellkern. Im typischen Fall wird eine Signalübertragung („Signaling“) induziert, wenn ein Wachstumsfaktor (Ligand) an eine Kinase an der Zelloberfläche bindet und dadurch eine Kaskade von Downstream-Effekten generiert, die letztlich die Genexpression beeinflusst (1). Die Dysregulation von Kinasen ist ein von Tumorzellen genutzter primärer Mechanismus zur Förderung von unkontrolliertem Tumorzellwachstum und Tumorzellüberleben und

stellt damit einen attraktiven therapeutischen Ansatzpunkt („Target“) dar. In Tumorzellen werden multiple Mechanismen der Kinasedysfunktion nachgewiesen, einschließlich Mutationen, chromosomaler Translokationen, Genüberexpression und Co-Expression von Wachstumsfaktor und Rezeptorkinase (ein „autokriner Loop“), die alle zu einer fortgesetzten Aktivierung der Kinase führen (**Abbildung 1**). So wurden beispielsweise aus internen Tandemduplikationen bestehende Mutationen sowie Punktmutationen in der Rezeptorkinase KIT¹ bei etwa 30 % aller caninen Mastzelltumoren nachgewiesen, die zu einer konstitutiven Aktivierung der Kinase bei Abwesenheit einer Bindung von Wachstumsfaktoren führen, und dadurch ein unkontrolliertes Wachstum und Überleben von Tumorzellen fördern. Punktmutationen werden auch in KIT² in felinen Mastzelltumoren gefunden und führen zu einer Aktivierung des Proteins (2). Erst jüngst wurden aktivierende Punktmutationen in der zytoplasmatischen Kinase BRAF in über 80 % aller Proben von Übergangszellkarzinomen nachgewiesen (3). Identische BRAF Mutationen werden in Melanomen, Schilddrüsentumoren und Kolontumoren bei Menschen gefunden und tragen nachweislich zum Tumorzellwachstum bei.

Fortschritte beim Verständnis aberranter Signalwege in Tumorzellen haben zur Identifizierung zentral wichtiger Kinasen

Abbildung 1. Signalübertragung am Tyrosinkinaserezeptor. Tyrosinkinaserezeptoren werden in einem inaktiven Zustand als Monomere an der Plasmamembran gefunden (**a**). Die Bindung von Liganden induziert eine Dimerisierung (Aktivierung) des Rezeptors, eine Autophosphorylierung und eine Downstream-Signalübertragung (**b**). Die aktivierende Mutation in der Kinase führt zu konstitutiver Autophosphorylierung des Rezeptors bei Abwesenheit einer Bindung von Liganden mit der Folge einer unregulierten Downstream-Signalübertragung und einer Förderung unkontrollierten Wachstums und Überlebens von Tumorzellen (**c**).



beitragen, die als maßgebliche onkogene Triebkräfte fungieren, und damit vielversprechende Kandidaten („Targets“) für therapeutische Interventionen sind. In der Humanmedizin hat das Targeting dieser fundamentalen Veränderungen von Tumorsignalwegen zur erfolgreichen Entwicklung mehrerer niedermolekularer Inhibitoren geführt. In der Veterinärmedizin wird diese Strategie zwar erst seit kurzer Zeit angewendet, sie hat die Art und Weise der Tumorbehandlung bei Hunden und Katzen jedoch beeinflusst.

**■ Niedermolekulare Inhibitoren bei caninen Tumoren
Toceranibphosphat**

Toceranibphosphat ist ein oral bioverfügbarer niedermolekularer Kinaseinhibitor, der die Signalweiterleitung der Rezeptor-Tyrosinkinase VEGFR2, PDGFRα/β, KIT, Flt3 und CSF1R hemmt. Aufgrund seiner Fähigkeit, die KIT-Signalweiterleitung zu blockieren, besitzt Toceranibphosphat eine signifikante Wirksamkeit gegen Mastzelltumoren mit aktivierenden *KIT*-Mutationen. Zunächst war Toceranibphosphat jedoch als ein antiangiogenetischer Wirkstoff entwickelt worden, insbesondere aufgrund seiner Fähigkeit, den VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) und den PDGFR (platelet derived growth factor receptor) zu hemmen. Aufgrund dieser Eigenschaft hat Toceranibphosphat eine breitere Wirksamkeit gegen verschiedene solide Tumoren, wie zum Beispiel Schilddrüsenkarzinome und apokrine Analdrüsenadenokarzinome.

Die initialen klinischen Phase-1-Studien zu Toceranib umfassten 57 Hunde mit einer großen Bandbreite unterschiedlicher Tumorerkrankungen (4). Die biologische Gesamtktivität von Toceranib lag in dieser Studie bei 54 % [6 komplette Remission (CR), 10 partielle Remission (PR) und 15 stabile Erkrankung (SD)], wobei die höchsten Remissionsraten bei Hunden mit Mastzelltumoren mit *KIT*-Mutationen zu beobachten waren. Eine anschließende Placebo-kontrollierte, randomisierte klinische Studie mit Hunden mit nicht resezierbaren Mastzelltumoren 2. und 3. Grades zeigte eine hohe Einzelwirkstoffaktivität (d. h., es wird nur ein einziger therapeutischer Wirkstoff verabreicht) mit einer objektiven Remissionsrate (ORR) von 42,8 % (21 CR, 41 PR) (5). Weitere 16 Hunde zeigten eine stabile Erkrankung (SD), so dass insgesamt 60 % der an der Studie teilnehmenden Hunde einen klinischen Vorteil durch Toceranib hatten. In Übereinstimmung mit dem Konzept, nach dem *KIT*-Mutationen eine Triebkraft bei caninen Mastzelltumoren darstellen, wurden bei Hunden

mit *KIT*-Mutationen doppelt so hohe Remissionsraten festgestellt wie bei Hunden ohne entsprechende Mutationen.

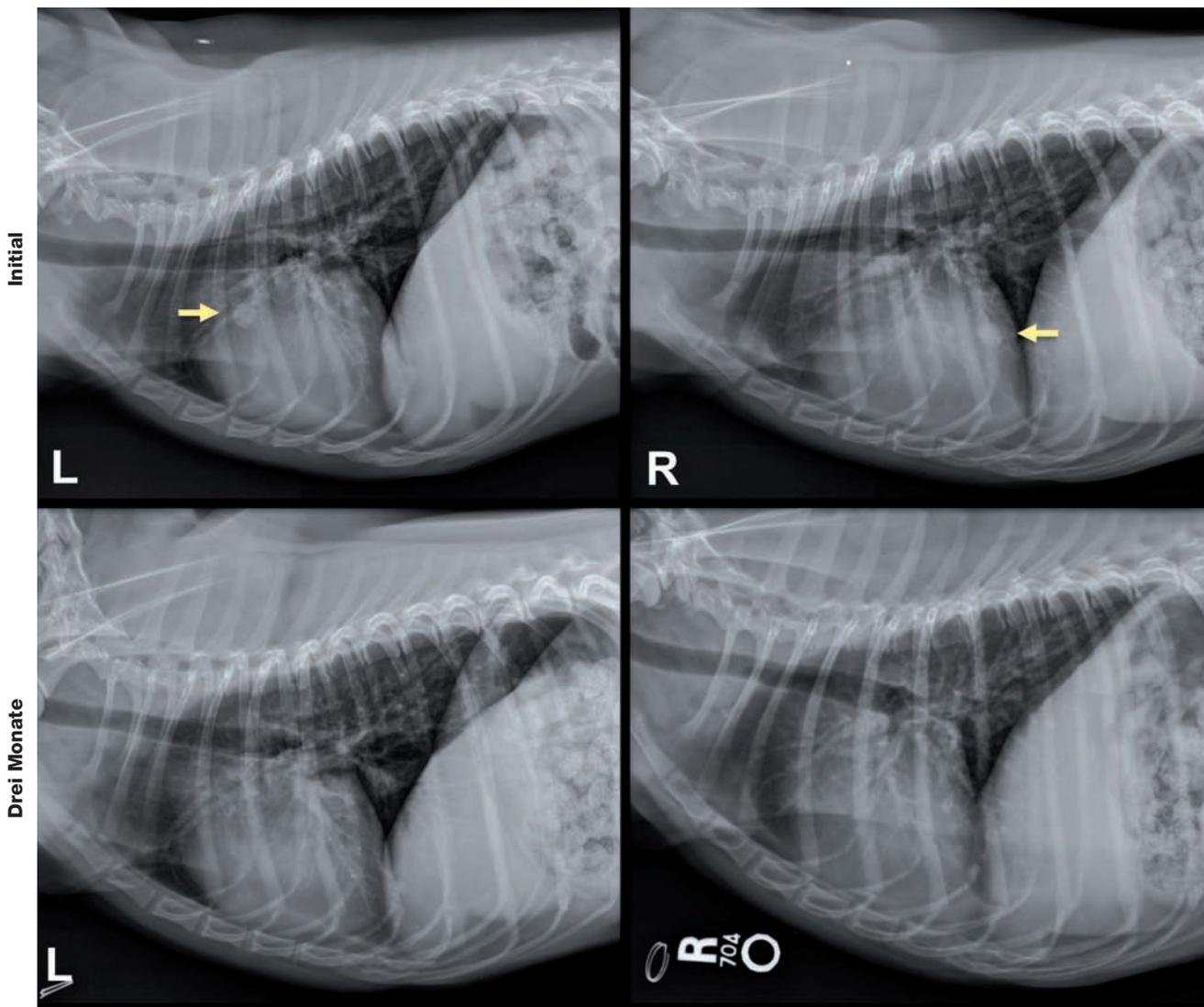
Heute wird Toceranib zur Behandlung verschiedener solider Tumoren bei Hunden eingesetzt. Klinische Vorteile (SD + CR + PR) einer Toceranib-Behandlung wurden in einer retrospektiven Analyse bei 74 % der Hunde beobachtet (6). Auf Toceranib ansprechende Tumoren waren apokrine Analdrüsenadenokarzinome (28/32), metastatische Osteosarkome (11/23), Schilddrüsenkarzinome (12/15), Karzinome im Kopf- und Halsbereich (7/8) und nasale Karzinome (5/7) (**Abbildung 2**). Wenn man berücksichtigt, dass die Ansprechrate bei metastatischen Neoplasien mit traditionellen zytotoxischen Chemotherapien im Allgemeinen unter 20 % liegt und das Ansprechen nur von kurzer Dauer ist, sind diese Ergebnisse durchaus als signifikant zu betrachten. Gegenwärtig finden weitere Forschungsarbeiten statt, um die Rolle von Toceranib-Targets bei verschiedenen histologischen Tumortypen zu definieren und Biomarker für das Ansprechen auf die Therapie zu finden. So werden zum Beispiel PDGFRα/β und VEGFR2 bei caninen Analdrüsenadenokarzinomen und Schilddrüsenkarzinomen zwar exprimiert, aber offenbar nicht konstitutiv aktiviert, so dass sie bei diesen beiden Tumorarten eher nicht als Targets für Toceranib in Frage kommen (7).

Bislang wurde Toceranib überwiegend bei makroskopischen Erkrankungen evaluiert, man geht aber davon aus, dass die dabei beobachteten Ansprechraten auch das Wirkungspotenzial bei mikroskopischen metastatischen Erkrankungen widerspiegeln. Zwei neuere Studien fanden jedoch keine entsprechenden Evidenzen für klinische Vorteile dieser therapeutischen Strategie. In einer klinischen Studie bei Hunden mit appendikulärem Osteosarkom (OSA) wurden sämtliche Probanden einer Amputation und einer Chemotherapie mit Carboplatin unterzogen und erhielten anschließend randomisiert entweder Toceranib/Piroxicam/Cyclophosphamid oder Piroxicam/Cyclophosphamid. Das mediane krankheitsfreie Intervall in der Kontrollgruppe lag bei 215 Tagen und in der Toceranib-Gruppe bei 233 Tagen (p = 0,274). Das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe lag bei 242 Tagen und in der Toceranib-Gruppe bei 318 Tagen (p = 0,08). Die einjährige Überlebensrate in der Kontrollgruppe betrug 35 % und in der Toceranib-Gruppe 38 % (8). Die Schlussfolgerung der Autoren lautete, dass die Zugabe von Toceranib zu einer metronomischen Chemotherapie mit Piroxicam und

Definitionen häufiger Begriffe*.

Disease-free interval (DFI) – Erkrankungsfreies Intervall	Zeitintervall zwischen Behandlungsbeginn und erstem Rezidiv nach erfolgreicher Remission
Overall survival (OS) – Gesamtüberleben	Zeitintervall vom Datum der Diagnose bis zum Tod
Maximum tolerated dose (MTD) – Maximal tolerierte Dosis	Höchste Dosis eines Arzneimittels, die nicht zu inakzeptablen Nebenwirkungen führt
Time to progression (TTP) – Zeit bis zum Fortschreiten	Zeitintervall vom ersten Datum der Behandlung bis zum Datum des Fortschreitens der Erkrankung

*Zu beachten ist, dass diese Begriffe in verschiedenen Studien auf unterschiedliche Weise definiert sein können.



© The Ohio State University

Abbildung 2. Ansprechen auf eine Toceranib-Therapie bei einem Mischlingshund mit metastatischem Schilddrüsenkarzinom. Die lateralen Thoraxröntgenaufnahmen zeigen metastatische Knoten in der Lunge (Pfeile) vor der Behandlung und drei Monate nach Beginn der Toceranib-Therapie.

Cyclophosphamid nach Amputation und Chemotherapie mit Carboplatin das mediane krankheitsfreie Intervall, die mediane Gesamtüberlebensrate und die mediane einjährige Überlebensrate bei Hunden mit appendikulärem Osteosarkom nicht verbessert und auch die Endpunkte gegenüber Carboplatin allein nicht verbessert. Eine weitere klinische Studie zur Evaluierung der Auswirkungen von Toceranib bei Hunden mit Hämangiosarkom der Milz nach Splenektomie und Chemotherapie mit Doxorubicin fand ebenfalls keine Überlebensvorteile durch die Zugabe von Toceranib (9).

Toceranib wurde darüber hinaus in Kombination mit verschiedenen anderen Therapien zur Behandlung caniner Tumorerkrankungen evaluiert. Im Rahmen einer Phase-1-Studie wurde die Sicherheit einer Co-Applikation von Toceranib und Piroxicam bei tumortragenden (nicht-Mastzelltumoren) Hunden evaluiert (10). Eine Dosisescalation bis einschließlich

der in den Produktinformationen angegebenen Dosierung von Toceranib kombiniert mit der Standard-Dosierung für Piroxicam führten nicht zu einem Anstieg der Häufigkeit dosislimitierender Nebenwirkungen, die ein Absetzen der Therapie erforderten. Darüber hinaus wurden während der klinischen Studie mehrere Anti-Tumor-Antworten beobachtet. Die Kombination von Standard-Dosierungen beider Arzneimittel erwies sich im Rahmen der Studie also als allgemein sicher. Nicht untersucht wurde jedoch, ob mehrere Monate nach der Behandlung gastrointestinale Nebenwirkungen auftraten. Die Schlussfolgerung lautete, dass Piroxicam und Toceranib täglich alternierend (d. h. Piroxicam an Tag 1, 3, 5 etc. und Toceranib an Tag 2, 4, 6 etc.) verabreicht werden können, um den Ausschluss eines Toxizitätsrisikos zu unterstützen.

Die Kombination von Toceranib mit Standard-Chemotherapeutika in der maximal tolerierten Dosis erfordert oft

Dosisreduzierungen aufgrund einer Neutropenie. Eine Phase-1-Studie zur Anwendung von Vinblastin und Toceranib bei caninen Mastzelltumoren determinierte die maximal tolerierte Dosis bei 1,6 mg/m² für Vinblastin und bei 3,25 mg/kg alle 48 Std. für Toceranib (11). Die dosislimitierende Toxizität dieser Kombination war eine Neutropenie, die für eine Sensibilisierung des myeloiden Kompartiments spricht. Die objektive Remissionsrate lag trotz einer 50 %igen Reduzierung der Dosisintensität von Vinblastin bei 71 %, was für eine additive oder synergistische Aktivität spricht. Die dosislimitierende Toxizität einer simultanen Applikation von Lomustin und Toceranib ist eine Neutropenie, wobei die maximal tolerierte Dosis von Lomustin mit 50 mg/m² alle drei Wochen bei Kombination mit Toceranib bestimmt wurde (12). Bei multiplen hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren wurden unter dieser Behandlung objektive Remissionen (38,4 %) beobachtet, obgleich deren Bestimmung nicht das primäre Ziel dieser Studie war. Jüngst konnte gezeigt werden, dass eine Pulsapplikation von Toceranib (verabreicht an den Tagen 1, 3 und 5 eines 21-Tage-Zyklus) in Kombination mit Lomustin in einer Dosierung von 50 mg/m² (verabreicht an Tag 3 eines jeden Zyklus) bei nicht resezierbaren Mastzelltumoren mit einer objektiven Remissionsrate von 46 % einhergehend (4 CR, 15 PR) (13). Wie bei anderen Kombinationsstudien erwies sich Neutropenie als die dosislimitierende Toxizität.

Toceranib wurde darüber hinaus in Kombination mit einer Strahlentherapie bei Hunden mit nicht resezierbaren Mastzelltumoren evaluiert (14). In dieser Studie wurde Toceranib in einer Dosierung von 2,75 mg/kg am Montag, Mittwoch und Freitag in Kombination mit Omeprazol, Diphenhydramin und Prednison (1 mg/kg alle 24 Std.) über eine Woche verabreicht. Im Anschluss begann eine grob fraktionierte Strahlentherapie (4 Fraktionen à 6 Gy alle 7 Tage). Die objektive Remissionsrate betrug 76,4 % (58,8 % CR, 17,6 % PR). Eine wichtige Erkenntnis dieser Untersuchung ist, dass keine vermehrten bzw. verstärkten Strahlungsnebenwirkungen bei diesem Behandlungsprotokoll beobachtet wurden. Eine weitere klinische Studie untersuchte die biologische Aktivität einer Kombination von Toceranib und Strahlentherapie bei nasalem Karzinom. In dieser Studie hatten Hunde, die ausschließlich mit Strahlung behandelt wurden, eine mediane Überlebenszeit von 371 Tagen, während Hunde, die zusätzlich Toceranib erhalten hatten, median 615 Tage überlebten, was nahelegt, dass die Kombinationsbehandlung bei Hunden mit diesem Tumor Vorteile hat (15).

Masitinibmesylat

Masitinib ist ein niedermolekularer Inhibitor, der KIT, PDGFR und die zytoplasmatische Kinase Lyn blockiert. Die biologische Aktivität von Masitinib wurde in einer randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten, klinischen Phase-3-Studie bei 202 Hunden mit nicht resezierbaren Mastzelltumoren der Grade 2 und 3 demonstriert (16). Signifikante Steigerungen der Remissionsraten bei Hunden mit oder ohne *KIT*-Mutationen nach Masitinib-Applikation im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurden zwar nicht beobachtet, die „Time to Progression“, also die Zeit bis zum Fortschreiten bei Hunden, die Masitinib erhielten, war jedoch signifikant länger (118 Tage vs. 75 Tage). Eine

nachfolgende Studie über 139 Hunde mit nicht resezierbaren Mastzelltumoren der Grade 2 und 3 zeigt zudem, dass die Langzeitkontrolle der Krankheit bei Hunden, die Masitinib erhielten, signifikant besser war, wobei 36 % der entsprechend behandelten Tiere nach zwei Jahren am Leben waren, während es in der Gruppe der Hunde, die kein Masitinib erhielten, nur 15 % waren (17). Berichten zufolge besitzt Masitinib darüber hinaus eine Wirkung gegen T-Zelllymphome bei Hunden, bis heute gibt es aber nur wenige publizierte Daten zur Wirksamkeit.

Imatinibmesylat

Imatinib ist ein niedermolekularer Inhibitor mit Aktivität gegen Bcr-Abl, KIT und PDGFR. Entwickelt wurde Imatinib für die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) beim Menschen und erreicht hier Remissionsraten von bis zu 90 % (18). In der Veterinärmedizin wird Imatinib zulassungsüberschreitend („Off-Label“) eingesetzt. Eine Evaluierung in prospektiven klinischen Studien fand bislang zwar nicht statt, eine Anti-Tumor-Aktivität konnte aber sowohl bei Hunden als auch bei Katzen beobachtet werden. Objektive Remissionen nach Behandlung mit Imatinib werden bei caninen Mastzelltumoren sowohl mit als auch ohne *KIT*-Mutationen beobachtet. In einer Studie schrumpften die Mastzelltumoren bei 10 von 21 Hunden unter der Behandlung mit Imatinib, wobei alle Hunde, die interne Tandemduplikationen in der *KIT* aufwiesen, eine Remission zeigten (4 CR, 1 PR) (19). Beschrieben wird darüber hinaus das Ansprechen auf Imatinib bei einem Hund mit einem nicht resezierbaren gastrointestinalen Stromatumor mit einer *KIT*-Exon-11-Mutation (20).

Auf der Grundlage der beschriebenen Anwendungen von Imatinib bei Hunden und Katzen gilt es als wahrscheinlich, dass klinische Antworten am engsten mit dem Status der *KIT*-Mutationen assoziiert sind. Da aber auch Antworten in Fällen festgestellt werden, in denen diese Mutationen nicht vorhanden sind, ist die Existenz anderer Mechanismen der Kinasedysregulation naheliegend. So sind bei Imatinib-responsiven systemischen Mastozytosen und gastrointestinalen Stromatumoren ohne begleitende *KIT*-Mutationen beispielsweise Mutationen in der PDGFR α/β dokumentiert (21, 22).

■ Niedermolekulare Inhibitoren bei feline Tumorerkrankungen

Über Kinasedysregulationen bei feline Tumorerkrankungen ist bislang nur wenig bekannt, auch wenn *KIT*-Mutationen bei feline Mastzelltumoren nachgewiesen werden konnten (2, 23). Nur wenige Studien haben folglich die Wirksamkeit niedermolekularer Inhibitoren bei Katzen mit Tumorerkrankungen untersucht. Eine retrospektive Studie evaluierte die Aktivität von Toceranib bei Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen. Insgesamt 46 Katzen wurden in die Studie aufgenommen, 23 wurden mit Toceranib behandelt (Gruppe 1) und 23 erhielten kein Toceranib (Gruppe 2). Die biologische Gesamtansprechrate in Gruppe 1 betrug 56,5 %. Die mediane Überlebenszeit der mit Toceranib behandelten Katzen war mit 123 Tagen signifikant länger als die der unbehandelten Katzen (45 Tage) ($p = 0,01$). Katzen, die unter der Toceranib-Behandlung eine stabile Erkrankung oder eine Besserung

erreichten, zeigten signifikant längere progressionsfreie Überlebenszeiten ($p < 0,0001$) und signifikant längere mediane Überlebenszeiten ($p = 0,0042$) als Katzen mit progressiver Erkrankung unter der Toceranib-Behandlung (24). Im Unterschied hierzu konnte eine Studie zur Evaluierung von Toceranib bei Katzen mit Injektionsstellen-assoziiertem Sarkom keine klinischen Antworten nachweisen, auch wenn das Arzneimittel gut vertragen wurde (25).

Das Sicherheitsprofil von Masitinib wurde in einer Phase-1-Studie an gesunden Katzen beurteilt (26). Beobachtet wurden eine reversible Proteinurie (2/20 Katzen) und Neutropenie (3/20 Katzen) zusammen mit einem Gewichtsverlust während der zweiten Behandlungswoche. Eine klinische Phase-1-Studie über Imatinib bei 9 Katzen mit verschiedenen soliden Tumoren stellte fest, dass der Wirkstoff in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 24 Std. sicher verabreicht werden kann, wobei als primäre Nebenwirkung eine geringgradige gastrointestinale Toxizität beobachtet wurde (27). Beschrieben wird die Wirksamkeit von Imatinib zudem bei Katzen mit Mastzelltumoren mit Exon-8- oder Exon-9-K17-Mutationen, wobei eine Studie objektive Remissionen bei 7 von 8 Katzen zeigt (2, 23).

In Gewebe von Impfstellen-assoziierten Sarkomen von Katzen wurde eine starke PDGFR-Färbung nachgewiesen, und in Zelllinien aus Impfstellen-assoziierten Sarkomen von Katzen wurde eine PDGFR β -Phosphorylierung nach PDGF-Exposition nachgewiesen (28). Masitinib hemmt die PDGFR-Phosphorylierung in Zelllinien von felinen Impfstellen-assoziierten Sarkomen (29). In einer klinischen Phase-1-Studie zeigten vier Katzen mit Impfstellen-assoziierten Sarkomen eine Krankheitsstabilisierung unter Imatinib-Therapie (27). Driver-Mutationen werden bei felinen Impfstellen-assoziierten Sarkomen zwar nicht nachgewiesen, Imatinib hemmt jedoch die PDGF/PDGFR-Signalübertragung bei felinem Impfstellen-assoziierten Sarkom sowie das Tumorwachstum in einem murinen Xenotransplantationsmodell dieser Erkrankung (28). Diese Ergebnisse stützen die Auffassung, dass es sich hierbei um einen relevanten therapeutischen Ansatzpunkt handeln könnte (28). Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um die Rolle der Kinaseinhibitoren bei felinen Tumorerkrankungen näher zu definieren.

■ Therapeutische Strategien

Trotz der zielgerichteten Natur zahlreicher Kinaseinhibitoren ist das therapeutische Fenster dieser Arzneimittel sehr eng. Ohne enge Überwachung und sorgfältige Evaluierung der Patienten vor Beginn der Behandlung können verschiedene klinische Toxizitäten auftreten. Nebenwirkungen können zudem durch krankheitsassoziierte Komorbiditäten verstärkt werden. Das Management und die Prävention von Nebenwirkungen sind deshalb sehr wichtige Aspekte der therapeutischen Gesamtstrategie.

Toceranib weist in der zugelassenen Dosierung von 3,25 mg/kg alle zwei Tage ein signifikantes Nebenwirkungsprofil auf. Mehrere Studien zeigen, dass niedrigere Dosierungen mit relevanten klinischen Vorteilen und einer adäquaten Wirkstoffexposition einhergehen und ein verbessertes Sicherheitsprofil aufweisen, so dass eine kontinuierlichere Behandlung ohne

Notwendigkeit von Unterbrechungen der Medikation möglich ist (4, 6, 30). Bei Behandlung mit Toceranib in Dosierungen zwischen 2,4 und 2,9 mg/kg alle 48 Std. wurden als primäre klinische Toxizitäten geringgradige gastrointestinale, hämatologische und muskuloskelettale Nebenwirkungen festgestellt, die jedoch mit Hilfe entsprechender begleitender Medikationen einfach in den Griff zu bekommen waren (30). Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie wird gegenwärtig eine Toceranib-Dosierung von 2,5-2,75 mg/kg jeden zweiten Tag oder nach dem wöchentlichen Schema Montag/Mittwoch/Freitag empfohlen.

Klinische Toxizitäten, die sowohl bei Toceranib und Masitinib beschrieben werden, umfassen gastrointestinale (GI) Toxizität (Anorexie, Erbrechen, Diarrhoe), renale Toxizität (Proteinverlustnephropathie), Hypertonie und seltener auch eine Hepatotoxizität, Muskelschmerzen und Pankreatitis. Gastrointestinale Toxizitäten infolge einer Therapie mit Kinaseinhibitoren sind gut zu behandeln, wichtig ist aber in jedem Fall eine möglichst frühzeitige Intervention. Zur Unterstützung der Prävention von gastrointestinalen Reizungen und Ulzera in Verbindung mit einer Toceranib-Behandlung können Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol eingesetzt werden. Geringgradige Anorexie und Diarrhoe können mit Antiemetika (Maropitant, Ondansetron) und Prednison beziehungsweise Antidiarrhoika (Metronidazol, Probiotika, Loperamid) behandelt werden. In Fällen einer höhergradigen gastrointestinalen Toxizität (2. Grades) sollte die Behandlung mit dem Kinaseinhibitor zunächst abgesetzt und später in niedrigerer Dosierung wieder aufgenommen werden.

Eine Hepatotoxizität bei Applikation von Imatinib wird bei Hunden unter sehr hohen experimentellen Dosierungen (100 mg/kg) beschrieben, und anekdotisch auch bei therapeutischer Dosierung (10 mg/kg) (31). Eine Hepatotoxizität wird auch bei Behandlung mit Toceranib beschrieben und spricht im Allgemeinen auf ein vorübergehendes Absetzen des Arzneimittels und die Gabe von Hepatoprotektiva (S-Adenosylmethionin plus Silymarin) an. Im typischen Fall erfolgt anschließend eine Wiederaufnahme der Toceranib-Behandlung mit veränderter Dosierung und/oder modifiziertem Behandlungsprotokoll.

Die Inzidenz der Proteinverlustnephropathie ist in der veterinärmedizinischen Literatur wenig definiert, es kann sich aber durchaus um eine relativ häufige Folge der Applikation von Kinaseinhibitoren handeln, da Patienten heute sehr viel enger auf diese Nebenwirkung überwacht werden. Die Ursache ist allerdings nach wie vor nicht bekannt. Hochgradige Proteinverluste (Albumin, Globulin) und bikavitäre Ergüsse (Thorax und Abdomen), die ein Absetzen der Medikation erfordern, werden bei Behandlung mit Masitinib beschrieben. Imatinib wird im Allgemeinen zwar gut vertragen, beschrieben wird jedoch ein Fall einer Proteinverlustnephropathie bei einer Katze mit hypereosinophilem Syndrom, die mit Imatinib einer Dosierung von 9,6 mg/kg/Tag behandelt wurde (32). Beschrieben wird darüber hinaus eine Hypertonie nach Toceranib-Applikation bei Hunden, die tatsächliche Inzidenz dieser Nebenwirkung ist aber nicht bekannt. Bei einem Patienten mit einer durch Toceranib induzierten Proteinverlustnephropathie wird im typischen Fall eine Therapie mit einem ACE-Hemmer

eingeleitet, einhergehend mit einem vorübergehenden Absetzen des Kinaseinhibitors. Die Dauer der Toceranib-Pause ist abhängig vom Gesundheitsstatus des Tieres, vor der Wiederaufnahme der Toceranib-Behandlung sollten die unerwünschten klinischen Symptome aber nach Möglichkeit vollständig zurückgegangen sein. Im Anschluss an die erneute Aufnahme der Behandlung sollte das Protein/Creatinin-Verhältnis im Harn eng überwacht werden, um sicherzustellen, dass sich die Proteinverlustnephropathie nicht verstärkt. Im Zusammenhang mit Proteinverlustnephropathie wird häufig eine Hypertonie beobachtet, die in vielen Fällen mit Amlodipin behandelt wird.

^{1,2} KIT¹ ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die von dem KIT²-Gen kodiert wird.

Literatur

- Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010;141(7):1117-1134.
- Isotani M, Yamada O, Lachowicz JL, et al. Mutations in the fifth immunoglobulin-like domain of Kit are common and potentially sensitive to imatinib mesylate in feline mast cell tumours. *Br J Haematol* 2010;148(1):144-153.
- Decker B, Parker HG, Dhawan D, et al. Homologous mutation to human BRAF V600E is common in naturally occurring canine bladder cancer – evidence for a relevant model system and urine-based diagnostic test. *Mol Cancer Res* 2015;13(6):993-1002.
- London CA, Hannah AL, Zadovskaya R, et al. Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clin Cancer Res* 2003;9(7):2755-2768.
- London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, et al. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res* 2009;15(11):3856-3865.
- London C, Mathie T, Stingle N, et al. Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia[®]) in solid tumours. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):194-205.
- Urie BK, Russell DS, Kisseberth WC, et al. Evaluation of expression and function of vascular endothelial growth factor receptor 2, platelet derived growth factor receptors-alpha and -beta, KIT, and RET in canine apocrine gland anal sac adenocarcinoma and thyroid carcinoma. *BMC Vet Res* 2012;8(1):67.
- London CA, Gardner HL, Mathie T, et al. Impact of toceranib/ piroxicam/ cyclophosphamide maintenance therapy on outcome of dogs with appendicular osteosarcoma following amputation and carboplatin chemotherapy: a multi-institutional study. Bouvard D (ed). *PLoS ONE* 2015;10(4):e0124889.
- Gardner HL, London CA, Portela RA, et al. Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Vet Res* 2015;11(1):131.
- Chon E, McCartan L, Kubicek LN, et al. Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia[®]) and piroxicam in tumour-bearing dogs (excluding mast cell tumours): a phase 1 dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):184-193.
- Robat C, London C, Bunting L, et al. Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia[®]) in dogs: a phase I dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):174-183.
- Pan X, Tsimbas K, Kurzman ID, et al. Safety evaluation of combination CCNU and continuous toceranib phosphate (Palladia[®]) in tumour-bearing dogs: a phase 1 dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2016;14(2):202-209.
- Burton JH, Venable RO, Vail DM, et al. Pulse administered toceranib phosphate plus lomustine for treatment of unresectable mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med* 2015;29(4):1098-1104.
- Carlsten KS, London CA, Haney S, et al. Multicenter prospective trial of hypofractionated radiation treatment, toceranib, and prednisone for measurable canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2012;26(1):135-141.
- Ehling T, Klein M, Smith L, et al. A multi-center VRTOG study examining the efficacy of toceranib phosphate (Palladia[®]) as a primary and/or adjuvant agent in the treatment of canine nasal carcinoma [Abstract]. *Vet Cancer Soc* 2014;10:9-11.
- Hahn KA, Oglivie G, Rusk T, et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2008;22(6):1301-1309.
- Hahn KA, Legendre AM, Shaw NG, et al. Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with non-resectable mast cell tumors. *Am J Vet Res* 2010;71(11):1354-1361.
- O'Brien SG, Guillhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.
- Isotani M, Ishida N, Tominaga M, et al. Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med* 2008;22(4):985-988.
- Kobayashi M, Kuroki S, Ito K, et al. Imatinib-associated tumour response in a dog with a non-resectable gastrointestinal stromal tumour harbouring a c-kit exon 11 deletion mutation. *Vet J* 2013;198(1):271-274.
- Pardani A, Ketterling RP, Brockman SR, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR α fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;102(9):3093-3096.
- Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):91-102.
- Isotani M, Tamura K, Yagihara H, et al. Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;114(1-2):168-172.
- Wiles V, Hohenhaus A, Lamb K, et al. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia[®]) in cats with oral squamous cell carcinoma. *J Feline Med Surg* 2016. (epub ahead of print)
- Holtermann N, Kiupel M, Hirschberger J. The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma: efficacy and side effects. *Vet Comp Oncol* 2016 (epub ahead of print).
- Daly M, Sheppard S, Cohen N, et al. Safety of masitinib mesylate in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2011;25(2):297-302.
- Lachowicz JL, Post GS, Brodsky E. A phase 1 clinical trial evaluating imatinib mesylate (Gleevec) in tumor-bearing cats. *J Vet Intern Med* 2005;19(6):860-864.
- Katayama R, Huelsmeyer MK, Marr AK, et al. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemo Pharma* 2004;54(1):25-33.
- Lawrence J, Saba C, Gogal R Jr, et al. Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Vet Comp Oncol* 2011;10(2):143-154.
- Bernabe LF, Portela R, Nguyen S, et al. Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. *BMC Vet Res* 2013;9(1):190.
- Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000;105(1):3-7.
- Backlund B, Cianciolo RE, Cook AK, et al. Minimal change glomerulopathy in a cat. *J Feline Med Surg* 2011;13(4):291-295.

■ Schlussfolgerungen

Niedermolekulare Inhibitoren stehen zunehmend im Fokus des Interesses der Veterinär- und Humanonkologie. Ihre beispiellosen frühen Erfolge haben die Entschlossenheit deutlich erhöht, die komplexen Vorgänge mit denen neoplastische Prozesse angetrieben werden, näher zu beschreiben. Es ist sehr wahrscheinlich, dass weitere dieser Wirkstoffe ihren Weg in die Veterinärmedizin finden und substanzuelle neue therapeutische Ressourcen zur Verfügung stellen, die letztlich einen großen Einfluss auf die Art und Weise haben werden, wie wir Hunde und Katzen mit Tumorerkrankungen in Zukunft erfolgreich behandeln.

Spezifische Herausforderungen bei feline Tumorpatienten



■ Erika Krick, VMD, Dipl. ACVIM (Oncology)

University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine, Philadelphia, USA

Dr. Krick studierte Tiermedizin an der School of Veterinary Medicine der University of Pennsylvania und absolvierte dort ein rotierendes Internship in Small Animal Medicine and Surgery sowie eine Residency in Medical Oncology, bevor sie 2009 Mitglied der dortigen Fakultät wurde. Gegenwärtig ist sie Assistant Professor für Onkologie und Leiterin der Abteilung Onkologie mit wissenschaftlichem Schwerpunkt auf dem feline Lymphom und der Tumorkachexie. In der Lehre beschäftigt sich Dr. Krick hauptsächlich mit der klinischen Onkologie und dem Thema Kommunikation.

■ Einleitung

Die Tumorthherapie bei Katzen und Hunden nimmt sowohl in der spezialisierten Klinik als auch in der erstbehandelnden Praxis einen immer höheren Stellenwert ein. Eine Untersuchung unter tierärztlichen Praxen in Großbritannien ergab, dass 70,8 % der Praxen im vorangegangenen Jahr zytotoxische Behandlungen durchgeführt und 39,6 % der Praxen Patienten für eine solche Behandlung an eine andere Praxis bzw. Klinik überwiesen hatten (1). Die am häufigsten verordneten Arzneimittel waren Cyclophosphamid (92,4 % der

Praxen) und Vincristin (89,6 %), gefolgt von Chlorambucil (42,8 %) und Doxorubicin (30,1 %), was in Anbetracht der Prävalenz von Lymphomen bei Tieren kaum überrascht.

Verglichen mit anderen Haustieren (und Menschen) sind Katzen in vielerlei Hinsicht einzigartig. Katzen sind obligate Karnivoren, sie sind Prädatoren, viele haben auffällige Ähnlichkeiten mit ihren größeren wilden Verwandten – sowohl ihr Erscheinungsbild als auch ihr Verhalten betreffend – und die Körpergröße dieser Spezies ist über sämtliche Rassen hinweg weitgehend einheitlich. Einzigartig sind aber auch die Tumorerkrankungen der Katze, was im Einzelfall unter anderem bei Überlegungen zu möglichen Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden muss. Ein gutes Beispiel hierfür ist das feline Lymphom, das sich in zahlreichen unterschiedlichen Formen manifestieren kann. Im Unterschied zu anderen Spezies entwickeln Katzen aber nur selten multizentrische Lymphome, sondern häufig eine intestinale Form der Erkrankung. Die Behandlungsoptionen und die prognostischen Erwartungen variieren je nach Typ des Lymphoms. Weitere Beispiele wären appendikuläre Osteosarkome, die (im Unterschied zum Hund) bei Katzen nur selten metastasieren, und die splenische Mastzellerkrankung, die relativ gut zu behandeln ist. Dieser Artikel fokussiert sich aber nicht auf spezifische feline Tumoren, sondern beschäftigt sich eher mit den besonderen Herausforderungen, denen sich der Tierarzt bei Diagnose und Behandlung von Katzen mit Tumoren stellen muss.

KERNAUSSAGEN

- Viele Tumoren bei Katzen unterscheiden sich in ihrem klinischen Verhalten, den Behandlungsempfehlungen und der Prognose von ähnlichen Tumoren bei anderen Spezies. Bei feline Neoplasien sollte das tierärztliche Vorgehen deshalb stets auch auf speziesspezifischen Informationen basieren.
- Eine klare Kommunikation mit dem Katzenbesitzer über die Behandlungsoptionen und ihre Durchführbarkeit sowie ein sorgfältiger Umgang mit den Erwartungen des Besitzers führen zu einer verbesserten Compliance.
- Katzen mit Lymphom sind zum Zeitpunkt der Diagnose oft klinisch krank. Der Erhalt einer guten Lebensqualität während der Behandlung ist abhängig von unterstützenden Maßnahmen und der zytotoxischen Therapie.
- Charakteristisches Kennzeichen einer Kachexie ist ein Verlust an Muskelmasse, während ein Verlust an Fettgewebe auf eine unzureichende Kalorienaufnahme hinweist. Bei feline Tumorpatienten sollten deshalb sowohl die Körpermuskulatur als auch das Körperfett beurteilt werden.

■ Diagnose und Stadieneinteilung („Staging“)

Die Tumordiagnose bei Katzen verläuft ähnlich wie bei anderen Spezies, und auch die Tests für die Stadieneinteilung, also das sogenannte „Staging“, sind weitgehend ähnlich. Abhängig vom Tumortyp und dem klinischen Status des Patienten können eine zytologische Untersuchung oder eine Biopsie zu empfehlen sein. Dabei gibt es mehrere Optionen für die Gewinnung der entsprechenden Proben (2), abhängig vom betroffenen Organ oder der zu untersuchenden Zubildung (d. h. Feinnadelaspiration, inzisionale/exzisionale Biopsie, Endoskopie, Laparoskopie oder explorative abdominale Chirurgie). Weitere diagnostische Untersuchungen richten sich nach der

Liste der in Frage kommenden Differenzialdiagnosen, den Befunden der klinischen Untersuchung, den Ergebnissen initialer Tests und dem klinischen Zustand des Patienten.

Wie bei anderen Spezies hängen die empfohlenen Tests für die Stadieneinteilung bei felinen Tumoren natürlich in erster Linie von der Diagnose ab. Wenn bei klinisch erkrankten Katzen schließlich eine Tumorerkrankung diagnostiziert wird, kann das Staging bereits als Teil des diagnostischen Work-Ups durchgeführt worden sein, so dass eine zusätzliche Stadieneinteilung nach feststehender Diagnose nicht erforderlich ist. Bei Katzen mit Lymphom empfiehlt sich jedoch in jedem Fall ein Test auf das feline Leukämievirus (FeLV). Darüber hinaus weisen die meisten Katzen mit kleinzelligem Lymphom einen Cobalaminmangel auf, so dass in diesen Fällen eine Bestimmung des Serumcobalaminspiegels zu empfehlen ist, gegebenenfalls mit nachfolgender Supplementierung (3).

■ Herausforderungen der Behandlung Applikation von Arzneimitteln

Die primären Optionen zur Behandlung von Katzen mit Tumoren sind ähnlich wie die bei anderen Spezies. Katzen können den Tierarzt jedoch vor einige einzigartige Herausforderungen stellen, insbesondere was das Verabreichen von Arzneimitteln betrifft. Wichtig bei der Erstellung eines Behandlungsplans ist die Berücksichtigung der Fähigkeit des Besitzers, seine Katze medikamentös zu behandeln (und auch seiner Möglichkeiten, die Katze in die Praxis zu transportieren). Dies kann zu einer konstanteren Behandlungcompliance beitragen und zu einer Reduzierung von Ängsten auf Seiten des Besitzers. Einige Katzen weigern sich strikt, für intravenöse Injektionen oder Infusionen stillzusitzen und müssen sediert werden, um eine sichere Applikation von geweber reizenden oder vesikanten chemotherapeutischen Wirkstoffen, wie zum Beispiel Vincaalkaloiden und Doxorubicin, zu gewährleisten. Die Sedierung erhöht jedoch den Zeitaufwand und die Kosten der Visite, und eine wöchentliche Gabe von Sedativa für die Durchführung von Behandlungen ist sicherlich keine ideale Lösung. Eine mögliche Alternative ist die intraperitoneale (IP) Applikation von Arzneimitteln, die bei Gabe chemotherapeutischer Wirkstoffe besser toleriert wird und sowohl für die Katze als auch das behandelnde Personal sicherer ist. Bei einer retrospektiven Analyse der intraperitonealen Applikation von Vincristin und Cyclophosphamid bei 26 Katzen mit Lymphom im Rahmen eines Behandlungsprotokolls auf COP-Basis (Cyclophosphamid/Vincristin/Prednisolon) wurden keine Nebenwirkungen festgestellt, die auf die intraperitonealen Injektionen zurückzuführen waren (4). Die Remissionsrate in der Studie lag bei 76,9 % (partielle Remissionsrate 19,2 %, mit nur einer einzigen unresponsiven Katze). Diese Remissionsergebnisse sind ähnlich gut oder besser als die anderer in der Literatur beschriebener COP-Protokolle zur Behandlung feliner Lymphome. Das mediane krankheitsfreie Intervall betrug 421 Tage, und ist damit ebenfalls günstiger als in anderen Berichten. Die Katzen tolerierten die IP-Injektionen gut, und die Autoren stellten fest, dass kein Therapeut im Rahmen der Behandlung geschädigt

wurde. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass zehn dieser Katzen ein nasales Lymphom hatten, so dass die Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien in Richtung eines günstigeren Outcomes verzerrt sein könnten. Dennoch zeigt diese Studie, dass die intraperitoneale Applikation chemotherapeutischer Substanzen offenbar gut toleriert wird und eine wirksame Alternative zur Sedation und IV-Applikation darstellen kann. Bei gesunden Katzen beträgt die Bioverfügbarkeit nach intraperitonealer Gabe 100 % für Vincristin und 76 % für Cyclophosphamid, so dass es sich hierbei um eine gut vertretbare Applikationsmethode bei dieser Spezies zu handeln scheint (5).

Einige Katzen verhalten sich extrem widerstetlich gegen eine orale Eingabe von Arzneimitteln, die dann zu einer hochgradigen Stressquelle für den Besitzer werden kann und die Tier-Besitzer-Bindung erheblich beeinträchtigt. Wenn eine Katze mehrere Arzneimittel benötigt, besteht die Möglichkeit, diese in einer einzigen Gelatine kapsel zu kombinieren, so dass nur eine Eingabe erforderlich ist. Einige Apotheken bieten zudem an, zwei Wirkstoffe in einem Präparat zusammenzufassen. Von vielen oralen Arzneimitteln lassen sich darüber hinaus auch flüssige Darreichungsformen herstellen, deren Konzentration (und Geschmack) für die Katze maßgeschneidert werden kann, um das zu applizierende Volumen so weit wie möglich zu minimieren (**Abbildung 1**). Chemotherapeutische Wirkstoffe sollten jedoch generell nicht als flüssige Darreichungen formuliert werden, da diese das Risiko einer Wirkstoffexposition von Menschen im Haushalt erhöhen, insbesondere, wenn die Katze die Flüssigkeit ausspuckt oder nach der Eingabe eine Hypersalivation entwickelt.

Alternativ können transdermale Darreichungsformen einiger Arzneimittel wie Prednisolon und verschiedener Wirkstoffe

Abbildung 1. Eine Katze nimmt Prednisolon in Form einer oralen Suspension freiwillig auf.



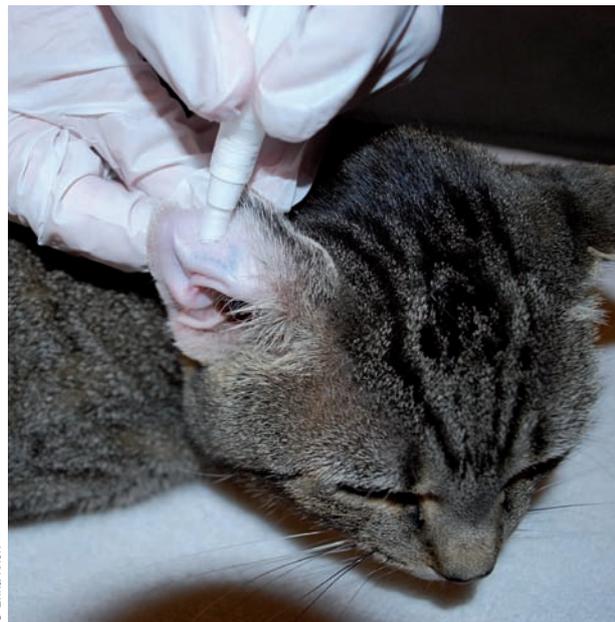
© Erika Krick

aus dem Bereich der unterstützenden Behandlung eingesetzt werden. Die Bioverfügbarkeit von auf diesem Weg applizierten Wirkstoffen ist jedoch nicht bekannt (**Abbildung 2**). Wenn also eine Katze auf eine transdermale Medikation nicht anspricht, könnte dies zum einen daran liegen, dass das gewählte Arzneimittel unwirksam ist, zum anderen aber daran, dass es nicht in ausreichendem Maße absorbiert wird. An dieser Stelle muss erneut betont werden, dass einige Arzneimittel, wie zum Beispiel Chemotherapeutika, nicht transdermal verabreicht werden sollten, da hierbei das Expositionsrisiko für Menschen extrem hoch ist.

Einige Katzen tolerieren subkutane Injektionen besser als orale Medikationen. Entsprechend geschulte Besitzer mit ausreichenden Kenntnissen und den notwendigen praktischen Fähigkeiten können zum Beispiel Glucocorticoide (Dexamethason) und einige Arzneimittel aus dem Bereich der unterstützenden Behandlung (z. B. Maropitant) auch zu Hause auf subkutanem Weg verabreichen. Bei Chemotherapeutika rät die Autorin jedoch von einer subkutanen Verabreichung zu Hause durch Besitzer ab.

Unterstützende Behandlung

Die Verbesserung der Lebensqualität ist ein vorrangiges Ziel der Tumorbehandlung bei Katzen. Besonders wichtig ist dies, wenn eine Katze zum Zeitpunkt der Diagnose bereits klinische Symptome aufweist. Wenn immer möglich, sollte eine adäquate Analgesie durchgeführt werden. Es kann sich jedoch als sehr schwierig erweisen, ein gutes Gleichgewicht zwischen einer Verbesserung der Lebensqualität und den potenziellen Nebenwirkungen der Chemotherapie zu finden. Glücklicherweise gibt es heute eine Vielzahl von Arzneimitteln aus dem Bereich der unterstützenden Behandlung, die auch durch den Besitzer zu Hause verabreicht werden können. Die häufigsten klinischen Symptome durch Tumorerkrankungen und durch Nebenwirkungen der Chemotherapie mit Einfluss auf die Lebensqualität sind Übelkeit/Erbrechen, verminderter Appetit und Gewichtsverlust. Zur Behandlung von Nausea setzt die Autorin am häufigsten Ondansetron und Maropitant ein. Prednisolon und/oder Mirtazepin können verabreicht werden, wenn die Katze trotz antiemetischer Behandlung weiterhin einen schlechten Appetit hat. Bei therapieresistenter Inappetenz kann auch eine Behandlung mit Megestrolacetat in Erwägung gezogen werden. Zu bedenken ist jedoch, dass Megestrolacetat zahlreiche potenzielle Nebenwirkungen hat (einschließlich Diabetes mellitus und Mammatumoren). Die Autorin zieht es deshalb vor, Megestrolacetat nur palliativ in Endstadien und ausschließlich bei sorgfältig ausgewählten Patienten anzuwenden (6). Megestrolacetat ist ein potenter Suppressor der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. In einer Studie bei gesunden Katzen wurden Veränderungen der post-ACTH-Cortisolkonzentrationen bereits eine Woche nach Beginn einer Behandlung mit Megestrolacetat festgestellt (7). Besitzer müssen darüber informiert werden, dass dieses Arzneimittel nicht abrupt abgesetzt werden sollte. Interessant ist, dass andere gesunde Katzen



© Erika Krick

Abbildung 2. Transdermale Applikation an der Innenfläche der Ohrmuschel. Der Therapeut sollte bei dieser Art der Applikation stets Schutzhandschuhe tragen, um eine Arzneimittelexposition zu vermeiden.

in dieser Studie Prednisolon erhalten hatten, das die Achse nicht im selben Maße supprimierte.

Die künstliche enterale Ernährung mit Hilfe von Ernährungssonden wird in der feline Onkologie kontrovers diskutiert. Eine Sonde stellt sicher, dass der Besitzer die adäquate Menge an Nahrung und Wasser verabreichen kann. Zudem ist eine präzise Messung der Kalorienaufnahme einfacher als bei freier Futteraufnahme. Darüber hinaus können viele Arzneimittel über die Ernährungssonde verabreicht werden, was den mit der Medikation verbundenen Stress für Besitzer und Katze in vielen Fällen erheblich reduziert. Nachteil der Sondenernährung ist, dass sie es dem Besitzer ermöglicht, seine Katze auch in einem extrem schlechten Zustand noch weiter am Leben zu halten und so das Leiden unnötig zu verlängern, anstatt es zu lindern. Wichtig ist deshalb eine sachorientierte Diskussion mit dem Besitzer über die Möglichkeiten und realistischen Ziele einer Sondenernährung. Dabei muss sichergestellt werden, dass Tierarzt und Tierbesitzer dieselben Ziele verfolgen und dieselben Erwartungen hinsichtlich der klinischen Situation der Katze haben.

Zwei Studien untersuchten das Outcome einer Sondenernährung bei Katzen und fanden heraus, dass die meisten Besitzer Ernährungssonden gut anwenden können. Eine Studie (8) verglich das Einsetzen und die Anwendung von 21 perkutanen endoskopischen Gastrostomiesonden (PEG-Sonden) und 46 Ösophagostomiesonden bei feline Patienten. Lebererkrankungen (am häufigsten Leberlipidose) und Tumoren waren die häufigsten Erkrankungen der in dieser Studie untersuchten Katzen. Sämtliche befragten Besitzer von Katzen mit PEG-Sonden

sagten, dass sie die Sonden gut anwenden konnten, und nur ein Besitzer einer Katze mit Ösophagostomiesonde berichtete von Schwierigkeiten bei der praktischen Anwendung der Sonde. Zwischen PEG-Sonden und Ösophagostomiesonden gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Anzahl und Grad von Komplikationen, Anwendungskomfort für die Besitzer, Schwierigkeiten der Besitzer bei der initialen Fütterung und Gewichtsveränderungen während des Liegens der Sonde. Bei Ösophagostomiesonden war die Anzahl der Tage, an denen die Sonde lag, signifikant niedriger als bei PEG-Sonden. Eine weitere Studie (9) evaluierte Ösophagostomiesonden bei 60 Katzen und stellte fest, dass die meisten Patienten unter der Sondenernährung an Gewicht zunahmten oder ihr Gewicht stabil hielten, wobei die Sonden im Mittel über einen Zeitraum von 23 Tagen lagen. Beschriebene Komplikationen umfassten Erbrechen (einschließlich eines Erbrechens der Sonde), Schwellung am Kopf und Entzündungen oder Infektionen im Bereich der Sondeneintrittsstelle. Entsprechende Komplikationen traten insgesamt bei etwa einem Drittel der Patienten auf. Zu berücksichtigen ist, dass beide genannten Studien vor 12-18 Jahren veröffentlicht wurden und dass sich die Kenntnisse über das Legen von Sonden, die Kommunikation mit den Besitzern über die Anwendung von Sonden und die für eine enterale Sondenernährung geeigneten Nahrungen in den beiden letzten Jahrzehnten verbessert haben dürften. Neuere veröffentlichte Studien über klinische Effekte auf das Körpergewicht und die Besitzerzufriedenheit bei Anwendung von Ösophagostomiesonden bei Katzen gibt es nach Kenntnis der Autorin aber nicht. Eine jüngste Studie zur Evaluation des prognostischen Einflusses von Gewichtsveränderungen während der Behandlung von Lymphomen bei Katzen umfasste unter anderem auch 21 Katzen mit enteralen Ernährungssonden (10). Bei Katzen mit kleinzelligen Lymphomen war die Wahrscheinlichkeit, dass eine Sonde gelegt wurde, höher, und ein signifikanter Zusammenhang zwischen Sondenernährung und Gewichtsveränderung wurde nicht festgestellt.

Bei inappetenten oder anorektischen Katzen kann eine Ernährungssonde helfen, den Ernährungsstatus während der Einleitung der Tumorthherapie zu verbessern. Aber auch unter adäquater Kalorienzufuhr nimmt nicht jeder Patient an Gewicht zu. Persistierender Gewichtsverlust trotz adäquater Kalorienaufnahme ist ein typisches Merkmal des Tumorkachexiesyndroms.

Tabelle 1. Klinisches Scoring-System zur Beurteilung der Muskelmasse bei Katzen. Beurteilt wurden die temporalen Muskeln, die Schulterblätter und die Beckengliedmaßen (20).

Score	Beschreibung des Muskelmassenverlustes
0	Hochgradig (substanzieller Muskelverlust)
1	Mittelgradig (erkennbarer Muskelverlust)
2	Geringgradig (leichter Muskelverlust)
3	Normal (kein Muskelverlust)

■ Tumorkachexie

In der Humanmedizin ist die Tumorkachexie bzw. das Tumorkachexiesyndrom gut beschrieben. Es handelt sich aber um ein derart komplexes und multifaktorielles Geschehen, dass es hierfür gegenwärtig keine einheitlichen Behandlungsstandards gibt. Häufige Kennzeichen der Tumorkachexie sind Gewichtsverlust trotz adäquater Kalorienaufnahme, ein Verlust an Muskelmasse, eine schnell eintretende Sättigung, verminderter Appetit, erhöhte Serumkonzentrationen proinflammatorischer Cytokine, eine schlechte Verträglichkeit der Tumorthherapie sowie ein schlechtes Ansprechen auf die Tumorbehandlung (11-16). Schätzungen zufolge sind bis zu 80 % aller humanen Patienten mit bestimmten Krebsarten von Tumorkachexie betroffen (17, 18). Tumorkachexie ist ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor für das Überleben (12, 13).

Nicht wenige feline Tumorkachexiepatienten kämpfen mit Gewichtsverlust und Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Oft stellen Besitzer betroffener Tiere Anzeichen einer schnell eintretenden Sättigung fest, das heißt, die Katze geht zum Futternapf und scheint interessiert an der Nahrung, hört aber nach nur wenigen Bissen wieder auf zu fressen. Bei diesen Patienten kann ein Gewichtsverlust auf eine unzureichende Kalorienaufnahme zurückzuführen sein, deren Ursache darin liegt, dass sich die Katze aufgrund ihrer Tumorerkrankung, der Therapie oder beiden Faktoren „krank“ fühlt. Dieses Szenario erklärt aber nicht den bei vielen Katzen mit Tumoren zu beobachtenden spezifischen Muskelverlust. Im Hungerzustand (also bei inadäquater Kalorienaufnahme) versucht der Körper, die Muskulatur zu erhalten und baut primär Fett ab. Bei der Kachexie ist es dagegen umgekehrt, das heißt, der Körper baut bevorzugt Muskeln ab, mit oder ohne begleitenden Verlust an Fettmasse. Die aktuell verwendeten Systeme zur Ermittlung des Body Condition Score (BCS) bei Katzen berücksichtigen aber lediglich die Fettgewebemasse und nicht spezifisch die Muskelmasse. Bei feline Tumorkachexiepatienten müssen jedoch sowohl das Fettgewebe als auch die Muskelmasse beurteilt werden (**Tabelle 1 und 2, Abbildung 3 und 4**). Verlässt man sich bei der Beurteilung einer Katze ausschließlich auf den BCS, besteht die Gefahr, dass man Patienten übersieht, die trotz Übergewicht oder Adipositas unter einem mittel- bis hochgradigen Verlust an Muskelmasse leiden (**Abbildung 5**).

Tabelle 2. Klinisches Scoring-System zur Beurteilung der Fettmasse bei Katzen. Beurteilt wurden die Areale über den Rippen und das abdominale Fettpolster (20).

Score	Beschreibung der Fettmasse
0	Keine
1	Vermindert
2	Normal
3	Vermeht

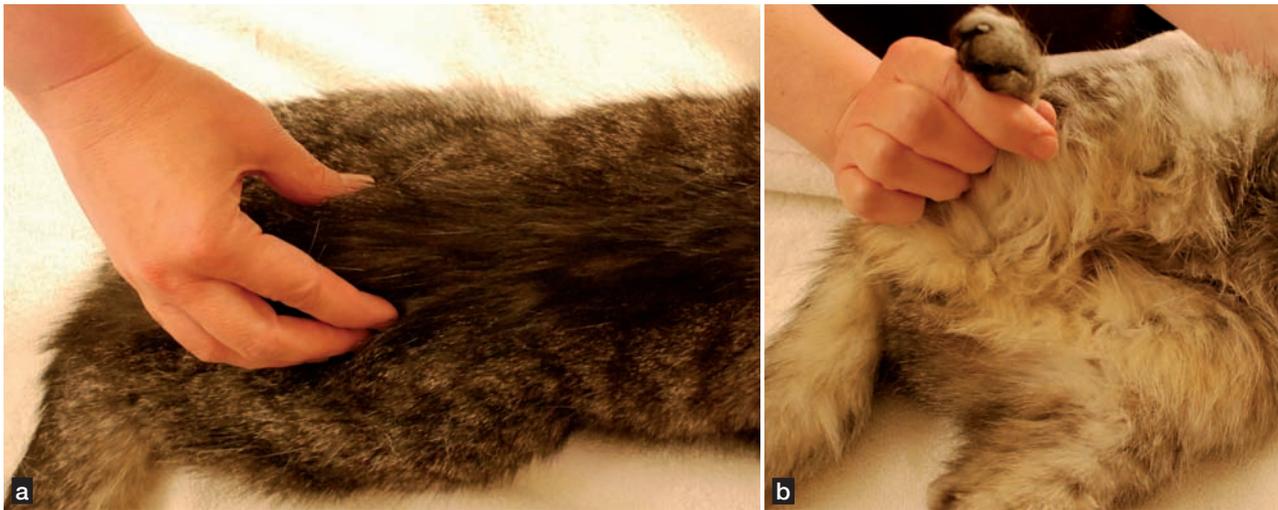


Abbildung 3. Katze mit signifikantem Verlust an Muskelmasse über dem Schulterblatt und der Wirbelsäule (a) und nicht vorhandenem Bauchfettpolster (b). Diese Katze erhielt einen Muskelmasse-Score von 0 und einen Fettgewebe-Score von 0.

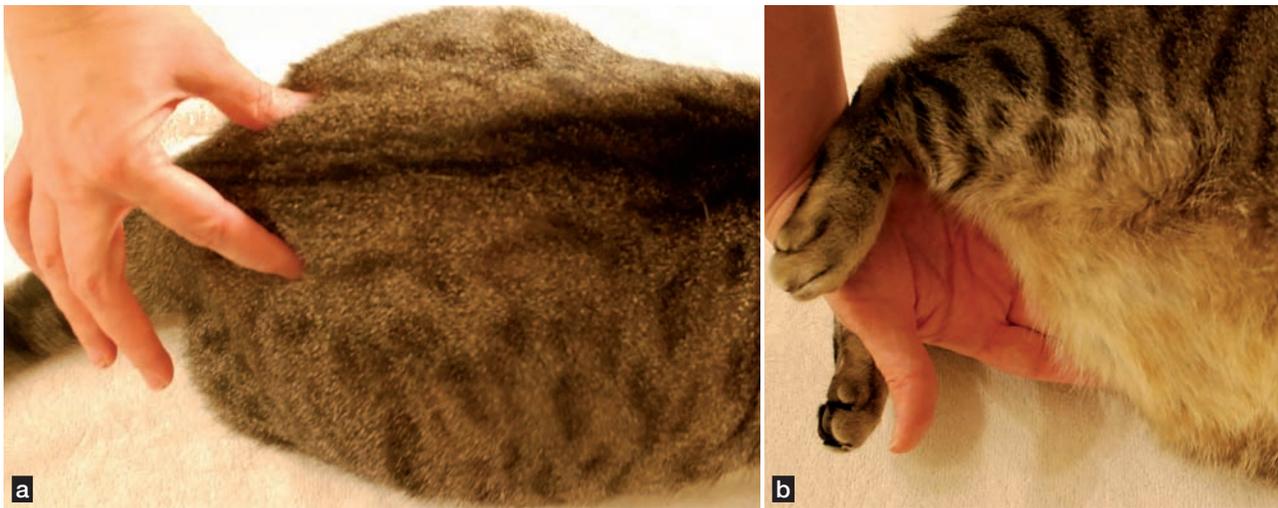


Abbildung 4. Im Unterschied zur Katze aus **Abbildung 3** hat diese Katze eine normale Muskelmasse mit einem Score von 3 (a) und ein umfangreiches Bauchfettpolster (b), welches einem Fettgewebe-Score von 3 entspricht.



Abbildung 5. Katze mit signifikantem Verlust an Muskelmasse und sichtbar hervorstehenden Darmbeinschaufeln und Lendenwirbelsäule (a), aber erhöhter Fettmasse, erkennbar am umfangreichen Bauchfettpolster (b). Dieser Befund weist sowohl auf eine Adipositas als auch auf eine Kachexie hin. Auch wenn sich diese Katze nicht in einem Hungerzustand befindet, weist die reduzierte Muskelmasse auf einen metabolischen Prozess hin (in diesem Fall eine Tumorerkrankung), der einen Abbau und Verlust von Muskelmasse hervorruft.

Eine prospektive Studie untersuchte den Effekt des Körpergewichts und des BCS bei Katzen mit Tumorerkrankung. Die große Mehrzahl (91 %) der Katzen wies einen evidenten Verlust an Muskelmasse auf (Muskelmasse-Score 0 oder 1), während mehr als die Hälfte der Katzen (60 %) einen klinisch evidenten Verlust an Fettgewebe zeigten (Score 0 oder 1) (19). Katzen mit niedrigerem Körpergewicht oder niedrigerem BCS hatten kürzere Überlebenszeiten. Beide Faktoren waren auch mit dem Remissionsstatus assoziiert. So hatten Katzen in Remission signifikant höhere Körpergewichte und BCSs als Katzen, deren Tumorerkrankung nicht in Remission war. Andere Studien zeigen, dass Katzen, die vor Beginn der Chemotherapie an Gewicht verloren hatten oder zu Beginn der Chemotherapie weniger wogen als das mediane Gewicht der in der jeweiligen Studie untersuchten Katzenpopulation, eine kürzere Überlebenszeit hatten (20, 21).

Eine jüngste retrospektive Studie vergleicht das Überleben von Katzen, die einer Chemotherapie aufgrund eines Lymphoms unterzogen wurden, in Relation zu ihrer Gewichtsveränderung während der Therapie (10). Aufgenommen in die Studie wurden Katzen mit kleinzelligen und großzelligen Lymphomen, und Gewichtsdaten wurden zu Beginn der Studie sowie nach 1, 2 und 3 Monaten aufgezeichnet und verglichen. Die Katzen wurden unterteilt in die Gruppen „Gewichtszunahme“, „Gewichtsverlust“ und „stabiles Gewicht“, je nachdem, ob ihr Gewicht zu den spezifischen Zeitpunkten mindestens 5 % über, mindestens 5 % unter oder weniger als 5 % über bzw. unter dem Ausgangsgewicht lag. Bei Katzen mit kleinzelligen Lymphomen wurden keine Unterschiede beim Überleben in Relation zu Gewichtsveränderungen festgestellt, während bei Katzen mit großzelligen Lymphomen nach einem Monat unter Behandlung folgender Unterschied beobachtet wurde: Katzen, die mindestens 5 % ihres Körpergewichts verloren hatten, wiesen ein statistisch signifikant kürzeres Überleben auf als die anderen Katzen. Derselbe Trend wurde auch nach zwei Monaten beobachtet, wies zu diesem Zeitpunkt aber keine statistische Signifikanz auf.

Diese Studien bestätigen, dass das Ausgangsgewicht und Gewichtsveränderungen während der Behandlung prognostisch für das Überleben von Katzen mit Tumorerkrankungen sind, insbesondere bei Lymphomen. In der kombinierten Betrachtung mit dem Befund, dass die Mehrzahl der Katzen mit Tumorerkrankung einen klinisch evidenten Verlust an Muskelmasse aufweist, kann also argumentiert werden, dass einige Katzen mit Tumorerkrankung klinische Aspekte einer Tumorkachexie aufweisen. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um Behandlungsstrategien zur Umkehrung eines kachektischen Zustands zu evaluieren.

■ Lebensqualität

Nur eine Studie untersuchte spezifisch, wie Besitzer die Lebensqualität von Katzen während einer Chemotherapie wahrnehmen (22). Insgesamt waren die meisten Besitzer (83 %) glücklich mit ihrer Entscheidung für eine chemotherapeutische Behandlung ihrer Katze, und 87 % sagten, dass sie in der Zukunft auch eine weitere Katze entsprechend behandeln lassen würden, falls erforderlich. Zudem erkannten Besitzer

verschiedene Marker der Lebensqualität bei ihren Katzen. Der in diesem Zusammenhang am häufigsten genannte Indikator war der Appetit (92 % der Besitzer), gefolgt von „Spielen/Spaß haben“, „interaktiv sein“, „allgemeines Verhalten“ und „Energie haben“. Darüber hinaus wurden die Besitzer zur Lebensqualität ihrer Katzen zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung befragt. Nicht überraschend war, dass die mittleren Scores der Lebensqualität vor der Tumordiagnose und vor Beginn der Chemotherapie am höchsten waren. Nach Beginn der Chemotherapie waren die Scores höher als nach der Diagnose, aber vor Beginn der Chemotherapie. Besitzer, deren Katzen während der Periode der Befragung starben, sagten mit geringerer Wahrscheinlichkeit, dass sie mit ihrer Entscheidung für eine Chemotherapie glücklich seien, und Besitzer, deren Katzen Nebenwirkungen von der Chemotherapie entwickelt hatten, bedauerten ihre Entscheidung pro Chemotherapie mit höherer Wahrscheinlichkeit. Zu beachten ist, dass die Teilnehmer an dieser Studie nur einmal während der Behandlung ihrer Katze befragt wurden und dass der Zeitpunkt der Befragung von Katze zu Katze variierte. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss also von einem hohen Risiko einer Erinnerungsverzerrung ausgegangen werden. Interessant wäre es, Katzenbesitzer in Echtzeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung eines Lymphoms zu befragen, um so aussagekräftiger bestimmen zu können, wie sie das Befinden ihrer Katzen während der Behandlung und noch ohne Kenntnis des Outcomes einschätzen. Die Tatsache, dass nahezu alle Besitzer „Appetit“ als einen Indikator der Lebensqualität wählten, zeigt, dass Besitzer offenbar mit der gleichen Wahrscheinlichkeit über den Appetit ihrer Katzen besorgt sind wie Tierärzte über das Gewicht der Katzen, wobei diese beiden Faktoren sicherlich eng zusammenhängen.

■ Kommunikation

Eine effektive Kommunikation ist die Grundlage einer jeden erfolgreichen Interaktion zwischen Tierarzt und Tierbesitzer. Dies gilt insbesondere, wenn es um die Behandlung feline Patienten geht, da sich Katzen in der Praxis oft ganz anders verhalten als zu Hause im gewohnten Umfeld. Es ist deshalb sehr wichtig, vom Besitzer so viel wie möglich über das Verhalten der Katze zu Hause zu erfragen, um die tatsächliche Lebensqualität der Katzen richtig beurteilen zu können. Wenn ein Besitzer beispielsweise berichtet, dass seine Katze frisst, aber dennoch stetig an Gewicht verliert, ist es sinnvoll, mehr über das Nahrungsaufnahmeverhalten der Katze zu Hause in Erfahrung zu bringen. So kann diese Katze tatsächlich eine adäquate Nahrungsmenge aufnehmen, oder aber sie geht häufig zum Futternapf und nimmt jedes Mal nur eine sehr geringe Menge auf. Dieser Unterschied kann einen erheblichen Einfluss auf das weitere diagnostische Vorgehen und/oder den Therapieplan haben.

Das strikte Einhalten der Medikation kann sich insbesondere für Katzenbesitzer als eine sehr schwierige Herausforderung erweisen. Wenn sich eine Katze der Arzneimittelapplikation widersetzt, kann die damit verbundene Auseinandersetzung einen erheblichen negativen Einfluss auf die Bindung zwischen Besitzer und Katze haben. Wenn der Tierarzt Besitzer betroffener

Katzen nicht auf sehr einfühlsame und nicht verurteilende Art und Weise zu dieser Problematik befragt, erzählen sie möglicherweise nicht die ganze Wahrheit über ihre Auseinandersetzungen mit der Katze bei der Medikamentenapplikation oder verschweigen völlig, dass sie nicht in der Lage (oder nicht willens) sind, bestimmte Arzneimittel zu verabreichen. Solche Informationen haben jedoch einen erheblichen Einfluss auf zukünftige Behandlungsempfehlungen und können hilfreiche Diskussionen über Alternativen zu den gegenwärtig eingesetzten Medikationen und Darreichungsformen anstoßen. Befragungen von Tierbesitzern über ihre Erwartungen hinsichtlich der Kommunikation von Seiten des Tierarztes zeigen, dass sie die Wahrheit (d. h., korrekte Informationen über das, was mit ihrem Tier geschieht) in einer empathischen, anteilnehmenden, nicht gehetzten und nicht verurteilenden Art und Weise vermittelt bekommen möchten (23-25). Eine weitere Studie fand heraus, dass sich Besitzer mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit an postoperative Anweisungen und Empfehlungen zur Zahnpflege hielten, wenn die Empfehlungen des Tierarztes klar und deutlich formuliert waren (26). Es ist daher wichtig, dem Besitzer nicht nur verschiedene Optionen darzulegen und Ratschläge zu geben, sondern diese Informationen auch auf eine Art und Weise zu vermitteln, die das Verständnis des Gesagten fördern und das Abspeichern im Gedächtnis unterstützen. Viele Besitzer bevorzugen zum Beispiel Informationen in mehreren verschiedenen Formen, das heißt, sowohl schriftlich als auch

mündlich und in Form von Diagrammen und Abbildungen (23, 25). Häufige Pausen zur Vermeidung einer „Informationsüberflutung“ und Feedbacks zu den übermittelten Empfehlungen geben dem Tierarzt die Möglichkeit, zu überprüfen, ob der Besitzer das Gesagte tatsächlich aufgenommen und verstanden hat.

■ Schlussfolgerung

Die Behandlung von Tumorerkrankungen bei Katzen kann eine wahre Achterbahnfahrt sein, mit guten und schlechten Tagen. Wichtig ist es, von Anfang an Vertrauen aufzubauen, um die Qualität der medizinischen Versorgung des Patienten sicherzustellen, aber auch die berechtigten Belange des Besitzers und des Praxisteams zu berücksichtigen. Bei der Behandlung betroffener Katzen stellen sich zahlreiche Herausforderungen – von den Schwierigkeiten des Besitzers bei der Medikation und beim Transport der Katze bis hin zu Patienten mit therapieresistentem Gewichts- und Muskelverlust. Der Tierarzt muss diesen Herausforderungen mit Kreativität, Mitgefühl und einer klaren Kommunikation begegnen. Mit der fortschreitenden Forschung über die verschiedenen Aspekte der felines Onkologie werden wir auch in Zukunft weitere Informationen über prognostische Faktoren, unterstützende Maßnahmen und wirksamere zytotoxische Behandlungsoptionen bekommen, die uns helfen werden, die aktuellen Hürden zu überwinden und neue Herausforderungen zu entdecken.

Literatur

1. Cave TA, Norman P, Mellor D. Cytotoxic drug use in treatment of dogs and cats with cancer by UK veterinary practices (2003-2004). *J Small Anim Pract* 2007;48:371-377.
2. Louwerens M, London CA, Pederson NC, et al. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J Vet Intern Med* 2005;9:329-335.
3. Kiselow MA, Rassnick KM, McDonough SP, et al. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2008;232:405-410.
4. Teske E, van Lankveld AJ, Rutteman GR. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: experience with a cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone protocol in cats with malignant lymphoma. *Vet Comp Oncol* 2012;12:37-46.
5. Voorhorst MJ, van Maarseveen EM, van Lankveld AJ, et al. Bioavailability of cyclophosphamide and vincristine after intraperitoneal administration in cats. *Anticancer Drugs* 2014;25:1211-1214.
6. Mauldin GE. Nutritional management of the cancer patient. In Withrow SJ and Vail DM, eds: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. St Louis, Saunders Elsevier 2007;307.
7. Middleton DJ, Watson AD, Howe CJ, et al. Suppression of cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone, and the occurrence of side effects attributable to glucocorticoid excess, in cats during therapy with megestrol acetate and prednisolone. *Can J Vet Res* 1987;51:60-65.
8. Ireland LM, Hohenhaus AE, Broussard JD, et al. A comparison of owner management and complications in 67 cats with esophagostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding tubes. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:241-246.
9. Levine PB, Smallwood LJ, Buback JL. Esophagostomy tubes as a method of nutritional management in cats: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997;33:405-410.
10. Krick EL, Moore RH, Cohen RB, et al. Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:976-983.
11. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;2:489-495.
12. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, et al. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-1350.
13. Dewys WE, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-497.
14. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1763-1773.
15. Stephens NA, Skipworth RJ, Fearon KC. Cachexia, survival, and the acute phase response. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:267-274.
16. Krzystek-Korpacka M, Matusiewicz M, Diakowska D, et al. Impact of weight loss on circulating IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, VEGF-A, VEGF-C and midkine in gastroesophageal cancer patients. *Clin Biochem* 2007;40:1353-1360.
17. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735-743.
18. Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Musc* 2010;1:121-123.
19. Baez JL, Michel KE, Sorenmo K, et al. A prospective investigation of the prevalence and prognostic significance of weight loss and changes in body condition in feline cancer patients. *J Feline Med Surg* 2007;9:411-417.
20. Hadden AG, Cotter SM, Rand W, et al. Efficacy and toxicosis of VELCALP-C treatment of lymphoma in cats. *J Vet Intern Med* 2008;22:153-157.
21. Krick EL, Cohen RC, Gregor TP, Sorenmo KJ. Prospective clinical trial to compare vincristine and vinblastine in a COP-based protocol for lymphoma in cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:134-140.
22. Tzannes S, Hammond MF, Murphy S, et al. Owners' perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. *J Feline Med Surg* 2008;10:73-81.
23. Stoewen DL, Coe JB, MacMartin C, et al. Qualitative study of the communication expectations of clients accessing oncology care at a tertiary referral center for dogs with life-limiting cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2014;245:785-795.
24. Stoewen DL, Coe JB, MacMartin C, et al. Qualitative study of the information expectations of clients accessing oncology care at a tertiary referral center for dogs with life-limiting cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2014;245:773-783.
25. Coe JB, Adams CL, Bonnett BN. A focus group study of veterinarians' and pet-owners' perceptions of veterinarian-client communication in companion animal practice. *J Am Vet Med Assoc* 2008;233:1072-1080.
26. Kanji N, Coe JB, Adams CL, et al. Effect of veterinarian-client-patient interactions on client adherence to dentistry and surgery recommendations in companion-animal practice. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:427-436.

Nebennierentumoren bei Katzen und Hunden



■ **Carolina Arenas, DVM, PhD, MRCVS**
University of Cambridge Veterinary School, Cambridge, UK

Dr. Arenas schloss ihr Tiermedizinstudium 2002 an der Universität Complutense in Madrid (UCM) ab und absolvierte dort ein rotierendes Internship im Bereich Kleintiere. Nach ihrer Promotion (PhD) an der UCM im Jahr 2011 ging sie nach Großbritannien, wo sie ein Externship an der Cambridge Veterinary School absolvierte und in der Allgemeinpraxis arbeitete. Im Jahr 2013 kehrte Dr. Arenas nach Cambridge zurück und begann eine von Royal Canin finanzierte Residency im Bereich Innere Medizin der Kleintiere, die sie in diesem Jahr abschließen wird.



■ **Michael Herrtage, MA, BVSc, DVSc, DVR, DVD, DSAM, MRCVS, Dipl. ECVIM, Dipl. ECVDI**
University of Cambridge Veterinary School, Cambridge, UK

Dr. Herrtage schloss sein Studium an der Liverpool University ab und ist zurzeit Professor of Small Animal Medicine an der University of Cambridge. Er war Präsident mehrerer veterinärmedizinischer Organisationen, einschließlich der British Veterinary Radiology Association, der British Small Animal Veterinary Association, der European Society of Veterinary Internal Medicine und des European Board of Veterinary Specialisation. Sein besonderes Interesse gilt endokrinen und metabolischen Erkrankungen. Dr. Herrtage hält Vorträge auf zahlreichen internationalen Kongressen und hat mehr als 200 Artikel in geprüften Fachzeitschriften veröffentlicht.

KERNAUSSAGEN

- Eine verbesserte klinische Expertise, kombiniert mit einer breiteren Verfügbarkeit höher auflösender bildgebender Techniken, führt dazu, dass Nebennierentumoren in den vergangenen Jahren häufiger diagnostiziert werden.
- Cushing Disease ist die am einfachsten zu erkennende klinische Erkrankung, hervorgerufen durch eine Nebennierenneoplasie. In der Nebenniere entstehen aber auch verschiedene andere Tumoren funktioneller oder nicht-funktioneller Natur.
- Die abdominale Sonographie ist das am häufigsten eingesetzte diagnostische Verfahren zur Beurteilung der Nebennieren, der Tumortyp kann damit aber nicht identifiziert werden.
- Das diagnostische und therapeutische Vorgehen sollte immer auf den klinischen Symptomen, den Laborbefunden und den Merkmalen der Nebennierenzubildung basieren, da einige Zubildungen gutartig und nicht-funktionell sind.

■ Einleitung

Nebennierentumoren kommen bei Kleintieren relativ selten vor. Beschrieben wird eine Inzidenz von 0,17-0,76 % bei Hunden und 0,03 % bei Katzen (1). Eine verbesserte klinische Expertise, kombiniert mit einer breiteren Verfügbarkeit von höher auflösenden bildgebenden Techniken, hat dazu geführt, dass diese Neoplasien in den vergangenen Jahren häufiger diagnostiziert werden. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die häufigeren Nebennierentumoren, ihre klinischen Symptome und geeignete diagnostische Tests.

Nebennierentumoren können überraschend vielfältig sein. Eine Studie untersuchte neoplastische Veränderungen der Nebenniere bei Hunden und Katzen nach vollständiger Sektion über einen Zeitraum von 20 Jahren. Bei Hunden waren 41 % dieser Veränderungen Nebennierenrindentumoren, 32 % neuroendokrine Nebennierenmarktumoren und 27 % metastatische Tumoren. Bei Katzen waren etwa 30 % Nebennierenrindenneoplasien, 10 % Nebennierenmarktumoren und 60 % metastatische Tumoren (1, 2). Die häufigsten metastatischen Tumoren waren Lymphome, in der Nebenniere können sich aber auch Metastasen zahlreicher extraadrenaler Tumoren entwickeln, wie zum Beispiel Lungen-, Magen- und Pankreaskarzinome.

Die Diagnose eines Tumors kann im Rahmen der Untersuchung zur Abklärung eines Verdachts auf eine Erkrankung der Nebenniere (Hyperadrenocorticismus, Phäochromozytom,

Hyperaldosteronismus) erfolgen, aber auch zufällig im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer Nebennierenunabhängigen Erkrankung (1, 3, 4). Zu beachten ist, dass auch nicht-neoplastische Nebennierenläsionen vorkommen (z. B. noduläre Hyperplasie, Granulome, Hämatome, Abszesse oder Zysten) (**Tabelle 1**). Wenn eine Zubildung oder ein Knoten in der Nebenniere gefunden wird, sollte das diagnostische und therapeutische Vorgehen stets auf den klinischen Symptomen, den Laborbefunden und den Merkmalen der Zubildung basieren, da einige dieser Läsionen nicht-funktionell, gutartig und frei von klinischen Symptomen sein können. Bei Menschen ist die Mehrzahl der als Zufallsbefunde entdeckten Nebennierenzubildungen gutartiger Natur und nicht hypersekretorisch. Eine chirurgische Resektion ist in diesen Fällen nicht gerechtfertigt, da sie mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht. Eine ähnliche Strategie wird auch bei Hunden und Katzen mit Nebennierenzubildungen empfohlen, da therapeutische Interventionen nicht in allen Fällen erforderlich sind.

■ Klinische Symptome

Nebennierenneoplasien können funktioneller oder nicht-funktioneller Natur sein. Funktionelle Tumoren können Cortisol, Sexualhormone, Aldosteron oder Catecholamine sezernieren. Die klinischen Symptome können erheblich variieren und sind abhängig von den Charakteristika des Tumors, also in erster Linie von der Frage, welche Hormone im Übermaß sezerniert werden. **Tabelle 2** zeigt eine Zusammenfassung klinischer und labordiagnostischer Befunde bei Tieren mit funktionellen Nebennierentumoren.

Cortisol-sezernierende Nebennierenrindentumoren verursachen einen Nebennierenabhängigen Hyperadrenocorticismus (ADH = Adrenal-Dependent Hyperadrenocorticism) und sind die häufigsten funktionellen Neoplasien der Nebennieren. Adenome und Karzinome kommen

Abbildung 1. Fokale Alopecie und diffuse Calcinosis cutis dorsal an Hals und Rumpf bei einem Rottweiler mit Nebennierenabhängigem Hyperadrenocorticismus.



© Mike Herrtage

Tabelle 1. Differenzialdiagnosen bei Nebennierenzubildungen/-knoten.

Nebennierenrinde	Nebennierenmark
Cortisol-sezernierende Tumoren Aldosteron-sezernierende Tumoren Sexualhormon-sezernierende Tumoren Noduläre Hyperplasie Nicht-funktionelle Tumoren Myelolipom	Phäochromozytom Neuroblastome Ganglioneurome
Metastatische Läsionen	Andere Typen
Lymphom Lungenkarzinom Mammakarzinom Magenkarzinom Pankreaskarzinom Histiozytäres Sarkom Melanom Prostatakarzinom	Granulomatöse Erkrankung Zyste Hämatom Abszess

bei Hunden mit nahezu identischer Häufigkeit vor, während es sich bei Katzen in etwa zwei Dritteln der Fälle um Adenome handelt. Diese Tumoren sezernieren Cortisol autonom, das heißt, unabhängig von einer Hypophysen-ACTH-Kontrolle. Das Ergebnis sind die klassischen Symptome des Cushing-Syndroms einschließlich Polyurie und Polydipsie (PU/PD), Polyphagie, Lethargie, Erweiterung des Abdomens („birnenförmiger Hängebauch“), Hecheln und Muskelschwäche. Auch Adipositas wird regelmäßig beobachtet. Viele Besitzer betrachten die frühen Symptome dieser Erkrankung als Teil des normalen Alterungsprozesses ihres Tieres. Dermatologische Symptome (**Abbildung 1**)

Abbildung 2. Eine 13 Jahre alte Kurzhaarhauskatze mit Hyperadrenocorticismus. Bilaterale Alopecie und ungepflegtes Fell (**a**) sowie ein erweitertes Abdomen (**b**).



© Carolina Arenas

Tabelle 2. Klinische und labordiagnostische Befunde bei Tieren mit funktionellen Nebennierentumoren.

Hyperadrenocorticismus (HAC)	Phäochromozytom	Hyperaldosteronismus	Sexualhormon-sezernierender Tumor
Häufige Symptome			
PU/PD Polyphagie Abdominale Erweiterung Hecheln Lethargie Schwäche Alopezie Hautveränderungen Adipositas	Lethargie Schwäche Gewichtsverlust Anorexie Kollaps Hecheln/Tachypnoe PU/PD	Schwäche Polymyopathie Hypertonie Ophthalmologische Symptome einer Hypertonie PU/PD Lethargie	Ähnlich wie HAC
Weniger häufige Symptome			
Dünne Haut Calcinosis cutis Myotonie Neurologische Symptome Reproduktionsstörungen	Erbrechen Diarrhoe Husten Epistaxis Anfälle Paraparese Ödem der Beckengliedmaßen	Polyphagie Muskelschmerzen	Harnspritzen Aggression Östrusverhalten
Hämatologische Befunde			
Neutrophilie Lymphopenie Eosinopenie Monozytose Thrombozytose Polycythämie	Anämie Neutrophilie		
Biochemische Befunde			
Erhöhte ALT/ALP Hypercholesterinämie Hypertriglyceridämie Hyperglycämie Niedriger UREA	Azotämie Hypercholesterinämie Hypalbuminämie Erhöhte ALT/ALP	Hypokaliämie Hypernatriämie Metabolische Alkalose Hypophosphatämie Hypomagnesämie Erhöhte ALP (Hunde) Erhöhte CK Azotämie	

werden ebenfalls häufig festgestellt, einschließlich einer beidseitigen Alopezie am Körperstamm und Komedonen, Pyodermie und Seborrhoe. Insbesondere Katzen haben oft eine fragile, leicht traumatisierbare Haut, kombiniert mit Alopezie, Seborrhoe und einem ungepflegten Fell (**Abbildung 2**). Die meisten betroffenen Katzen werden jedoch aufgrund eines unkontrollierten Diabetes mellitus zur Untersuchung vorgestellt (5, 6).

Phäochromozytome (PHEOs) sind Catecholamin-sezernierende neuroendokrine Tumoren, die vom Nebennierenmark ausgehen. Sie sind selten bei Hunden und sehr selten bei Katzen. In der Literatur werden nur einige wenige Fälle beschrieben. PHEOs sollten immer als malignes

Geschehen betrachtet werden. Epinephrin (E) und Norepinephrin (NE) sind die am häufigsten gebildeten hormonell wirksamen Substanzen, Dopamin wird weniger häufig produziert. Die klinischen Symptome sind oft unspezifischer Natur und intermittierend. Besitzer betroffener Tiere beschreiben Lethargie, Schwäche oder Kollaps, Gewichtsverlust und Anorexie sowie PU/PD. Die meisten dieser Symptome sind auf eine Hypertonie und Arrhythmien infolge der übermäßigen und oft unregelmäßigen Freisetzung von Catecholaminen zurückzuführen. Bei der klinischen Untersuchung fallen unter Umständen keine abnormen Befunde auf, die Schleimhäute können jedoch hyperämisch (aufgrund einer vermehrten Durchblutung infolge der Catecholaminfreisetzung) oder blass (infolge von Vasokonstriktion

oder Hämorrhagie) sein. Mögliche klinische Symptome sind Tachypnoe, Tachyarrhythmie (**Abbildung 3**) und ein kardialer Kollaps. Aszites kann sich infolge einer Thrombose der *V. cava caudalis* oder anderer Gefäße entwickeln. Bei der Augenuntersuchung können hypertensive Netzhautblutungen auffallen. Neurologische Befunde sind oft unspezifischer Natur, sie können aber auf fokale Läsionen im Zentralnervensystem als Folge von Blutungen oder Metastasen hinweisen. Paraparesen der Beckengliedmaßen können sich als Folge von Gefäßbeeinträchtigungen oder einer lokalen Tumorausdehnung entwickeln (3, 7).

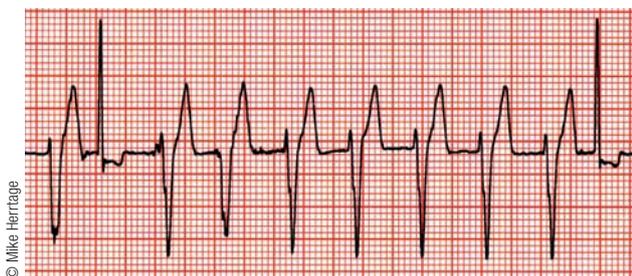
Aldosteron-sezernierende Tumoren (primärer Hyperaldosteronismus oder Conn-Syndrom) kommen bei Kleintieren ebenfalls selten vor, bei Katzen aber etwas häufiger als bei Hunden. Hyperaldosteronismus wird verursacht durch einen ein- oder beidseitigen funktionellen Tumor in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde. Beschrieben werden sowohl Adenome als auch Karzinome. Der Mineralocorticoidüberschuss führt zur Retention von Natrium und Wasser in der Niere, einhergehend mit einer vermehrten Ausscheidung von Kalium. Die dadurch entstehende Hypertonie und Hypokaliämie führt zu den klinischen Hauptsymptomen wie Schwäche (gelegentlich episodisch), Ventroflexion des Halses (**Abbildung 4**), PU/PD, Lethargie, Depression, Steifheit und Muskelschmerzen (8, 9).

Sexualhormon-sezernierende Tumoren der Nebennierenrinde produzieren übermäßige Mengen verschiedener Sexualhormone, einschließlich Progesterone, Östrogene und Androgene. Progesteron hat potenzielle direkte glucocorticoide Effekte, und hohe Konzentrationen können über eine Verdrängung von Cortisol von Cortisol-bindenden Proteinen zu klinischen Symptomen einer Hypercortisolämie führen.

Abbildung 4. Hypokaliämische Polymyopathie bei einer Katze mit primärem Hyperaldosteronismus. Zu beachten ist die Ventroflexion des Halses und die plantigrade Beinstellung.



© Mike Heritage



© Mike Heritage

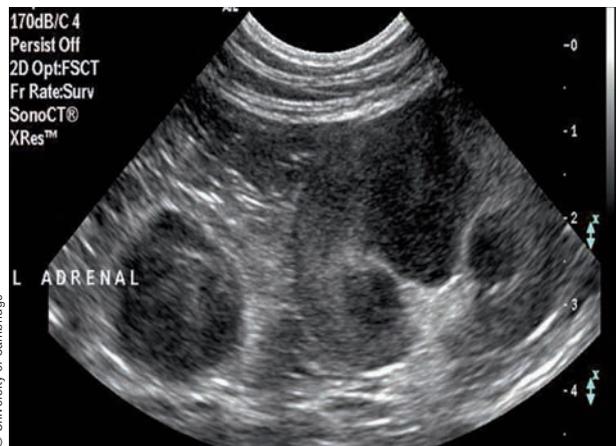
Abbildung 3. EKG eines Hundes mit ventrikulärer Tachykardie. Klinische Symptome bei Hunden mit Phäochromozytom wie Lethargie, intermittierende Schwäche und Kollaps stehen in der Regel im Zusammenhang mit einer Hypertonie und Arrhythmien infolge der Catecholaminsekretion.

Einige Berichte beschreiben Hunde mit Sexualhormon-sezernierenden Tumoren, die trotz supprimierter Serumcortisolkonzentrationen Hyperadrenocorticismus (HAC)-ähnliche Symptome zeigen (10-12). Zudem gibt es einige wenige Berichte über kastrierte Katzen mit Nebennierenneoplasien, die für unkastrierte Katzen typische Symptome entwickeln, wie zum Beispiel Harnspritzen mit starkem Geruch, erkennbare Penisstacheln, aggressives Verhalten (Kater und weibliche Katzen) und zyklisches (intermittierendes) Östrusverhalten (paarungsbereite Körperhaltung, Belegen der Vulva, Vokalisieren, Rollen, Kopfreiben) (13, 14).

■ Bildgebende Diagnostik

Ultraschall ist das am häufigsten eingesetzte bildgebende Diagnoseverfahren zur Beurteilung der Nebennieren (**Abbildung 5**). Die gesunden Nebennieren erscheinen sonographisch als homogen echoarme, abgeflachte, zweilappige Organe, die kranio-medial der Nieren liegen.

Abbildung 5. Ultraschallbefund der linken Nebenniere einer 13 Jahre alten Kurzhaarhauskatze mit primärem Hyperaldosteronismus infolge eines einseitigen Nebennierenrindenadenoms.



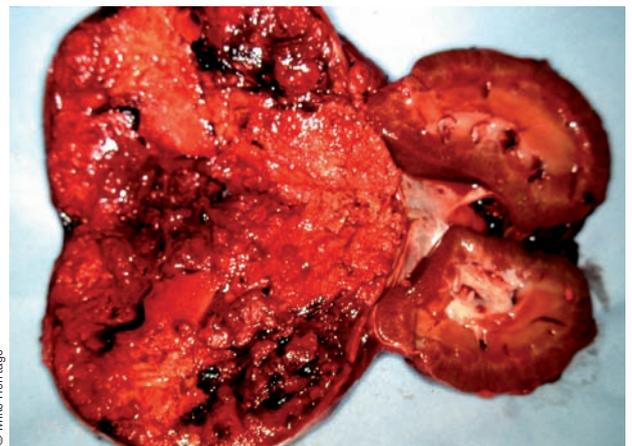
© University of Cambridge

Der zuverlässigste Indikator der Nebennierengröße ist der Durchmesser. Beim Hund beträgt der Durchmesser des gesunden Organs maximal 0,74 cm. Es gibt jedoch Überschneidungen zwischen den Größen gesunder und hyperplastischer Nebennieren, und bis zu 9 % aller Hunde mit nebennierenunabhängiger Erkrankung weisen auf der Basis des oben genannten Richtwertes eine Vergrößerung der Nebennieren auf. Bei der Interpretation der Nebennierengröße sollten deshalb also immer auch die klinischen Symptome und die Laborbefunde berücksichtigt werden. Wenn eine Nebennierenzubildung entdeckt wird, sollte immer auch die kontralaterale Nebenniere beurteilt werden. Im Falle eines ADH supprimiert das überschüssig sezernierte Cortisol die endogene ACTH-Sekretion mit der Folge einer Atrophie der kontralateralen Nebennierenrinde. Wenn ein Hund eine Nebennierenzubildung aufweist und die kontralaterale Nebenniere eine geringe Größe aufweist, ist ADH also die wahrscheinlichste Diagnose. PHEO oder andere Ursachen sind in diesen Fällen dagegen weniger wahrscheinlich, auch wenn einige Tiere mit ADH eine kontralaterale Nebenniere physiologischer Größe haben. Zu berücksichtigen ist ferner, dass – wenn auch selten – beidseitige Nebennierentumoren auftreten können und dass ADH/PHEO oder PHEO/Aldosteronome gleichzeitig beschrieben werden (5, 15, 16).

Eine Typisierung von Nebennierentumoren mittels Ultraschall ist zwar nicht möglich, Karzinome sind jedoch tendenziell größer als Adenome. Einigen Studien zufolge besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nebennierenzubildungen > 20 mm und Karzinomen. Eine Studie berichtet, dass per Zufallsbefund diagnostizierte maligne Nebennierentumoren eine Größe zwischen 20 und 46 mm aufweisen, während die maximale Größe benigner Läsionen unter 20 mm liegt. Aber auch kleine Tumoren können maligne sein, und große nicht-neoplastische Nebennierenzubildungen können mittels Ultraschall nicht von Tumoren differenziert werden (4, 15).

Ultraschall ist darüber hinaus auch hilfreich für den Nachweis einer neoplastischen Invasion umliegender Strukturen, meist angrenzender Blutgefäße und der Nieren (**Abbildung 6**). Bei Patienten mit PHEO wird auch eine Ausbreitung in den Wirbelkanal beschrieben (17). Auch wenn es sich bei der Sonographie um ein schnelles und einfaches diagnostisches Instrument zum Nachweis einer Gefäßinvasion handelt, gelingt es nicht immer, zwischen einer neoplastischen Gefäßbeteiligung und einer Gefäßkompression oder einem Blutgerinnsel zu unterscheiden (15).

Röntgenaufnahmen können den Nachweis von Nebennierenzubildungen unterstützen, insbesondere, wenn es sich um verkalkte Zubildungen handelt. So legt eine einseitige Verkalkung im Bereich einer Nebenniere den Verdacht eines tumorösen Geschehens nahe, lässt aber



© Mike Heritage

Abbildung 6. Sektionsbefund eines Hundes mit Hyperadrenocorticismus: Nebennierenrindenkarzinom mit Invasion der Niere.

keine Unterscheidung zwischen benigne und maligne zu. Thoraxröntgenaufnahmen sind bei jedem Patienten mit einer nachgewiesenen Nebennierenzubildung dringend zu empfehlen, da sich Lungenmetastasen in etwa 10 % aller HAC- und PHEO-Fälle entwickeln können, und auch bei einigen nicht-funktionellen Nebennierenzubildungen auftreten können (4, 5).

Hochentwickelte bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) können unschätzbar wertvolle Dienste leisten bei der Abklärung der Größe der Zubildung, ihrer Lokalisation und einer möglichen Invasion benachbarter Strukturen (einigen Berichten zufolge mit 92 %iger Sensitivität und 100 %iger Spezifität). Zudem können Metastasierungen an verschiedenen Lokalisationen – einschließlich lokaler Lymphknoten, Viszera, Knochen, Herz und Spinalkanal – mit diesen Verfahren zuverlässig diagnostiziert werden (4). Spezifischere Techniken wie eine Szintigraphie mit Radioisotopen werden in der Humanmedizin zum Nachweis neuroendokriner Tumoren angewendet, im Bereich der Veterinärmedizin steckt die Anwendung dieser Methoden allerdings noch in den Kinderschuhen (18).

■ Zytologie

Die Zytologie dient der Unterscheidung zwischen kortikalen und medullären Neoplasien mit einer beschriebenen Genauigkeit von 90-100 %. Eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Neoplasien ist auf zytologischem Weg zwar nicht möglich, die Zytologie kann aber den Nachweis metastatischer Läsionen in der Nebenniere unterstützen. In der Humanmedizin wird von einer zytologischen Untersuchung bei PHEO-Verdacht abgeraten, da die Probenentnahme potenziell hochgradige Nebenwirkungen wie Schmerzen, unkontrollierte Blutungen und eine schwere hypertensive Krise aufgrund einer plötzlichen

Freisetzung von Catecholaminen oder sogar Todesfälle hervorrufen kann (19).

■ Spezifische diagnostische Tests Nebennierenabhängiger Hyperadrenocorticismus

Der bevorzugte Test zum Nachweis eines ADH ist der Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest (LDDST). Es handelt sich um den sensitivsten Test zum Nachweis eines HAC nach Feststellung einer Nebennierenzubildung. Mit diesem Test werden praktisch alle Hunde mit Cortisol-sezierenden Nebennierentumoren identifiziert. Der Test kann jedoch eine niedrige Spezifität haben, insbesondere, wenn es sich um eine Population kranker Hunde handelt. Dexamethason (0,01 mg/kg IV) wird nach Entnahme einer Blutprobe zur Bestimmung des basalen Cortisolwertes appliziert, und nach acht Stunden wird erneut eine Blutprobe genommen. Zu beachten ist, dass bei Katzen eine zehnfach höhere Dexamethason-Dosis (0,1 mg/kg IV) verabreicht werden muss (6). Wenn das verabreichte Dexamethason die zirkulierende Cortisolkonzentration nicht adäquat supprimiert und gleichzeitig entsprechende klinische Symptome festzustellen sind, spricht dies für die Diagnose eines HAC. Eine zwischendurch entnommene Blutprobe (z. B. nach 3 oder 4 Stunden) ist nur dann hilfreich, wenn der Verdacht auf einen hypophysenabhängigen Hyperadrenocorticismus (PDH) besteht. Supprimierte oder nahezu physiologische Plasmacortisolkonzentrationen zu diesem Zwischenzeitpunkt oder eine ausgeprägte Suppression (> 50 % der basalen Konzentrationen) gefolgt von einem Anstieg der Cortisolkonzentrationen acht Stunden nach Applikation von Dexamethason führt zur Diagnose eines PDH. Dagegen wird in praktisch allen Fällen eines ADH, aber auch in etwa 65 % aller PDH-Fälle, zu einem Zwischenzeitpunkt keine Suppression des Cortisols beobachtet (3, 5).

Eine alternative Methode, der ACTH-Test, basiert auf der Tatsache, dass Tiere mit HAC die Fähigkeit besitzen, übermäßige Mengen an Cortisol zu sezernieren. Für den Test wird synthetisches ACTH (5 µg/kg IV oder IM, bei Katzen wird jedoch die IV-Injektion empfohlen) verabreicht, und Proben zur Cortisolbestimmung werden vor der Applikation sowie eine Stunde danach genommen. Betroffene Tiere neigen zu einer übertriebenen Reaktion auf den Test, die Sensitivität des Tests bei Hunden mit ADH liegt aber bei lediglich 60 %, so dass diese Diagnose anhand eines negativen Testergebnisses nicht ausgeschlossen werden kann (5).

Alternativ kann insbesondere bei Katzen eine Kombination von LDDST und ACTH-Stimulationstest in Betracht gezogen werden, sie bietet aber keine Vorteile gegenüber separaten LDDST und ACTH-Tests und ist möglicherweise auch schwieriger zu interpretieren. Auch hier wird wiederum zunächst eine Probe zur Bestimmung des Serumcortisolbasalwertes genommen und anschließend wird Dexamethason in einer Dosierung von 0,1 mg/kg (Katze) intravenös verabreicht.

Vier Stunden später wird eine zweite Blutprobe entnommen. Unmittelbar danach wird synthetisches ACTH appliziert (die Empfehlungen reichen von 5 µg/kg IV bis 125 µg/Tier IV) und eine Stunde später wird eine weitere Probe zur Bestimmung der Cortisolkonzentration genommen (d. h. fünf Stunden nach Beginn des Tests). Nahezu alle Katzen mit HAC zeigen nach der Applikation von Dexamethason keine Serumcortisol-suppression, und etwa 50 % zeigen eine deutlich übertriebene Reaktion auf die ACTH-Applikation (6).

Basale endogene ACTH-Konzentrationen sind aus zwei Gründen wertlos für die Diagnose eines HAC. Zum einen zeigt ACTH bei gesunden Tieren ein episodisches Sekretionsmuster und zum anderen beobachtet man beim Vergleich der ACTH-Konzentrationen von gesunden Hunden und Hunden mit HAC eine Überlappung. Tiere mit ADH haben jedoch endogene ACTH-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze. Die Haupteinschränkung dieses Tests besteht darin, dass eine sehr sorgfältige Probenentnahme ganz entscheidend ist, und die Instruktionen des testenden Labors müssen präzise eingehalten werden (5, 6).

Phäochromozytom

Die endgültige Diagnose eines Phäochromozytoms erfolgt auf histopathologischem Weg. In der Humanmedizin erfordert der diagnostische Standardtest für PHEO den Nachweis einer erhöhten Konzentration von Catecholaminen (E, NE und ihre Abbauprodukte Metanephrin [MN] und Normetanephrin [NMN]) in einer 24-Stunden-Harnprobe oder im Plasma. Die Harnkonzentrationen von Catecholaminen und die Catecholaminmetaboliten/Creatinin-Verhältnisse im Harn wurden bei Hunden mit PHEO in einer Studie mit Hilfe einer einzigen Morgenharnprobe evaluiert. Betroffene Hunde wiesen einen signifikanten Anstieg der Konzentrationen von E und NE sowie des NMN/Creatinin-Verhältnisses im Vergleich zu gesunden Hunden auf. Die geringste Überlappung wurde beim NMN/Creatinin-Verhältnis gefunden. Beim Vergleich zwischen Hunden mit PHEO und Hunden mit HAC war nur das NMN/Creatinin-Verhältnis signifikant höher bei Hunden mit PHEO. Bei Verwendung eines Cut-off-Wertes vom Vierfachen des höchsten NMN/Creatinin-Verhältnisses für gesunde Hunde (beschriebene Range: 14,0-91,0) liegt die Spezifität bei nahezu 100 %, während die Sensitivität niedrig ist, so dass einige Hunde mit PHEO bei Anwendung dieses Wertes übersehen werden. Weniger verlässlich sind die Ergebnisse bei Verwendung von Serumcatecholaminkonzentrationen oder des MN/Creatinin-Verhältnisses, da es dabei zu einer Überlappung zwischen gesunden und erkrankten Tieren kommt, wobei auch hier wiederum das richtige Handling der Proben von ganz entscheidender Bedeutung ist (20).

Eine neuere Studie evaluierte die Konzentrationen von freiem MN und NMN im Plasma bei Hunden mit PHEO und kommt zu dem Ergebnis, dass die fNMN-Konzentrationen

bei betroffenen Hunden signifikant höher sind als bei gesunden Hunden, bei Hunden mit HAC und bei Hunden mit nebennierenunabhängigen Erkrankungen. Zudem wurde festgestellt, dass Hunde mit PHEO im Vergleich zu gesunden Hunden und Hunden mit HAC eine hohe fMN-Konzentration haben, die Konzentrationen unterschieden sich jedoch nicht von denen bei Hunden mit nebennierenunabhängigen Erkrankungen (21).

Primärer Hyperaldosteronismus

Die Bestimmung der Plasmaaldosteronkonzentration (PAC) ist heute ein weithin verfügbares Verfahren. Es handelt sich um den initialen Test auf primären Hyperaldosteronismus. Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen jedoch die vom jeweiligen analysierenden Labor angegebenen Referenzbereiche berücksichtigt werden. Betroffene Tiere haben eine charakteristische erhöhte PAC, die jedoch stets im Zusammenhang mit der Serumkaliumkonzentration interpretiert werden sollte. Da Hypokaliämie ein prädominanter Stimulus für eine Absenkung der PAC ist, gilt eine Hypokaliämie mit mittelgradig erhöhter PAC als signifikanter Befund.

Eine hohe PAC bei einer Katze mit Hypertonie, Hypokaliämie und Nebennierenzubildung gilt als diagnostisch für einen primären Hyperaldosteronismus. Zu berücksichtigen ist aber, dass eine erhöhte PAC allein nicht pathognomonisch ist für einen primären Hyperaldosteronismus, da grundsätzlich jeder Zustand, der das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) stimuliert, wie z. B. eine chronische Nierenerkrankung und eine kongestive Herzinsuffizienz, zu einem Anstieg der PAC führen kann, in diesen Fällen also zu einem sekundären Hyperaldosteronismus (8, 9).

Das Verhältnis zwischen PAC und der Plasmareninaktivität (PRA), auch bekannt als das Aldosteron/Renin-Verhältnis (ARR), ist aus den oben genannten Gründen ein besser geeigneter Screening-Test als die Bestimmung der PAC allein. Bei primärem Hyperaldosteronismus ist die PAC charakteristisch hoch und die PRA unterhalb der Nachweisgrenze. Die Kombination aus PAC im oberen Normalbereich oder erhöhter PAC auf der einen Seite und einer niedrigen PRA auf der anderen Seite weist auf eine persistierende Aldosteronsynthese bei geringer oder nicht vorhandener Stimulation durch das RAAS hin. Viele veterinärmedizinische Labors bieten den PRA-Test nicht an, der humanmedizinische Laborassay eignet sich aber auch für Katzen. Bei Menschen wird vor der Untersuchung auf einen Hyperaldosteronismus das Absetzen jeglicher blutdrucksenkender Therapie über mindestens zwei Wochen empfohlen, bei hypertonen Katzen könnte dies jedoch schädliche Auswirkungen haben (8, 9, 22).

Die Bestimmung des ARR ist gegenwärtig der Goldstandard des Screenings auf felinen primären Hyperaldosteronismus, das Verfahren hat jedoch einige Grenzen. So wird eine sehr umfangreiche Blutprobe (bis zu 4 ml) benötigt,

die unmittelbar vor dem Einfrieren für die Lagerung und den Transport abzentrifugiert werden sollte. Falsch-negative Ergebnisse sind dennoch möglich, da die Aldosteronkonzentration während des Tages schwankt. Auch falsch-positive Ergebnisse können auftreten, da Renin nicht der einzige Regulator der Aldosteronsekretion ist (8, 9, 22).

Ein Fludrocortison-Test kann für die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus ebenfalls hilfreich sein. Hierfür wird eine erste Morgenharnprobe vom Besitzer aufgefangen, um den basalen Aldosteron/Creatinin-Quotienten im Harn (UACR) zu bestimmen. Anschließend wird über vier Tage Fludrocortisonacetat appliziert (0,05 mg/kg alle 12 Stunden PO), und eine zweite Harnprobe wird am Morgen nach Verabreichung der letzten Fludrocortisondosis genommen. Ein basaler UACR $< 7,5 \times 10^{-9}$ schließt einen primären Hyperaldosteronismus aus, während ein Wert $> 46,5 \times 10^{-9}$ diesen bestätigt. Bei Katzen mit primärem Hyperaldosteronismus induziert Fludrocortison eine Suppression des UACR $< 50\%$ (22).

Sexualhormon-sezernierende Tumoren

Erhöhte Sexualhormonkonzentrationen (d. h. Androstendion, Östradiol, Progesteron und 17-Hydroxyprogesteron [17OHP]) werden bei Hunden mit Nebennierentumoren beschrieben. Die Überproduktion kann mit Hilfe eines ACTH-Stimulationstests nachgewiesen werden, wobei die Sexualhormonkonzentrationen jeweils vor und nach der ACTH-Gabe gemessen werden. Da diese Hormone jedoch häufig auch bei Hunden mit hypophysenabhängigem HAC erhöht sind (prä- und/oder post-ACTH), muss Letzterer vor der Durchführung von Tests auf erhöhte Sexualhormone zunächst ausgeschlossen werden (11, 12).

Eine Studie beschreibt zwei Hunde mit Nebennierentumoren, die klinische Symptome eines HAC aufwiesen, trotz ausgeprägt supprimierter Serumcortisolkonzentrationen im ACTH-Stimulationstest und trotz eines die Diagnose HAC nicht stützenden LDDST. Ein Tumor sezernierte Progesteron, 17OHP, Testosteron und Dehydroepiandrosteron, während der andere Tumor Progesteron, 17OHP, Androstendion und Östradiol freisetzte. In einer weiteren Studie über nicht-Cortisol-sezernierende Tumoren sezernierten 4 von 6 Hunden 17OHP, 4 von 6 Androstendion und 1 von 6 Progesteron (10, 12).

Nicht-sezernierende Nebennierentumoren

Wie oben erwähnt sind die meisten bei Menschen als Zufallsbefunde entdeckten Nebennierenzubildungen gutartiger Natur und nicht-hypersekretorisch. Grundlage dieser Klassifizierung ist eine routinemäßige bildgebende Untersuchung der Zubildung und geeignete endokrine Tests.

Eine Adrenalektomie ist in diesen Fällen nur dann angezeigt, wenn die Zubildung funktionell ist, wenn ihr Durchmesser über 4-6 cm liegt oder wenn eine Gefäßinvasion

festgestellt wird. Erfüllt ein Patient diese Kriterien nicht, ist eine Resektion aufgrund des geringen Risikos der Entwicklung einer Malignität und aufgrund des erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos infolge des chirurgischen Eingriffes nicht angezeigt. Diese Patienten werden über einen Zeitraum von zwei bis fünf Jahren alle drei bis sechs Monate mittels bildgebender Diagnostik überwacht.

Die Diagnose eines nebennierenabhängigen Hyperadrenocorticismus (ADH) kann bei Tieren mit Hilfe der oben beschriebenen Tests in der Regel problemlos gestellt werden. Dagegen kann sich die Diagnose eines PHEO oder eines Hyperaldosteronismus in einigen Fällen als eine große Herausforderung erweisen, da die hierfür erforderlichen endokrinen Funktionstests nicht immer zur Verfügung stehen. Eine Studie evaluierte die klinischen Muster und die Prognose bei Nicht-Cortisol-sezernierenden Nebennierenzubildungen, eines häufigen Befundes in der Allgemeinpraxis, und stellte fest, dass solche Zubildungen tendenziell bei älteren Hunden auftreten und dass zum Zeitpunkt der Diagnose nur in wenigen Fällen (5 %) Hinweise auf Lungenmetastasen bestehen.

Die Nebennierenzubildungen wurden in 50 % der analysierten Fälle bei der Untersuchung oder Nachuntersuchung anderer, nebennierenunabhängiger Erkrankungen gefunden, in 35 % der Fälle bei der Abklärung einer PU/PD, in 10 % der Fälle bei der Abklärung erhöhter Leberenzymwerte und

in 5 % der Fälle bei der Abklärung einer Lethargie. Die große Mehrzahl der Zubildungen (80 %) blieb über den Verlauf eines Jahres stabil, einhergehend mit einer medianen Überlebenszeit ohne chirurgische Behandlung von 18 Monaten. Eine inverse Assoziation wurde gefunden zwischen dem Überleben der Patienten und Faktoren wie Körpergewicht, radiologisch nachweisbarer Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose und Tumorgroße. Die Autoren betrachten die Adrenalectomie zudem als eine begründete Option bei jeglichen Nebennierenzubildungen einer Größe von mehr als 20 mm, da es sich dabei signifikant häufig um Karzinome handelt (3, 4).

■ Schlussfolgerungen

In den letzten Jahren werden Nebennierenneoplasien zunehmend häufig diagnostiziert. Die klinischen Symptome variieren erheblich, abhängig von den durch den Tumor sezernierten Hormonen (wenn überhaupt Hormone freigesetzt werden) und den Charakteristika des Tumors. Der Vorbericht und die Ergebnisse der klinischen Untersuchung sind entscheidend für die Wahl der im Einzelfall am besten geeigneten diagnostischen Tests. Zu berücksichtigen ist ferner, dass keiner der verfügbaren endokrinen Funktionstests eine 100 %ige Sensitivität oder 100 %ige Spezifität besitzt. Die bildgebende Diagnostik umfasst eine abdominale Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung der Charakteristika des Tumors und einer möglichen Invasion des umgebenden Gewebes sowie Thoraxröntgenaufnahmen zur Abklärung möglicher Metastasen.

Literatur

1. Bailey CS, Page RL. Tumors of the endocrine system. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. Edinburgh, Elsevier Saunders 2007;583-609.
2. Labelle P, Kyles AE, Farver T, et al. Indicators of malignancy of canine adrenocortical tumors: histopathology and proliferation index. *Vet Pathol* 2004;41:490-497.
3. Melian C. Investigation of adrenal mass. In: Mooney C and Peterson M, eds. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. Gloucester, BSAVA 2012;272-278.
4. Arenas C, Pérez-Alenza D, Melián C. Clinical features, outcome and prognostic factors in dogs diagnosed with non-cortisol-secreting adrenal tumours without adrenalectomy: 20 cases (1994-2009). *Vet Rec* 2013;173(20):501.
5. Herrtage ME. Canine hyperadrenocorticism. In: Mooney C and Peterson M, eds. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. Gloucester, BSAVA. 2012;167-190.
6. Feldman EC. Feline hyperadrenocorticism. In Feldman EC, Nelson R et al, eds. *Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. St Louis MI, Elsevier 2014;452-485.
7. Barthez PY, Marks SL, Woo J, et al. Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *J Vet Intern Med* 1997;11(5):272-278.
8. Refsal K, Harvey A. Feline primary hyperaldosteronism. In: Bonagura J and Tvedt D. *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. St Louis MI, Saunders 2013;238-242.
9. Schulman RL. Feline primary hyperaldosteronism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010;40(2):353-359.
10. Syme HM, Scott-Moncrieff JC, Treadwell NG, et al. Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219(12):1725-1728.
11. Behrend E, Kennis R. Atypical Cushing's Syndrome in dogs: arguments for and against. *Vet Clin Small Anim* 2010;40:285-296.
12. Hill K, Scott-Moncrieff JC, Koshko MA, et al. Secretion of sex hormones in dogs with adrenal dysfunction. *J Am Vet Med Assoc* 2005;(226):4:556-561.
13. Millard R, Pickens EH and Wells KL. Excessive production of sex hormones in a cat with an adrenocortical tumor. *J Am Vet Med Assoc* 2009;(234):4:505-508.
14. Meier E, Scott-Moncrieff C, Peter AT, et al. Cyclic estrous-like behavior in a spayed cat associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical carcinoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:473-478.
15. Nyland TG, Neelis DA and Mattoon J. Adrenal glands. In: Mattoon JS and Nyland TG. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. St Louis MI, Saunders 2015;541-557.
16. von Dehn BJ, Nelson RW, Feldman EC, et al. Pheochromocytoma and hyperadrenocorticism in dogs: six cases (1982-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1995;207(3):322-324.
17. Platt SR, Sheppard BJ, Graham J, et al. Pheochromocytoma in the vertebral canal of two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998;34:365-371.
18. Berry CR, DeGrado TR, Nutter F, et al. Imaging of pheochromocytoma in 2 dogs using p-[18F] fluorobenzylguanidine. *Vet Radiol Ultrasound* 2002;43(2):183-186.
19. Bertazzolo W, Didier M, Gelain ME, et al. Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Vet Clin Pathol* 2014;43(3):453-459.
20. Quante S, Boretti FS, Kook PH, et al. Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in dogs with hyperadrenocorticism or pheochromocytoma, and in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2010;24(5):1093-1097.
21. Gostelow R, Bridger N, Syme HM. Plasma-free metanephrine and free normetanephrine measurement for the diagnosis of pheochromocytoma in dogs. *J Vet Intern Med* 2013;27(1):83-90.
22. Djajadiningrat-Laanen S, Galac S, Boevé MH, et al. Evaluation of the oral fludrocortisone suppression test for diagnosing primary hyperaldosteronism in cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:1493-1499.

Epidemiologie caniner Mastzelltumoren



■ Emi Saito, VMD, MSPH, MBA, Dipl. ACVPM (Epidemiology)

Dr. Saito schloss ihr Studium 1997 an der Veterinary Faculty der University of Pennsylvania ab und kam 2013 zum Banfield Applied Research and Knowledge (BARK)-Team, nachdem sie über mehrere Jahre als Epidemiologin für US-amerikanische Regierungsstellen tätig war.



■ Silke Kleinhenz, BA

Silke Kleinhenz hat Abschlüsse in Marketing and Advertising und arbeitete als Berichtschreiberin für die Anästhesieabteilung an der Oregon Health Sciences University, bevor sie 2013 zu Banfield kam, wo sie heute als senior data analyst im BARK-Team tätig ist.

■ Einleitung

Mastzelltumoren (MCT) oder Mastozytome sind die häufigsten Hauttumoren bei Hunden (1). Bei verschiedenen Rassen wie Boxer, Boston Terrier, Labrador und Golden Retriever sowie Bulldoggen wird ein erhöhtes Risiko beschrieben (1, 2). Mehrere Studien beschreiben darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen dem Risiko für Mastzelltumoren und der Kastration (Gonadektomie), einschließlich des Alters zum Zeitpunkt der Kastration (2-6). Die vorliegende Studie analysiert einige grundlegende Variablen caniner Mastzelltumoren, einschließlich rasse- und altersabhängiger Prävalenzen und Geschlechtsstatus (männlich/weiblich, kastriert/intakt) betroffener Tiere.

■ Analysemethoden

Die Patientenkarteen aller in den Banfield Pet Hospitals in der Zeit von Juni 1996 bis Dezember 2015 vorgestellten Hunde wurden auf Mastzelltumoren gescreent, deren Diagnose auf einer Nadelbiopsie und/oder Histopathologie bei Banfield und/oder einer Diagnose durch einen externen Spezialisten basiert. Grundlegende deskriptive statistische Daten über Signalement (Alter bei Diagnose, Geschlecht, Kastrationsstatus und Alter bei Kastration) und Prävalenzschätzungen wurden berechnet. Daten zum Alter bei Kastration lagen bei Patienten vor, deren Kastration an einem Banfield Hospital durchgeführt worden war. Bei Hunden, die andernorts kastriert worden waren, konnte dieser Parameter nicht erfasst werden. Die Gesamtprävalenz und die am häufigsten betroffenen Rassen wurden für das Jahr 2015 bestimmt, wobei nur häufig vorgestellte Rassen berücksichtigt wurden.

■ Ergebnisse

Während des gewählten Zeitraumes wurden über 12,5 Millionen Hunde in den Banfield Pet Hospitals vorgestellt, von denen etwa 60 % kastriert (Gonadektomie) und 40 % intakt waren. Lediglich bei einem kleinen Teil der Hunde war der Kastrationsstatus unbekannt. Mastzelltumoren wurden während dieses Zeitraumes bei 19 470 Hunden diagnostiziert. Bei intakten Hunden hatte der Tumor eine niedrigere Prävalenz als bei kastrierten Hunden (**Tabelle 1**). Beim Vergleich kastrierter und intakter Rüden wurde nur ein geringgradiger

Altersunterschied festgestellt, bei Hündinnen war dieser Unterschied jedoch deutlicher, wobei der Tumor bei kastrierten Hündinnen etwa ein Jahr später diagnostiziert wurde als bei intakten Hündinnen.

Daten zum Alter bei Kastration lagen bei etwa 27 % aller kastrierten Hunde vor, die in der Studienperiode vorgestellt worden waren. Das mediane Alter bei Kastration betrug bei beiden Geschlechtern 0,5 Jahre. Daten über das Alter zum Zeitpunkt der Kastration lagen bei weniger als 25 % der kastrierten Hunde mit Mastzelltumor vor. Bei kastrierten Hunden mit Mastzelltumoren war das mediane Alter zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffes bei Hündinnen 0,5 Jahre und bei Rüden 0,6 Jahre.

Im Jahr 2015 wurden bei Banfield 2556 Fälle mit Mastzelltumoren vorgestellt, was einer Gesamtprävalenz von 13,5 Fällen pro 10 000 Hunde entspricht. Die höchste Prävalenz wurde bei kastrierten Hündinnen festgestellt, gefolgt von kastrierten Rüden (**Tabelle 2**). Die am häufigsten betroffenen Rassen wurden berechnet (**Tabelle 3**), wobei der Boxer (81,6 pro 10 000) und der Mops (47,6 pro 10 000) die beiden am häufigsten betroffenen Rassen waren.

■ Diskussion

Auch wenn es sich bei Mastzelltumoren um die häufigsten caninen Hauttumoren handelt, liegt die Prävalenz in der Gesamtpopulation relativ niedrig (3-6). Eine neuere Studie aus Großbritannien untersuchte die Prävalenz caniner Mastzelltumoren und fand heraus, dass etwa 27 von 10 000 Hunden betroffen waren (2), was etwa dem Doppelten der in der vorliegenden Analyse geschätzten Prävalenz entspricht. Bei den in dieser Studie identifizierten Rassen mit erhöhtem Risiko handelt es sich im Wesentlichen um dieselben wie in anderen Studien (1-4).

Diese Ergebnisse stützen die Aussage, dass die Kastration mit einem erhöhten Risiko für Mastzelltumoren einhergeht. Zudem legen die Resultate nahe, dass Mastzelltumoren bei kastrierten Tieren in einem späteren Alter diagnostiziert werden. Zukünftige Forschungsarbeiten über Risikofaktoren für

Tabelle 1. Deskriptive Statistik caniner Mastzelltumoren (MCT).

Geschlecht	Gesamtzahl vorgestellter Hunde	Anzahl MCT-Fälle	Prävalenz (pro 10 000)	Medianes Alter (Jahre) bei Diagnose
Intakte Hündin	2 222 301	803	3,6	7,1
Intakter Rüde	2 774 144	1 273	4,6	7,3
Kastrierte Hündin	3 816 231	9 778	25,6	8,1
Kastrierter Rüde	3 711 838	7 616	20,5	7,5
unbekannter Status	15 254	0	0	0
Gesamt	12 539 768	19 470	15,5	7,8

Tabelle 2. Prävalenz caniner MCT nach Geschlecht und Kastrationsstatus im Jahr 2015.

Geschlecht	Gesamtzahl vorgestellter Hunde	Anzahl MCT-Fälle	Prävalenz (pro 10 000)
Intakte Hündin	329 016	139	4,2
Intakter Rüde	240 932	100	4,2
Kastrierte Hündin	938 562	1 346	14,3
Kastrierter Rüde	950 926	971	10,2
unbekannter Status	393	0	0,0
Gesamt	1 889 881	2 556	13,5

Tabelle 3. Hunderassen mit den höchsten MCT-Prävalenzen im Jahr 2015.

Rasse	Gesamtzahl vorgestellter Hunde	% aller vorgestellter Hunde	Anzahl (%) MCT-Fälle	Prävalenz (pro 10 000)	Untere Grenze, 95 % KI (pro 10 000)	Obere Grenze, 95 % KI (pro 10 000)
Boxer	44 864	2,4	366 (14,3)	81,6	73,3	89,9
Mops	29 818	1,6	142 (5,6)	47,6	39,8	55,4
Französische Bulldogge	10 360	0,5	36 (1,4)	34,7	23,4	46,1
Boston Terrier	20 975	0,6	66 (1,4)	31,5	23,9	39,0
American Bulldog	11 239	1,1	35 (2,6)	31,1	20,8	41,4
Pit Bull Terrier	98 079	5,2	204 (8,0)	20,8	17,9	23,7
Labrador Retriever	115 005	6,1	226 (8,8)	19,7	17,1	22,2
Zwergpinscher	17 460	0,9	26 (1,0)	14,9	9,2	20,6
Golden Retriever	42 588	2,3	60 (2,3)	14,1	10,5	17,7
Jack Russell Terrier	24 123	1,3	30 (1,2)	12,4	8,0	16,9

Mastzelltumoren sollten mit multivariaten Modellen arbeiten, die Faktoren wie Alter, Geschlecht und Kastrationsstatus kontrollieren. Aufgrund des zunehmenden Interesses am Parameter Alter zum Zeitpunkt der Kastration als Risikofaktor für die Entwicklung von Mastzelltumoren und anderer Erkrankungen

wäre es sinnvoll, in zukünftigen Studien auch diese Variable zu berücksichtigen. Evidenzen aus populationsbasierten Studien können unser Verständnis von Risikofaktoren für diesen bedeutenden caninen Hauttumor verbessern und damit letztlich auch die Kommunikation mit Tierbesitzern optimieren.

Literatur

- London CA, Seguin B. Mast cell tumors in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim* 2003;33:473-489.
- Shoop SJW, Marlow S, Church DB, et al. Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England. *Canine Genetics Epidemiology* 2015;2:1.
- Hart BL, Hart LA, Thigpen AP, et al. Long-term health effects of neutering dogs: comparison of Labrador Retrievers with Golden Retrievers. *PLoS ONE* 2014;9:e102241.
- Torres de la Riva G, Hart BL, Farver TB, et al. Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in Golden Retrievers. *PLoS ONE* 2013;8:e55937.
- White CR, Hohenhaus AE, Kelsey J, et al. Cutaneous MCTs: associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47:210-216.
- Zink MC, Farhoudy P, Elser SE, et al. Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavior disorders in gonadectomized Vizslas. *J Am Vet Med Assoc* 2014;244:309-319.

HAUTTUMOREN

Grundlagen einer erfolgreichen Tumorchirurgie



■ **Martin Kessler, Dr. med. vet., Dipl. ECVIM-CA (Oncology)**
Tierklinik Hofheim, Hofheim am Taunus, Deutschland

Dr. Kessler schloss sein Studium an der Ludwig-Maximilians Universität (LMU) in München ab und absolvierte anschließend ein Small Animal Internship an der Ohio State University in den USA, bevor er 1993 als Post-Doc an die LMU zurückkehrte. Seit 1997 ist er Teilhaber einer Kleintierklinik in Deutschland und Leiter der dortigen onkologischen Abteilung. Dr. Kessler ist Fachtierarzt für Kleintiere und seit 2008 Diplomate (Onkologie) des ECVIM.

■ Einleitung

Die Chirurgie ist die älteste Form der Tumorthherapie und nach wie vor die wichtigste therapeutische Modalität für die Behandlung lokalisierter Tumoren. Bei eindeutiger Indikation, sorgfältiger Planung und korrekter Ausführung handelt es sich bei der Chirurgie um die Behandlungsoption, die dem Patienten die höchste Chance auf Heilung bietet (1). Vor Durchführung einer Tumoroperation müssen adäquate diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden, um die Tumorart und das Ausmaß der Erkrankung zu evaluieren (2, 3). Entscheidend ist dabei die Entnahme einer Gewebeprobe, die mit der in der gegebenen Situation am

wenigsten invasiven Methode erfolgen sollte. In den meisten Fällen ist zur Sicherung der Diagnose eine zytologische Biopsie (i. d. R. Feinnadelaspiration) oder Hohlnadelbiopsie zur Gewinnung einer histologischen Probe ausreichend. Eine Exzisionsbiopsie (d. h. die „vollständige“ Resektion einer Neoplasie ohne vorherige Kenntnis des Tumortyps) ist nur in den wenigen Fällen angezeigt, in denen die Art des Tumors keinen Einfluss auf das Ausmaß des chirurgischen Eingriffes (Weite und Tiefe der Resektion) hat. Sobald die Tumordiagnose gestellt ist, erfolgt eine gründliche Untersuchung zur Bestimmung der Ausdehnung der Erkrankung. Dieses auch als Stadieneinteilung („Staging“) bezeichnete Vorgehen orientiert sich an dem zu erwartenden biologischen Verhalten des Tumors und umfasst die Untersuchung der Ausbreitung in das umgebende Gewebe, die Abklärung einer möglichen metastatischen Ausbreitung in Lymphknoten, Lunge oder andere Organe und die Untersuchung des Patienten auf paraneoplastische Syndrome (**Abbildung 1**) (4). Erst wenn eine zufriedenstellende Diagnose und eine zuverlässige Stadieneinteilung erreicht ist, kann eine chirurgische Therapie geplant und mit den Besitzern besprochen werden. Wird in Unkenntnis des Tumortyps und des Tumorstadiums operiert, kann dies zu suboptimalen Ergebnissen führen. Im schlechtesten Fall kann ein potenziell heilbarer Tumor durch den Eingriff unheilbar werden. In der Tumorchirurgie werden die meisten Fehler gemacht, noch bevor der Chirurg das Skalpell in die Hand nimmt!

Allerdings ist in einigen Fällen die vollständige Evaluation eines Tumors nur mit Hilfe einer Exzisionsbiopsie möglich. So stellen die Mammatumoren des Hundes ein klassisches Beispiel für die Ausnahme von der Regel einer stets durchzuführenden präoperativen Biopsie dar. Bei diesen Tumoren ist eine präoperative Minimal-Biopsie weder ausreichend sensitiv noch spezifisch, um die Malignität und den Grad des Tumors zu definieren. Hier muss daher eine Exzisionsbiopsie durchgeführt und der gesamte Tumor einer histopathologischen Untersuchung zugeführt werden.

KERNAUSSAGEN

- **Nach der Diagnose eines Hauttumors muss ein gründliches Work-up des Patienten erfolgen, um das Ausmaß der Tumorerkrankung zu evaluieren (Stadieneinteilung, „Staging“).**
- **Tumorchirurgie kann ein kuratives, zytoreduktives oder palliatives Therapieziel haben. Dieses Behandlungsziel sollte vor der Operation definiert und dem Besitzer erläutert werden.**
- **Bei der Planung eines chirurgischen Eingriffes bestimmt die Tumorart das Ausmaß der Resektion. Moderne bildgebende Verfahren können den Planungsprozess unterstützen.**
- **Nach der Tumorresektion erfolgt die Rekonstruktion bzw. die Deckung des Defekts. Je nach Ausmaß können bei umfangreichen Resektionen und/oder in kritischen anatomischen Lokalisationen komplexe Rekonstruktionstechniken erforderlich werden.**



© Martin Kessler

Abbildung 1. Ulzerierter Mastzelltumor Grad II an der Ohrmuschel eines Dobermanns. Das Staging ergab eine große Metastase im ipsilateralen präscapulären Lymphknoten (Pfeile), der das chirurgische Vorgehen und die Prognose für den Patienten beeinflusst.

■ Planung der Operation

Bei einem nicht-metastasierten, resezierbaren, soliden Tumor ist die Chirurgie in der Regel die einzige erforderliche Therapie und häufig kurativ. Wenn der Tumor nicht adäquat reseziert werden kann, zum Zeitpunkt der Diagnose bereits metastasiert hat oder ein hohes Risiko für Spätmetastasen aufweist, wird die Chirurgie häufig mit zusätzlichen („adjuvanten“) Behandlungen wie Strahlen- oder Chemotherapie kombiniert (1). In diesen Situationen ist die Chirurgie nur ein Teil einer multimodalen Strategie, und bevor ein chirurgischer Eingriff vorgenommen wird, sollte zunächst der gesamte Behandlungsplan, einschließlich sämtlicher adjuvanter Therapien, mit den Besitzern besprochen werden. In einigen Fällen ist eine chirurgische Intervention nicht angezeigt oder (aufgrund des weit fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung) keine erfolgsversprechende Option mehr. Ein „heroischer“

Versuch, dem Patienten chirurgisch zu „helfen“, führt bei diesen Patienten unter Umständen lediglich zu einer Verschlechterung der Lebensqualität. Zu berücksichtigen ist ferner, dass ein radikaler chirurgischer Eingriff nur schwer zu rechtfertigen ist, wenn die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Tumorrezidivs bei der Wahl einer konservativeren Resektionstechnik ähnlich hoch anzusetzen ist, wenn der Tumor bereits metastasiert hat oder andere negativ prognostische Kriterien vorliegen. Auch in der Humanmedizin gibt es kontroverse Diskussionen über die Balance zwischen der für eine effektive lokale Tumorkontrolle erforderlichen chirurgischen Aggressivität, der operationsbedingten Patientenmorbidity und dem Todesrisiko aufgrund von Metastasen. Insbesondere in fortgeschrittenen Fällen sollte jede potenzielle Therapie daher immer kritisch gegen den zu erwartenden Gewinn für den Patienten abgewogen werden.

Zur präoperativen Planung gehören das Definieren des Therapieziels, die Entscheidung über Weite und Tiefe der Resektion und Überlegungen zur anschließenden Rekonstruktion des chirurgischen Defektes (2, 3). Ein chirurgischer Eingriff kann drei Ziele verfolgen, nämlich Heilung, Zytoreduktion oder Palliation. Das individuelle Behandlungsziel sollte vor der Operation definiert und mit dem Besitzer besprochen werden, schon um nicht falsche Hoffnungen aufkommen zu lassen.

I) Eine kurative Resektion (d. h. die vollständige chirurgische Entfernung) ist in der Regel nur bei umschriebenen Tumoren ohne Metastasen möglich. Im Allgemeinen hat die erste Operation die größten Erfolgsaussichten. Der Wunsch, einen „risikoarmen“, schnellen, konservativen chirurgischen Eingriff durchzuführen, ist zwar durchaus verständlich, führt aber oft zum gegenteiligen Ergebnis. Die Auswirkung auf den Patienten ist in jedem Fall größer, wenn ein Tumorrezidiv später eine weitere umfangreiche chirurgische Intervention erforderlich macht (**Abbildung 2**).

Abbildung 2. (a) Unvollständige Resektion eines Weichteilsarkoms bei einem Hund, die zu einem Tumorrezidiv an der Operationsstelle geführt hat. In dieser Lokalisation hätte ein *lege artis* durchgeführter erster chirurgischer Eingriff kurativ sein können. **(b)** Damit die zweite Resektion kurativ ist, muss ein weiter Sicherheitsabstand um die gesamte Narbe des vorangegangenen Eingriffes eingehalten werden.



© Martin Kessler

Häufig ist auch eine kurative Resektion „im zweiten Versuch“ gar nicht mehr möglich.

II) Eine zytoreduktive Operation ist definiert als unvollständige Entfernung eines Tumors, wobei makroskopische oder mikroskopische Tumorresiduen zurückbleiben können. In Bezug auf eine Verlängerung des Lebens des Patienten ist diese Strategie allerdings nur dann vernünftig und lohnend, wenn sie von wirksamen adjuvanten Therapiemaßnahmen begleitet wird (**Abbildung 3**). Bei invasiven Tumoren (z. B. Weichteilsarkomen, Mastzelltumoren) wird die mikroskopische Ausdehnung des Tumors oft unterschätzt, was dazu führen kann, dass mikroskopisch neoplastisches Gewebe zurückbleibt, und somit bei einer kurativ angelegten Operation tatsächlich nur eine Zytoreduktion erreicht wird.

III) Die primäre Intention eines **palliativen chirurgischen** Eingriffes ist die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten (Schmerzlinderung und/oder Funktionsverbesserung). Eine Verlängerung der tatsächlichen Überlebenszeit ist nur ein sekundäres Ziel, z. B. durch Verschiebung der Notwendigkeit einer Euthanasie (**Abbildung 4**) (5).

Bei der Planung chirurgischer Eingriffe in Regionen mit komplexen anatomischen Verhältnissen (z. B. am Kopf) sind moderne bildgebende Diagnosetechniken wie CT und MRT gegenüber Röntgenaufnahmen vorzuziehen (6). Grundlegende Überlegungen für den Chirurgen bei der Operationsplanung sind neben dem Ausmaß der Resektion (marginal, weit oder radikal) auch die für eine anschließende Rekonstruktion des chirurgischen Defektes erforderlichen Maßnahmen. Das Operationsfeld muss ausreichend groß ausgeschoren werden, um sicherzustellen, dass die Resektion, die Rekonstruktion und der Wundverschluss aseptisch durchgeführt werden können.

Abbildung 3. Subkutanes Weichteilsarkom bei einem Mischlingshund. Aufgrund des Mangels an Haut in dieser Lokalisation und der Unmöglichkeit, tumorfreie tiefe Ränder zu erreichen, ist die bevorzugte Strategie in diesem Fall eine chirurgische Zytoreduktion, gefolgt von einer „kurativen“ Strahlentherapie.



© Martin Kessler

■ Durchführung der Resektion

Gutartige Tumoren werden in der Regel intrakapsulär entfernt oder, bei Fehlen einer Kapsel, mit einem Sicherheitsrand von einigen Millimetern („marginale Resektion“). Bei subkutanen gutartigen Tumoren (z. B. Lipome) ist es nicht erforderlich, die darüber liegende Haut zu reseziieren. Der Zugang zu solchen Tumoren erfolgt in der Regel über eine mittig über die Zubildung gelegte Hautinzision.

Die Weite des Sicherheitsabstandes um eine maligne Neoplasie ist abhängig von Art und Grad des Tumors, seinem Stadium und der anatomischen Lokalisation (2, 7). Allgemeine Empfehlungen, wie „immer einen Sicherheitsrand von mindestens 3 cm in alle Richtungen lassen“, haben nur einen geringen praktischen Wert. Derartig weite Abstände sind zum einen gar nicht immer angezeigt und zum anderen, abhängig von der Tumorlokalisation, auch nicht immer möglich. Bei einigen malignen Tumoren ist ein lateraler Sicherheitsabstand von 1 cm um den palpierbaren Tumor ausreichend für eine kurative Resektion, während bei anderen 3 cm Abstand oder sogar mehr eingehalten werden sollten. Zudem gibt es einen Unterschied zwischen dem für eine adäquate Tumorresektion erforderlichen peripheren und dem tiefen Sicherheitsabstand. Allgemein gilt, dass die Dermis über malignen subkutanen Tumoren *en bloc* mit dem Tumor reseziert werden muss.

Für die kurative Resektion eines malignen Tumors sollte in einem ersten Schritt das primäre anatomische Kompartiment definiert werden, in dem die Neoplasie liegt. Bei einem Hauttumor sind dies die Dermis und/oder das subkutane Gewebe. Es ist zu erwarten, dass sich die Neoplasie in diesem Kompartiment dreidimensional ausbreitet. Initial manifestiert sich dies als mikroskopische, nicht palpierbare Invasion über die erkennbare Begrenzung des Tumors hinaus. Mit dem Fortschreiten der Invasion kommt es zu einer

Abbildung 4. Großes ulzeriertes Injektions-assoziiertes Fibrosarkom an der lateralen Halsseite einer Katze. Die Tumorresektion in dieser Situation ist palliativ, das heißt, die Operation dient in erster Linie der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten.



© Martin Kessler



Abbildung 5. Großer Mastzelltumor Grad II an der Thoraxwand eines West Highland White Terriers. Zu beachten ist die Strukturveränderung der Haut als Ausdruck der Infiltration der Dermis (a). Aufgrund der Größe des Tumors und seiner offensichtlichen Neigung zu Infiltration wurde für die Resektion ein lateraler Sicherheitsrand von 3 cm gewählt (b). Der tiefe Rand unter dem Tumor wird definiert durch den *M. latissimus dorsi*, der einer Tiefeninvasion als kompetente Barriere gegenübersteht. Der Muskel wird *en bloc* zusammen mit dem Tumor reseziert, funktionelle Defizite aufgrund dieses Eingriffes sind jedoch nicht zu erwarten. Aufgrund der reichlich vorhandenen, gut verschieblichen Haut im Thoraxbereich ist ein primärer Wundverschluss möglich (c).

sichtbaren makroskopischen Ausdehnung in benachbarte Gewebe, die zu Veränderungen der Textur der darüber liegenden Haut und reduzierter Mobilität des darunter liegenden Gewebes führt (Abbildung 5a).

Lateraler (peripherer) Sicherheitsabstand

Das lockere subkutane Gewebe stellt keine besonders wirksame Barriere gegen eine Tumordinvasion dar. Auf dieser Grundlage basieren die aktuellen Empfehlungen hinsichtlich des lateralen Abstands vom palpierbaren Rand des Tumors. Man spricht hier auch vom lateralen (peripheren) Exzisionsrand. Bei malignen Tumoren mit geringer Neigung zu invasivem Wachstum (z. B. canine subkutane Weichteilsarkome Grad I oder niedriggradige Mastzelltumoren) ist ein peripherer Abstand von 1-2 cm ausreichend. Einige Autoren sind der Auffassung, dass der periphere Rand bei Tumoren niedrigen Malignitätsgrades mindestens dem Durchmesser des Tumors entsprechen sollte (z. B. 2 cm Abstand bei einem Tumor mit 2 cm Durchmesser) (Abbildung 5b).

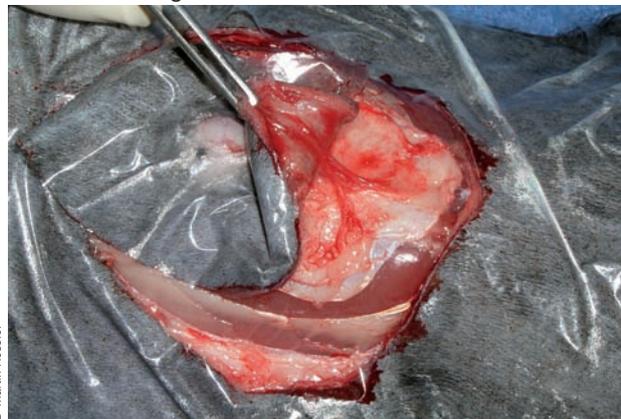
Hoch infiltrative Tumoren (z. B. feline Injektions-assoziierte Sarkome, canine High-Grade-Weichteilsarkome oder High-Grade-Mastzelltumoren) sollten mit einem lateralen Rand von mindestens 3 cm reseziert werden, auch wenn sie klein und offensichtlich umschrieben sind. Bei feline Injektions-assoziierten Sarkomen, die als die invasivsten subkutanen Tumoren bei Kleintieren gelten, wird von einigen Autoren sogar ein lateraler Rand von bis zu 5 cm empfohlen. Solche Empfehlungen beschreiben stets die minimale Distanz vom Tumor und können, nach dem Ermessen des Chirurgen und wenn anatomisch möglich, erweitert werden, um die Sicherheit zusätzlich zu erhöhen (2, 8-11).

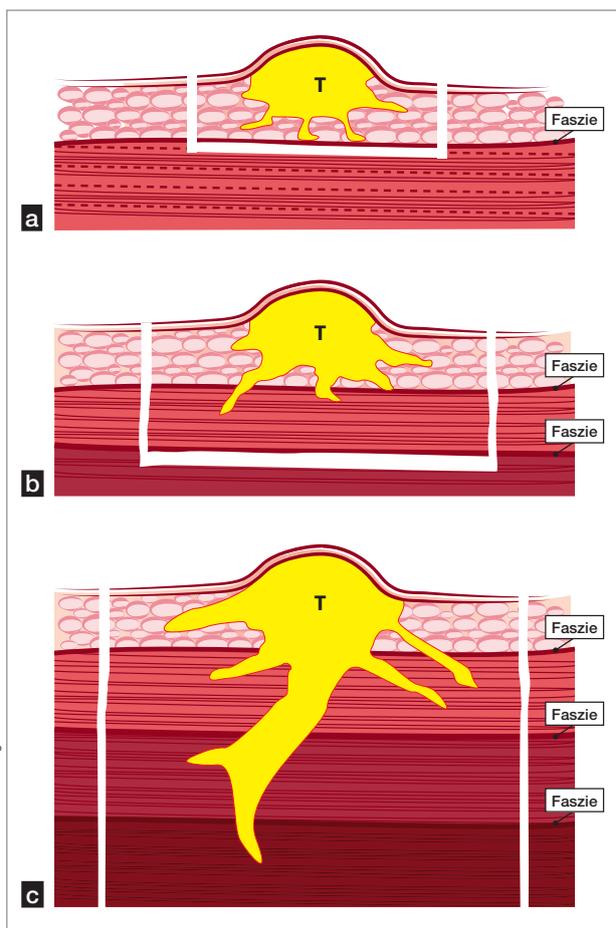
Tiefer Resektionsrand

Da Tumoren dreidimensional sind, muss auch in der Tiefe ein ausreichender Sicherheitsabstand gewährleistet sein. Die Exzisionstiefe richtet sich nach den anatomischen Eigenschaften des darunter liegenden Gewebes, das heißt, nach der Kompetenz der Barriere, der der Tumor an seinem

tiefen Rand gegenübersteht (2, 8, 11). Faszien und Muskelschichten stellen initial eine effektive Barriere gegen eine Tumordinvasion dar, und je stärker die Faszie, desto weniger ist der Tumor in der Lage, diese zu penetrieren. Bei invasiven Tumoren muss daher mindestens die darunterliegende Faszie entfernt werden, selbst wenn der Tumor klinisch eingekapselt und beweglich erscheint. Weniger gut differenzierte, höhergradige Sarkome oder Mastzelltumoren neigen zur Bildung einer „Pseudokapsel“ aus komprimierten Tumorzellen, die den falschen Eindruck einer verkapselten, gutartigen Zubildung erwecken kann. Ist der Tumor palpierbar mit dem darunter liegenden Gewebe verbunden, muss die Resektion in der Tiefe auch die zweite Muskel- oder Faszien-schicht einschließen. In einigen Fällen ist sogar eine „volle

Abbildung 6. Kurative Tumorchirurgie. Zu beachten ist der weite Abstand vom lateralen Rand des Tumors (lateraler Resektionsrand). Da die Infiltration des Tumors in die Tiefe in diesem Fall durch eine starke Faszie begrenzt wird, reicht es aus, nur diese Faszie zu reseziere und den darunter liegenden Muskel zu schonen, da die Faszie die Begrenzung des anatomischen Kompartiments definiert. Hierdurch ist eine saubere Tiefenresektion möglich, obgleich der Abstand vom Tumor tatsächlich nur wenige Millimeter beträgt.





© Martin Kossler/Manuel Fontagné

Abbildung 7. Tumorresektion bei verschiedenen Typen invasiver Tumoren an der Abdomenwand. **(a)** Korrekte Resektion eines malignen Grad-I-Tumors. Der laterale Resektionsrand entspricht dem Durchmesser des Tumors. Die Inzision verläuft senkrecht in die Tiefe bis unter die Faszie und schließt diese mit ein. **(b)** Korrekte Resektion eines malignen Grad-II-Tumors. Der laterale Resektionsrand ist breiter als bei **(a)**, der tiefe Resektionsrand schließt den *M. obliquus externus abdominis* ein. **(c)** Korrekte Resektion eines malignen Grad-III-Tumors. Der laterale Resektionsrand ist mindestens 3 cm breit. Der tiefe Resektionsrand schließt die gesamte Abdomenwand ein.

Dicke“ Resektion der Thorax- oder Abdomenwand erforderlich. Muskeln innerhalb dieser Resektionsgrenzen, aber auch nicht funktionswichtige Nerven oder Blutgefäße, die in das Resektionsfeld eintreten, sollten an der abgemessenen Grenze des chirurgischen Resektionsrandes durchtrennt werden (**Abbildung 5c**). Zusammen mit dem Tumor müssen auch sämtliche Biopsiekanäle und ggf. Narbengewebe vorangegangener Operationen entfernt werden (12, 13). Mit dieser „kompartimentalen“ Operationsmethode, bei der die Resektionsebene in das nächste Körperkompartiment eindringt, bestehen höhere Chancen, dass der Patient rezidivfrei bleibt (**Abbildung 6**).

Neoplastisches Gewebe sollte immer als „kontaminiert“ betrachtet und als solches behandelt werden. Eine Inzision

des Tumors selbst ist generell kontraindiziert. Jegliche Intervention oder chirurgische Manipulation am neoplastischen Gewebe sollte nach Möglichkeit auf ein Minimum beschränkt bleiben. Der Einsatz von Haltezügeln oder entsprechenden Instrumenten an den tumorfreien Rändern ist einer manuellen Manipulation vorzuziehen. Wichtig ist eine sorgfältige Blutstillung, um eine optimale Übersicht über das Operationsfeld während des chirurgischen Eingriffes sicherzustellen und postoperative Komplikationen zu minimieren.

Eine kurativ angelegte Tumoroperation kann nur erfolgreich sein, wenn eine komplette („saubere“) Tumorresektion in sämtliche Richtungen der Infiltration (also lateral und in die Tiefe) erreicht wird (**Abbildung 7**). Ein ausreichend weiter lateraler Abstand jedoch ohne gleichzeitige Entfernung der unter dem Tumor liegenden Faszie resultieren in einer unzureichenden tiefen Resektion, so dass letztlich nur eine zytoreduktive Resektion erreicht wird. Dies gilt insbesondere für Tumoren in kritischen Lokalisationen, wie zum Beispiel distal an den Gliedmaßen, wo Weite und Tiefe der Resektion sowohl durch den Mangel an Haut als auch durch das Fehlen einer kompetenten Faszie limitiert werden. Wenn ein zufriedenstellender Sicherheitsabstand in eine der Resektionsrichtungen nicht eingehalten werden kann, sollte die gesamte Operation von vornherein als zytoreduktiver Eingriff geplant werden. Komplizierte Maßnahmen zum Verschluss des Defektes (z. B. Hautlappenplastik, Hauttransplantation, Drainagen) sollten vermieden werden. Eine zytoreduktive Operation resultiert durch die weniger ausgedehnte Resektion in einer kürzeren Narbe und erfordert somit bei der anschließenden adjuvanten Strahlentherapie ein kleineres Bestrahlungsfeld. Mit der Strahlentherapie sollte nach der Wundheilung so bald wie möglich begonnen werden.

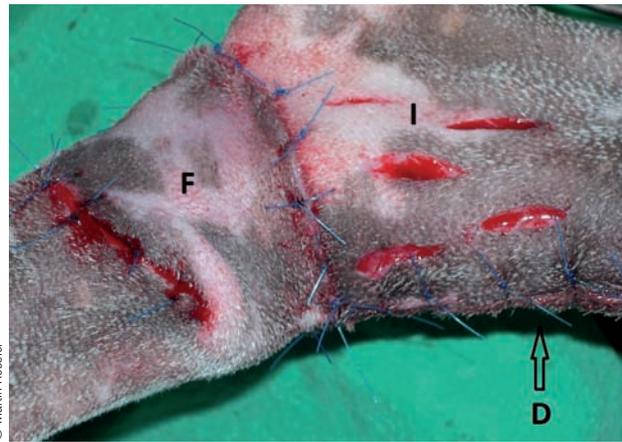
■ Chirurgische Rekonstruktion

Der Aufwand zum Verschluss des chirurgischen Defektes hängt direkt mit dem Ausmaß der Resektion und der Lokalisation des Tumors zusammen (14). Die beim Kleintier reichlich verfügbare und gut verschiebliche Haut an Hals, Thoraxwand, Körperstamm und im Bereich der proximalen Gliedmaßen erleichtert den Verschluss selbst ausgedehnter Hautdefekte. Chirurgische Eingriffe in diesen Arealen können nach Unterminierung der angrenzenden Haut in der Regel primär verschlossen werden. Wo Haut jedoch nur begrenzt verfügbar ist (z. B. distal an den Gliedmaßen und am Kopf), sind häufig kompliziertere rekonstruktive Techniken erforderlich. In vielen Fällen ist hier der schwierigste Teil des Eingriffes nicht das Entfernen des Tumors selbst, sondern die anschließende Rekonstruktion des entstandenen Resektionsdefektes. Eine umfassende Kenntnis rekonstruktiver Techniken ist daher für den Tumorchirurgen von großer Wichtigkeit. Die anatomischen Verhältnisse und die Blutversorgung der Haut beim Kleintier ermöglichen es, Hautlappen vom darunter liegenden Gewebe abzuheben und an neue Lokalisationen zu transferieren, und damit Hautdefekte primär zu verschließen.



© Martin Kessler

Abbildung 8. Präparation einer einfachen Hautverschiebeplastik. Bei der Manipulation eines Hautlappens sollten anstelle von „greifenden“ Instrumenten bevorzugt Haltezügel verwendet werden, um Traumatisierungen entlang des freien Randes des Hautlappens zu minimieren. Zu beachten sind die nicht definierten „zufälligen“ (engl.: „random“) Hautgefäße des subdermalen Gefäßplexus (Pfeil).



© Martin Kessler

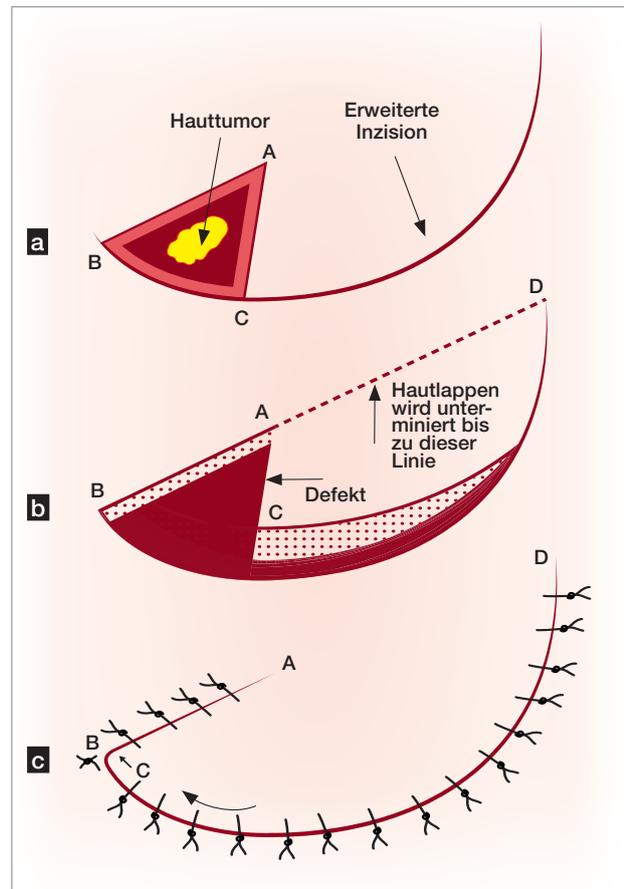
Abbildung 9. Transpositionsplastik zur Abdeckung eines Defektes distal des Sprunggelenkes bei einem Hund. Der Hautlappen (F) wurde um 90° auf den Defekt rotiert, und das Donorbett (D) wurde mit Hilfe kleiner Entlastungsinzisionen verschlossen (I).

Einfache Hautverschiebeplastiken („Random skin flaps“)

Die Blutversorgung dieser Hautlappen basiert auf der „zufälligen“ (engl.: random) Versorgung durch direkte Hautarterien und -venen aus dem subdermalen Gefäßplexus. Da diese Hautlappen durch anatomisch nicht näher definierte Blutgefäße versorgt werden, spricht man von „random skin flaps“ also auf Deutsch etwa „Hautlappen mit zufälliger Gefäßversorgung“. Am Körperstamm, am Hals und im Bereich der proximalen Gliedmaßen liegt diese Blutversorgung in der Hypodermis auf der Ebene des Hautmuskels (*M. panniculus*). In den distalen Gliedmaßenbereichen, wo kein Hautmuskel ausgebildet ist, findet man die Blutgefäße tief in der Dermis auf der Ebene der Gliedmaßenfaszie (**Abbildung 8**). Abhängig von der Form des Hautlappens und der Richtung der Verlagerung unterscheidet man verschiedene Lappenformen.

Ein einfacher Verschiebe- oder Gleitlappen wird eingesetzt zur Deckung rechteckiger oder runder Defekte in Bereichen, in denen nur in einer Richtung ausreichend Haut zur Verfügung steht. Nach seiner Mobilisierung wird der Hautlappen ohne Rotation auf den Defekt gezogen und adaptiert. Typische Beispiele wären Defekte unter dem Kinn (Verschiebelappen vom ventralen Halsbereich nach rostral) oder Defekte über der Schwanzbasis (Verschiebelappen vom kaudalen Rücken). Wenn ausreichend Haut auf beiden Seiten eines (rechteckigen oder runden) Defektes verfügbar ist, kann ein doppelseitiger Verschiebelappen (H-Plastik) verwendet werden, wobei zunächst zwei gegenüberliegende Verschiebelappen präpariert und dann über dem zentralen Defekt adaptiert werden.

Wenn ein rechteckiger Hautlappen um bis zu 180° in einen Defekt geschwenkt wird, spricht man von einem „Transpositions-“ oder „Schwenklappen“. Rotationen über 90° sind



© Martin Kessler/Manual Fontagné

Abbildung 10. Ein Rotationslappen ist besonders gut geeignet zur Abdeckung dreieckiger Defekte. Bei der Planung dieser Rekonstruktion betrachtet man den dreieckigen Defekt als Teil eines Kreises. Ein entsprechendes halbkreisförmiges Hautareal wird unterminiert und auf den Defekt rotiert. Wichtig ist, dass der Kreis ausreichend groß ist, um eine spannungsfreie Adaptierung zu gewährleisten.

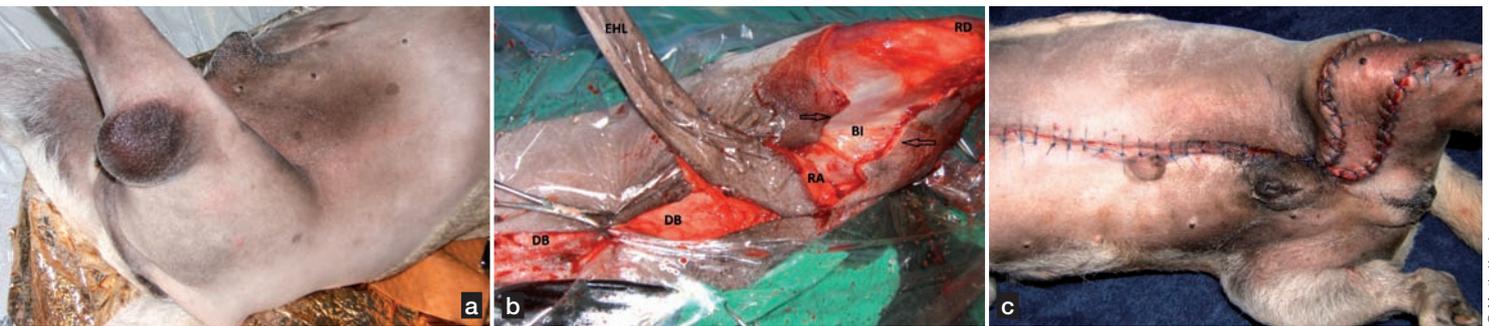


Abbildung 11. (a-c) Der Epigastrica-superficialis-Hautlappen basiert auf der Gefäßversorgung durch die Epigastrica-Gefäße (A. und V. *epigastrica caudalis superficialis*). Bei der Hündin umfasst dieser Hautlappen die kaudalen drei Mammakomplexe. Beim Rüden können laterale Anteile des Präputiums eingeschlossen werden, zu beachten ist jedoch, dass die Epigastrica-Gefäße bei Rüden einen kleineren Durchmesser aufweisen als bei Hündinnen. Bei Katzen umfasst ein Epigastrica-Hautlappen die drei kaudalen Mammakomplexe und kann zur Defektdeckung distal bis zum Tarsus eingesetzt werden. **(a)** Mastzelltumor Grad II lateral am distalen Oberschenkel. **(b)** Die Präparation des Hautlappens erfolgt ähnlich wie bei einer regionalen Mastektomie. Die erste

Inzision erfolgt entlang der Mittellinie, die zweite verläuft parallel jenseits des lateralen Randes der Mammaleiste und wird kranial mit der ersten Inzision verbunden. Der Hautlappen wird nun von kranial nach kaudal präpariert. Das Donorbett (**DB**) wird bis zum Verschluss mit Tuchklemmen adaptiert. Wichtig ist die sorgfältige Schonung der epigastrischen Blutgefäße. Der Hautlappen (**EHL**) wird um 180° um den Gefäßstiel (Rotationsachse; **RA**) rotiert. Eine Brückeninzision der Haut (**BI**) zur Verbindung von Donorbett und Resektionsdefekt (**RD**) wird durchgeführt (Pfeile). Der Hautlappen wird spannungsfrei adaptiert und eine Saugdrainage eingelegt, um eine Serombildung unter dem Hautlappen zu verhindern. **(c)** Postoperative Situation.

allerdings selten, da der Hautlappen durch die Schwenkung beträchtlich an Länge verliert (**Abbildung 9**). Transpositionslappen werden eingesetzt z. B. zur Abdeckung von Defekten ventral des Auges (unter Verwendung von Haut aus der kranialen und lateralen Halsregion), in der Perinealgegend (Haut vom Rücken) und am Kopf (Haut von der dorsalen Halsseite).

sich besonders zur Defektdeckung in einigen kritischen Hautbereichen des Körpers. So werden sie häufig zur Abdeckung großer Resektionsdefekte im Bereich der proximalen Gliedmaßen und am Kopf eingesetzt. Für erfolgreiche Hautlappenplastiken sind gute Kenntnisse der Gefäßanatomie und eine sorgfältige Präpariertechnik Voraussetzung.

Ein Rotationslappen ist besonders geeignet zur Abdeckung dreieckiger Defekte (**Abbildung 10**). Ein halbkreisförmiges Hautareal wird unterminiert und auf den Defekt rotiert. Wichtig ist die Präparation eines ausreichend großen Halbkreises, um Spannung zu vermeiden. Zu empfehlen ist ein vorheriges Abmessen und Markieren der Inzisionen auf der Haut mit einem chirurgischen Markierstift. Laterale Defekte in proximalen Abschnitten der Schulter- oder Beckengliedmaßen können mit einem Rotationslappen von der lateralen Thorax- bzw. Abdomenwand abgedeckt werden. Solche Lappen können auch bilateral zur Abdeckung eines zentralen Defektes verwendet werden, wobei eine Rotation zweier gegenüberliegender halbkreisförmiger Flaps ausgeführt wird (z. B. bei Defekten kaudal am Rücken/an der Schwanzbasis mit bilateralen Rotationslappen aus dem proximalen Oberschenkelbereich).

Die wichtigsten Arterienlappenplastiken sind:

- 1) Epigastrica-superficialis-Hautlappen (Defektdeckung im Bereich des kaudalen Abdomens, der Inguinal- und Perinealgegend sowie der medialen und lateralen Beckengliedmaßen distal bis zum Knie bzw. bei kurzbeinigen Hunden bis zum Sprunggelenk) (**Abbildung 11**)
- 2) Thorakodorsal-Hautlappen (für Defekte in den proximalen Abschnitten der Schultergliedmaße und ventral am Thorax)
- 3) Omozervical-Hautlappen (Defekte im Bereich der Schulter und Achsel, bei Hunden mit kurzem Hals auch Defekte im Bereich von Kopf und Hals)
- 4) Circumflexa-ilium-profunda-Hautlappen (Defekte im Bereich des kaudalen Thorax, der Abdomenwand und Flanke sowie des Oberschenkels und des Beckens)
- 5) Genicular-Hautlappen (Defekte medial und lateral am Oberschenkel)
- 6) Brachial-Hautlappen (Defekte proximal und medial an der Schultergliedmaße)

Arterienlappenplastik (axiale Hautlappenplastik)

Arterienlappenplastiken besitzen eine direkte Blutversorgung durch ein definiertes („axiales“) Blutgefäß, welches in der Lage ist, ein definiertes Hautareal (Angiosom) mit Blut zu versorgen. Wird die Haut an der Basis des Lappens nicht umschnitten und nur das freie Ende des Lappens auf dem Defekt verlagert, spricht man von einem „axialen Rotationslappen“. Ein „Insellappen“ ist ein axialer Hautlappen, dessen Hautareal vollständig umschnitten wird, sodass es nur noch an seinem Gefäßstiel hängt. Arterienlappenplastiken eignen

Defekte distal des Carpus oder Tarsus sind mit axialen Hautlappen nur schwer abzudecken, und es kann der Einsatz freier Hauttransplantate erforderlich werden. Wenn kompartimentale Resektionen zu vollständigen, das heißt, alle Schichten umfassenden, Defekten der Abdominal- oder Thoraxwand führen, können Muskellappenplastiken des *M. latissimus dorsi*, des *M. obliquus externus abdominis* oder der medialen Oberschenkelmuskulatur zur Rekonstruktion

der Körperwand herangezogen werden, gefolgt von einer einfachen Hautverschiebeplastik für den primären Wundverschluss (**Abbildung 12**). Wenn diese Muskeln zusammen mit dem Tumor reseziert werden müssen, kann die Körperwand mit Hilfe eines synthetischen Netzes rekonstruiert werden.

■ Postoperative Überlegungen

Die Evaluierung der Vollständigkeit einer Tumorexzision ist sehr wichtig für das weitere klinische Management (15). Leider gibt es kein standardisiertes System für die Einsendung von Tumorgewebe an ein veterinärmedizinisch-pathologisches Labor zur Beurteilung der Exzisionsränder, und folglich gibt es auch unter den pathologischen Einrichtungen keinen einheitlichen Standard über die Art und Weise, wie entsprechende Proben untersucht werden (16-18). Eine radikale Tumoroperation führt oft zu einem großen Resektionsblock, und die Einsendung des gesamten Resektats für die pathologische Untersuchung bringt einige schwerwiegende Nachteile mit sich. Zunächst ist eine adäquate Fixierung umfangreicher Gewebeprobe nicht möglich, da Formalin nur etwa 1 cm tief in das Gewebe eindringt. Darüber hinaus bleibt es dem Zufall überlassen, ob bei umfangreichen Proben die histologischen Schnitte im pathologischen Labor tatsächlich im Bereich der „kritischen“ Ränder erfolgen. Nur der Chirurg und nicht der Pathologe kann wissen, in welchen Bereichen der Probe die höchste Wahrscheinlichkeit für residuales Tumorgewebe besteht. Um die Vollständigkeit der Resektion zu überprüfen, kann der Chirurg, neben einer repräsentativen (aber fixierfähigen) Probe des Tumors selbst, eine ausreichende Anzahl von während der Operation entnommenen Gewebebiopsien vom Tumorbett und den Resektionsrändern einsenden. Diese „Tumorbett-“ bzw. „Resektionsrandbiopsien“ sind sehr hilfreich bei der Beurteilung der Vollständigkeit der Exzision, da sowohl die Lokalisation als auch die Anzahl der beprobten Stellen vom Chirurgen selbst bestimmt werden können. Alternativ kann

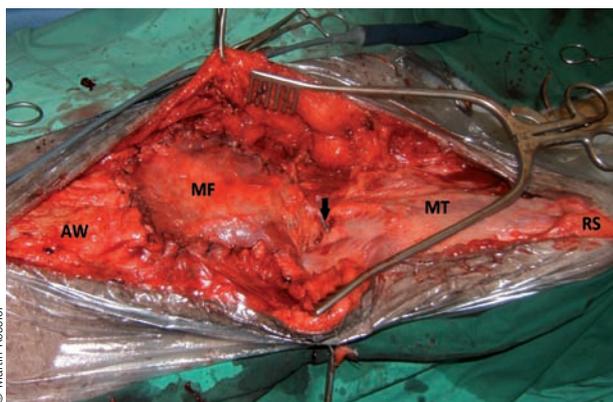


Abbildung 12. Rekonstruktion der Abdomenwand nach Resektion eines hoch infiltrativen Sarkoms. Der *M. sartorius* medial am Oberschenkel (**MT**) wurde proximal des rechten Kniegelenkes (**RS**) durchtrennt, und der dabei entstehende Muskelklappen (**MF**), der seine Blutgefäßversorgung am Ursprung im Inguinalbereich erhält (Pfeil), wird zur Abdomenwand (**AW**) geklappt und an den Defekträndern der Bauchdecke adaptiert. Der Wundverschluss erfolgt durch einfache Apposition von subkutanem Gewebe und Haut.

chirurgische Tinte verwendet werden, um die kritischsten Stellen der Ränder vor der Einsendung der Proben zu markieren, dies lässt aber keine Vorhersage über die Anzahl der Schnitte zu, die der Pathologe entnimmt.

Auch wenn es den Rahmen dieses Artikels sprengt, sei abschließend darauf hingewiesen, dass nach einer ausgedehnten chirurgischen Intervention eine gute postoperative Versorgung und ggf. intensive medizinische Behandlungsmaßnahmen von zentraler Bedeutung sind. Eine unzureichende Flüssigkeitstherapie oder fehlender Blutersatz, ein mangelhaftes perioperatives Schmerzmanagement und eine unzulängliche postoperative Überwachung können die Komplikationsrate und sogar das Mortalitätsrisiko dramatisch steigern.

Literatur

1. Boston S, Henderson RA Jr. Role of surgery in multimodal cancer therapy for small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014;44:855-870.
2. Matz BM. Current concepts in oncologic surgery in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2015;45:437-449.
3. Aiken SW. Principles of surgery for the cancer patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:75-81.
4. Tuohy JL, Milgram J, Worley DR, et al. A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Vet Comp Oncol* 2009;7:81-91.
5. Gilson SD. Principles of surgery for cancer palliation and treatment of metastases. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:65-69.
6. LeBlanc AK, Daniel GB. Advanced imaging for veterinary cancer patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007;37:1059-1077.
7. Dernel WS, Withrow SJ. Preoperative patient planning and margin evaluation. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:17-21.
8. Banks, T, Straw, R, Thomson M, et al. Soft tissue sarcomas in dogs: a study assessing surgical margin, tumour grade and clinical outcome. *Aust Vet Pract* 2004;34:158-163.
9. Fulcher RP, Ludwig LL, Bergman PJ, et al. Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006;228:210-215.
10. Simpson AM, Ludwig LL, Newman SJ, et al. Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004;224:236-240.
11. Stefanello D, Morello E, Roccabianca P, et al. Marginal excision of low-grade spindle cell sarcoma of canine extremities: 35 dogs (1996-2006). *Vet Surg* 2008;37:461-465.
12. Bacon NJ, Dernel WS, Ehrhart N, et al. Evaluation of primary re-excision after recent inadequate resection of soft tissue sarcomas in dogs: 41 cases (1999-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007;230:548-554.
13. Cavanaugh R, Bacon NJ. Canine soft tissue sarcomas – what to do with dirty margins? *Vet Soc Surg Oncol News* 2007;1:3-4.
14. Szentimrey D. Principles of reconstructive surgery for the tumor patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:70-76.
15. Newman SJ. Diagnostic pathology for the cancer patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:139-144.
16. Kamstock DA, Ehrhart EJ, Getzy DM, et al. Recommended guidelines for submission, trimming, margin evaluation, and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology. *Vet Pathol* 2011;48:19-31.
17. Powers BE, Dernel WS. Tumor biology and pathology. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:4-9.
18. Regan RC, Rassnick KM, Balkman CE, et al. Comparison of first-opinion and second-opinion histopathology from dogs and cats with cancer: 430 cases (2001-2008). *Vet Comp Oncol* 2010;8:1-10.

Strahlentherapie in der Veterinärmedizin



■ Slavomira Necova, DVM, MRCVS

Veterinary Referrals – Cancer Care (VRCC), Essex, UK

Dr. Necova schloss ihr Studium an der University of Veterinary Medicine in Kosice, Slowakei, ab, arbeitete einige Zeit in der Allgemeinpraxis und absolvierte anschließend ein einjähriges rotierendes Internship bei VRCC Referrals in Großbritannien. Während dieser Zeit entwickelte sie starkes Interesse an der Onkologie und absolvierte zusätzlich ein spezielles onkologisches Internship. Gegenwärtig absolviert sie eine onkologische Residency bei VRCC, wo spezialisierte Einrichtungen für die medizinische und strahlentherapeutische Tumorbehandlung zur Verfügung stehen.



■ Susan North, DVM, BSc(Hons), PhD, Dipl. ACVIM (Oncology), Dipl. ACVR, Dipl. ECVIM-CA, MRCVS

Veterinary referrals – Cancer Care (VRCC), Essex, UK

Dr. North promovierte (PhD) 1982 am Royal Marsden Hospital der University of London, wurde anschließend Assistant Professor am Department of Tumor Biology in Houston, Texas, und entschloss sich schließlich, in die Veterinärmedizin zu wechseln. Ihre tierärztliche Approbation (DVM) erhielt sie an der Texas A&M und absolvierte eine Residency im Bereich Onkologie am New York Animal Medical Center. Sie ist RCVS-zertifizierte Fachärztin für Onkologie und European Specialist in Medicine and Oncology, mit Board-Certification für Medical and Radiation Oncology. Im Jahr 2002 gründete Dr. North VRCC, das erste private Zentrum in Europa mit einem Linearbeschleuniger für die Strahlentherapie.

KERNAUSSAGEN

- Mit den jüngsten signifikanten Fortschritten in der Veterinär-onkologie und vor dem Hintergrund einer zunehmenden Nachfrage von Seiten der Tierbesitzer hat sich die Strahlentherapie inzwischen zu einer ganz entscheidenden Disziplin entwickelt.
- Strahlentherapie produziert freie Radikale, die biologische Schäden in Zellen verursachen. Diese Schädigung ist unspezifisch und beeinflusst neoplastische und gesunde Zellen gleichermaßen. Es können sowohl Akut- als auch Spätschäden auftreten.
- Vor Einleitung einer Strahlentherapie muss zunächst ein Behandlungsziel – maßgeschneidert für das individuelle Tier – definiert werden. Vor der Überweisung des Patienten sollte der Tierarzt das Strahlentherapiezentrum kontaktieren, um die für den Patienten am besten geeignete Strategie zu diskutieren.
- Die Strahlentherapie ist eine wertvolle Behandlungsoption für zahlreiche onkologische Erkrankungen und kann zudem als palliative Behandlung zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten eingesetzt werden, bei denen andere Behandlungsoptionen nicht in Frage kommen.

■ Einleitung

Die Tiermedizin und speziell die medizinische Versorgung von Kleintieren haben sich in den vergangenen Jahren rasant weiterentwickelt. Mit der höheren Lebenserwartung steigt bei einem Haustier aber auch das Risiko der Entwicklung von Tumorerkrankungen. Dies bedeutet wiederum, dass höhere Anforderungen an eine fortschrittliche tierärztliche Versorgung gestellt werden, da Besitzer heute zunehmend die bestmögliche Behandlung für ihre an Tumoren erkrankten Tiere verlangen. Für viele Tiere mit Tumorerkrankungen ist Strahlentherapie eine wirksame Behandlungsoption, deren Anwendung bis vor kurzem jedoch weitgehend limitiert war, da entsprechende Behandlungszentren nur sehr spärlich vorhanden waren. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit strahlentherapeutischer Einrichtungen steigt heute auch die Anzahl der mit diesem Verfahren behandelten tierärztlichen Patienten sehr schnell. Ein umfassendes Verständnis der Indikationen und grundlegenden Prinzipien der Strahlentherapie zur Behandlung von Kleintierpatienten mit Tumoren ist deshalb heute auch für den Allgemeinpraktiker unerlässlich. Dieser Artikel gibt einen praxisorientierten Überblick über die Strahlentherapie, um praktische Tierärzte bei der Empfehlung der heute für Tumorpatienten zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen zu unterstützen.

■ Was ist Strahlentherapie?

Sowohl bei humanen als auch bei veterinärmedizinischen Tumorpatienten ist oft ein multimodaler Therapieansatz

angezeigt. Dazu gehören unterschiedliche Kombinationen von chirurgischen Maßnahmen, Chemotherapie und Strahlentherapie mit dem gemeinsamen Ziel einer Verbesserung der Überlebenszeiten betroffener Patienten. Chirurgie und Strahlentherapie sind in erster Linie bei soliden Tumoren angezeigt, bei denen das Hauptziel der Behandlung die lokale/regionale Kontrolle ist. Eine Chemotherapie wird dagegen eher zur Behandlung systemischer und/oder metastatischer Erkrankungen eingesetzt.

Die Verabreichung ionisierender Strahlung erfolgt über eine externe Quelle (Teletherapie), durch interstitielle Platzierung radioaktiver Strahlungsquellen (Brachytherapie) oder über eine systemische oder kavitätäre Applikation von Radioisotopen, z. B. Iod-131 (¹³¹I) (1). Die externe Bestrahlung ist die in der Tumorthherapie am häufigsten eingesetzte Methode und wird in Abhängigkeit von der Energie der applizierten Partikel als Orthovoltage- oder Megavoltage-Strahlentherapie klassifiziert. Orthovoltage produziert Röntgenstrahlen niedriger bis mittlerer Energie (150-500 kVp), während Megavoltage hochenergetische Photonen emittiert (> 1 Million Volt [1MV]) (2).

Die meisten onkologischen Zentren setzen Megavoltage-Strahlung ein, am häufigsten über Linearbeschleuniger (LINACs, englisch: linear accelerator) (siehe Artikel Seite 40). Orthovoltage-Strahlung hat eine nur geringe Penetrationstiefe, wobei das Dosismaximum an der Haut abgegeben wird und eine erhöhte Absorption durch Knochen stattfindet. Sie ist ungeeignet für die Behandlung tief liegender Tumoren und geht mit einem erhöhten Risiko für spät einsetzende Nebenwirkungen einher. Der Vorteil der Megavoltage-Strahlung ist der hautschonende Effekt. Das Dosismaximum wird unter der Hautoberfläche abgegeben, wodurch die optimale Dosis im tief liegenden Tumorgewebe deponiert werden kann, ohne schwere Nebenwirkungen an der Haut hervorzurufen (1, 2). Die Absorption von Megavoltage-Strahlung ist unabhängig von der Gewebezusammensetzung und der Gewebedichte, so dass sogar eine Distribution der Dosis durch alle Gewebe innerhalb des Bestrahlungsfeldes möglich ist.

■ Wie funktioniert Strahlung?

Strahlung schädigt kritische Zellstrukturen, insbesondere die DNA, entweder direkt oder indirekt. Die Hauptwirkung erfolgt indirekt. Eine Zelle besteht zu etwa 85 % aus Wasser, das von der ionisierenden Strahlung angegriffen wird und freie Radikale bildet, die wiederum biologische Schäden hervorrufen, die entweder zum Zelltod oder zur Verhinderung einer weiteren Reproduktion der Zelle führen. Die Strahlungseffekte sind jedoch nicht spezifisch für Tumorzellen, das heißt, auch gesunde Zellen sind empfänglich für Strahlenschäden. Schnell proliferierende Gewebe können entsprechende Nebenwirkungen bereits während der Strahlentherapie entwickeln (Akutreaktionen), während Veränderungen in Geweben mit sich langsam teilenden Zellen, wie zum Beispiel Knochen, unter Umständen erst nach mehreren Monaten oder sogar Jahren klinisch apparent werden (Spätreaktionen).

■ Ziele der Strahlentherapie

Strahlentherapie wird in der Regel als eine lokale Behandlungsoption betrachtet, da sie auf einen spezifischen, begrenzten Bereich des Körpers abzielt, in dem der Tumor auftritt. Angegriffen werden nur Zellen innerhalb des Behandlungsfeldes, und der Zelltod ist auf das behandelte Areal beschränkt (3). Kurative Strahlentherapieprotokolle als ausschließliche Behandlung (definitive Therapie) im Sinne einer Monotherapie werden in der Veterinärmedizin eher selten eingesetzt. In der Regel wird die Strahlentherapie als adjunktive oder neoadjuvante Behandlung eingesetzt. Die adjunktive Therapie ist die häufigere Anwendung und wird meist eingesetzt bei unvollständig resezierten Tumoren zur Sterilisierung potenzieller residueller mikroskopischer neoplastischer Zellen in Situationen, in denen eine weitergehende Chirurgie aufgrund der anatomischen Lokalisation des Tumors oder manchmal auch auf Wunsch des Besitzers keine Option ist. In der Regel entstehen solche Situationen bei Tumoren in den distalen Gliedmaßenabschnitten oder im Bereich von Gesicht und/oder Maulhöhle. Die neoadjuvante Therapie, bei der die Strahlung angewendet wird, um die Zubildung im Vorfeld einer chirurgischen Resektion zu schrumpfen, kann bei Tumoren eingesetzt werden, die zunächst zu groß sind für eine chirurgische Exzision oder zu intensiv mit in der Tiefe unter dem Tumor liegenden Strukturen verwachsen sind.

Auch die palliative Strahlentherapie, deren primäres Ziel in einer Verbesserung der Lebensqualität besteht, wurde im Laufe der letzten Jahre zu einem immer üblicheren Verfahren. Bei Patienten mit inoperablen Tumoren (insbesondere bei primären oder metastatischen Knochentumoren [z. B. Mammakarzinomen oder Prostataatumoren]) kann diese Therapie für eine Schmerzlinderung sorgen oder durch Reduzierung der Größe eines raumfordernden Tumors eine physikalische Obstruktion beheben. In vielen Fällen handelt es sich um die einzige Behandlungsoption für große, inoperable Hirntumoren und bei Patienten mit granulomatöser Meningoencephalitis, die auf eine medikamentöse Behandlung nicht anspricht (1). Palliative Behandlungsprotokolle bestehen im Vergleich zu kurativen (definitiven) Behandlungsprotokollen aus einer geringeren Anzahl von Fraktionen mit höheren Dosen pro Fraktion.

Ein typisches definitives Bestrahlungsprotokoll besteht aus 16-20 Fraktionen auf einer Montag-Freitag-Basis, während hypofraktionierte (palliative) Protokolle mit einer Behandlung pro Woche über insgesamt vier bis sechs Wochen arbeiten. Die Berechnung der tatsächlichen fraktionierten Dosis hängt von zahlreichen Faktoren ab unter Berücksichtigung der biologischen Prinzipien der Strahlentherapie, der Radiosensitivität des Tumors, der Toleranz des umliegenden Gewebes, des Behandlungsziels für den individuellen Patienten, der finanziellen Möglichkeiten des Besitzers und der Zugänglichkeit des Behandlungszentrums (4).

Da die Reproduzierbarkeit der Behandlung garantiert sein muss, um den Tumor optimal behandeln zu können, muss der Patient während jeder Behandlung absolut still halten. Dies erfordert eine Allgemeinanästhesie für jede Sitzung, was dem Besitzer vor der Überweisung an das Strahlentherapiezentrum unbedingt deutlich klar zu machen ist. Die tatsächliche Behandlungszeit ist jedoch relativ kurz, und die Anästhesie dauert meist nur 10 bis 15 Minuten, abhängig von der Komplexität des Bestrahlungsprotokolls.

■ Biologische Prinzipien der Strahlentherapie

Nicht alle Tumoren sprechen gleichermaßen auf eine Strahlenbehandlung an, in erster Linie aufgrund von Unterschieden in der Tumorbilologie. Ein Behandlungsprotokoll ist generell darauf ausgerichtet, den Tod neoplastischer Zellen zu fördern und gleichzeitig die Folgen der ionisierenden Strahlen für gesunde Zellen zu minimieren (5). Die Radiosensitivität einer Zellpopulation ist abhängig von ihrer Fähigkeit, die durch die Behandlung induzierten DNA-Schäden zu reparieren. Die Reaktionen gesunder und neoplastischer Gewebe nach einer Strahlentherapie Sitzung werden auch als die „vier Rs“ der Bestrahlung beschrieben: Reparatur der DNA-Schädigung, Repopulation, Redistribution und Reoxygenierung (6). Die Teilung der Strahlendosis (Fraktionierung) ermöglicht es gesunden Zellen, sich zu reparieren, während proliferierende, sich schnell teilende neoplastische Zellen zwischen zwei Fraktionen nicht genug Zeit haben, um sich zu reparieren. Die Zellregeneration hängt aber auch von der Rekrutierung von Stammzellen ab, die im Tumorgewebe länger dauert.

Wenn die Therapie eingeleitet wird, befinden sich viele Zellen in einer strahlensensitiven Phase des Zellzyklus, so dass am Ende der Zellteilung steht. Während des Intervalls zwischen den Fraktionen gehen Zellen von einer Phase des Zellzyklus in eine andere über, was ihre Radiosensibilität beeinflusst. Diese „Neuverteilung“ der Zellen im Zellzyklus wird als Redistribution bezeichnet. Bekannt ist, dass schlecht oxygenierte Zellen resistent gegenüber Strahlung sind. Die Reduzierung der Anzahl oxygenierter Zellen sorgt dafür, dass zuvor hypoxische Zellen eine bessere Sauerstoffversorgung erhalten (Reoxygenierung), so dass sie nun eine höhere Radiosensitivität aufweisen.

Die gewählte Fraktionsgröße und das Intervall zwischen zwei Behandlungen sind sehr wichtige Aspekte, und beide Faktoren hängen letztlich vom zuvor formulierten Behandlungsziel ab. Kurative Protokolle mit niedrigeren Dosen pro Fraktion und einer höheren Gesamtdosis sind darauf ausgerichtet, die Strahlendosis zum Tumor zu maximieren und gleichzeitig die Nebenwirkungen auf das gesunde Gewebe im Bestrahlungsfeld zu minimieren. Kleinere Dosen pro Fraktion ermöglichen die Verabreichung höherer Gesamtdosen und schonen gleichzeitig das für Spätreaktionen anfällige Gewebe, wie zum Beispiel eine Studie zeigt, in der die Spätkomplikationen einer Bestrahlung des Beckenkanals



© Saunders Elsevier/VFRC

Abbildung 1. Dermatitis (a) und Alopezie (b) sind zwei Akutreaktionen, die häufig während oder kurze Zeit nach einer Strahlentherapie auftreten.

bei Hunden untersucht wurden. Tiere, die eine niedrigere Dosis pro Fraktion (2,7 Gy anstelle von 3,3 Gy) erhielten, entwickelten weniger Spätreaktionen, auch wenn die Gesamtkomplikationsrate insgesamt eher niedrig war (7).

■ Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Bei den Nebenwirkungen der Strahlentherapie unterscheidet man Akutreaktionen und Spätreaktionen. Akute Nebenwirkungen werden während der Behandlung oder kurze Zeit (2-3 Wochen) nach Abschluss der Strahlentherapie beobachtet. Diese Nebenwirkungen betreffen schnell proliferierende Gewebe wie Haut, Schleimhaut und Darmepithel, und die häufigsten Symptome sind eine feuchte Desquamation, Alopezie (**Abbildung 1**), Mucositis, Conjunctivitis und Depigmentierung, abhängig vom behandelten Areal. Akute Nebenwirkungen sind in der Regel selbstlimitierend und können nach Indikation symptomatisch behandelt werden. Wichtig ist aber die Vermeidung von Selbsttraumatisierungen im Bestrahlungsfeld, um eine störungsfreie Heilung sicherzustellen. Bei richtiger Behandlung erfolgt in der Regel eine schnelle Erholung von solchen Nebenwirkungen, meist innerhalb eines Zeitraumes von zwei bis vier Wochen (8). Palliative Behandlungsprotokolle sind darauf ausgelegt, weniger akute Nebenwirkungen hervorzurufen, da das primäre Therapieziel darin besteht, eine gute Lebensqualität trotz der zu erwartenden kurzen Überlebenszeit aufrechtzuerhalten.

Spätreaktionen betreffen langsam proliferierende Gewebe, meist Knochen, Herz und Nervensystem. Die Gesamtdosis der applizierten Strahlung wird in erster Linie durch die maximale Toleranz der im Strahlentherapiefeld liegenden Gewebe begrenzt. Wenn späte Nebenwirkungen auftreten, können diese hochgradig und schwierig zu behandeln sein, da sie zu Nekrose und Fibrose führen und damit zu einem Funktionsverlust und gelegentlich auch zum Tod. Spätreaktionen treten in der Regel aber erst mehrere Monate bis Jahre nach

Abschluss der Strahlenbehandlung auf (**Abbildung 2**). Die Strahlenbehandlung ist keine harmlose Behandlung, und auch die ionisierende Strahlung selbst ist carcinogen. Es ist daher möglich, dass sich in zuvor behandelten Bestrahlungsfeldern strahlungsinduzierte Tumoren entwickeln. In der Veterinärmedizin gilt die Gesamtinzidenz von strahlungsinduzierten Tumoren jedoch als extrem niedrig (< 1-2 % aller behandelten Patienten), entsprechende Zubildungen treten zudem erst viele Jahre nach der initialen Behandlung auf (9).

■ Welche Tumortypen können behandelt werden?

Bei jedem veterinärmedizinischen Tumorpatienten muss zunächst die lokale Erkrankung sowie die systemische Ausbreitung evaluiert werden (Staging). Eine Strahlentherapie kann bei einer ganzen Reihe verschiedener Tumoren in Betracht gezogen werden.

Orale Tumoren

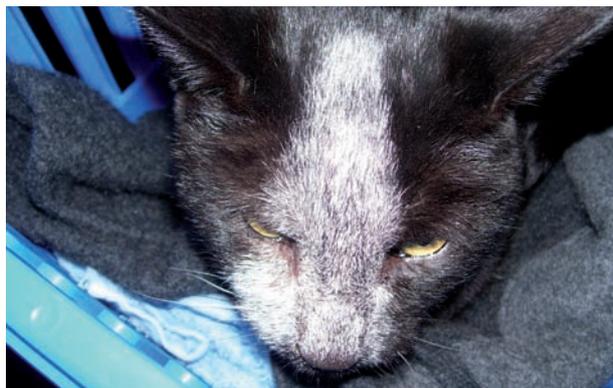
Orale Tumoren entstehen oft in Bereichen, in denen aggressive chirurgische Eingriffe mit einem breiten Saum nicht möglich sind, da sie zu funktionellen oder kosmetischen Problemen führen würden. Bei vielen dieser Tumoren kann daher ein multimodaler Therapieansatz mit einer Kombination von Chirurgie und Strahlentherapie zu verbesserten lokalen Kontrollraten führen und das Überleben verlängern. Die meisten oralen Tumoren bei Hunden sprechen auf eine Strahlentherapie an, einschließlich Melanome (**Abbildung 3**), akantomatöse Ameloblastome, orale Sarkome, epitheliotrope Lymphome (**Abbildung 4**) und Plattenepithelkarzinome. Bei Katzen sind die Ansprechraten oraler Plattenepithelkarzinome auf eine Strahlentherapie dagegen gering. Auch wenn diese Tumoren initial ansprechen können (d. h., es kommt zu einer Reduzierung der Tumorgöße), treten sehr häufig schnelle Rezidive auf.

Nasale Tumoren

Bei nasalen Tumoren kann eine gute lokale Kontrolle aufgrund der chirurgisch oft nur sehr schwierig zugänglichen anatomischen Lokalisation eine große Herausforderung darstellen. Mehrere Studien zeigen bezüglich der Überlebenszeiten keine Vorteile, wenn nasale Tumoren ausschließlich chirurgisch behandelt werden (10, 11). Berichten zufolge führt die Strahlentherapie bei diesen Tumoren zum besten Outcome und gilt als die Behandlung der Wahl. Strahlenbehandlungen mit kurativer oder palliativer Intention können zu verlängerten Überlebenszeiten bei verbesserter Lebensqualität für den Patienten führen, wobei zu berücksichtigen ist, dass der histologische Typ und das Stadium des Tumors wichtige prognostische Indikatoren sind (**Abbildung 5**). Zwei veröffentlichte Studien evaluierten kurative Strahlentherapieprotokolle bei nasalen Tumoren und fanden Überlebenszeiten von 446 bzw. 420 Tagen (12, 13).

Hirn- und Hypophysentumoren

Die meisten Behandlungen von Hirntumoren basieren auf bildgebenden Diagnosen, es gibt also meist keine histologische



© VRCC

Abbildung 2. Spätreaktionen wie eine Leukotrichie (weiße Verfärbung der Haare) können mehrere Monate nach der Strahlentherapie auftreten.



© VRCC

Abbildung 3. Hund mit einem oralen Melanom vor (**a**) und nach (**b**) einer Strahlentherapie.

Grundlage für die Prognose. Da viele Hirntumoren jedoch nicht für eine Resektion zugänglich sind oder die Besitzer eine Operation ablehnen, wird die Strahlentherapie häufig allein eingesetzt und führt in vielen Fällen zu einem guten Ansprechen und guten Überlebenszeiten. Eine Studie beschreibt bei Hunden mit Hirntumoren, die mit Strahlentherapie behandelt wurden, eine mediane Überlebenszeit von 23,3 Monaten (14). Auch Hypophysentumoren sind im Allgemeinen strahlensensitiv, und eine Strahlentherapie sollte in diesen Fällen stets als Behandlungsoption in Betracht gezogen werden. Bei entsprechend behandelten Hunden werden

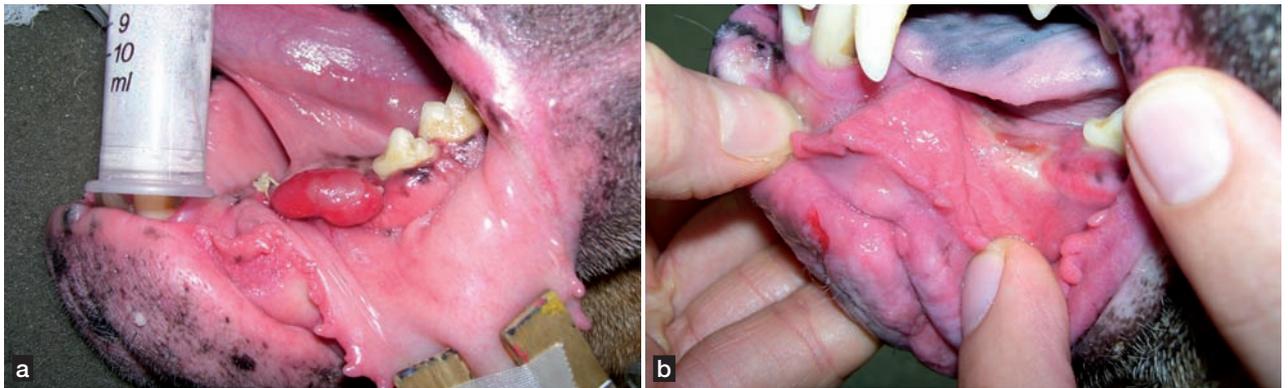


Abbildung 4. Orales epitheliotropes Lymphom bei einem Hund vor (a) und nach (b) einer Strahlentherapie.

mediane Überlebenszeiten von 1-2 Jahren beschrieben (**Abbildung 6**). Bei felinen Hypophysentumoren wird unter einer Strahlentherapie eine deutliche klinische Besserung assoziierter Endokrinopathien (insulinresistenter Diabetes, Akromegalie) beschrieben.

Tumoren der Extremitäten

In anatomischen Lokalisationen, in denen eine vollständige Tumorexzision nicht möglich ist, kann die Strahlentherapie eine sehr wirksame Methode zur Reduzierung neoplastischer Zellen sein. Am besten geeignet für eine adjuvante Strahlentherapie sind unvollständig exzidierte Weichteilgewebesarkome und Mastzelltumoren, die gute Ansprechraten und eine gute Langzeitkontrolle zeigen (**Abbildung 7**). Bei der chirurgischen Entfernung dieser Tumoren erreichen Allgemeinpraktiker oft keine vollständige Exzision, und in den Überweisungszentren sind weitergehende chirurgische Eingriffe in diesen Fällen aufgrund der Tumorkomplexion (z. B. in den

distalen Abschnitten der Extremitäten) häufig nicht möglich. Wenn das Überweisungszentrum zu einer Strahlentherapie rät, und diese zuvor noch nicht im Behandlungsplan berücksichtigt wurde, können qualitativ hochwertige Fotos des Tumors und seiner Lokalisation vor der chirurgischen Exzision ein ganz wesentliches Hilfsmittel für den Onkologen bei der Planung des Bestrahlungsfeldes sein. Die Kenntnis des Ausmaßes und der Grenzen des ursprünglichen Tumors kann sehr hilfreich sein, da die chirurgische Narbe des ersten Operationsversuches nicht unbedingt im Zentrum der exzidierten Zubildung liegen muss und somit keinen sicheren Anhaltspunkt für die korrekte Ausrichtung des Bestrahlungsfeldes gibt. Bei einer geplanten Strahlentherapie (z. B. als adjuvante Maßnahme nach zytoreduktiver Chirurgie) sollte der Onkologe die Möglichkeit haben, den Patienten vor dem chirurgischen Eingriff zu beurteilen, um den Behandlungsplan optimieren zu können. Zu berücksichtigen ist, dass eines der Prinzipien der Planung einer Strahlentherapie die Schonung

Abbildung 5. CT-Aufnahmen eines Hundes mit nasalem Karzinom vor (a) und drei Monate nach (b) einer Strahlentherapie.

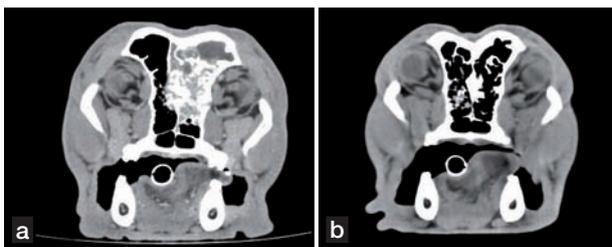


Abbildung 6. CT-Aufnahmen eines Hypophysentumors bei einem Hund vor (a) der Behandlung und 13 Monate nach (b) Abschluss einer Strahlentherapie.

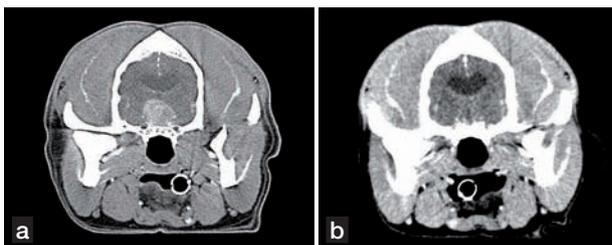
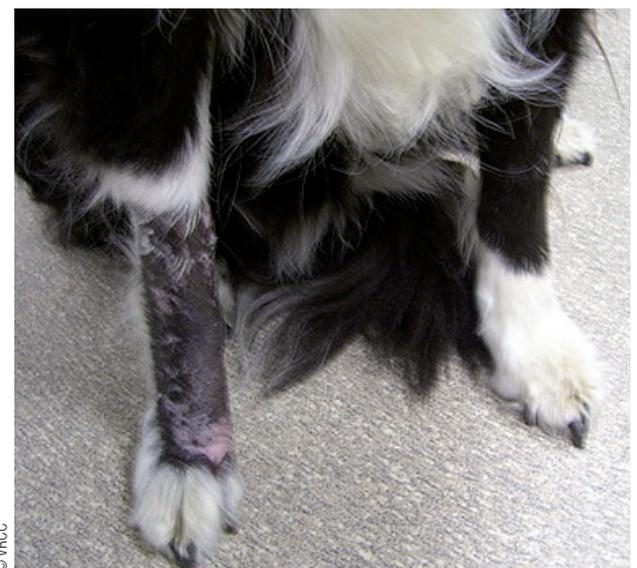


Abbildung 7. Hund mit Hyperpigmentierung und Alopezie im Bestrahlungsfeld nach Strahlenbehandlung eines unvollständig resezierten Mastzelltumors.



der Haut ist (d. h., eine Bestrahlung des gesamten Umfangs der Gliedmaße erhöht das Risiko von Spätreaktionen), insbesondere, wenn der Tumor im Bereich der distalen Gliedmaßenabschnitte lokalisiert ist. Die Beurteilung des Tumors *in situ* kann somit verhindern, dass neoplastische Zellen der Strahlentherapie entgehen, denn klar ist, dass außerhalb des Bestrahlungsfeldes liegende neoplastische Zellen das Rezidivrisiko des Tumors erhöhen und damit auch das Risiko einer Enttäuschung auf Seiten des Besitzers und des Tierarztes. Besondere Aufmerksamkeit erfordern feline Injektionsstellen-assoziierte Sarkome, da eine adäquate lokale Kontrolle dieser Tumoren eine erhebliche Herausforderung darstellt. Grund hierfür ist die ausgeprägte lokal infiltrative Natur dieser Tumoren und ihre hohe Rezidivrate nach Monotherapie mittels Chirurgie oder Strahlentherapie. In vielen Fällen führt eine Kombination beider Behandlungsoptionen zu den besten Ergebnissen mit beschriebenen medianen Überlebenszeiten von 600 bis 1300 Tagen (15, 16).

Knochentumoren

Die Strahlentherapie kann als palliative Behandlungsoption bei appendikulären Osteosarkomen eingesetzt werden, wenn eine Amputation bei einem Patienten entweder aus medizinischen Gründen nicht in Frage kommt oder von den Besitzern abgelehnt wird. Die Hauptziele sind eine Schmerzlinderung (wird in bis zu 92 % der Fälle beobachtet) und eine Verbesserung der Lebensqualität. Beschrieben werden Überlebenszeiten zwischen drei und sechs Monaten (17-19).

Eine Strahlentherapie sollte darüber hinaus auch bei Patienten mit Tumoren in der Brust- und Bauchhöhle in Betracht gezogen werden, sowie in Fällen, in denen eine chirurgische Resektion keine Option ist. Sowohl Schilddrüsenkarzinome

als auch Thymome sind radiosensitiv, und allein mit einer Strahlentherapie können Überlebenszeiten von mehr als einem Jahr erreicht werden (20). Eine Strahlentherapie kann darüber hinaus auch bei Tumoren der Harnwege, Adenokarzinomen der Analdrüsen mit regionalen Metastasen und mediastinalen Lymphomen in Betracht gezogen werden, wichtig ist dabei jedoch eine sorgfältige Auswahl geeigneter Fälle.

Schlussfolgerung

Die Strahlentherapie ist eine sehr wertvolle Behandlungsoption in der Veterinär-onkologie. Immer wenn eine Strahlentherapie in Betracht gezogen wird, sollte jeder Fall zunächst sehr sorgfältig und individuell beurteilt werden. Im Zentrum stehen dabei der Gesamtzustand des Patienten und insbesondere seine Fähigkeit, multiple Allgemeinanästhesien zu tolerieren. Auch die histopathologische Diagnose sowie der Tumorgrad und das Tumorstadium sind ganz essenzielle Aspekte für die Beantwortung der Frage, ob eine Strahlentherapie durchgeführt werden kann, und wenn ja, welche Art von Protokoll am besten geeignet ist (definitiv vs. hypofraktionierte). Bei vielen Tumorpatienten kann die Strahlentherapie zu einer signifikanten Verbesserung von Lebensqualität und Überlebenszeit führen. Eine wesentliche Voraussetzung für die richtige Fallauswahl und die Wahl einer wirksamen multimodalen Therapie ist jedoch ein Verständnis der Prinzipien der Strahlentherapie und ihrer Indikationen. Dieser Artikel gibt zwar einen Überblick über grundlegende Prinzipien und einige Tumortypen, es würde den Rahmen jedoch sprengen, sämtliche onkologischen Erkrankungen zu diskutieren, die für eine Strahlentherapie in Frage kommen. Wenn also erwogen wird, einen Patienten für eine Strahlentherapie zu überweisen, ist es in jedem Fall ratsam, zuvor die strahlentherapeutische Einrichtung zu kontaktieren, um den Fall des Patienten mit einem Onkologen spezifisch zu diskutieren.

Literatur

1. North S, Banks T. Principles of radiation oncology. In: *Introduction to Small Animal Oncology*. Philadelphia, Saunders Elsevier 2009;45-47.
2. Withrow SJ, Vail DM. Radiation therapy. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5th ed). Philadelphia, Saunders Elsevier 2012; 184-186.
3. www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/radiation/radiationtherapyprinciples/radiation-therapy-principles-goals-of-radiation-therapy. Accessed 12th July 2016.
4. Gordan IK, Kent MS. Veterinary radiation oncology: technology, imaging, intervention and future applications. *Cancer Ther* 2008;6:167-176.
5. North S, Banks T. Principles of radiation oncology. In: *Introduction to Small Animal Oncology*. Philadelphia, Saunders Elsevier 2009;47.
6. Withers HR. The four R's of radiotherapy. In: Lett J, Adler H, eds: *Advances in Radiation Biology*. New York, Academic Press 1975;241-271.
7. Anderson CR, McNeil EA, Gillette EL, et al. Late complications of pelvic irradiation in 16 dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2002;43:187-192.
8. Withrow SJ and Vail DM. Radiation therapy. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5th ed). Philadelphia, Saunders Elsevier 2012;182.
9. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):83-88.
10. Henry CJ, Brewer WG Jr, Tyler JW, et al. Survival in dogs with nasal adenocarcinoma: 64 cases (1981-1995). *J Vet Intern Med* 1998;12:436-439.
11. Holmberg DL, Fries C, Cockshutt J, et al. Ventral rhinotomy in the dog and cat. *Vet Surg* 1989;18:446-449.
12. Hunley DW, Mauldin GN, Shiomitsu K, et al. Clinical outcome in dogs with nasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Can Vet J* 2010;51:293-300.
13. Lawrence JA, Forrest LJ, Turek MM, et al. Proof of principle of ocular sparing in dogs with sinonasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Vet Radiol Ultrasound* 2010;51:561-570.
14. Bley CR, Sumova A, Roos M, et al. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. *J Vet Intern Med* 2005;19:849-854.
15. Cohen M, Wright JC, Brawner WR, et al. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:1582-1589.
16. Cronin K, Page RL, Spodnick G, et al. Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 1998;39:51-56.
17. Knapp-Hoch HM, Fidel JL, Sellon RK, et al. An expedited palliative radiation protocol for lytic or proliferative lesions of appendicular bone in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009;45:24-32.
18. McEntee MC, Page RL, Novotney CA, et al. Palliative radiotherapy for canine appendicular osteosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound* 1993;34:367-370.
19. Green EM, Adams WM, Forrest LJ. Four fraction palliative radiotherapy for osteosarcoma in 24 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002;38:445-451.
20. Theon AP, Marks SL, Feldman ES, et al. Prognostic factors and patterns of treatment failure in dogs with unresectable differentiated thyroid carcinomas treated with megavoltage irradiation. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:1775-1779.

EINE KURZE BESCHREIBUNG...

Linearbeschleuniger



■ **Lauren Askin, DVM, Dipl. ACVR (Radiation oncology)**

VCA West Los Angeles Animal Hospital, Los Angeles, USA

Dr. Askin besitzt eine Board-Certification für veterinärmedizinische onkologische Strahlentherapie und praktiziert zurzeit am West Los Angeles VCA. Sie approbierte (DVM) 2009 an der University of Georgia und absolvierte abschließend eine Residency in Radiation Oncology an der North Carolina State University, die sie 2012 abschloss.



© West Los Angeles VCA

Abbildung 1. Varian 2100 EX Linear Accelerator, eingesetzt zur Strahlentherapie in der Veterinärmedizin.

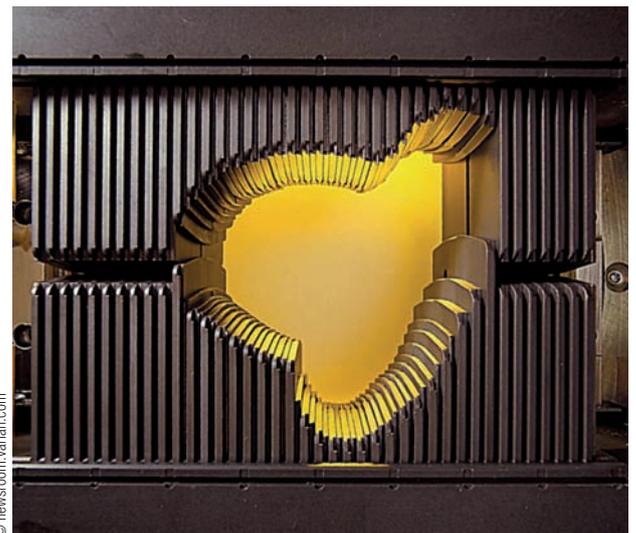
■ Was ist ein LINAC?

Ein Medical Linear Accelerator (LINAC), also ein Linearbeschleuniger, ist das am häufigsten zur Applikation externer Strahlung im Rahmen der Tumortherapie eingesetzte Gerät. Heute sind LINACs die in der klinischen Veterinärmedizin am häufigsten eingesetzten Megavoltage-Einheiten (**Abbildung 1**), da mit ihnen sämtliche Teile des Körpers behandelt werden können. Megavoltage-Strahlung besitzt hervorragende gewebe penetrierende Eigenschaften, aufgrund derer die Strahlentherapie sowohl für oberflächliche als auch für tief im Gewebe liegende Tumoren eingesetzt werden kann.

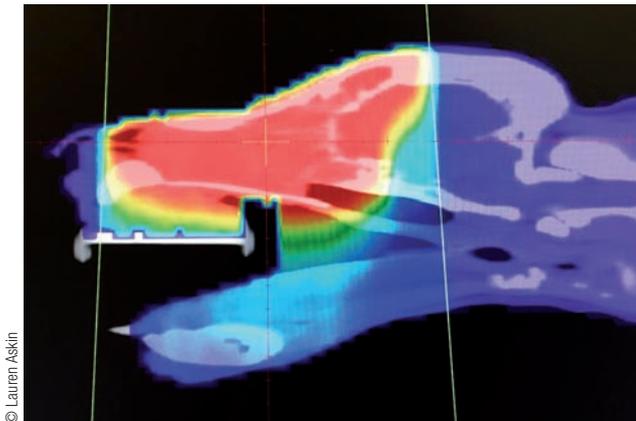
■ Wie arbeitet ein LINAC?

Ein LINAC verwendet hochfrequente elektromagnetische Wellen, um Elektronen zu beschleunigen, die dann mit einem Schwermetalltarget kollidieren und dabei hochenergetische Röntgenstrahlen im Megavoltage-Bereich produzieren. Beim Verlassen des LINAC werden diese hochenergetischen Röntgenstrahlen dann so geformt bzw. ausgerichtet, dass eine hohe Konformität mit den Grenzen des

Abbildung 2. Ein 120-Lamellen-MLC für die exakte Ausformung des Bestrahlungsfeldes zur Dosisbegrenzung im umgebenden gesunden Gewebe.



© newsroom.varian.com



© Lauren Askin

Abbildung 3. Farbkodiertes Bild aus einem Strahlentherapieplan für die Behandlung eines nasal Tumors. Die roten Bereiche zeigen Hochdosisareale an, die blauen Regionen Niedrigdosisareale.

Tumors erreicht wird. Diese geometrische Ausrichtung der Strahlen kann mit Blocks oder Keilen erreicht werden oder aber mit einem komplizierten computergesteuerten Multi-leaf-Collimator (MLC), einer aus verschiebbaren Lamellen aufgebauten Bestrahlungsschablone (1). Viele LINACs sind heute mit einem eingebauten MLC ausgestattet, und dies hat zu zahlreichen Fortschritten bei der Applikation von Strahlung bei Tumorpatienten beigetragen. Ein MLC besteht aus zahlreichen individuellen Lamellen, die etwa 0,5-1,0 cm breit sind (**Abbildung 2**). Diese Lamellen können nach Bedarf aus- und eingefahren werden, so dass das Bestrahlungsfeld exakt definiert werden kann und eine hervorragende Konformität mit den Grenzen des zu bestrahlenden Tumors erreicht wird. Dies reduziert die Strahlendosis auf das um den Tumor liegende gesunde Gewebe und begrenzt dadurch unerwünschte Strahlenschäden.

Computergestützte Therapieplanungssysteme kommen bei Behandlungen mit LINACs häufig zum Einsatz (**Abbildung 3**). Diese Systeme verwenden CT-Bilder, um Strahlenausrichtungen und Dosisverteilungen zu generieren, die die Strahlendosis im Tumor maximieren und damit die Tumorkontrolle verbessern (2).

■ Bei welchen Indikationen wird der LINAC eingesetzt?

Eine Strahlentherapie mit einem LINAC kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen die lokale Kontrolle eines soliden Tumors auf chirurgischem Weg nicht ohne übermäßige Beeinträchtigung von Funktion, Aussehen oder Lebensqualität zu erreichen ist. Eine Kombination von Chirurgie und Strahlentherapie ermöglicht oft eine konservativere



© West Los Angeles VCA

Abbildung 4. (a und b) Immobilisierung eines Patienten für die Strahlenbehandlung eines nasal Tumors. Die Anwendung eines Beißblocks und einer thermoplastischen Maske unterstützt die stabile Fixierung des Kopfes und stellt sicher, dass der Hund für die täglichen Behandlungen jeden Tag in der exakt gleichen Position fixiert wird.

chirurgische Intervention und führt im Vergleich zu einer chirurgischen bzw. strahlentherapeutischen Monotherapie zu vergleichbaren oder besseren Tumorkontrollen und/oder funktionellen Ergebnissen. Wenn ein chirurgischer Eingriff im Einzelfall keine geeignete Option ist, kann eine Strahlentherapie aber auch allein eingesetzt werden.

Die Strahlentherapie hat eine große Bandbreite unterschiedlicher Indikationen, zum Beispiel viele orale und nasale Tumoren (**Abbildung 4**), Hirntumoren, Knochentumoren, Schilddrüsentumoren, Mastzelltumoren und Weichteilgewebesarkome. Diese Tumoren können je nach Situation entweder mit kurativ ausgelegten Protokollen behandelt werden oder aber mit palliativen Protokollen, deren primäres Ziel eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten ist (2).

Literatur

1. Leaver D. Treatment delivery equipment. In: Washington C, Leaver D, eds. *Principles and Practice of Radiation Therapy*. St. Louis: Mosby Elsevier, 2010;133-179.
2. LaRue SM and Gordon I. Radiation therapy. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, eds. *Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013;180-197.

Diätetische Behandlung von Tumorpatienten



■ **Cailin Heinze, MS, VMD, Dipl. ACVN**
Cummings School of Veterinary Medicine, Tufts University, MA, USA

Nach ihrer Approbation an der School of Veterinary Medicine der University of Pennsylvania arbeitete Dr. Heinze über drei Jahre in der Kleintierpraxis an der Ostküste der USA. Anschließend absolvierte sie eine Residency im Bereich Ernährung und erlangte einen Master's Degree in Nutritional Biology an der University of California, Davis. Dr. Heinze ist gegenwärtig Assistant Professor an der Cummings School of Veterinary Medicine der Tufts University, wo sie in der Lehre, in der Forschung und im praktischen klinischen Bereich tätig ist. Ihr Hauptinteresse gilt Nierenerkrankungen, Lipiden und der Ernährung von Tumorpatienten.

■ Einleitung

Nach weit verbreiteter Meinung spielt die Ernährung eine nicht unerhebliche Rolle bei der Prävention, Entwicklung und Behandlung von Krebs. Unter anderem werden verarbeitete Fleischprodukte und rotes Fleisch mit der Entwicklung von Krebs in Verbindung gebracht, während Broccoli, grünem Tee und Beeren vorbeugende Wirkungen gegen Tumoren zugeschrieben werden. Zahlreiche Nahrungsmittel und diätetische Strategien werden als entscheidende Aspekte einer wirksamen Krebsbehandlung angepriesen, sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin. Hunderte von Nahrungsergänzungsmitteln werden verkauft mit dem (nicht belegten) Versprechen antineoplastischer Wirkungen. So ist es nicht überraschend, dass viele Besitzer, deren Tiere gegen Tumoren behandelt werden,

großes Interesse an den potenziellen Vorteilen diätetischer Modifikationen zeigen. Einige Besitzer machen die Ernährung für die Entstehung der Tumorerkrankung verantwortlich, während andere das Futter für ihr Tier zu Hause selbst zubereiten wollen, um so das Gefühl zu haben, aktiv zur Gesundheit und zum Wohlbefinden ihres Tieres beizutragen. Viele Besitzer entscheiden sich deshalb dafür, die Nahrung ihrer Tiere zu modifizieren oder zu supplementieren in der Hoffnung, dass diese Veränderungen die Überlebenszeit verlängern oder die Heilung ihres Tieres unterstützen.

Es gibt riesige Mengen an Informationen in populärwissenschaftlichen Quellen wie Büchern, Zeitschriften und dem Internet, die zahlreiche Nährstoffe, Diäten oder Supplemente zur Behandlung von Krebs bei Menschen und Tieren anpreisen. Für die Mehrzahl der häufig für Tiere oder Menschen mit Krebs empfohlenen diätetischen Strategien existieren aber nach wie vor nur wenige starke Evidenzen, die eine entsprechende Wirksamkeit stützen. Leider gibt es nur wenige veröffentlichte Forschungsergebnisse zur Ernährung oder zu spezifischen Nährstoffen für Hunde mit Tumorerkrankungen und praktisch keine für Katzen. Dieser Mangel an guten Daten über diätetische Strategien hängt wahrscheinlich mit der hohen Komplexität und Heterogenität von Tumorerkrankungen zusammen, aber auch mit der Schwierigkeit, aussagekräftige klinische Studien zur Untersuchung diätetischer Strategien zu konzipieren und zu implementieren.

Betrachtet man die gegenwärtig vorhandenen Evidenzen, so sind die wichtigsten diätetischen Ziele bei Tieren mit Tumorerkrankungen die Sicherstellung einer bedarfsgerechten Kalorienzufuhr zur Aufrechterhaltung des Körpergewichts und zum Erhalt der Muskelmasse (**Abbildung 1**) sowie die Deckung des Bedarfes an sämtlichen essenziellen Nährstoffen. Viele Besitzer verspüren nach der Tumordiagnose bei ihrem Tier zwar eine Notwendigkeit einer Veränderung der Fütterung, es muss jedoch stets betont werden, dass eine solche Umstellung der Ernährung möglicherweise keinerlei Vorteile für das kranke Tier hat. Es ist also absolut nichts Falsches daran,

KERNAUSSAGEN

- Die Mehrzahl der häufig für Tiere mit Tumoren vorgeschlagenen diätetischen Strategien wird nur durch eine geringe Zahl starker Evidenzen gestützt. Wahrscheinlich liegt dies an der hohen Komplexität und Heterogenität von Tumorerkrankungen, aber auch an der Schwierigkeit, entsprechende Studien zur Untersuchung solcher Strategien zu konzipieren und zu implementieren.
- Nach gegenwärtigen Evidenzen sind die wichtigsten diätetischen Ziele bei Tieren mit Tumorerkrankungen die Sicherstellung einer bedarfsgerechten Kalorienzufuhr zur Aufrechterhaltung des Körpergewichts und zum Erhalt der Muskulatur sowie die Deckung des Bedarfes an sämtlichen essenziellen Nährstoffen.
- Die Wirkungen kohlenhydratarmer Nahrungen oder diätetischer Antioxidanzien bei Tieren mit Tumorerkrankungen sind nach wie vor nicht wissenschaftlich belegt, eine Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren sollte jedoch in Betracht gezogen werden.

einen Patienten nach der Tumordiagnose weiterhin mit der Nahrung zu füttern, mit der er sich auch zuvor wohl gefühlt hat. Voraussetzung ist jedoch, dass der Patient ausreichende Mengen zum Erhalt seines Körpergewichts aufnimmt und dass die Nahrung richtig zubereitet ist, einen bedarfsgerechten und ausgewogenen Nährstoff- und Energiegehalt aufweist und von einem seriösen Unternehmen mit anerkanntem gutem Qualitätsmanagement hergestellt wird.

■ Nahrungstypen

Weder gibt es die eine Diät, die für alle Hunde oder Katzen mit Tumorerkrankung gleichermaßen geeignet ist, noch gibt es Evidenzen dafür, dass irgendeine spezielle kommerzielle oder zu Hause selbst zubereitete Nahrung am besten geeignet ist für den typischen veterinärmedizinischen Tumorpatienten. Der Kalorien- und Nährstoffbedarf kann mit einer kommerziellen Nahrung, einer zu Hause zubereiteten Nahrung oder einer Kombination aus beiden gedeckt werden. Eine zu Hause selbst zubereitete Nahrung erfordert vom Besitzer jedoch sehr viel mehr Aufwand für eine sorgfältige Planung und die praktische Umsetzung, um eine nährstoff- und energiemäßige Ausgewogenheit sicherzustellen. Mehrere Studien zeigen, dass die überwiegende Mehrzahl der frei verfügbaren Rezepte für Tiernahrungen (aus Nicht-Fachbüchern, veterinärmedizinischen Lehrbüchern und dem Internet) für gesunde Hunde und Katzen, aber auch für Tiere mit Tumoren oder anderen schweren Krankheiten, die allgemein anerkannten Nährstoffempfehlungen nicht einhält (1-3). Aber auch ein nährstoffmäßig optimal ausgewogenes Rezept führt nur dann zum Erfolg, wenn die Nahrung genau nach Anleitung zubereitet wird. Einer Studie zufolge modifizieren oder substituieren sehr viele Besitzer (86 % in einer Studie) Inhaltsstoffe von Rezepten, und verändern so das Nährstoffprofil der Nahrung unter Umständen in ganz erheblichem Maße (4). Besitzer, die Nahrung für ihr Tier selbst zubereiten möchten, sollten im Idealfall mit einem zertifizierten Ernährungsexperten* zusammenarbeiten, um sicherzustellen, dass die verwendeten Rezepte nährstoffmäßig angemessen sind und individuell an den Bedarf ihres Tieres angepasst werden.

In der Laienpresse und zum Teil auch von einigen Tierärzten wird bei Tieren mit Tumoren nicht selten die Rohfütterung empfohlen, entweder in Form fertiger Produkte oder als zu Hause selbst hergestellte Rationen. Diese Praxis basiert auf der Philosophie, eine Nahrung zu füttern, die der Evolution von Hunden und Katzen am besten entspricht. Vielfach wird davon ausgegangen, dass diese Art der Ernährung gerade Tieren mit Tumorerkrankungen die beste diätetische Unterstützung liefert. Das Hauptproblem dieser diätetischen Strategie ist jedoch die hohe Prävalenz bakterieller Kontaminationen sowohl bei zu Hause selbst zubereiteten Nahrungen als auch bei fertigen Portionen (5). Während gesunde Hunde und Katzen generell etwas weniger anfällig für schwere Erkrankungen durch mit der Nahrung übertragene pathogene Erreger sein dürften als Menschen, stellen die Veränderungen der Immunabwehr im Zusammenhang mit Krebs – ganz zu Schweigen

*siehe www.acvn.org oder www.esvcn.eu/college



© Craig Datz

Abbildung 1. Wichtig ist eine Überwachung von Körpergewicht, Körperkondition und Muskelkondition, um sicherzustellen, dass sämtliche diätetischen Bedürfnisse gedeckt sind.

von therapeutisch eingesetzten immunsuppressiven Arzneimitteln – eine reale Gefahr für ernsthafte Infektionen bei Tieren mit Tumorerkrankungen dar. Die meisten Befürworter von Rohnahrungen spielen diese Risiken herunter und argumentieren, dass dieselbe Besorgnis auch bei industriellen Alleinahrungen bestehen müsste. Dagegen steht jedoch die Tatsache, dass es in den USA im Jahr 2015 mehr als ein Dutzend Rückrufe fertiger Rohportionen und Rohsnacks aufgrund von bakteriellen Kontaminationen gab, während im gleichen Zeitraum lediglich eine einzige industrielle Alleinahrung aufgrund einer Kontamination zurückgerufen wurde. Eine umfangreiche Studie zeigt, dass 15 von 196 Rohportionen positiv auf Salmonellen und 32 von 196 Rohportionen positiv auf Listerien getestet worden waren (6). Zu Hause selbst zubereitete Rohportionen sind diesbezüglich aber keineswegs besser, denn Fleisch für den menschlichen Verzehr wird regelmäßig aufgrund von bakteriellen Kontaminationen zurückgerufen, und in einem Verbraucherreport wird darauf hingewiesen, dass der Großteil des im Lebensmittelhandel verkauften rohen Hühner-, Puten- und Schweinefleisches mit potenziell pathogenen Bakterien kontaminiert ist (7). Besitzer sollten über die Risiken des Verzehrs rohen Fleisches (sowohl bei Tieren als auch bei Menschen) klar informiert werden und eindringlich ermutigt werden, entweder erhitzte industrielle Alleinahrungen zu füttern oder sämtliche Produkte tierischen Ursprungs bis zum Erreichen einer sicheren Kerntemperatur zu erhitzen.

■ Erhalt der Körperkondition

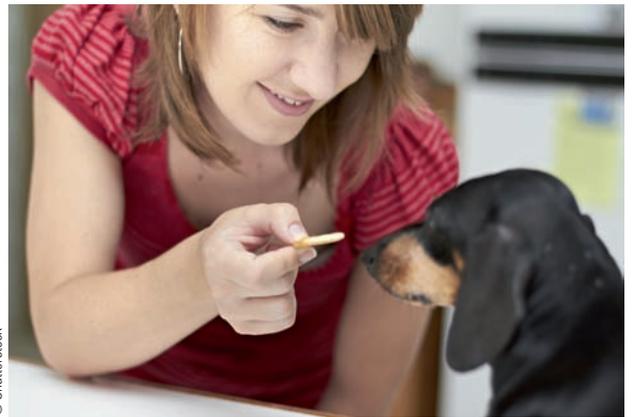
Der Erhalt einer optimalen Körperkondition während der Tumorthherapie kann eine wichtige Rolle für das Erreichen der bestmöglichen Prognose spielen. Einigen Studien zufolge haben Tiere mit Tumorerkrankungen einen höheren Energiebedarf als gesunde Tiere. Dies ist aber kein konstanter Befund, denn unterschiedliche Studien über Hunde mit verschiedenen

Tumoren beschreiben im Vergleich zu gesunden Hunden sowohl einen niedrigeren, als auch einen unveränderten oder höheren Energiebedarf (8, 9, 10). Jeder Patient sollte daher als Individuum betrachtet werden, und die Kalorienaufnahme sollte so angepasst werden, dass eine optimale Körperkondition aufrechterhalten wird.

Bei Menschen wird Adipositas mit der Entwicklung von Krebs in Verbindung gebracht, und bei einigen Krebsarten sogar mit einer schlechteren Prognose. Bei Hunden und Katzen gibt es dagegen bislang nur wenige Hinweise auf einen entsprechenden Zusammenhang, und nach jetzigem Wissensstand ist es unklar, ob Übergewicht bei Hunden und Katzen mit häufig auftretenden Tumoren eine Verschlechterung der Prognose mit sich bringt oder nicht. Bei Tieren mit Übergewicht in einer Höhe (Body Condition Score 7/9), die die Lebensqualität oder die Mobilität einschränkt oder Comorbiditäten exazerbiert (z. B. Hyperlipidämie, Hüftgelenksdysplasie), kann es jedoch von Vorteil sein, ein Gewichtsreduktionsprogramm einzuleiten, das gezielt auf eine moderate Abnahme des Körperfetts (10-15 %) unter Schonung der Muskelmasse ausgerichtet ist, anstatt lediglich das Erreichen eines idealen Body Condition Score anzustreben. Nach den Erfahrungen der Autorin nehmen viele Hunde während der Tumorthherapie tatsächlich deutlich an Gewicht zu. Wahrscheinliche Ursachen hierfür sind die Behandlung mit Arzneimitteln wie Prednison und die meist etwas reduzierte körperliche Aktivität, kombiniert mit einer vermehrten Gabe von Snacks durch die Besitzer, die Mitleid mit ihrem Tier haben, weil es Krebs hat oder sich einer belastenden Tumorbehandlung unterziehen muss (**Abbildung 2**). Diese Art der Gewichtszunahme bringt aber sehr wahrscheinlich keine Vorteile für den tumorkranken Hund, sondern ruft eher zusätzliche Probleme hervor.

Bei untergewichtigen Hunden und Katzen muss zunächst unterschieden werden zwischen einem Verlust an Muskelmasse infolge der Tumorerkrankung (Tumorkachexie), der in vielen Fällen nicht einfach umzukehren ist, und einem Verlust an Körperfett, der in der Regel besser auf eine Erhöhung der täglichen Kalorienzufuhr anspricht. Kachexie und allgemeines Untergewicht treten bei Menschen mit Krebs in fortgeschrittenen Stadien relativ häufig auf, kommen bei Hunden jedoch sehr viel seltener vor. In einer retrospektiven Studie wurde festgestellt, dass nur 6 % aller Hunde mit diagnostiziertem Lymphom untergewichtig waren, und Muskelverlust konnte in dieser Studie nicht beurteilt werden (11). Untergewicht ging in dieser Studie mit einer niedrigeren Überlebenszeit im Vergleich zu normalgewichtigen oder übergewichtigen Hunden einher.

Gewichtsverlust und Muskelverlust tritt bei Katzen mit Tumorerkrankungen sehr viel häufiger auf als bei Hunden und führt bei betroffenen Katzen zu einer Verschlechterung der Prognose (12). Altersbedingter, generalisierter Muskelverlust (Sarkopenie) kommt bei älteren Katzen häufig vor. In einigen Fällen kann es deshalb sehr schwierig sein, zwischen einem „normalen“ Muskelverlust und einer Tumorkachexie (**Abbildung 3**) zu unterscheiden. Bei untergewichtigen Tieren



© Shutterstock

Abbildung 2. Viele Hunde nehmen während einer Tumorthherapie deutlich zu. Besitzer geben nicht selten Extrasnacks, weil sie Mitleid mit ihrem an Krebs erkrankten Tier haben oder weil sich ihr Tier einer Tumorthherapie unterziehen muss.

und bei Tieren mit Muskelverlust müssen die Ernährung und die Kalorienaufnahme so früh wie möglich beurteilt werden, am besten bereits zu einem Zeitpunkt, an dem diese Veränderungen der Körperzusammensetzung noch möglichst subtil sind. Bei Tieren mit gutem Appetit können protein- und kalorienreiche Nahrungen helfen, den Gewichtsverlust zu reduzieren, vorausgesetzt, es liegen keine Kontraindikationen für solche Nahrungen vor. Bei Patienten mit reduziertem Appetit ist diese Strategie allein jedoch weniger Erfolg versprechend.

In einigen Fällen verlieren Tiere Gewicht aus Gründen, die unabhängig vom Appetit oder der Erkrankung selbst auftreten. Ein gutes Beispiel ist die Situation einer Strahlentherapie, für die ein Tier täglich anästhesiert werden muss. Betroffene Tiere verbringen einen großen Teil des Tages fastend, da sie vor, während und nach der Narkose keine Nahrung aufnehmen und während der restlichen Zeit des Tages dann möglicherweise nicht genug Zeit haben, eine adäquate Kalorienmenge aufzunehmen (**Abbildung 4**). Werden Patienten für diese Behandlungen stationär aufgenommen, kann die ungewohnte Umgebung zusätzlich zu vermehrter Angst führen, die sich ebenfalls negativ auf die Nahrungsaufnahme auswirkt. Es muss deshalb unbedingt sichergestellt werden, dass diese Patienten nicht länger fasten als unbedingt notwendig und dass sie ausreichend Zeit für die Nahrungsaufnahme haben, und dies nach Möglichkeit in einer angstfreien Umgebung, die ihr Wohlbefinden und damit eine bedarfsgerechte Nahrungsaufnahme fördert (**Abbildung 5**). Das kann zum Beispiel auch bedeuten, dass man das Futter vor einer am nächsten Tag geplanten Narkose erst mitten in der Nacht wegnimmt (und nicht bereits am Abend zuvor) und die Nahrung nach der Narkose wieder anbietet, sobald sich das Tier soweit erholt hat, dass eine sichere Nahrungsaufnahme möglich ist. Nahrungen mit hoher Kaloriendichte (4000-5000 kcal/kg in der Trockenmasse) können ebenfalls hilfreich sein, da sie das zur Deckung des Energiebedarfs erforderliche Futtervolumen senken. Die Höhe der Tagesrationen sollte bei jedem Patienten individuell angepasst und auf einen Erhalt des Körpergewichts ausgerichtet werden.



© Caitlin Heinze

Abbildung 3. Altersbedingter generalisierter Muskelverlust ist bei älteren Katzen kein ungewöhnlicher Befund. Die Unterscheidung zwischen „normalem“ Muskelverlust und einer Tumorkachexie kann manchmal schwierig sein.

■ Überlegungen zu spezifischen Nährstoffen bei Tieren mit Tumorerkrankungen

An dieser Stelle lohnt es sich, einige der häufigen Claims für Wirkungen spezifischer diätetischer Inhaltsstoffe bei Tieren mit Tumorerkrankungen zu überprüfen. Am Ende der einzelnen Abschnitte folgt eine Einschätzung dieser Claims auf der Grundlage tatsächlich vorhandener Evidenzen.

Kohlenhydrate

Eine der häufigsten Empfehlungen im Internet und auch von einigen Tierärzten lautet, dass Tiere mit Tumoren so kohlenhydratarm wie möglich ernährt werden sollten, weil Kohlenhydrate den Tumor „füttern“. Seit mehr als 50 Jahren ist bekannt, dass Krebszellen den größten Teil ihrer Energie aus der anaeroben Fermentation von Glukose zu Lactat beziehen – und weniger über die aerobe Atmung wie die meisten gesunden Zellen (13). Beschrieben wird zudem, dass Hunde mit Lymphomen höhere Insulin- und Lactatkonzentrationen aufweisen als gesunde Hunde (14). Daraus wurde geschlossen, dass Hunde und Katzen mit Tumorerkrankungen nach Möglichkeit mit kohlenhydratarmen Nahrungen gefüttert werden sollten. Bislang konnte diese Theorie aber in keiner einzigen *in vivo*-Studie bestätigt werden. Die einzige veröffentlichte Studie, die sich mit dieser Frage beschäftigt, verglich die Anwendung kohlenhydratreicher (55 % der Kalorien) und kohlenhydratarmer (7,5 % der Kalorien) Nahrungen bei Hunden mit Lymphomen. Die Ergebnisse zeigen jedoch keinen Vorteil der kohlenhydratarmen Nahrung bezüglich zentraler Faktoren wie der Remissionszeiten (Überlebenszeiten wurden nicht beurteilt, und eine statistische Analyse wurde nicht durchgeführt) oder des Energiebedarfs (15). Der Autorin sind keine weiteren veröffentlichten Studien zu dieser Thematik bei Hunden und Katzen bekannt. Es besteht also weiterhin ein Bedarf an gut designten, kontrollierten klinischen Studien zur Untersuchung der Rolle diätetischer Kohlenhydrate in der Tumorbehandlung bei Kleintieren. Trotz der nach wie vor fehlenden Evidenzen für Vorteile kohlenhydratarmer Diätahrungen wird dieser

Empfehlung immer noch mit Begeisterung gefolgt, und zwar sowohl von Tierbesitzern als auch von einigen Tierärzten.

Glücklicherweise scheint zumindest der versuchsweise Einsatz kohlenhydratarmer Diätahrungen (hier definiert als < 20 % Kalorien als Kohlenhydrate) bei Tumorpatienten keine wesentlichen Schäden zu verursachen. Besitzer, die diese diätetische Strategie ausprobieren möchten, sollten jedoch dahingehend beraten werden, dass sie ein vollwertiges und ausgewogenes Alleinfuttermittel eines renommierten Herstellers wählen. Viele kommerzielle Dosennahrungen mit hohem Fleischanteil und niedrigem Kohlenhydratgehalt („95 % Fleisch“ oder „100 % Fleisch“) sind nicht darauf ausgelegt, den überwiegenden Teil der Tagesration darzustellen, und werden zu Nährstoffmängeln führen, wenn sie über längere Zeiträume allein gefüttert werden. Wichtig ist zudem eine kritische Überprüfung der Angaben auf dem Etikett, um sicherzustellen, dass die gewählte Nahrung im Rahmen von Fütterungsstudien untersucht wurde oder so formuliert ist, dass national oder international anerkannte Richtlinien zu Nährstoffprofilen eingehalten werden. Zu Hause selbst zubereitete kohlenhydratarme Nahrungen können ebenfalls eingesetzt werden, es muss aber sehr sorgfältig darauf geachtet werden, dass sie korrekt supplementiert und ausgewogen sind.

Insgesamt haben kohlenhydratarme Nahrungen (nicht zu verwechseln mit Nahrungen „ohne Getreide“ oder „ohne Cerealien“, die zum Teil einen relativ hohen Gehalt an einfachen Kohlenhydraten aufweisen können) im Allgemeinen einen relativ hohen Fett- und Kaloriengehalt und können deshalb zu einer

Abbildung 4. Einige Tumorpatienten durchlaufen Strahlenbehandlungen, die eine tägliche Anästhesie erfordern. Diese Tiere müssen vor, während und nach der Narkose sehr lange fasten und haben deshalb unter Umständen während des restlichen Tages nicht genug Zeit, um ausreichende Mengen an Kalorien aufzunehmen.



© VRCC



Abbildung 5. Sehr wichtig ist eine sorgfältige Kontrolle der Nahrungsaufnahme bei hospitalisierten Tieren.

Gewichtszunahme führen, wenn die Kalorienzufuhr nicht streng überwacht wird. Bei empfindlichen Tieren können zudem Pankreatitiden (bei Hunden) oder gastrointestinale Störungen auftreten. Eine langsame Umstellung von der gewohnten Nahrung auf die neue kohlenhydratarme Nahrung kann hier vorbeugend hilfreich sein. Kontraindiziert sind kohlenhydratarme Nahrungen jedoch bei Tieren mit Nierenerkrankung, schwerer Leberdysfunktion (Symptome oder Verdacht einer hepatischen Enzephalopathie), Hyperlipidämie sowie bei Urat- oder Cystinhamsteinen.

Zusammengefasst bleibt festzuhalten, dass keine Evidenzen vorliegen, nach denen kohlenhydratarme Nahrungen bei entsprechend guter Verträglichkeit bei ansonsten gesunden Tieren schädliche Wirkungen haben. Auf der anderen Seite spricht aber auch nichts dafür, dass eine Umstellung auf eine kohlenhydratarme Ernährung bei einem Tier mit Tumorerkrankung einen klinischen Vorteil mit sich bringt.

Proteine und Aminosäuren

Zahlreiche Quellen empfehlen für Kleintiere mit Tumorerkrankungen eine proteinreichere Ernährung. Diese Nahrungen sind oft recht schmackhaft, ermöglichen einen niedrigeren diätetischen Kohlenhydratgehalt und haben – theoretisch – einige Vorteile bei der Bekämpfung der Tumorkachexie. Unabhängig vom Gesamtproteingehalt können zahlreiche individuelle Aminosäuren über ihre primäre Rolle als Bausteine von Proteinen hinaus noch weitere Funktionen im Körper erfüllen. So ist beispielsweise die Rolle von Leucin im Tumormetabolismus ein faszinierendes Forschungsgebiet. Leucin, eine verzweigt-kettige Aminosäure, spielt eine regulatorische Rolle bei der Proteinsynthese, indem sie den mTOR-Pathway (mTOR = mammalian target of rapamycin) aktiviert, der die Proteinsynthese im Muskel steigert. Untersuchungen zufolge sollen diese Effekte den Erhalt der Muskelmasse bei alternden Nagetieren unterstützen (16), und damit eine Wirkung haben, die auch für die Prävention von Kachexie potenziell interessant ist. Der mTOR-Pathway wird aber auch

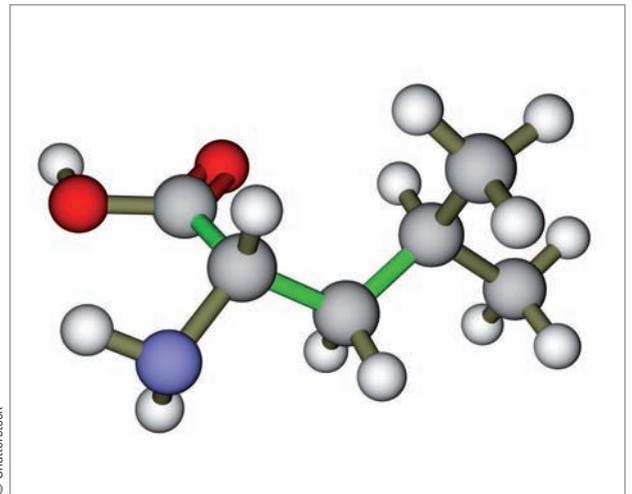


Abbildung 6. Leucin kann den Erhalt der Muskelmasse unterstützen, aktiviert aber auch Pathways, die an der Carcinogenese beteiligt sein können.

aufgrund seiner potenziellen Rolle bei der Carcinogenese untersucht, da er neben der Proteinsynthese auch die Zellproliferation und das Zellüberleben reguliert (**Abbildung 6**). Substanzen, die diesen Pathway upregulieren, sollen auch zur Tumorgenese beitragen, und viele neue Antitumorwirkstoffe und Antitumorstrategien zielen heute auf diesen Pathway ab. Theoretisch könnte ein hoher Leucingehalt also zur Carcinogenese beitragen, und in der Tat wird bei Leucin-supplementierten Nagern mit Pankreas-tumoren ein vermehrtes Tumorwachstum beschrieben (17).

Eine weitere in diesem Zusammenhang häufig diskutierte Substanz ist das Arginin, eine Aminosäure, die (über eine Umwandlung in Stickstoffoxid) nachweislich sowohl pro-neoplastische als auch anti-neoplastische Eigenschaften auf molekularer Ebene besitzt. *In vivo*-Daten zu Arginin bei Menschen und Tieren mit Neoplasien liefern aber nach wie vor keine schlüssigen Ergebnisse. Eine Studie (18) über Hunde mit Lymphomen im Stadium-III, aber noch nicht im Stadium IV, zeigt, dass Tiere, die eine mit Arginin und Omega-3-Fettsäuren supplementierte Nahrung erhielten, längere krankheitsfreie Intervalle und längere Überlebenszeiten hatten als Hunde mit identischer Nahrung ohne die beiden Supplementierungen. Zahlreiche Aspekte dieser Studie sind jedoch kritikwürdig, einschließlich der *post-hoc*-Subgruppenanalyse und der Methode des initialen Stagings sowie der Tatsache, dass jegliche potenziellen Vorteile von Arginin nicht von denen der ebenfalls supplementierten Omega-3 Fettsäuren getrennt werden können.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass weitere Daten erforderlich sind, bevor fachlich begründete Empfehlungen zum optimalen diätetischen Proteingehalt und zur optimalen diätetischen Aminosäurezusammensetzung bei Kleintieren (oder Menschen) mit Tumorerkrankungen ausgesprochen werden können. Bis dahin bleibt das Hauptziel der Ernährung zunächst die Sicherstellung einer adäquaten, bedarfsgerechten Proteinversorgung und ihre individuelle Anpassung an andere diätetische Ziele, die Tierarzt und Besitzer für den Patienten formulieren.

Fette

Die Forschung über diätetische Fette und Krebs fokussiert sich im Wesentlichen auf Omega-3-Fettsäuren. Bei zahlreichen Spezies einschließlich Hunden haben ungesättigte Omega-3-Fettsäuren (PUFAs) nachweislich antiinflammatorische Wirkungen, und bei Nagern unterstützen PUFAs nachweislich die Reduzierung des Muskelverlustes im Zusammenhang mit Tumorkachexie. Die Forschung befasst sich aber auch zunehmend mit den anti-neoplastischen Wirkungen solcher Fettsäuren. Tierbesitzer zeigen heute ein zunehmendes großes Interesse an einer Supplementierung mit verschiedenen Omega-3-Fettsäuren, wenn bei ihrem Tier eine Tumorerkrankung diagnostiziert wird.

Es gibt zwei Hauptquellen für Omega-3-Fettsäuren: terrestrische Pflanzen sowie marine Algen und Fische. Leinsamen sind eine hervorragende Quelle für alpha-Linolensäure (ALA), eine mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure. Zwei gut bekannte langkettige Omega-3-Fettsäuren, Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA), werden ausschließlich in marinen Algen gefunden bzw. in marinen Kaltwasserfischen, die sich von diesen Algen ernähren. ALA kann zwar theoretisch auf enzymatischem Weg in EPA und anschließend in DHA umgewandelt werden, ein großer prozentualer Anteil der aufgenommenen ALA wird jedoch zur Energiegewinnung oxidiert (19), und bei Säugetieren sind die Umwandlungsraten allgemein gering. Man geht davon aus, dass bei Katzen keine klinisch relevante Umwandlung von ALA zu EPA stattfindet.

Die Angaben in der Literatur bezüglich möglicher Vorteile von ALA bei Neoplasien sind nicht eindeutig. Dennoch wird der Einsatz dieser Fettsäure im Internet geradezu enthusiastisch befürwortet. Forschungsarbeiten über Brust- und Prostatakrebs bei Menschen, meist Korrelationsstudien, weisen jedoch sowohl auf positive als auch auf negative Zusammenhänge zwischen ALA-Aufnahme und ALA-Gewebekonzentration und Krebs hin.

Beeindruckender sind dagegen die Evidenzen für potenzielle Vorteile von EPA und insbesondere von DHA bei Menschen und in Tiermodellen. Dennoch sind diese Evidenzen nicht stark genug, um eine entsprechende Supplementierung in der Humanonkologie als Teil der Standardtherapie aufzunehmen. Gegenwärtig finden zahlreiche Studien statt, die die potenziellen antineoplastischen Effekte langkettiger Omega-3-Fettsäuren bei Menschen und Tieren genauer untersuchen und nach geeigneten Dosierungen suchen, um die Wirkungen *in vivo* zu optimieren.

Nur eine einzige kontrollierte Studie untersuchte den Effekt einer EPA- und DHA-reichen Nahrung auf das Outcome bei Hunden mit Tumoren (18). Diese Studie zeigt jedoch keine Verbesserung des krankheitsfreien Intervalls und der Überlebenszeit insgesamt. Höhere Serumkonzentrationen von DHA gingen lediglich mit einer erhöhten Überlebenszeit bei Stadium-III-Hunden einher.

Trotz der sehr begrenzten Evidenzen für mögliche Vorteile einer EPA- und DHA-Supplementierung bei Kleintieren mit Tumoren und trotz des Fehlens einer definierten Dosierung lässt die

heute verfügbare human- und veterinärmedizinische Literatur in der Summe durchaus auf eine vorteilhafte Wirkung schließen. Es ist daher sehr vernünftig, eine Nahrung mit hohem EPA- und DHA-Gehalt zu füttern oder kommerzielle Nahrungen mit niedrigem Omega-3-Fettsäuregehalt entsprechend zu supplementieren. Geeignete Dosierungen wurden bislang jedoch noch nicht bestimmt. Die Autorin beginnt in der Regel mit einer täglichen Gesamtdosis von etwa 300 mg EPA und DHA (entspricht einer humanen Fischölkapsel normaler Stärke) pro 4,5 kg Körpergewicht. Gegenwärtig gibt es bei Hunden mit Tumorerkrankung nur eine minimale Evidenz für Vorteile einer Supplementierung von Leinsamen (ALA) als Quelle für Omega-3-Fettsäuren. Bei Katzen sollte Leinsamen dagegen nicht als Quelle für Omega-3-Fettsäuren eingesetzt werden. Da nach Gabe von Omega-3-Fettsäuren auch unerwünschte Ereignisse beschrieben werden, ist davon auszugehen, dass es eine Obergrenze für eine sicher verabreichbare Menge an Omega-3-Fettsäuren gibt, diese ist aber nach wie vor nicht genau definiert (20).

Antioxidanzien

Die Supplementierung der Nahrung mit Antioxidanzien ist sowohl bei humanen als auch bei veterinärmedizinischen Tumorkranken umstritten. Es gibt zwar Evidenzen, dass einige Antioxidanzien die Prävention bestimmter Tumorarten unterstützen können, gleichzeitig gibt es aber auch Evidenzen, dass bestimmte Antioxidanzien das Risiko für bestimmte Tumoren erhöhen (z. B. Betacarotin und Lungenkrebs). Studien bei Menschen mit aktiven Tumoren zeigen unterschiedliche Ergebnisse bei hochdosierter Supplementierung von Antioxidanzien, die von vorteilhaften Wirkungen über nicht feststellbare Wirkungen bis hin zu schädlichen Effekten reichen. Bei Menschen wird empfohlen, Antioxidanzien im Zusammenhang einer Chemotherapie über einige Tage zu vermeiden, und auch während des Verlaufs einer Strahlentherapie nicht einzusetzen. Diese Empfehlungen beziehen sich aber in erster Linie auf Antioxidanzien-Supplemente und weniger auf natürlicherweise in vollwertiger Nahrung (oder kommerzieller Tiernahrung)

Abbildung 7. Nasoösophagealsonden sind ohne Narkose leicht zu legen und eignen sich für die kurzzeitige diätetische Unterstützung mit flüssiger Nahrung bei hospitalisierten Tieren.



© Rene Dürfeit

vorkommende Antioxidanzien. Die Autorin empfiehlt daher die Vermeidung unnötig hoch konzentrierter Antioxidanzien-supplemente während der Phase einer aktiven Tumorbehandlung mittels Chemotherapie oder Strahlentherapie.

■ Unterstützte Fütterung

Bei Tieren, deren tatsächliche Kalorienaufnahme nicht in der Lage ist, den zu erwartenden Bedarf zu decken (Hyporexie oder Anorexie), kann eine aggressivere diätetische Unterstützung erforderlich sein. Oregigene (appetitstimulierende) Arzneimittel wie Mirtazapin (3,75-30 mg/Hund PO alle 24 Std; 1,88 mg/Katze PO alle 48 Std.), Cyproheptadin (1-2 mg/Katze PO alle 12-24 Std.) oder Steroide können (zulassungsüberschreitend) in Betracht gezogen werden, abhängig von der Situation des einzelnen Patienten. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen. Zudem sollte man sich der Tatsache bewusst sein, dass Appetitstimulanzien nur selten dafür sorgen, dass Patienten, die zuvor nur eine kleine Portion ihres Tagesbedarfes spontan aufgenommen haben, ihren gesamten Energiebedarf dadurch wieder vollständig durch freiwillige Nahrungsaufnahme decken. Eine detaillierte Diskussion dieser Arzneimittel würde den Rahmen dieses Artikels sprengen.

Einige Tiere mit Tumoren (z. B. mit oralen Zubildungen) benötigen unter Umständen eine unterstützte Fütterung mit Hilfe von Ernährungssonden, um ein adäquates Körpergewicht aufrechtzuerhalten. Ernährungssonden sollten möglichst frühzeitig zum Einsatz kommen, sobald ein Gewichtsverlust oder eine Appetitminderung antizipiert oder erstmals festgestellt wird und möglicherweise noch einfacher umgekehrt werden kann, und nicht als letzter Versuch bei einem bereits stark ausgezehrt oder kachektischen Patienten. Nasoösophagealsonden können für die Gabe flüssiger Nahrung bei hospitalisierten Patienten eingesetzt werden, die eine kurzzeitige diätetische Unterstützung benötigen (**Abbildung 7**). Ösophageale Sonden lassen sich bei

den meisten Hunden und Katzen einfach legen und haben den Vorteil niedriger Raten hochgradiger Komplikationen und einer leichten Entfernbarkeit, wenn Probleme auftreten oder wenn sie nicht mehr benötigt werden. Für eine diätetische Langzeitunterstützung können Magensonden von Vorteil sein, das Legen erfordert jedoch eine längere Anästhesie. Zudem besteht das Risiko hochgradiger Komplikationen, insbesondere, wenn die Sonde unbeabsichtigt entfernt wird, bevor sich ein richtiges Stoma gebildet hat. Aus ethischer Sicht kommen Ernährungssonden am besten dann zum Einsatz, wenn die Lebensqualität des Patienten, abgesehen vom Appetit, als akzeptabel beurteilt wird oder wenn erwartet wird, dass die diätetische Unterstützung nur vorübergehend erforderlich ist (z. B. bei strahlentherapieinduzierter Maulschleimhautentzündung).

■ Zusammenfassung

Die stärksten verfügbaren Evidenzen sprechen dafür, Tiere mit Tumoren mit vollwertigen und ausgewogenen kommerziellen oder zu Hause selbst zubereiteten Nahrungen zu füttern, die ihren Energiebedarf und gleichzeitig ihren Bedarf an essenziellen Nährstoffen decken. Eine „magische Tumordiät“ gibt es nicht, auch wenn dies immer wieder leidenschaftlich behauptet wird. Für mögliche Vorteile einer kohlenhydratarmen Ernährung bei Tumorpatienten gibt es keinen Nachweis. Eine Supplementierung mit EPA und DHA sollte hingegen in Betracht gezogen werden. Zweifelhaft bleibt dagegen die Supplementierung der Nahrung mit Arginin. Nach wie vor umstritten ist zudem eine diätetische Supplementierung mit Antioxidanzien, und solange hier keine größere Klarheit herrscht, empfiehlt es sich, exogene Supplementierungen über das mit einer gut ausgewogenen Ernährung hinaus gelieferte Niveau zu vermeiden, insbesondere während einer Chemo- oder Strahlentherapie. Bei einigen Tieren kann eine unterstützte Fütterung über Ernährungssonden erforderlich sein, um ein optimales Körpergewicht und eine optimale Körperkondition aufrechtzuerhalten.

Literatur

1. Heinze CR, Gomez FC, Freeman LM. Assessment of commercial diets and recipes for home-prepared diets recommended for dogs with cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1453-1460.
2. Larsen JA, Parks EM, Heinze CR, et al. Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:532-538.
3. Stockman J, Fascetti AJ, Kass PH, et al. Evaluation of recipes of home-prepared maintenance diets for dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2013;242:1500-1505.
4. Johnson LN, Linder DE, Heinze CR, et al. Evaluation of owner experiences and adherence to home-cooked diet recipes for dogs. *J Small Anim Pract* 2016;57:23-27.
5. Freeman LM, Chandler ML, Hamper BA, et al. Current knowledge about the risks and benefits of raw meat-based diets for dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2013;243:1549-1558.
6. www.fda.gov/AnimalVeterinary/ResourcesforYou/AnimalHealthLiteracy/ucm373757.htm. Accessed May 18th 2016.
7. www.consumerreports.org/cro/magazine/2013/01/what-s-in-that-pork/index.htm. Accessed May 18th 2016.
8. Ogilvie GK, Walters LM, Fettman MJ, et al. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer* 1993;71:3146-3152.
9. Ogilvie GK, Walters LM, Salman MD, et al. Resting energy expenditure in dogs with non-hematopoietic malignancies before and after excision of tumors. *Am J Vet Res* 1996;57:1463-1467.
10. Mazzaferro EM, Hackett TB, Stein TP, et al. Metabolic alterations in dogs with osteosarcoma. *Am J Vet Res* 2001;62:1234-1239.
11. Romano FR, Heinze CR, Barber LG, et al. Association between body condition score and cancer prognosis in dogs with lymphoma and osteosarcoma. *J Vet Intern Med* 2016;30:1179-1186.
12. Krick EL, Moore RH, Cohen RB, et al. Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:976-983.
13. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309-314.
14. Vail DM, Ogilvie GK, Wheeler SL, et al. Alterations in carbohydrate metabolism in canine lymphoma. *J Vet Intern Med* 1990;4:8-11.
15. Ogilvie GK, Walters LM, Fettman MJ, et al. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer* 1993;71:3146-3152.
16. Rieu I, Balage M, Sornet C, et al. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition* 2007;23:323-331.
17. Liu KA, Lashinger LM, Rasmussen AJ, et al. Leucine supplementation differentially enhances pancreatic cancer growth in lean and overweight mice. *Cancer Metab* 2014;2:6.
18. Ogilvie GK, Fettman MJ, Mallinckrodt CH, et al. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer* 2000;88:1916-1928.
19. Cunnane SC, Ryan MA, Nadeau CR, et al. Why is carbon from some polyunsaturates extensively recycled into lipid synthesis? *Lipids* 2003;38:477-484.
20. Lenox CE, Bauer JE. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:217-226.

LEISTUNGSSTARKE TIERNAHRUNG DURCH INNOVATION & PRÄZISION

Präzision in Sachen Tiernahrung ist in den Wurzeln von ROYAL CANIN verankert. Unser ständig wachsendes Wissen über die Ernährungsbedürfnisse von Katzen und Hunden führt zu immer gezielteren Produktinnovationen. Unsere Leidenschaft für die Ernährung und eine verbesserte Unterstützung der Gesundheit von Hunden und Katzen teilen wir mit Tierärzten auf der ganzen Welt.



royalcanin.com

INCREDIBLE IN EVERY DETAIL

VETERINARY focus

Internationale Publikationen für den Kleintierpraktiker

IN UNSERER NÄCHSTEN AUSGABE...

In der kommenden Ausgabe des *Veterinary Focus* werden wir verschiedene Aspekte der Gastroenterologie betrachten:

- **Lymphome und Dünndarmerkrankungen bei Katzen**
Suliman Al-Ghazlat und Christian Ericksson, USA

■ **Feline Ösophagitis**
Toshihiro Watari, Japan

■ **Proteinverlust-enteropathien**
Rance Sellon, USA

■ **Prävalenz chronischer gastrointestinaler Symptome bei Katzen**
Emi Saito und Silke Kleinhenz, USA
- **Chronische Diarrhoe bei Katzen**
Craig Webb, USA

■ **Ernährungs sonden bei Hunden**
Joris Robben und Chiara Valtolina, Niederlande

■ **Fettarme Diät nahrungen bei caniner Pancreatitis**
Craig Datz und Melinda Wood, USA

■ **Gastrointestinale Endoskopie bei Hunden**
Olivier Dossin und Franck Jolivet, Frankreich



© Craig Webb

© Rance Sellon

© Sara Wennogle, CSU

© Toshihiro Watari



DIE UHR TICKT ZEIT, LEBEN ZU RETTEN



Offizieller
Sponsor von ITIS,
der Initiative
tiermedizinische
Schmerztherapie

SCHNELLERE GENESUNG* – DIE NEUE GENERATION DER SONDENNAHRUNG

* Unterernährte hospitalisierte Tiere benötigen länger bis zur Genesung und haben eine geringere Überlebensrate, als Tiere, die nicht unterstützend bzw. ausschließlich parenteral ernährt werden.

- **ALLEIN-
NAHRUNG**
- **PRÄZISE
PRODUKTE**
- **EINFACHE
ANWENDUNG**
- **INNOVATIVE
VERPACKUNG**