

PALLIATIVE BESTRAHLUNG MIT ⁶⁰CO-TELETHERAPIE BEIM APPENDIKULAREN OSTEOSARKOM DES HUNDES

BETTINA KANDEL-TSCHIEDERER



INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae
(Dr. med. vet.) durch die
Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2009

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2009

© 2009 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus der Klinik für Kleintiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Palliative Bestrahlung mit ^{60}Co -Teletherapie beim appendikularen Osteosarkom des Hundes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von

Bettina Kandel-Tschiederer, geb. Kandel

aus Kronberg

Leipzig, 2009

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Arwid Dauschies

Betreuer: Prof. Dr. Gerhard Oechtering

Gutachter: Prof. Dr. Gerhard Oechtering
Klinik für Kleintiere
Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

Prof. Dr. Johannes Hirschberger
Medizinische Kleintierklinik
Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum Leipzig

Tag der Verteidigung: 13. Januar 2009

Meinen Eltern und Jens

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen

1	EINLEITUNG	1
2	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1	Canines Osteosarkom	3
2.1.1	Epidemiologie	3
2.1.2	Ätiologie	4
2.1.3	Biologisches Verhalten	6
2.1.4	Klinisches Bild	7
2.1.5	Bildgebende Diagnostik	7
2.1.6	Biopsie	9
2.1.7	Einteilung in Stadien	10
2.1.8	Pathologie	11
2.1.9	Therapie und Prognose	12
2.1.9.1	Amputation	13
2.1.9.2	Gliedmaßenerhaltende Techniken	14
2.1.9.3	Chemotherapie	15
2.1.9.4	Bisphosphonate	17
2.1.9.5	Analgetika	18
2.1.9.6	Prognose	18
2.2	Strahlentherapie	20
2.2.1	Allgemeines zur Bestrahlung	20
2.2.2	Physikalische Grundlagen	20
2.2.3	Cobalt ⁶⁰ -Teletherapie	24
2.2.4	Grundlagen der Strahlenbiologie	24
2.2.4.1	Mechanismen auf Zellebene	24
2.2.4.2	Dosis-Wirkungs-Beziehung	25
2.2.4.3	Fraktionierung	26
2.2.4.4	Nebenwirkungen	27
2.2.5	Therapieplanung	28
2.2.6	Bestrahlung von Knochentumoren	28

3	TIERE, MATERIAL UND METHODEN	34
3.1	Einschlusskriterien	34
3.2	Diagnose und klinische Stadieneinteilung	34
3.3	Röntgenuntersuchung, Computertomographie und Bestrahlung	35
3.4	Versuchsgruppen und Behandlungsprotokolle	36
3.5	Medikamentöse begleitende Therapie	37
3.6	Anästhesie	37
3.7	Verlaufskontrolle	37
3.8	Wiederholungsbehandlung	38
3.9	Patientendaten	38
3.10	Statistische Methoden	40
4	ERGEBNISSE	41
4.1	Klinische Allgemeinuntersuchung, Blutuntersuchungen	42
4.2	Grad der Schmerzhaftigkeit und Funktionseinschränkung der Gliedmaße	43
4.3	Appetit und Aktivität zur Objektivierung der Einschätzung der Lebensqualität	44
4.4	Grad der Muskelatrophie der betroffenen Gliedmaße	45
4.5	Röntgenuntersuchung und computertomographische Untersuchung des Tumors	45
4.6	Röntgenuntersuchung und computertomographische Untersuchung des Thorax	52
4.7	Histologische Untersuchung des Tumors	54
4.8	Zeitraum ab Beginn der Bestrahlung bis zum Wirkungseintritt der Schmerzlinderung	54
4.9	Wirkung und deren maximales Ausmaß	54
4.10	Wirkungsdauer	55
4.11	Wiederholung von Fraktionen und deren Ergebnis	55
4.12	Gesamtwirkungsdauer	55
4.13	Nebenwirkungen	56

4.14	Prognostische Parameter für die Wirkungsdauer	56
4.15	Überlebenszeit oder Studiendauer, Gründe für Tod beziehungsweise Studienabbruch	58
5	DISKUSSION	59
5.1	Patientendaten und prognostische Parameter	59
5.1.1	Rasse	59
5.1.2	Alter	60
5.1.3	Geschlecht	60
5.1.4	Körpermasse	61
5.1.5	Tumorlokalisierung	61
5.1.6	Lahmheitsgrad	62
5.1.7	Appetit und Aktivität	63
5.1.8	Lahmheitsdauer	64
5.1.9	Vorbehandlung mit Analgetika	64
5.1.10	Muskelatrophie	65
5.1.11	Tumurlängenausdehnung im Knochen	66
5.1.12	Lyseindex	67
5.1.13	Noduläre Lungenverschattungen	68
5.1.14	Erhöhung der ALKP und Erniedrigung der RBC	71
5.2	Bestrahlungsergebnisse	73
5.2.1	Zeitraum bis zum Wirkungseintritt	73
5.2.2	Grad der Wirkung	74
5.2.3	Wirkungsdauer	75
5.2.4	Wiederholung von Fraktionen	77
5.2.5	Überlebenszeit oder Studiendauer, Gründe für Tod beziehungsweise Studienabbruch	78
5.2.6	Vor- und Nachteile der beiden Therapieprotokolle	80
6	ZUSAMMENFASSUNG	83
7	SUMMARY	85
8	LITERATURVERZEICHNIS	87
	ANHANG	
	DANKSAGUNG	

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ALKP/AP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanintransaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
BALP	knochenassoziierte Alkalische Phosphatase
CALP	kortikosteroidinduzierte Alkalische Phosphatase
CK	Creatinkinase
CR	komplette Remission
γ -GT	Gammaglutamyltransferase
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
Gy	Gray
Lahmhgr.	Lahmheitsgrad
LALP	leberassoziierte Alkalische Phosphatase
LDH	Laktatdehydrogenase
MBq	Megabecquerel
mCi	Millicurie
M-M-F	Montag-Mittwoch-Freitag
NSAID	nichtsteroidales Antiphlogistikum
OP	Operation
OSA	Osteosarkom
PR	partielle Remission
RBC	Erythrozyten (red blood cells)
Rx	Bestrahlung
TALP	Gesamt-Alkalische Phosphatase

1 Einleitung

Kleine Haustiere nehmen in immer stärkerem Maße eine Stellung ähnlich der von Familienmitgliedern ein und erreichen aufgrund einer verbesserten medizinischen Versorgung, Ernährung und Haltung ein höheres Lebensalter. Dies führt dazu, dass in der tierärztlichen Kleintierpraxis zunehmend Tiere mit dem Krankheitsspektrum älterer und geriatrischer Patienten vorgestellt werden. Neben der Behandlung verschiedener altersbedingter Organerkrankungen gewinnt damit auch die Behandlung von Tumorerkrankungen an Bedeutung.

Da Hunde und Katzen den Lebensraum des Menschen unmittelbar teilen und somit ähnlichen Umwelteinflüssen unterliegen, kommen ihnen auch Indikatorfunktionen für Erkrankungen des Menschen zu. Der relativ begrenzte genetische Pool bei Rassehunden lässt darüber hinaus genetische Faktoren bei der Entstehung von Erkrankungen deutlicher zutage treten als dies beim Menschen der Fall ist. Da in der Ätiologie neoplastischer Erkrankungen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen, gilt der Kleintieronkologie von humanmedizinischer Seite besondere Aufmerksamkeit (WITHROW et al. 1991). Osteosarkome kommen beim Hund häufiger vor als beim Menschen und zeigen bei beiden Spezies ein vergleichbares biologisches Verhalten. Erkenntnisse aus der Erforschung dieser Erkrankung beim Hund sind daher für die Humanmedizin von größtem Interesse.

Die klinischen Erfahrungen in Deutschland zeigen, dass ein Großteil der Tierbesitzer eine Gliedmaßenamputation bei ihrem Hund aus persönlichen beziehungsweise ethischen Gründen grundsätzlich ablehnt. Zwar gibt es Beweise in der Tiermedizin (CARBERRY und HARVEY 1987, KIRPENSTEIJN et al. 1999), dass auch großwüchsige Hunde nach einer Amputation eine gute Lebensqualität haben, doch muss eine vom Besitzer geäußerte Ablehnung einer Amputation vom Arzt respektiert werden. Darüber hinaus lassen orthopädische und neurologische Begleiterkrankungen eine Gliedmaßenamputation in manchen Fällen aus medizinischer Sicht nicht ratsam erscheinen. Nicht zuletzt ist eine Operation mit nachfolgender Chemotherapie mit einem erheblichen finanziellen Engagement seitens der Besitzer verbunden.

Die palliative Bestrahlung von Osteosarkomen bietet die Möglichkeit eine Wiederherstellung der Gliedmaßenfunktion zu erreichen. Die beschriebenen Überlebenszeiten entsprechen denen einer Gliedmaßenamputation ohne Chemotherapie. Die Optimierung des Bestrahlungsprotokolls ist daher ein wichtiges Ziel der veterinärmedizinischen Radioonkologie.

Dieser Arbeit liegt folgende Aufgabenstellung zu Grunde:

1. Dokumentation der Wirkung fraktionierter palliativer ^{60}Co -Bestrahlung beim caninen appendikularen Osteosarkom.
2. Überprüfung eines Zusammenhanges zwischen Tumorstadium (Muskelatrophie der betroffenen Gliedmaße, Tumurlängenausdehnung im Knochen, Lyseindex des Tumors, Lungenmetastasen) und Behandlungserfolg.
3. Vergleich zweier Bestrahlungsprotokolle zur Schmerztherapie appendikularer Osteosarkome hinsichtlich Wirksamkeit, Wirkungseintritt, Wirkungsdauer, Nebenwirkungen, Wiederholbarkeit und Überlebenszeit.

2 Literaturübersicht

2.1 Canines Osteosarkom

2.1.1 Epidemiologie

Beim Hund kommen unter den primären malignen Tumoren der Knochen die Osteosarkome mit 85 % am weitaus häufigsten vor (Inzidenz 6,5 pro 100.000 Tiere) (PRIESTER 1980). Die restlichen 15 % verteilen sich auf Chondro-, Fibro-, Hämangiosarkome und Riesenzelltumoren. Knochenmetastasen anderer Primärtumoren, hier vor allem Karzinome der Mamma, Leber, Lunge, Schilddrüse und Prostata, treten relativ selten auf. Benigne Neoplasien und Veränderungen des Knochens, wie zum Beispiel Osteome, Enchondrome, multiple kartilaginäre Exostosen, Knochenzysten und Knocheninfarkte, gibt es beim Hund nur selten.

Das Osteosarkom hat beim Hund einen Anteil von 6 % aller bösartigen Neoplasien (PRIESTER 1980). Überproportional häufig sind Vertreter schnellwüchsiger, großer Rassen und Riesenrassen betroffen, bei denen der appendikuläre Anteil des Skeletts im Vergleich zum axialen mit 95 % dominierend befallen wird. Bei Hunden unter 15 kg, die nur 5 % aller Osteosarkompatienten darstellen, manifestieren sich Osteosarkome zu 60 % im axialen Skelett (COOLEY und WATERS 1997, KISTLER 1981). Osteosarkome sind eher bei mittelalten bis älteren Hunden (Durchschnittsalter sieben Jahre) zu finden. Vereinzelt wird jedoch auch ein sehr frühes Vorkommen mit sechs bis sieben Monaten beschrieben (PHILLIPS et al. 1986). Manche Studien berichten von einer Prädisposition für männliche Tiere sowie in Deutschland für Vertreter der Rassen Rottweiler, Deutscher Schäferhund, Doggen, Boxer und Bernhardiner.

Bevorzugte Lokalisationen im Knochen sind die metaphysären Bereiche der langen Röhrenknochen, hierbei in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit die distale Radius-, proximale Humerus-, distale Femur-, proximale Tibia-, distale Ulna- und distale Tibiametaphyse. Die Vorderextremitäten, die zwei Drittel des Gesamtkörpergewichts tragen, sind im Vergleich zu den Hinterextremitäten doppelt so häufig betroffen (KNECHT und PRIESTER 1978, ROSENBERGER et al. 2007).

2.1.2 Ätiologie

Bisher gibt es wenige bewiesene Ursachen für die Entstehung von Osteosarkomen. Es existieren eher gut begründete Hypothesen. Da bevorzugt die spät schließenden Wachstumsfugen der vermehrt Gewicht tragenden Knochen betroffen sind, werden als Tumorätiologie multiple Mikrotraumen und auch einzelne Verletzungen vor allem im Bereich der Wachstumszonen mitverantwortlich gemacht (KNECHT und PRIESTER 1978). TJALMA (1966) postulierte den Zusammenhang zwischen einer Osteosarkomentstehung im appendikularen Skelett und der Größe beziehungsweise dem Gewicht des Tieres. PONOMARKOV (1983) vermutete, dass größere Hunde eine höhere Inzidenz an Osteosarkomen haben, da sie einer intensiveren Knochenformation unterworfen sind als dies bei kleinen Hunden der Fall ist. Größere Hunde erfahren schon während des Wachstums eine höhere physikalische Belastung des Knochens. Auch die Lokalisation der appendikularen Osteosarkome spiegelt diesen Erklärungsansatz wider. Neben der gesteigerten Inzidenz für canine appendikulare Osteosarkome im Bereich der vermehrt gewichtstragenden Vordergliedmaßen besteht nach PONOMARKOV (1983) auch eine Prädisposition für sich spät schließende epiphysäre Wachstumsfugen.

Trauma- oder frakturassoziierte Osteosarkome können im Rahmen der physiologischen Frakturheilung auftreten. Sie sind jedoch vor allem dann zu beobachten, wenn die Wundheilung durch Infektionen, Instabilität oder andere Ursachen verzögert abläuft (SINIBALDI et al. 1976). Es werden verschiedene initiiierende Faktoren bei der Entstehung von fraktur- oder implantatassoziierten Osteosarkomen diskutiert. Dazu gehören Metall und Korrosion des Metalls, Elektrolyse zwischen zwei ungleichen Metallen (SINIBALDI et al. 1982), begleitender Gewebeschaden, veränderte Zellaktivität im Zusammenhang mit der Frakturheilung und chronische Irritation durch bakterielle Osteomyelitis (SINIBALDI et al. 1976, STEVENSON 1991). KNOBLOCH (1990) beschrieb, dass frakturassoziierte Osteosarkome vor allem dann entstehen, wenn Infektionen oder andere Faktoren die Knochenheilung beeinträchtigen oder Fremdkörper lange im Knochen verbleiben. In einer großen Studie mit 222 Hunden stellte man hingegen kein erhöhtes Risiko für Osteosarkomentstehung bei Metallimplantaten fest (LI et al. 1993).

Bei Katzen spielen Frakturen für die Osteosarkomentstehung im appendikularen Skelett eine größere Rolle als dies beim Hund der Fall ist (KNOBLOCH 1990). Die meisten der frakturassoziierten Osteosarkome sind im Bereich der Diaphyse zu finden. Mit über 50 % ist am häufigsten die Femurdiaphyse betroffen. Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen Fraktur und Osteosarkomentstehung liegt bei 5,5 Jahren (STEVENSON et al. 1982).

Fremdkörper anderer Art können ebenso Ursache für eine chronische Stimulation mit nachfolgender Tumorentstehung sein. PARDO und Mitarbeiter (1990) beschrieben ein jejunales Osteosarkom im Zusammenhang mit einem im Abdomen verbliebenen Tupfer. Osteosarkome im Oesophagus können durch eine Infektion mit *Spirocerca lupi* hervorgerufen werden (MAZAKI-TOVI et al. 2002, THRASHER et al. 1968).

Auch hereditäre, familiäre, genetische und hormonelle Ätiologien werden diskutiert. Die hereditäre Komponente wird von einer Studie unterstützt, die bei Patienten mit einem (hereditären) Retinoblastom ein 500fach gesteigertes Vorkommen von Osteosarkomen beschreibt (GOORIN et al. 1985). MENDOZA und Mitarbeiter (1998) konnten hingegen bei keinem ihrer Patienten eine Veränderung im Sinne eines hereditären Retinoblastoms nachweisen. BECH-NIELSEN und Mitarbeiter (1978) propagierten, dass ein spezifisches Gen bei Bernhardinern die Prädisposition für Osteosarkome steigert. Sie fanden Osteosarkome bei sechs von 148 Verwandten ersten Grades von 21 Index-Bernhardinern, bei den 110 Kontrollhunden wurde keine vergleichbare Tumorprävalenz festgestellt.

Verschiedene Untersucher wiesen eine signifikante Amplifikation von bestimmten Onkogenen wie *c-sis*, *c-myc* und dem MET-Onkogen in spontan vorkommenden Osteosarkomen und Osteosarkomzelllinien *in vitro* nach. Die Bedeutung dieser Erkenntnis ist jedoch noch nicht näher bekannt. Auch das Tumorsuppressorgen *p53* ist bei Osteosarkomen häufig verändert (JOHNSON et al. 1998, MENDOZA et al. 1998, SETOYUCHI et al. 2001, VAN LEEUWEN et al. 1996). Eine Studie der Universität Utrecht konnte bei 42 % der caninen Osteosarkome Mutationen im Tumorsuppressorgen *p53* nachweisen. Mit Hilfe einer Multivarianzanalyse wurde berechnet, dass Tiere mit Mutation dieses Gens kürzere Überlebenszeiten aufwiesen als solche ohne Veränderungen der entsprechenden Gensequenz (VAN LEEUWEN et al. 1996).

Der Beweis dafür, dass Osteosarkome durch ionisierende Strahlung induziert werden können, wurde mehrfach in verschiedenen Beaglekolonien erbracht (LLOYD et al. 1993, LLOYD et al. 1994, RAABE und PARKS 1993, SHYR und MUGGENBURG 1992, WHITE et al. 1994). Nach der Applikation knochenreicher Radionuklide wie ^{226}Ra , ^{90}Sr , ^{241}Am und ^{239}Pu konnte eine Inkorporation der Radionuklide in die Matrix des sich entwickelnden Knochens nachgewiesen werden. Die daraus resultierende lebenslang erhöhte Strahlenbelastung des Skeletts führte zu einer Inzidenzsteigerung für Osteosarkome auf bis zu 53 %.

Auch intraoperative und konventionelle Teletherapie führt zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Osteosarkomen. POWERS und Mitarbeiter (1989) haben in 12-21 % der Fälle eine Entstehung von Osteosarkomen im Bestrahlungsfeld vier bis fünf Jahre nach intraoperativer Bestrahlung beobachtet. Dieser Zusammenhang wurde später durch andere Autoren bestätigt (BARNES et al. 1990, GILLETTE et al. 1990).

Osteosarkome des Menschen entstehen im Bereich des maximalen Knochenwachstums, so dass ein Zusammenhang zwischen Tumorentstehung, hormoneller Stimulation und gesteigerter Osteoblastenaktivität zu bestehen scheint. Das somatotrope Hormon (=Wachstumshormon, englisch Growth hormon=GH), das für das lineare Wachstum von Knochen verantwortlich ist, könnte in die Pathogenese der Osteosarkome involviert sein. Bei 25 % der untersuchten Osteosarkome wurde eine lokale GH-Expression nachgewiesen, was als ein echtes autokrines Phänomen interpretiert werden kann (KIRPENSTEIJN et al. 1999, KIRPENSTEIJN et al. 2002). In einer Folgestudie, in der 55 primäre Osteosarkome untersucht wurden, konnten lokale GH-Produktion und GH-Rezeptoren vor allem bei höhergradigen Tumoren nachgewiesen werden. Hierbei war der Nachweis von GH mit einem erhöhten Risiko für kürzere krankheitsfreie Intervalle und Überlebenszeiten vergesellschaftet (KIRPENSTEIJN et al. 2002).

2.1.3 Biologisches Verhalten

Per definitionem sind Osteosarkome maligne mesenchymale Neoplasien, die mit der Produktion von Knochengrundsubstanz (Osteoid) und/oder trabekulärem Knochen einhergehen. Sie entstehen typischerweise innerhalb des Knochenkortex und führen mit zunehmendem Wachstum zunächst zur lokalen Destruktion der Spongiosa und dann des Kortex. Periostale Osteoproliferation und Weichteilschwellung resultieren in einer Auftreibung des betroffenen Gliedmaßenabschnitts. Im Endstadium kommt es nicht selten zu pathologischen Frakturen des Knochens (MADEWELL et al. 1978, OWEN 1962).

Zusätzlich zum destruktiven Lokalverhalten haben canine Osteosarkome eine hohe Neigung zur hämatogenen Metastasierung vor allem in die Lunge, aber auch in andere Knochen. Daneben sind Metastasen in Niere, Leber, Darm, Blase, Herz, Nebennieren oder Unterhaut beschrieben (OWEN und STEVENSON 1961, WATERS et al. 1997). Zu einem kleineren Anteil streuen sie auch lymphogen in die regionalen Lymphknoten (HILLERS et al. 2005, KIRPENSTEIJN et al. 2002). Zwar kann man nur bei circa 10 % aller Osteosarkompatienten zum Zeitpunkt der Diagnose makroskopisch Metastasen nachweisen, doch lässt sich aus der Literatur entnehmen, dass selbst nach radikaler Tumorentfernung (Gliedmaßenamputation) in fast allen Fällen mit einer Metastasierung zu rechnen ist (DERNELL et al. 2001). Es ist davon auszugehen, dass bei etwa 90 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Mikrometastasen präsent sind (DERNELL et al. 2001, MISDORP und HART 1979). Nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors und mit zunehmendem Einsatz von Chemotherapeutika wird ein größerer Anteil an Knochenmetastasen nachgewiesen (BERG et al. 1992, STRAW et al. 1990).

Bei Hunden mit Osteosarkom werden gelegentlich diffuse, medulläre Knocheninfarkte beobachtet (DUBIELZIG et al. 1981), die mit Metastasen verwechselt werden können. Die Ursache für diese Infarkte und die medizinischen Konsequenzen sind bisher noch unbekannt. Bei einem Hund entwickelte sich ein Osteosarkom an der Stelle eines Knocheninfarkts fünf Jahre nach einer Hüftarthroplastik (MARCELLIN-LITTLE et al. 1999).

2.1.4 Klinisches Bild

Patienten mit Osteosarkom werden in der Regel wegen Lahmheit und schmerzhafter Schwellung der betroffenen Gliedmaße vorgestellt (JONGEWARD 1985, OWEN und STEVENSON 1961, PIRKEY-ERHART et al. 1995). Die Entstehung der Schmerzen lässt sich durch Osteolyse des Kortex, Spannung und Zerreißung des stark innervierten Periosts, Druck auf das Weichteilgewebe, Kompression der Nerven und Mikrofrakturen erklären (KIRPENSTEIJN 2003, MAYER und GRIER 2006). Die Lahmheit ist zunächst meist intermittierend und geringgradig. Innerhalb weniger Wochen bis Monate kommt es jedoch im Regelfall zur hochgradigen Lahmheit. Gelegentlich wird ein leichteres Trauma als auslösende Ursache erwähnt, was anfänglich irreführend sein kann.

Die begleitende Schwellung variiert in der Konsistenz von weich über derb bis knochenhart. Bei perakuten, höchstgradigen Lahmheiten muss die Möglichkeit einer pathologischen Fraktur in Betracht gezogen werden (MADEWELL et al. 1978). Begleitend ist häufig eine Atrophie der Muskulatur der betroffenen Gliedmaße festzustellen. Lungenmetastasen führen eher selten zu respiratorischen Problemen wie Dyspnoe und Husten. Gelegentlich sind über längere Zeiträume unspezifische Symptome wie Inappetenz, Leistungsschwäche und Apathie zu beobachten (NAGEL 2000).

2.1.5 Bildgebende Diagnostik

Frühe röntgenologische Kennzeichen eines Osteosarkoms sind schlecht umschriebene, endostale Regionen mit erhöhter oder erniedrigter Knochendichte. Später zeigen Osteosarkome meist ein typisch gemischt osteolytisch-osteoproliferatives Bild mit periostalen Knochenspikulationen. Die osteolytische beziehungsweise osteoproliferative Komponente kann zu sehr unterschiedlichen Anteilen vertreten sein (OWEN 1962). Die Anhebung des Periosts durch neu gebildeten Knochen im Bereich der Läsionen kann zur Ausbildung des charakteristischen "Codman'schen Dreiecks" führen (JONGEWARD 1985, LING et al. 1974, SUTER 1963, WOLVEKAMP 1979). Dieses ist jedoch nicht pathognomonisch für ein Osteosarkom. Starke periostale Reaktionen und vom Tumor produziertes Osteoid formieren sich als von der Kompakta senkrecht vorstehende Spiculae, was aufgrund des sonnenstrahlenartigen Aussehens auch als „Sunburst-Phänomen“ bezeichnet wird.

In vielen Fällen entsteht eine lokale Weichteilschwellung, in der mineralisierte Herde vorzufinden sein können. Die Grenze zwischen gesundem und tumorösem Gewebe ist häufig unscharf. Nicht alle Osteosarkome präsentieren sich mit einem derart typischen Erscheinungsbild. GIBBS und Mitarbeiter (1984) fanden bei 17 % der untersuchten Osteosarkome atypische röntgenologische Veränderungen, zum Beispiel rein lytische Bilder, die mit Knochenzysten verwechselt werden können.

Neben Röntgenbildern der Gliedmaße in zwei Ebenen sollte im Zuge der Stadieneinteilung auch immer die Lunge in zwei bis drei Ebenen geröntgt werden. Bei Verdacht auf weitere Knochenläsionen sind Skelettübersichtsaufnahmen anzufertigen. Durch Skelettübersichtsaufnahmen (laterale Aufnahmen von allen Knochen) konnten in sechs bis sieben Prozent der untersuchten Hunde Knochenmetastasen nachgewiesen werden (LARUE et al. 1986, STRAW et al. 1989).

Die Knochenszintigraphie ist geeignet, um die Ausdehnung der Läsion zu bestimmen und mögliche Knochenmetastasen zu detektieren. Während bei den Röntgenuntersuchungen die Knochenausdehnung zum Teil unterschätzt wird, kommt es bei der Szintigraphie in der Regel zur Überschätzung der Längenausdehnung, was sicherere Resektionsränder für gliedmaßenerhaltende Operationen liefert (LAMB et al. 1990, LEIBMANN et al. 2001). Die Untersuchung per Szintigraphie, sofern verfügbar, ist im Vergleich zur lateralen Übersichtsröntgenaufnahme aller Knochen zur Metastasensuche sensitiver, weniger arbeitsintensiv, schneller und zumeist preisgünstiger. ^{99m}Tc-Technetium-methylen-Diphosphonat (^{99m}Tc-MDP) ist ein Radionuklid, das an Hydroxyapatitkristalle bindet und unspezifisch Stellen mit verändertem Knochenmetabolismus markiert. Da solche Veränderungen durch Tumor, Trauma oder Entzündungen verursacht sein können (PARCHMAN et al. 1989), ist es per Szintigraphie nicht möglich, zwischen benignen und malignen Knochenveränderungen zu unterscheiden. Es werden aber Läsionen darstellbar gemacht, die auf Übersichtsaufnahmen unerkant geblieben wären (BERG et al. 1990). Lungenmetastasen sind per Szintigraphie eher schlecht darstellbar (BERG et al. 1990). Da multizentrische Osteosarkome oder Knochenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose selten vorkommen, ist es nicht unbedingt notwendig, im Rahmen jeder Stadieneinteilung eine Szintigraphie durchzuführen.

Einige Studien haben den Einsatz von Immunoszintigraphie zur Detektion von primären und metastatischen caninen Osteosarkomen untersucht. Dabei kamen radioiodinierte F(ab')₂-Fragmente des monoklonalen TP-1 Antikörpers zur Anwendung. Mikrometastasen kleiner als fünf mm konnten jedoch auch mit diesem Verfahren nicht nachgewiesen werden (HAINES et al. 1989, HAINES et al. 1992). In einer anderen Studie an Hunden konnte eine erhöhte Menge an ¹⁸F-markierten Fragmenten von TP-3 sowohl im Primärtumor als auch in den Metastasen per PET-Scan nachgewiesen werden (PAGE et al. 1994).

Computertomographische Untersuchungen lassen gute Aussagen über das Ausmaß der Knochenveränderung und der Weichteilbeteiligung der Umgebung zu. Die Computertomographie (CT) ist vor allem im Bereich von Wirbelkörpern, Schädel und Becken vorteilhaft. In diesen Regionen des Skeletts ist häufig die Aussagekraft klinischer und röntgenologischer Untersuchungen eingeschränkt (MATTHIESEN et al. 1992). Die CT ist auch zum Nachweis möglicher Lungenmetastasen sensitiver als Röntgenbilder. Läsionen kleiner als fünf mm konnten jedoch auch in dieser Untersuchungsmethode in der Regel nicht dargestellt werden. Gelegentlich wurden falsch positive Befunde erhoben (COAKLEY et al. 1997, WATERS et al. 1998). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen computertomographischen Studien mit oder ohne arretierte Atmung (COAKLEY et al. 1997).

Die Untersuchung caniner Osteosarkome durch Magnetresonanztomographie (MRT) wird in der veterinärmedizinischen Literatur noch relativ selten beschrieben. Die MRT kann bei der Untersuchung des lokalen Ausmaßes von Osteosarkomen nützlich sein (O'BRIEN et al. 1993, PICCI 1992, SCHIMA et al. 1994, VANHOENACKER et al. 2001, WALLACK et al. 2002). Dies ist vor allem bei der Planung von gliedmaßenerhaltenden chirurgischen Eingriffen von besonderer Bedeutung. Hier ist die akkurate Planung der Resektionsebenen für den Erfolg des Eingriffes von entscheidender Bedeutung, um dem Wachstum von lokalen Rezidiven vorzubeugen. DAVIS und Mitarbeiter (2002) verglichen die Aussagekraft von Röntgen, CT und MRT bezüglich der Tumurlängenausdehnung von appendikularen Osteosarkomen. Die MRT-Untersuchungen waren zwar am wenigsten akkurat, führten aber in keinem der Fälle zur Unterschätzung der Längenausdehnung.

2.1.6 Biopsie

Eine definitive Bestätigung der klinisch und röntgenologisch begründeten Verdachtsdiagnose erreicht man mit einer Gewebeprobe. Ohne zytologische oder histologische Bestätigung sind andere primäre Knochentumoren nicht mit absoluter Sicherheit von Osteosarkomen zu unterscheiden (KNECHT und PRIESTER 1978, LIU et al. 1977, LLOYD et al. 1994). Auch Knochenmetastasen können in ihrem Erscheinungsbild einem Osteosarkom ähnlich sein (BRODEY et al. 1966, LIU et al. 1977, OWEN 1962). Biopsien können offen per Inzision oder geschlossen per Trepan oder Jamshidi-Nadel entnommen werden.

Anzahl und Lokalisation der Biopsien korrelieren eng mit der Wahrscheinlichkeit, eine aussagekräftige Probe zu gewinnen. Diagnostisch ist es sicherer, das Zentrum des Tumors zu biopsieren als die Peripherie (diagnostische Sicherheit 83,9 % versus 54,5 %). Bei Probenentnahme aus beiden Lokalisationen werden 92,3 % der Läsionen korrekt diagnostiziert (POWERS et al. 1988, WYKES 1985). Biopsien aus Osteosarkomen sind nicht problemlos, da es zum einen zur weiteren statischen Schwächung des Knochens, zum anderen zur Tumorausbreitung entlang des Biopsiekanals kommen kann. Weniger aufwändig und invasiv ist die zytologische Diagnostik per Feinnadelaspiration. Besonders bei lytischen Läsionen sind zum Teil recht einfach Zellen zu gewinnen (BRITT et al. 2007, SAMII et al. 1999, STOCKHAUS et al. 2003). Auf diese Weise können andere Gründe für osteolytische Läsionen, wie zum Beispiel bakterielle oder mykotische Osteomyelitiden, relativ sicher ausgeschlossen werden.

2.1.7 Einteilung in Stadien

Zur Stadieneinteilung sind Röntgenbilder der Gliedmaße sowie der Lunge, eine sorgfältige Palpation und gegebenenfalls eine Biopsie (Aspiration) der tributären Lymphknoten ratsam. Metastasen sind in der Regel als Rundherde ab einem Durchmesser von fünf bis zehn mm vor allem in der Peripherie der Lunge sichtbar. Skelettübersichtsaufnahmen und szintigraphische Darstellungen sind zur Detektion von sekundären Knochenläsionen geeignet.

Routineuntersuchungen sollten zudem die Nierenfunktion (STRAW et al. 1990) und Serum-AP umfassen (EHRHART et al. 1998, GARZOTTO et al. 2000, KIRPENSTEIJN et al. 2002). Die Nierenfunktion ist bedeutsam für die Auswahl der geeigneten adjuvanten Chemotherapie. Die Serum-AP hat prognostische Relevanz für die Überlebenszeit nach einer Therapie mit kurativer Intention.

Die TNM-Klassifizierung und Stadieneinteilung der WHO für canine und feline Knochentumoren ist in Abbildung 1 beschrieben. Sie ist auf eine TM-Klassifizierung reduziert, da regionale Lymphknotenmetastasen sehr selten auftreten. Bei der Erstvorstellung befinden sich die meisten Patienten in Stadium II, das heißt der Tumor ist makroskopisch auf die Primärlokalisation beschränkt, überschreitet aber den Markraum (ENNEKING et al. 1986, STRAW et al. 1990).

T: Primärtumor

T0 kein Tumor sichtbar

T1 Tumor innerhalb Medulla und Cortex

T2 Tumorausdehnung über das Periost hinaus

Multiple Tumoren sollten unabhängig klassifiziert werden.

M: Fernmetastasen

M0 keine Fernmetastasen ersichtlich

M1 Fernmetastasen nachweisbar (spezifische(r) Metastasierungsort(e))

Stadium

I Primäres Osteosarkom innerhalb von Medulla und Kortex des Knochens

II Osteosarkom über die periostalen Grenzen hinaus reichend, ohne Weichteilreaktion

III Osteosarkom über die periostalen Grenzen hinaus reichend, mit Weichteilreaktion

IV Metastasen präsent

a) keine allgemeinen Krankheitsanzeichen

b) mit allgemeinen Krankheitsanzeichen

Abb. 1: TM-Klassifizierung und Stadieneinteilung der WHO für canine und feline Knochentumoren

2.1.8 Pathologie

Definitionsgemäß sind Osteosarkome maligne mesenchymale Tumoren, die durch die Produktion von Knochengrundsubstanz (Osteoid), immaturrem Knochen oder beidem durch die Tumorzellen charakterisiert sind (GOORIN et al. 1985, KIRPENSTEIJN et al. 2002, MISDORP und HART 1979). Anhand der Menge der produzierten Matrix und der Anordnung der Zellen teilt man Osteosarkome in morphologische Subklassen ein: osteoblastisch, fibroblastisch, chondroblastisch, teleangiektatisch und undifferenziert (GLEISER et al. 1981, GOORIN et al. 1985, MAHAFFEY 1985, MISDORP und HART 1979).

Die histologischen Kennzeichen variieren bei Osteosarkomen stark zwischen den einzelnen Tumoren und sogar innerhalb des gleichen Tumors. Man kann häufig multiple Subtypen sowie Unterschiede in der Zellmorphologie und Matrix innerhalb eines Tumors nachweisen (GLEISER et al. 1981, MISDORP und HART 1979). Dies ist wahrscheinlich der Grund dafür, dass die Subklassifizierung bei humanen und caninen Osteosarkomen bisher nicht zu prognostisch signifikanten Unterschieden geführt hat (GRUNDMANN et al. 1995, KIRPENSTEIJN et al. 2002, WATERS et al. 1997).

Die histologische Gradeinteilung des Tumors hingegen dient als Indikator für die Prognose von caninen Osteosarkomen und kann als Kriterium für Therapieentscheidungen herangezogen werden (GRUNDMANN et al. 1995, KIRPENSTEIJN et al. 2002, LOUKOPOULOS und ROBINSON 2007). Diese Ergebnisse widersprechen früheren Berichten, denen zufolge der histologische Grad von Osteosarkomen keinen prognostischen Wert hat (HAMMER et al. 1995, MISDORP et al. 1971, STRAW et al. 1996). Mit Hilfe eines neuen, standardisierten Klassifizierungsschemas wurden 75 % der Osteosarkome als Grad III, 21 % als Grad II und 4 % als Grad I eingeteilt (KIRPENSTEIJN et al. 2002).

Tabelle 1: Kriterien für die Einteilung von Osteosarkomen in verschiedene histologische Grade

Tumorgrad	Pleomorphismus	Mitosen	Menge an Tumormatrix	Tumorzell-dichte	Nekrose
I	0-1 (<25 %)	<10	1 (>50 %)	1 (<25 %)	0-1 (<25 %)
II	2 (25-50 %)	10-20	2 (25-50 %)	2 (25-50 %)	2 (25-50 %)
III	3-4 (>50 %)	>21	3 (<25 %)	3-4 (>50 %)	3-4 (>50 %)

Auch die Flußzytometrie kann zur Kategorisierung von caninen Osteosarkomen benutzt werden. Ursprünglich ging man davon aus, dass Osteosarkome meist hypoploid sind (POOL und WOLF 1974). Eine Studie von FOX und Mitarbeitern (1990) ergab jedoch bei 25 von 48 (52 %) primären Osteosarkomen Aneuploidie, wobei fünf von diesen 25 hypoploid und 20 hyperploid waren. MULLINS und Mitarbeiter (2004) zeigten bei 77,3 % von 44 analysierten Osteosarkomen COX-2-Expression. Hunde mit starker COX-2-Expression hatten signifikant kürzere Überlebenszeiten.

2.1.9 Therapie und Prognose

Man unterscheidet im Wesentlichen zwei große Therapiegruppen. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose ist keine Heilung des Patienten zu erwarten. Bei einer Therapie mit „kurativer“ Intention wird der Primärtumor durch Amputation oder gliedmaßenerhaltenden Techniken entfernt und eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen. Ist das Ziel eine Palliation, das heißt Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung der Gliedmaße, sind eine lokale Bestrahlung oder die Gabe von Analgetika wirksame Alternativen.

Es gibt zudem verschiedene Perspektiven, mit denen man eventuell die Behandlungserfolge verbessern könnte. Dazu gehören Immunotherapie, die sich zwar schon als wirksam erwiesen hat, aber zur Zeit nicht verfügbar ist, Bisphosphonate, metronomische Chemotherapie und die Kombination von Bestrahlung mit verschiedenen anderen Therapieansätzen. Auf die Bestrahlungstherapie wird in Kapitel 2.2 eingegangen.

2.1.9.1 Amputation

Die Amputation stellt beim caninen appendikularen Osteosarkom die am häufigsten beschriebene Therapiemodalität dar. Sie ist in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie derzeit Therapie der Wahl. Die Resektionsebene ist von der Tumorlokalisation abhängig (KIRPENSTEIJN 2004, NAGEL 2000). Einer Amputation stehen häufig Bedenken seitens der Besitzer oder auch orthopädische und neurologische Probleme des Patienten entgegen. Zwei Studien belegen, dass die Lebensqualität und die Lauffähigkeit auch bei großen Hunden nach einer Gliedmaßenamputation in der Regel exzellent sind (CARBERRY und HARVEY 1987, KIRPENSTEIJN et al. 1999). Der Großteil der Patienten lernt das Laufen auf drei Beinen innerhalb eines Monats. Es besteht keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Adaptionszeit und einer Vorder- versus Hintergliedmaßenamputation, beziehungsweise dem Alter oder der Körpermasse des Patienten (CARBERRY und HARVEY 1987, WITHROW und HIRSCH 1979).

Dennoch wird durch eine Gliedmaßenamputation das Belastungsmuster jeder einzelnen Gliedmaße signifikant verändert. Hunde mit fehlender Vordergliedmaße müssen ihr Gangmuster stärker den Gegebenheiten anpassen als solche, bei denen ein Hinterbein amputiert wird. Auch kommt es bei einer Vordergliedmaßenamputation zu einer stärkeren Belastung der kontralateralen Gliedmaße im Vergleich zu der Last, die das andere Hinterbein bei Hintergliedmaßenamputation zu tragen hat. Diese Unterschiede verlieren im Lauf der Zeit nach der Operation an Bedeutung (BUDSBERG et al. 1987, KIRPENSTEIJN et al. 2000).

2.1.9.2 Gliedmaßenerhaltende Techniken

Bei einem Tumor im Bereich der distalen Radius- und/oder Ulnametaphyse (LASCELLES et al. 2005, STRAW et al. 1991), der Skapula (KIRPENSTEIJN et al. 1994, NORTON et al. 2006, TROUT et al. 1995), proximal im Femur (LIPTAK et al. 2005), der Zehen (GAMBLIN et al. 1995) und in diaphysärer Lokalisation (LIPTAK et al. 2004) sind erfolgreiche gliedmaßenerhaltende Tumorresektionen durchgeführt worden („limb-sparing“). Das entfernte Knochengsegment wird durch Spenderknochen (tiefgeforesenes Allograft aus einer Spenderbank) oder Knochenzement ersetzt. Es gibt auch Verfahren, bei denen der betroffene Knochenabschnitt entfernt und nach extrakorporaler Bestrahlung oder Pasteurisierung wieder reimplantiert wird (MORELLO et al. 2003). Der Spenderknochen, eigene Knochen oder auch der Knochenzement werden mit Hilfe einer Verbundosteosynthese an den proximalen und distalen Gliedmaßenabschnitten fixiert. Die Ergebnisse für Osteosarkome proximal im Humerus (KUNTZ et al. 1998), distal im Femur und in der Tibia (STRAW et al. 1990) sind nicht ermutigend. So beobachteten KUNTZ und Mitarbeiter (1998) nur bei 12 % der Patienten gute Erfolge bei gliedmaßenerhaltenden Techniken.

Zwei Studien zeigten vergleichbare Überlebenszeiten bei Amputationen mit adjuvanter Chemotherapie versus „limb-sparing“-Operationen mit Chemotherapie (DERNELL et al. 2001, STRAW und WITHROW 1996). Die lokale Rezidivrate liegt mit 22-25 % zwar deutlich höher als bei Amputationen, jedoch wird bei korrekter Behandlung die Überlebenszeit dadurch nicht negativ beeinträchtigt (DERNELL et al. 2001, STRAW und WITHROW 1996).

Voraussetzungen für eine solche extremitätenerhaltende Therapie sind neben der geeigneten Lokalisation, dass der Tumor röntgenologisch weniger als 50 % der Längenausdehnung des Knochens einnimmt und keine starke Weichteilinvasion stattgefunden hat. Bei korrekt ausgewähltem Patientengut und entsprechender Erfahrung des Chirurgen können bis zu 90 % der Patienten gute bis hervorragende Gliedmaßenfunktion erreichen (STRAW und WITHROW 1996). Die „limb-sparing“-Verfahren sind sehr aufwändig und mit einer erheblichen Komplikationsrate behaftet.

Als Komplikationen treten lokale Rezidive und Infektionen von Allograft, Knochen und/oder Weichteilgewebe, Resorption des Spenderknochens, Lockerung des Implantats, Frakturen von Knochen oder Platte und Wundheilungsstörungen auf (DERNELL et al. 2001, LARUE et al. 1989, MORELLO et al. 2001, STRAW und WITHROW 1996). Die komplette Resorption des Spenderknochens und dessen körpereigener bindegewebiger Ersatz kann mehr als fünf Jahre dauern (WILSON und HOEFLE 1990).

Komplikationen durch Lockerung des Implantats und Versagen der Fixation nehmen signifikant an Häufigkeit ab, wenn Knochenzement in den Knochenmarkraum des Allografts eingebracht wird (KIRPENSTEIJN et al. 1998). Alternativen zum gefrorenen Spenderknochen sind, wie oben schon erwähnt, extrakorporale Bestrahlung (DERNELL et al. 2001) oder Pasteurisierung (BURACCO et al. 2002) des tumortragenden Knochensegments, Transposition eines Ulnaautografts (JEHN et al. 2007, SEGUIN et al. 2003) oder Knochentranspositionstechniken nach Ilizarov (ROVESTI et al. 2002).

2.1.9.3 Chemotherapie

Die Prognose von Menschen und Hunden mit Osteosarkomen hat sich mit dem Einsatz von zytostatischen Chemotherapeutika entscheidend verbessert. Es wurden zahlreiche Chemotherapeutika und Protokolle eingesetzt und evaluiert. Aufgrund der sehr hohen Metastasierungsneigung sind bei alleiniger Amputation lediglich Überlebenszeiten von median 18-19 Wochen zu erwarten. Nur etwa 10 % der Patienten leben länger als ein Jahr (BRODEY und ABT 1976, SPODNICK et al. 1992). Ganz vereinzelt gibt es Berichte über Spontanregressionen von Knochtumoren und ihren Metastasen (FOXELL 1996, MEHL et al. 2001). Um eine zügige Manifestierung der Metastasen zu verhindern, ist nach einer Amputation oder einem „limb-sparing“ eine adjuvante Chemotherapie unabdingbar.

In Abwägung, einerseits möglichst früh mit einer Chemotherapie zu beginnen, und andererseits dem Patienten nach der Operation etwas Zeit zur Regeneration und Anpassung an die neue Situation zu geben, sollte etwa eine Woche nach Amputation mit der adjuvanten Therapie begonnen werden (BERG 1996, BERG et al. 1997). Am häufigsten kommen Platinderivate (Carboplatin, Cisplatin) mit zwei bis sechs Behandlungen alle drei bis vier Wochen oder Doxorubicin mit fünf Behandlungen alle zwei bis drei Wochen oder eine Kombination aus den oben genannten Medikamenten zum Einsatz. Alle diese Medikamente werden intravenös verabreicht. Auch andere Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Methotrexat (COTTER und PARKER 1978) und Dexnigulpidine (HAHN et al. 1997), sind zur adjuvanten Therapie von Osteosarkomen getestet worden. Sie haben sich jedoch nicht als ausreichend wirksam erwiesen.

Standardprotokolle umfassen vier i.v.-Applikationen von Cisplatin mit einer Dosis von 70 mg/m^2 KOF (Körperoberfläche) alle drei Wochen jeweils mit einem Diureseprotokoll von vier bis sechs Stunden (OGILVIE et al. 1993, SHAPIRO et al. 1988). Die intraarterielle Applikation von Cisplatin verursacht signifikante Tumornekrosen. Dieser aufwändigere Applikationsweg ist jedoch im Vergleich zur intravenösen Administration nicht mit längeren Überlebenszeiten verbunden (WITHROW et al. 1990).

Auch andere Applikationswege wie intrakavitär (MOORE et al. 1991), intramedullär (HAHN et al. 1996), subkutan (DERNELL et al. 1997), per regionaler Perfusion (HOEKSTRA et al. 1993, VAN GINKEL et al. 1995) und lokal in einer slow-release Form (WITHROW et al. 1995) sind beschrieben worden. Die subkutane Anwendung kann wegen schwerer Nebenwirkung nicht empfohlen werden (DERNELL et al. 1997). Der Einsatz von lokal langsam freigesetzten Chemotherapeutika (OPLA-Pt, ein open-cell lactic acid polymer imprägniert mit Cisplatin) kann die Inzidenz von Tumorrezidiven und die Metastasierung nach gliedmaßenhaltender Chirurgie senken (DERNELL et al. 2001, WITHROW et al. 2004).

OWEN und Mitarbeiter haben 1961 die erste isolierte, regionale Gliedmaßenperfusion bei einem Hund mit bilateralem Osteosarkom distal im Radius durchgeführt. Die Perfusion mit Nitrogen Mustard resultierte in einer Überlebenszeit von 61 Tagen. Bei 28 Hunden wurde die lokale Perfusion von Cisplatin mit Hyperthermie kombiniert, neun Hunde therapierte man nur mit lokaler Cisplatinperfusion. Es konnte durch die Kombination ein erhöhtes Ausmaß an Tumornekrose und eine verzögerte lokale Tumorprogression erreicht werden. Sie war jedoch ohne systemischen metastasenhemmenden Effekt und verbunden mit einer relativ hohen postoperativen Todesrate (HOEKSTRA et al. 1993, VAN GINKEL et al. 1995).

Carboplatin, ein Platinderivat der zweiten Generation, wurde bei 48 Hunden mit appendikularen Osteosarkomen nach Gliedmaßenamputation in einer Dosis von $300 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ viermal alle drei Wochen eingesetzt und gut vertragen (BERGMANN et al. 1996). Carboplatin hat im Vergleich zu Cisplatin den Vorteil, dass auf eine Diurese verzichtet werden kann und damit die Applikation deutlich einfacher ist. Aufgrund des geringeren Potenzials an Nephrotoxizität kann es per Kurzinfusion über 20 Minuten appliziert werden (BERGMANN et al. 1996).

Obwohl frühe Berichte über den Einsatz von Doxorubicin bei caninen Osteosarkomen nicht ermutigend waren, erreichten BERG und Mitarbeiter (1995) ähnliche Ergebnisse wie bei historischen Cisplatinkontrollen. Zwei Jahre später bewiesen sie (BERG et al. 1997), dass die frühe postoperative Gabe (zwei Tage post OP) von Doxorubicin und Cisplatin keine Vorteile gegenüber einer späteren Applikation bringt. Doxorubicin wird mit einer Dosis von $30 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ alle zwei bis drei Wochen fünf- bis sechsmal über 20 Minuten streng i.v. infundiert.

BERG und Mitarbeiter (1997) kombinierten niedrig dosiertes Cisplatin und niedrig dosiertes Doxorubicin am gleichen Tag und erzielten damit verbesserte Überlebenszeiten gegenüber einer Monotherapie mit Cisplatin oder Doxorubicin für Hunde mit appendikularem Osteosarkom. CHUN und Mitarbeiter (2000) applizierten am ersten Tag Cisplatin und am Folgetag Doxorubicin und erreichten damit ein krankheitsfreies Intervall von median 16 Monaten.

Der alternierende Einsatz von Cisplatin und Doxorubicin alle drei Wochen führte zu medianen Überlebenszeiten von 300 Tagen (CHUN et al. 2005). Die Kombination von Carboplatin und Doxorubicin am Folgetag resultierte in krankheitsfreien Intervallen von nur sieben Monaten (BAILEY et al. 2003). Wurde Carboplatin und Doxorubicin alternierend alle drei Wochen nach Amputation oder „limb-sparing“ infundiert, so erreichten die Patienten 320 Tage mediane Überlebenszeit (KENT et al. 2004).

2.1.9.4 Bisphosphonate

Die Gruppe der Bisphosphonate wird auch für den Einsatz in der Veterinärmedizin in zunehmendem Maße interessant. Bisphosphonate verhindern die Knochenresorption durch Inhibition der Osteoklastenaktivität. Es werden Nichtamino- (Etidronate, Clodronate) und Aminobisphosphonate (Pamidronate, Alendronate, Risedronate, Zoledronate) unterschieden. Die Aminobisphosphonate stellen die neuere Medikamentengeneration dar und weisen größere antiresorptive Eigenschaften auf (FAN et al. 2005, MILNER et al. 2004).

Bisphosphonate haben neben der Hemmung der Osteoklastenaktivität auch direkte Effekte auf Tumorzellen. Sie induzieren die Apoptose (FROMIGUE et al. 2000, SENARATNE et al. 2002) und hemmen die Angiogenese (FOURNIER et al. 2002, SANTINI et al. 2002, WOOD et al. 2002). Zudem reduzieren sie die Tumorzelladhäsion an der Knochenmatrix und die Tumorzellproliferation, stimulieren die γ - und δ -T-Zellen (SANTINI et al. 2002) und inhibieren Matrixmetalloproteinasen (HEIKKILA et al. 2002, TERONEN et al. 1999). Des Weiteren beeinflussen sie auch Zytokine und Wachstumsfaktoren und verhalten sich immunmodulatorisch. Pamidronate und auch andere Bisphosphonate inhibieren in vitro nachweislich das Wachstum von Osteosarkomzellen (ASHTON et al. 2005, ENDO et al. 1996, FARESE et al. 2004, FRITH et al. 1997, KLENNER et al. 1990, MACKIE et al. 2001, POOL et al. 1988, SONNEMANN et al. 2001). Die Studien von NEVILLE-WEBBE und Mitarbeitern (2002) und GREEN (2003) zeigten einen synergistischen Effekt von Bisphosphonaten und Medikamenten wie Doxorubicin, Dexamethason und Cyclooxygenase-2-Inhibitoren.

SANTINI und Mitarbeiter (2002) zeigten, dass Pamidronate-Infusionen die VEGF (vascular endothelial growth factor)-Konzentrationen für sieben Tage signifikant senken. VEGF ist ein unabhängiger prognostischer Faktor für verschiedene maligne Tumoren und ist für die Vorhersage des Therapieerfolges nützlich. Klinische onkologische Anwendungsbereiche für Bisphosphonate sind maligne Hyperkalzämie, Inhibition von Knochenmetastasen und Behandlung von tumorbedingtem Knochenschmerz (GREEN 2003).

Bisher ist relativ wenig über die klinische Wirkung von Bisphosphonaten bei caninen Tumoren publiziert. Die Studien von CHEW und Mitarbeitern (2003) und VASILOPULOS und MACKIN (2003) beschreiben die Anwendung bei caniner maligner Hyperkalzämie.

FAN und DE LORIMIER (2003) befassten sich mit den molekularen Mechanismen und therapeutischen Möglichkeiten in der Veterinär-onkologie. TOMLIN und Mitarbeiter (2000) verabreichten Alendronate bei einem Hund mit einem Osteosarkom der Tibia und einem Patienten mit einem Osteosarkom des Jochbogens. Bei beiden Hunden wurde eine Schmerzlinderung erreicht. Sie lebten zudem ohne Tumorentfernung verglichen mit den entsprechenden Literaturangaben länger als erwartet. FAN und Mitarbeiter (2007) infundierten Pamidronate bei 43 Hunden mit appendikularem Osteosarkom. Zwölf der 43 Patienten erfuhren signifikante Schmerzlinderung durch diese Behandlung.

2.1.9.5 Analgetika

Palliative Therapien sind auf die Behandlung des Tumorschmerzes und damit auf die Verbesserung der Lebensqualität ausgerichtet. Eine systemische Schmerztherapie beim Osteosarkom des Hundes mit den in der Tiermedizin zugelassenen Schmerzmitteln ist nur in der Frühphase der Erkrankung erfolgreich. Die mediane Überlebenszeit liegt bei ein bis drei Monaten (BRODEY et al. 1976). Bei Fortschreiten der tumorbedingten Osteolyse zeigt selbst der Einsatz von Morphin-Derivaten (zum Beispiel transdermale Fentanyl-Applikationssysteme) nur eine unzureichende Schmerzlinderung, was sich in einer mangelhaften oder fehlenden Gliedmaßenbelastung, Muskelatrophie und deutlichen Reduktion der Lebensqualität äußert.

Werden bei Patienten, bei denen aus medizinischen oder persönlichen Erwägungen keine Gliedmaßenamputation (beziehungsweise „limb-sparing“) in Frage kommt, keine stärkeren palliativen Maßnahmen eingeleitet, kommt es in der Regel aufgrund unstillbarer Tumorschmerzen innerhalb weniger Wochen nach Diagnosestellung zur Notwendigkeit der Euthanasie.

2.1.9.6 Prognose

Die Prognose bei humanen und caninen Osteosarkompatienten ist abgesehen von der Wahl der Therapie von verschiedenen weiteren Variablen abhängig. Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über prognostische Variablen beim caninen Osteosarkom bezogen auf eine chirurgische Therapie (Amputation oder gliedmaßenerhaltende Chirurgie) mit adjuvanter Chemotherapie (KIRPENSTEIJN 2004).

1. Klinische Parameter

a. Negativ

- Extension des Tumors ins Weichteilgewebe
- Lokalisation des Tumors in den Hintergliedmaßen, Rippen, Milz oder extraskeletal
- Körpergewicht
- Alter

b. Positiv

- Mandibulare Lokalisation

2. Diagnostische Parameter

a. Negativ

- Erhöhte AP-Werte im Plasma (Serum) zum Zeitpunkt der Diagnose oder nach der Chirurgie
- Tumorverdopplungszeit
- Größeres Tumolvolumen
- GH-Expression
- p53-Mutationen

3. Histologische Parameter

a. Negativ

- Teleangiektatischer Subtyp
- Erhöhte Blutgefäßdichte
- Tumorgrad III
- Starke Tumornekrose vor und nach Therapie

b. Positiv

- Fibrosarkomatöser Subtyp

4. Therapeutische Parameter

a. Negativ

- Inkomplette Resektion

b. Positiv

- Lymphozytäre Mikronukleoli nach Chemotherapie
- Einsatz von Chemotherapie
- Postoperative Infektion
- Chirurgische Entfernung des Tumors

Abb. 2: Prognostische Variablen für Hunde mit Osteosarkom bei chirurgischer Therapie (Amputation oder „limb-sparing“) und adjuvanter Chemotherapie

2.2 Strahlentherapie

2.2.1 Allgemeines zur Bestrahlung

Die Strahlentherapie ist ein wichtiger, bisher in Europa in vielen Regionen nur unzureichend verfügbarer Bestandteil der Krebstherapie von Kleintieren. Ihre Anwendung kann im Wesentlichen in vier große Disziplinen eingeteilt werden: 1) primäre Strahlentherapie, 2) adjuvante Bestrahlung, 3) neoadjuvante Bestrahlung und 4) palliative Bestrahlung.

Bei einer primären Strahlentherapie werden die hochenergetischen Strahlen alleine zur Behandlung von invasiven, nicht resezierbaren Tumoren eingesetzt, vorausgesetzt der Tumor ist strahlensensitiv. Ihr Einsatzgebiet liegt vor allem bei Tumoren der Nasenhöhle und bei Gehirntumoren. Bei der adjuvanten Bestrahlung wird das Tumorbett optimalerweise kurz nach dem chirurgischen Eingriff bestrahlt, um verbleibende Tumorzellen abzutöten. Dies ist bei zahlreichen Tumorerkrankungen möglich und kommt vorwiegend bei invasiven Tumoren (zum Beispiel Fibrosarkome, Mastzelltumoren, etc.) in Problemlokalisationen (Kopf, Gliedmaßen) in Frage, da dort eine genügend weite chirurgische Exzision vielfach nicht möglich ist.

Bei einer neoadjuvanten Bestrahlung wird der Tumor vor der chirurgischen Therapie bestrahlt. Ziel ist, die Tumorränder zu sterilisieren, in manchen Fällen den Tumor präoperativ zu verkleinern und die Vaskularisation im Tumorbereich zu verändern (KASER-HOTZ et al. 1994). Hauptziel der palliativen Bestrahlung ist es, durch den Tumor verursachte Symptome, vor allem Schmerz, zu lindern und den Zustand des Patienten zu stabilisieren. In einigen Fällen kann auch die Funktion des betroffenen Organs oder Körperteils verbessert werden (KASER-HOTZ et al. 1994).

2.2.2 Physikalische Grundlagen

Ionisierende Strahlung kann genutzt werden, um Tumorzellen abzutöten. Ionisierung (Verlust eines Elektrons) verursacht Zellschäden, deren Resultat in letzter Konsequenz der Zelltod ist. Photonen sind Quanten an Energie ohne Masse oder Ladung. Röntgenstrahlen sind Photonen, die durch extranukleare Interaktionen, wie bei Röntgengeräten und Linearbeschleunigern, erzeugt werden. Dies geschieht beim Auftreffen beschleunigter Elektronen auf ein Target (meist Metall).

Gammastrahlen sind ebenfalls Photonen. Diese entstehen jedoch durch intranuklearen Zerfall von unstabilen (radioaktiven) Elementen wie zum Beispiel Cobalt 60 und Cäsium 137. Da Photonen Materie durchdringen können, kommt es zur Interaktion mit dem bestrahlten Gewebe. Energie wird auf das Gewebe übertragen, wodurch Elektronen in Bewegung gesetzt werden und zusätzlich zur Ionisierung und Anregung führen. Dies macht sich dann als Streustrahlung bemerkbar. Die Interaktionen mit dem Gewebe manifestieren sich verschiedentlich im Photoeffekt, Comptoneffekt und der Paarbildung.

Der Photoeffekt resultiert in der vollständigen Absorption eines Photons durch ein Elektron einer inneren Schale, welches dadurch herausgeschleudert wird. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Photoeffektes ist proportional zu Z^3/E^3 (Z =Ordnungszahl des bestrahlten Atomkerns, E =Energie des auftreffenden Photons). Im Fall von Strahlen niedriger Energie (zum Beispiel Orthovoltage) ist die Absorption durch Gewebe mit hoher Z wie Knochen viel höher als die durch das umgebende Weichteilgewebe mit niedriger Z . Im Bereich von Megavoltagestrahlen ist die Wahrscheinlichkeit für den Photoeffekt deutlich geringer. Dadurch kommt es zu einer homogeneren Verteilung der Energie im Gewebe. Dies verhindert zum einen das Abschirmen von Tumoranteilen durch benachbarten Knochen, zum anderen wird das Auftreten von Osteoradionekrose erheblich gesenkt.

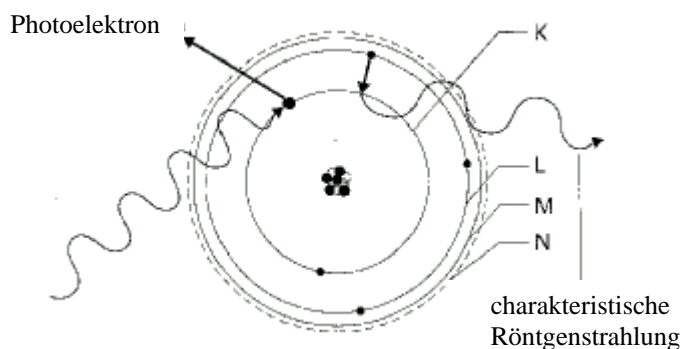


Abb. 3: Photoeffekt (nach NÜSSLIN 1998)

Der Comptoneffekt ist der Effekt, der im Bereich der gängigen Megavolttherapiegeräte dominiert. Hier wird durch das Photon ein Elektron einer äußeren Schale herausgelöst, welches hochenergetisch ist und sich vor allem in Vorwärtsrichtung bewegt. Aus therapeutischer Sicht ergibt sich daraus mit steigender Energie der Photonen ein zunehmender hautschonender Effekt. Dies gilt jedoch nicht bei der Bestrahlung mit Elektronen statt Photonen.

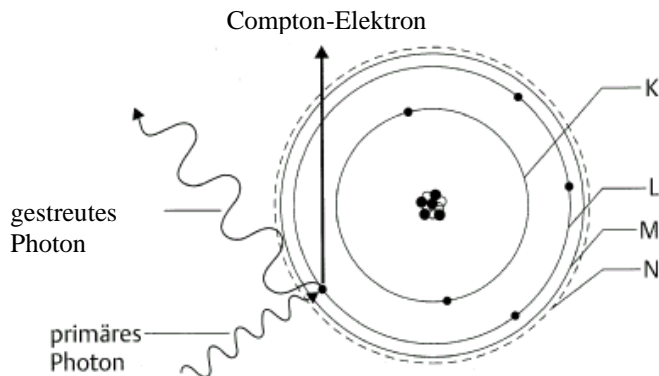


Abb. 4: Comptoneffekt (nach NÜSSLIN 1998)

Der Paarbildungseffekt spielt nur bei hohen Photonenenergien eine bedeutsame Rolle. Durch das ankommende Photon wird in Kernnähe aus Energie Materie (ein Elektron und ein Positron) erzeugt.

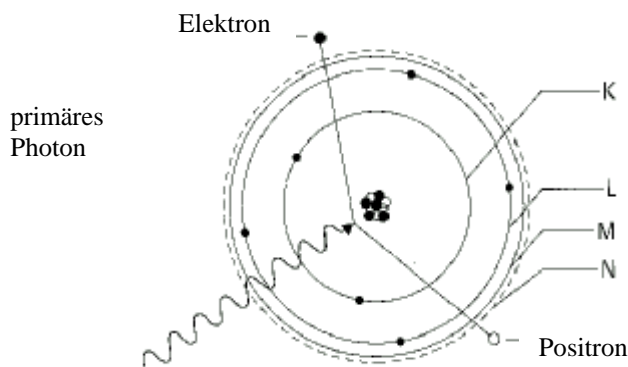


Abb. 5: Paarbildungseffekt (nach NÜSSLIN 1998)

Als Resultat dieser Interaktionen vermindert sich die Photonenenergie auf dem Weg durch das bestrahlte Gewebe. Strahlen mit hoher Energie werden weniger geschwächt und können deshalb zur Bestrahlung von tiefer gelegenen Tumoren benutzt werden. Die Strahlen der verschiedenen Therapiegeräte erzeugen entsprechende Tiefendosiscurven, die die Dosis in Prozent entlang der Bestrahlungsachse wiedergeben.

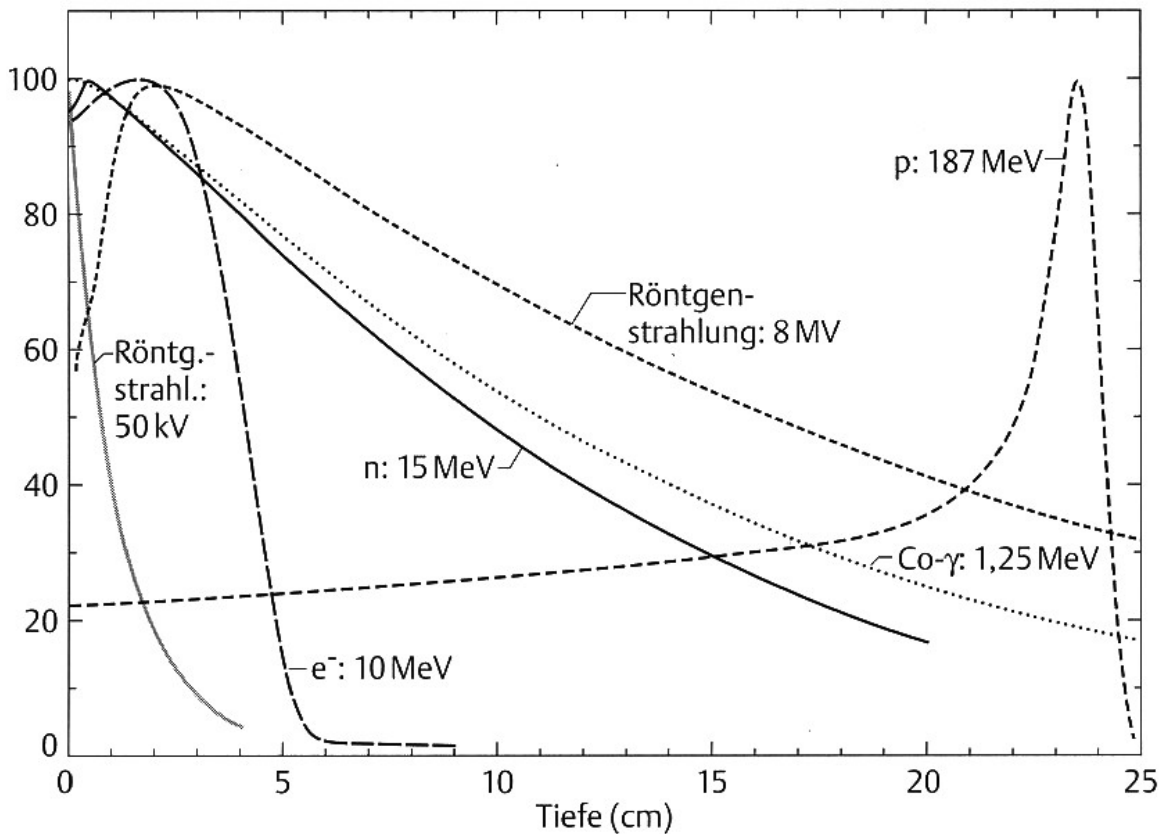


Abb. 6: Tiefendosiskurven für verschiedene Strahlenarten und Energien (nach RICHTER UND SCHWAB 1998):
 e^- =Elektronenstrahlen der Energie 10 MeV,
 n=Neutronenstrahlung der Energie 15 MeV,
 p=Protonen der Energie 187 MeV,
 kV=Kilovolt, MV=Megavolt, MeV=Megaelektronenvolt

Es gibt verschiedene Parameter, die die Tiefendosiskurven beeinflussen. Dies sind die Strahlenart (Photonen, Elektronen, Protonen), deren Energie, die Feldgröße und der Fokus-Haut-Abstand (LINDER und KNESCHAUREK 1996). Photonenstrahlung niedriger Energie erreicht ihr Dosismaximum auf der Hautoberfläche. Mit zunehmender Energie befindet sich das Dosismaximum aufgrund des Dosisaufbaueffektes immer weiter in der Tiefe. Für Elektronen zeigt die Tiefendosiskurve ein schwach ausgeprägtes Maximum und fällt in der Tiefe rasch ab. Protonen haben in der Tiefe einen steilen Dosisanstieg und -abfall auf Null. Die Strahlungsintensität vermindert sich mit dem Quadrat des Abstands von der Quelle im Nenner, bekannt als Abstandquadratgesetz.

2.2.3 Cobalt⁶⁰-Teletherapie

Cobalt⁶⁰-Geräte gehören wie auch die Linear- oder Kreisbahnbeschleuniger zu den Megavoltagegeräten. Diese werden von den Orthovoltagegeräten unterschieden, die mit Strahlen niedriger Energie (250-500 kV) arbeiten. Bei Cobalt⁶⁰-Teletherapieeinheiten macht man sich den Zerfall von radioaktivem Cobalt⁶⁰ zu Nickel zunutze. Dabei werden Gammastrahlen mit Energien von 1,17 und 1,33 MeV, durchschnittlich 1,25 MeV, emittiert. Die Cobaltquelle im gut abgeschirmten Kopf des Gerätes zerfällt kontinuierlich mit einer Halbwertszeit von 5,26 Jahren. Die Strahlung wird durch Bewegen der Quelle über einen offenen Port genutzt. Die Feldgröße kann durch den Kollimator auf die gewünschte Dimension begrenzt werden. Man erzielt einen hautschonenden Effekt, da das Dosismaximum in 0,5 cm Tiefe liegt. Tiefer liegende Tumoren können behandelt werden, ohne inakzeptable Hautreaktionen hervorzurufen.

Ist es erforderlich, dass auch die obersten Hautschichten Maximaldosis erhalten, muss man mit gewebeäquivalentem Material (Bolus) den Maximalpunkt um 0,5 cm nach oben verlagern. Es besteht nur ein minimaler Unterschied in der Absorption der Strahlen durch Knochen und Weichteilgewebe. Cobaltgeräte können in der Regel um ein Isozentrum im Patienten rotieren, wodurch die Behandlung über multiple Felder ermöglicht wird. Wenn die Dosisleistung durch den kontinuierlichen Zerfall zu niedrige Werte erreicht, muss die Quelle ausgetauscht werden. Da der Durchmesser der Quelle ein bis drei Zentimeter beträgt, hat man im Vergleich zu Linearbeschleunigern einen recht großen Penumbra (=Halbschatten). Dieser muß in die Behandlungsplanung mit einkalkuliert werden. Cobaltgeräte sind weitaus weniger anfällig gegenüber technischen Problemen als Linearbeschleuniger (LINDNER und KNESCHAUREK 1996, SAUER 1998, SCHMIDT 1998).

2.2.4 Grundlagen der Strahlenbiologie

2.2.4.1 Mechanismen auf Zellebene

Durch Radikalbildung kommt es vor allem zur Reaktion mit der Erbsubstanz der Zellen, der DNS, aber auch mit den Proteinen der verschiedenen Zellanteile. An der DNS entstehen typische Schäden in Form von Veränderungen der Basen und Polynukleotidketten. Man unterscheidet Einzel- und Doppelstrangbrüche, wobei vor allem die Doppelstrangbrüche für den nach Stunden bis Tagen eintretenden Zelltod maßgeblich verantwortlich sind. Die Empfindlichkeit einer Zelle gegenüber Strahlung hängt unter anderem von der Zellzyklusphase ab, in der sie sich gerade befindet. Zellen in der Mitose- und G2-Phase sind am empfindlichsten, während Zellen in der S-Phase am strahlenresistentesten sind.

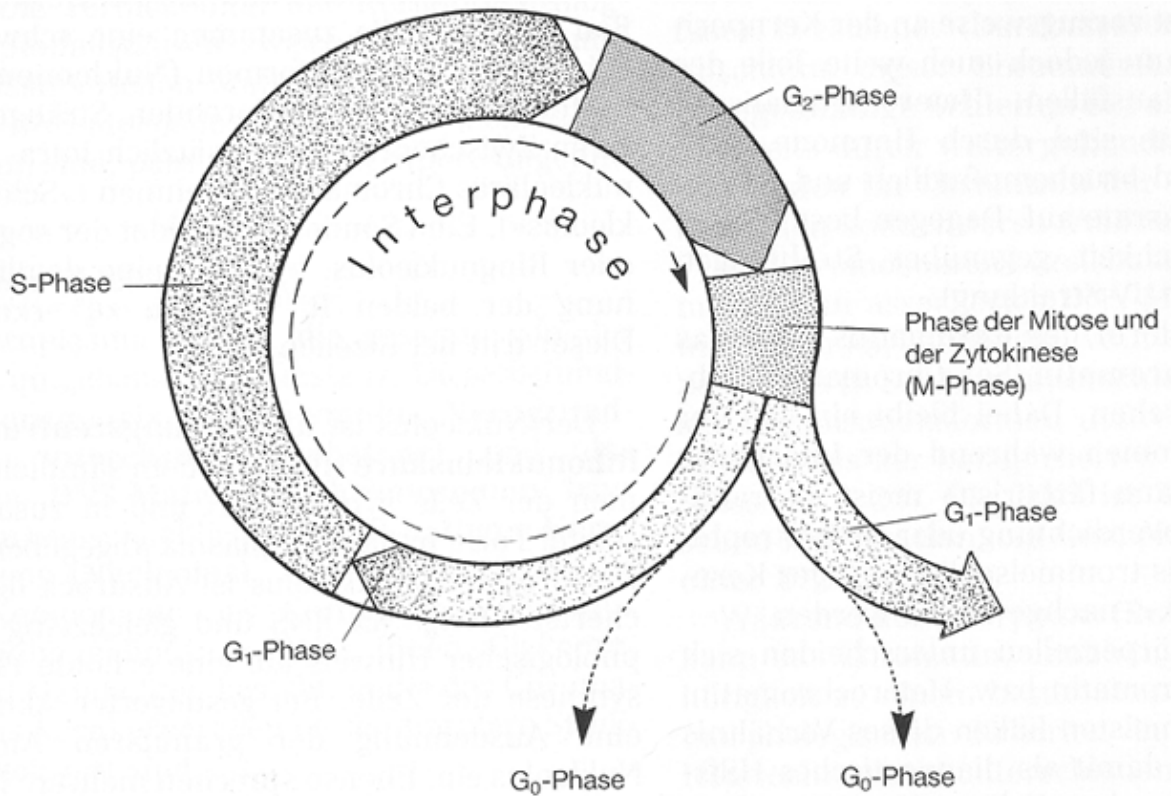


Abb. 7: Phasen des Zellzyklus (nach LIEBICH 1990)

Neben der Zellzyklusphase spielt die Art des Ursprungsgewebes ebenfalls eine Rolle für die Strahlenempfindlichkeit. Sich regelmäßig teilende Zellen werden vermehrt geschädigt, sie sterben beim Versuch der Zellteilung ab. Bei Geweben mit rascher Proliferation (zum Beispiel Haut, Mukosa, Knochenmark und die meisten Tumoren) werden daher innerhalb von wenigen Wochen akute Reaktionen beobachtet. Ab einer bestimmten Anzahl vernichteter Stammzellen verändert sich durch mangelnde Regenerationsfähigkeit das gesamte betroffene Gewebe. Die Spätreaktionen langsam oder nicht proliferierender Gewebe (zum Beispiel Nerven, Muskeln und Knochen) treten erst nach Monaten oder Jahren auf (HAND et al. 2004).

2.2.4.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Ionisierende Strahlung unterscheidet nicht zwischen normalen und tumorösen Zellen, wodurch es zu unerwünschten Wirkungen am gesunden Gewebe kommt. Um die Strahlentherapie optimal zu gestalten, muss man maximale Wirkung am Tumor bei möglichst minimaler Schädigung des normalen umgebenden Gewebes erreichen.

Die Dosis-Wirkungs-Kurve beschreibt sowohl die Wahrscheinlichkeit der Tumorvernichtung als auch die Toleranz des gesunden Gewebes in Abhängigkeit von der Strahlendosis. Je weiter die Kurve der Tumorzerstörung von der Toleranzkurve des normalen Gewebes abweicht, umso höher ist die Chance für eine Heilung oder Tumorkontrolle ohne größere Komplikationen (LINDER und KNESCHAUREK 1996, SAUER 1998, SCHERER und SACK 1989).

2.2.4.3 Fraktionierung

Appliziert man die Gesamtdosis nicht in einer, sondern in mehreren Portionen (Fraktionen), so beobachtet man einen kleineren biologischen Effekt. Die Erklärung dafür liegt in den „4 R“ der Strahlentherapie (Reparation, Reoxygenierung, Repopulation, Redistribution) (WITHERS 1975).

Reparation: Für dieses Phänomen ist die große Kapazität von Säugerzellen, DNA-Schäden zu reparieren, verantwortlich. Da die Fähigkeit zur Reparation bei gesunden Zellen größer ist als bei Tumorzellen, besteht hier ein therapeutischer Vorteil. Wenn multiple Fraktionen appliziert werden, sterben mehr tumoröse als gesunde Zellen ab. Säugerzellen können durch Bestrahlung entstandene Schäden meist innerhalb von 24 Stunden reparieren (GILETTE und GILETTE 1995, KASERHOTZ et al. 1994, LARUE und GILETTE 1996).

Reoxygenierung: Zwischen den einzelnen Fraktionen werden hypoxische Tumorzellen wieder mit Sauerstoff versorgt. Diese Reoxygenierung erhöht die Strahlenempfindlichkeit, da sauerstoffarme Zellen strahlenresistenter sind. Sterben Zellen durch die Bestrahlung ab, verbessert sich die Sauerstoffversorgung der verbliebenen Tumorzellen, wodurch ein weiterer therapeutischer Gewinn erzielt wird (GILETTE und GILETTE 1995, GRAY et al. 1953).

Das dritte „R“ steht für die *Repopulation*. Sowohl Tumorzellen als auch gesunde Zellen durchlaufen während einer fraktionierten Bestrahlung den Zellzyklus. Der Untergang von Zellen führt dazu, dass im gesunden Gewebe Stammzellen ihre Proliferationsrate erhöhen und ruhende Zellen wieder in den Zellzyklus eintreten, um tote Zellen zu ersetzen. Dieser Mechanismus führt zur Geweberegeneration. Leider tritt dies auch bei einigen schnell wachsenden Tumoren vor allem gegen Ende der Therapie auf, weshalb dann die Dosis entsprechend erhöht werden muss (GILETTE und GILETTE 1995, LARUE und GILETTE 1996).

Das vierte „R“ ist Platzhalter für die *Redistribution* innerhalb des Zellzyklus. Bei sich rasch teilenden Geweben rotieren die Zellen im Zuge der Redistribution zu den radiosensitiven Stadien M und G2, wodurch eine Erhöhung der Strahlenempfindlichkeit entsteht.

Wichtig ist es, schon im Vorfeld die Zielsetzung der Strahlentherapie festzulegen, da dies weit reichende Folgen bezüglich Häufigkeit der Bestrahlung, Gesamtdosis, akzeptierte Nebenwirkungen und Prognose hat (GILETTE und GILETTE 1995, LARUE und GILETTE 1996). Plant man eine Strahlentherapie kurativ, so ist es das Ziel, den Tumor langfristig zu kontrollieren oder gar komplett zu zerstören. Hierbei sind eine höhere Anzahl Fraktionen und somit eine höhere Gesamtdosis notwendig, wodurch stärkere Risiken für Nebenwirkungen, mehr Aufwand für Besitzer und Tier und auch höhere Kosten entstehen.

Kurative Protokolle beim Tier beinhalten 10-20 Fraktionen, die je nach Institution Montag-Mittwoch-Freitag oder an fünf Folgetagen Montag-Freitag appliziert werden. In der Veterinärmedizin sind Gesamtdosen von 39-63 Gy (Gray, 1 Gy entspricht der absorbierten Energie von 1 Joule/kg) üblich. Soll die Behandlung palliativ erfolgen, verfolgt man eine Steigerung der Lebensqualität durch Schmerzlinderung und/oder Funktionsverbesserung. Dazu sind weniger Fraktionen (zwei bis fünf) und eine geringere Gesamtdosis (<16-30 Gy) notwendig, wodurch kaum Nebenwirkungen zu erwarten sind. Nachteil ist, dass im Gegenzug das Tumorwachstum weniger bis nicht kontrolliert wird (KASER-HOTZ et al. 1994).

2.2.4.4 Nebenwirkungen

Da Bestrahlung eine lokale Behandlungsform ist, manifestieren sich Nebenwirkungen an Geweben im bestrahlten Feld. Am häufigsten sind Haut, Mukosa, andere angrenzende Weichteile und Organe wie auch Knochen betroffen. Werden im Rahmen einer kurativen Bestrahlung die Mukosa von Nase oder Mund bestrahlt, kommt es hier gegen Ende der Therapie häufig zu einer Rötung und Ödematisierung, die in der Regel nach zwei bis drei Wochen wieder abklingt (LADUE-MILLER et al. 1996, THEON et al. 1997). Bestrahlte Haut kann bis zu zwei Wochen nach Beendigung der Therapie mit schuppiger bis feuchter Dermatitis reagieren. Des Weiteren wird Haarausfall und ein Nachwachsen von Haaren anderer Pigmentierung beobachtet. Auch Haut und Schleimhaut können Veränderungen in der Pigmentierung erfahren. Bei höheren Dosen äußert sich dies meist in Pigmentverlust mit anschließender Hyperpigmentierung. Werden niedrigere Dosen appliziert, führt dies eher direkt zu Hyperpigmentierung (FRIMBERGER et al. 1997, MCCHESENEY et al. 1989, TURREL et al. 1988).

Am Auge kann es zur Konjunktivitis kommen. In schwereren Fällen entstehen Ulzerationen der Kornea. Bei Verminderung der Tränenproduktion kann eine Keratitis sicca die Folge sein. Als mögliche Spätfolge tritt ab etwa sechs Monaten nach Bestrahlung eine Katarakt auf (ADAMS et al. 1998, JAMIESON et al. 1991, ROBERTS et al. 1987). Bei den in der Tiermedizin gängigen Protokollen sind gravierende Spätschäden wie Knochen-, Haut-, Weichteil- und Nervennekrosen selten. Dies ist sehr wichtig, da solche Schäden aufgrund fehlender Stammzellen meist irreversibel sind (LADUE et al. 1999, SCHULTHEISS et al. 1995, TILLER-BORCICH et al. 1987).

2.2.5 Therapieplanung

Die Vorarbeit zur Therapieplanung ist abhängig von der Lokalisation des zu bestrahlenden Tumors. Handelt es sich um Tumoren in Bereichen mit kritischen angrenzenden Strukturen (Nasen-, Gehirntumoren, Umfangsvermehrungen über beziehungsweise in den großen Körperhöhlen), ist zur Planung eine Computertomographie oder Kernspintomographie notwendig. Man bestimmt damit Tumolvolumen, Tumorausdehnung und gefährdete Organe. Hat man es mit oberflächlichen Tumoren in weniger problematischen Regionen (zum Beispiel den Gliedmaßen) zu tun, ist in den meisten Fällen die Tumormessung und gegebenenfalls ein Röntgenbild zur Planung ausreichend. Neben dem Tumolvolumen umschließt das Zielvolumen auch einen Bereich außerhalb des makroskopisch nachweisbaren Tumors, bei dem vermutet wird, dass er Tumorzellen enthält. Die Histologie des jeweiligen Tumors bedingt die Größe dieses Sicherheitssaumes. Zudem müssen Positionierungsungenauigkeiten und Atmungsbewegungen einkalkuliert werden. Je nach Komplexität wird zur Optimierung der Dosisverteilung zum Teil mit multiplen Bestrahlungsfeldern gearbeitet (KASER-HOTZ 2000).

2.2.6 Bestrahlung von Knochentumoren

Da canine appendikuläre Osteosarkome zu den relativ strahlenresistenten Tumoren gehören, ist eine Strahlentherapie makroskopischer Tumoren mit kurativer Intention nach derzeitigem Kenntnisstand nicht indiziert. Demgegenüber lässt sich diese Therapiemodalität als palliative Maßnahme einsetzen. Hochenergetische Strahlung, wie sie für die Teletherapie von Tumoren eingesetzt wird, führt gemäß Literatur in 74-92 % der Patienten zu guter Schmerzlinderung bis fast völliger Schmerzausschaltung im bestrahlten Gebiet. Der Erfolg einer palliativen Bestrahlung setzt innerhalb weniger Tage bis Wochen nach der Strahlentherapie ein (BATEMAN et al. 1994, GREEN et al. 2002, KLEITER et al. 2002, MAYER und GRIER 2006, MCENTEE et al. 1993, MUELLER et al. 2005, RAMIREZ et al. 1999).

Diese Wirkung ist durch verschiedene Mechanismen erklärbar. Die Bestrahlung führt zur Nekrose von Tumorzellen und nachfolgendem Ersatz durch fibröses Gewebe. In der Folge kommt es zur Kalzifizierung des Ersatzgewebes und zur Bildung von Faserknochen, der nach und nach durch lamellären Knochen ersetzt wird. Die sofort auftretende Wirkung wird auf einen zytotoxischen Effekt gegenüber normalen Knochenzellen, Tumorzellen und Makrophagen zurückgeführt, die chemische Mediatoren (Prostaglandine, vor allem Prostaglandin E₂) freisetzen. Dadurch wird die Ausschüttung von diesen chemischen Mediatoren, die zur Schmerzwahrnehmung durch Stimulation von Schmerzrezeptoren im Periost führen, reduziert (MAYER und GRIER 2006).

Der später einsetzende Effekt (zwei Wochen und darüber hinaus) lässt sich durch die Rekalzifizierung und Reparatur von osteolytischen Läsionen erklären (MCENTEE et al. 1993). Die einsetzende Schmerzlinderung dauert median 53-130 Tage mit einer Spanne von 0-580 Tagen. Die Überlebenszeiten dieser Patienten liegen median bei 122 bis 313 Tagen mit einer Spanne von 7-2035 Tagen (BATEMAN et al. 1994, GREEN et al. 2002, KLEITER et al. 2002, MCENTEE et al. 1993, MUELLER et al. 2005, RAMIREZ et al. 1999).

Die zur Schmerzausschaltung erforderliche Fraktionszahl und Gesamtdosis liegt signifikant unter der, die in der Regel für eine kurative Bestrahlungstherapie notwendig wäre. Somit erfüllt die Bestrahlung zur Schmerzlinderung die klassischen Voraussetzungen für eine palliative Therapie, da sie durch eine erfolgreiche Schmerzkontrolle zu einer Verbesserung der Lebensqualität sowie Gliedmaßenfunktion führt. Die damit verbundene Verlängerung der Überlebenszeit betroffener Patienten ist zwar nicht das Primärziel, wird jedoch häufig beobachtet (CRONIN et al. 1993, SIEGEL und CRONIN 1997, THRALL und LARUE 1995).

Bestrahlung zur Schmerzlinderung wird in der Humanmedizin vor allem als palliative Maßnahme bei Knochenmetastasen eingesetzt (HOF und DEBUS 2005, KONSKI et al. 2005, PRICE et al. 1986, RUBIN 1993), wobei man auch hier noch auf der Suche nach dem optimalen Bestrahlungsprotokoll ist (NEEDHAM et al. 1994, WAI et al. 2004, YOSHIDA und HIRATSUKA 2006). Humanmedizinische radioonkologische Institutionen verwenden verschiedene palliative Behandlungsprotokolle. Die Gesamtdosen variieren zwischen 4 und 46 Gy (AMICHETTI et al. 2004, HARTSELL et al. 2005, WU et al. 2004).

Die Anzahl der Fraktionen schwankt zwischen 1 und 23. In der Literatur wird von einer Ansprechrate auf palliative Bestrahlung zwischen 71-100 % (20-59 % CR) berichtet (HADDAD et al. 2005, POULSEN et al. 1989, ROSZKOWSKI 2005, VAN DER LINDEN et al. 2006). ARCANGELI und Mitarbeiter (1998) verglichen drei Gruppen mit unterschiedlichen Fraktionierungsschemata: 20-23 x 2 Gy, 10-12 x 3 Gy oder 1-4 x 7-8 Gy. In dieser Studie wurde statistisch nachgewiesen, dass höhere Gesamtdosen mit einem höheren Prozentsatz an kompletter Schmerzausschaltung und längerer Wirksamkeit verbunden sind.

PRICE und Mitarbeiter (1986) zeigten, dass eine einzelne Fraktion von acht Gy den Schmerz ebenso effektiv lindert wie zehn tägliche Fraktionen zu drei Gy. Zu ähnlichen Ergebnissen führten die Untersuchungen von NIELSON und Mitarbeitern (1998). Hier wurde eine Einzelfraktion zu acht Gy mit vier Fraktionen zu fünf Gy verglichen. Beide Protokolle führten zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich Grad und Dauer der Schmerzlinderung. JEREMIC und Mitarbeiter (1998) verglichen Einzelfraktionen zu vier, sechs oder acht Gy. Es bestanden keine Unterschiede in der Dauer des Therapieerfolges, jedoch trat die Schmerzlinderung bei acht Gy schneller ein, und verglichen mit sechs Gy (73 %) und vier Gy (59 %) erfuhren mehr Patienten eine komplette Schmerzausschaltung (78 %).

Liegen multiple Metastasen auf verschiedene Körperareale verteilt vor, muss mit mehreren Feldern oder gar Halbkörperbestrahlungen gearbeitet werden. Große Bestrahlungsvolumina erfordern den Einsatz von wenigen und kleinen Fraktionen oder die systemische Anwendung von Radioisotopen (HOSKIN 1988). JEREMIC und Mitarbeiter (1999) beschäftigten sich mit der wiederholten Bestrahlung von Knochenmetastasen bei Wiederauftreten von Schmerz. Sie zeigten, dass eine Einzelfraktion von vier Gy effektiv (74 % Ansprechrates, 31 % CR, 42 % PR) und wenig toxisch bei der Wiederholungsbestrahlung ist.

In der Tiermedizin wird die erfolgreiche Anwendung von Bestrahlung zur Schmerzlinderung bei appendikularen Knochenläsionen beschrieben, wobei jedoch relativ wenige Publikationen vorliegen (BATEMAN et al. 1994, GREEN et al. 2002, KLEITER et al. 2002, MAYER und GRIER 2006, MCENTEE et al. 1993, MUELLER et al. 2005, RAMIREZ et al. 1999). BATEMAN und Mitarbeiter (1994) untersuchten den Erfolg einer palliativen Bestrahlung bei 24 Hunden, wobei nur sechs der Patienten ein appendikulares Osteosarkom hatten.

Bei der palliativen Bestrahlung caniner Osteosarkome wird von einem Anhalten des Erfolges über 0-580 Tage berichtet. Allerdings bestehen in der zitierten Literatur erhebliche Unterschiede hinsichtlich des angewendeten Bestrahlungsprotokolls, das heißt der Anzahl der Fraktionen (2-4), der Fraktionsgröße (6-10 Gy) und der applizierten Gesamtdosis (16-32 Gy) (BATEMAN et al. 1994, GREEN et al. 2002, KLEITER et al. 2002, MAYER und GRIER 2006, MCENTEE et al. 1993, MUELLER et al. 2005, RAMIREZ et al. 1999). Vergleichende Untersuchungen verschiedener Fraktionierungsschemata hinsichtlich Grad und Dauer der Schmerzausschaltung sowie zu den Nebenwirkungen und der Wiederholbarkeit des Verfahrens liegen nur sehr spärlich vor (MUELLER et al. 2005, RAMIREZ et al. 1999).

Tabelle 2: Vergleich der Publikationen zur palliativen Bestrahlung von appendikularen Osteosarkomen

Publikation	Fraktionierung	Anzahl Hunde (n)	Ansprechrate	Wirkungsdauer (Min-Max.) in Tagen	Mediane (m)/durchschnittl. (d)Wirkungsdauer in Tagen	Mediane (m)/durchschnittl. (d) ÜZ in Tagen
MUELLER und Mitarbeiter 2005	3x8 Gy o. 4x6 Gy	54	83 %	6-482	53 (m)	120 (m)
GREEN und Mitarbeiter 2002	4x8 Gy	15 (24)*	93 %	21-536	94,5 (m)	313 (m)
KLEITER und Mitarbeiter 2002	2-3x 8-10 Gy	6	83 %	150-280	205 (d)	232 (d)
RAMIREZ und Mitarbeiter 1999	3x10 Gy o. 2x8 Gy	95	74 %	0-580	73 (m)	122 (m)
MCENTEE und Mitarbeiter 1993	3x10 Gy	15	75 %	17-288	130 (m)	125 (m)

*Anzahl Hunde ohne Klammern=appendikuläre OSA, Zahl in Klammern=Gesamtzahl der Patienten inklusive axiale OSA

In einigen Studien wurde bei appendikularen Osteosarkomen die Nutzung von Strahlentherapie mit kurativer Intention untersucht. THRALL und Mitarbeiter (1990) bestrahlten 21 Hunde mit appendikularem Osteosarkom präoperativ ohne adjuvante Chemotherapie im Zusammenhang mit gliedmaßenhaltenden chirurgischen Maßnahmen. Sie verwendeten eine Dosis von 36 bis 52 Gy in zehn Fraktionen. Drei Wochen nach der Bestrahlung erfolgten die chirurgische Tumorexzision und die Implantation eines Allografts. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten betrug vier Monate (1-18 Monate). Bei sieben Patienten musste aufgrund einer schweren lokalen Infektion, Fraktur des Allografts oder Instabilität der Fixation eine zweite Operation durchgeführt werden. 24 % der Patienten entwickelten ein Rezidiv und 53 % hatten Probleme mit der Fixation des Spenderknochens. Aufgrund dieser hohen Komplikationsrate raten die Autoren der Studie von einer neoadjuvanten Radiotherapie in gewählter Dosis und Fraktionierung ab.

WALTER und Mitarbeiter (2005) bestrahlten 14 Hunde mit appendikularem Osteosarkom mit kurativer Intention. Die mediane Überlebenszeit lag bei 209 Tagen. HEIDNER und Mitarbeiter (1991) kombinierten die Cobalt⁶⁰-Bestrahlung mit intraarteriellem Cisplatin in einer Dosis von 70 mg/m² KOF. Das Cisplatin wurde unmittelbar vor der ersten und letzten Bestrahlung appliziert. Es wurde eine Gesamtdosis von 24-40 Gy in bis zu zehn Fraktionen in einem M-M-F-Regime verabreicht. Zum Zeitpunkt der Vorstellung hatten zwei der zwölf Hunde pathologische Frakturen und zwei Patienten schon sichtbare Fernmetastasen in Lunge oder Haut. Letztere wurden innerhalb eines Monats nach Therapieende euthanasiert. Man erreichte eine mediane lokale Kontrolle von 5,9 Monaten. Die mediane Überlebenszeit lag insgesamt bei 4,9 Monaten. Für Hunde ohne feststellbare Fernmetastasen zu Therapiebeginn betrug sie 6,7 Monate.

Mehrere humanmedizinische Studien haben ergeben, dass der prozentuale Anteil an nekrotischem Tumorgewebe ein wichtiger Indikator für die Effektivität einer präoperativen Therapie ist (BACCI et al. 1987, ROSEN et al. 1982, WINKLER et al. 1988). POWERS und Mitarbeiter (1991) konnten ebenfalls nachweisen, dass der prozentuale Anteil nekrotischen Tumorgewebes einen hohen prädiktiven Wert für die lokale Tumorkontrolle hat. In einer anderen Studie mit 20 Hunden wurden verschiedene Behandlungsmethoden vor gliedmaßenhaltenden Operationen untersucht (intraarterielle Cisplatingabe mit oder ohne Bestrahlung, intravenöse Cisplatintherapie mit Bestrahlung). Die einzelnen Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in der lokalen Tumorkontrolle. Die mediane Überlebenszeit lag bei acht Monaten (1-45 Monate) (LARUE et al. 1989).

WITHROW und Mitarbeiter (1993) applizierten bei 49 Patienten mit appendikularem Osteosarkom Gesamtdosen von 20-40 Gy in zehn gleichen Fraktionen. Cisplatin wurde an Tag 0 und 21 der Bestrahlung in einer Dosis von 70 mg/m² KOF intraarteriell verabreicht. Betrug die Tumornekrose rate weniger als 75 %, so erlitten 65 % der Patienten nach einem Jahr ein lokales Rezidiv. Lag die Nekrose rate bei über 75 %, so erfuhren nur 15 % ein lokales Rezidiv. Die Tumornekrose rate war damit der wichtigste prädiktive Faktor im Hinblick auf ein lokales Rezidiv. Eine Gesamtdosis von 32 Gy in Verbindung mit zwei intraarteriellen Cisplatingaben reichte aus, um diese hohe Nekrose rate zu bewirken. Größere Bestrahlungsdosen (36-40 Gy) waren mit einer hohen Inzidenz für das Versagen der Spenderknochen verantwortlich. Die mediane Überlebenszeit lag bei 9,3 Monaten (1,5-38 Monate), das mediane krankheitsfreie Intervall bei 7,2 Monaten (3-13 Monate).

Verschiedene Forschungsgruppen untersuchten den Einsatz von $^{153}\text{Samarium}$ für die Behandlung von appendikularen und axialen Knochentumoren (BARNARD et al. 2007, LATTIMER et al. 1990, MILNER et al. 1998, MOE et al. 1996). $^{153}\text{Samarium}$ ist ein Radioisotop, das sowohl β -Partikel als auch Gammastrahlen emittiert. Es verteilt sich im Skelett entsprechend $^{99}\text{Technetium}$, so dass man per Knochenszintigraphie die Selektivität und Effektivität von $^{153}\text{Samarium}$ in einer vorhandenen Läsion vorhersagen kann (LATTIMER et al. 1990). LATTIMER und Mitarbeiter (1990) therapiereten 40 Hunde mit verschiedenen primären Sarkomen des Knochens in appendikularer und axialer Lokalisation mit ein oder zwei i.v.-Dosen von 37 MBq (=1 mCi)/kg. Die beste Wirkung konnte man bei kleinen Läsionen mit wenig Lyse, bei nicht das Periost durchbrechenden Veränderungen, bei metastatischen Knochenveränderungen und Neoplasien im axialen Skelett beobachten.

MILNER und Mitarbeiter (1998) stellten fest, dass Strahlentherapie mit $^{153}\text{Samarium}$ in sieben von acht behandelten Hunden mit Osteosarkomen des Gliedmaßenskeletts weder Schmerzkontrolle noch Antitumoreffekt erreichte. Sieben Tumoren wuchsen progressiv. Nur ein Tumor, lokalisiert in der Skapula, ging in komplette Remission und wurde über 20 Monate als rezidivfrei eingestuft. In einer anderen Studie wurde ein rezidiertes maxilläres Osteosarkom nach marginaler Resektion mit zwei Injektionen von $^{153}\text{Samarium}$ (43 und 45 MBq/kg) im Abstand von 15 Wochen behandelt. Der Patient überlebte länger als 21 Monate. Es waren weder ein lokales Rezidiv noch Fernmetastasen festzustellen (MOE et al. 1996).

Es gibt wenige Berichte und Erfahrungen über Teletherapie bei Osteosarkomen der Kieferknochen (DICKERSON et al. 2001, HEYMAN et al. 1992, STRAW et al. 1996). STRAW und Mitarbeiter (1996) verglichen verschiedene Therapiemodalitäten (partielle Mandibulektomie alleine oder in Kombination mit Chemotherapie und/oder Radiotherapie) bei 51 Hunden mit mandibulärem Osteosarkom. Sie konnten keine Unterschiede im Behandlungserfolg feststellen. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse von 22 Hunden mit axialem Osteosarkom wiesen DICKERSON und Mitarbeiter (2001) nach, dass Radiotherapie mit kurativer Intention die Überlebenszeiten der Patienten im Vergleich zu palliativ bestrahlten signifikant verlängerte. Hunde, die palliativ mit zwei bis drei wöchentlichen Fraktionen zu je 10 Gy therapiert wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 79 Tagen. Patienten, die eine intensive Radiotherapie in Form von 15-19 Fraktionen zu je 3 Gy drei- bis fünfmal wöchentlich erhielten, erreichten eine mediane Überlebenszeit von 265 Tagen.

3 Tiere, Material und Methoden

3.1 Einschlusskriterien

In die Studie integriert wurden 30 Hunde mit einem Osteosarkom der langen Röhrenknochen (alle Lokalisationen), das mit einer sichtbaren Lahmheit (siehe Kapitel 4.2) und typischen röntgenologischen Knochenveränderungen (siehe Kapitel 4.5) einherging. Hunde mit einer röntgenologisch oder computertomographisch darstellbaren pathologischen Fraktur des tumorös betroffenen Knochens wurden ausgeschlossen. Patienten, die bereits zuvor eine Strahlentherapie des betroffenen Knochensegments erhalten hatten, wurden ausgeschlossen. Ebenso nicht zugelassen wurden Patienten mit schwerwiegenden systemischen Erkrankungen, die nach ärztlichem Ermessen mit einer nur kurzen Lebenserwartung einhergehen oder bei denen aus diesem Grunde mit Problemen hinsichtlich der notwendigen Anästhesie zu rechnen gewesen wäre. Kein Ausschlusskriterium waren Vorbehandlungen mit unterschiedlichen Schmerzmitteln, auch Kortikosteroiden, oder nodulären Lungenverschattungen.

3.2 Diagnose und klinische Stadieneinteilung

- a) **Klinische Allgemeinuntersuchung.** Bei allen Hunden erfolgte eine Blutuntersuchung. Es wurde ein komplettes Blutbild mit Leukozyten-, Erythrozyten- und Thrombozytenzählung, sowie Differentialblutbild per Vet ABC[®] (animal blood counter von scil animal care, Viernheim, Deutschland) in der Tierklinik Hofheim angefertigt. Das Blutserum wurde zur Überprüfung der Nierenfunktion (Harnstoff-N, Kreatinin, Gesamteiweiß, Natrium, Chlorid, Kalium, anorganisches Phosphat), Leber- (Gesamt-Bilirubin, ALT, ALKP, γ -GT, AST, GLDH, Serumalbumin), Pankreas- (Glucose, α -Amylase, Lipase, Cholesterin, Fruktosamin) und Muskelparameter (CK, LDH, Calcium, korrigiertes Calcium, Magnesium, Triglyceride gesamt) in ein tiermedizinisches Labor (Vet-Med-Labor, Ludwigsburg, Deutschland) eingeschickt.
- b) Feststellung des Grades der Schmerzhaftigkeit anhand der Funktionseinschränkung der Gliedmaße, des Appetits und der Aktivität (Gradeinteilung gemäß Anhang 2)
- c) Beurteilung des Grades der Muskelatrophie der betroffenen Gliedmaße (Umfang des Oberschenkels beziehungsweise Oberarmes im Vergleich zur kontralateralen Seite)
- d) Röntgenuntersuchung der betroffenen Gliedmaße in zwei Ebenen
- e) Computertomographische Untersuchung des Tumors

- f) Röntgenuntersuchung des Thorax in drei Ebenen (ventrodorsaler sowie rechts- und links-anliegender laterolateraler Strahlengang)
- g) Computertomographische Untersuchung des Thorax
- h) Histologische Untersuchung des Tumors post mortem (sofern möglich). Auf eine histologische Untersuchung vor Beginn der Therapie wurde bewusst verzichtet, da eine Biopsienahme zur statischen Schwächung des Knochens und dadurch zur Förderung pathologischer Frakturen beitragen kann. Des Weiteren kann es zur Tumorausbreitung entlang des Stichkanals kommen (DERNELL et al. 2001, LIPTAK et al. 2004, WYKES et al. 1985). Stattdessen wurde die Diagnose "Osteosarkom" per Feinnadelaspiration (BRITT et al. 2007, SAMII et al. 1999, STOCKHAUS et al. 2003) zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung gestellt oder anhand postmortal gewonnener histologischer Gewebeproben etabliert. Die Feinnadelaspiration erfolgte mit einer 10-ml-Spritze, einer Kanüle der Stärke 20 G und einer Aspirationspistole. Es wurde eine LT-SYS® Haema-Schnellfärbung (Labor+Technik, Berlin, Deutschland) durchgeführt. Die zytologische Auswertung wurde in der Tierklinik Hofheim vorgenommen. Die Probenentnahme zur histologischen Untersuchung post mortem erfolgte mit einem Knochentrepan mit 5 mm Durchmesser. Die Proben wurden in eine 4 %ige Formalinlösung eingebettet und in der Praxis für Tierpathologie Dr. med. vet. Dietrich v. Bomhard in München untersucht.

3.3 Röntgenuntersuchung, Computertomographie und Bestrahlung

Die Röntgenuntersuchungen wurden analog mit einer Röntgenanlage von Siemens (Tridoros 512, Siemens Medical, München, Deutschland) in der Tierklinik Hofheim angefertigt. Es kamen AGFA Röntgenkassetten (AGFA CURIX fine 100, AGFA, Köln, Deutschland) und Typon Röntgenfilme (Typon Contatyp CX-6R, Typon Medical Systems AG, Burgdorf, Schweiz) zum Einsatz. Die Röntgenuntersuchung des Thorax erfolgte mit einer Belichtung von 73 kV und fünf mAs und die der Gliedmaße je nach Objektstärke mit 57 bis 60 KV und fünf bis 6,3 mAs.

Zur Computertomographie und Bestrahlung wurden die Hunde anästhesiert (siehe Kapitel 3.6). Die computertomographische Untersuchung des Knochentumors und des Thorax erfolgte in der Tierklinik Hofheim zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlungsbehandlung mit einem Toshiba Computertomographen (Asteion Model TSX-021B, Toshiba Medical Systems, Neuss, Deutschland). Für den Knochentumor wurden abhängig von Lokalisation und Längenausdehnung Schichtdicken zwischen ein und fünf mm, Faltungskern 30 oder 81, eine Spannung von 120-135 kV und eine Stromstärke zwischen 50 und 150 mA gewählt. Im Regelfall kam eine Schichtdicke von zwei bis drei mm zum Einsatz. Für sehr kurze Tumoren wurde eine Schichtdicke von einem mm und für sehr lange Tumoren von fünf mm benutzt.

Die Thoraxuntersuchung erfolgte immer in Form von Spiralaufnahmen mit fünf mm Schichtdicke, einem Pitch von 1,5, Faltungskern 51, 120 kV Spannung und 100 mA Stromstärke. Die Auswertung der Röntgenbilder und der computertomographischen Untersuchungen nahm der Fachtierarzt für Radiologie Dr. Markus Tassani-Prell der Tierklinik Hofheim vor.

Die Bestrahlung erfolgte ebenfalls in der Tierklinik Hofheim mit einer Philips ⁶⁰Cobalt-Teletherapie Anlage (Philips Medizin Systeme, Hamburg, Deutschland). Die zu wählende Feldgröße wurde anhand mediolateraler Röntgenbilder ermittelt. Zu den röntgenologisch sichtbaren Tumorgrenzen wurde wegen des invasiven Wachstums von Osteosarkomen ein Sicherheitsrand von drei cm in proximaler und distaler Richtung addiert. Es wurden parallel opponierende Bestrahlungsfelder mit gleicher Gewichtung der Dosis gewählt. Angaben zur Anzahl der Bestrahlungsfaktionen und der Fraktionsgröße sind in Kapitel 3.4 zu finden. Sofern das Tumorwachstum es zuließ, wurde ein longitudinaler Hautstreifen aus dem Bestrahlungsfeld exkludiert, um das Risiko einer Obstruktion der Lymphgefäße zu minimieren.

3.4 Versuchsgruppen und Behandlungsprotokolle

30 Hunde mit appendikularen Knochentumoren wurden in zwei Gruppen zu je 15 aufgeteilt. Die Patienten wurden randomisierend immer abwechselnd nach dem Datum der Diagnosstellung den zwei Gruppen zugeteilt. Abweichungen von dieser abwechselnden Einteilung in Gruppe 1 und 2 wurden nur vereinzelt toleriert, wenn die Behandlung sonst für die Besitzer aus logistischen Gründen nicht durchführbar war. Gruppe 1 wurde mit 3x9 Gy an den Tagen 0-7-21 bestrahlt. In Gruppe 2 wurden 5x4 Gy möglichst an Folgetagen appliziert. Das Fraktionierungsschema der Gruppe 1 mit drei Fraktionen an Tag 0-7-21 ist ein in der Tiermedizin häufig verwendetes Protokoll. Die üblichen Fraktionsgrößen variieren von 8 bis 10 Gy, so dass die gewählten 9 Gy genau in diesem Rahmen liegen (KLEITER et al. 2002, MCENTEE et al. 1993, RAMIREZ et al. 1999). Ziel des Protokolls der Gruppe 2 war, die geplante Gesamtdosis möglichst in einem kurzen Zeitraum zu applizieren, um zu sehen, ob dies Einfluss auf den Zeitraum bis zum Wirkungseintritt, den Grad der Wirkung und die Wirkungsdauer hat. Das Auftreten von akuten Nebenwirkungen, wie einer strahleninduzierten Dermatitis, sollte möglichst vermieden werden. Die Verwendung von niedriger dosierten Einzelfraktionen senkt das Risiko für spät auftretende Gewebeschäden wie Knochen- und Hautnekrosen oder Muskelfibrosen (LADUE et al. 1999, SCHULTHEISS et al. 1995, TILLER-BORCICH et al. 1987).

3.5 Medikamentöse begleitende Therapie

Die Vorbehandlung mit Medikamenten zur Schmerzlinderung hatte keinen Einfluß auf die Versuchsgruppenbildung. Die Hunde erhielten die zu Bestrahlungsbeginn verabreichten Analgetika und/oder Kortikosteroide in unveränderter Weise weiter, da ein Absetzen der Medikamente zur Verschlechterung der Lahmheit oder eine Umstellung zur bestrahlungsunabhängigen Veränderung der Lahmheit hätte führen können.

3.6 Anästhesie

Für die computertomographische Untersuchung und die Bestrahlung war es notwendig, die Hunde zu anästhetisieren, damit eine exakte Lagerung gewährleistet werden konnte. Das Narkoseprotokoll sollte auch für ältere Patienten gut verträglich und kurz wirksam sein. Allen Patienten wurde ein venöser Zugang gelegt.

Die Narkoseinduktion erfolgte mit einem intravenösen Bolus Diazepam (diazep-ct[®] 10 mg/2 ml, ct-Arzneimittel GmbH, Berlin, Deutschland; 0,5-1 mg/kg KM) und Propofol (Narcofol[®], CP-Pharma, Burgdorf, Deutschland; 2-4 mg/kg KM). Danach wurden die Patienten orotracheal intubiert. Die Inhalationsanästhesie erfolgte mit einem Gemisch aus Sevofluran (Sevorane[®], Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland; Einleitung 6-8 Vol.-%, Erhaltung 3-4 Vol.-%) oder Isofluran (Isoba[®], Essex Tierarzney, München, Deutschland; Einleitung 3-4 Vol.-%, Erhaltung 0,6-1,5 Vol.-%) und Sauerstoff (0,4-0,8 L/min).

3.7 Verlaufskontrolle

Ein Ansprechen auf die Therapie wurde danach beurteilt, ob eine Schmerzlinderung mit verminderter Lahmheit der betroffenen Extremität und Verbesserung der Lebensqualität zu beobachten war. Als Wirkungsdauer wurde der Zeitraum zwischen klinischer Verbesserung und erneuter deutlicher Lahmheitsverschlechterung definiert. Zu Beginn der Therapie erhielten die Besitzer einen wöchentlich zu ergänzenden Fragebogen, auf dem Angaben zu Lokalreaktionen und Lebensqualität zu dokumentieren waren (Anhang 3). Die Verlaufskontrollen in der Tierklinik Hofheim wurden gemäß folgendem Zeitplan vorgenommen:

- 1) erste Nachkontrolle sechs Wochen nach Therapiebeginn
 - Beurteilung des Therapieerfolges (Lahmheitsgrad) durch den Tierarzt.
- 2) zweite Nachkontrolle 12 Wochen nach Therapiebeginn
 - Beurteilung des Therapieerfolges (Lahmheitsgrad) durch den Tierarzt
 - Röntgenbilder des Thorax und der Gliedmaße (sofern möglich in zwei Ebenen)
- 3) danach klinische Untersuchung mit Röntgenuntersuchung alle acht Wochen bis zum Lebensende des Patienten

Es wurde angestrebt, die Euthanasie in der Tierklinik Hofheim durchzuführen, um post mortale Röntgenaufnahmen anzufertigen und eine Biopsie des Knochens zu entnehmen.

3.8 Wiederholungsbehandlung

Bei Wiederauftreten von Schmerzen wurden, wenn es aufgrund eines zufrieden stellenden Ansprechens bei der ersten Bestrahlung und eines ausreichend guten Zustandes von Patient und Knochen sinnvoll erschien, Patienten der Gruppe 1 (3x9 Gy) erneut mit einmal neun Gy und die der Gruppe 2 (5x4 Gy) erneut mit fünfmal vier Gy bestrahlt.

3.9 Patientendaten

Die Bestrahlungen fanden in einem Zeitraum von 14 Monaten (09.01.2003 bis zum 01.03.2004) in der Tierklinik Hofheim statt. Insgesamt wurden 30 sowohl reinrassige Hunde als auch Mischlingshunde behandelt.

Tabelle 3: Patientendaten der Hunde aus Gruppe 1 (Rasse, Alter, Geschlecht, Körpermasse und Tumorlokalisation)

Gruppe 1 Patient Nr.	Rasse	Alter (a)	Geschlecht	Körpermasse (kg)	Lokalisation des Tumors
1	Bullmastiff	9	wk	46	Radius distal
2	Riesenschnauzer	8	wk	35	Radius distal
3	Rottweiler	8	wk	50	Humerus proximal
4	Riesenschnauzer	7	m	43	Humerus proximal
5	Bullmastiff	8	m	62	Tibia distal
6	Dogge	6	m	80	Radius distal
7	Hovawart	8	w	39	Tibia proximal
8	Bordeaux Dogge	8	m	50	Femur distal
9	Hovawart	7	wk	37	Tibia distal
10	Dogge	-	w	52	Tibia distal
11	Rottweiler	6	wk	50	Humerus proximal
12	Mischling	6	m	37	Femur distal
13	Dogge	6	m	65	Tibia distal
14	Rottweiler	10	wk	48	Femur distal
15	Briard	6	wk	52	Humerus proximal

w=weiblich, wk=weiblich kastriert, m=männlich

Tabelle 4: Patientendaten der Hunde aus Gruppe 2 (Rasse, Alter, Geschlecht, Körpermasse und Tumorlokalisation)

Gruppe 2 Patient Nr.	Rasse	Alter (a)	Geschlecht	Körpermasse (kg)	Lokalisation des Tumors
1	Rottweiler	10	mk	47,6	Humerus proximal
2	Rottweiler	10	m	47,0	Humerus proximal
3	Hovawart	8	m	43,0	Humerus proximal
4	Berner Sennehund	7	w	47,0	Humerus proximal
5	Dogge	6	m	85,0	Tibia distal
6	Landseer	9	wk	65,0	Humerus proximal
7	Mischling	6	m	45,6	Humerus proximal
8	Mischling	11	wk	38,0	Ulna proximal
9	Rottweiler	10	m	41,0	Humerus proximal
10	Irischer Wolfshund	8	w	53,0	Radius distal
11	Mischling	12	w	46,0	Femur diaphysär
12	Mischling	3	wk	24,0	Tibia proximal
13	Mischling	7	mk	30,0	Humerus proximal
14	Hovawart	10	m	45,0	Humerus proximal
15	Labrador	8	wk	37,0	Ulna proximal

w=weiblich, wk=weiblich kastriert, m=männlich, mk=männlich kastriert,

3.10 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten wurde in der Tierärztlichen Hochschule in Hannover vorgenommen. Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS® (SPSS Inc Headquarters, Chicago, Illinois, USA). Es wurden für die einzelnen Parameter arithmetischer Mittelwert, Median und Standardabweichung ermittelt. Per Korrelationskoeffizienten wurde der Grad des Zusammenhangs zwischen den einzelnen Variablen (Tumorlokalisation, Geschlecht, Lahmheitsgrad vor der Bestrahlung, prozentuale Knochenbeteiligung, Lyseindex, Erhöhung der ALKP, Erniedrigung der RBC, Muskelatrophie der betroffenen Gliedmaße, Körpermasse, Alter, Vorbehandlung mit Schmerzmittel, Verwendung von Protokoll 1 oder 2) und dem Ergebnis (Dauer der Schmerzlinderung, Verbesserung des Lahmheitsgrades, Beginn der Schmerzlinderung, Dauer der Überlebenszeit) ermittelt. Es wurden Korrelationskoeffizienten nach Spearman und Pearson errechnet. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurden Differenzen als signifikant bewertet.

4 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Form des Gesamtergebnisses für alle 30 Studienteilnehmer. Hinter dem Gesamtergebnis sind die Resultate für die einzelnen Gruppen (Gruppe1/Gruppe2) aufgeführt. Ermittelte Parameter werden als Minimal-Maximal-Spanne dargestellt, gefolgt von Durchschnitts- und Medianwert sowie Standardabweichung in eckigen Klammern [Durchschnittswert(Gruppe1/Gruppe2)/Median(Gruppe1/Gruppe2)/Standardabweichung]. Bei manchen Parametern wird auf die Angabe der Standardabweichung verzichtet und nur Durchschnittswert und Medianwert angegeben [Durchschnittswert(Gruppe1/Gruppe2)/Median(Gruppe1/Gruppe2)].

4.1 Klinische Allgemeinuntersuchung, Blutuntersuchungen

Bei keinem der Patienten wurde bei der klinischen Untersuchung eine Störung des Allgemeinbefindens diagnostiziert, die zum Ausschluss aus der Studie geführt hätte. Die Tumorlokalisation war bei einem Teil der Patienten schon innerhalb der klinischen Untersuchung durch Adspektion und Palpation einer Schwellung des Weichteilgewebes und Knochenverdickung festzustellen. Bei den anderen Hunden war die Lokalisierung des Tumors erst röntgenologisch möglich. Die häufigsten Veränderungen der Laborwerte waren eine Erniedrigung der RBC bei 11 Patienten (7/4) und eine Erhöhung der ALKP Serum bei 18 Hunden (9/9). Die erhöhten Werte für die ALKP lagen zwischen 117 und 969 U/L. Das Labor arbeitete mit einer Obergrenze von 108 U/l. Die erniedrigten Werte für die RBC befanden sich im Bereich von 5,04 bis 5,9 T/l. Die untere Grenze für die Erythrozytenzahlen wurde vom Labor bei 6,0 T/l festgelegt.

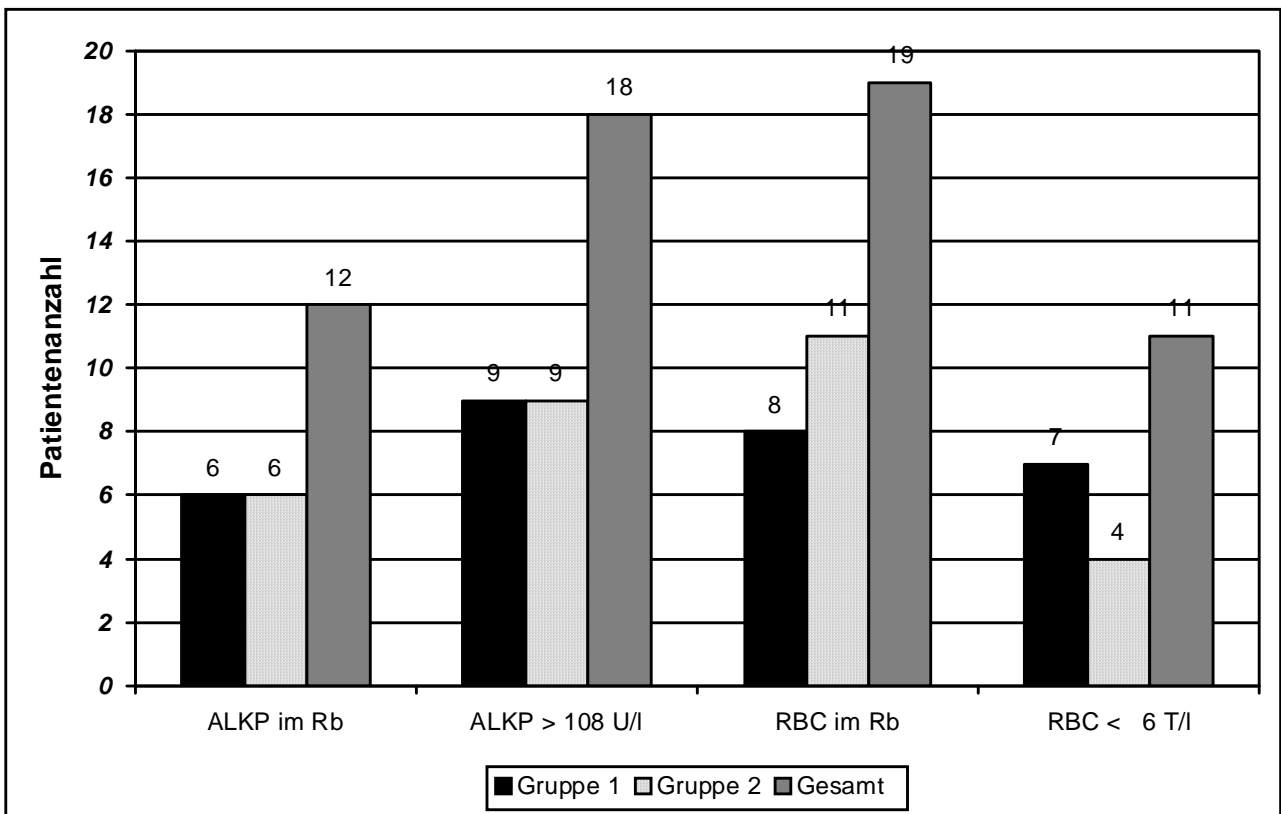


Abb. 8: Verteilung der häufigsten Blutwertveränderungen der Patienten insgesamt und aufgeteilt nach Gruppen 1 und 2 am ersten Behandlungstag (ALKP im Referenzbereich (Rb), Erhöhung der ALKP über 108 U/l, RBC im Referenzbereich, Erniedrigung der RBC unter 6 T/l)

4.2 Grad der Schmerzhaftigkeit und Funktionseinschränkung der Gliedmaße

Die Lahmheit am ersten Bestrahlungstag wurde gemäß Anhang 2 in die Grade 0-4 eingeteilt. Dabei waren alle Lahmheitsgrade von 1-4 vorhanden [2,6(2,5/2,7)/2,75(2,5/3)/0,6865]. Zwei Patienten waren kurzfristig unter Gabe von Schmerzmittel lahmheitsfrei oder zeigten nur an manchen Tagen eine deutliche Lahmheit. Bei Lahmheitsangaben zwischen verschiedenen Graden wurde arithmetisch gemittelt und gerundet. Die Lahmheit der betroffenen Gliedmaße bestand seit zwei bis 54 Wochen [13(11,2/14,9)/7(6/9)/13,9517]. 17 Patienten (7/10) waren mit NSAIDs vorbehandelt, fünf Hunde (2/3) mit einer Kombination aus NSAID und Kortikosteroid, acht Patienten (6/2) hatten zuvor kein Schmerzmittel erhalten.

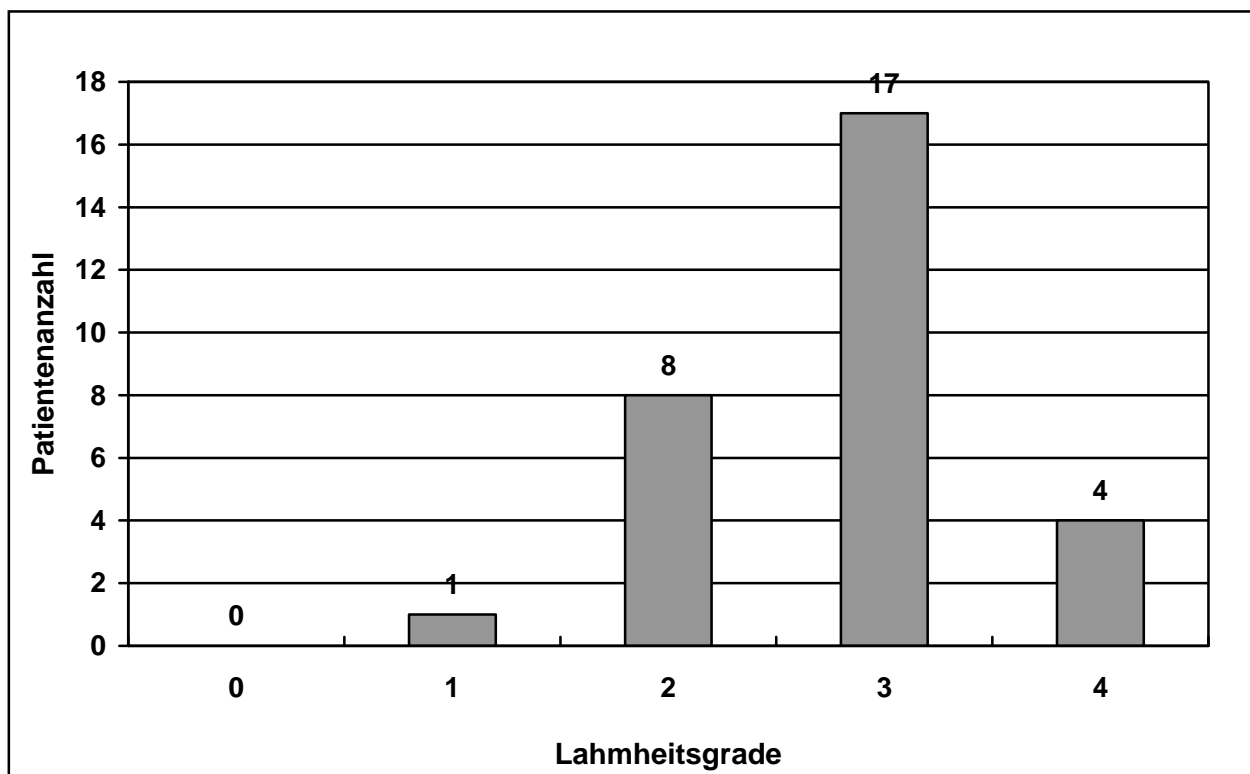


Abb. 9: Verteilung der Lahmheitsgrade am ersten Behandlungstag (Grad 0=keine Lahmheit, Grad 1=geringgradig, Grad 2=stetig belastet, deutlich geringgradig, Grad 3=nicht stetig belastet, mittelgradig, Grad 4=keine Belastung, hochgradig)

4.3 Appetit und Aktivität zur Objektivierung der Einschätzung der Lebensqualität

Zur Beurteilung der Lebensqualität vor der Bestrahlungstherapie und an den Kontrollterminen nach der Radiotherapie wurden die Besitzer neben dem Lahmheitsgrad auch zu Appetit und Aktivität befragt. Beides wurde ebenfalls gemäß Anhang 2 in Grade zwischen 0 und 3 eingestuft. Vor der Bestrahlungstherapie lag der Appetit bei allen 30 Patienten zwischen Grad 0 und 1 [0,13(0,07/0,2)/0(0/0)], die Aktivität zwischen Grad 0 und 3 [1(1/1)/1(1/1)].

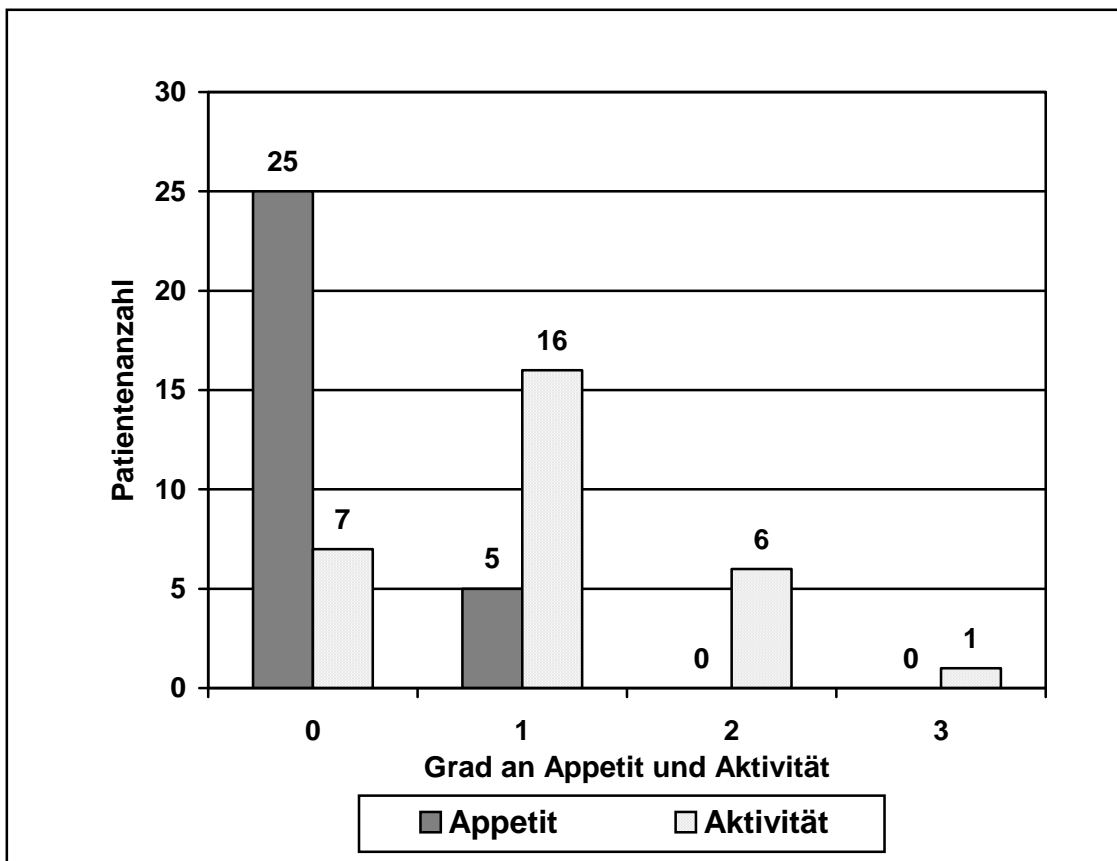


Abb.10: Verteilung der Grade an Appetit und Aktivität am ersten Behandlungstag (Grad 0=Appetit und Aktivität normal, Grad 1=Appetit und Aktivität etwas vermindert, Grad 2=Appetit schlecht beziehungsweise wenig unnötige Aktivität, Grad 3=inappetent beziehungsweise nur noch für Kot- und Urinabsatz aktiv)

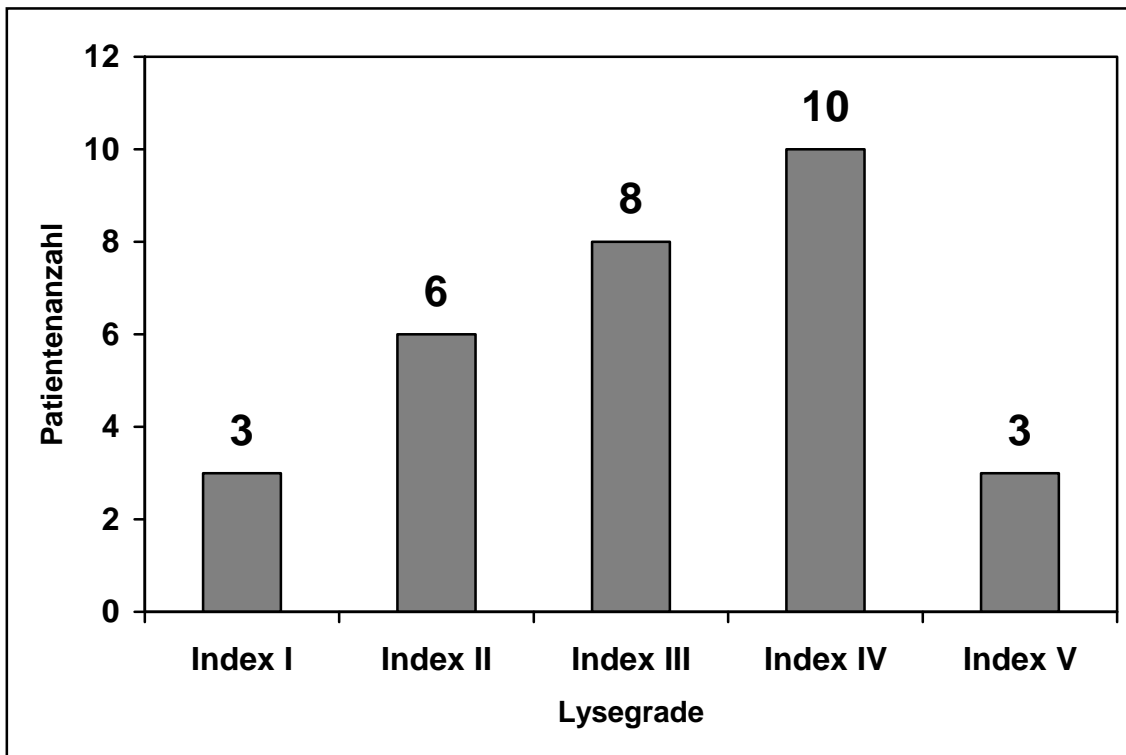
4.4 Grad der Muskelatrophie der betroffenen Gliedmaße

Zur Ermittlung der Muskelatrophie wurde der Umfang des betroffenen und des gesunden Beines bei Tumoren der Vordergliedmaße knapp über dem Ellbogen beziehungsweise bei Tumoren der Hintergliedmaße knapp über dem Knie ermittelt. Lag der Tumor im Messbereich, konnte es durch Schwellung zu einer Verfälschung des Messergebnisses kommen. Deshalb wurden diese Patienten bei Beurteilung der Muskelatrophie nicht berücksichtigt. Bei 19 Patienten (9/10) war eine Muskelatrophie zu messen. Bei drei Hunden (1/2) hatten beide Gliedmaßen den gleichen Umfang. Acht Hunde (5/3) wurden bezüglich dieses Parameters nicht ausgewertet. Die Muskelatrophie reichte von -2 cm bis -0,4 cm [-1,05(-0,9/-1,2)/-0,5(-0,5/-0,6)/0,7856].

4.5 Röntgenuntersuchung und computertomographische Untersuchung des Tumors

Auf den Röntgenbildern konnten die typischen Röntgenbefunde eines Osteosarkoms (gemischt osteolytisch-osteoproliferatives Erscheinungsbild mit periostalen Knochenspikulationen) in unterschiedlichem Ausmaß nachgewiesen werden. Wie auch schon in der Literatur beschrieben, waren beide Komponenten sehr unterschiedlich vertreten. Die Anhebung des Periosts durch neu gebildeten Knochen im Bereich der Läsion führte bei einem Teil der Patienten zur Ausbildung des charakteristischen "Codman'schen Dreiecks".

Zudem bestand bei vielen Hunden eine lokale Weichteilschwellung, in der zum Teil mineralisierte Herde zu finden waren. Auch bei den Patienten der vorliegenden Studie war die Grenze zwischen gesundem und tumorösem Gewebe häufig unscharf. Der prozentual vom Tumor betroffene Anteil der Knochenlänge wurde anhand eines mediolateralen Röntgenbildes ermittelt. Die geringste Ausdehnung betrug 16,3 %, die größte 83,3 % [39,1(36,0/42,2)/41(41,2/34,6)/15,0286]. Der Typ der Knochenveränderung hinsichtlich des Anteils von Lyse und Proliferation wurde gemäß Tabelle 13 in Anlehnung an ein von RAMIREZ und Mitarbeitern (1999) benutztes Einteilungsschema den Indices zugeordnet. Drei Patienten (2/1) bekamen Index I, sechs Patienten (3/3) Index II, acht Patienten (4/4) Index III, zehn Patienten (6/4) Index IV und drei Patienten (-/3) Index V.



**Abb. 11: Einteilung der Knochentumoren in verschiedene Lysegrade:
 Index I: fast ausschließlich Lyse, Index II: Lyse>Proliferation,
 Index III: Lyse=Proliferation, Index IV: Proliferation>Lyse,
 Index V: fast ausschließlich Proliferation**

Die Tumurlänge wurde separat per Röntgenaufnahme und per Computertomographie ermittelt und verglichen. Eine Korrektur für den Vergrößerungseffekt eines Röntgenbildes wurde nicht durchgeführt. Bei den computertomographischen Darstellungen der Tumoren wurde die Anzahl an Schichten ermittelt, auf denen Hinweise auf Tumorinfiltration bestanden. Zur Erfassung der Länge wurde die Anzahl an Schichten mit der Schichtdicke multipliziert. Die so errechneten Ergebnisse wurden anhand der rekonstruierten Sagittalschnitte kontrolliert. Acht Tumoren (4/4) wurden bezüglich der Längenausdehnung in der CT und im Röntgenbild gleich eingeschätzt. Ein Tumor (1/-) wurde in der CT 0,1 cm kürzer als im Röntgenbild und 21 Neoplasien (10/11) in der CT um 0,2 bis 6,8 cm, durchschnittlich 2,37 cm (2,02/2,68), länger beurteilt. Im Folgenden sind CT-Bilder und Röntgenbilder zur Demonstration der verschiedenen Lysegrade von appendikularen Knochentumoren dargestellt.

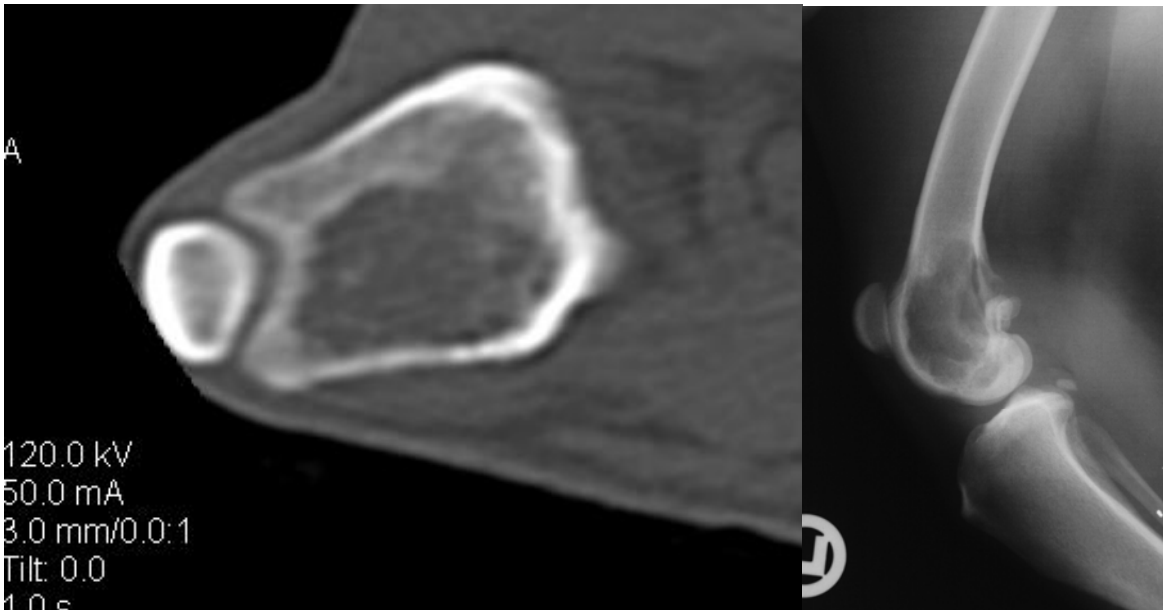


Abb. 12a: CT-Bilder und Röntgenbilder zur Demonstration der verschiedenen Lysegrade appendikularer Knochentumoren: Lysegrad I
Patient 8 Gruppe 1, lytische Läsion distal im Femur
Länge Tumor im Röntgenbild: 5,5 cm, Länge Tumor in der CT: 5,5 cm

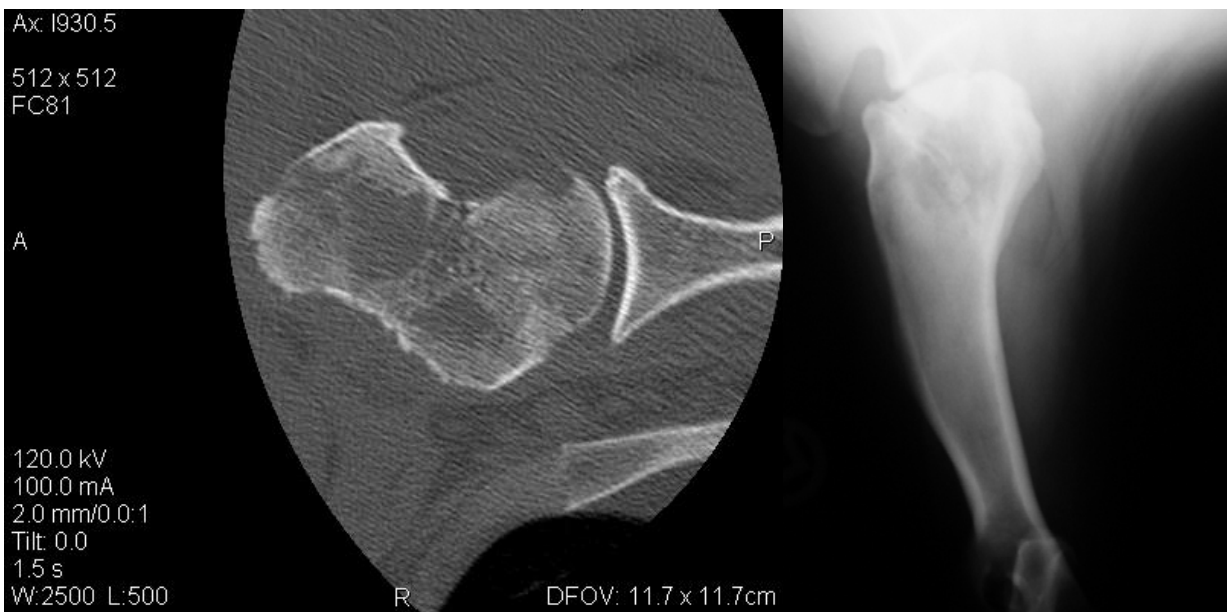


Abb. 12b: CT-Bilder und Röntgenbilder zur Demonstration der verschiedenen Lysegrade appendikularer Knochentumoren: Lysegrad I
Patient 2 Gruppe 2, lytische Läsion proximal im Humerus,
Länge Tumor im Röntgenbild: 6,5 cm, Länge Tumor in der CT: 6,6 cm



Abb. 12c: CT-Bilder und Röntgenbilder zur Demonstration der verschiedenen Lysegrade appendikularer Knochentumoren: Lysegrad II
Patient 14 Gruppe 2, mehr lytische als proliferative Läsion proximal im Humerus
Länge Tumor im Röntgenbild: 10,0 cm, Länge Tumor in der CT: 11,4 cm



Abb. 12d: CT-Bilder und Röntgenbilder zur Demonstration der verschiedenen Lysegrade appendikularer Knochentumoren: Lysegrad II
Patient 13 Gruppe 1, mehr lytische als proliferative Läsion distal in der Tibia
Länge Tumor im Röntgenbild: 9,0 cm, Länge Tumor in der CT: 9,2 cm

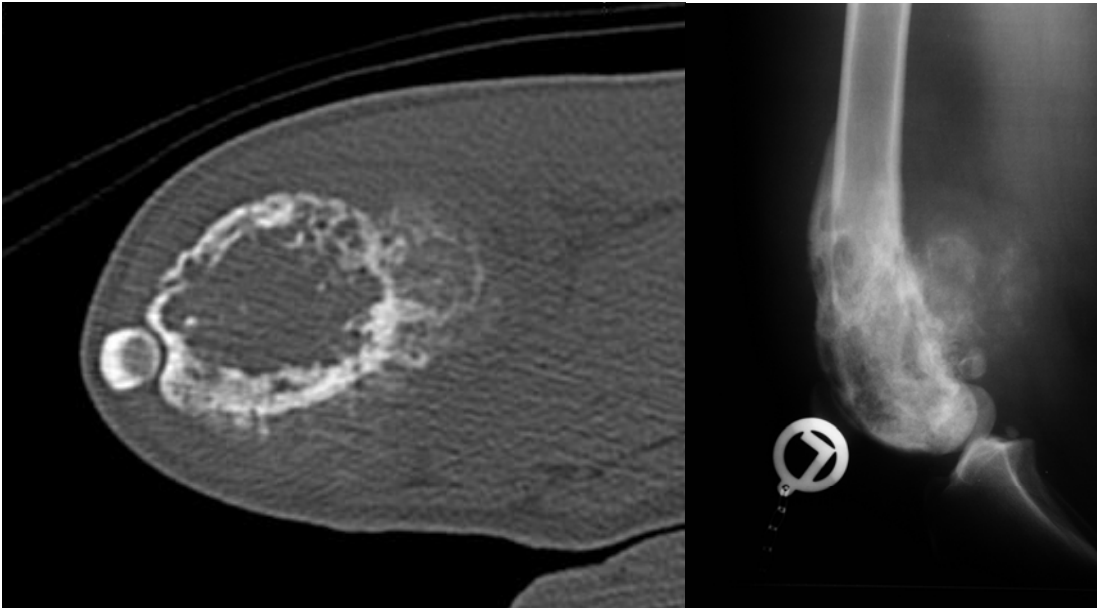


Abb. 12e: CT-Bilder und Röntgenbilder zur Demonstration der verschiedenen Lysegrade appendikularer Knochentumoren: Lysegrad III
Patient 12 Gruppe 1, lytische=proliferative Läsion distal im Femur
Länge Tumor im Röntgenbild: 11,5 cm, Länge Tumor in der CT: 11,5 cm

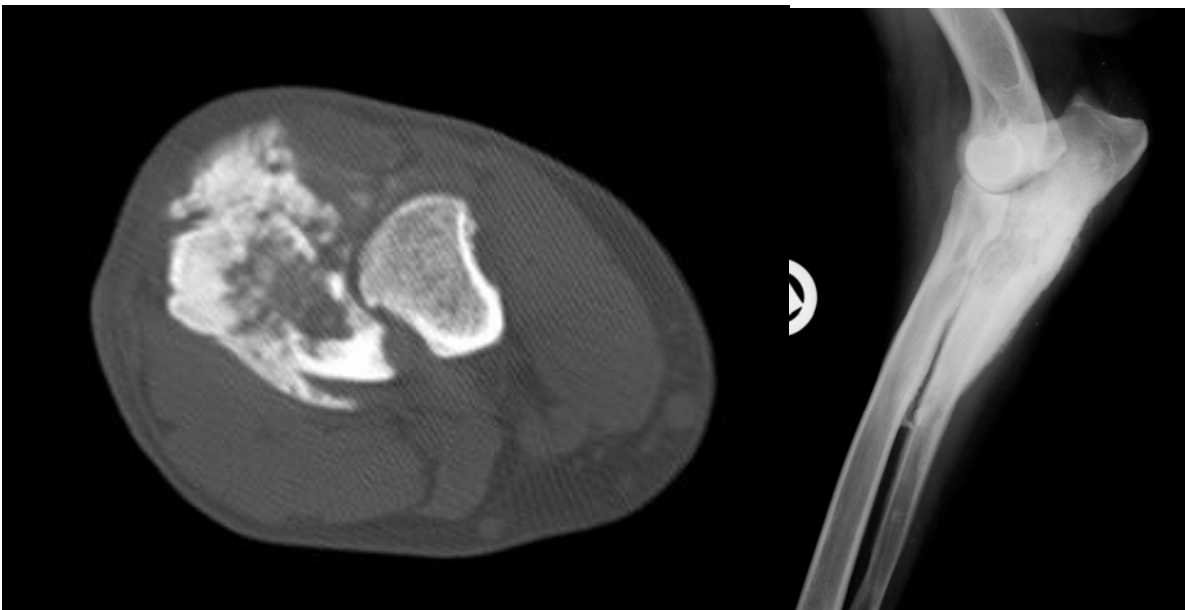


Abb. 12f: CT-Bilder und Röntgenbilder zur Demonstration der verschiedenen Lysegrade appendikularer Knochentumoren: Lysegrad III
Patient 8 Gruppe 2, lytische=proliferative Läsion proximal in der Ulna
Länge Tumor im Röntgenbild: 12,0 cm, Länge Tumor in der CT: 12,9 cm

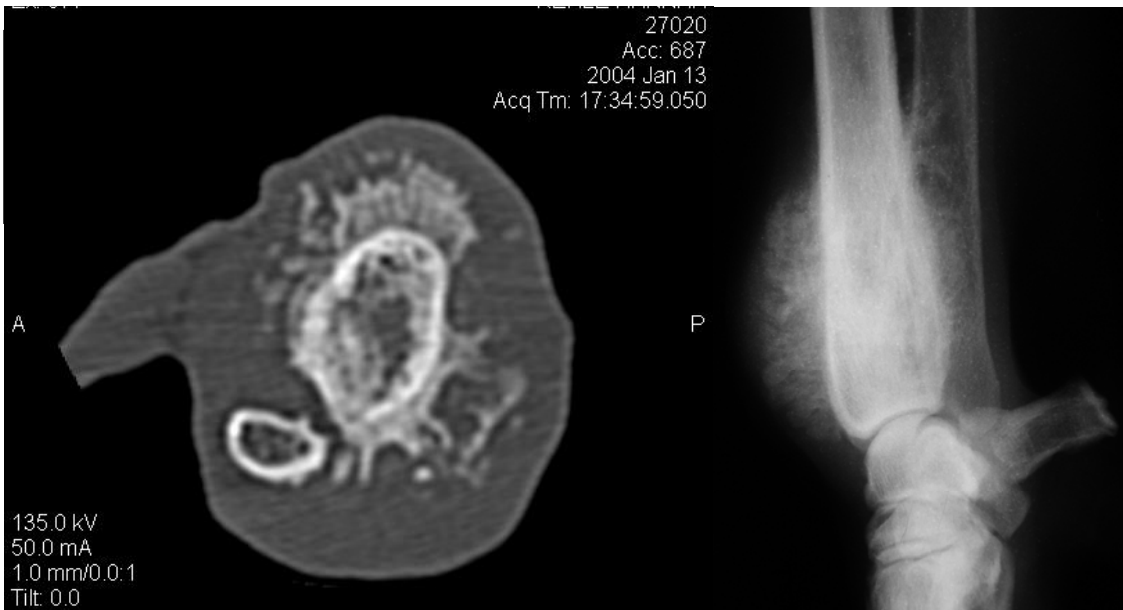


Abb. 12g: CT-Bilder und Röntgenbilder zur Demonstration der verschiedenen Lysegrade appendikularer Knochentumoren: Lysegrad IV
Patient 10 Gruppe 2, mehr proliferative als lytische Läsion distal im Radius
Länge Tumor im Röntgenbild: 6,0 cm, Länge Tumor in der CT: 8,0 cm

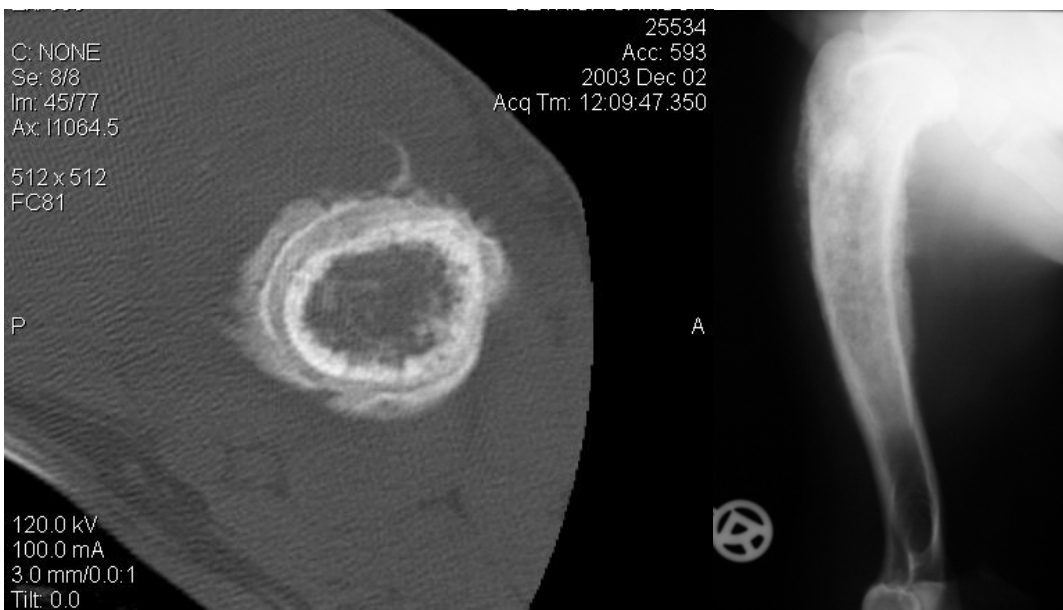


Abb. 12h: CT-Bilder und Röntgenbilder zur Demonstration der verschiedenen Lysegrade appendikularer Knochentumoren: Lysegrad IV
Patient 7 Gruppe 2, mehr proliferative als lytische Läsion proximal im Humerus
Länge Tumor im Röntgenbild: 16,0 cm, Länge Tumor in der CT: 16,0 cm

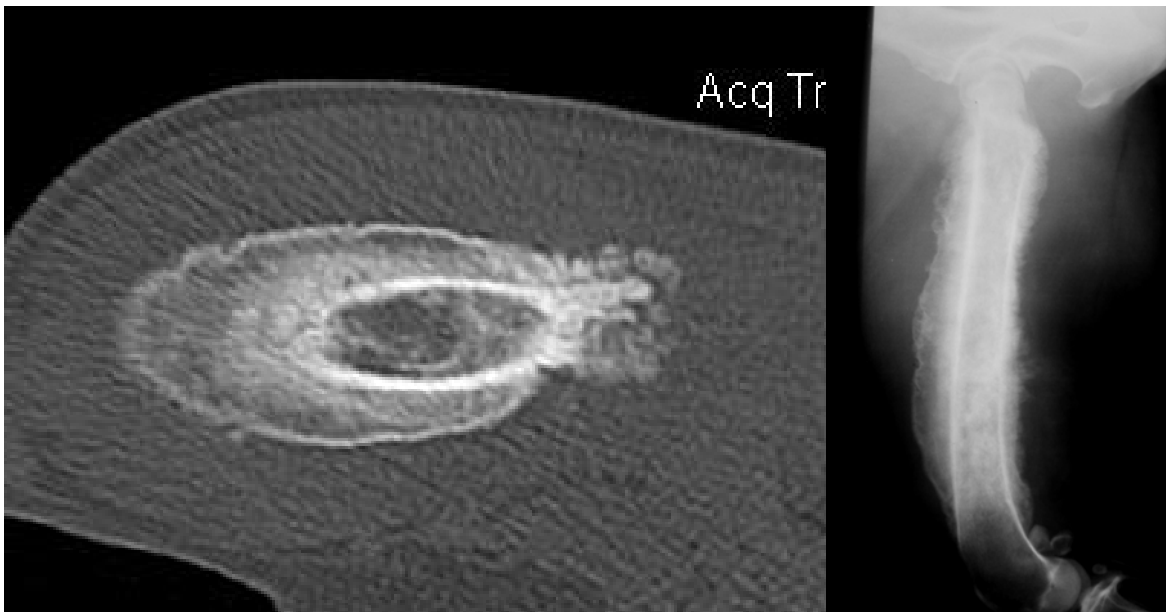


Abb. 12i: CT-Bilder und Röntgenbilder zur Demonstration der verschiedenen Lysegrade appendikularer Knochentumoren: Lysegrad V
Patient 11 Gruppe 2, proliferative Läsion in der Femurdiaphyse
Länge Tumor im Röntgenbild: 20,0 cm, Länge Tumor in der CT: 22,0 cm

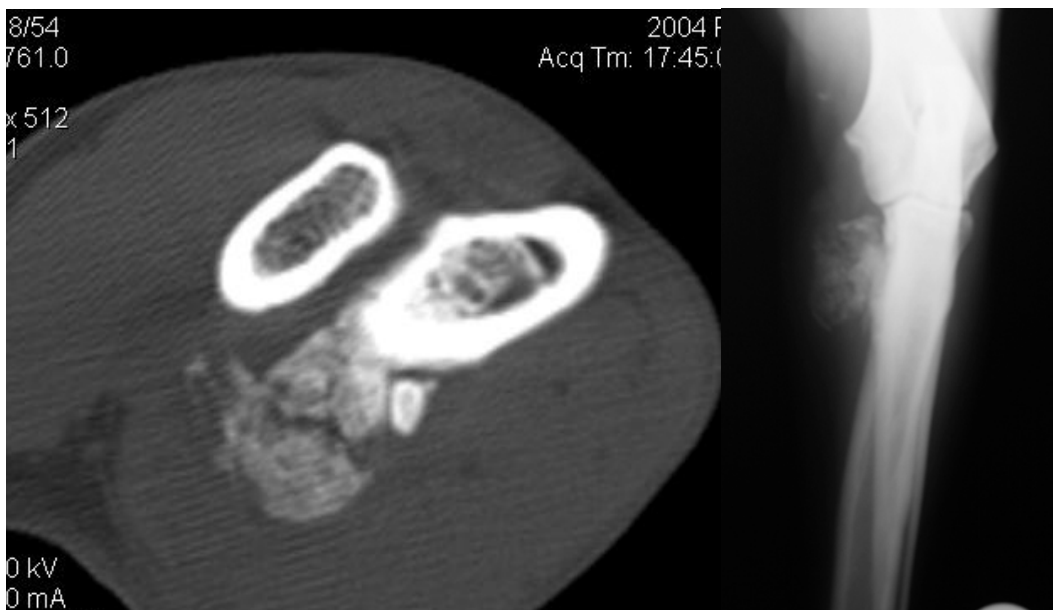
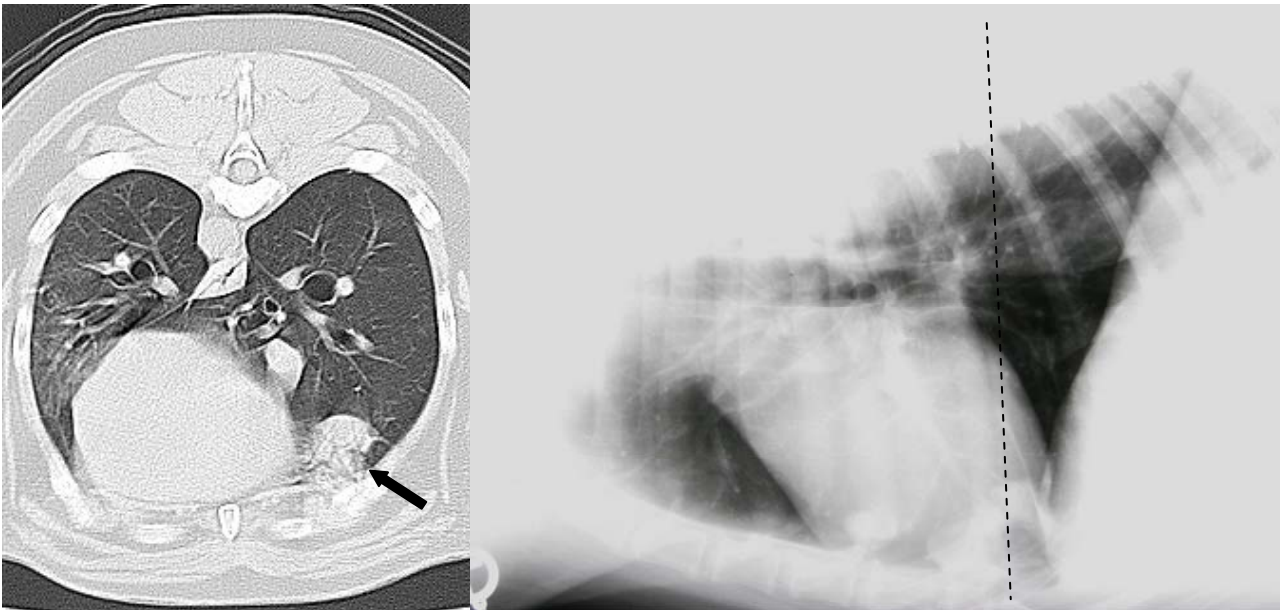


Abb. 12j: CT-Bilder und Röntgenbilder zur Demonstration der verschiedenen Lysegrade appendikularer Knochentumoren: Lysegrad V
Patient 15 Gruppe 2, proliferative Läsion proximal in der Ulna
Länge Tumor im Röntgenbild: 3,5 cm, Länge Tumor in der CT: 3,8 cm

4.6 Röntgenuntersuchung und computertomographische Untersuchung des Thorax

Bei Behandlungsbeginn konnten bei sechs Patienten (2/4) sowohl röntgenologisch als auch per Computertomographie zwei oder mehrere (bis multiple) noduläre Lungenverschattungen nachgewiesen werden. Hinweise für eine Vergrößerung von intrathorakalen Lymphknoten gab es weder röntgenologisch noch per Computertomographie. Bei drei Patienten wurden in der CT zwei bis drei Rundherde der Lunge mehr nachgewiesen, als anhand der Röntgenbilder zu vermuten gewesen wäre.



**Abb. 13a: Darstellung der Thorax-Röntgenuntersuchung und -CT von drei der sechs Patienten mit nodulären Lungenverschattungen zu Behandlungsbeginn (gestrichelte Linie im Röntgenbild demonstriert die Schnittebene des CT-Bildes)
Patient 14 Gruppe 1
CT: 3 noduläre Lungenverschattungen, Röntgenuntersuchung: 2-3 noduläre Lungenverschattungen**

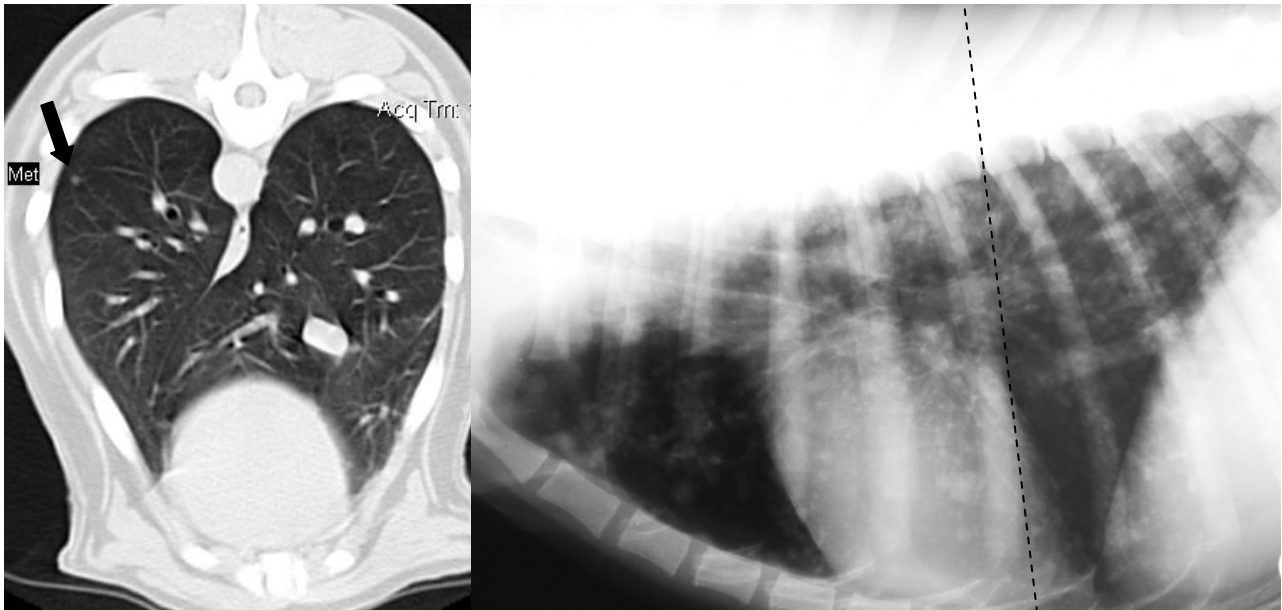


Abb. 13b: Darstellung der Thorax-Röntgenuntersuchung und -CT von drei der sechs Patienten mit nodulären Lungenschattungen zu Behandlungsbeginn (gestrichelte Linie im Röntgenbild demonstriert die Schnittebene des CT-Bildes)
Patient 13 Gruppe 2
CT: multiple noduläre Lungenschattungen, Röntgenuntersuchung: multiple noduläre Lungenschattungen

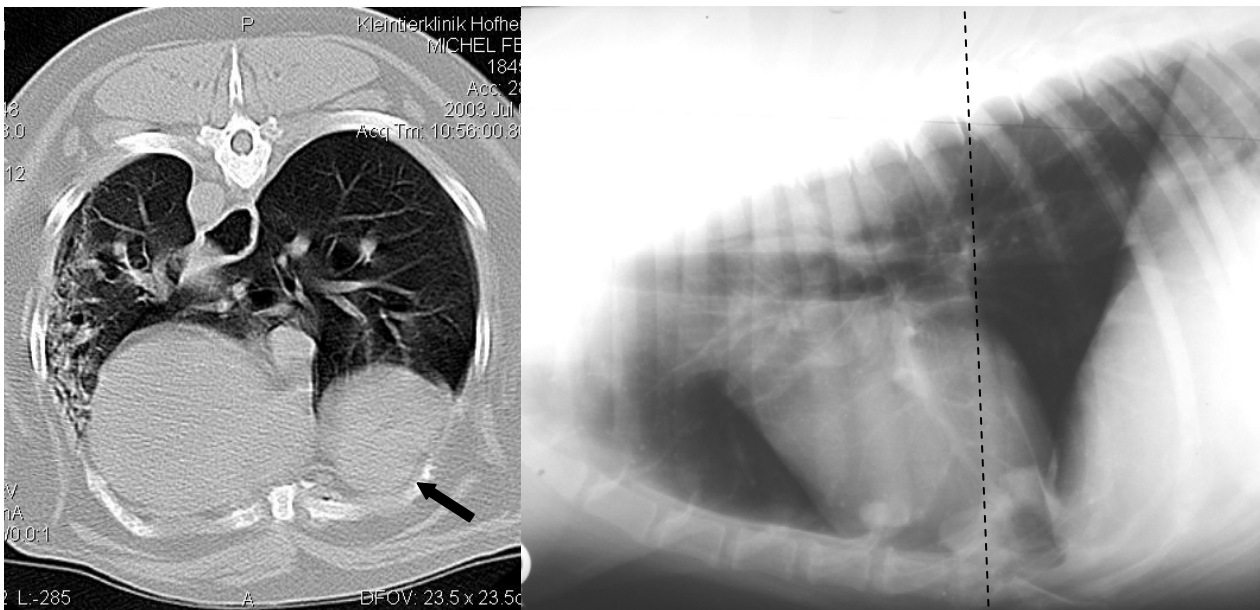


Abb. 13c: Darstellung der Thorax-Röntgenuntersuchung und -CT von drei der sechs Patienten mit nodulären Lungenschattungen zu Behandlungsbeginn (gestrichelte Linie im Röntgenbild demonstriert die Schnittebene des CT-Bildes)
Patient 4 Gruppe 2
CT: 3 noduläre Lungenschattungen, Röntgenuntersuchung: 3 noduläre Lungenschattungen

4.7 Histologische Untersuchung des Tumors

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung der Patienten lag in sieben Fällen der histologisch abgesicherte Befund eines Osteosarkoms (Gruppe 1: Patienten 1, 10 und 14; Gruppe 2: Patienten 12 und 15), Osteochondrosarkoms (Gruppe 2: Patient 13) oder Sarkoms (Gruppe 2: Patient 3) vor. Bei weiteren sieben Patienten konnte post mortem oder nach Amputation eine Biopsie per Knochentreppe entnommen werden. Bei fünf von diesen sieben Patienten konnte ein Osteosarkom (Gruppe 1: Patienten 5, 8 und 11; Gruppe 2: Patienten 1 und 2) nachgewiesen werden. Bei einem Patienten (Gruppe 1: Patient 2) war die Probe hinsichtlich Malignität positiv, eine genauere Spezifizierung war jedoch nicht möglich. Eine Biopsie (Gruppe 2: Patient 6) kam mit unklarem Ergebnis zurück, da in der Probe unregelmäßig gebildeter neuer Knochen auffindbar war, aber keine Zellen, die sicher für ein Osteosarkom gesprochen hätten.

Auf Besitzerwunsch konnte bei neun euthanasierten Patienten keine histologische Bestätigung mehr stattfinden (Gruppe 1: Patienten 3, 4, 6 und 9; Gruppe 2: Patienten 4, 5, 7, 8 und 11). Bei sieben Patienten konnte per Feinnadelaspiration der röntgenologische Verdacht eines Osteosarkoms bestätigt werden (Gruppe 1: Patienten 7, 12, 13 und 15; Gruppe 2: Patienten 9, 10 und 14). Da es sich im Verlaufe der Studie herausstellte, dass viele Besitzer eine Biopsieentnahme nach dem Tode ihres Tieres ablehnten, wurde in einer späteren Studienphase zu einer zytologischen Absicherung durch Feinnadelaspiration übergegangen.

4.8 Zeitraum ab Beginn der Bestrahlung bis zum Wirkungseintritt der Schmerzlinderung

Die Dauer ab dem Tag der ersten Bestrahlung bis zum Wirkungseintritt war in beiden Gruppen variabel. Insgesamt reichte das Spektrum von 1-25 Tagen (1-20/2-25) [7(9/6)/6(8/5)/5,8737].

4.9 Wirkung und deren maximales Ausmaß

Die Wirkung der Bestrahlung wurde durch eine Verbesserung des initial festgestellten Lahmheitsgrades oder einer verbesserten Lebensqualität durch Schmerzreduktion definiert. Letztere wurde durch eine Verbesserung von Appetit und Aktivität und/oder eine Reduktion bis Unterlassung der Schmerzausprägungen, wie zum Beispiel Jaulen und Winseln, definiert. Es kam unabhängig vom Zeitpunkt die maximal erreichte Wirkung zur Auswertung.

Bei 27 Patienten (90 %) (13/14) verbesserte sich der Lahmheitsgrad. Zwei Patienten (6,7 %) (2/-) zeigten bei unverändertem Lahmheitsgrad eine Verbesserung der Lebensqualität durch Verminderung der Schmerzen. Vier Hunde (2/2) liefen nach der Bestrahlung vollkommen lahmheitsfrei. Das heißt, es kam bei 13,3 % zur kompletten Remission von Lahmheit und Schmerz und bei 83,4 % zur partiellen Remission von Lahmheit und/oder Schmerz. Ein Patient (-/1) erfuhr keine Wirkung durch die Bestrahlungstherapie (3,3 %). Demnach war bei insgesamt 96,7 % der Patienten eine Wirkung in Form von Verbesserung der Lahmheit und/oder des Schmerzzustandes zu beobachten. Der Lahmheitsgrad konnte bei den 27 Patienten um 0,5 bis 2,5 Grad verbessert werden [1,4(1,4/1,4)/1(1,5/1)/0,7281].

4.10 Wirkungsdauer

Bei den 29 Patienten, die eine Wirkung der Bestrahlung erfuhren, hielt diese über einen Zeitraum von 7-352 Tage an. In Gruppe 1 lagen Minimum und Maximum bei sieben beziehungsweise 236 Tagen, in Gruppe 2 bei 36 beziehungsweise 352 Tagen [120(118/122)/99(100/63)]. In diese Durchschnitts- und Medianwerte ist der Patient aus Gruppe 2, bei dem keine Wirkung eintrat, mit null Tagen einbezogen.

4.11 Wiederholung von Fraktionen und deren Ergebnis

Bei drei Patienten der Gruppe 1 wurde eine Fraktion mit 9 Gy wiederholt. Einer der Hunde erfuhr durch diese zusätzliche Bestrahlung keine Wirkung. Bei den anderen beiden verbesserten sich Lahmheit und Schmerzhaftigkeit erneut deutlich. Die schmerzlindernde Wirkung dieser zweiten Bestrahlung hielt bei einem Patienten 110 Tage, bei dem anderen Patienten 23 Tage lang an. In dieser kleinen Gruppe hatten die Hunde eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Gesamtwirkung von 203 respektive 199 Tagen.

4.12 Gesamtwirkungsdauer

Die Gesamtwirkungsdauer der Bestrahlung reichte von 7-352 Tagen (7-346/36-352) [124(127/122)/99(100/63)/96,5447].

4.13 Nebenwirkungen

Das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen wurde durch die klinischen Kontrollen in der Tierklinik und die schriftliche Besitzerbefragung verfolgt. Keines der beiden Protokolle resultierte in klinisch signifikanten lokalen akuten oder chronischen Nebenwirkungen.

4.14 Prognostische Parameter für die Wirkungsdauer

Die mediane Längenausdehnung des Tumors lag bei 41 % der Länge des betroffenen Knochens. 16 Patienten hatten Tumoren mit einer Längenausdehnung <41 %. Hier wurde eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer von 159 beziehungsweise 126 Tagen erreicht. Die Hunde mit einer Längenausdehnung von >41 % (n=14) hatten eine durchschnittliche und mediane Wirkungsdauer von 84 und 70 Tagen.

Zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung lag der mediane Lyseindex der Knochentumoren bei III. 17 Patienten mit einem Lyseindex ≤III hatten eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Dauer der Wirkung von 110 beziehungsweise 84 Tagen. Bei 13 Hunden mit einem Lyseindex >III konnte eine Wirkungsdauer von durchschnittlich 143 und median 112 Tagen ermittelt werden.

13 Patienten hatten einen Tumor proximal im Humerus, 17 wiesen andere Tumorlokalisationen auf. Somit war der Humerus in der vorliegenden Studie der mit Abstand am häufigsten betroffene Knochen. Da RAMIREZ und Mitarbeiter (1999) bei Tumoren an dieser Stelle eine längere Wirkungsdauer verglichen zu Tumoren anderer Lokalisation erzielten, wurden in der vorliegenden Studie ebenfalls Hunde mit Tumoren proximal im Humerus Patienten mit anderen Tumorlokalisationen gegenübergestellt. Bei Osteosarkomen proximal im Humerus zeigte in der vorliegenden Studie die Bestrahlung eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer von 93 beziehungsweise 67 Tagen. War der Tumor dagegen in einer anderen Lokalisation, betrug die durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer 148 und 123 Tage.

Der mediane Lahmheitsgrad vor Bestrahlung lag bei 2,75 Grad. Patienten (n=15) mit einem Lahmheitsgrad <2,75 hatten eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer von 156 und 140 Tagen. Hunde (n=15), die mit einem stärkeren Lahmheitsgrad als 2,75 vorgestellt wurden, erfuhren eine Wirkung mit einer Dauer von durchschnittlich 93 und median 77 Tagen.

Hunde (n=18) mit einer Erhöhung der ALKP im Blutserum zeigten eine Verbesserung der Lahmheits- beziehungsweise Schmerzsituation um durchschnittlich 111 und median 77 Tage. Bei Patienten (n=12) mit einer ALKP im Referenzbereich lagen diese Werte bei durchschnittlich 144 und median 98 Tagen. Eine Erniedrigung der RBC kam bei 11 Patienten vor. Diese hatten eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer von 92 respektive 63 Tagen. Die Studienteilnehmer mit RBC im Normbereich (n=19) erreichten durchschnittlich 143 und median 112 Tage.

Die Patienten mit Muskelatrophie der betroffenen Gliedmaße (n=19) hatten eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer von 133 respektive 114 Tagen. Nur drei Hunde wurden ohne messbare Muskelatrophie vorgestellt. In dieser kleinen Gruppe lagen der Durchschnittswert bei 104 Tagen und der Medianwert bei 42 Tagen.

Die mediane Körpermasse betrug 46,5 kg. War die Körpermasse niedriger (n=15), so konnte für das Anhalten der Wirkung ein Durchschnittswert von 149 Tagen und ein Medianwert von 137 Tagen errechnet werden. Lag die Körpermasse bei >46,5 kg (n=15), so erreichten sie 100 Tage durchschnittliche und 77 Tage mediane Wirkungsdauer.

Um eine Geschlechtsabhängigkeit zu evaluieren, wurden männliche (intakt und kastriert) und weibliche (intakt und kastriert) Tiere verglichen. Die Rüden (n=14) hatten eine Wirkungsdauer von durchschnittlich 119 und median 125 Tagen, die Hündinnen (n=16) von durchschnittlich 129 und median 88 Tagen. Unterscheidet man intakte und kastrierte Patienten, so hatten die intakten Tiere (n=17) eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer von 139 und 134 Tagen. Die kastrierten Rüden und Hündinnen (n=13) erreichten Werte von durchschnittlich 106 und median 63 Tagen.

Das Alter betrug median acht Jahre. Hunde jünger als acht Jahre (n=13) hatten eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer von 119 und 98 Tagen. Patienten im Alter von acht Jahren oder älter (n=17) erfuhren eine Wirkung über durchschnittlich 130 und median 95 Tage.

22 Hunde waren zu Behandlungsbeginn mit Schmerzmitteln vorbehandelt. Diese Patientengruppe zeigte durchschnittlich 113 beziehungsweise median 91 Tage eine Verbesserung von Lahmheit und/oder Schmerz. Die acht nicht vorbehandelten Tiere hatten eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer von 155 beziehungsweise 161 Tagen.

Betrachtet man die Wirkungsdauer bezüglich der Länge der Vorerkrankung, so hatten Patienten mit einer Vorerkrankungsdauer unter sieben Wochen (n=15) eine durchschnittliche respektive mediane Wirkungsdauer von 107 beziehungsweise 63 Tagen. Gingen sie länger als sieben Wochen vor der Bestrahlung lahm (n=15), lag die durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer bei 142 und 137 Tagen.

Bei sechs Hunden waren am Tag der ersten Bestrahlung noduläre Lungenverschattungen nachweisbar, die als Lungenmetastasen des Osteosarkoms beurteilt wurden. Hier betrug die durchschnittliche Wirkungsdauer 143 Tage und die mediane 107 Tage. In der Gruppe (n=24), in der anfangs keine Lungenmetastasen nachweisbar waren, lag die durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer bei 120 und 105 Tagen.

4.15 Überlebenszeit oder Studiendauer, Gründe für Tod beziehungsweise Studienabbruch

Die Studie galt als beendet, wenn der Patient euthanasiert wurde oder eines natürlichen Todes starb, sowie im Falle einer Gliedmaßenamputation. Die Spanne für die Überlebenszeit beziehungsweise bis zum Abbruch der vorliegenden Studie lag bei 20 bis 378 Tagen (21-378/20-366+) [145(150/139)/137(137/105)95,3934].

19 (11/8) Patienten wurden aufgrund von Progression der Lahmheit euthanasiert. Bei drei (1/2) Patienten wurde die betroffene Gliedmaße wegen progressiver Lahmheit, bei einem (-/1) Patienten aufgrund einer pathologischen Fraktur amputiert. Ein (-/1) Patient verstarb spontan unter akutem Auftreten von Epistaxis, wobei hierfür ursächlich die seit Therapiebeginn bestehende Lungenmetastasierung vermutet wurde. Ein Patient (-/1) verstarb aufgrund einer Pneumonie. Ein Hund (1/-) wurde wegen schlechtem Allgemeinzustand bei guter Gliedmaßenbelastung euthanasiert. Zwei Studienteilnehmer (2/-) wurden wegen einer pathologischen Fraktur der betroffenen Gliedmaße eingeschläfert. Zwei (-/2) Patienten zeigten zum Abschlusszeitpunkt der Studie (31.12.04) gute Gliedmaßenbelastung. Da diese Patienten bezüglich Wirkungsdauer und Überlebenszeit deutlich über dem Durchschnitt lagen, haben sie bei der Auswertung der Medianwerte keinen Einfluß.

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung, ob eines der zu vergleichenden Protokolle Vorteile hinsichtlich Grad und Dauer der schmerzlindernden Wirkung, Zeitpunkt des Wirkungseintritts und Wiederholbarkeit der Behandlung erbringt. Daneben wurden möglicherweise beeinflussende Faktoren hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft überprüft. Hierzu gehörten Längenausdehnung im betroffenen Knochen, Lokalisation des Tumors, Lysegrad, Körpermasse, Alter, Rasse, Geschlecht, Lahmheitsgrad vor der Bestrahlung, Dauer der bestehenden Lahmheit vor Bestrahlung, Vorbehandlung mit Schmerzmittel, Erhöhung der ALKP, Erniedrigung der RBC und Ausmaß der Muskelatrophie der betroffenen Gliedmaße. Die statistische Auswertung erfolgte per Korrelationskoeffizient nach Pearson und wurde mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman kontrolliert. P-Werte von $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

5.1 Patientendaten und prognostische Parameter

5.1.1 Rasse

Die Population beziehungsweise das Signalement des Patientenkollektivs entspricht dem vergleichbarer Studien. Unter den reinrassigen Hunden waren Rottweiler (6 Patienten), gefolgt von Doggen und Hovawarts (je 4 Patienten), sowie Bullmastiffs und Riesenschnauzern (je 2 Patienten) am häufigsten vertreten. Mit sechs von 30 Hunden waren auch größere Mischlinge häufig betroffen. Die restliche Population verteilte sich auf verschiedene große Rassen und Riesenrassen. Die Prädisposition für große Rassen und Riesenrassen wird in zahlreichen internationalen Publikationen beschrieben (KIRPENSTEIJN et al. 2003, MISDORP und HART 1979), wobei die Populationszusammensetzung der einzelnen Studien auch von länderspezifischen Rassepräferenzen abhängig ist. Eine höhere Inzidenz für Doggen und Rottweiler wurde von MISDORP und HART (1979) bestätigt, was genetische Prädispositionen bestimmter Rassen nahe legt. Eine umfassende Studie von RU und Mitarbeitern (1998) zeigte eine stärkere und beständigere Assoziation der Prävalenz des Tumors mit der Schulterhöhe als mit der Körpermasse der Hunde. Die Schulterhöhe der Patienten wurde im vorliegenden Patientengut nicht bestimmt.

5.1.2 Alter

Das Alter der Patienten reichte von drei bis 12 Jahren mit einem Durchschnitts- respektive Medianwert von 7,9 beziehungsweise acht Jahren. Diese Verteilung entspricht Angaben aus der Literatur, nach der vor allem Hunde mittleren und höheren Alters mit einem Durchschnittsalter zwischen sechs und acht Jahren betroffen sind (MISDORP und HART 1979, OWEN und STEVENSON 1961, TJALMA 1966). Hunde jünger als acht Jahre ($n=13$) hatten eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer der Schmerzreduktion von 119 und 98 Tagen. Patienten mit einem Alter von acht Jahren oder älter ($n=17$) erfuhren eine Wirkung über durchschnittlich 130 und median 95 Tage. Zwischen beiden Altersgruppen fand sich hinsichtlich der Wirkungsdauer kein statistisch relevanter Unterschied ($p=0,780$), so dass das Alter nicht als prognostischer Parameter identifiziert wurde.

5.1.3 Geschlecht

Die Patientengruppe setzte sich aus 16 weiblichen (davon 11 kastriert) und 14 männlichen (davon 2 kastriert) Hunden zusammen. Die in der Literatur gelegentlich beschriebene Prädisposition für männliche Tiere (DERNELL et al. 2001), die mit der bei männlichen Individuen höheren Körpermasse beziehungsweise Körpergröße zusammenhängen könnte, wurde nicht bestätigt. Allerdings ist die geringe Patientenzahl der vorliegenden Studie nicht geeignet, eine Geschlechtsprädisposition statistisch zu überprüfen. Auch ein bevorzugtes Vorkommen bei kastrierten Tieren (RU et al. 1998) lag im vorliegenden Patientenkollektiv nicht vor. Die Rüden ($n=14$) hatten eine Wirkungsdauer von durchschnittlich 119 und median 125 Tagen, die Hündinnen ($n=16$) von durchschnittlich 129 und median 88 Tagen. Wurde die Wirkungsdauer in Bezug auf den Kastrationsstatus der Patienten untersucht, so hatten intakte Tiere ($n=17$) durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsduern von 139 und 134 Tagen. Die kastrierten Patienten ($n=13$) erreichten Werte von durchschnittlich 106 und median 63 Tagen. Die Unterschiede in der Wirkungsdauer waren statistisch nicht relevant ($p=0,094$ für $m : w$, $p=0,118$ für $mk, wk : m, w$).

5.1.4 Körpermasse

Am Tag der ersten Bestrahlung wogen die Tiere 24 bis 85 kg, im Mittel 48,2 kg (49,7/46,7). Der Medianwert betrug 46,5 kg (45,6/50). Die Körpermasse der Patienten entspricht dem Patientengut anderer Studien zur palliativen Bestrahlung von Osteosarkomen. MCENTEE und Mitarbeiter (1993) und RAMIREZ und Mitarbeiter (1999) beschrieben eine Spanne an Körpermasse von 23 bis 91 kg respektive 24,9 bis 62,9 kg mit einem Medianwert bei 41,7 kg respektive 45,5 kg. In der vorliegenden Studie konnte bei Patienten mit einer Körpermasse unter 46,5 kg (n=15) für die schmerzstillende Wirkung der Bestrahlung eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer von 149 und 137 Tagen ermittelt werden. Lag die Körpermasse über 46,5 kg (n=15), wurden 100 beziehungsweise 77 Tage erreicht. Die Unterschiede in der Wirkungsdauer waren statistisch nicht signifikant (p=0,433).

5.1.5 Tumorlokalisation

Die Vordergliedmaße (19 Patienten) war 1,7-mal häufiger betroffen als die Hintergliedmaße (11 Tumoren). Andere Autoren beschreiben Häufigkeitsverhältnisse von Vorder- zu Hintergliedmaße von 1,6 : 1 (WOLKE und NIELSEN 1966), 2,1 : 1 (MISDORP und HART 1979) und sogar 3 : 1 (PONOMARKOV 1983). Die Prädisposition der Vordergliedmaßen wird dadurch erklärt, dass etwa Zweidrittel der Körpermasse von den Vorderextremitäten getragen wird.

Im Bereich der Vordergliedmaßen war der Tumor vor allem in der proximalen Humerusmetaphyse (13 Tumoren=43,3 %) und der distalen Radiusmetaphyse (4 Tumoren=13,3 %) zu finden. Zwei Neoplasien (6,7 %) entstanden proximal in der Ulna. In der Hintergliedmaße fanden sich die Tumoren distal in der Tibia (5 Tumoren=16,7 %), distal im Femur (3 Tumoren=10 %), proximal in der Tibia (2 Tumoren=6,7 %) und in der Femurdiaphyse (1 Tumor=3,3 %). Diese Lokalisationsverteilung entspricht im Wesentlichen den Literaturangaben (KNECHT und PRIESTER 1978, MISDORP und HART 1979, O'BRIEN et al. 1993, WOLKE und NIELSEN 1966).

KNECHT und PRIESTER (1978) beschrieben die Verteilung von muskuloskeletalen Tumoren beim Hund und gaben für das canine appendikuläre Osteosarkom folgende Prozentzahlen an: Humerus proximal (18 %), Radius distal (30 %), Ulna distal (8,5 %), Femur distal (13 %), Tibia proximal (13 %) und Tibia distal (6,5 %). Die Unterschiede in der vorliegenden Studie hierzu sind am ehesten durch die verhältnismäßig kleine Patientengruppe zu erklären.

Zur Auswertung als möglicher prognostischer Parameter hinsichtlich der Schmerzreduktion wurde die Tumorlokalisation in (proximaler) Humerus (n=13) und andere Lokalisationen (n=17) eingeteilt, da zum einen der Humerus in der vorliegenden Studie die mit Abstand häufigste Lokalisation darstellte und zum anderen RAMIREZ und Mitarbeiter (1999) bei Tumoren an dieser Stelle über eine längere Wirkungsdauer der Bestrahlung berichteten. Andere Studien zur palliativen Bestrahlung von appendikularen Osteosarkomen haben bezüglich der Tumorlokalisation keine Unterschiede in der Wirkung beschrieben (BATEMAN et al. 1994, GREEN et al. 2002, KLEITER et al. 2002, MCENTEE et al. 1993). KRASTEL und Mitarbeiter (2006) haben bei Osteosarkomen im Humerus im Vergleich zu Läsionen distal im Radius eine deutlich kürzere Wirkungsdauer durch die Bestrahlung gefunden. Bei Amputation mit adjuvanter Chemotherapie wurde die Lokalisation im Humerus bereits als prognostisch negativer Faktor beschrieben. Als Ursache dafür vermutet man, dass Tumoren im Humerus häufig vor Diagnosestellung ein größeres Tumolvolumen erreichen (LIP-TAK et al. 2004). Ein unterschiedliches biologisches Verhalten von Osteosarkomen proximal im Humerus im Vergleich zu anderen Lokalisationen wird an keiner Stelle publiziert.

Hunde mit Osteosarkomen im Bereich der proximalen Humerusmetaphyse hatten in der vorliegenden Untersuchung eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer von 93 und 67 Tagen. In anderen Lokalisationen betrug die durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer 148 und 123 Tage. Patienten mit einem Tumor im Humerus schnitten tendenziell schlechter ab. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant ($p=0,15$). Deshalb wird nicht davon ausgegangen, dass die vorliegenden Untersuchungen davon beeinflusst wurden, dass in Gruppe 2 verglichen zu Gruppe 1 mehr Osteosarkome im Humerus lokalisiert waren.

5.1.6 Lahmheitsgrad

Die Lahmheit am ersten Bestrahlungstag wurde gemäß Anhang 2 in vier Grade eingeteilt. Der durchschnittliche und mediane Lahmheitsgrad betrug 2,6 (2,5/2,7) beziehungsweise 2,75 (2,5/3). Dabei waren in dem vorliegenden Patientenkollektiv alle Lahmheitsgrade von 1-4 vertreten. Zwei Patienten waren unter Gabe von Schmerzmittel kurzfristig ohne Lahmheit, zeigten an manchen Tagen jedoch eine deutliche Lahmheit. Bei den von RAMIREZ und Mitarbeitern (1999) untersuchten 95 Hunden mit appendikularem Osteosarkom wurden 73,7 % als lahm, aber gewichtstragend und 26,3 % als nicht gewichtstragend befundet. Auch MCENTEE und Mitarbeiter (1993) unterschieden bei den 15 Hunden nur zwischen „lahm mit Belastung der Gliedmaße“ (60 %), „keine Gliedmaßenbelastung in der Bewegung“ (26,7 %) und „keine Gliedmaßenbelastung im Stand“ (13,3 %). Eine Lahmheitseinteilung nach genauer definierten Graden erfolgte in beiden Studien nicht.

KLEITER und Mitarbeiter (2002) befundeten bei sechs Hunden vor Bestrahlung Stützbeinlahmheiten der Grade 2-3. Bei BATEMAN und Mitarbeitern (1994) wurde die Lahmheit in Grade 0 für „keine Lahmheit“ bis 3 für „keine Belastung“ eingeteilt. Die Auswertung erfolgte jedoch nicht getrennt von der Bewertung für Appetit und Aktivität. Sie ermittelten aus allen drei Parametern einen Gesamtwert pro Patient vor und nach Bestrahlung.

Auch wenn die Ergebnisse aus den publizierten Studien aufgrund von unterschiedlichen Bewertungssystemen nicht unmittelbar mit den vorliegenden vergleichbar sind, so erscheinen die Resultate der Lahmheitsauswertung doch sehr ähnlich. Auch in anderen Literaturangaben zur Klinik von Osteosarkomen (KIPENSTEIJN 2003, NAGEL 2000) wird von meist deutlichen Lahmheiten berichtet.

Patienten (n=15) mit einem Lahmheitsgrad <2,75 (Medianwert) hatten eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer der Schmerzreduktion von 156 und 140 Tagen. Bei den 15 Hunden, deren Lahmheitsgrad über 2,75 lag, hielt die Wirkung durchschnittlich 93 und median 77 Tage an. Patienten mit einem geringeren Lahmheitsgrad zu Bestrahlungsbeginn schnitten tendenziell besser ab. Dieser Zusammenhang war gemäß dem Pearson-R Signifikanztest mit einem P von 0,052 schwach signifikant. Es erscheint erstrebenswert, die Patienten schon bei geringem Lahmheitsgrad zu bestrahlen. Zum einen wird tendenziell eine längere Wirkungsdauer beobachtet, zum anderen möchte man den Patienten sofern möglich natürlich auch Phasen mit starken Schmerzen ersparen.

5.1.7 Appetit und Aktivität

Zur Beurteilung der Lebensqualität wurden die Besitzer neben dem Lahmheitsgrad auch zu Appetit und Aktivität befragt. Beides wurde ebenfalls gemäß Anhang 2 in Grade zwischen 0 und 3 eingestuft. Der Appetit lag bei allen 30 Patienten zwischen 0 und 1, im Durchschnitt bei Grad 0,13 (0,07/0,2), die Aktivität zwischen 0 und 3 im Durchschnitt bei Grad 1 (1/1). Das heißt, der Appetit war nur in einigen wenigen Fällen geringgradig reduziert, die Aktivität hingegen meist vermindert, wenn auch nur geringgradig. Die Lebensqualität konnte demnach bei der Mehrheit der Patienten, abgesehen vom tumorassoziierten Schmerz, als gut beurteilt werden.

In den Untersuchungen von GREEN und Mitarbeitern (2002), KLEITER und Mitarbeitern (2002), MCENTEE und Mitarbeitern (1993) und RAMIREZ und Mitarbeitern (1999) wurden keine Angaben zu Appetit und Aktivität gemacht. BATEMAN und Mitarbeiter (1994) teilten Appetit und Aktivität ebenfalls nach Grad 0 (normal) bis 3 (Inappetenz/nur Aktivität zum Urin- und Kotabsatz in kurzer Distanz) ein. Da jedoch nur sechs der 24 Hunde dieser Studie ein appendikulares Osteosarkom hatten, ist ein Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen kaum aussagekräftig.

5.1.8 Lahmheitsdauer

Die Lahmheit der betroffenen Gliedmaße vor Therapiebeginn bestand seit zwei bis 54 Wochen, durchschnittlich 13,1 (11,2/14,9) beziehungsweise median sieben Wochen (9/6). RAMIREZ und Mitarbeiter (1999) fanden eine Spanne von drei Tagen bis 24 Monaten (median 30 Tage), MCENTEE und Mitarbeiter (1993) von zwei Wochen bis vier Monaten (im Mittel 1,4 Monate, median 1 Monat,) und KLEITER und Mitarbeiter (2002) von zwei bis sechs Wochen. Die Durchschnitts- und Medianwerte der vorliegenden Studie liegen etwas, jedoch nicht deutlich höher als bei den genannten Studien. Der höhere Durchschnittswert kann dadurch zustande gekommen sein, dass wegen der relativ kleinen Patientenzahl die beiden Patienten mit 54 Wochen Vorerkrankungsdauer stärker ins Gewicht gefallen sind.

Betrachtet man die Wirkungsdauer bezüglich der Länge der Lahmheitssymptome vor der Vorstellung, so hatten Patienten mit einer Vorerkrankungsdauer <7 Wochen (n=15) eine durchschnittliche respektive mediane Wirkungsdauer der Schmerzreduktion von 107 beziehungsweise 63 Tagen. Bestand die Lahmheit bereits länger als sieben Wochen vor der Bestrahlung (n=15), lag die durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer bei 142 und 137 Tagen. Bei Patienten mit längerer Vorerkrankung wurde somit eine länger anhaltende Wirkung erzielt. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant (p=0,0079).

Betrachtet man die Patienten mit längerer Vorerkrankung als eigene Gruppe, so entsprechen Lysegrad, prozentuale Knochenbeteiligung und Lahmheitsgrad den Durchschnittswerten für die Gesamtgruppe. Man könnte postulieren, dass Lahmheiten, die sich langsamer entwickelt haben und deshalb auch schon länger bestanden haben, an Tumoren gekoppelt sind, die langsamer wachsen, und es deshalb erst nach einem längeren Zeitraum nach Bestrahlung wieder zu Schmerz und Lahmheit kommt.

5.1.9 Vorbehandlung mit Analgetika

17 Patienten (7/10) waren mit einem NSAID und fünf Hunde (2/3) mit einer Kombination aus einem NSAID und einem Glukokortikoid vorbehandelt worden. Lediglich acht Patienten (6/2) hatten vor der Bestrahlungsbehandlung kein Schmerzmittel erhalten. Somit hatten 73,3 % der Patienten orale Analgetika bekommen. Es gab unterschiedliche Gründe, in Einzelfällen kein orales Analgetikum zu verabreichen. So waren bei einigen Hunde bei vorherigen Gaben Nebenwirkungen aufgetreten. Andere Besitzer bevorzugten eine sofortige Bestrahlung, da die Wirkungsdauer oral zu verabreichender Analgetika bekanntermaßen nur von sehr begrenzter Dauer ist (KIRPENSTEIJN 2004, LIPTAK et al. 2004).

Von den Patienten aus der Studie von RAMIREZ und Mitarbeitern (1999) hatten 68,4 % unterschiedliche orale Analgetika, vor allem NSAIDs, erhalten. 3,2 % waren ohne derartige Medikamente belassen worden, und bei 28,4 % wurden hierzu keine Angaben gemacht. Die sechs Hunde aus der Studie von KLEITER und Mitarbeitern (2002) erhielten alle NSAIDs (Carprofen oder Piroxicam), einem wurde zusätzlich ein Morphinpräparat (Tramadolhydrochlorid) verabreicht.

Bei BATEMAN und Mitarbeitern (1994) wurden 30 % der Patienten zu Beginn der Strahlentherapie mit oralen Analgetika behandelt. Für diese Studie gilt es zu bedenken, dass nur sechs Hunde ein Osteosarkom der Extremitäten hatten. Patienten mit anderen behandelten Tumoren (zum Beispiel Weichteilsarkome, orale Melanome) zeigen generell weitaus seltener offensichtliche Schmerzen.

Die 22 mit Schmerzmittel vorbehandelten Hunde der vorliegenden Studie zeigten nach der Bestrahlung über durchschnittlich 113 beziehungsweise median 91 Tage eine Verbesserung von Lahmheit und/oder Schmerz. Die acht nicht vorbehandelten Tiere hatten mit einer durchschnittlichen beziehungsweise medianen Wirkungsdauer von 155 beziehungsweise 161 Tagen tendenziell, jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,372$), bessere Ergebnisse als vorbehandelte Tiere.

5.1.10 Muskelatrophie

19 Patienten (9/10) wurden mit einer Muskelatrophie vorgestellt. Bei drei Hunden (1/2) hatten beide Gliedmaßen den gleichen Umfang. Acht Hunde (5/3) konnten bezüglich dieses Parameters nicht ausgewertet werden. Die durchschnittliche Abweichung betrug -1,05 cm (-0,9 cm/-1,2 cm) an der betroffenen Gliedmaße. Die Atrophie der Gliedmaßenmuskulatur ist ein objektiv auszuwertender Parameter als Spiegel der schmerzbedingten Schonung der betroffenen Extremität, wengleich vorbestehende Muskelatrophien aufgrund nicht tumorassoziierter (orthopädischer) Erkrankungen sowie individuelle Unterschiede in der Schmerzempfindlichkeit diesen Parameter beeinflussen können.

Nur bei MCENTEE und Mitarbeitern (1993) findet sich eine Angabe über eine Muskelatrophie bei 4 von 15 Patienten, während bei den anderen 11 von einer derben Schwellung berichtet wird. Obgleich nicht explizit erwähnt, ist aus diesen Angaben zu schließen, dass der Gliedmaßenumfang hier im Bereich des Tumors gemessen wurde. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden durch Messung des Muskelumfanges proximal des Tumors ermittelt.

Die Patienten mit Muskelatrophie (n=19) hatten eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer der Bestrahlung von 133 respektive 114 Tagen. Nur drei Hunde wurden ohne messbare Muskelatrophie vorgestellt. In dieser kleinen Gruppe lag der Durchschnittswert bei 104 Tagen und der Medianwert bei 42 Tagen. Aufgrund der geringen Anzahl an Hunden ohne Muskelatrophie ist dieser Wert nicht im Sinne eines prognostischen Parameters statistisch auswertbar. Ein Zugewinn an Muskelmasse nach erfolgreicher Bestrahlungstherapie könnte zukünftig als Gradmesser für die Schmerzreduktion beziehungsweise verbesserte Gliedmaßenfunktion genutzt werden. Dies wurde jedoch in der vorliegenden Studie und in den zuvor publizierten Untersuchungen nicht berücksichtigt.

5.1.11 Tumorlängenausdehnung im Knochen

Der prozentuale Anteil der durch den Tumor betroffenen Knochenlänge wurde per mediolateraler Röntgenaufnahme vermessen. Die dabei ermittelten Werte lagen zwischen 16,3 % und 83,3 % der Knochenlänge. Im Durchschnitt waren 39,1 % (36,0 %/42,2 %) und median 41 % (41,2 %/34,6 %) des Knochens vom Tumor betroffen. Um die Ergebnisse mit denen anderer Autoren (GREEN et al. 2002, MCENTEE et al. 1993, RAMIREZ et al. 1999) vergleichen zu können, wurde in Anlehnung an deren Studien als Grenze für den prognostischen Parameter der Medianwert (41 %) gewählt. Zur Berechnung wurde die Gesamtwirkungsdauer inklusive Wiederholungsbestrahlung und der Patient ohne Wirkung mit null Tagen herangezogen. Die Wirkungsdauer der Bestrahlung bei Patienten mit einer prozentualen Knochenbeteiligung von <41 % (n=16) lag bei durchschnittlich 159 Tagen (148/174), median bei 126 Tagen (112/140). Für Patienten mit einer prozentualen Knochenbeteiligung von >41 % (n=14) betragen die Durchschnittswerte für die Dauer der Wirkung 84 Tage (94/77), die Medianwerte 70 Tage (88/55). Dieser Befund war mit $p=0,054$ statistisch schwach signifikant.

In der Untersuchung von GREEN und Mitarbeitern (2002) (24 Hunde) hatten Patienten mit weniger als 42 % Knochenbeteiligung eine mediane Wirkungsdauer von 220 Tagen. Bei größerer Tumorausdehnung lag die Wirkungsdauer bei nur 52,5 Tagen. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Auch MCENTEE und Mitarbeiter (1993) (15 Hunde) konnten einen statistischen Zusammenhang zwischen prozentualer Längenausdehnung des Tumors und der Wirkungsdauer der Bestrahlung nicht nachweisen. Lediglich RAMIREZ und Mitarbeiter (1999) fanden einen statistisch signifikanten Unterschied. Hier war die mediane Dauer der Wirkung bei einer Tumorausdehnung unter 42 % der Knochenlänge statistisch signifikant länger.

5.1.12 Lyseindex

Der Typ der Knochenveränderung wurde gemäß Tabelle 13 in Anlehnung an das von RAMIREZ und Mitarbeitern (1999) benutzte Einteilungsschema bestimmt. Drei Patienten (2/1) wurden als Index I, sechs Patienten (3/3) als Index II, acht Patienten (4/4) als Index III, zehn Patienten (6/4) als Index IV und drei Patienten (-/3) als Index V bewertet. Diese Verteilung zeigt, dass der Anteil an Lyse und Proliferation sehr unterschiedlich war, die meisten Patienten (n=24, 80 %) jedoch gemischte Veränderungen aus Lyse und Proliferation aufwiesen. Bei nur jeweils 10 % der Hunde waren die Veränderungen ausschließlich lytisch beziehungsweise proliferativ.

Für Tumoren mit Lyseindex I und II konnte eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer der Bestrahlung von 143 beziehungsweise 137 Tagen, für Index III 92 beziehungsweise 63 Tagen und für Index IV und V 162 beziehungsweise 112 Tagen ermittelt werden. Patienten mit Index I und II beziehungsweise IV und V wurden zusammengefasst, um eine auswertbare Gruppengröße zu erreichen. Zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung lag der mediane Lyseindex der Tumoren der vorliegenden Studie bei III. Die 17 Patienten mit einem Lyseindex \leq III hatten eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer von 110 beziehungsweise 84 Tagen. Bei den Hunden (n=13) mit einem Lyseindex $>$ III konnte eine Wirkungsdauer von durchschnittlich 143 und median 112 Tagen ermittelt werden. Statistisch war der Lyseindex zu Bestrahlungsbeginn für die Dauer der Schmerzlinderung nicht signifikant ($p=0,998$).

Bei RAMIREZ und Mitarbeitern (1999) wurden fünf Läsionen als Index I, 23 als Index II, 14 als Index III, 37 als Index IV und eine als Index V eingestuft, womit auch hier der Schwerpunkt bei gemischt lytisch-proliferativen Veränderungen lag. Die mediane Wirkungsdauer lag für Grad I und II zusammen bei 10 Tagen, für Grad III bei 49 Tagen und für Grad IV und V bei 46 Tagen. Das schlechtere Abschneiden von lytischen Läsionen war auch bei RAMIREZ und Mitarbeitern (1999) in der Multivarianzanalyse nicht statistisch signifikant.

Der in der vorliegenden Untersuchung bei Lyseindex I und II bessere Medianwert für die Wirkungsdauer könnte in der sehr langen Wirkungsdauer bei individuellen Patienten begründet liegen, die aufgrund der geringen Patientenzahlen stärker ins Gewicht fallen. Es ist jedoch tatsächlich denkbar, dass der Lysegrad des Knochens prognostisch unbedeutend ist. Als Folge der Bestrahlung lassen sich circa zwei Wochen nach der Behandlung gewisse Rekalzifizierungs- und Reparaturprozesse osteolytischer Läsionen nachweisen (MCENTEE et al. 1993, POULSEN et al. 1989).

Wächst der Tumor langsamer, als diese Reparaturvorgänge ablaufen, können diese Prozesse zur Stabilisierung des Knochendefektes beitragen, so dass sich damit das erhöhte Frakturrisiko lytischer Läsionen wieder relativiert. Im Vergleich zu lytischen Veränderungen ist bei Tumoren mit hohem Lyseindex (stark proliferative Veränderungen) zwar eine bessere statische Belastbarkeit anzunehmen, die dauerhafte Reizung des umgebenden Weichteilgewebes durch die Knochenproliferationen könnte sich im Gegenzug jedoch nachteilig auf die Dauer der Schmerzlinderung auswirken.

5.1.13 Noduläre Lungenverschattungen

Am Tag des Behandlungsbeginnes konnten bei sechs Patienten (2/4) sowohl röntgenologisch als auch per Computertomographie noduläre Lungenveränderungen nachgewiesen werden. Für noduläre Lungenveränderungen kommen differenzialdiagnostisch granulomatöse Erkrankungen, primäre und metastatische Neoplasien, Abszesse, Zysten, Hämatome, Lungenwürmer, Dirofilariose oder Broncholithiasis in Frage (MORGAN 1988). Es wurde davon ausgegangen, dass es sich bei den nodulären Lungenveränderungen um Metastasen des Knochtumors handelt, da bei keinem der Patienten Hinweise auf eine andere mögliche Ursache bestanden. Damit stellten Lungemetastasen des Osteosarkoms die wichtigste und wahrscheinlichste Differenzialdiagnose dar. Eine histologische Bestätigung des Verdachts post mortem war nicht möglich, da die Besitzer der Hunde mit einer Sektion nicht einverstanden waren. In der Literatur wird angegeben, dass man bei ca. 10 % aller Osteosarkompatienten zum Zeitpunkt der Diagnose makroskopisch Metastasen in der Lunge nachweisen kann (DERNELL et al. 2001). Diese Angaben entsprechen den in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnissen.

Bei drei Patienten wurden im Rahmen der CT zwei respektive drei zusätzliche Metastasen zu den in der Röntgenuntersuchung auffälligen Veränderungen erkannt. Röntgenaufnahmen lieferten gute Information über das Vorliegen einer makroskopischen Lungenmetastasierung. Kein Patient mit computertomographisch nachweisbaren Rundherden der Lunge wäre anhand der röntgenologischen Befunde falsch negativ befundet worden.

Im Rahmen der röntgenologischen Verlaufsuntersuchungen des Thorax konnte bei drei dieser Patienten eine Zunahme von Größe und/oder Zahl der Lungenveränderungen nachgewiesen werden. Nur ein Hund wurde (bei guter Gliedmaßenbelastung) aufgrund der Lungenmetastasen euthanasiert. Bei den übrigen zwei Patienten mit fortschreitender und den drei Hunden mit stagnierender Metastasierung limitierte die Progression des lokalen Tumors die Überlebenszeit.

Ein Patient aus Gruppe 1, der zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns röntgenologisch und durch die CT als makroskopisch metastasenfrei eingestuft wurde, entwickelte fünf Monate nach Beginn der Bestrahlung Lungenmetastasen. Er musste aufgrund schlechten Allgemeinbefindens trotz guter Gliedmaßenbenutzung euthanasiert werden. Knochenmetastasen und Metastasen in anderen Organen konnten bei den Patienten der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden, allerdings wurde keiner der Patienten im Rahmen einer Sektion untersucht. Klinische Anzeichen nicht pulmonärer Fernmetastasen bestanden bei keinem der Patienten. In den Untersuchungen von GREEN und Mitarbeitern (2002) hatten zu Behandlungsbeginn sechs von 24 Patienten nachweisbare Metastasen in Lunge, Knochen und/oder der Unterhaut. Zehn Hunde entwickelten im Studienverlauf Metastasen und insgesamt acht mussten wegen der metastatischen Erkrankung euthanasiert werden.

In den Untersuchungen von RAMIREZ und Mitarbeitern (1999) hatten 14 von 95 Hunden Metastasen zum Start der Radiotherapie. Hier wurde nur vermerkt, dass insgesamt 75 Patienten aus tumorassoziierten Gründen euthanasiert wurden. Es wurde nicht unterschieden, ob Primärtumor oder Metastasen ursächlich für diese Entscheidung waren. In einer anderen Studie konnten anfangs keine Sekundärherde festgestellt werden. Vier Hunde entwickelten jedoch Lungenmetastasen nach 1,5 bis 7 Monaten, die bei zwei Tieren den Euthanasiegrund darstellten. Drei weitere Hunde in dieser Studie erkrankten an Knochenmetastasen, die dann ebenfalls schmerzbedingt zur Euthanasie führten (MCENTEE et al. 1993).

Die sechs Hunde aus der Studie von KLEITER und Mitarbeitern (2002) waren zu Behandlungsbeginn makroskopisch metastasenfrei. Vier dieser sechs Patienten entwickelten nach 210 bis 300 Tagen Metastasen, die dann bei zwei Hunden alleiniger Grund für die Euthanasie waren. Bei den beiden anderen Patienten trugen eine pathologische Fraktur der Gliedmaße und der Nachweis von Lungenmetastasen gemeinsam zu dieser Entscheidung bei. Drei Studien geben die Todesursache differenziert an. Zusammengefaßt waren bei 33,3 % der Patienten Metastasen, bei 42,2 % die Progression oder Fraktur des Primärtumors und bei 24,5 % andere Ursachen der Grund für eine Euthanasie (GREEN et al. 2002, KLEITER et al. 2002, MCENTEE et al. 1993).

Hunde mit nachweisbaren Metastasen zu Beginn der Bestrahlung (n=6) hatten eine durchschnittliche und mediane Wirkungsdauer der Bestrahlung von 143 beziehungsweise 107 Tagen. In der Gruppe ohne nachweisbare Lungenmetastasen (n=24) lag die durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer bei 120 und 105 Tagen. Da kein statistisch nachweisbarer Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand ($p=0,687$), war das Vorliegen von Lungenmetastasen zu Behandlungsbeginn kein negativ prognostischer Faktor. Es sollte daher kein Ausschlusskriterium für eine palliative Therapie darstellen.

Dass vor allem in den zuvor publizierten Studien ein relativ hoher Anteil der Patienten aufgrund von Metastasen verstarb oder euthanasiert wurde, lässt den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie sinnvoll erscheinen. Der adjuvante Einsatz von Chemotherapie bei der palliativen Bestrahlung von Knochentumoren wurde im Rahmen von zwei Studien untersucht. GREEN und Mitarbeiter (2002) verabreichten sechs Hunden zusätzlich zur Bestrahlung Carboplatin, wobei jedoch keine statistisch messbare Verbesserung hinsichtlich Beginn und Dauer der Wirkung ermittelt werden konnte. Drei weitere Patienten erhielten im Anschluss an die Bestrahlung eine Chemotherapie, zwei davon in Form einer experimentellen inhalativen Applikationsform, wobei sich auch hier keine Verbesserung der Überlebenszeit ergab.

RAMIREZ und Mitarbeiter (1999) applizierten bei 47 der 95 Hunde eine Chemotherapie zusätzlich zur Bestrahlung. 24 Patienten wurden mit Carboplatin, 20 mit Cisplatin und zwei mit einer Kombination aus Carbo- und Cisplatin therapiert. Sie konnten bei einem Hund das verwendete Chemotherapeutikum nicht ermitteln. Diese 47 Hunde zeigten eine statistisch nachweisbare höhere Ansprechrate und längere Wirkungsdauer. Die widersprüchlichen Ergebnisse der Literatur können angesichts der großen Variabilität der Wirkungszeiten der Bestrahlungstherapie durch die geringen Fallzahlen der zitierten Studien begründet sein, was die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen unterstreicht. In Fortführung der vorliegenden Studie erscheint es daher wünschenswert, die Ergebnisse bei alleiniger palliativer Bestrahlung mit denen einer Kombination mit Chemotherapie oder einer Kombination der Bestrahlung mit Chemotherapie und Bisphosphonaten zu vergleichen. Ein derartiges Anschlussprojekt wird augenblicklich in der Tierklinik Hofheim durchgeführt.

Vor allem die Kombination einer Radiotherapie mit Chemotherapie und Bisphosphonaten erscheint bei caninen Osteosarkomen aus zweierlei Gründen sinnvoll. Zahlreiche Untersuchungen haben bereits die Fähigkeit verschiedener Chemotherapeutika zur Verzögerung der Metastasierung und damit Verlängerung der Überlebenszeit belegt (BERG et al. 1995, BERGMAN et al. 1996, DERNELL et al. 1997, SPODNICK et al. 1992). Aus der Humanmedizin ist schon seit über 20 Jahren bekannt, dass Platinderivate (Cisplatin, Carboplatin) die Wirkung einer Strahlentherapie potenzieren können. Diese Wirkung beruht im Wesentlichen auf zwei wichtigen Interaktionen. Wird das Platinderivat vor der Bestrahlung appliziert, so dass es zum Zeitpunkt der Strahlenexposition im Gewebe vorliegt, kommt es zur Radiosensitivierung hypoxischer und somit strahlenresistenter Zellen. Bei Applikation nach der Bestrahlung verhindert es die Reparatur potentiell letaler oder subletaler Zellschäden (DOUPLE et al. 1985).

Bisphosphonate werden in der Humanonkologie zur Therapie maligner Hyperkalzämie, Verhinderung von Knochenmetastasen und schmerzhaften Knochenläsionen eingesetzt. Insbesondere der letzte Ansatzpunkt ist für die Therapie caniner Osteosarkome interessant und wird zunehmend genutzt (FAN et al. 2007, MILNER et al. 2004, TOMLIN et al. 2000). Weitere Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass vor allem das Bisphosphonat Pamidronate einen wachstumshemmenden Effekt auf humane und murine Osteosarkomzellen in vitro hat, was seinen Einsatz auch beim Menschen bei primären Knochentumoren interessant macht (MACKIE et al. 2001, SONNEMANN et al. 2001).

5.1.14 Erhöhung der ALKP und Erniedrigung der RBC

Die Erstellung eines Blutbildes und einer klinischen Chemie sind bei caninen Osteosarkompatienten vor allem im Hinblick auf Begleiterkrankungen wichtig. Diese können entscheidend für die Auswahl der optimalen Therapie sein und zusätzliche Behandlungen notwendig machen. Die häufigsten Veränderungen der Laborwerte in der vorliegenden Patientengruppe waren eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase bei 18 Hunden (9/9) und eine Erniedrigung der Erythrozytenzahl bei 11 Patienten (7/4). Damit hatten 60 % der Patienten eine Erhöhung der ALKP und 36,7 % eine Anämie.

Die erniedrigten Werte für die RBC bewegten sich im Bereich von 5,04 bis 5,9 T/l (untere Grenze des Referenzbereichs 6,0 T/l). Anämie ist bei vielen Tumorerkrankungen ein paraneoplastisches Syndrom. Sie kann durch verschiedene Mechanismen, wie zum Beispiel durch Blutverlust, immunbedingte oder mikroangiopathische Hämolyse oder chronisch-entzündliche Prozesse, ausgelöst werden. Anämie ist jedoch nicht spezifisch für canine Osteosarkome und lag bei keinem der Patienten in einem lebensbedrohlichen Bereich. Die Patienten mit Erniedrigung der RBC-Zahlen (n=11) hatten eine durchschnittliche beziehungsweise mediane Wirkungsdauer der Bestrahlung von 92 respektive 63 Tagen. Die übrigen Patienten (n=19) erreichten Werte von durchschnittlich 143 und median 112 Tagen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p=0,133).

Bei Patienten mit Erhöhungen der ALKP lagen die Werte zwischen 117 und 969 U/L (Referenzbereich des Labors bis 108 U/l). Erhöhungen der ALKP im Serum von Hunden mit Osteosarkom sind in der Literatur mehrfach beschrieben worden (ERHART et al. 1998, GARZOTTO et al. 2000, KIRPENSTEIJN et al. 2002). Erhöhte ALKP-Werte bei Patienten mit Osteosarkomen, ein Rückgang der Werte nach chirurgischer Tumorentfernung und ein Enzymanstieg bei Metastasierung sprechen für eine Enzymproduktion durch neoplastische Osteoblasten (EHRHART et al. 1998).

Da die Messung der Gesamt-ALKP als Summe aller ihrer Isoenzyme zu verstehen ist, können erhöhte Werte auch durch nicht tumorassoziierte Phänomene bedingt sein. Die wichtigsten Fraktionen der Gesamt-ALKP (TALP) sind vor allem die knochenassoziierte ALKP (BALP), die leberassoziierte ALKP (LALP) und die kortikosteroidinduzierte ALKP (CALP). Bei vielen Kleintierpatienten kommt es durch die Gabe kortikosteroidhaltiger Medikamente zur Erhöhung des steroidinduzierten Isoenzym und damit der Gesamt-ALKP. Um diese Faktoren auszuschließen und die vor allem im Zusammenhang mit Knochentumoren relevante Fraktion des knochenassoziierten Isoenzym isoliert zu betrachten, wurde in einigen Untersuchungen die TALP in ihre verschiedenen Isoenzyme aufgetrennt und einzeln erfasst.

GARZOTTO und Mitarbeiter (2000) berichteten in diesem Zusammenhang, dass bei Osteosarkompatienten ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der TALP- und BALP-Aktivität vor der Behandlung und der Überlebenszeit besteht. Hunde mit einer TALP beziehungsweise BALP im Referenzbereich hatten eine mediane Überlebenszeit von 12,5 beziehungsweise 16,6 Monaten. Bei Erhöhung der TALP oder BALP wurde eine mediane Überlebenszeit von 5,5 beziehungsweise 9,5 Monaten erreicht. Auch ERHART und Mitarbeiter (1998) beschrieben TALP und BALP als wichtige prognostische Faktoren. Erhöhte TALP- und BALP-Aktivitäten waren hier ebenfalls mit kürzeren Überlebenszeiten verbunden.

Die Untersuchungen von KIRPENSTEIJN und Mitarbeitern (2002) zeigten auch kürzere krankheitsfreie Intervalle und Überlebenszeiten bei Hunden mit erhöhter ALKP. Eine Serumenzymerrhöhung der ALKP lag hier bei 30,6 % der ausgewerteten Patienten mit Osteosarkom vor. Bei dieser Gruppe ließ sich kein Vorteil durch den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie ermitteln. Die beschriebenen prognostischen Zusammenhänge beziehen sich alle auf eine Therapie durch Amputation beziehungsweise gliedmaßenerhaltender Chirurgie mit oder ohne Chemotherapie oder auf den alleinigen Einsatz von oralen Analgetika.

In der Literatur zur palliativen Bestrahlung bei caninen Osteosarkomen erwähnen lediglich MCENTEE und Mitarbeiter (1993), dass fünf der 15 Hunde (33,3 %) eine Erhöhung der ALKP hatten. Diese Tatsache wurde jedoch nicht hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht. Somit liegen Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen einer ALKP-Erhöpfung und dem Erfolg einer palliativen Bestrahlung nicht vor. WALTER und Mitarbeiter (2005) bestrahlten 14 Hunde, die an einem appendikularen oder axialen Osteosarkom erkrankt waren, mit kurativer Intention (48-59,4 Gy Gesamtdosis). Es konnte bei dieser Untersuchung keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der ALKP vor Behandlung und der Dauer der Tumorkontrolle festgestellt werden.

Aus dem vorliegenden Patientengut erfuhren Hunde (n=18) mit einer Erhöhung der ALKP eine Verbesserung der Lahmheits- beziehungsweise Schmerzsituation um durchschnittlich 111 und median 77 Tage. Bei Patienten (n=12) mit einer ALKP im Referenzbereich lagen diese Werte bei durchschnittlich 144 und median 98 Tagen. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (p=0,285).

5.2 Bestrahlungsergebnisse

5.2.1 Zeitraum bis zum Wirkungseintritt

Die Dauer bis zum Wirkungseintritt war in beiden Gruppen variabel, insgesamt reichte das Spektrum von 1-25 Tagen (1-20/2-25). Die durchschnittliche Dauer lag bei sieben Tagen (9/6), median dauerte es bis zum Wirkungseintritt sechs Tage (8/5). Diese Variabilität wird dadurch erklärt, dass die Wirkung einer palliativen Bestrahlung in eine sofort einsetzende und eine später wirkende Komponente unterteilt werden kann. Zum schnellen Wirkungseintritt führen zytotoxische Prozesse in den normalen Knochenzellen, die als Reaktion auf die Tumorzellen chemische Mediatoren (zum Beispiel Prostaglandine, vor allem PGE₂) freisetzen (MCENTEE et al. 1993). Diese Mediatoren wiederum stimulieren die Nozizeptoren im Periost, wodurch es zur Schmerzwahrnehmung kommt. Werden durch den Zelltod weniger solcher Substanzen freigesetzt, reduziert sich beim Patienten die Schmerzempfindung. Zudem werden Begleitentzündungen zum Abklingen gebracht. Die später wirkende Komponente manifestiert sich erst nach über zwei Wochen und ist durch eine Rekalzifizierung und Reparatur von osteolytischen Läsionen bedingt (HOSKIN 1988, POULSEN et al. 1989). In den publizierten Studien zur palliativen Bestrahlung von Osteosarkomen werden bezüglich der Dauer bis zum Wirkungseintritt vergleichbare Ergebnisse beschrieben.

Tabelle 5: Vergleich der Studien zur palliativen Bestrahlung von caninen Osteosarkomen hinsichtlich des Zeitraumes, medianer oder durchschnittlicher Dauer bis zum Wirkungseintritt

Studie	Wirkungseintritt Zeitraum in Tagen	Wirkungseintritt median (m) oder durchschnittlich(d) in Tagen
BATEMAN und Mitarbeiter (1994)	7-49	k.A.
GREEN und Mitarbeiter (2002)	6-30	14 (m und d)
KLEITER und Mitarbeiter (2002)	9-20	k.A.
MCENTEE und Mitarbeiter (1993)	7-22	15 (m), 12 (d)
RAMIREZ und Mitarbeiter (1999)	1-60	11 (m)

k.A.=keine Angaben

Bei der vorliegenden Studie kam es mit median sechs Tagen schneller zum Wirkungseintritt. Die in Tabelle 5 aufgeführten Studien benutzten Protokolle mit mindestens einer Woche Abstand zwischen den Fraktionen. Es ist auffällig, dass bei Patienten der Gruppe 2 die Wirkung durchschnittlich und auch median schneller einsetzte. Diese Tendenz erwies sich statistisch als nicht signifikant ($p=0,458$).

5.2.2 Grad der Wirkung

Die Wirkung der palliativen Bestrahlung wurde durch eine Verbesserung des initial festgestellten Lahmheitsgrades oder eine bessere Lebensqualität durch Schmerzreduktion definiert. Bei diesem Parameter wurde unabhängig vom Zeitpunkt die Maximalwirkung zur Auswertung herangezogen. Bei 27 Patienten (13/14) wurde eine Verbesserung des Lahmheitsgrades erreicht (90 %). Zwei Patienten (2/-) zeigten eine Verbesserung der Lebensqualität durch Verminderung des Schmerzes (6,7 %). Vier Hunde (2/2) waren nach der Bestrahlung vollkommen lahmheitsfrei, das heißt es kam bei 13,3 % zur kompletten Remission von Lahmheit und Schmerz und bei 83,4 % zur partiellen Remission von Lahmheit und/oder Schmerz. Ein Patient (-/1) erfuhr keine Wirkung durch die Bestrahlungstherapie (3,3 %). Demnach war bei insgesamt 96,7 % der Patienten eine Wirkung in Form von Verbesserung der Lahmheit und/oder des Schmerzzustandes zu beobachten.

Der Lahmheitsgrad konnte bei den 27 Patienten um durchschnittlich 1,4 Grad (1,4/1,4) verbessert werden. Ein Unterschied hinsichtlich des Ausmaßes der Wirkung in den beiden Versuchsgruppen konnte nicht festgestellt werden. GREEN und Mitarbeiter (2002), MCENTEE und Mitarbeiter (1993) und RAMIREZ und Mitarbeiter (1999) machten keine Angaben über den Grad der Funktionsverbesserung der Gliedmaße beziehungsweise zum Ausmaß der Schmerzremission durch die Bestrahlung. Bei KLEITER und Mitarbeitern (2002) liefen fünf der sechs Hunde um etwa einen Lahmheitsgrad besser. Bei keinem kam es jedoch zur völligen Lahmheitsfreiheit, so dass hier von einer partiellen Remission bei 83 % der Patienten ausgegangen werden kann. BATEMAN und Mitarbeiter (1994) beschreiben 74 % CR und 13 % PR, wobei hier aber bedacht werden muss, dass nicht ausschließlich Osteosarkome sondern verschiedene Tumoren palliativ bestrahlt wurden. Die vorliegende Studie stellt damit eine der ersten Untersuchungen dar, in der die Verbesserung der Gliedmaßenfunktion systematisch nach Lahmheitsgraden untersucht wird.

5.2.3 Wirkungsdauer

Bei den 29 Patienten, die eine Bestrahlungswirkung zeigten, hielt diese 7-352 Tage an. Bei Gruppe 1 lagen Minimum und Maximum bei sieben beziehungsweise 236 Tagen, bei Gruppe 2 bei 36 beziehungsweise 352 Tagen. Durchschnittlich bestand die Schmerzlinderung für 120 Tage (118/122), median für 99 Tage (100/63). In diese Durchschnitts- und Medianwerte ist der Patient aus Gruppe 2, bei dem keine Wirkung eintrat, mit null Tagen einbezogen. Der ermittelte Durchschnittswert lag bei Gruppe 2 um vier Tage höher, der Medianwert jedoch um 37 Tage niedriger.

Die Gesamtwirkungsdauer (also inklusive dem Ergebnis der Wiederholungsbehandlungen) reichte von 7-352 Tagen (7-346/36-352). Der Durchschnitt lag bei 124 Tagen (127/122), der Medianwert veränderte sich nicht und blieb bei 99 Tagen (100/63). Durch die Wirkung der wiederholten Bestrahlung erhöhte sich der Durchschnittswert für Gruppe 1 um neun Tage und lag damit fünf Tage über der durchschnittlichen Wirkungsdauer von Gruppe 2. Die Wahl des Protokolls war für die Dauer der Schmerzlinderung statistisch nicht signifikant ($p=0,902$).

Die Ergebnisse von BATEMAN und Mitarbeitern (1994) lassen sich im Rahmen der Betrachtung von Wirkungsdauer und Überlebenszeit aufgrund der vielen unterschiedlichen, nicht getrennt ausgewerteten Tumortypen nicht zum Vergleich heranziehen. Bei GREEN und Mitarbeitern (2002) reichte die Wirkungsdauer von 21 bis 536 Tagen mit einer durchschnittlichen respektive medianen Dauer von 163,2 beziehungsweise 94,5 Tagen. Dabei wurde nicht explizit erwähnt, ob die Hunde ohne Wirkung mit null Tagen inkludiert wurden. Zu Wiederholungsbehandlungen kam es bei zwei Hunden. Davon hatte nur einer ein appendikulares Osteosarkom. Die zusätzliche Zeit wurde nicht mit in die Analyse für die Wirkungsdauer einbezogen.

RAMIREZ und Mitarbeiter (1999) geben eine Wirkungsdauer von 0-580 Tagen an, die mediane Wirkung lag bei 73 Tagen. Neun Hunde aus der Gruppe mit zwei Fraktionen zu je 8 Gy erfuhren eine Wiederholungsbehandlung mit 8 Gy. Inwieweit und wie lange dies eine Wirkung zeigte und ob eine solche Wirkung in die Berechnung der medianen Wirkung mit einfluss, wird nicht angegeben. Bei MCENTEE und Mitarbeitern (1993) reichte die Wirkung von 17-288 Tagen mit medianer respektive durchschnittlicher Wirkungsdauer von 130 beziehungsweise 116 Tagen. Ein Hund wurde an Tag 291 wiederholt mit einer Fraktion zu 10 Gy bestrahlt. Ob dies eine Wirkung zeigte, wird nicht explizit erwähnt. Der Hund lebte jedoch insgesamt 468 Tage, weshalb eine erneute Schmerzlinderung zu vermuten ist.

KLEITER und Mitarbeiter (2002) geben variable Wirkungszeiten von 15-280 Tagen an mit einem Durchschnitt von 204 Tagen. Keiner der Patienten wurde erneut bestrahlt. Der Medianwert der Wirkungsdauer in der Untersuchung von RAMIREZ und Mitarbeitern (1999) lag unter dem der anderen Studien. Dies kann daran liegen, dass hier der angegebene Bereich der Wirkungsdauer mit null beginnt und folglich Hunde ohne Wirkung mit null Tagen in die Berechnung einbezogen wurden. In den anderen Studien wurde die mediane und durchschnittliche Wirkungsdauer nur auf Patienten bezogen, bei denen ein Ansprechen auf die Therapie zu verzeichnen war.

Da beide Berechnungsansätze grundsätzlich möglich sind, wurde für die eigene Untersuchung entschieden, Patienten ohne Ansprechen auf die Therapie mit null Tagen in die Berechnung zu inkludieren. Auf diese Weise werden die Daten bei schlechten Ansprechquoten, aber guter Wirkungsdauer der Patienten mit Therapieerfolg nicht verfälscht.

RAMIREZ und Mitarbeiter (1999) hatten mit 95 Hunden mit appendikularem Osteosarkom im Vergleich zu 15 von 24 Gesamtstudienteilnehmern bei GREEN und Mitarbeitern (2002), 15 bei MCENTEE und Mitarbeitern (1993) und sechs bei KLEITER und Mitarbeitern (2002) die weitaus größte Anzahl an Patienten, so dass die ermittelten Medianwerte präziser sind. Bei GREEN und Mitarbeitern (2002) könnte zusätzlich auch die Wahl des Bestrahlungsprotokolls den Therapieerfolg beeinflusst haben. Sie applizierten an den Tagen 0, 7, 14 und 21 jeweils 8 Gy, womit von Anfang an höhere Gesamtdosen erreicht und die zweiwöchige Pause zwischen der zweiten und dritten Bestrahlung in konventionellen 0-7-21-Protokollen eliminiert wurde. Es kann postuliert werden, dass in einer solchen Pause sowohl der Tumor als auch die Prostaglandin-produzierenden Knochenzellen mehr Möglichkeit zur RepARATION und Repopulation haben.

Bezogen auf die Spannweite der Wirkungsdauer sind die vorliegenden Ergebnisse vergleichbar mit denen der Literatur. Auch die medianen und durchschnittlichen Werte ähneln denen von GREEN und Mitarbeitern (2002) und RAMIREZ und Mitarbeitern (1999).

Der mediane Wert von MCENTEE und Mitarbeitern (1993) und der Durchschnittswert von KLEITER und Mitarbeitern (2002) liegen deutlich über den in der vorliegenden Studie ermittelten. Hier gilt es jedoch zu bedenken, dass bei diesen die Patientengruppe wesentlich kleiner war und Hunde ohne Wirkung nicht mit einbezogen wurden.

5.2.4 Wiederholung von Fraktionen

Nur bei wenigen Patienten aus den zitierten Publikationen wurden Wiederholungsbestrahlungen durchgeführt. Zudem erfolgte keine gezielte Auswertung der erneuten Ansprechquote und -dauer. Bei drei Patienten (10 %, alle aus Gruppe 1), wurde eine Wiederholungsbestrahlung mit einer einzelnen Fraktion zu 9 Gy durchgeführt. Bei einem der Hunde zeigte diese Bestrahlung keine Wirkung mehr, bei den anderen beiden verbesserten sich Lahmheit und Schmerzhaftigkeit erneut deutlich. Die zweite Phase der Schmerzlinderung hielt bei einem Patienten für weitere 110 Tage, bei dem anderen Patienten für 23 Tage an, so dass bei diesen Patienten eine Gesamtwirkungsdauer von 378 beziehungsweise 203 Tagen erzielt wurde. In dieser kleinen Gruppe mit wiederholter Strahlentherapie hatten die Hunde eine durchschnittliche und mediane Wirkungszeit von 203 beziehungsweise 199 Tagen. Wurde nicht wiederholt bestrahlt (n=27), so lag die durchschnittliche und mediane Wirkungsdauer mit 116 und 98 Tagen niedriger. Da die Gruppen jedoch sehr ungleich groß sind und nur sehr wenige Patienten wiederholt bestrahlt wurden, sind diese Werte nicht statistisch auswertbar.

Die Patienten, bei denen es durch die Wiederholungsbestrahlung zur erneuten Schmerzlinderung kam, hatten auf die Erstbestrahlung deutlich länger angesprochen als der Patient, bei dem die Zusatzbestrahlung keine Wirkung mehr zeigte. Zwar sind die Patientenzahlen für eine statistische Auswertung der prognostischen Faktoren von Wiederholungsbestrahlungen zu gering, doch scheint sich zumindest ein Trend für bessere Ergebnisse bei Patienten abzuleiten, bei denen im Rahmen der Erstbestrahlung eine längere Wirkungsdauer erzielt wurde. Der Vergleich von Gruppe 1 und 2 im Hinblick auf strahlenbiologische Aspekte wird nachfolgend unter Kapitel 5.2.6 abgehandelt.

5.2.5 Überlebenszeit oder Studiendauer, Gründe für Tod beziehungsweise Studienabbruch

Die Überlebenszeit beziehungsweise die Zeitspanne bis zum Abbruch der Studie durch Amputation der Gliedmaße lag bei 20 bis 378 Tagen (21-378/20-366). Im Durchschnitt betrug dieser Zeitraum für beide Gruppen zusammen 145 Tage (150/139), der Medianwert lag bei 137 Tagen (137/105). Sowohl die durchschnittliche als auch die mediane Überlebenszeit von Gruppe 1 liegt über den erreichten Werten von Gruppe 2. Diese Tendenz für längere Überlebenszeiten in Gruppe 1 war statistisch nicht signifikant ($p=0,738$).

Die Überlebenszeiten bei Patienten mit appendikularen Osteosarkomen in der Studie von GREEN und Mitarbeitern (2002) schwankten zwischen 35 und 550 Tagen. Durchschnittlich respektive median lagen sie bei 313 beziehungsweise 243,8 Tagen, wobei auch hier als Endpunkte Tod, Euthanasie oder Amputation gerechnet wurden. Die Überlebenszeiten lagen also durchschnittlich 80,6 und median sogar 218,5 Tage über den angegebenen Wirkungszeiten. Diese Ergebnisse sind erstaunlich, da selbst beim Einsatz starker oraler Analgetika bei einem Wiederauftreten von Lahmheit und Schmerz kaum solche Zeiten zu erwarten sind. Dieser Sachverhalt wird jedoch von GREEN und Mitarbeitern (2002) nicht weiter diskutiert.

Bei RAMIREZ und Mitarbeitern (1999) lagen die Überlebenszeiten zwischen sieben und 2035 Tagen. Der mediane Wert betrug 122 Tage. Die Tatsache, dass in dieser Publikation eine Amputation nicht zum Abbruch der Studie führte, sondern die Überlebenszeiten weiter gezählt wurden, erklärt die im Vergleich zu anderen Studien höheren Überlebenszeiten. Gleiche Berechnungsgrundlagen wurden auch in der Studie von MCENTEE und Mitarbeitern (1993) zu Grunde gelegt. Die Patienten lebten zwischen 29 und 468 Tage mit medianen und durchschnittlichen Überlebenszeiten von 125 und 159 Tagen.

Bei KLEITER und Mitarbeitern (2002) bewegte sich die Überlebenszeit zwischen 120 und 371 Tagen und wurde mit durchschnittlich 231,8 Tagen angegeben. Dieser Wert ist im Vergleich zur vorliegenden Studie und den Untersuchungen von MCENTEE und Mitarbeitern (1993) und RAMIREZ und Mitarbeitern (1999) recht hoch, obwohl ein ähnliches Bestrahlungsprotokoll verwendet wurde. Die geringe Anzahl an Studienteilnehmern ($n=6$) könnte hier jedoch bereits zufällig zu überproportional guten Werten führen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind vergleichbar mit denen von MCENTEE und Mitarbeitern (1993) und RAMIREZ und Mitarbeitern (1999). Es gibt keine gute Erklärung dafür, dass die vorliegende mediane und durchschnittliche Überlebenszeit deutlich unter der von GREEN und Mitarbeitern (2002) liegt, zumal die mediane Dauer der Wirkung vergleichbar ist. Als Erklärung für die Ergebnisse von GREEN und Mitarbeitern (2002) könnte eine höhere Toleranz der Besitzer gegenüber der Lahmheit und Schmerzhaftigkeit ihrer Hunde angeführt werden.

Tabelle 6: Vergleich der medianen beziehungsweise durchschnittlichen Wirkungs- und Überlebenszeiten

Studie	Mediane (m) bzw. durchschnittliche (d) Wirkungszeit in Tagen	Mediane (m) bzw. durchschnittliche (d) Überlebenszeit in Tagen
MUELLER und Mitarbeiter (2005)	53 (m)	120 (m)
GREEN und Mitarbeiter (2002)	94,5 (m)	313 (m)
KLEITER und Mitarbeiter (2002)	204 (d)	231,8 (d)
MCENTEE und Mitarbeiter (1993)	130 (m)	125 (m)
RAMIREZ und Mitarbeiter (1999)	73 (m)	122 (m)
KANDEL und Mitarbeiter (2006)	99 (m)	136,5 (m)

In dem vorliegenden Patientengut wurden 19 (11/8) Patienten wegen Progression der Lahmheit euthanasiert. Eine Gliedmaßenamputation wurde bei drei (1/2) Patienten wegen progressiver Lahmheit und bei einem (-/1) Patienten wegen pathologischer Fraktur durchgeführt. Ein (-/1) Patient starb mit plötzlichem Auftreten von Epistaxis. Als Ursache hierfür wurde die seit Therapiebeginn bestehende Metastasierung in die Lunge vermutet. Ein Patient (-/1) verstarb an einer Pneumonie. Ein Hund (1/-) wurde wegen schlechtem Allgemeinzustand bei guter Gliedmaßenbelastung euthanasiert. Zwei Studienteilnehmer (2/-) wurden wegen einer pathologischen Fraktur der betroffenen Gliedmaße euthanasiert. Zwei (-/2) Patienten sind bei guter Gliedmaßenbelastung zum Zeitpunkt des Abschlusses der Studie am 31.12.04 noch am Leben.

GREEN und Mitarbeiter (2002) gaben eine tumorassoziierte Todesursache bei 18 von 24 Hunden an. Der Grund für die Euthanasie war bei zehn Patienten die Progression der lokalen Erkrankung, bei acht Patienten eine Metastasenbildung. Ein Hund war zum Studienende noch am Leben, und fünf starben aus anderen Gründen. In der Untersuchung von RAMIREZ und Mitarbeitern (1999) starben 57 von 95 Hunden aus tumorassoziierten Gründen, bei 29 war die Todesursache unbekannt, ein Patient erlag den Folgen einer Magendrehung und zehn waren bei Auswertung noch am Leben. (Die Addition der angegebenen Patientenzahlen dieser Studie ergibt allerdings 97 Patienten, was im Widerspruch zur initial angegebenen Patientenzahl steht.)

Bei MCENTEE und Mitarbeitern (1993) wurden 11 von 15 Hunden wegen primärem und sekundärem Osteosarkom euthanasiert, vier wurden Gliedmaßen amputiert und einer starb an einer anderen Erkrankung. Bei KLEITER und Mitarbeitern (2002) wurde ein Hund auf Besitzerwunsch ohne Krankheitsprogression und fünf Patienten tumorassoziiert euthanasiert. Die Gründe für das Ableben sind demnach mit denen aus den Literaturangaben vergleichbar.

5.2.6 Vor- und Nachteile der beiden Therapieprotokolle

Ziel einer palliativen Therapie muss die Verbesserung der Lebensqualität in Form einer Schmerzlinderung oder Funktionsverbesserung ohne starke Belastung des Patienten durch die Therapie beziehungsweise ihre Nebenwirkungen sein (SIEGEL und CRONIN 1997). Diese Forderung wurde bei beiden Protokollen dieser Arbeit ausreichend erfüllt. Drei Patienten aus Gruppe 2 zeigten nach den ersten Bestrahlungen für einige Tage eine etwas stärkere Lahmheit. Diese kurzfristige Verschlechterung könnte in der lokalen Veränderung des Säure-Basen-Milieus (Azidose zu Alkalose) und Beschleunigung sowie dadurch kurzfristigen Verstärkung der begleitenden Entzündung begründet sein (TROTT et al. 1994).

Ansonsten waren bei beiden Gruppen keine signifikanten Nebenwirkungen fest zu stellen. Als Bestrahlungsnebenwirkung kam es im Bestrahlungsfeld lediglich zu einem langsameren Nachwachsen des geschorenen Fells und zum Teil zu leichten Pigmentveränderungen von Haut und Fell, was jedoch zu keiner Beeinträchtigung der Hunde führte. Auch der Behandlungsaufwand stand in den allermeisten Fällen in einem angemessenen Verhältnis zum Nutzen für das Tier. Das Narkoseprotokoll erwies sich als ausgesprochen gut verträglich. Die Patienten konnten im Anschluss an die Behandlung innerhalb von maximal 45 Minuten die Klinik wieder verlassen.

Beurteilt man die beiden Protokolle im Hinblick auf den Aufwand für das Tier, so ist natürlich die dreimalige gegenüber der fünfmaligen Behandlung vorzuziehen. Neben der Vermeidung von zwei Anästhesien ist auch der Abstand zwischen den Behandlungen prinzipiell günstiger für die Patienten. Allerdings kam es selbst bei den zum Teil geriatrischen Patienten nicht zu Problemen durch fünf Behandlungen in Folge. Ökonomisch gesehen ist das Protokoll der Gruppe 1 (3x9 Gy) zu bevorzugen, da die Kosten für zwei weitere Behandlungen entfallen. Im Hinblick auf logistische Überlegungen gab es individuell unterschiedliche Vorteile beider Protokolle. Manche Besitzer empfanden eine dreimalige Anreise (Gruppe 1) als vorteilhaft. Von anderen wiederum wurde es besonders bei sehr weiten Anreisedistanzen als günstiger beurteilt, wenn die Behandlung innerhalb von einer Woche abgeschlossen werden konnte (Gruppe 2).

Strahlenbiologisch ist die häufigere Applikation kleinerer Einzeldosen günstiger, da hohe Einzeldosen das spät reagierende Gewebe, das keine große Regenerationskapazität besitzt, stärker und meist irreversibel schädigen. Bei Bestrahlungen im Gliedmaßenbereich stellen Knochen, Muskeln, Nerven und Sehnen die spät reagierenden Gewebe dar. Betrachtet man die Wahrscheinlichkeit für Spätschäden jedoch rein pragmatisch, so muss bedacht werden, dass die zu erwartende Wirkungsdauer und damit meist auch Überlebenszeit der bestrahlten Patienten bei circa drei bis sieben Monaten liegt. Nebenwirkungen an spät reagierenden Geweben treten aber in der Regel erst nach mehreren Monaten bis Jahren ein, so dass alleine schon aufgrund dieser Tatsache kaum Konsequenzen zu erwarten sind. Die Gesamtdosis von 27 Gy in Gruppe 1 ist nicht als kritische Dosis zu sehen. Bedeutung erlangt diese Überlegung erst, wenn es um die Wiederholung von Fraktionen geht. Die Erfahrungen dieser Studie haben jedoch gezeigt, dass nur bei wenigen Patienten (hier 3 von 30) eine zusätzliche Bestrahlung durchgeführt wurde. Diese drei Patienten gehörten zur Gruppe 1. Die Besitzer der Hunde aus Gruppe 2 wünschten bei Wiederauftreten von Lahmheiten keinen erneuten Behandlungszyklus. Diese Diskrepanz zwischen Gruppe 1 und 2 kann zufällig sein, könnte aber auch an dem Mehraufwand durch stärkere Fraktionierung und der täglichen Applikation bei Protokoll 2 liegen.

Diese Erfahrungen hinsichtlich der Wiederholung von Bestrahlungen decken sich mit den an der North Carolina State University gemachten Beobachtungen (persönliche Auskunft Miriam Kleiter). An dieser Institution wird ebenfalls mit 5x4 Gy bestrahlt. Die Möglichkeit der erneuten Therapie wird kaum genutzt, so dass sich der Vorteil der risikoärmeren Wiederholungsbestrahlung bei 5x4 Gy entscheidend relativiert. Auch in einer humanmedizinischen Studie von STEENLAND und Mitarbeitern (1999), in der Patienten mit 1x8 Gy (Gruppe 1) oder 6x4 Gy (Gruppe 2) zur Palliation von Knochenmetastasen verglichen wurden, erfuhr aus Gruppe 1 mit 25 % deutlich mehr Patienten eine Wiederholungsbestrahlung als Patienten aus Gruppe 2 (7 %).

Ein Vergleich der Ergebnisse zu den Erfahrungen beim Menschen ist nicht direkt möglich, da hier palliative Bestrahlungen fast ausschließlich zur Therapie von Metastasen anderer Primärtumoren, vor allem Karzinome von Brust, Prostata, Lunge und Nieren, eingesetzt werden. Menschen mit Osteosarkomen im appendikularen Skelett werden fast ausnahmslos mit einer Amputation oder gliedmaßenerhaltenden Operationstechnik und adjuvanter Chemotherapie versorgt. Da Osteosarkome beim Menschen vorwiegend bei juvenilen Patienten vorkommen, werden hier palliative Maßnahmen wie die Bestrahlung zur Schmerzlinderung kaum in Betracht gezogen.

Die beiden Protokolle wurden hinsichtlich Wirkungseintritt, Wirkungsgrad, Wirkungsdauer und Überlebenszeit miteinander verglichen. Eine Wirkung im Sinne einer Verbesserung der Lahmheit und/oder Schmerzhaftigkeit trat bei allen Patienten aus Gruppe 1 ein, in Gruppe 2 bei 14 von 15 Patienten (93,3 %). Der Zeitraum, in dem es ab Bestrahlungsbeginn zum Eintritt der Wirkung kam, war bei Gruppe 2 sowohl durchschnittlich als auch median um drei Tage kürzer als bei Gruppe 1. Im T-Test war dies statistisch nicht signifikant. Das Ausmaß der Wirkung, das als eine Verbesserung in Lahmheitsgraden gemessen wurde, war bei beiden Gruppen gleich. Die Dauer der Wirkung ohne Wiederholungsbestrahlungen war bei Gruppe 1 durchschnittlich um 4 Tage geringer, median jedoch um 37 Tage länger. Rechnet man die Wiederholungsbestrahlung mit ein, so bleibt erwartungsgemäß der Medianwert gleich. Der Durchschnittswert von Gruppe 1 liegt hiermit um 5 Tage höher als der von Gruppe 2. Die Überlebenszeiten in Gruppe 1 lagen durchschnittlich um 12 Tage, median sogar um 22 Tage höher als bei Gruppe 2. Diese Unterschiede in der Wirkungsdauer waren statistisch nicht signifikant.

Diese Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass beide Bestrahlungsprotokolle wirksam, ohne signifikante Nebenwirkungen und mit vergleichbarem Erfolg zur palliativen Therapie von caninen appendikularen Osteosarkomen geeignet sind. Patienten aus Gruppe 2 hatten einen etwas schnelleren Wirkungseintritt, der jedoch statistisch nicht signifikant war ($p=0,753$). Aufgrund des geringeren Aufwandes für Besitzer und Tier kann bei statistisch gleichen Ergebnissen zu Protokoll 1 geraten werden. Da statistisch kein Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 nachzuweisen war, können logistische Gründe durchaus als Entscheidungsgrundlage akzeptiert werden. Die 2-wöchige Pause zwischen der zweiten und dritten Bestrahlung in Protokoll 1 könnte jedoch zukünftig auf eine Woche verkürzt werden, da strahlenbiologisch keine Notwendigkeit hierfür besteht und eventuell sogar Nachteile durch stärkere Repopulation des Tumors entstehen.

6 Zusammenfassung

Bettina Kandel-Tschiederer (geb. Kandel)

Palliative Bestrahlung mit ^{60}Co -Teletherapie beim appendikularen Osteosarkom des Hundes

Klinik für Kleintiere

Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Eingereicht im Februar 2008

86 Seiten, 13 Abbildungen, 6 Tabellen, 301 Literaturangaben, Anhang 1 (7 Tabellen), 2 und 3

Schlüsselwörter: Osteosarkom - Hund - Bestrahlungstherapie - palliativ

Osteosarkome sind die häufigsten primären caninen Knochentumoren im appendikularen Skelett. Die Therapiemöglichkeiten mit kurativer Intention sind eine Kombination von Amputation oder gliedmaßenerhaltender Tumorentfernung mit adjuvanter Chemotherapie. Ein beträchtlicher Anteil an Besitzern lehnt solche Maßnahmen ab, und einige Patienten eignen sich wegen anderweitigen gesundheitlichen Problemen oder Tumoren in ungünstigen Lokalisationen nicht für diese Therapieformen. Durch palliative Strahlentherapie ist es möglich, tumorassoziierten Knochenschmerz zu lindern. Sie dient deshalb als Alternative zu den oben genannten Optionen.

Ziel dieser Studie war es, den Effekt einer fraktionierten palliativen ^{60}Co -Bestrahlung bei Hunden mit appendikularen Osteosarkomen zu dokumentieren. Weiterhin wurde evaluiert, ob ein Zusammenhang zwischen dem lokalen Tumorstadium und der Dauer der Schmerzlinderung beziehungsweise Lahmheitsverbesserung bestand. Zwei verschiedene palliative Bestrahlungsprotokolle wurden hinsichtlich des Grades, dem Zeitpunkt des Eintretens und der Dauer der Wirkung, Nebenwirkungen und der Möglichkeit zur Wiederholung der Bestrahlung bei Wiederauftreten der Symptome verglichen. Eine weitere Aufgabenstellung war das Etablieren von prognostischen Parametern für die palliative Bestrahlung.

30 Hunde mit tumorösen Veränderungen in den langen Röhrenknochen, die typische röntgenologische Veränderungen und Lahmheit zeigten, wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 bekam drei Fraktionen zu 9 Gy an Tag 0, 7 und 21. Gruppe 2 erhielt fünf Fraktionen zu 4 Gy an Folgetagen. Wiederholungsbestrahlungen wären bei beiden Gruppen möglich gewesen, wurden aber nur von drei Patienten aus Gruppe 1 in Anspruch genommen. Diagnose und klinische Stadieneinteilung basierten auf klinischer Untersuchung, Blutbild, Blutserumuntersuchungen, Lahmheitsgrad (Grad 0-IV), Grad der Muskelatrophie der betroffenen Gliedmaße, Röntgenbildern des Primärtumors in zwei Ebenen, CT-Analyse des Primärtumors, Metastasensuche in der Lunge per Thoraxröntgen und CT, ante oder post mortem histologischer Untersuchung des Tumors oder Feinnadelaspiration (letztere wenn möglich).

Die Tumorlokalisation war variabel, die häufigsten Stellen waren proximal im Humerus (n=13), distal in der Tibia (n=5) und distal im Radius (n=4). 11 Patienten hatten eine Anämie und 19 Hunde einen Anstieg der Alkalischen Phosphatase im Serum. Der Lahmheitsgrad reichte von I-IV mit einem Medianwert von 2,75. Bei 19 Hunden lag eine Muskelatrophie der betroffenen Gliedmaße vor. Die vom Tumor involvierte Knochenlänge schwankte zwischen 16,3 und 83,3 % mit einem Medianwert von 41 %. Die Tumurlänge wurde bei 21 Patienten in der CT länger eingeschätzt als auf den Röntgenaufnahmen. Der Tumorlyseindex lag zwischen I und V (median III). Zu Behandlungsbeginn hatten sechs Patienten sichtbare Lungenmetastasen auf den Röntgenbildern und in der CT. Aufgrund der Röntgenbilder wäre kein Patient mit makroskopischen Metastasen übersehen worden, jedoch konnten in der CT mehr Veränderungen diagnostiziert werden.

Das Einsetzen der Wirkung schwankte zwischen 1 und 25 Tagen nach Bestrahlungsbeginn. Ein Patient erfuhr keine Linderung, vier Hunde liefen vollkommen lahmheitsfrei und die verbleibenden 25 Patienten hatten eine signifikante Verbesserung der Schmerz- beziehungsweise Lahmheitssituation. Die Wirkungsdauer inklusive der Wiederholungsbestrahlungen betrug 0-352 Tage (durchschnittlich 124 und median 99 Tage). Keines der Protokolle führte zu signifikanten Nebenwirkungen. Insgesamt konnte bei 96,7 % der Patienten eine partielle oder komplette Schmerzlinderung erreicht werden. Vergleiche zwischen Gruppe 1 und 2 bezüglich des Grades der Wirkung ergaben keinen Unterschied. Die Wirkung trat bei Protokoll 2 etwas schneller ein, dafür war die mediane Wirkungsdauer bei Protokoll 1 um 37 Tage länger. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der möglichen prognostischen Parameter hatten Hunde mit weniger als 41 % Knochenbeteiligung eine längere Wirkungsdauer. Bei geringerem Lahmheitsgrad vor Therapie dauerte die Wirkung etwas länger an. Patienten mit langer Dauer der Lahmheit vor Bestrahlung hatten eine längere Wirkungsdauer. Alle anderen möglichen prognostischen Parameter erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

7 Summary

Bettina Kandel-Tschiederer (nee Kandel)

Palliative ^{60}Co -teletherapy for canine appendicular osteosarcoma

Department of Small Animal Medicine

Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in February 2008

86 pages, 13 figures, 6 tables, 301 references, appendices 1 (7 tables), 2 and 3

Keywords: osteosarcoma - dog - radiotherapy - palliative

Osteosarcoma is the most common primary bone tumour of the canine appendicular skeleton. Treatment options with curative intent are limb amputation or limb-sparing surgery followed by adjuvant chemotherapy. However, a considerable proportion of animal owners will reject this option and there are dogs with concurrent problems or tumours in the wrong localisation which preclude them from being good candidates for limb amputation or limb-sparing surgery. Palliative radiotherapy is quite effectively capable of eliminating pain associated with osseous tumors and therefore can serve as an alternative to standard treatment.

Goal of this study was to document the effect of fractionated palliative ^{60}Co radiotherapy in dogs with appendicular osteosarcomas. Furthermore it was evaluated if there is a correlation between tumour stage and effect of treatment concerning duration of pain relief/reduction of lameness. Furthermore we compared two palliative radiation protocols concerning magnitude, onset and duration of pain relief, side effects and possibility of repeating the radiotherapy upon re-emergence of pain and to establish prognostic parameters for outcome of palliative radiation.

30 dogs with tumours involving the long bones (all localisations) with typical radiographic lesions and visible lameness were randomized into two groups, receiving three fractions of 9 Gy on days 0, 7 and 21 (group 1), or five fractions of 4 Gy on consecutive days (group 2). For re-irradiation because of re-occurrence of pain symptoms, three patients in group 1 received one fraction of 9 Gy, patients in group 2 would have repeated a full course of 5x4 Gy, but none of the owners was willing to repeat radiotherapy.

Summary

Diagnosis and clinical staging were based on clinical examination, CBC, blood chemistry, degree of lameness (grades 0-IV), degree of muscle atrophy compared to the opposite limb, radiographs of the tumour in two views, CT analysis of the tumour, search for metastases by thoracic x-rays and CT examination of the thorax, ante or post mortem histological examination or fine needle aspiration cytology (if possible).

Localisation of the tumours was variable, but most of them were located in the proximal humerus (n=13), distal tibia (n=5) and distal radius (n=4). There were 11 patients with a decrease of RBC and 19 patients with an elevation of the ALKP. The degree of lameness before radiotherapy was very variable (from I to IV) with a median value of 2.75. In 19 patients we found muscle atrophy of the affected limb. The bone length involvement measured from 16.3 up to 83.3 %, the median value was 41 %. In 21 patients tumour length in the CT was measured to be longer than on x-rays. The index of tumour lysis ranged from I to V with a median value at grade III. Six patients had visible metastases to the lungs on x-rays and CT. In this study no patient would have been missed with metastases on x-rays, but looking at the CT more metastases were counted than on x-rays.

Overall there was a variable onset of effect between 1 and 25 days after the beginning of radiation. One dog showed no effect, four dogs were completely free of lameness and 25 patients experienced a significant improvement of their pain and/or lameness situation. The duration of pain relief, including repeated radiotherapy, ranged from 0–352 days, with a mean and median duration of 124.4 and 99 days, respectively. In both groups there were no significant side effects. In total there was a partial or complete pain reduction in 96.7 % of the patients. Comparison of groups 1 and 2 revealed that there was no statistically significant difference in the degree of effect. The onset of effect occurred faster in group 2, but the pain reduction lasted longer in group 1 (median duration 37 days longer than group 2). These differences were not statistically significant.

Looking at the possible prognostic factors, dogs with bone length involvement of less than 41 % had better duration of response. Dogs with a lower degree of lameness at the beginning of treatment had longer durations of pain reduction. If the lameness existed for a longer time before treatment, pain reduction lasted longer. There were no further statistically significant parameters.

8 Literaturverzeichnis

- Adams W, Miller P, Vail D, Forrest L, MacEwen E. An accelerated technique for irradiation of malignant canine nasal and paranasal sinus tumors. *Vet Radiol Ultrasound*. 1998;39:475-81.
- Amichetti M, Orru P, Madeddu A, Murtas R, Carau B, Farigu R, et al. Comparative evaluation of two hypofractionated radiotherapy regimens for painful bone metastases. *Tumori*. 2004;90(1):91-5.
- Arcangeli G, Giovanazzo G, Saracino B, D'Angelo L, Giannarelli D, Arcangeli G, et al. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases. The effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:1119-26.
- Ashton JA, Farese JP, Milner RJ, Lee-Ambrose LM, van Gilder JM. Investigation of the effect of pamidronate disodium on the in vitro viability of osteosarcoma cells from dogs. *Am J Vet Res*. 2005;66(5):885-91.
- Bacci G, Springfield D, Capanna R, Ricci P, Guerra A, Albissini U, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity. *Clin Orthop*. 1987;224:268-76.
- Bailey D, Erb H, Williams L, Ruslander D, Hauck M. Carboplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of appendicular osteosarcoma in the dog. *J Vet Intern Med*. 2003; 17(2):199-205.
- Barnard SM, Zuber RM, Moore AS. Samarium Sm 153 lexidronam for the palliative treatment of dogs with primary bone tumors: 35 cases (1999-2005). *J Am Vet Med Assoc*. 2007;230(12):1877-81.
- Barnes M, Duray P, DeLuca A, Anderson W, Sindelar W, Kinsella T. Tumor induction following intraoperative radiotherapy: late results of the National Cancer Institute canine trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(3):651-60.
- Bateman KE, Catton PA, Pennock PW, Kruth SA. 0-7-21 Radiation therapy for the treatment of canine oral melanoma. *J Vet Intern Med*. 1994;8:267-72.
- Bateman KE, Catton PA, Pennock PW, Kruth SA. 0-7-21 Radiation therapy for the palliation of advanced cancer in dogs. *J Vet Intern Med*. 1994;8:394-9.

- Bech-Nielsen S, Brodey RS, Fidler IJ, Abt DA, Reif JS. The effect of BCG on in vitro immune reactivity and clinical course in dogs treated surgically for osteosarcoma. *Eur J Cancer.* 1977;13(1):33-41.
- Bech-Nielsen S, Haskins ME, Reif JS, Brodey RS, Patterson DF, Spielmann R. Frequency of osteosarcoma among first-degree relatives of St. Bernard dogs. *J Natl Cancer Inst.* 1978;60(2):349-53.
- Berg J, Lamb CR, O`Callaghan MW. Bone scintigraphy in the initial evaluation of dogs with primary bone tumors. *J Am Vet Med Assoc.* 1990;196(6):917-20.
- Berg J, Weinstein MJ, Schelling SH, Rand WM. Treatment of dogs with osteosarcoma by administration of cisplatin after amputation or limb-sparing surgery: 22 cases (1987-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 1992;200(12):2005-8.
- Berg J, Weinstein MJ, Springfield DS, Rand WM. Results of surgery and doxorubicin chemotherapy in dogs with osteosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 1995;206:1555-60.
- Berg J. Canine osteosarcoma: amputation and chemotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996;26(1):111-21.
- Berg J, Gebhardt MC, Rand WM. Effect of timing of postoperative chemotherapy on survival of dogs with osteosarcoma. *Cancer.* 1997;79:1343-50.
- Bergman PJ, MacEwen EG, Kurzman ID, Henry CJ, Hammer AS, Knapp DW, et al. Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991-1993). *J Vet Intern Med.* 1996;10(2):76-81.
- Blackwood L, Dobson JM. Radiotherapy of oral malignant melanomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;209:98-102.
- Brearley MJ, Jeffery ND, Philips SM, Dennis R. Hypofractionated radiation therapy of brain masses in dogs: A retrospective analysis of survival in 83 cases (1991-1996). *J Vet Intern Med.* 1999;13:408-12.
- Britt T, Clifford C, Barger A, Moroff S, Drobotz K, Thacher C, et al. Diagnosing appendicular osteosarcoma with ultrasound-guided fine-needle aspiration: 36 cases. *J Small Anim Pract.* 2007;48(3):145-50.

- Brodey RS, Reid CS, Sauer RM. Metastatic bone neoplasms in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1966;148(1):29-43.
- Brodey RX, Abt DA. Results of surgical treatment in 65 dogs with osteosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 1976;168:1032-35.
- Budsberg SC, Verstraete MC, Soutas-Little RW. Force plate analysis of the walking gait in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 1987;48:915-8.
- Buracco P, Morello E, Martano M, Vasconi ME. Pasteurized tumoral autograft as a novel procedure for limb sparing in the dog: A clinical report. *Vet Surg.* 2002;31(6):525-32.
- Carberry CA, Harvey HJ. Owner satisfaction with limb amputation in dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1987;23:227-32.
- Carlisle CH, Gould D. Response of squamous cell carcinoma of the nose of the cat to treatment with x-rays. *Vet Radiol.* 1982;23:186-92.
- Chew DJ, Schenck PA, Jaeger JQ. Assessment and treatment of clinical cases with elusive disorders of hypercalcemia. 21st Annual American College of Veterinary Internal Medicine Forum 2003, Charlotte.
- Chun R, Kurzman ID, Couto CG, Klausner J, Henry C, MacEwen EG. Cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma: a pilot study. *J Vet Intern Med.* 2000;14(5):495-8.
- Chun R, Garrett LD, Henry C, Wall M, Smith A, Azene NM. Toxicity and efficacy of cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2005;41(6):382-7.
- Coakley FV, Cohen MD, Waters DJ, Davis MM, Karmazyn B, Gonin R, et al. Detection of pulmonary metastases with pathological correlation: effect of breathing on the accuracy of spiral CT. *Pediatr Radiol.* 1997;27(7):576-9.
- Cooley DM, Waters DJ. Skeletal neoplasms of small dogs: A retrospective study and literature review. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1997;33:11-23.
- Cotter SM, Parker LM. High-dose methotrexate and leucovorin rescue in dogs with osteogenic sarcoma. *Am J Vet Res.* 1978;39:1943-5.

- Cox NR, Brawner WR, Powers RD, Wright JC. Tumors of the nose and paranasal sinuses in cats: 32 cases with comparison to a national database (1977 through 1987). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1991;27:339-47.
- Cronin KL, Page RL, McEntee MC, Price GS, Ruslander DM, Novotney CA, et al. Palliative radiotherapy: indications, complications and preliminary results in dogs and cats with cancer. 13th Annual Veterinary Cancer Society Conference 1993, Columbus.
- Cronin KL, Page RL, Spodnick G, Dodge R, Hardie EN, Price GS, et al. Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 1998;39:51-6.
- Davis GJ, Kapatkin AS, Craig LE, Heins GS, Wortman JA. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging for evaluation of appendicular osteosarcoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;220(8):1171-6.
- Dernell WS, Straw RC, Powers BE. Correlation between survival and increasing doses of cisplatin for the treatment of appendicular osteosarcoma. 13th Annual Veterinary Cancer Society Conference 1993, Columbus.
- Dernell WS, Withrow SJ, Straw RC, Lafferty MH. Adjuvant chemotherapy using cisplatin by subcutaneous administration. *In Vivo.* 1997;11(4):345-50.
- Dernell WS, Straw RC, Withrow SJ. Tumors of the skeletal system. In: Withrow SJ, MacEwen EG, editors. *Small Animal clinical Oncology.* 3rd ed. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 2001. p. 378-417.
- Dickerson ME, Page RL, LaDue TA, Hauck ML, Thrall DE, Stebbins ME, et al. Retrospective analysis of axial skeleton osteosarcoma in 22 large-breed dogs. *J Vet Intern Med.* 2001;15:120-4.
- Diel J. Bisphosphonates in the prevention of bone metastases: Current evidence. *Semin Oncol.* 2001;28(Suppl 11):75-80.
- Double EB, Richmond RC, O'Hara JA, Coughlin CT. Carboplatin as a potentiator of radiation therapy. *Cancer Treat Rev.* 1985;12(Suppl A):111-24.
- Dubielzig RR, Biery DN, Brodey RS. Bone sarcomas associated with multifocal medullary bone infarction in dogs. *J Am Vet Assoc.* 1981;179:64-8

- Ehrhart N, Dernell WS, Hoffmann WE, Weigel RM, Powers BE, Withrow SJ. Prognostic importance of alkaline phosphatase activity in serum from dogs with appendicular osteosarcoma: 75 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213(7):1002-6.
- Endo N, Rutledge SJ, Opas EE, Vogel R, Rodan GA, Schmidt A. Human protein tyrosine phosphatase-sigma: Alternative splicing and inhibition by bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 1996;11:535-43.
- Enneking WF. A system of staging muskuloskeletal neoplasms. *Clin Orthop.* 1986;204:9-24.
- Evans SM, Shofer F. Canine oral nontonsillar squamous cell carcinoma. *Vet Radiol.* 1988;29:133-7.
- Evans SM, Hendrick M. Radiotherapy of feline nasal tumors. *Vet Radiol.* 1989;30:128-32.
- Evans SM, Bayrell Hart B, Powlis W, Christy G, VanWinkle T. Radiation therapy of canine brain masses. *J Vet Intern Med.* 1993;20:703-8.
- Fan TM. Mast cells. Future directions: What`s new and exciting. 19th ACVIM Congress 2001, Denver.
- Fan TM, de Lorimier LP. Bisphosphonates : Molecular mechanisms and therapeutic uses in veterinary oncology. 21st Annual American College of Veterinary Internal Medicine Forum 2003, Charlotte.
- Fan TM, de Lorimier LP, Charney SC, Hintermeister JG. Evaluation of intravenous pamidronate administration in 33 cancer-bearing dogs with primary or secondary bone involvement. *J Vet Intern Med.* 2005;19(1):74-80.
- Fan TM, de Lorimier LP, O`Dell-Anderson K, Lacoste HI, Charney SC. Single-agent pamidronate for palliative therapy of canine appendicular osteosarcoma bone pain. *J Vet Intern Med.* 2007;21(3):431-9.
- Farese JP, Ashton J, Milner R, Ambrose LL, Van Gilder J. The effect of the bisphosphonate alendronate on viability of canine osteosarcoma cells in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2004;40(3-4):113-7.
- Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the vetral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002;62:6538-44.

- Fox MH, Armstrong LW, Withrow SJ, Powers BE, LaRue SM, Straw RC, et al. Comparison of DNA aneuploidy of primary and metastatic spontaneous canine osteosarcomas. *Cancer Res.* 1990;50(19):6176-8.
- Foxell P. Spontaneous resolution of a possible primary bone tumor. *J Small Anim Pract.* 1996;37(4):185-6.
- Frimberger A, Moore A, LaRue S, Gliatto J, Bengston A. Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog: 37 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1997;33:320-4.
- Frith JC, Monkkonen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MJ. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolised to a toxic ATP analog, adenosine 5`-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1358-67.
- Fromigue O, Lagneaux L, Body JJ. Bisphosphonates induce breast cancer cell death in vitro. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2211-21.
- Gamblin RM, Straw RC, Powers BE, Park RD, Bunge MM, Withrow SJ. Primary osteosarcoma distal to the antebrachial and tarsocrural joints in nine dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1995;31:86-91.
- Garzotto CK, Berg J, Hoffmann WE, Rand WM. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase activity in canine appendicular osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 2000;14(6):587-92.
- Gately S, Kerbel R. Antiangiogenic scheduling of lower dose cancer chemotherapy. *Cancer J.* 2001;7:427-36.
- Gibbs C, Denny HR, Kelly DF. The radiological features of osteosarcoma of the appendicular skeleton in dogs: a review of 74 cases. *J Small Anim Pract.* 1984;25:177-92.
- Gillette EL, McChesney S, Dewhirst M, Scott R. Response of canine oral carcinomas to heat and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13:1861-7.
- Gillette SM, Gillette EL, Powers BE, Withrow SJ. Radiation-induced osteosarcoma in dogs after external beam or intraoperative radiation therapy. *Cancer Res.* 1990;50(1):54-7.

- Gillette EL, Gillette SM. Principles of radiation therapy. *Sem Vet Med Surg.* 1995;10:129-34.
- Gleiser CA, Raulston GL, Carpenter RH, Gray KN. Telangiectatic osteosarcoma in the dog. *Vet Pathol.* 1981;18(3):396-8.
- Goorin AM, Abelson HT, Frei E. III Osteosarcoma: Fifteen years later. *N Engl J Med.* 1985;313:1637-43.
- Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OCA. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol.* 1953;26:638-48.
- Green EM, Adams WM, Forrest LJ. Evaluation of 0-7-14-21 palliative radiotherapy for canine osteosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound.* 1999;40:680.
- Green EM, Adams WM, Forrest LJ. Four fraction palliative radiotherapy for osteosarcoma in 24 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2002;38:445-51.
- Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer.* 2003;97(Suppl 3):840-7.
- Grundmann E, Roessner A, Ueda Y, Schneider-Stock R, Radig K. Current aspects of the pathology of osteosarcoma. *Anticancer Res.* 1995;15:1023-33.
- Haddad P, Wong RK, Pond GR, Soban F, Williams D, McLean M, et al. Factors influencing the use of single vs multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005;17(6):430-4.
- Hahn KA, Bravo L, Adams WH, Frazier DL. Naturally occurring tumors as a comparative models for cancer therapy research. *In Vivo.* 1994;8:133-44.
- Hahn KA, Richardson RC, Blevins WE, Lenz SD, Knapp DW. Intramedullary cisplatin chemotherapy: experience in four dogs with osteosarcoma. *J Small Anim Pract.* 1996;37(4):187-92.
- Hahn KA, Legendre AM, Schuller HM. Amputation and dexniguldipine as treatment for canine appendicular osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997;123(1):34-8.
- Haines DM, Bruland OS. Immunohistochemical detection of osteosarcoma-associated antigen in canine osteosarcoma. *Anticancer Res.* 1989;9(4):903-7.

- Haines DM, Bruland OS, Matte G, Wilkinson AA, Meric SM, Fowler JD. Immunoscintigraphic detection of primary and metastatic spontaneous canine osteosarcoma with F(ab')₂ fragments of osteosarcoma-associated monoclonal antibody TP-1. *Anticancer Res.* 1992;12(6B):2151-7.
- Haines DM, Matte G, Wilkinson AA, Noujaim AA, Turner C, Longenecker BM. Immunohistochemical staining and radionuclide imaging of canine tumors, using a monoclonal antibody recognizing a synthetic carbohydrate antigen. *Am J Vet Res.* 1989;50(6):875-81.
- Hammer AS, Weeren FR, Weisbrode SE, Padgett SL. Prognostic factors in dogs with osteosarcomas of the flat or irregular bones. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1995;31:321-6.
- Hand CM, Kim SJ-W, Waldow SM. Overview of Radiobiology. In: Washington CM, Leaver D, editors. *Principles and Practice of Radiation Therapy.* 2nd ed. St. Louis (MO): Mosby; 2004. p. 55-84.
- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(11):798-804.
- Heidner GL, Kornegay JN, Page RL, Dodge RK, Thrall DE. Analysis of survival in a retrospective study of 86 dogs with brain tumors. *J Vet Intern Med.* 1991;5:219-26.
- Heidner GL, Page RL, McEntee MC, Dodge RK, Thrall DE. Treatment of canine appendicular osteosarcoma using cobalt 60 radiation and intraarterial cisplatin. *J Vet Intern Med.* 1991;5(6):313-6.
- Heikkila P, Teronen O, Moilanen M, Konttinen YT, Hanemaaijer R, Laitinen M, et al. Bisphosphonates inhibit stromelysin-1 (MMP-3), matrix metalloelastase (MMP-12), collagenase-3 (MMP-13) and enamelysin (MMP-20), but not urokinase-type plasminogen activator, and diminish invasion and migration of human malignant and endothelial cell lines. *Anticancer Drugs.* 2002;13:245-54.
- Heyman S, Diefenderfer D, Goldschmidt M, Newton C. Canine axial skeletal osteosarcoma. A retrospective study of 116 cases (1986-1989). *Vet Surg.* 1992;21:304-10.
- Hillers KR, Dernell WS, Lafferty MH, Withrow SJ, Lana SE. Incidence and prognostic importance of lymph node metastases in dogs with appendicular osteosarcoma: 228 cases (1986-2003). *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226(8):1364-7.

- Hoekstra HJ, Meutstege FJ, Oosterhuis JW, De Vries J, Schraffordt KH. Effect of isolated limb perfusion with cisplatin (CDDP) on canine osteosarcoma. *Cancer Treat Res.* 1993;62:245-9.
- Hof H, Debus J. Treatment of metastases—the place of radiotherapy. *MMW Fortschr Med.* 2005;147(1-2):31-3.
- Hoskin PJ. Scientific and clinical aspects of radiotherapy in the relief of bone pain. *Cancer Surv.* 1988;7: 69-86.
- Jamieson VE, Davidson MG, Nasisse MP, English RV. Ocular complications following cobalt 60 radiotherapy of neoplasms in the canine head region. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1991;27:51-5.
- Jehn CT, Lewis DD, Farese JP, Ferrell EA, Conley WG, Ehrhart N. Transverse ulnar bone transport osteogenesis: a new technique for limb salvage for the treatment of distal radial osteosarcoma in dogs. *Vet Surg.* 2007;36(4):324-34.
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milici B, Milisavljevic S, Nikolic N, et al. A randomised trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(1):161-7.
- Jeremic B, Shiobamoto Y, Igrutinovic I. Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastasis following single fraction radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1999;52:132-7.
- Johnson AS, Couto CG, Weghorst CM. Mutation of the p53 tumor suppressor gene in spontaneously occurring osteosarcomas of the dog. *Carcinogenesis.* 1998;19(1):213-7.
- Jongeward SJ. Primary bone tumors. *Vet Clin North Am (Small Animal Pract).* 1985;15(3):609-41.
- Kaser-Hotz B, Fodor G, Cordt-Riehle I, Blattmann H, Munkel G, Egger E, et al. Radiotherapie in der Kleintiermedizin: Grundlagen, Indikationen und Bedeutung. *Schweiz Archiv Tierheilk.* 1994;136:319-28.
- Kaser-Hotz B. Prinzipien der Strahlentherapie. In: Kessler M, editor. *Kleintieronkologie.* Berlin: Parey Buchverlag; 2000. p. 169-81.
- Kent MS, Strom A, London CA, Seguin B. Alternating carboplatin and doxorubicin as adjunctive chemotherapy to amputation or limb-sparing surgery in the treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. *J Vet Intern Med.* 2004;18(4):540-4.

- Khanna C, Anderson PM, Hasz DE, Katsanis E, Neville M, Klausner JS. Interleukin-2 liposome inhalation therapy is safe and effective for dogs with spontaneous pulmonary metastases. *Cancer*. 1997;79(7):1409-21.
- Kirpensteijn J, Straw RC, Pardo AD, Adams WH, Withrow SJ, Cahloon CS. Partial and total scapulectomy in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1994;30:313-9.
- Kirpensteijn J, Steinheimer D, Park RD, Powers BE, Straw RC, Endenburg N. Comparison of cemented and non-cemented allografts for limb sparing procedures in dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 1998;11:178-84.
- Kirpensteijn J, Sprang EPM, Van Garderen E, Rutteman GR, Lantinga-Van Leeuwen IS, Mol JA. Growth hormone gene expression in canine osteosarcoma and normal bone. *Calcified Tissue International*. 1999;64(1):115.
- Kirpensteijn J, Van den Bos R, Endenburg N. Adaption of dogs to the amputation of a limb and their owners` satisfaction with the procedure. *Vet Rec*. 1999;144:115-8.
- Kirpensteijn J, Van den Bos R, Van den Brom WR, Hazewinkel HA. Ground reation force analysis of large breed dogs when walking after the amputation of a limb. *Vet Rec*. 2000;146(6):155-9.
- Kirpensteijn J, Timmermans-Sprang EP, van Garderen E, Rutteman GR, Lantinga-van Leeuwen IS, Mol JA. Growth hormone gene expression in canine normal growth plates and spontaneous osteosarcoma. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;197(1-2):179-85.
- Kirpensteijn J, Van Garderen E, Timmersmans-Sprang EPM, Rutteman GR, Mol JA. Growth hormone gene expression in canine osteosarcoma. *Sarcoma*. 2002;6:17-8.
- Kirpensteijn J, Kik M, Rutteman GR, Teske E. Prognostic significance of a new histologic grading system for canine osteosarcoma. *Vet Pathol*. 2002;39(2):240-6.
- Kirpensteijn J, Teske E, Kik M, Klenner T, Rutteman GR. Lobaplatin as an adjuvant chemotherapy to surgery in canine appendicular osteosarcoma: a phase II evaluation. *Anticancer Res*. 2002;22(5):2765-70.
- Kirpensteijn J. Canine Osteosarcoma. *EJCAP*. 2003;13(1):39-51.
- Kirpensteijn J. Canine Osteosarcoma, Part 2: Therapy, Prognosis and Comparison with the disease in humans. *EJCAP*. 2004;14(1):35-46.

- Kistler KR. Canine osteosarcoma: 1462 cases reviewed to uncover patterns of height, weight, breed, sex, age and site involvement. Phi Beta Awards, Univ. of Pennsylvania, School of Vet Medicine 1981, Bethlehem.
- Kleiter M, Kren G, Willmann M, Henninger W, Höllriegel W, Selzer E. Palliative Bestrahlungstherapie bei sechs Hunden mit einem Osteosarkom des Gliedmaßenskeletts. Tierärztl Prax. 2002;30(K):29-33.
- Klenner T, Wingen F, Keppler BK, Krempien B, Schmahl D. Anticancer-agent-linked phosphonates with antiosteolytic and antineoplastic properties: A promising perspective in the treatment of bone-related malignancies ? J Cancer Res Clin Oncol. 1990;116:341-50.
- Knecht CD, Priester WA. Musculoskeletal tumors in dogs. J Am Vet Med Assoc. 1978;172:72-4.
- Knobloch S. Komplikationen nach Osteosynthese von Schaftfrakturen langer Röhrenknochen bei Hund und Katze. Ursachen, Therapie und Ergebnisse in den Jahren 1980–1987. Diss med vet, München 1990.
- Konski A, Feigenberg S, Chow E. Palliative radiation therapy. Semin Oncol. 2005;32(2):156-64.
- Krastel D, Klüter S, Böttcher P, Scharvogel S, Grevel V, Hildebrandt G. Palliative Radiotherapie beim appendikulären Osteosarkom des Hundes; eine wirkliche Alternative? Kongressband 52. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft Kleintiermedizin (DGK-DVG) 2006, Berlin.
- Kuntz CA, Asselin TL, Dernell WS, Powers BE, Straw RC, Withrow SJ. Limb salvage surgery for osteosarcoma of the proximal humerus: outcome in 17 dogs. Vet Surg. 1998;27(5):417-22.
- Kurzman ID, MacEwen EG, Rosenthal RC, Fox LE, Keller ET, Helfand SC, et al. Adjuvant therapy for osteosarcoma in dogs: results of randomised clinical trials using combined liposome-encapsulated muramyl tripeptide and cisplatin. Clin Cancer Res. 1995;1(12):1595-601.
- LaDue TA, Dodge R, Page RL, Price GS, Hauck ML, Thrall DE. Factors influencing survival after radiotherapy of nasal tumors in 130 dogs. Vet Radiol Ultrasound. 1999;40:312-7.
- LaDue-Miller T, Price GS, Page RL, Thrall DE. Radiotherapy of non-tonsillar squamous cell carcinoma. Vet Radiol Ultrasound. 1996;37:74-7.
- Laing EJ, Fritzpatrick PJ, Binnington AG, Norris AM, Mosseri A, Rider WD, et al. Half-body radiotherapy in the treatment of canine lymphoma. J Vet Intern Med. 1989; 3:102-8.

- Laing EJ, Fritzpatrick PJ, Norris AM, Mosseri A, Rider WD, Binnington AG, et al. Half-body radiotherapy–Evaluation of the technique in normal dogs. *J Vet Intern Med.* 1989;3:96-101.
- Lamb CR, Berg J, Bengtson AE. Preoperative measurement of canine primary bone tumors, using radiography and bone scintigraphy. *J Am Vet Med Assoc.* 1990;196(9):1474-8.
- LaRue SM, Withrow SJ, Wrigley RH. Radiographic bone surveys in the evaluation of primary bone tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1986;188:514-6.
- LaRue SM, Withrow SJ, Powers BE, Wrigley RH, Gillette EL, Schwarz PD, et al. Limb-sparing treatment for osteosarcoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1989;195(12):1734-44.
- LaRue SM, Gillette EL. Radiation Therapy. In: MacEwen SJ, Withrow EG, editors. *Small Animal Clinical Oncology.* 2nd ed. Philadelphia (PA): W.B. Saunders; 1996. p. 87-98.
- Lascelles BD, Dernell WS, Correa MT, Lafferty M, Devitt CM, Kuntz CA, et al. Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage for osteosarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(12):1073-83.
- Lattimer JC, Corwin LA, Stapleton J, Volkert WA, Ehrhardt GJ, Ketring AR, et al. Clinical and clinicopathologic response of canine bone tumor patients to treatment with Samarium-153-EDTMP. *J Nucl Med.* 1990;31:1316-25.
- Leibman NF, Kuntz CA, Steyn PF, Fettman MJ, Powers BE, Withrow SJ, et al. Accuracy of radiography, nuclear scintigraphy, and histopathology for determining the proximal extent of distal radius osteosarcoma in dogs. *Vet Surg.* 2001;30:240-5.
- Li XQ, Hom DL, Black J, Stevenson S. Relationship between metallic implants and cancer: A case-control study in a canine population. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 1993;6:70-4.
- Liebich HG. Zytologie – die Lehre von den Zellen. In: Liebich HG, editor. *Funktionelle Histologie.* Stuttgart: Schattauer Verlag; 1990. p. 3-29.
- Linder H, Kneschauerek P. Strahlenphysik. In: *Radioonkologie.* Stuttgart: Schattauer Verlag; 1996. p. 2-19.
- Linder H, Kneschauerek P. Strahlenbiologie. In: *Radioonkologie.* Stuttgart: Schattauer Verlag; 1996. p. 21-40.

- Ling GV, Morgan JP, Pool RR. Primary bone tumors in the dog: A combined clinical, radiographic and histologic approach to early diagnosis. *J Am Vet Med Assoc.* 1974;165(1):55-67.
- Liptak JM, Dernell WS, Ehrhart N, Withrow SJ. Canine appendicular osteosarcoma: diagnosis and palliative treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 2004;26(3):172-82.
- Liptak JM, Dernell WS, Straw RC, Jameson VJ, Lafferty MH, Rizzo SA, et al. Intercalary bone grafts for joint and limb preservation in 17 dogs with high-grade malignant tumors of the diaphysis. *Vet Surg.* 2004;33(5):457-67.
- Liptak JM, Pluhar GE, Dernell WS, Withrow SJ. Limb-sparing surgery in a dog with osteosarcoma of the proximal femur. *Vet Surg.* 2005;34(1):71-7.
- Liu S-K, Dorfman HD, Hurvitz AI, Patnaik AK. Primary and secondary bone tumours in the dog. *J Small Anim Pract.* 1977;18:313-26.
- Lloyd RD, Taylor GN, Angus W, Bruenger FW, Miller SC. Bone cancer occurrence among beagles given ²³⁹Pu as young adults. *Health Phys.* 1993;64(1):45-51.
- Lloyd RD, Taylor GN, Angus W, Miller SC, Boecker BB. Skeletal malignancies among beagles injected with ²⁴¹Am. *Health Phys.* 1994;66(2):172-7.
- Lloyd RD, Taylor GN, Angus W, Miller SC, Bruenger FW, Jee WS. Distribution of skeletal malignancies in beagles injected with ²³⁹Pu citrate. *Health Phys.* 1994;66(4):407-13.
- Loukopoulos P, Robinson WF. Clinicopathological relevance of tumour grading in canine osteosarcoma. *J Comp Pathol.* 2007;136(1):65-73.
- MacEwen EG. Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer Metastasis Rev.* 1990;9(2):124-36.
- MacEwen EG, Kurzman ID, Helfand S, Vail D, London C, Kisseberth W, et al. Current studies of liposome muramyl tripeptide (CGP 19835A lipid) therapy for metastasis in spontaneous tumors: a progress review. *J Drug Target.* 1994;2(5):391-6.
- MacEwen EG, Withrow SJ. Soft tissue sarcomas. In: MacEwen EG, Withrow SJ, editors. *Small animal clinical oncology.* 2nd ed. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1996. p. 211-26.

- Mackie PS, Fisher JL, Zhou H, Choong PF. Bisphosphonates regulate cell growth and gene expression in the UMR 106-01 clonal rat osteosarcoma cell line. *Br J Cancer*. 2001;84:951-8.
- Madewell BR, Leighton RL, Theilen GH. Amputation and doxorubicin for treatment of canine and feline osteogenic sarcoma. *Eur J Cancer*. 1978;14(3):287-93.
- Mahaffey EA, Greene CE. Hemothorax associated with telangiectatic osteosarcoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1985;187:270-2.
- Makoski HB. Gutartige Erkrankungen. In: Scherer E, Sack H, editors. *Strahlentherapie*. 4th ed. Berlin: Springer Verlag; 1996. p. 293-312.
- Marcellin-Little DJ, DeYoung DJ, Thrall DE, Merrill CL. Osteosarcoma at the site of bone infarction associated with total hip arthroplasty in a dog. *Vet Surg*. 1999;28(1):54-60.
- Masferrer J. Approach to angiogenesis inhibition based on cyclooxygenase-2. *Cancer J*. 2001;7(Suppl 3):144-50.
- Matthiesen DT, Clark GN, Orsher RJ, Ardo AD, Lennon J, Patnaik AK. En bloc resection of primary rib tumors in 40 dogs. *Vet Surg*. 1992;21(3):201-4.
- Mauldin GN. Radiation therapy. A radiation oncologist's point of view. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)*. 1996;26:17-27.
- Mayer MN, Grier CK. Palliative radiation therapy for canine osteosarcoma. *Can Vet J*. 2006;47(7):707-9.
- Mazaki-Tovi M, Baneth G, Aroch I, Harrus S, Kass PH, Ben-Ari T, et al. Canine spirocercosis: clinical, diagnostic, pathologic, and epidemiologic characteristics. *Vet Parasitol*. 2002;107(3):235-50.
- McChesney SL, Withrow SJ, Gillette EL, Powers BE, Dewhirst MW. Radiotherapy of soft tissue sarcomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1989;194:60-3.
- McEntee MC, Page RL, Heidner GL, Cline J, Thrall DE. A retrospective study of 27 dogs with intranasal neoplasms treated with cobalt radiation. *Vet Radiol*. 1991;32:135-9.
- McEntee MC, Page RL, Novotney CA, Thrall DE. Palliative radiotherapy for canine appendicular osteosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound*. 1993;34:367-70.

- Mehl ML, Withrow SJ, Seguin B, Powers BE, Dernell WS, Pardo AD, et al. Spontaneous regression of osteosarcoma in four dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2001;219(5):614-7.
- Meleo KA. Tumors of the skin and associated structures. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract).* 1997;27:73-94.
- Mendoza S, Konishi T, Dernell WS, Withrow SJ, Miller CW. Status of the p53, Rb and MDM2 genes in canine osteosarcoma. *Anticancer Res.* 1998;18(6A):4449-53.
- Meyer JA, Dueland RT, MacEwen EG, Macy DW, Hoefle WD, Richardson RC, et al. Canine osteogenic sarcoma treated by amputation and MER: an adverse effect of splenectomy on survival. *Cancer.* 1982;49(8):1613-6.
- Milner RJ, Dormehl I, Louw WKA, Croft S. Targeted radiotherapy with Sm-153-EDTMP in nine cases of canine primary bone tumors. *J S Afr Vet Assoc.* 1998;69:12-7.
- Milner RJ, Farese J, Henry CJ, Selting K, Fan TM, de Lorimier L-P. Bisphosphonates and Cancer. *J Vet Intern Med.* 2004;18:597-604.
- Misdorp W, Cotchin E, Hampe JF, Jabara AG, von Sandersleben J. Canine malignant mammary tumours. I. Sarcomas. *Vet Pathol.* 1971;8(2):99-117.
- Misdorp W, Hart AA. Some prognostic and epidemiologic factors in canine osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst.* 1979;62(3):537-45.
- Misdorp W. Skeletal osteosarcoma. Animal model: canine osteosarcoma. *Am J Pathol.* 1980;98(1):285-8.
- Moe L, Boysen M, Aas M, Lonaas L, Gamlem H, Bruland OS. Maxillectomy and targeted radionuclide therapy with ¹⁵³Sm-EDTMP in a recurrent canine osteosarcoma. *J Small Anim Pract.* 1996;37:241-6.
- Moore AS, Kirk C, Cardona A. Intracavitary cisplatin chemotherapy experience with six dogs. *J Vet Intern Med.* 1991;5:227-31.
- Morello E, Buracco P, Martano M, Peirone B, Capurro C, Valazza A, et al. Bone allografts and adjuvant cisplatin for the treatment of canine appendicular osteosarcoma in 18 dogs. *J Small Anim Pract.* 2001;42(2):61-6.

- Morello E, Vasconi E, Martano M, Peirone B, Buracco P. Pasteurized tumoral autograft and adjuvant chemotherapy for the treatment of canine distal radial osteosarcoma: 13 cases. *Vet Surg.* 2003;32(6):539-44.
- Morgan RV. *Handbook of Small Animal Practice.* New York: Churchill Livingstone; 1988.
- Mostosky UV, Whitten HD, Fudenberg HH. MER-BCG treatment in canine osteosarcoma. Preliminary report. *J Exp Clin Cancer Res.* 1983;4:361-5.
- Mueller F, Poirier V, Melzer K, Nitzl D, Roos M, Kaser-Hotz B. Palliative radiotherapy with electrons of appendicular osteosarcoma in 54 dogs. *In Vivo.* 2005;19(4):713-6.
- Mullins MN, Lana SE, Dernell WS, Ogilvie GK, Withrow SJ, Ehrhart EJ. Cyclooxygenase-2-expression in canine appendicular osteosarcomas. *J Vet Intern Med.* 2004;18(6):859-65.
- Mutsaers AJ, Mohammed SI, DeNicola DB. Metronomic Chemotherapy in veterinary oncology: A pilot study. 21st Annual Veterinary Cancer Society Conference 2001, Baton Rouge.
- Nagel ML. Knochentumoren des Hundes. In: Kessler M, editor. *Kleintieronkologie: Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hunden und Katzen.* Berlin: Parey; 2000. p. 429-50.
- Needham PR, Mithal NP, Hoskin PJ. Radiotherapy for bone pain. *J R Soc Med.* 1994;87: 503-5.
- Neville-Webbe HL, Holen I, Coleman RE. The anti-tumour activity of bisphosphonates. *Cancer treat Rev.* 2002;28:305-19.
- Niebauer GW, Dayrell-Hart BL, Speciale J. Evaluation of craniotomy in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1991;198:89-95.
- Nielson OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol.* 1998;47:233-40.
- Norton C, Drenen CM, Emms SG. Subtotal scapulectomy as the treatment for scapular tumour in the dog: a report of six cases. *Aust Vet J.* 2006;84(10):364-6.
- Nüsslin F. Strahlenarten und Wechselwirkungsprozesse. In: Richter J, Flentje M, editors. *Strahlenphysik für Radioonkologie.* Stuttgart: Thieme Verlag; 1998.

- O'Brien MG, Straw RC, Withrow SJ. Recent advances in the treatment of canine appendicular osteosarcoma. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1993;15:939-47.
- O'Brien MG, Straw RC, Withrow SJ, Powers BE, Jameson VJ, Lafferty M, et al. Resection of pulmonary metastases in canine osteosarcoma: 36 cases (1983-1992). *Vet Surg.* 1993;22(2):105-9.
- O'Flanagan S, Stack J, McGee HM, Dervan P, Hurson B. Imaging of intramedullary tumor spread in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg.* 1991;73:998-1001.
- Ogilvie GK, Straw RC, Jameson VJ, Walters LM, Lafferty M, Powers BE, et al. Evaluation of single-agent chemotherapy for treatment of clinically evident osteosarcoma metastases in dogs: 45 cases (1987-1991). *J Am Vet Med Assoc.* 1993; 202(2):304-6.
- Ogilvie GK, Straw RC, Jameson JV, Walters LM, Lafferty M, Powers BE, et al. Prevalence of nephrotoxicosis associated with a four-hour saline solution diuresis protocol for the administration of cisplatin to dogs with naturally developing neoplasms. *J Am Vet Med Assoc.* 1993;202(11):1845-8.
- Owen LN, Stevenson DE. Observations in canine osteosarcoma. *Res Vet Sci.* 1961;2:117-20.
- Owen LN. The differential diagnosis of bone tumors in the dog. *Vet Rec.* 1962;74(15):439-46.
- Owen LN, Bostock DE. Effects of intravenous BCG in normal dogs and in dogs with spontaneous osteosarcoma. *Eur J Cancer.* 1974;10(12):775-80.
- Owen LN, Bostock DE, Lavelle RB. Studies on therapy of osteosarcoma in dogs using BCG vaccine. *J Am Vet Radiol Soc.* 1977;18(1):27-9.
- Page RL, Garg PK, Garg S, Archer GE, Bruland OS, Zalutsky MR. PET imaging of osteosarcoma in dogs using a fluorine-18-labeled monoclonal antibody Fab fragment. *J Nucl Med.* 1994;35(9):1506-13.
- Parchman MB, Flanders JA, Erb HN, Wallace R, Kallfelz FA. Nuclear medical bone imaging and targeted radiography for evaluation of skeletal neoplasms in 23 dogs. *Vet Surg.* 1989;18(6):454-8.
- Pardo AD, Adams WH, McCracken MD, Legendre AM. Primary jejunal osteosarcoma associated with a surgical sponge in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1990;6:935-8.

- Phillips L, Hagar H, Parker R. Osteosarcoma with pathologic fracture in a six-month-old dog. *Vet Radiol.* 1986;27:18-9.
- Pirkey-Erhart N, Withrow SJ, Straw RC, Erhart EJ, Page RL, Hottinger HL, et al. Primary rib tumors in 54 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1995;31:65-9.
- Ponomarev VI. Factors that facilitate the development of spontaneous bone tumors in dogs. *IARC Sci. Publ.* 1983;51:243-5.
- Pool BL, Berger M, Schlehofer JR, Wingen F. In vivo and in vitro investigations on biological effects of aromatic bis-(2-chloroethyl)amino-bisphosphonic acids, new agents proposed for chemotherapy of bone tumors: Cytostatic activity in rat osteosarcoma; toxicity and genotoxicity in liver and bone marrow; mutagenicity in *S. typhimurium*. *Invest New Drugs.* 1988;6:67-78.
- Pool RR, Wolf HG. An unusual case of canine osteosarcoma. *Cancer.* 1974;34(3):771-9.
- Poulsen HS, Nielson OS, Klee M, Rorth M. Palliative irradiation of bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 1989;16:41-8.
- Powers BE, LaRue SM, Withrow SJ, Straw RC, Richter SL. Jamshidi needle biopsy for diagnosis of bone lesions in small animals. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;193(2):205-10.
- Powers BE, Gillette EL, McChesney SL, LeCouteur RA, Withrow SJ. Bone necrosis and tumor induction following experimental intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(3):559-67.
- Powers BE, Withrow SJ, Thrall DE, Straw RC, LaRue SM, Page RL, et al. Percent tumor necrosis as a predictor of treatment response in canine osteosarcoma. *Cancer.* 1991;67:126-34.
- Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin S, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol.* 1986;6: 247-55.
- Priester WA. The occurrence of tumors in domestic animals. *NCI Monograph.* No 54, November 1980.
- Ramirez O, Dodge RK, Page RL, Price GS, Hauck ML, LaDue TA, et al. Palliative radiotherapy of appendicular osteosarcoma in 95 dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 1999;40:517-22.

- Raabe OG, Parks NJ. Skeletal uptake and lifetime retention of ^{90}Sr and ^{226}Ra in beagles. *Radiat Res.* 1993;133(2):204-18.
- Richter J, Schwab F. Charakterisierung und Eigenschaften von Dosisverteilungen. In: Richter J, Flentje M, editors. *Strahlenphysik für Radioonkologie*. Stuttgart: Thieme Verlag; 1998. p. 43–59.
- Roberts SM, Lavach JD, Severin GA, Withrow SJ, Gillette EL. Ophthalmic complications following megavoltage irradiation of the nasal and paranasal cavities in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1987;190:43-7.
- Rosen G, Caparros B, Huvos AG, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer.* 1982;49:1221-30.
- Rosenberger JA, Pablo NV, Crawford PC. Prevalence of and intrinsic risk factors for appendicular osteosarcoma in dogs: 179 cases (1996-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 2007;231(7):1076-80.
- Roszkowski K. Evaluation of treatment results and toxicity in cases of repeated radiation therapy of spinal metastasis. *Neoplasma.* 2005;52(6):494-6.
- Rovesti GL, Bascucci M, Schmidt K, Marcellin-Little DJ. Limb sparing using a double bone-transport technique for treatment of a distal tibia osteosarcoma in a dog. *Vet Surg.* 2002;31(1):70-7.
- Ru G, Terracini B, Glickman LT. Host related risk factors for canine osteosarcoma. *Vet J.* 1998;156(1):31-9.
- Rubin P. *Clinical oncology*. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1993.
- Ruslander DM, Rassnick KM, Simon D, Northrup NC, Kristal O, Chretien JD, et al. Preoperative and postoperative radiation therapy for soft-tissue sarcomas in 28 cats. 20th Annual Veterinary Cancer Society Conference 2000, Pacific Grove.
- Samii VF, Nyland TG, Werner LL, Baker TW. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of bone lesions: a preliminary report. *Vet Radiol Ultrasound.* 1999;40(1):82-6.

- Sanders CK, Bartenhagen L. Bone, Cartilage and Soft Tissues Sarcomas. In: Washington CM, Leaver D, editors. Principles and Practice of Radiation Therapy. 2nd ed. St. Louis (MO): Mosby; 2004. p. 561-90.
- Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. Clin Cancer Res. 2002;8:1080-84.
- Sauer R. Grundlagen der Strahlentherapie. In: Sauer R, editor. Strahlentherapie und Onkologie für MTA-R. 3rd ed. München: Urban und Schwarzenberg; 1998. p. 87-218.
- Scherer E, Sack H. Physikalische Grundlagen. In: Scherer E, Sack H, editors. Strahlentherapie. Stuttgart: Thieme Verlag; 1989. p. 1-45.
- Scherer E, Sack H. Technische und methodische Grundlagen. In: Scherer E, Sack H, editors. Strahlentherapie. Stuttgart: Thieme Verlag; 1989. p. 76-84.
- Scherer E, Sack H. Biologische Grundlagen. In: Scherer E, Sack H, editors. Strahlentherapie. Stuttgart: Thieme Verlag; 1989. p. 96-153.
- Schima W, Amann G, Stiglbauer R, Windhager R, Kramer J, Nicolakis M, et al. Preoperative staging of osteosarcoma: efficacy of MR imaging in detecting joint involvement. AJR Am J Roentgenol. 1994;163(5):1171-5.
- Schmidt R. Geräte zur Erzeugung ionisierender Strahlung. In: Richter J, Flentje M, editors. Strahlenphysik für Radioonkologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 1998. p. 27-42.
- Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31:1093-112.
- Senaratne SG, Mansi JL, Colston KW. The bisphosphonate zoledronic acid impairs Ras membrane (correction of impairs membrane) localisation and induces cytochrome c release in breast cancer cells. Br J Cancer. 2002;86:1479-86.
- Setoguchi A, Sakai T, Okuda M, Minehata K, Yazawa M, Ishizaka T, et al. Aberrations of the p53 tumor suppressor gene in various tumors in dogs. Am J Vet Res. 2001;62(3):433-9.
- Shapiro W, Fossum TW, Kitchell BE, Couto CG, Theilen GH. Use of cisplatin for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. J Am Vet Med Assoc. 1988;192:507-11.

- Shores A. Intracranial surgery. In: Slatter DD, editor. Textbook of Small Animal Surgery. 2nd ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Company; 1993. p. 1122-35.
- Shyr LJ, Muggenburg BA. A comparison of the predicted risks of developing osteosarcoma for dogs exposed to $^{238}\text{PuO}_2$ based on average bone dose or endosteal cell dose. Radiat Res. 1992;132(1):13-8.
- Siegel S, Cronin K. Palliative radiotherapy. Vet Clin North Am (Small Anim Pract) 1997; 27:149-155.
- Sinibaldi K, Rosen H, Liu SK, DeAngelis M. Tumors associated with metallic implants in animals. Clin Orthop. 1976;118:257-66.
- Sinibaldi KR, Pugh J, Rosen H, Liu SK. Osteomyelitis and neoplasia associated with use of the Jonas intramedullary splint in small animals. J Am Vet Med Assoc. 1982;181(9):885-90.
- Sonnemann J, Eckervogt V, Truckenbrod B, Boos J, Winkelmann W, van Valen F. The bisphosphonate pamidronate is a potent inhibitor in human osteosarcoma cell growth in vitro. Anti-cancer Drugs. 2001;12:459-65.
- Spodnick GJ, Berg J, Rand WM, Schelling SH, Couto CG, Harvey JH, et al. Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978-1988). J Am Vet Med Assoc. 1992;200:995-9.
- Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Radiother Oncol. 1999;52:101-9.
- Steger-Lieb A, Kostorz A, Hauser A. Einsatz der Strahlentherapie bei vakzine-assoziierten Sarkomen der Katze. Erfahrungen aus 18 Fällen (1994-1999). Tierärztl Prax. 2002;30(K):35-40.
- Stevenson S. Fracture-associated sarcomas. Vet Clin North Am (Small Animal Pract). 1991;21(4):859-72.
- Stevenson S, Hohn RB, Pohler OEM, Fetter AW, Olmstead ML, Wind AP. Fracture-associated sarcoma in the dog. J Am Vet Med Assoc. 1982;180:1189-96.
- Stockhaus C, Schoon HA, Scharvogel S, Teske E. Die Bedeutung der Zytologie für den Nachweis von Knochentumoren bei Hund und Katze. Tierärztl Prax. 2003;31(K):117-23.

- Straw RC, Cook NL, LaRue SM, Withrow SJ, Wrigley RH. Radiographic bone surveys. *J Am Vet Med Assoc.* 1989;195(11):1458.
- Straw RC, Withrow SJ, Powers BE. Management of canine appendicular osteosarcoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1990;20(4):1141-61.
- Straw RC, Withrow SJ, Powers BE. Primary osteosarcoma of the ulna in 12 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1991;27:323-6.
- Straw RC, Withrow SJ, Richter SL, Powers BE, Klein MK, Postorino NC, et al. Amputation and cisplatin for treatment of canine osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 1991;5(4):205-10.
- Straw RC, Withrow SJ. Limb-sparing surgery versus amputation for dogs with bone tumors. *Vet Clin North Am (Small Animal Pract).* 1996;26(1):135-43.
- Straw RC, Powers BE, Klausner J, Henderson RA, Morrison WB, McCaw DL, et al. Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980-1992). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1996;32(3):257-62.
- Strober S, Field EM, Kotzin BL, Hoppe RT, Englemann EC, Tanay AS, Kaplan AS. Treatment of intractable rheumatoid arthritis with total lymphoid radiation (TLR): immunological and clinical changes. *Radioth Oncol.* 1983;32:43-52.
- Suter P. Klinische und röntgenologische Diagnosen und Fehldiagnosen bei Knochentumoren von Hund und Katze. *Schweizer Arch Tierheilk.* 1963;105(9):469-90.
- Teronen O, Heikkila P, Konttinen YT, Laitinen M, Salo T, Hanemaaijer R, et al. MMP inhibition and downregulation by bisphosphonates. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;878:453-65.
- Theon AP, Madewell BR, Harb MF, Dungworth DL. Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavities in 77 dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1993;202:1469-75.
- Theon AP, Peaston AE, Madewell BR, Dungworth DL. Irradiation of nonlymphoproliferative neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses in 16 cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1994;204:78-83.
- Theon AP, Madewell BR, Shearn VI, Moulton JE. Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1995;206:991-6.

- Theon AP, Rodriguez C, Madewell BR. Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation. *J Am Vet Med Assoc.* 1997;210:778-84.
- Thrall DE. Orthovoltage radiotherapy of oral fibrosarcomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1981;179:159-62.
- Thrall DE. Orthovoltage radiotherapy of acanthomatous epulides in 39 dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1984;184:826-9.
- Thrall DE, Dewhirst MW. Use of radiation and/or hyperthermia for treatment of mast cell tumors and lymphosarcomas in dogs. *Vet Clin North Am (Small Animal Practice).* 1985;15:835-43.
- Thrall DE, Gillette EL. Soft-tissue sarcomas. *Sem Vet Med Surg.* 1995;10:173-9.
- Thrall DE, LaRue SM. Palliative radiation therapy. *Sem Vet Med Surg.* 1995;10:205-8.
- Thrasher JP, Barrett RB, Tyler DE. Osteogenic carcinoma of the canine esophagus (*Spirocerca lupi?*). *Vet Med Small Anim Clin.* 1968;63(4):333-6.
- Tiller-Borcich JK, Fike JR, Phillips TL, Davis RL. Pathology of delayed radiation brain damage: an experimental canine model. *Radiat Res.* 1987;110:161-72.
- Tjalma RA. Canine bone sarcoma: estimation of relative risk as a function of body size. *J Natl Cancer Inst.* 1966;36(6):1137-50.
- Tomlin JL, Sturgeon C, Pead MJ, Muir P. Use of the bisphosphonate drug alendronate for palliative management of osteosarcoma in two dogs. *Vet Rec.* 2000;147:129-32.
- Trott KR. Therapeutic effects of low radiation doses. *Strahlenth Onkol.* 1994;170:1-12.
- Trout NJ, Pavletic MM, Kraus KH. Partial scapulectomy for management of sarcomas in three dogs and two cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1995;207(5):585-7.
- Turrel JM, Kitchell BE, Miller LM, Theon A. Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumors in 85 dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;193:936-40.
- Vail DM, MacEwen EG. Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Invest.* 2000;18(8):781-92.

- Van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, Post WJ, Oei B, Marijnen CA, et al. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol.* 2006;78(3):245-53.
- Van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Meutstege FJ, Oosterhuis JW, Uges DR, Schraffordt KH. Hyperthermic isolated regional perfusion with cisplatin in the local treatment of spontaneous canine osteosarcoma: assessment of short-term effects. *J Surg Oncol.* 1995;59(3):169-76.
- Vanhoenacker F, De Beuckeleer LH, De Schepper AM. Intracortical osteosarcoma: Is MRI useful ? *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 2001;173(10):959-60.
- Van Leeuwen IS, Cornelisse CJ, Misdorp W, Goedegebuure SA, Kirpensteijn J, Rutteman GR. P53 mutations in osteosarcomas in the dog. *Cancer Lett.* 1996;111:173-8.
- Vasilopoulos RJ, Mackin A. Humoral hypercalcemia of malignancy : Diagnosis and treatment. *Compend Cont Educ Pract Vet.* 2003;25:129-36.
- Wai MS, Mike S, Ines H, Malcolm M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy—a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD004721.
- Wallack ST, Wisner ER, Werner JA, Walsh PJ, Kent MS, Fairley RA, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for estimating intramedullary osteosarcoma extent in pre-operative planning of canine limb-salvage procedures. *Vet Radiol Ultrasound.* 2002;43(5):432-41.
- Walter CU, Dernell WS, LaRue SM, Lana SE, Lafferty MH, LaDue TA, et al. Curative-intent radiation therapy as a treatment modality for appendicular and axial osteosarcoma: a preliminary retrospective evaluation of 14 dogs with the disease. *Vet and Comp Oncol.* 2005;3(1):1-7.
- Ward WG, Mikaelian K, Dorey F, Mirra JM, Sassoon A, Holmes EC, et al. Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. *J Clin Oncol.* 1994;12:1849-58.
- Waters DJ, Hawthorne JC, Cooley DM. Malignant skeletal neoplasms of dogs. *KP.* 1997;42:809-24.

- Waters DJ, Coakley FV, Cohen MD, Karmazyn B, Gonin R, Hanna MP, et al. The detection of pulmonary metastases by helical CT: A clinicopathological study in dogs. *J Comput Assist Tomogr.* 1998;22(2):235-40.
- White RG, Raabe OG, Culbertson MR, Parks NJ, Samuels SJ, Rosenblatt LS. Bone sarcoma characteristics and distribution in beagles injected with radium-226. *Radiat Res.* 1994;137(3):361-70.
- Williams LE, Jeffrey LJ, Hauck ML, Ruslander DM, Price GS, Thrall DE. Chemotherapy followed by half-body radiation therapy for canine lymphoma. *J Vet Intern Med.* 2004;18:704-9.
- Wilson JW, Hoefle WD. Diaphyseal allograft: Eight-year evaluation in a dog. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 1990;3:78-81.
- Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U, Kabisch H, Purfürst C, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomised cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histologic tumor response. *J Clin Oncol.* 1988;6:329-37.
- Withers HR. The four R's of radiotherapy. *Adv Radiat Biol.* 1975;5:241-71.
- Withrow SJ, Hirsch VM. Owner response to amputation of a pet's leg. *Vet Med Small Anim Clin.* 1979;74:332-4.
- Withrow SJ, Powers BE, Straw RC, Thrall DE, Gillette EL, LaRue SM, et al. Tumor necrosis following radiation therapy and/or chemotherapy for canine osteosarcoma. *Chir Organi Mov.* 1990;75(Suppl 1):29-31.
- Withrow SJ, Powers BE, Straw RC, Wilkins RM. Comparative aspects of osteosarcoma. Dog versus man. *Clin Orthop.* 1991;270:159-68.
- Withrow SJ, Thrall DE, Straw RC, Powers BE, Wrigley RH, LaRue SM, et al. Intra-arterial cisplatin with or without radiation in limb-sparing for canine osteosarcoma. *Cancer.* 1993;71:2484-90.
- Withrow SJ, Straw RC, Brekke JH, Powers BE, Cooper MF, Ogilvie GK. Slow release adjuvant cisplatin for treatment of metastatic canine osteosarcoma. *Eur J Exp Musculoskel Res.* 1995;4(105):110.

- Withrow SJ, Liptak JM, Straw RC, Dernell WS, Jameson VJ, Powers BE, et al. Biodegradable cisplatin polymer in limb-sparing surgery for canine osteosarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(7):705-13.
- Wolke RE, Nielsen SW. Site incidence of canine osteosarcoma. *J Small Anim Pract.* 1966;270:489-92.
- Wolvekamp WCTH. Bottumoren rond het schoudergewricht. *Tijdschr Diergeneesk.* 1979;104:457-65.
- Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:1055-61.
- Wu JS, Wong RK, Lloyd NS, Hohnston M, Bezjak A, Whelan T. Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases—an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer.* 2004;4:71.
- Wykes PM, Withrow SJ, Powers BE, Pard RD. Closed biopsy for diagnosis of long bone tumors: Accuracy and results. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1985;21:489-94.
- Yoshida K, Hiratsuka J. Palliative radiotherapy for metastatic bone tumor. *Clin Calcium.* 2006;16(4):109-13.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Bettina Kandel-Tschiederer (geb. Kandel)
Geburtsdatum: 06.05.1975
Geburtsort: Kronberg

Ausbildung

Schule: 1981-1985 Pestalozzischule Hofheim (Grundschule)
1985-1991 Elisabethenschule Hofheim (Realschule)
1991-1994 Main-Taunus-Schule Hofheim (Gymnasium)
20.06.1994 Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung: August 1994–Juli 1996 Ausbildung zur Bankkauffrau,
Dresdner Bank Höchst

Studium: Oktober 1996–Februar 2002 Studium der Tiermedizin
an der Justus-Liebig-Universität Gießen
14.02.2002 Tierärztliche Approbation

Sonstiges: April 2002–Juni 2002 Studienaufenthalt in der
Radioonkologischen Abteilung der North Carolina
State University, Raleigh, NC, USA

Berufliche Tätigkeit

Tierärztin: seit 01.07.2002 angestellt in der Tierklinik Hofheim
mit Schwerpunkt medizinische Onkologie und Radioonkologie

Doktorarbeit: seit 21.10.2002 Doktorandin an der Klinik für Kleintiere,
Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

ANHANG**Anhang 1: Tabellen 7-13****Tabelle 7: Feststellung von Appetit, Aktivität, Lahmheitsdauer und Lahmheitsgrad der Patienten aus Gruppe 1 am 1. Behandlungstag (Gradeinteilung siehe Beurteilungsbogen nachfolgend im Anhang)**

Gruppe 1 Patient Nr.	Appetit	Aktivität	Lahmheitsdauer in Wochen	Lahmheitsgrad
1	0	0	5	0-4
2	0	1	4	3
3	0	1	9	3
4	0	1	31,5	3
5	1	1	2	2-3
6	0	0	2	1
7	0	3	13,5	3
8	0	1	18	2
9	0	1	9	2
10	0	1	5	3
11	0	1	4,5	2
12	0	0	27	2-3
13	0	1	2	2
14	0	2	9	3
15	0	1	27	3-4

Tabelle 8: Feststellung von Appetit, Aktivität, Lahmheitsdauer und Lahmheitsgrad der Patienten aus Gruppe 2 am 1. Behandlungstag (Gradeinteilung siehe Beurteilungsbogen nachfolgend im Anhang)

Gruppe 2 Patient Nr.	Appetit	Aktivität	Lahmheitsdauer in Wochen	Lahmheitsgrad
1	0	1	3	4
2	0	1	6	3
3	0	0	18	1 (m. Pred.) 4 (o. Pred.)
4	0	1	6	2-3
5	1	2	4,5	3
6	0	2	5	3
7	1	2	4	3-4
8	0	0	8	2 (o. SM) 0 (m. SM)
9	0	0	4	2
10	0	1	5	1-2 (m. SM) 3-4 (o. SM)
11	0	1	16	3
12	0	1	9	4
13	0	0	54	2
14	1	2	27	4
15	0	1	54	2

m.=mit, o.=ohne, Pred.=Prednisolon, SM=Schmerzmittel

Tabelle 9: Vorbehandlung, Lungenmetastasen, Tumordetails (% Knochenbeteiligung, Lyseindex), ALKP und RBC und Muskelatrophie der betroffenen Gliedmaße der Patienten aus Gruppe 1 am 1. Behandlungstag

Gruppe 1 Patient Nr.	Vorbehandlung mit	Lungenmetastasen a)Röntgenunters. b)CT	% Knochenbeteiligung	Lyseindex	ALKP U/l	RBC 10 ⁶ /mm ³	Abw. Gldmumfang betr.-ges. Bein in cm
1	Meloxicam	- -	33,3	I	164	normal	-0,5
2	-	- -	20,5	II	normal	5,46	-0,5
3	Meloxicam	3 5	50,0	III	486	normal	-0,5
4	-	- -	47,8	II	218	5,79	-0,7
5	Carprofen	- -	20,9	IV	normal	normal	-0,4
6	Carprofen	- -	23,2	IV	122	5,82	-0,5
7	Carprofen	- -	33,3	III	135	normal	0
8	-	- -	24,4	I	normal	normal	-
9	-	- -	21,4	IV	normal	normal	-
10	Carprofen/ Cortison	- -	40,8	III	264	normal	-
11	-	- -	52,6	IV	normal	5,24	-2
12	-	- -	45,1	III	141	5,9	-
13	Carprofen	- -	34,6	II	normal	5,53	-2
14	Meloxicam	3 3	45,8	IV	386	5,2	-
15	Phenylbut./ Dexa.	- -	46,7	IV	878	normal	-1

Röntgenunters.=Röntgenuntersuchung, Abw.=Abweichung, Gldmumfang=Gliedmaßenumfang, betr.=betroffenes, ges.=gesundes, Phenylbut=Phenylbutazon, Dexa.=Dexamethason

Tabelle 10: Vorbehandlung, Lungenmetastasen, Tumordetails (% Knochenbeteiligung, Lyseindex), ALKP und RBC und Muskelatrophie der betroffenen Gliedmaße der Patienten aus Gruppe 2 am 1. Behandlungstag

Gruppe 2 Patient Nr.	Vorbe- handlung mit	Lungen- metastasen a)Röntgen- unters. b)CT	% Knochen- beteiligung	Lyse- index	ALKP U/l	RBC 10 ⁶ / mm ³	Abw. Gldmumfang betr.-ges. Bein cm
1	Carprofen	- -	41,7	III	199	normal	-2
2	Phenylbut./ Pred.	- -	36,1	I	305	normal	-0,6
3	Carprofen/ Pred.	- -	29,2	II	314	5,82	-1
4	Carprofen	3 3	41,2	III	248	5,29	0
5	Cortison NSAID	- -	32,0	V	normal	5,04	-
6	Carprofen	- -	53,7	III	117	5,89	-1,5
7	Carprofen	- -	66,7	IV	normal	normal	-
8	Meloxicam	- -	54,5	III	126	normal	0
9	Carprofen	- -	27,0	II	969	normal	-2
10	Carprofen	- -	23,1	IV	normal	normal	-0,5
11	Carprofen	- -	83,3	V	399	normal	-1
12	Meloxicam	- -	52,6	IV	486	normal	-1
13	-	4 6	33,3	IV	normal	normal	-1,5
14	Carprofen/ Metamizol	Multiple Multiple	42,6	II	normal	normal	-1
15	-	2 5	16,3	V	normal	normal	-

Röntgenunters.=Röntgen-untersuchung, Abw.=Abweichung, Gldmumfang=Gliedmaßenumfang, betr.=betroffenes, ges.=gesundes, Phenylbut.=Phenylbutazon, Pred.=Prednisolon

Tabelle 11: Zusammenfassung der Bestrahlungsergebnisse (Lahmheitsgrad vor und nach der Bestrahlung, Wiederholungsbestrahlung, Dauer der Schmerzlinderung, Überlebenszeit, Gründe für den Abbruch der Studie) für die Patienten aus Gruppe 1

Gruppe 1 Patient Nr.	Lahm-hgr. vor Rx	Lahm-hgr. direkt nach Rx	Lahm-hgr. 6 Wo nach Rx	Beginn der Schmerzlinderung in Tagen nach Beginn der Rx	Wiederholungsfraktionen	Dauer der Schmerzlinderung in Tagen	ÜZ/ Abbruch Studie in Tagen	Status/ Grund für den Abbruch der Studie
1	0-4	0	0	1	1	236 + 110	378	Eutha wg. Progr.
2	3	3	4	5 (weniger Schmerz)	-	49	63	Eutha wg. Progr.
3	3	3	3	12 (weniger Schmerz)	-	77	102	Eutha wg. Progr.
4	3	1	1	7	-	161	189	Eutha wg. Progr.
5	2-3	1	1	20	-	112	136	Eutha wg. Progr.
6	1	0	0	1	1	176 + 23	203	Eutha wg. Progr.
7	3	2	1	16	-	235	259	Eutha wg. Progr.
8	2	0-1	0	10	-	164	175	Eutha wg. patholog. Fraktur
9	2	1	1	10	-	42	63	Eutha wg. Progr.
10	3	1-2	1-2	14	-	100	141	Amput. wg. Progr.
11	2	1	1	8	1	63	112	Eutha wg. Progr.
12	2-3	1	1	2	-	160	162	Eutha wg. schl. AZ, kaum Lahmheit
13	2	1-2	0-1	6	-	84	137	Eutha wg. Progr.
14	3	2-3	-	14	-	7	21	Eutha wg. patholog. Fraktur
15	3-4	2-3	3	6	-	98	114	Eutha wg. Progr.

ÜZ=Überlebenszeit, Eutha=Euthanasie, wg.=wegen, Progr.=Progression, pathol.=pathologische, Amput.=Amputation, schl.=schlechter, AZ=Allgemeinzustand

Tabelle 12: Zusammenfassung der Bestrahlungsergebnisse (Lahmheitsgrad vor und nach der Bestrahlung, Wiederholungsbestrahlung, Dauer der Schmerzlinderung, Überlebenszeit, Gründe für den Abbruch der Studie) für die Patienten aus Gruppe 2

Gruppe 2 Patient Nr.	Lahm-hgr. vor Rx	Lahm-hgr. direkt nach Rx	Lahm-hgr. 6 Wo nach Rx	Beginn der Schmerzlinderung in Tagen nach Beginn der Rx	Wiederholungsfraktionen	Dauer der Schmerzlinderung in Tagen	ÜZ/ Abbruch Studie in Tagen	Status/ Grund für den Abbruch der Studie
1	4	3	3-4	5	-	35	69	Amput. wg. Progr.
2	3	2-3	2	8	-	63	71	Amput. wg. Fraktur
3	1-4	0	1	5	-	140	147	Amput. wg. Progr.
4	2-3	1	-	5	-	36	41	Tod mit Epistaxis
5	3	2	3	12	-	61	91	Eutha wg. Progr.
6	3	2	3	6	-	48	56	Eutha wg. Progr.
7	3-4	3	1	5	-	61	105	Eutha wg. Progr.
8	2	1	1	2	-	42	48	Eutha wg. Progr.
9	2	2	-	-	-	-	20	Tod wg. Pneum.
10	1-4	1-2	0	14	-	352	366+	Lebt
11	3	0-1	2	2	-	134	146	Eutha wg. Progr.
12	4	4	3	4	-	123	137	Eutha wg. Progr.
13	2	2	1	25	-	292	322	Eutha wg. Progr.
14	4	3-4	3-4	4	-	137	152	Eutha wg. Progr.
15	2	1-2	1-2	3	-	310	313+	lebt

ÜZ=Überlebenszeit, Eutha=Euthanasie, wg.=wegen, Progr.=Progression, pathol.=pathologische, Amput.=Amputation, Pneum.=Pneumonie

Tabelle 13: Index zur Beurteilung des Knochens hinsichtlich dem Grad an Lyse versus Proliferation durch den Tumor

Index	Knochenbefund
I	Fast ausschließlich Lyse
II	Lyse>Proliferation
III	Lyse=Proliferation
IV	Proliferation>Lyse
V	Fast ausschließlich Proliferation

Anhang 2: Besitzerbefragung und klinische Beurteilung der Lebensqualität des Hundes vor der Behandlung

Lahmheitsgrad des Hundes

- Grad 0 : keine bei normaler Aktivität sichtbare Lahmheit
- Grad 1 : kaum gestörtes Gangbild, undeutlich-geringgradige Lahmheit
- Grad 2 : deutlich geringgradige Lahmheit, jedoch stetige Belastung der Gliedmaße
- Grad 3 : mittelgradige Lahmheit, gelegentliches Laufen auf drei Beinen
- Grad 4 : meistens keine Belastung der Gliedmaße

Appetit

- Grad 0 : Appetit normal
- Grad 1 : Appetit etwas vermindert
- Grad 2 : Appetit schlecht, muss zum Essen ermuntert werden
- Grad 3 : Inappetenz

Aktivitätslevel

- Grad 0 : normal
- Grad 1 : etwas vermindert
- Grad 2 : unnötige Aktivität wird vermieden
- Grad 3 : nur noch für Urin- und Kotabsatz draußen aktiv

Anhang 3: Beurteilungsbogen nach der Therapie

Sehr geehrter Besitzer,

Sie haben sich entschlossen, an einer Studie zur palliativen Bestrahlung in unserer Klinik teilzunehmen. Wir bitten Sie, folgende Fragen wöchentlich nach Beginn der Bestrahlung zu beantworten und den Beurteilungsbogen zu den jeweiligen Kontrollterminen mitzubringen. Sollte sich einer der Grade ändern, geben Sie bitte das exakte Datum an.

Die **Lahmheitsgrade** Ihres Hundes bitte nach folgendem Schema beurteilen:

- Grad 0 : keine bei normaler Aktivität sichtbare Lahmheit
- Grad 1 : kaum gestörtes Gangbild, undeutlich-geringgradige Lahmheit
- Grad 2 : deutlich geringgradige Lahmheit jedoch stetige Belastung der Gliedmaße
- Grad 3 : mittelgradige Lahmheit, gelegentliches Laufen auf drei Beinen
- Grad 4 : meistens keine Belastung der Gliedmaße

Appetit

- Grad 0 : Appetit normal
- Grad 1 : Appetit etwas vermindert
- Grad 2 : Appetit schlecht, muss zum Essen ermuntert werden
- Grad 3 : Inappetenz

Aktivitätslevel

- Grad 0 : normal
- Grad 1 : etwas vermindert
- Grad 2 : unnötige Aktivität wird vermieden
- Grad 3 : nur noch für Urin- und Kotabsatz draußen aktiv

Lokale Nebenwirkungen

- Grad 0 : keine sichtbaren Nebenwirkungen
- Grad 1 : Hautrötung ohne signifikante Reaktion des Patienten
- Grad 2 : Hautveränderung mit häufigem Belecken, Berührungsempfindlichkeit
- Grad 3 : starke Hautveränderungen mit Notwendigkeit medizinischer Intervention, oder andere, schwergradige Nebenwirkungen

Beurteilungsbogen für Besitzer der Patienten aus Gruppe 1

	Lahmheitsgrad	Appetit	Aktivitätslevel	Lokale Reaktion
Vor Therapie				
Nach der 1. Bestrahlung Woche 1				
Nach der 2. Bestrahlung Woche 2				
Woche 3				
Nach der 3. Bestrahlung Woche 4				
Woche 5				
Woche 6				
Woche 7				
Woche 8				
Woche 9				
Woche 10				
Woche 11				
Woche 12				
5. Monat				
6. Monat				
7. Monat				
8. Monat				
9. Monat				
10. Monat				
11. Monat				
12. Monat				

Beurteilungsbogen für Besitzer der Patienten aus Gruppe 2

	Lahmheitsgrad	Appetit	Aktivitätslevel	Lokale Reaktion
Vor Therapie				
Nach der Bestrahlung Woche 1				
Woche 2				
Woche 3				
Woche 4				
Woche 5				
Woche 6				
Woche 7				
Woche 8				
Woche 9				
Woche 10				
Woche 11				
Woche 12				
5. Monat				
6. Monat				
7. Monat				
8. Monat				
9. Monat				
10. Monat				
11. Monat				
12. Monat				

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Oechtering danke ich, dass er mir ermöglicht hat, eine Dissertation auf dem tiermedizinischen Gebiet zu verfassen, das mich am meisten interessiert. Danke auch für die stets gewährte Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Eberhard Ludewig danke ich sehr für die fachliche Betreuung sowie die hilfreichen Ratschläge zur Erstellung dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Martin Kessler, der mir meinen gesamten beruflichen Werdegang und diese Doktorarbeit überhaupt erst ermöglichte und mir immer mit Rat und Tat geduldig zur Seite gestanden hat. Danke !

Der gesamten Tierklinik Hofheim danke ich dafür, dass ich im Rahmen einer guten Arbeitsatmosphäre die Patienten für diese Arbeit untersuchen und behandeln konnte. Besonders möchte ich Dr. Tassani-Prell für die Einweisungen in die bildgebende Diagnostik danken, Maria Schneider und Anke Schwietzer, die mir stets bei diesem Projekt geholfen haben, Stefan Rupp, Christiane Stengel und Katharina Kessler, die mir bei Computerfragen und der Formatierung bis spät in die Nacht geholfen haben.

Dr. Miriam Kleiter hat den Grundstein für dieses Thema und für meine gesamte radioonkologische Arbeit gelegt. Danke !

Darüber hinaus gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern Christa und Wolfgang Kandel sowie meinem Mann Jens Tschiederer, die mich während der Durchführung der Dissertation wie auch davor und danach in jeglicher Hinsicht liebevoll unterstützt haben. Danke, dass es Euch gibt und Ihr seid wie Ihr seid!

Vielen Dank auch an Matthias, Tinka und Paul Vogel, dass Ihr mir Eure wertvolle Zeit geschenkt habt. Ihr seid wundervolle Freunde. Meiner Cousine Carmen Tenzer danke ich sehr, dass sie trotz jeder Menge Streß Zeit für mich und die Formatierungen gefunden hat.



edition scientifique

VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5396-6



9 783595 396633