

Okuläre und nicht-okuläre Plattenepithelkarzinome beim Haflinger: Acht Fälle am Institut Suisse de Médecine Equine (2015–2022)

J. Schäfer¹, C. Graubner¹, V. Gerber¹, C. Drögemüller², J. Underberg³, C. Gurtner⁴, L. Unger¹

¹Institut Suisse de Médecine Equine (ISME), Departement für klinische Veterinärmedizin, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Schweiz;

²Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Schweiz;

³Klinische Radiologie, Departement für klinische Veterinärmedizin, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Schweiz;

⁴Institut für Tierpathologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Schweiz

<https://doi.org/10.17236/sat00406>

Eingereicht: 21.03.2023
Angenommen: 29.07.2023

Zusammenfassung

Diese Fallserie beschreibt den klinischen Verlauf des okulären und nicht-okulären Plattenepithelkarzinoms (SCC) beim Haflinger und soll für die hohe Rezidivrate und Metastasierungstendenz sensibilisieren. Eingeschlossen wurden acht Haflinger mit histologisch bestätigtem SCC, davon fünf okuläre und drei nicht-okuläre, die zwischen Juli 2015 und Januar 2022 an der Pferdeklinik Institut Suisse de Médecine Équine (ISME) Bern vorgestellt wurden.

Die okulären SCC wurden alle aufgrund einer augenscheinlichen Masse vorgestellt, bei der es sich in den meisten Fällen um ein Rezidiv nach bereits erfolgter Behandlung handelte. Das Auftreten von Rezidiven wurde zwischen 3 Wochen und 16 Jahren nach initialer Therapie beobachtet. Bei vier von fünf Haflingern mit okulärem SCC wurde eine Enukleation des Augapfels vorgenommen, davon sind drei zum Zeitpunkt des Abschlusses dieser Studie klinisch unauffällig, ein Fall wurde aufgrund bestätigter Metastasen und einer aufgrund von Lahmheit euthanasiert. Das Resultat der Enukleationen zur Therapie der okulären SCC war gut, solange keine Metastasen auftraten.

Von den drei nicht-okulären SCC-Fällen wies nur ein Fall, ein SCC am Penis, eine augenscheinliche Masse auf. In diesem Fall wurde eine Therapie eingeleitet, während die beiden anderen Fälle aufgrund der schlechten Prognose von SCC in den entsprechenden Lokalisationen (Sinus maxillaris, Mandibula) kurz nach der Diagnosestellung euthanasiert wurden.

Metastasen traten drei bzw. zwei Jahre nach Entfernung des Primärtumors bei einem okulären SCC in Scapula, Leber und Lunge und bei einem nicht-okulären SCC vom Penis in den Bereich der Nüstern auf. Da nicht bei allen Haflingern eine postmortale pathologische Untersuchung durch-

Ocular and non-ocular squamous cell carcinomas in the Haflinger: Eight cases at the Institut Suisse de Médecine Equine (2015–2022)

This case series describes the clinical course of ocular and non-ocular squamous cell carcinoma (SCC) in the Haflinger horse and is intended to raise awareness of the high recurrence rate and tendency to metastasize. Eight Haflingers with histologically confirmed SCC were included, five ocular and three non-ocular, who were presented at the Institut Suisse de Médecine Équine (ISME) Bern between July 2015 and January 2022.

The ocular SCC cases were all presented because of an apparent mass, which in most cases was post-treatment recurrence. The occurrence of recurrences was observed between 3 weeks and 16 years after initial therapy. Four of five Haflingers with ocular SCC had an enucleation, three of which were clinically normal at the time of the completion of this study, one case was euthanized due to confirmed metastases and one due to lameness. The result of enucleations for therapy of ocular SCC was good if no metastases occurred.

Of the three non-ocular SCC cases, only one case, a penile SCC, had an apparent mass. Therapy was initiated in this case, while the other two cases were euthanized shortly after diagnosis due to the poor prognosis of SCC in the appropriate locations (maxillary sinus, mandible).

Metastases occurred three and two years after removal of the primary tumor in ocular SCC in the scapula, liver and lungs and in non-ocular SCC from the penis to the nostrils. Since a postmortem pathological examination was not carried out on all Haflingers, further metastases cannot be ruled out.

geführt wurde, können weitere Metastasen nicht ausgeschlossen werden.

Haflinger mit SCC sollten unbedingt langfristig tierärztlich überwacht werden, da auch nach Jahren noch Rezidive und/oder Metastasen auftreten können.

Schlüsselwörter: Onkologie, Pferd, Metastasierung, Rezidiv

Haflingers with SCC should be monitored by a veterinarian over the long term, as recurrences and/or metastases can still occur years later.

Keywords: Oncology, horse, metastasis, recurrence

Okuläre und nicht-okuläre Plattenepithelkarzinome beim Haflinger: Acht Fälle am Institut Suisse de Médecine Equine (2015–2022)

J.Schäfer et al.

Einleitung

Beim Pferd treten Plattenepithelkarzinome (französisch *carcinome épidermoïde*, englisch *squamous cell carcinoma (SCC)*) am häufigsten am Auge auf, gefolgt von den externen Genitalien und seltener an anderen Lokalisationen wie der Nase, den Nasennebenhöhlen oder dem weichen Gaumen.^{37,46} SCC ist der häufigste Tumor des Pferdeauges und nach den Sarkoiden die zweithäufigste Tumorart bei Pferden insgesamt.^{17,33} Okuläre SCC können die Augenlider, das dritte Augenlid, die Kornea, den Limbus, die bulbäre Konjunktiva, die palpebrale Konjunktiva und/oder die Orbita betreffen.¹² Unbehandelt kann ein okuläres SCC zum Verlust des Sehvermögens und zur Metastasierung führen.^{22,38}

Zu den Rassen mit dem höchsten Vorkommen von okulären SCC gehören neben dem Appaloosa und dem American Paint Horse³¹ auch Haflingerpferde.²⁰ In der Literatur wird beim Haflinger vor allem über okuläre SCC berichtet, seltener auch über nicht-okuläre SCC-Formen, die häufig mit einer schlechten Prognose verbunden sind, z.B. im Maul, im Magen, in den Nasennebenhöhlen oder im Bereich des Bewegungsapparates.^{21,37 23,29,10} Die Missense-Variante im *Damage-specific DNA-binding protein 2 (DDB2)*-Gen gilt als wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten von okulären SCC beim Haflinger,^{2,4,5,37} neben weiteren möglichen prädisponierenden Faktoren wie UV-Strahlung, fehlender photoprotektiver Pigmentierung, Varianten des *p53*-Gens und hormonellen Veränderungen.^{4,5,37} Bei den genitalen Formen des SCC ist eine unpigmentierte Schleimhaut ebenfalls ein bekannter Risikofaktor und auch die Ansammlung von Smegma wird als prädisponierend genannt.³⁸ Weiter dazu stellt die Infektion mit dem equinen Papillomavirus 2 einen ätiologisch bedeutsamen Faktor für die Entstehung von SCC dar, u.a. auch beim Haflinger.⁴¹ Während die Ätiopathogenese des okulären SCC beim Haflinger relativ gut untersucht ist, liegen zum klinischen Verlauf von okulären und nicht-okulären Formen beim Haflinger nur einzelne Fallberichte vor.^{27,32}

Die Beschreibung dieser Fallserie soll helfen, anhand der teilweise über mehrere Jahre dokumentierten klinischen Verläufe bei Haflingerpferden mit okulären und nicht-okulären SCC eine belastbarere Aussage über die Langzeitprognose treffen zu können. Besonderes Augenmerk wird dabei

auf den zeitlichen Verlauf von Rezidiven in gleicher Lokalisation und die Metastasierung in entfernte Organe gelegt.

Material und Methoden

In die Studie aufgenommen wurden acht Haflinger, die zwischen Juli 2015 und Januar 2022 ein- oder mehrfach mit histologisch bestätigten okulären bzw. nicht-okulären SCC am Institut suisse de médecine équine (ISME) Pferdeklinik in Bern vorgestellt wurden. Dafür wurden die relevanten Informationen (Signalement, Vorbericht, bereits erfolgte Therapieversuche, Vorstellungszeitpunkt/e, Vorstellungsgrund, weiterführende Untersuchungen inkl. Histologie, Therapie) aus der klinikeigenen Software der ISME Pferdeklinik entnommen. Im Januar 2022 wurde ein telefonisches Folgegespräch mit dem Pferdebesitzer zum aktuellen Gesundheitszustand durchgeführt. Dabei wurde erfragt, ob es zu Rezidiven oder Metastasen gekommen ist und ob im Falle einer Euthanasie oder bei Versterben eine Ursache identifiziert wurde.

Die histologischen Untersuchungen zur Bestätigung der SCC-Diagnose wurden am Institut für Tierpathologie der Vetsuisse-Fakultät Bern durchgeführt. Alle in diese Fallserie eingeschlossenen Pferde sind auch Teil der Studie «*DDB2*-assoziierte okuläre und nicht-okuläre SCC beim Haflinger: Risikominimierung durch Genotypisierung». Die in dieser Studie ermittelten *DDB2*-Genotypen sind für jedes Pferd auch in dieser Fallserie aufgeführt. Die dafür verwendeten Proben von an SCC erkrankten Haflingern stellen entweder Reste von Proben dar, die im Rahmen des Klinikaufenthaltes zu diagnostischen Zwecken gewonnen worden waren, oder fallen unter die vom Kanton Bern genehmigten Tierversuchsbewilligungen BE110/15 und BE41/19+.

Resultate

Zwischen Juli 2015 und Januar 2022 wurden an der ISME Pferdeklinik des Tierspitals Bern insgesamt acht Haflinger mit histologisch bestätigten SCC vorgestellt. Im Folgenden wird eine Übersicht der SCC-Fälle, darunter fünf Tiere mit okulärem SCC (Tabelle 1) und drei mit nicht-okulärem SCC (Tabelle 2), dargestellt.

Tabelle 1a: Okuläre Plattenepithelkarzinome

Fall	Ge- schlecht	Alter zum Zeit- punkt der Vor- stellung in Jahren (Vorstellungszeit- punkt)	Vorstellungsgrund	Weiterführende Untersuchungen	Therapie	Ausgang	Geno- typ
oSCC1	mk	21 (07/2015)	SCC am Limbus rechts 2016 und Dezember 2019: Exzision durch PTA	OU Biopsie, Histo + (Abb.2)	ENUK	Januar 2022: Keine Komplikationen, kein Rezidiv bekannt.	SCC-2
oSCC2	w	14 (07/2015)	Ulzeriertes SCC Unterlid rechts, Infiltration in ventrale Orbita Juli 2014, Januar 2015: Massen an Limbus und am dritten Augenlid, entfernt durch PTA	OU Exzisionale Biopsie, Histo +	ENUK inkl. Anteile medialer Augenwinkel und Unterlid. Cisplatin-Beads.	2018: euthanasiert aufgrund akuter hgr. Lahmheit (ohne weitere Abklärungen)	SCC-2
oSCC3	mk	21 (07/2015)	SCC am Limbus + Oberlid links	OU Biopsie, Histo +	ENUK inkl. Anteile des Oberlides	Januar 2022: Keine Komplikationen, kein Rezidiv bekannt.	SCC-2
oSCC4	mk	15 (10/2005)	SCC am dritten Augenlid rechts, übergehend auf Konjunktiva des Oberlides	OU	Laser-Exzision der Masse inkl. eines Teils des dritten Augenlides	Rezidiv nach 21 Tagen	SCC-0
		15 (11/2015)	Proliferation am verbliebenen Teil des dritten Au- genlides rechts	OU	Laser-Exzision des Restanteils des dritten Augenlides	Bis 2020 kein Rezidiv	
		31 (01/2021)	SCC am Limbus rechts im temporalen Augenwin- kel, seit 2020 wachsend	OU	topische Augenmedikamente, keine weitere Therapie gewünscht	Masse weiter wachsend.	
		32 (01/2022)	SCC am Limbus rechts im temporalen Augenwinkel, schnell wachsend (Abb. 1)	OU Exzisionale Biopsie, Histo +	ENUK	Januar 2022: Kein Rezidiv bekannt.	
oSCC5 ³²	mk	9 (09/2015)	SCC am dritten Augenlid rechts	Exzisionale Biopsie, Histo +	Teil-Exzision drittes Augenlid	Re-Operation aufgrund von Histologie-Befund empfohlen	SCC-2
		9 (10/2015)	Vorge stellt für Re-Operation	Exzisionale Biopsie	Komplette Exzision drittes Augenlid, Kryochirurgie, 5-Fluorouracil topisch	Transientes Hornhautödem	
		12 (04/2018)	Fieber, persistierender Husten, hochgradige Lahmheit vorne links	Orthopädische Untersuchung: keine Lokalisierung der Lahmheitsursache Darstellung einer Metastase im Schulterblatt mittels Szintigraphie, Rx und US. US-geführte tru-cut Biopsie: Histo +	Keine	Euthanasie, post mortem: histologische bestätigte SCC-Metastasen in Schulterblatt, Leber und Lunge	

Tabelle 1b: Nicht-okuläre Plattenepithelkarzinome

Fall	Geschlecht	Alter zum Zeitpunkt der Vorstellung in Jahren (Geburtsdatum)	Vorstellungsgrund	Weiterführende Untersuchungen	Therapie	Ausgang	Genotyp
noSCC1	mk	15 (08/2018)	Ulzerierte Masse am Penis (Abb. 3)	Exzisionale Biopsie, Histo +	Teilamputation des Penis nach Williams	Kein Rezidiv in dieser Lokalisation	SCC-2
		18 (08/2021)	Ulzerierte Masse linke Nüster seit 2020, akut schmerzhaft, stinkend (Abb.6)	Exzisionale Biopsie, Histo +	Exzision (u.a. mit Argonkauter), Cisplatin-Injektion	Nach 3 Monaten: Knoten an rechter Nüster. Exzision und Cisplatin-Injektion durch PTA. Histopathologie: Talgdrüsenduktusadenom, mögliche Progression zu Talgdrüsenkarzinom. Januar 2022: Kein Rezidiv an linker und rechter Nüster.	
noSCC2	mk	16 (12/2015)	Dezember 2015: Linksseitiger Nasenausfluss seit sechs Monaten, Verdacht auf Sinusitis	Maulendoskopie: Schleimhaut im Bereich 209–211 zurückgebildet, ulzerierte Proliferationen Biopsie, Histo + CBCT: Weichteilmasse im linken Sinus maxillaris caudalis, aggressive Knochenläsion der Maxilla, Beteiligung der Wurzeln des 209 (Abb. 4)	keine	Euthanasie	SCC-1
noSCC3	w	20 (12/2015)	Inappetenz, Schwellung Masseter rechts, Schmerzen Diagnose PTA: Abszess in Masseter	Maulendoskopie: Orokutane Fistel rechts in Backenschleimhaut, eitrige Sekretion CBCT: Lytischer Defekt der Mandibula, involviert 411. (Abb. 5) Biopsie, Histo +	Extraktion 411, Curettage der lytischen Bereiche in Mandibula	Euthanasie (nach Erhalt des histologischen Ergebnisses)	SCC-0

Tabelle 1a & b: Übersicht über Vorstellungszeitpunkt, Alter zum Zeitpunkt der Vorstellung, Vorstellungsgründe, Ergebnisse weiterführender Untersuchungen incl. Histopathologie von entnommenen Biopsien, Art der Therapie und Ausgang inkl. Verweis auf die entsprechenden illustrierenden Abbildungen von okulären und nicht-okulären Plattenepithelkarzinomen.
 Abkürzungen: SCC = Squamous cell carcinoma, mk = männlich kastriert, w = weiblich, Histo + = histologische Bestätigung eines SCC, CBCT = Cone Beam Computertomographie, ENUK = Enukektion, OU = ophthalmologische Untersuchung, PTA = Privatierarzt, Rx = Röntgen, US = Ultraschall
 Genotyp SCC-2 = homozygoter Träger, Genotyp SCC-1 = heterozygoter Träger, Genotyp SCC-0 = kein Träger
 Fall oSCC5 wurde bereits als Fallbericht beschrieben: De Preux M, Gurtner C, Klebic J, Waschk MA, Drögemüller C, Brünisholz HP. Skeletal metastasis from a squamous cell carcinoma of the nictitating membrane in a Haflinger horse. Equine Veterinary Education 2019 <https://doi.org/10.1111/eve.13180> (accessed 6.1.2022).

Okuläre und nicht-okuläre Plattenepithelkarzinome beim Haflinger; Acht Fälle am Institut Suisse de Médecine Equine (2015–2022)

J.Schäfer et al.



Abbildung 1: Limbales Plattenepithelkarzinom am temporalen Augenwinkel, welches auch Teile der Cornea infiltrierte bei einem Haflinger (Fall oSCC4).

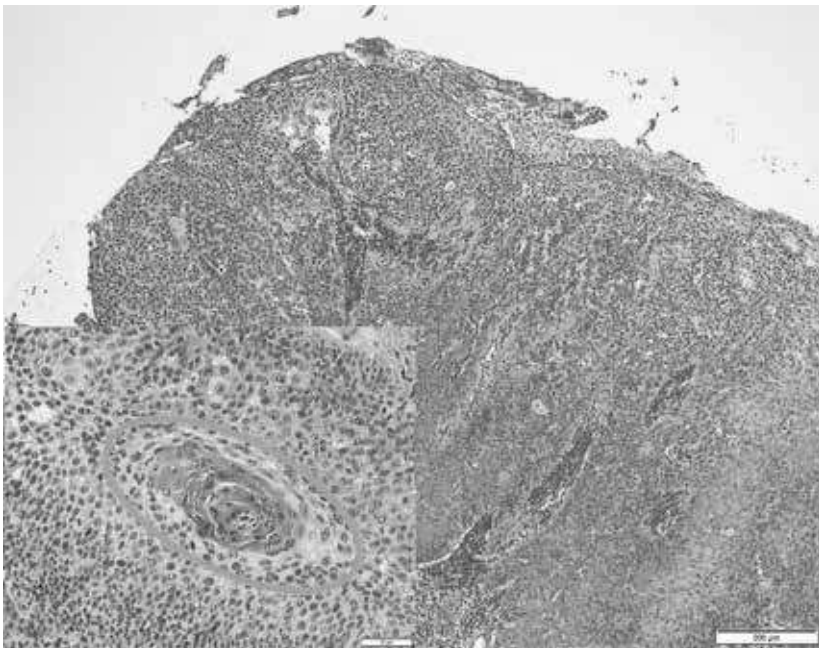


Abbildung 2: Histologisches Bild eines okulären Plattenepithelkarzinoms bei einem Haflinger (Fall oSCC1): Ulzerierte Oberfläche, ungeordnete Ausreifung der Keratinozyten, zelluläre Atypien, Keratinperle (Kreis), HE-Färbung.

Okuläre Plattenepithelkarzinome

Bei allen fünf okulären SCC-Fällen war der primäre Vorstellungsgrund eine erhabene, rosa- bis pinkfarbene Masse an einem Auge oder dessen Annexen mit z.T. ulzerierter Oberfläche und/oder blumenkohlartigen Proliferationen. Bei zwei Haflingern war initial das dritte Augenlid betroffen (oSCC4 und oSCC5), bei drei Haflinger war der Limbus betroffen (oSCC1, oSCC3 und oSCC4) (Abbildung 1). In zwei Fällen waren die Augenlider mitbetroffen (oSCC2 und oSCC3) und bei einem Fall war die Orbita infiltriert (oSCC2). Das durchschnittliche Alter beim ersten Therapieversuch war 15 +/- 4,5 (9–21) Jahre.

Bei allen Fällen mit okulären SCCs wurde neben einer histologischen Bestätigung des SCC (Abbildung 2) eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt, um den Ausprägungsgrad des Tumors zu bestimmen und darauf basierend einen Therapieversuch zu machen. Alle okulären SCC-Fälle wurden therapiert. Bei einem Fall (oSCC3) wurde direkt eine einseitige Enukleation vorgenommen. Bei den anderen vier Fällen waren entweder bereits vorgängig (je zwei Mal, oSCC1 und oSCC2) oder an der ISME Pferdeklunik (oSCC4 und oSCC5) wiederholt Massen entfernt worden. Bei vier dieser Fälle wurde das Auge enukleiert (oSCC1, oSCC2, oSCC3, oSCC4). Eine Enukleation wurde immer dann empfohlen, wenn das SCC das Auge bereits so stark infiltrierte hatte, dass andere Therapieoptionen als langfristig nicht erfolgsversprechend eingestuft worden waren.

Ein Haflinger (oSCC5) zeigte zwar kein Rezidiv in okulärer Lokalisation, jedoch nach drei Jahren eine Metastasierung in innere Organen, und wurde deshalb euthanasiert.³² Rezidive der okulären SCCs traten bei oSCC1, oSCC2 und oSCC4 nach drei Wochen bis 16 Jahren auf. Einer der vier enukleierten Haflinger (oSCC2) war innerhalb des Beobachtungszeitraumes dieser Studie aufgrund einer akuten, hochgradigen Lahmheit ohne weitere Abklärungen euthanasiert worden. Die anderen drei Pferde (oSCC1, oSCC3, und oSCC4) sind zum Zeitpunkt der telefonischen Rücksprache klinisch unauffällig.

Vier der fünf okulären SCC-Fälle waren homozygot (SCC-2) für das zuvor beschriebene Risikoallel im *DDB2*-Gen (oSCC1, oSCC2, oSCC3, oSCC5), ein Fall (oSCC4) wies diese Variante nicht auf (SCC-0).

Nicht-okuläre Plattenepithelkarzinome

Nur einer der Haflinger mit SCC in anderen Lokalisationen wies eine, von aussen offensichtlich erkennbare Masse auf (noSCC1 mit SCC am Penis, Abbildung 3). Bei den anderen beiden Fällen lagen bei Vorstellung keine spezifischen Hinweise auf das Vorliegen eines Tumors vor. Der Wallach mit dem SCC im Sinus maxillaris (noSCC2) wurde aufgrund von persistierendem einseitigen Nasenausfluss mit Primärverdacht einer Sinusitis vorgestellt. Die Stute mit dem SCC im rechten Mandibelast (noSCC3) wurde aufgrund von

schlechter Futteraufnahme und der Diagnose eines Abszesses in der Massetermuskulatur überwiesen. Das durchschnittliche Alter beim Auftreten der ersten Symptome war 17 +/- 2.6 (15–20) Jahre.

Bei den beiden nicht-okulären SCC-Fällen, die nicht aufgrund einer augenscheinlichen Masse vorgestellt wurden (noSCC2 und noSCC3) konnte die Masse mittels CBCT (Cone Beam Computertomographie) dargestellt werden (Abbildung 4 und 5). Bei beiden Fällen half eine zuvor durchgeführte Maulhöhlenendoskopie die Ursache der klinischen Symptome vor der CBCT-Untersuchung besser zu lokalisieren. Bei noSCC2 wurde dabei bereits eine verdächtige, ulzerierte Proliferation der Schleimhaut festgestellt, biopsiert und anschließend mittels Histopathologie als SCC bestätigt.

Einer der nicht-okulären SCC-Fälle (noSCC2), der Wallach mit dem SCC im Sinus maxillaris, wurde ohne Therapieversuch aufgrund der Invasivität des Tumors und der damit verbundenen schlechten Prognose umgehend euthanasiert. Bei den anderen beiden Fällen (noSCC1 und noSCC3) wurde eine Therapie versucht. Die Stute mit dem SCC im Mandibelast (noSCC3) wurde nach Erhalt der histopathologischen Diagnose der während der Kürettage der lytischen Bereiche entnommenen Biopsie ebenfalls aufgrund der Invasivität der Masse und damit einer schlechten Prognose euthanasiert.

Lediglich bei dem Wallach mit dem SCC am Penis (noSCC1), führte ein chirurgischer Eingriff zu einer Heilung in dieser Lokalisation. Der Wallach zeigte jedoch nach 2 Jahren eine Metastase an der linken Nüster (Abbildung 6) und 3 Monate später mehrere Knoten an der rechten Nüster, welche histopathologisch als Talgdrüsenduktusadenom diagnostiziert wurden. Beide Veränderungen wurden chirurgisch entfernt und das Tier war 2 Monate nach dem letzten Eingriff ohne Rezidiv.

Bei den drei nicht okulären SCC-Fällen war jeder der drei möglichen *DDB2*-Genotypen je einmal vertreten.

Diskussion

Okuläre Plattenepithelkarzinome

In dieser Fallserie war der Limbus am häufigsten betroffen, in einem der Fälle in Kombination mit anderen Lokalisationen (drittes Augenlid). Das dritte Augenlid, der Limbus und die Augenlider werden je nach Studie in unterschiedlicher Gewichtung beim Haflinger und anderen Pferderassen als häufigste Lokalisationen für okuläre SCC genannt.^{3,7,11,20,26,37} Bei der Erstuntersuchung wird in der Literatur bei bis zu 19 % der SCC-Fälle eine bilaterale Ausprägung und bei ca. 10 % ein SCC in einer weiteren, nicht-okulären Lokalisation beschrieben.²⁶ Alle hier be-

schriebenen Haflinger mit okulärem SCC zeigten eine unilaterale Ausprägung und zum Zeitpunkt der Erstvorstellung keine erkennbaren SCC-Metastasen. Das Durchschnittsalter beim ersten Therapieversuch der in dieser Fallserie eingeschlossenen Haflinger mit okulären SCC lag mit 15 Jahren deutlich über dem zuvor berichteten Alter von knapp 9 Jahren bei Diagnosestellung.²⁰

Die in dieser Studie vorgestellten Fälle mit okulärem SCC wurden in der Regel erst dann behandelt, wenn bereits eine deutlich sichtbare Masse vorhanden war. Korneale SCC-Formen stellen sich im frühen Stadium oft nur als Hornhauttrübung oder als ein flacher, weisslich-pinker Bereich dar und sind leicht zu verwechseln mit einer Narbe, eosinophiler Keratitis oder Granulationsgewebe.¹¹ SCC im Bereich des dritten Augenlides bleiben in frühen Stadien gerade bei Pferderassen mit bekanntem erhöhtem Risiko für okuläre SCC meist verborgen, wenn keine gründliche Augenuntersuchung inkl. Vorlagern des dritten Augenlides durchgeführt wird.

Okuläre und nicht-okuläre Plattenepithelkarzinome beim Haflinger; Acht Fälle am Institut Suisse de Médecine Equine (2015–2022)

J.Schäfer et al.



Abbildung 3: Plattenepithelkarzinom am Penis eines Haflingers nach Entnahme einer Biopsie (Fall noSCC1).

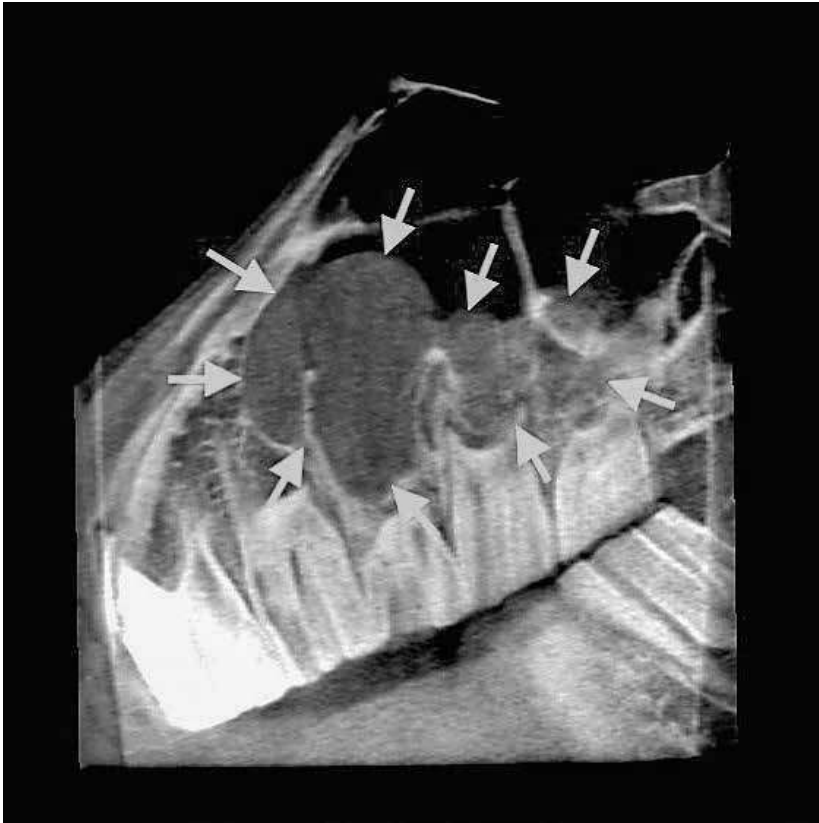


Abbildung 4: Plattenepithelkarzinom im Sinus maxillaris caudalis bei einem Haflinger im CBCT dargestellt (Fall noSCC2). Deutlich sichtbare Weichteilproliferation (Pfeile).

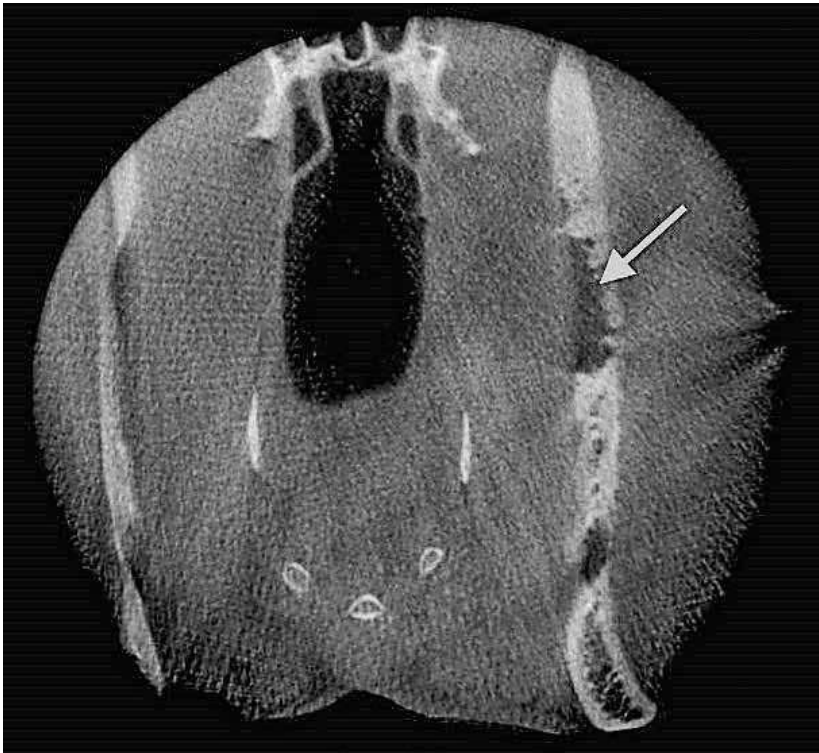


Abbildung 5: Plattenepithelkarzinom im Mandibularast bei einem Haflinger im CBCT dargestellt (Fall noSCC3). Deutlich sichtbare Knochenlyse (Pfeil).

Die Rezidivrate bei okulären SCC liegt durchschnittlich bei ca. 30 %, kann jedoch bis zu 67 % betragen und ist damit vergleichsweise hoch.^{11,13,26} Vier von fünf Fällen zeigten auch in dieser Fallserie z.T. mehrfache Rezidive nach chirurgischer Behandlung. Rezidive treten vor allem dann auf, wenn der Tumor nicht vollständig entfernt werden kann und keine zusätzliche Therapie wie Bestrahlung, Kryotherapie oder lokale Chemotherapie durchgeführt wird.^{3,19,26} Oft ist es sinnvoll, das dritte Augenlid komplett zu entfernen, da bei nur partieller Resektion das Rezidiv-Risiko höher ist.²⁹ Nach schlussendlicher Enukleation kam es bei keinem der vier Pferde zu Rezidiven, wobei der Beobachtungszeitraum bei Fall oSCC4 zwischen Enukleation und Ende des Studienzeitraumes mit 2 Wochen zu kurz für eine aussagekräftige Schlussfolgerung war. Interessanterweise können Rezidive offensichtlich auch nach sehr langer Zeit auftreten, wie z.B. beim Fall oSCC4 nach 16 Jahren. Diese Zeit zwischen erstmaligem Auftreten und Rezidiv eines SCC dauerte in bisherigen Beobachtungen maximal 5 Jahre.^{13,26}

Okuläre SCC sind dafür bekannt, zwar lokal invasiv zu wachsen, jedoch eher spät zu metastasieren.^{11,26} Die Metastasierungstendenz liegt zwischen 0 und 18,6%.^{2,8,11,36} Die Gefahr von lokaler Invasion und Metastasierung steigt, je länger das Karzinom unbehandelt bleibt.^{16,22} Jedoch liegen nicht immer post-mortem Untersuchungen von allen betroffenen Pferden vor, um eine Aussage über die tatsächliche Metastasierungsprävalenz treffen zu können wie auch in dieser Fallserie bei Fall oSCC2, der aufgrund einer starken Lahmheit euthanasiert wurde.²⁶

Wie zuvor berichtet, scheinen SCC am 3. Augenlid oder an den Augenlidern häufiger zu metastasieren als limbale Tumore.^{11,22} Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass sowohl die Sklera als auch die Kornea als Barriere für neoplastische Zellen wirken.^{11,22} Auch in der vorliegenden Studie hatte beim Fall oSCC5 das Karzinom seinen Ursprung am dritten Augenlid und ist trotz radikaler Behandlung mit Komplettextzision des dritten Augenlides, Kryo- und lokaler Chemotherapie in Lunge und Leber metastasiert. Metastasen treten am häufigsten in den regionalen, meist den mandibulären Lymphknoten, Speicheldrüsen und im Thorax auf oder breiten sich lokal in Orbita, Nasennebenhöhlen und Schädelkalotte aus.^{8,9,13,22} Die Dauer zwischen Erstbehandlung des Primärtumors und Feststellen der Metastase kann offensichtlich stark variieren, in der Literatur finden sich Angaben zwischen 18 Monaten und 9 Jahren.²² Interessanterweise ist es bei Fall oSCC5 zur Metastasierung ohne lokales Rezidiv am Auge gekommen, auch dieses Phänomen wurde zuvor bereits in der Literatur vereinzelt beschrieben.^{8,22} Darum sollten auch rezidiv-freie Pferde langfristig unbedingt regelmäßig beobachtet werden, da Metastasen und Rezidive jederzeit auftreten können, auch Jahre nach Erstbehandlung des Primärtumors.^{8,22}

Die Mehrheit der hier vorgestellten okulären SCC-Fälle war homozygot für das mit einem erhöhten SCC-Risiko assoziierte *DDB2*-Allel. Einer der fünf okulären SCC-Fälle trug diese Genvariante jedoch nicht und zeigt somit erneut, dass der individuelle *DDB2*-Genotyp nicht bei jedem Fall das Auftreten der Erkrankung erklärt, obwohl die Verbreitung des Risikoallels in der Haflingerrasse im Vergleich zu anderen Rassen besonders hoch ist.^{5,38}

Nicht-okuläre Plattenepithelkarzinome

SCC der Mandibula zählen zu den oralen SCC-Formen und wurden bereits bei Pferden verschiedener Rassen im Alter von 3 bis 12 Jahren beschrieben, jedoch bisher noch nicht beim Haflinger.^{21,24,30} Vorstellungsgründe sind in der Regel

Zahnfleischwunden, Fisteln oder Schwellungen im Bereich der Mandibula, wobei die beiden letztgenannten Symptome auch in dem hier vorgestellten Fall auftraten. SCC an der Mandibel gehen häufig mit einer starken Destruktion und Entzündung des Knochens einher, was zu einer äusserlich sichtbaren, warmen, schmerzhaften, phlegmonösen Schwellung führen und wie beim hier vorgestellten Fall zur Abszessbildung in der Massetermuskulatur führen kann.²¹ SCC der Mandibula können auch das Temporomandibulargelenk, die Luftsäcke, die Schädelkalotte und die retropharyngealen Lymphknoten befallen, in die Lunge metastasieren oder auch als Metastasen von okulären SCCs auftreten.³⁰ Eine Computertomografie kann im Vergleich zur radiologischen Untersuchung helfen, mögliche Differentialdiagnose

Okuläre und nicht-okuläre Plattenepithelkarzinome beim Haflinger: Acht Fälle am Institut Suisse de Médecine Equine (2015–2022)

J.Schäfer et al.



Abbildung 6: Ulzerierte Masse an der linken Nüster bei einem Haflinger, welche als Plattenepithelkarzinom-Metastase bestätigt wurde (Fall noSCC1).

Okuläre und nicht-okuläre
Plattenepithelkarzinome
beim Haflinger: Acht
Fälle am Institut Suisse
de Médecine Equine
(2015–2022)

J.Schäfer et al.

sen einzugrenzen.³⁰ Beim hier beschriebenen Fall wurde jedoch keine post-mortem Untersuchung durchgeführt, daher können mögliche Metastasen nicht ausgeschlossen werden. Genauso wie dieser Fall wurden alle oben beschriebenen Pferde mit SCC im Bereich des Unterkiefers aufgrund der schlechten Prognose schlussendlich euthanasiert.

In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte über SCC in den Nasennebenhöhlen, auch beim Haflinger.^{6,10,18,35,45} SCC sind die dort am häufigsten vorkommenden Tumoren und haben ihren Ursprung oft, wie auch im vorgestellten Fall, in der Maulhöhle oder seltener auch in anderen Lokalisationen, wie dem Auge, und metastasieren vor allem in die regionalen Lymphknoten.^{6,8,10,35} Typische klinische Symptome bei SCC in den Nasennebenhöhlen sind Deformationen des Gesichtsschädels, purulenter Nasenausfluss, tränende Augen, Stridor und in seltenen Fällen Exophthalmus.^{6,10,35} Ein Grossteil dieser Symptome könnte auch für das Vorliegen von viel häufigeren Differentialdiagnosen wie Sinusitis oder Sinuszysten sprechen, weswegen die klinische Symptomatik initial oft fehlinterpretiert wird, so auch im hier präsentierten Fall.¹⁸ Eine Bestätigung der Diagnose ist mittels histopathologischer Untersuchung möglich, entweder durch Nachweis möglicher Proliferationen in der Maulhöhle, oder, wie bei dem hier beschriebenen Fall, mittels einer durch Trepanation entnommenen Biopsie der Masse in den Nasennebenhöhlen.¹⁸ Die Prognose bei SCC in den Nasennebenhöhlen ist in der Regel schlecht, da es bei chirurgischen Therapieversuchen oft zu Rezidiven innert weniger Tage bis Monate kommt, und nur in Ausnahmefällen wurde ein langfristiger Erfolg nach Bestrahlung berichtet.^{6–8,44} Im hier vorgestellten Fall wurde zur Euthanasie geraten. Auch hier konnte leider keine pathologische Untersuchung durchgeführt werden, so dass eine mögliche Metastasierung nicht überprüft werden konnte.

Am Penis ist das SCC die häufigste Neoplasie und tritt meist bei Wallachen zwischen 17,4–19,5 Jahren auf.^{22,43} Vorstellungsgrund ist typischerweise eine augenscheinlich sichtbare Masse oder ulzerierte Stelle am sichtbaren Teil des Penis, zum Teil sind auch präkanzeröse Plaques und genitale Papillome vorhanden.¹ Für die Diagnosestellung genügt es in der Regel, den Tumor makroskopisch zu inspizieren. Eine Biopsie kann die SCC-Diagnose definitiv bestätigen und dient insbesondere einer Klassifikation der Neoplasie.⁴³ Es gibt zahlreiche Therapiemöglichkeiten, meist wird eine chirurgische Exzision gewählt.⁴³ Die Therapie hat einen grossen Einfluss auf die Rezidivrate – nach partieller Exzision ist die Rate deutlich höher als nach partieller oder totaler Phallextomie.⁴³ Im hier vorgestellten Fall kam es nach einer Teilamputation des Penis bisher nicht zu einem Rezidiv, allerdings traten nach 3 Jahren Metastasen an den Nüstern auf. SCC am Penis und/oder Präputium haben in der Regel eine eher tiefe Metastasierungstendenz (12,5–16,9%).⁴³ Eine Metastasierung eines SCC am Penis zur Nüster wurde, im Gegensatz zu primären SCC an der Nüster, bisher in der

Literatur noch nicht beschrieben, dagegen wurden jedoch Metastasierungen ins Abdomen und in die inguinalen Lymphknoten berichtet.^{22,46} Metastasen okulärer SCC in den Bereich der Nüstern sind hingegen bereits beschrieben worden.²² Bei Fall noSCC1 bestätigte sich nur die Masse an der linken Nüster als SCC und wurde mittels einer Kombination von chirurgischer Therapie und lokaler Cisplatin-Injektion bisher erfolgreich behandelt. Die topische Anwendung von 5-Fluorouracil-Creme kann bei Pferden mit SCC im Bereich der Nüstern oder der Unterlippe bereits zu deutlicher Verbesserung oder sogar kompletter Resolution führen.²⁸

Schlussfolgerung

Abschliessend kann gesagt werden, dass die Prognose des okulären SCC, sofern keine Metastasierung vorliegt, nach Enukleation gut erscheint. Die Chancen, das Sehvermögen zu erhalten, sind deutlich besser, wenn bereits frühzeitig radikal behandelt wird. Da die Rasse Haflinger als genetisch besonders prädisponiert für das Auftreten von okulären SCC bekannt ist, sollten routinemässig wiederkehrende Augenuntersuchungen durchgeführt werden und insbesondere auf präventiven UV-Schutz geachtet werden. Im Gegensatz dazu kann die Diagnose bei nicht-okulären SCC aufwändig sein, die Prognose ist im Allgemeinen schlechter und es gibt keine wirksamen vorbeugenden Massnahmen. Besitzerinnen und Besitzer sowie Tierärztinnen und Tierärzte von betroffenen Haflingern sollten ein effizientes Langzeitmonitoring anstreben, um mögliche Rezidive oder Metastasen so früh wie möglich zu erkennen und mittels geeigneter Massnahmen zu bekämpfen.

Danksagung

Ein herzlicher Dank gilt allen Tierärztinnen und Tierärzten, die die Probesammlung und Erfassung von Informationen zu den Fällen unterstützt haben, insbesondere dem Team der ISME Pferdeklunik Bern, Dr. Christine Watté von der Ophthalmologie-Abteilung der Vetsuisse-Fakultät Bern und allen Privattierärztinnen und Privattierärzten, die die Fälle betreut haben.

Weiter bedanken wir uns bei allen Haflingerbesitzenden, die ihre Pferde für diese Fallserie zur Verfügung gestellt haben.

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Abkürzungen

DNA = deoxyribonucleic acid, SCC = Squamous cell carcinoma, mk = männlich kastriert, w = weiblich, Histo + = histologische Bestätigung eines SCC, CBCT = Cone Beam Computertomographie, ENUK = Enukleation, OU = ophthalmologische Untersuchung, PTA = Privattierarzt, Rx = Röntgen, US = Ultraschall

Carcinomes épidermoïdes oculaires et non oculaires chez le Haflinger: huit cas à l'Institut suisse de médecine équine (2015–2022).

Cette série de cas décrit l'évolution clinique des carcinomes épidermoïdes (CE) oculaires et non oculaires chez le cheval Haflinger et vise à faire prendre conscience du taux de récurrence élevé et de la tendance à la formation de métastases. Huit Haflinger avec un CE confirmé histologiquement, cinq oculaires et trois non-oculaires, qui ont été présentés à l'Institut Suisse de Médecine Équine (ISME) Berne entre juillet 2015 et janvier 2022, ont été inclus.

Les cas de CE oculaires ont tous été présentés en raison d'une masse apparente, qui dans la plupart des cas était une récurrence post-traitement. La survenue des récurrences a été observée entre 3 semaines et 16 ans après le traitement initial. Quatre des cinq Haflinger atteints de CE oculaire ont subi une énucléation, dont trois étaient cliniquement normaux au moment de l'achèvement de l'étude, un cas ayant été euthanasié en raison de métastases confirmées et un autre en raison d'une boiterie. Le résultat des énucléations pour la thérapie du CE oculaire était bon s'il n'y avait pas de métastases.

Sur les trois cas de CE non oculaires, seul un cas, un CE pénien, présentait une masse apparente. Le traitement a été initié dans ce cas, tandis que les deux autres cas ont été euthanasiés peu de temps après le diagnostic en raison du mauvais pronostic des CE dans les localisations constatées (sinus maxillaire, mandibule).

Des métastases sont apparues trois et deux ans après l'ablation de la tumeur primaire dans le cas du CE oculaire, au niveau de l'omoplate, du foie et des poumons et, dans un cas de CE non oculaire, celui du pénis, aux narines. Étant donné que tous les Haflinger n'ont pas fait l'objet d'un examen pathologique post-mortem, on ne peut exclure la possibilité d'autres métastases.

Les Haflinger atteints de CE doivent être suivis à long terme par un vétérinaire, car des récurrences et/ou des métastases peuvent encore survenir des années plus tard.

Mots clés: Oncologie, cheval, métastase, récurrence

Carcinomi a cellule squamose oculari e non oculari nell'Avelignese: otto casi presso l'Istitut Suisse de Médecine Equine (2015-2022)

Questa serie di casi descrive l'andamento clinico dei carcinomi a cellule squamose (SCC) oculari e non oculari nel cavallo di razza Avelignese e ha lo scopo di sensibilizzare riguardo all'alta frequenza di recidive e alla propensione alla metastatizzazione. Sono stati inclusi otto Avelignesi con SCC confermati istologicamente, di cui cinque oculari e tre non oculari, che sono stati presentati presso l'Istitut Suisse de Médecine Équine (ISME) di Berna tra luglio 2015 e gennaio 2022.

I casi di SCC oculare sono stati tutti presentati a causa di una massa apparente, che nella maggior parte dei casi era una recidiva post-trattamento. La comparsa delle recidive è stata osservata tra 3 settimane e 16 anni dopo la terapia iniziale. Quattro dei cinque Avelignesi affetti da SCC oculare sono stati sottoposti ad enucleazione, tre dei quali erano clinicamente normali al momento della conclusione di questo studio, un caso è stato eutanasiato a causa di metastasi confermate e uno a causa di zoppia. Il risultato dell'enucleazione come terapia per il SCC oculare è stato positivo se vi erano metastasi.

Dei tre casi di SCC non oculare, solo un caso, un SCC penieno, presentava una massa apparente. La terapia è stata avviata in questo caso, mentre gli altri due casi sono stati eutanasiati poco dopo la diagnosi a causa della scarsa prognosi del SCC dovuta alla loro localizzazione (seno mascellare e mandibola).

Le metastasi sono comparse due e tre anni dopo l'asportazione del tumore primario nel SCC oculare nella scapola, nel fegato e nei polmoni, e nel SCC non oculare nel pene e nell'area delle narici. Poiché non è stata effettuata un'analisi patologica post mortem su tutti gli Avelignesi, ulteriori metastasi non possono essere escluse. Gli Avelignesi affetti da SCC dovrebbero essere monitorati a lungo termine da un veterinario, poiché le recidive e/o le metastasi possono ancora verificarsi dopo anni.

Parole chiave: Oncologia, cavallo, metastasi, recidiva.

Okuläre und nicht-okuläre Plattenepithelkarzinome beim Haflinger; Acht Fälle am Institut Suisse de Médecine Equine (2015–2022)

J.Schäfer et al.

Okuläre und nicht-okuläre
Plattenepithelkarzinome
beim Haflinger: Acht
Fälle am Institut Suisse
de Médecine Equine
(2015–2022)

J.Schäfer et al.

Literaturnachweis

- 1 Arthurs C, Suarez-Bonnet A, Willis C, et al. Equine penile squamous cell carcinoma: expression of biomarker proteins and EcPV2. *Sci Rep*. 2020;10(1):7863. doi:10.1038/s41598-020-64014-3
- 2 Bellone RR, Liu J, Petersen JL, et al. A missense mutation in damage-specific DNA binding protein 2 is a genetic risk factor for limbal squamous cell carcinoma in horses: Genetics of limbal squamous cell carcinoma in Haflinger horses. *Int J Cancer*. 2017;141(2):342–353. doi:10.1002/ijc.30744
- 3 Bosch G, Klein WR. Superficial keratectomy and cryosurgery as therapy for limbal neoplasms in 13 horses. *Vet Ophthalmol*. 2005;8(4):241–246. doi:10.1111/j.1463-5224.2005.00395.x
- 4 Chen L, Bellone RR, Wang Y, et al. A novel DDB2 mutation causes defective recognition of UV-induced DNA damages and prevalent equine squamous cell carcinoma. *DNA Repair*. 2021;97:103022. doi:10.1016/j.dnarep.2020.103022
- 5 Crausaz M, Launois T, Smith-Fleming K, McCoy AM, Knickelbein KE, Bellone RR. DDB2 Genetic Risk Factor for Ocular Squamous Cell Carcinoma Identified in Three Additional Horse Breeds. *Genes*. 2020;11(12):1460. doi:10.3390/genes11121460
- 6 Dixon PM, Head KW. Equine Nasal and Paranasal Sinus Tumours: Part 2: A Contribution of 28 Case Reports. *The Veterinary Journal*. 1999;157(3):279–294. doi:10.1053/tvjl.1999.0371
- 7 Dugan SJ, Roberts SM, Curtis CR, Severin GA. Prognostic factors and survival of horses with ocular/adnexal squamous cell carcinoma: 147 cases (1978–1988). *J Am Vet Med Assoc*. 1991;198(2):298–303.
- 8 Elce YA, Wilkie DA, Santschi EM, Green E. Metastasis or delayed local extension of ocular squamous cell carcinoma in four horses: Metastasis or delayed local extension of SCC. *Equine Veterinary Education*. 2011;23(10):496–499. doi:10.1111/j.2042-3292.2010.00211.x
- 9 Giuliano EA. Equine periocular neoplasia: Current concepts in aetiopathogenesis and emerging treatment modalities. *Equine Veterinary Journal*. 2010;42(S37):9–18. doi:10.1111/j.2042-3306.2010.tb05629.x
- 10 Head KW, Dixon PM. Equine Nasal and Paranasal Sinus Tumours. Part 1: Review of the Literature and Tumour Classification. *The Veterinary Journal*. 1999;157(3):261–279. doi:10.1053/tvjl.1998.0370
- 11 Hendrix DVH. Equine Ocular Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Techniques in Equine Practice*. 2005;4(1):87–94. doi:10.1053/j.ctep.2005.03.011
- 12 Kaps S, Richter M, Philipp M, Bart M, Eule C, Spiess BM. Primary invasive ocular squamous cell carcinoma in a horse. *Vet Ophthalmol*. 2005;8(3):193–197. doi:10.1111/j.1463-5224.2005.00358.x
- 13 King TC, Priehs DR, Gum GG, Miller TR. Therapeutic management of ocular squamous cell carcinoma in the horse: 43 cases (1979–1989). *Equine Veterinary Journal*. 1991;23(6):449–452. doi:10.1111/j.2042-3306.1991.tb03759.x
- 14 Knickelbein KE, Lassaline ME, Bellone RR. Limbal squamous cell carcinoma in a Rocky Mountain Horse: Case report and investigation of genetic contribution. *Vet Ophthalmol*. 2019;22(2):201–205. doi:10.1111/vop.12612
- 15 Knickelbein KE, Lassaline ME, Singer-Berk M, et al. A missense mutation in damage-specific DNA binding protein 2 is a genetic risk factor for ocular squamous cell carcinoma in Belgian horses. *Equine Vet J*. 2020;52(1):34–40. doi:10.1111/evj.13116
- 16 Knottenbelt DC, Croft JS. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC): «What’s the problem?» *Equine Vet Educ*. 2019;31(12):635–646. doi:10.1111/eve.12926
- 17 Knowles EJ, Tremaine WH, Pearson GR, Mair TS. A database survey of equine tumours in the United Kingdom: A database survey of equine tumours. *Equine Vet J*. 2016;48(3):280–284. doi:10.1111/evj.12421
- 18 Kowalczyk L, Boehler A, Brunthaler R, Rathmanner M, Rijkenhuizen ABM. Squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses in two horses: Squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses in two horses. *Equine Veterinary Education*. 2011;23(9):435–440. doi:10.1111/j.2042-3292.2010.00141.x
- 19 Labelle AL, Metzler AG, Wilkie DA. Nictitating membrane resection in the horse: A comparison of long-term outcomes using local vs. general anaesthesia: Nictitating membrane resection. *Equine Veterinary Journal*. 2011;43:42–45. doi:10.1111/j.2042-3306.2011.00486.x
- 20 Lassaline M, Cranford TL, Latimer CA, Bellone RR. Limbal squamous cell carcinoma in Haflinger horses. *Vet Ophthalmol*. 2015;18(5):404–408. doi:10.1111/vop.12229
- 21 Loftin P, Fowlkes N, McCauley C. Mandibular squamous cell carcinoma in a 5-year-old Tennessee Walking Horse: Mandibular squamous cell carcinoma in a young horse. *Equine Veterinary Education*. 2015;27(1):4–8. doi:10.1111/eve.12231
- 22 Mair TS, Sherlock CE, Pearson GR. Delayed metastasis of ocular squamous cell carcinoma following treatment in five horses: Metastasis of ocular squamous cell carcinoma. *Equine Veterinary Education*. 2015;27(7):e9–e14. doi:10.1111/j.2042-3292.2012.00435.x
- 23 Mair TS, Walmsley JP, Phillips TJ. Surgical treatment of 45 horses affected by squamous cell carcinoma of the penis and prepuce. *Equine Veterinary Journal*. 2010;32(5):406–410. doi:10.2746/04251640077591093
- 24 Monteiro S, Lemberger K, Gangl M. Mandibular squamous cell carcinoma in a young horse. *Equine Veterinary Education*. 2009;21(8):406–410. doi:10.2746/09577309X465512
- 25 Moore AS, Beam SL, Rassnick KM, Provost P. Long-term control of mucocutaneous squamous cell carcinoma and metastases in a horse using piroxicam. *Equine Veterinary Journal*. 2010;35(7):715–718. doi:10.2746/042516403775696320
- 26 Mosunic CB, Moore PA, Carmicheal KP, et al. Effects of treatment with and without adjuvant radiation therapy on recurrence of ocular and adnexal squamous cell carcinoma in horses: 157 cases (1985–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2004;225(11):1733–1738. doi:10.2460/javma.2004.225.1733
- 27 Müller T, Wagner A, Beinecke A, Hewicker-Trautwein M, Ohnesorge B. Umfangsvermehrungen des Pharynx am Beispiel eines klinischen Falles. *pferde spiegel*. 2018;21(01):29–40. doi:10.1055/s-0043-119681
- 28 Paterson S. Treatment of superficial ulcerative squamous cell carcinoma in three horses with topical 5-fluorouracil. *Veterinary Record*. 1997;141(1997):626–628. doi:https://doi.org/10.1136/vr.141.24.626

- ²⁹ Payne RJ, Lean MS, Greet TRC. Third eyelid resection as a treatment for suspected squamous cell carcinoma in 24 horses. *The Veterinary Record*. 2009;(165):740–743. doi:https://doi.org/10.1136/vr.165.25.740
- ³⁰ Perrier M, Schwarz T, Gonzalez O, Brounts S. Squamous cell carcinoma invading the right temporomandibular joint in a Belgian mare. *Can Vet J*. 2010;51(8):885–887.
- ³¹ Plummer CE, Smith S, Andrew SE, et al. Combined keratectomy, strontium-90 irradiation and permanent bulbar conjunctival grafts for corneolimbic squamous cell carcinomas in horses (1990?2002): 38 horses. *Vet Ophthalmol*. 2007;10(1):37–42. doi:10.1111/j.1463-5224.2007.00489.x
- ³² de Preux M, Gurtner C, Klebic I, Wasch MA, Drögemüller C, Brünisholz HP. Skeletal metastasis from a squamous cell carcinoma of the nictitating membrane in a Haflinger horse. *Equine Vet Educ*. 2021;33(5). doi:10.1111/eve.13180
- ³³ Schaffer PA, Wobeser B, Martin LER, Dennis MM, Duncan CG. Cutaneous neoplastic lesions of equids in the central United States and Canada: 3,351 biopsy specimens from 3,272 equids (2000–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2013;242(1):99–104. doi:10.2460/javma.242.1.99
- ³⁴ Scherrer NM, Lassaline-Utter M, McKenna BC. Characterization and outcome following excision of masses in the nictitating membranes of horses: 50 cases (1998–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2014;245(7):812–815. doi:10.2460/javma.245.7.812
- ³⁵ Schuh JCL. Squamous Cell Carcinoma of the Oral, Pharyngeal and Nasal Mucosa in the Horse. *Vet Pathol*. 1986;23(2):205–207. doi:10.1177/030098588602300217
- ³⁶ Schwink K. Factors influencing morbidity and outcome of equine ocular squamous cell carcinoma. *Equine Veterinary Journal*. 1987;19(3):198–200. doi:10.1111/j.2042-3306.1987.tb01378.x
- ³⁷ Singer-Berk M, Knickelbein KE, Vig S, et al. Genetic risk for squamous cell carcinoma of the nictitating membrane parallels that of the limbus in Haflinger horses. *Anim Genet*. 2018;49(5):457–460. doi:10.1111/age.12695
- ³⁸ Singer-Berk MH, Knickelbein KE, Lounsbury ZT, et al. Additional Evidence for DDB2 T338M as a Genetic Risk Factor for Ocular Squamous Cell Carcinoma in Horses. *International Journal of Genomics*. 2019;2019:1–10. doi:10.1155/2019/3610965
- ³⁹ Sironi G, Riccaboni P, Mertel L, Cammarata G, Brooks DE. p53 protein expression in conjunctival squamous cell carcinomas of domestic animals. *Vet Ophthalmol*. 1999;2(4):227–231. doi:10.1046/j.1463-5224.1999.00086.x
- ⁴⁰ Surjan Y, Donaldson D, Ostwald P, Milross C, Warren-Forward H. A Review of Current Treatment Options in the Treatment of Ocular and/or Periocular Squamous Cell Carcinoma in Horses: Is There a Definitive «Best» Practice? *Journal of Equine Veterinary Science*. 2014;34(9):1037–1050. doi:10.1016/j.jevs.2014.04.005
- ⁴¹ Sykora S, Samek L, Schönthaler K, et al. EcPV-2 is transcriptionally active in equine SCC but only rarely detectable in swabs and semen from healthy horses. *Veterinary Microbiology*. 2012;158(1–2):194–198. doi:10.1016/j.vetmic.2012.02.006
- ⁴² Top JGB, Heer N, Klein WR, Ensink JM. Penile and preputial squamous cell carcinoma in the horse: A retrospective study of treatment of 77 affected horses. *Equine Veterinary Journal*. 2008;40(6):533–537. doi:10.2746/042516408X281171
- ⁴³ Van Den TOP JGB, Ensink JM, Gröne A, Klein WR, Barneveld A, Van WEEREN PR. Penile and preputial tumours in the horse: Literature review and proposal of a standardised approach: Penis and preputial tumours in the horse. *Equine Veterinary Journal*. 2010;42(8):746–757. doi:10.1111/j.2042-3306.2010.00290.x
- ⁴⁴ Walker MA, Schumacher J, Schmitz DG, et al. Cobalt 60 radiotherapy for treatment of squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in three horses. *J Am Vet Med Assoc*. 1998;212(6):848–851.
- ⁴⁵ Witte TH, Perkins JD. Early diagnosis may hold the key to the successful treatment of nasal and paranasal sinus neoplasia in the horse: Nasal and paranasal sinus neoplasia in the horse. *Equine Veterinary Education*. 2011;23(9):441–447. doi:10.1111/j.2042-3292.2011.00251.x
- ⁴⁶ Zanichelli S, Pezzoli G, DelBue M, Botti P, Scrollavezza P. Squamous cell carcinoma in the horse: PHK. *J Am Vet Med Assoc*. 1994;10(3):219–225. doi:10.21836/PEM19940306
- Okuläre und nicht-okuläre Plattenepithelkarzinome beim Haflinger: Acht Fälle am Institut Suisse de Médecine Equine (2015–2022)
- J.Schäfer et al.

Korrespondenzadresse

Lucia Unger
 Institut suisse de médecine équine, Vetsuisse-Fakultät,
 Universität Bern
 Länggassstrasse 124
 CH-3012 Bern
 Telefon: +41 31 684 22 43
 E-mail: lucia.unger@unibe.ch