

Aus dem Institut für Tierpathologie  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

**Das akrale Plattenepithelkarzinom –  
Vergleichende klinisch-pathologische Untersuchungen  
bei Zwerg-, Mittel- und Riesenschnauzern**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades einer  
Doktorin der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin**

vorgelegt von  
**Daniela Heidrich**  
Tierärztin aus Berlin

Berlin 2025  
Journal-Nr.: 4546







Aus dem Institut für Tierpathologie  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

**Das akrale Plattenepithelkarzinom –  
Vergleichende klinisch-pathologische Untersuchungen  
bei Zwerg-, Mittel- und Riesenschnauzern**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des Grades einer  
Doktorin der Veterinärmedizin

an der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

**Daniela Heidrich**

Tierärztin aus Berlin

Berlin 2025

Journal-Nr.: 4546

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Robert Klopffleisch  
Zweiter Gutachter: PD Dr. Lars Mundhenk  
Dritte Gutachterin: PD Dr. Heike Aupperle-Lellbach

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*

dogs, carcinoma, predisposition, diagnosis, prognosis, disease course,  
diagnostic techniques

Tag der Promotion: 19.12.2025

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <https://portal.dnb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-96729-304-3

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2025**

Dissertation, Freie Universität Berlin

**D188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2026 Nordendstr. 75 - 13156 Berlin

verlag@menschundbuch.de – [www.menschundbuch.de](http://www.menschundbuch.de)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Literatur</b> .....	<b>3</b>
2.1    Umfangsvermehrungen der Zehe des Hundes .....	3
2.2    Plattenepithelkarzinome (allgemein).....	5
2.3    Prädisponierende Faktoren für Plattenepithelkarzinome der Zehe des Hundes .....	12
2.3.1    Rassedispositionen.....	12
2.3.2    Die Rasse „Schnauzer“ als Disposition .....	14
2.3.3    Die Fellfarbe als Prädisposition .....	15
2.3.4    Altersdisposition.....	17
2.3.5    Geschlechtsdisposition .....	18
2.3.6    Hundegröße als Disposition.....	19
2.3.7    Die prädisponierte Zehe .....	20
2.4    Klinische Befunde bei caninem Plattenepithelkarzinom der Zehe .....	21
2.4.1    Klinische Diagnostik.....	22
2.4.2    Therapie.....	23
2.4.3    Multiplizität .....	26
2.4.4    Rezidive .....	26
2.4.5    Metastasen .....	27
2.4.6    Überlebenszeit und Todesursache .....	30
2.4.7    Zusammenfassung zum Stand der Literatur.....	31
2.4.8    Zielsetzung der Dissertation .....	32
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>35</b>
3.1    Tiergut.....	35
3.2    Datenerhebung .....	35
3.3    Statistische Auswertung.....	36
3.4    Vorpublikationen .....	37

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>39</b>
4.1	Klinische Vorberichte .....	39
4.2	Signalement .....	40
4.3	Tumorlokalisation .....	42
4.4	Klinische Ergebnisse.....	44
4.4.1	Lokale Symptome .....	44
4.4.2	Präoperative Diagnostik.....	46
4.4.3	Konservative Therapie .....	46
4.4.4	Chirurgische Therapie .....	48
4.5	Pathologische Befunde .....	49
4.6	Weiterer klinischer Verlauf .....	51
4.6.1	Multiplizität .....	52
4.6.2	Krankheitsfreie Intervalle .....	53
4.6.3	Metastasen .....	54
4.6.4	Allgemeinsymptome .....	55
4.6.5	Sterbealter .....	56
4.6.6	Überlebenszeiten und Todesursache .....	56
4.6.7	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	58
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>61</b>
5.1	Datenmaterial, Datenerhebung und Limitationen .....	61
5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	62
5.3	Abschließende Bewertung .....	76
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerungen</b> .....	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>Summary</b> .....	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>83</b>
<b>10</b>	<b>Publikationsverzeichnis</b> .....	<b>91</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>92</b>
<b>12</b>	<b>Finanzierungsquellen</b> .....	<b>93</b>
<b>13</b>	<b>Interessenskonflikte</b> .....	<b>94</b>
<b>14</b>	<b>Selbständigkeitserklärung</b> .....	<b>95</b>

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Sagittalschnitt durch die formalinfixierte Kralle eines Hundes © LABOKLIN.....	9
<b>Abbildung 2.</b> Schichtung des Krallenhorns bei Aufsicht auf die Grundfläche der Zehe eines Hundes © Monika Goßmann.....	9
<b>Abbildung 3.</b> Altersverteilung und Häufigkeit bei Erstdiagnose eines akralen Plattenepithelkarzinoms für Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzer .....	41
<b>Abbildung 4.</b> Geschlechtsverteilung der Gesamtheit von allen 417 Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzern mit Plattenepithelkarzinom der Zehe .....	42
<b>Abbildung 5.</b> Häufigkeitsverteilung der Lokalisation von 372 akralen Plattenepithelkarzinomen an Vorder- bzw. Hintergliedmaßen bei Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzern.....	42
<b>Abbildung 6.</b> Relative Häufigkeiten von 358 digitalen Plattenepithelkarzinomen an den einzelnen Zehen.....	43
<b>Abbildung 7.</b> Relative Häufigkeiten von 358 akralen Plattenepithelkarzinomen an den einzelnen Zehen der Vorder- und Hintergliedmaßen .....	44
<b>Abbildung 8.</b> Übersicht lokaler Symptome des Plattenepithelkarzinoms.....	45
<b>Abbildung 9.</b> Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten klinischen Symptome akraler Plattenepithelkarzinome und der tierärztlichen Vorstellung bei 14 Riesen- und 18 Mittelschnauzern .....	47
<b>Abbildung 10.</b> Dauer der konservativen Behandlung von akralen Plattenepithelkarzinomen bei 16 Riesen- und 18 Mittelschnauzern vor Amputation .....	48
<b>Abbildung 11.</b> Unterschiede in der Größe der neoplastischen Zubildungen bei akralen Plattenepithelkarzinomen zum Zeitpunkt der Amputation .....	49
<b>Abbildung 12.</b> Röntgenbefunde mit Osteolyse des Os unguiculare durch Plattenepithelkarzinom .....	50
<b>Abbildung 13.</b> Anzahl betroffener Zehen bei akralen Plattenepithelkarzinomen von Riesen- und Mittelschnauzern .....	52

**Abbildung 14.** Erkrankungs- und Sterbealter von 19 Riesen- und 32 Mittelschnauzern mit digitalen Plattenepithelkarzinomen.....56

**Abbildung 15.** Boxplot der Überlebenszeit nach der Diagnose des ersten akralen Plattenepithelkarzinoms bei 19 Riesen- und 32 Mittelschnauzern in Verbindung mit tumorassoziierten (rot) und tumorunabhängigen Todesursachen (blau).....57

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Literaturübersicht zum Anteil maligner Tumoren und digitaler Plattenepithelkarzinome an den Umfangsvermehrungen der Zehe des Hundes.....	3
<b>Tabelle 2.</b> Literaturübersicht zu Rassebeteiligungen akraler Läsionen beim Hund .....	4
<b>Tabelle 3.</b> Literaturübersicht zu Hunderassen mit häufigem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Haut .....	8
<b>Tabelle 4.</b> Literaturübersicht über Angaben zu Rassebeteiligungen an akralen Plattenepithelkarzinomen bei Hunden.....	13
<b>Tabelle 5.</b> Geschlechtsverteilung akraler Plattenepithelkarzinome bei Hunden in der Literatur .....	19
<b>Tabelle 6.</b> Lokale klinische Symptome digitaler Tumoren und digitaler Plattenepithelkarzinome in der Literatur.....	22
<b>Tabelle 7.</b> Literaturübersicht über den Einsatz adjuvanter Therapien bei akralen Plattenepithelkarzinomen an der Hundezehe .....	25
<b>Tabelle 8.</b> Metastasierungen von Plattenepithelkarzinomen der Zehe im Krankheitsverlauf.....	28
<b>Tabelle 9.</b> Überlebensraten von Hunden mit akralen Plattenepithelkarzinomen .....	31
<b>Tabelle 10.</b> Verteilung des Probenmaterials von 478 digitalen Plattenepithelkarzinomen von 417 Riesen-, Mittel-, und Zwergschnauzern mit dem Befund eines akralen Plattenepithelkarzinoms .....	39
<b>Tabelle 11.</b> Rasse, Fellfarbe, Alter und Geschlecht von 227 Riesen-, 174 Mittel- und 16 Zwergschnauzern mit einem Plattenepithelkarzinom der Zehe .....	40
<b>Tabelle 12.</b> Häufigkeit der klinischen Befunde an den Zehen von 40 Riesen-, 22 Mittel- und 2 Zwergschnauzern vor der Diagnosestellung des akralen Plattenepithelkarzinoms .....	46
<b>Tabelle 13.</b> Einsatz antibiotischer und antiphlogistischer Wirkstoffe in der konservativen präoperativen Behandlung akraler Plattenepithelkarzinome bei 26 Riesen- und 12 Mittelschnauzern .....	47

<b>Tabelle 14.</b> Lokale Befunde der von Plattenepithelkarzinomen betroffenen Zehen bei Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzern, soweit anamnestisch angegeben .....	51
<b>Tabelle 15.</b> Anzahl der betroffenen Zehen bei Plattenepithelkarzinomen von 417 Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzern zum Zeitpunkt der Auswertung .....	52
<b>Tabelle 16.</b> Anzahl der betroffenen Gliedmaßen bei 17 Riesen- und 24 Mittelschnauzern mit multiplen akralen Plattenepithelkarzinomen .....	53
<b>Tabelle 17.</b> Fernmetastasen bei 22 Riesen- und 37 Mittelschnauzern mit akralen Plattenepithelkarzinomen, soweit zum Zeitpunkt der Auswertung der Studie bekannt .....	54
<b>Tabelle 18.</b> Lokalisation von Organmetastasen bei 6 Riesen- und 6 Mittelschnauzern mit akralen Plattenepithelkarzinomen .....	55
<b>Tabelle 19.</b> Lokales und metastasiertes Tumorgeschehen und Umfang der chirurgischen Exzision akraler Plattenepithelkarzinome bei 22 Riesen- und 39 Mittelschnauzern, einschließlich mehrfacher Operationen bei 2 Riesen- und 4 Mittelschnauzern .....	55

# Abkürzungsverzeichnis

CN	copy number
CNV	copy number variation
CPV	Canine Papillomaviren
FCI	Fédération Cynologique Internationale
GWAS	genome-wide association study
HL	hinten links
HR	hinten rechts
HPV	Humane Papillomaviren
IR	Inzidenzrate
k. A.	keine Angabe
KITLG	KIT-Ligand
KITLG-Gen	KIT-Ligand-Gen
m	männlich
mk	männlich-kastriert
MS	Mittelschnauzer
MSpfs	Mittelschnauzer pfeffersalzfarben
MSs	Mittelschnauzer schwarz
n	Anzahl
ns	nicht signifikant
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
PEK	Plattenepithelkarzinom
PSK	Pinscher-Schnauzer-Klub 1895 e.V.
PV	Papillomavirus
RS	Riesenschnauzer
TBCT	total body computed tomography

ubk.	unbekannt
UV	Umfangsvermehrung
VDH	Verband für das Deutsche Hundewesen
VL	vorne links
VR	vorne rechts
w	weiblich
wk	weiblich-kastriert
ZS	Zwergschnauzer

# 1 Einleitung

Das Plattenepithelkarzinom ist bei Hunden der häufigste diagnostizierte Tumor der Zehe. Er ist maligne und kann unterschiedliche Differenzierungsgrade aufweisen. Plattenepithelkarzinome der Zehe treten vor allem bei großen Hunderassen mit schwarzem Fell auf (Aupperle-Lellbach et al. 2023b; Cerezo-Echevarria et al. 2023; Marconato et al. 2021; Karyadi et al. 2013). Die Krankheit ist in Deutschland, dem Ursprungsland der Schnauzer-Rassen unter diesen weit verbreitet (Lettow et al. 1988; Frese et al. 1983). Schnauzer gibt es in den Varianten Riesenschnauzer, Mittelschnauzer und Zwergschnauzer in verschiedenen Farben, wobei die Farben schwarz und pfeffersalz bei allen drei Größenvariationen vorkommen. Bei schwarzen Schnauzern und anderen Hunden mit dunklem Fell verhalten sich Plattenepithelkarzinome histomorphologisch aggressiver als bei Hunden mit hellem Fell (Cerezo-Echevarria et al. 2020). Mitverantwortlich hierfür sind genetische Faktoren, die mit der Intensität der Fellfarbe in Verbindung stehen (Cerezo-Echevarria et al. 2023; Bannasch et al. 2021) und gleichzeitig auch mit der Veranlagung und histologischen Aggressivität digitaler Plattenepithelkarzinome korrelieren (Aupperle-Lellbach et al. 2023b; Karyadi et al. 2013). Bei der Entstehung von digitalen Plattenepithelkarzinomen können aber auch andere genetische Faktoren eine Rolle spielen (Karyadi et al. 2013).

Das klinische Bild und die diagnostische Abklärung von Plattenepithelkarzinomen (PEK) wurden an verschiedenen Lokalisationen beim Hund, wie beispielsweise der Haut und der Schleimhaut der Maulhöhle ausführlich beschrieben. Die akrale Form ist bisher wenig untersucht, wobei sich ihr biologisches Verhalten von dem kutanen PEK unterscheidet. Obwohl es einige deskriptive Studien über die Häufigkeit von Zehentumoren bei Hunden gibt, sind detaillierte Studien zu klinischen und pathologischen Aspekten digitaler Plattenepithelkarzinome selten. Die Diagnose an der Zehe ist *in vivo* problematisch, da das klinische Bild verschiedenen anderen Läsionen an der Hundezehe ähnelt und eine Diagnose nur durch eine histopathologische Untersuchung möglich ist. Daraus ergibt sich ein herausfordernder Umgang in der tierärztlichen Praxis.

Es gibt nur wenige Studien älteren Datums, die klinische oder pathologische Parameter separat für die Größenvarianten der Schnauzer betrachten (Lettow et al. 1988; Frese et al. 1983). Neuere Studien existieren nur begrenzt und befassen sich nicht detailliert mit konkreten Merkmalen der Krankheit bei einzelnen Hunderassen. Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, die klinischen und pathologischen Befunde des Plattenepithelkarzinoms an der Hundezehe bei

Riesenschnauzern (RS), Mittelschnauzern (MS) und Zwergschnauzern (ZS) auf der Grundlage einer hohen Fallzahl zu vergleichen, wobei der Schwerpunkt auf dem Vergleich von Riesen- und Mittelschnauzern liegt. Im Vergleich soll retrospektiv ermittelt werden, welches klinische Bild die Krankheit bei den verschiedenen Schnauzergößen zeichnet und ob es Unterschiede zwischen den Rassevariationen gibt. Dabei sollen die makroskopischen Befunde und der langfristige Verlauf im Vordergrund stehen. Erkenntnisse zu rassespezifischen Merkmalen des akralen Plattenepithelkarzinoms beim Hund sollen dazu beitragen, den praktischen Umgang mit der Krankheit zu erleichtern und Empfehlungen für Maßnahmen in der tierärztlichen Praxis und der Rassehundezucht zu entwickeln.

## 2 Literatur

### 2.1 Umfangsvermehrungen der Zehe des Hundes

Bei *Hunden* und *Katzen* kommen Umfangsvermehrungen an den Zehen häufig vor. Sie werden oft von sekundären Entzündungssymptomen begleitet und sind anhand ihrer klinischen Symptome nicht voneinander zu unterscheiden. Unter den neoplastischen Erkrankungen sind die meisten bösartig und akrale Plattenepithelkarzinome (PEK) kommen häufig vor (Tabelle 1). Grassinger et al. (2021) fanden in ihrer retrospektiven Studie zu Zehenerkrankungen mit 2.912 überwiegend aus Deutschland stammenden Proben 27 verschiedene Diagnosen. Wobeser et al. (2007) lagen insgesamt 30 unterschiedliche Diagnosen aus 404 amputierten Hundezehen aus den USA und Kanada vor. Trotz voneinander abweichender geographischer Regionen und unterschiedlichen Probenumfängen stellten die Autoren beider Studien mehrheitlich maligne Tumoren mit einem hohen Anteil an PEK fest.

**Tabelle 1.** Literaturübersicht zum Anteil maligner Tumoren und digitaler Plattenepithelkarzinome an den Umfangsvermehrungen der Zehe des Hundes

Autor (nach Erscheinungsjahr)	Proben- umfang	Tumore gesamt		Davon maligne Tumoren		Davon akrale PEK	
	N	N	%	n	%	n	%
Grassinger et al. (2021)	2.912	1.528	52,5	1.193	78	758	63,5
Wobeser et al. (2007)	404	296	73,3	229	53,5	109	47,6
Henry et al. (2005)	64	64	100	k. A.	k. A.	33	51,6
O'Brien et al. (1992)	62	62	100	62	100	21	33,9
Lettow et al. (1988)	83	k. A.	k. A.	64	77	46	59,7
Frese et al. (1983)	209	157	75	k. A.	k. A.	128	81,5

Neben Plattenepithelkarzinomen treten an der Hundezehe auch andere bösartige Tumoren auf: Maligne Melanome sind nach Plattenepithelkarzinomen am häufigsten vertreten (Marino et al. 1995). Die Prävalenz von Melanomen betrug in verschiedenen Studien 9,4 % (Lettow et al. 1988) bis 22,7 % (Wobeser et al. 2007a) der malignen Tumoren. Überrepräsentiert waren Scottish Terrier (Wobeser et al. 2007a), Schnauzer, Irish Setter (Henry et al. 2005), Rottweiler und Labrador Retriever (Grassinger et al. 2021). Weiterhin traten an den Zehen Weichteil- und Osteosarkome mit einer Prävalenz von jeweils ca. 6 % (Grassinger et al. 2021) sowie Mastzelltumoren mit einer Prävalenz von 4,4 % - 8,7 % der malignen Tumoren auf (Grassinger

et al. 2021; Wobeser et al. 2007a). Boxer und Retriever waren von Mastzelltumoren besonders häufig betroffen (Grassinger et al. 2021).

Nicht neoplastische Veränderungen nehmen bei Hunden einen geringeren Anteil an den Veränderungen der Zehen ein als neoplastische (Grassinger et al. 2021; Wobeser et al. 2007a; Marino et al. 1995). Bei einigen Hunderassen ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass sie akrale Läsionen entwickeln; in der Literatur werden in diesem Zusammenhang Schnauzer am häufigsten erwähnt (Tabelle 2).

**Tabelle 2.** Literaturübersicht zu Rassebeteiligungen akraler Läsionen beim Hund

<b>Autor (nach Erscheinungsjahr)</b>	<b>Rassen (alphabetisch)</b>	<b>Proben- herkunft</b>	<b>Proben- umfang</b>
Grassinger et al. (2021)	Golden Retriever Labrador Retriever Mischlinge Schnauzer	Deutschland	2.912
Kaufmann und Mann (2013)	Labrador Retriever Mastiff Zwergschnauzer	USA	33
Wobeser et al. (2007)	Cocker Spaniel Deutscher Schäferhund Dobermann Golden Retriever Großpudel Labrador Retriever Mischlinge Riesenschnauzer Rottweiler Scottish Terrier	USA, Kanada	404
Lettow et al. (1988)	Afghane Cocker Spaniel Dackel Deutscher Schäferhund Pudel Schnauzer Yorkshire Terrier	Deutschland	83

Auch bei der *Katze* werden an den Zehen Karzinome festgestellt, darunter häufig Adenokarzinome als Metastasen primärer Lungentumoren, Plattenepithelkarzinome (Goldfinch und Argyle 2012) und Sarkome (Gruber-Beckmann et al. 2016). Beim *Menschen* sind Tumoren an den Zehen und Fingern selten, aber wenn sie auftreten, handelt es sich häufig um maligne

Tumoren, wie primäre maligne Melanome oder Metastasen von Nierenzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen anderer Organe (Cohen 2001).

## 2.2 Plattenepithelkarzinome (allgemein)

### Vorkommen

Das Plattenepithelkarzinom ist ein bösartiger epithelialer Tumor, der bei *verschiedenen Tierarten* und beim *Menschen* als dermaler oder subungualer Typ mit unterschiedlichem Differenzierungsgrad der Keratinozyten entsteht (Webb et al. 2009). Seine häufigsten Lokalisationen variieren je nach Spezies. Das Schweizer Krebsregister für Hunde wertete 11.740 Fälle von Hauttumoren bei *Hunden* aus, von denen 4.987 der Proben bösartig waren (42,5 %) und 375 Plattenepithelkarzinome enthielten. Damit lag der Anteil der PEK bei 7,5 % der bösartigen Tumoren und bei 3,19 % des gesamten Probenmaterials. Die höchsten Inzidenzraten für Hauttumoren per 100.000 Hunde/Jahr wurden bei Riesen- (IR 1.616,3) und Mittelschnauzern (IR 1.545,4) beobachtet (Graf et al. 2018). In einer Studie aus Südafrika wurde bei der Analyse von 2.553 Fällen von Hauttumoren bei Hunden ein PEK-Anteil von 4,9 % festgestellt (Tompkins et al. 2020). Ähnlich hoch war mit 4,67 % der Anteil der PEK in einer Studie aus Japan an 1.435 caninen Hauttumoren, in der bösartige Tumoren mit 56,7 % den größten Anteil einnahmen (Kok et al. 2019).

Häufige Lokalisationen des Plattenepithelkarzinoms beim *Hund* sind die Haut und die Maulhöhle sowie die Zehe (Grüntzig et al. 2016). Die Maulhöhle wurde unter 3.481 Neoplasien bei Hunden ebenfalls als Hauptlokalisierung identifiziert (Strafuss et al. 1976), weiterhin waren Hintergliedmaßen, Hals, Kopf und Schulter, Auge, Adnexe, Bauch und Vordergliedmaßen betroffen. Typische Lokalisationen sind die äußere Haut, seltener Mamma, Nasenspiegel, Nasenhöhle, Lunge und Harnblase (Kessler 2022; Goldschmidt 1984). Beim *Menschen* treten Plattenepithelkarzinome häufig in der Nasenhöhle, den Nasennebenhöhlen, der Mundhöhle, dem Rachen sowie dem Kehlkopf auf. Andere Organe, die von Plattenepithel bedeckt sind, können ebenfalls betroffen sein, etwa die Speiseröhre, die Harnwege, die Prostata, die Lunge, die Vagina und der Gebärmutterhals (Yan et al. 2011).

Bei der *Katze* ist das PEK mit 9,9 % der 18.375 im Schweizer Hundekrebsregister dokumentierten Tumoren der vierthäufigste. Die Hauptlokalisierungen sind die Haut (48,3 %) und die Maulhöhle bzw. der Rachenraum (29 %) (Graf et al. 2016). In einer Studienpopulation in Südafrika war das PEK mit 26,7 % (n = 65) der häufigste Tumor unter 243 Neoplasien bei Katzen. Die Hauptlokalisierung war ebenfalls die Haut, insbesondere Nase und Ohren, gefolgt von Zunge und Augenlidern (Bastianello 1983). In den Studien wurde nicht zwischen kutanen und digitalen bzw. akralen PEK unterschieden.

### Prädisponierende Faktoren

Bei der Entstehung von *kutanen Plattenepithelkarzinomen* handelt es sich um einen multifaktoriellen Prozess, bei dem Umweltfaktoren sowie immunologische und/oder genetische Faktoren eine Rolle spielen (Fania et al. 2021; Yan et al. 2011).

Bei *Hunden* besteht ein Zusammenhang zwischen der Exposition von Sonneneinstrahlung und der Entwicklung von PEK der Haut (Alves et al. 2022). Bei der Entstehung der digitalen PEK spielt UV-Licht wahrscheinlich keine Rolle, da sie überwiegend bei Hunden mit dunkler Fellfarbe auftreten (Chiu et al. 2022; Marconato et al. 2021; Belluco et al. 2013; O'Brien et al. 1992) und die Zehen in der Regel nicht dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt sind. Beim *Menschen* hingegen spielt unter den *externen physikalischen* Faktoren die UV-Strahlung eine wichtige Rolle bei der Entwicklung kutaner Plattenepithelkarzinome (Alves et al. 2022; Fania et al. 2021; Pyne et al. 2018). Bei *Katzen* wurde ein Zusammenhang zwischen Sonneneinstrahlung und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines kutanen PEK festgestellt (Dorn et al. 1971), ebenso wie bei der okularen Form bei *Rindern* (Anderson und Badzioch 1991).

Auch *infektiöse Ursachen*, insbesondere Papillomaviren, können die Entstehung eines PEK begünstigen: Papillomaviren sind streng wirtsspezifisch und werden in verschiedene Subtypen eingeteilt, von denen einige beim Menschen als krebserregend gelten. PEK, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) assoziiert sind, entwickeln sich häufig in den ungualen und perungualen Bereichen (Riddel et al. 2011). Das canine Papillomavirus (CPV) ist die Ursache der gutartigen caninen Papillomatose, die durch die Bildung von Warzen gekennzeichnet ist, welche in der Regel spontan abheilen. Gene verschiedener Subtypen (CPV 9, CPV 15 und CPV 16) wurden in Plattenepithelkarzinomen der Haut beim Hund nachgewiesen (Alves et al. 2022; Chang et al. 2020; Luff et al. 2016). Bei *Hunden* sind bösartige Entwicklungen, die durch Papillomaviren verursacht werden, selten, aber eine Transformation von viral bedingten Läsionen zu Plattenepithelkarzinomen ist grundsätzlich möglich. DNA von Papillomaviren wurde in kutanen Plattenepithelkarzinomen und anderen Läsionen von Hunden nachgewiesen (Orbell et al. 2020; Regalado Ibarra et al. 2018). Berichte über infektiöse Ursachen *akraler Plattenepithelkarzinome* bei Hunden liegen jedoch nicht vor.

Neben den genannten Ursachen werden bei vorliegender genetischer Disposition auch *traumatische Ereignisse* als Auslöser von lokalen PEK vermutet, die als wiederholte Mikrotraumen zur Ausbildung eines klinischen PEK führen können (Belluco et al. 2013). So wurde etwa in der Studie von Willcox et al. (2019) von drei Hunden mit vorangegangenen Traumata im Bereich dermalen PEK berichtet. Bei *Katzen* scheint es wahrscheinlich, dass Papillomaviren ein wichtiger Cofaktor bei der Entwicklung von kutanen PEK sind (Munday et al. 2019) und auch in feline oralen PEK wurde Virus-DNA nachgewiesen (Altamura et al. 2020). Beim *Menschen* gelten Immunsuppression, Tabakkonsum, Alter des Patienten, Toxin- und Strahlenbelastungen

sowie Traumata als mögliche Faktoren für die Entwicklung von PEK an den Nägeln (Tang et al. 2016).

### Kutane Plattenepithelkarzinome

Plattenepithelkarzinome machen einen kleinen Teil aller Tumoren bei Hunden aus, je nach Untersuchung werden sie mit 2 % bis 6 % aller untersuchten Tumorproben angegeben (Sturm 2010). Das Schweizer Hundekrebsregister, das mit 67.943 Tumorproben von Hunden aus den Jahren 1955 bis 2008 die umfangreichste Studienpopulation aufweist, enthielt 2 % Plattenepithelkarzinome (n = 1.324) (Grüntzig et al. 2015). Dieselbe Datenquelle wurde für eine Studie mit 11.740 Hauttumorproben aus den Jahren 2008 bis 2013 verwendet, in der bei 3,2 % der Hunde ein Plattenepithelkarzinom der Haut diagnostiziert wurde (n = 375) (Graf et al. 2018). Dort waren Schnauzer am häufigsten vertreten (Tabelle 3). In einer Studie aus Afrika mit einer ähnlich großen Probenzahl von 25.996 Hautneoplasien von Hunden betrug der Anteil der Plattenepithelkarzinome nur 1,25 % (n = 325), allerdings waren Dalmatiner und Bassetts hier überrepräsentiert (Villamil et al. 2011). In kleineren Studien wurden weitere rassespezifische Prädispositionen festgestellt, wobei die Rassen variierten. Frese et al. (1983) beschreiben, dass Schnauzer zwar selten von kutanen Plattenepithelkarzinomen betroffen waren, die digitale Form jedoch bei ihnen am häufigsten auftrat.

In einer kalifornischen Studie zu Plattenepithelkarzinomen der Haut bei 193 Hunden dominierten Pit Bull Terrier (n = 33), gefolgt von Mischlingen (n = 25), Dalmatinern (n = 14), Golden Retrievern (n = 11), Deutschen Schäferhunden (n = 9), Pudeln (n = 9), Staffordshire Terriern (n = 7) und Boxern (n = 7). Schnauzer wurden nicht erwähnt (Willcox et al. 2019).

Im Gegensatz zu den zuvor genannten, niedrigen Anteilen kutaner PEK lag in einer Studie aus Bulgarien über die Prävalenz von Haut- und Weichteiltumoren bei Hunden der Anteil von Plattenepithelkarzinomen bei 8,6 % und war damit die zweithäufigste Form von epithelialen und melanozytären Hauttumoren (Simeonov et al. 2011). Eine Untersuchung von Hautneoplasien bei Hunden in Australien ergab sogar einen Anteil digitaler Plattenepithelkarzinome von 10,4 % (72/692) (Er und Sutton 1989). Nach Alves et al. (2022) sind Plattenepithelkarzinome bei Hunden vor allem in tropischen Regionen häufig. Allerdings stammen Studien, in denen Plattenepithelkarzinome selten sind, ebenfalls aus Regionen mit regelmäßig starker Sonneneinstrahlung. Informationen über andere prädisponierende Faktoren waren für die einzelnen Studien nicht verfügbar.

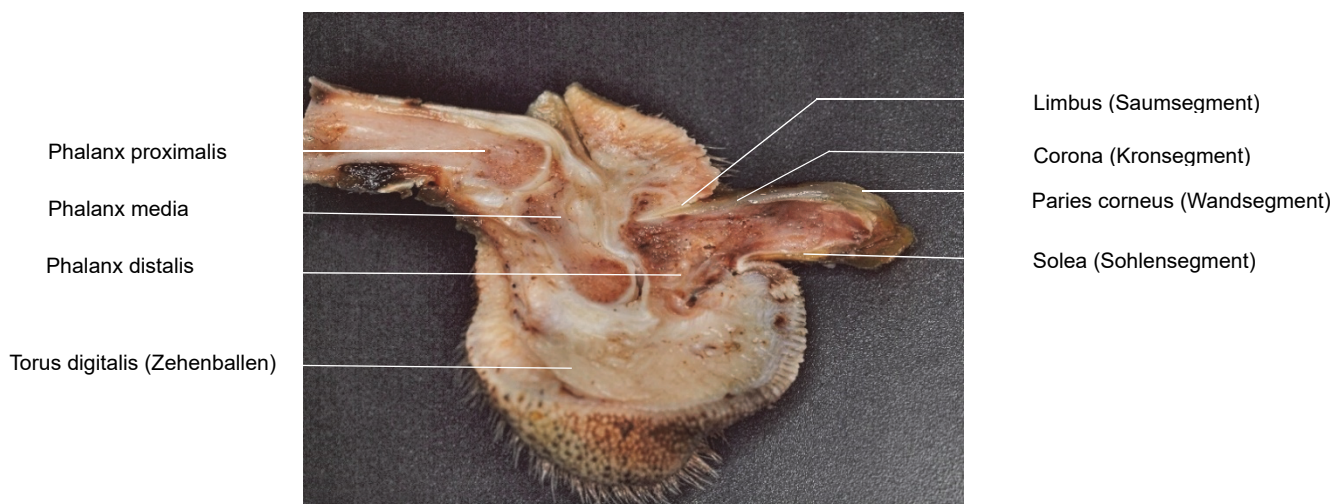
**Tabelle 3.** Literaturübersicht zu Hunderassen mit häufigem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Haut

<b>Autor (nach Erscheinungsjahr)</b>	<b>Rassen (alphabetisch)</b>	<b>Proben- herkunft</b>	<b>Probenumfang</b>
Willcox et al. (2019)	Boxer Dalmatiner Deutscher Schäferhund Golden Retriever Mischlinge Pit Bull Terrier Pudel Staffordshire Terrier	USA	193 PEK
Graf et al. (2018)	Mittelschnauzer Riesenschnauzer Schnauzer (ohne Größenangabe)	Schweiz	11.740 Hauttumoren 375 PEK
Villamil et al. (2011)	Basset Hound Dalmatiner	USA	25.996 Hauttumoren 325 PEK
Er und Sutton (1989)	Bull Terrier Dalmatiner	Australien	692 Hauttumoren 72 PEK
Frese et al. (1983)	Boxer Deutscher Schäferhund Pudel Spaniel	Deutschland	213 PEK

### Digitale Plattenepithelkarzinome

Plattenepithelkarzinome der Zehe gehen meist vom subungualen Epithel aus (Marino et al. 1995). Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen die normalen anatomischen Verhältnisse der Hundezehe als Hautanhangsorgan. Das Zehenendorgan (*Organum digitale*) besteht aus dem Krallenfortsatz (*Processus unguicularis*) des Krallenbeins (*Os unguare*), der Knochenhaut (*Periost*), der Oberhaut (*Epidermis*), der Lederhaut (*Corium*) und dem Zehenballen (*Torus*). Am Übergang der behaarten Haut zum Krallenbein bildet sich ein Falz (*Vallum*), dessen Aufbau alle Schichten der Haut aufweist und zusammen mit dem *Sulcus unguicularis* das Saumsegment (*Limbus*) bildet. An der dorsalen Basis des Krallenfortsatzes befindet sich das Kronsegment (*Corona*), dem sich das Wandsegment (*Paries*) anschließt. Das Wandsegment bedeckt den Krallenfortsatz dorsal und seitlich. Die Unterseite der Kralle wird durch das Sohlensegment (*Solea*) gebildet, bestehend aus Epidermis und Corium. Das Horn der Kralle (*Unguicula*) wird unterteilt in *Kron-, Saum-, Wand- und Sohlenhorn*. Am Kronsegment an der Basis des Krallenfortsatzes wird das Kronhorn gebildet, das von dort aus Richtung Krallenspitze vorgeschoben wird. Das weiche Saumhorn aus der Matrix des Saumsegments überdeckt die Paries

oberflächlich und dichtet den Krallenfalz ab. Das Saumhorn wird im Verlaufe des Krallenwachstums physiologischerweise von der Oberfläche abgerieben, bevor es die Krallenspitze erreicht. Die dorsal und seitlich anschließende Paries ist mit dem Periost des Krallenbeins verbunden und bildet distal das Terminalhorn. Dieses füllt den Spalt zwischen Paries und Solea aus. Palmar bzw. plantar wird die Kralle von Sohlenhorn verschlossen, das von der Epidermis der Solea gebildet wird. An der Oberfläche weist das Sohlenhorn eine weiche, brüchige Struktur auf, die sich physiologisch schichtweise ablöst (Frewein und Vollmerhaus 1994).



**Abbildung 1.** Sagittalschnitt durch die formalinfixierte Kralle eines Hundes © LABOKLIN



**Abbildung 2.** Schichtung des Krallenhorns bei Aufsicht auf die Grundfläche der Zehe eines Hundes © Monika Goßmann

Histologisch ähnelt das Bild des digitalen Plattenepithelkarzinoms dem anderer Lokalisationen. Plattenepithelkarzinome der Zehe befinden sich in der oberflächlichen bis tiefen Dermis des Krallenbetts und infiltrieren häufig den Knochen (Henry et al. 2005; Marino et al. 1995; Lettow et al. 1988). Nach histologischen Kriterien werden gut, mäßig und schlecht differenzierte Tumoren unterschieden (Vijayakumar et al. 2021). Typischerweise sind die Zellen bei *guter Differenzierung* multilobulär angeordnet und zeigen eine deutliche Differenzierung des Plattenepithels sowie zentral eingelagertes Keratin. Bei *mäßig differenzierten Tumoren* sind die lobulären Strukturen kleiner und das Keratin spärlicher ausgeprägt. In *schlecht differenzierten Bereichen* herrscht ein anaplastisches Zellbild vor, die Zellen sind polygonal, von kleinerer Größe und strangartig angeordnet. Das Zytoplasma ist amphophil. Häufig kommen mehrere Differenzierungen innerhalb eines Tumors vor (Belluco et al. 2013). Der Differenzierungsgrad bestimmt die Dignität von Tumoren und verhält sich umgekehrt proportional zum Grad der Bösartigkeit: Je besser das Gewebe im Vergleich zum Ausgangsgewebe differenziert ist, desto geringer ist die Malignität (Grundmann und Böcker 2000). In der Veterinärmedizin kann die histologische Differenzierung in die Grade „gut“ (I), „mäßig“ (II) und „schlecht differenziert“ (III) vorgenommen werden (Vijayakumar et al. 2021; Sreeja et al. 2020).

In der Humanmedizin wird die Einteilung von Plattenepithelkarzinomen in die Differenzierungsgrade aufgrund ihrer morphologischen Merkmale und unter Berücksichtigung des betroffenen Organsystems vorgenommen. Grundlage hierfür sind Klassifikationssysteme, auf deren Basis Therapien durchgeführt und Prognosen abgeleitet werden (Boxberg et al. 2019; Jesinghaus et al. 2018; Brierley 2017). Ähnliche Systeme wurden auf die Veterinärpathologie übertragen bzw. nach Bedarf angepasst (Pinello et al. 2022; Cerezo-Echevarria et al. 2020; Nemeč et al. 2012). Plattenepithelkarzinome des Hundes wurden auch auf zytologischer und immunhistochemischer Ebene auf ihr Verhalten und die Expression von Tumormarkern in Form von Adhäsionsmolekülen und anderen Antigenen untersucht (Mestrinho et al. 2017; Nagamine et al. 2017). Dabei wurde festgestellt, dass tumortypische histologische Veränderungen von einem epithelialen zu einem spindeligen Erscheinungsbild führen können und dass diese für das invasive Verhalten von oralen PEK relevant sein können (Nagamine et al. 2017). Ein standardisiertes Grading-System zur Einstufung von PEK bei Hunden gibt es bisher jedoch nicht, da die Klassifizierung bislang keine prognostische oder therapeutische Bedeutung hat und insbesondere die Beurteilung der Grade II und III subjektiv ist. Allerdings konnte bei der Anwendung von zwei in der Humanmedizin (Boxberg et al. 2019; Jesinghaus et al. 2018) und einem in der Veterinärmedizin (Nagamine et al. 2017) verwendeten Grading-System in einer Studie mit 94 Hunden verschiedener Fellfarben mit Plattenepithelkarzinomen der Zehe gezeigt werden, dass die Hunde mit dunklem Fell einen höheren Grad an histologischen Malignitätskriterien aufwiesen als helle Hunde (Cerezo-Echevarria et al. 2020). Für *Katzen* gibt es bislang keine separaten Klassifizierungen.

Das Vorkommen von digitalen Plattenepithelkarzinomen an den Endgliedern der Zehen variiert beim Menschen und bei unterschiedlichen Tierarten wie Katzen und Hunden. In verschiedenen Studien zu Läsionen der Zehen bei *Hunden* stellten die Autoren trotz voneinander abweichender geographischer Regionen und unterschiedlichen Probenumfängen an den Zehen mehrheitlich maligne Tumoren mit einem hohen Anteil an PEK fest. Hervorzuheben sind Studien aus den 1980er Jahren aus Deutschland (Lettow et al. 1988; Frese et al. 1983). Bei Frese et al. (1983) waren 128 von 209 amputierten Zehen Plattenepithelkarzinome (61,2 %). Das Material stammte aus Proben aus dem Institut für Veterinärpathologie der Justus-Liebig-Universität Giessen aus dem Zeitraum von 1968 bis 1982. Die Studie von Lettow et al. 1988 untersuchte die klinischen Merkmale bei 72 Hunden mit 83 Zehenamputationen, die aus Diagnosen der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere an der Freien Universität Berlin und der tierärztlichen Praxis Dr. Susanna Keil stammten. Dabei handelte es sich bei 77 % der Proben um bösartige Tumoren (n = 64) und bei 72 % davon um Plattenepithelkarzinome (n = 46). Weitere Studien beschreiben eine ebenfalls hohe Inzidenz für Plattenepithelkarzinome an der Hundezeh; u. a. erwiesen sich in einer Studie von O'Brien et al. (1992) 33,9 % (21/62) der Proben von Hunden mit bösartigen digitalen Tumoren als Plattenepithelkarzinome. Bei Marino et al. (1995) waren es 38 % der digitalen Massen (29/76) und bei Wobeser et al. (2007) lag der Anteil der Plattenepithelkarzinome sogar bei 47,4 % aller amputierter Zehen (109/230).

Bei *Katzen* sind Plattenepithelkarzinome ebenfalls von hoher klinischer Relevanz. In einer Studie mit 85 Katzen, denen Zehen amputiert wurden, waren 74,1 % der Läsionen neoplastisch (n = 63). Davon waren 95,2 % bösartig (n = 60), Plattenepithelkarzinome traten darunter am häufigsten auf (n = 15; 23,8 %) (Wobeser et al. 2007b).

Ob Plattenepithelkarzinome unter den digitalen Tumoren *beim Menschen* eine große Rolle spielen, ist umstritten. Einerseits wird berichtet, dass PEK unter den Zehentumoren selten sind (Kelly et al. 2008), eine Aussage, die auch durch die geringe Zahl der in der Literatur genannten Fälle gestützt wird (Tang et al. 2016; Gormley et al. 2011). Andererseits gilt das Plattenepithelkarzinom als der häufigste bösartige Tumor des Zehenendorgans (Dika et al. 2015). Andere Tumoren an den Endorganen der menschlichen Zehen sind gutartige Neubildungen wie Hämangiome, Glomustumoren, Chondrome, Keratoakanthome und subunguale Exostosen (Baek et al. 2010).

## 2.3 Prädisponierende Faktoren für Plattenepithelkarzinome der Zehe des Hundes

### 2.3.1 Rassedispositionen

Gemäß der in Kapitel 2.2 genannten Studie des Schweizer Hundekrebsregisters mit 67.943 Tumorproben aus den Jahren 1955 bis 2008 weisen Schnauzer ein siebenfach höheres Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen auf als andere Rassen. Zwischen kutanen und digitalen Ausprägungen wurde hierbei jedoch nicht unterschieden (Grüntzig et al. 2016). In einer Folgestudie zu caninen Hauttumoren mit Daten aus der gleichen Quelle aus 2008 bis 2013 wurden Riesenschnauzer und Zwergschnauzer sowie Schnauzer unbestimmter Größe ebenfalls als prädisponierte Rassen für Plattenepithelkarzinome aufgeführt (Graf et al. 2018).

Für *Plattenepithelkarzinome der Zehen* ist eine Veranlagung einiger Hunderassen bekannt. Dazu gehören Großpudel, Rottweiler, Labrador-Retriever, Beaucerons und Briards. Am häufigsten sind jedoch Schnauzer verschiedener Größenvarietäten betroffen (Chiu et al. 2022; Marconato et al. 2021), wobei Riesen- und Mittelschnauzer deutlich in der Mehrheit sind (Aupperle-Lellbach et al. 2023a; Lettow et al. 1988) (Tabelle 4). Bei Frese et al. (1983) betrafen in einer deutschen Studie 128 der 213 kutanen Plattenepithelkarzinome die Zehen, davon entfielen fast die Hälfte aller Fälle auf Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzer (n = 62). Zu 38 Hunden konnte eine Größenzuordnung vorgenommen werden, wonach 12 RS, 24 MS und 2 ZS betroffen waren. Eine ähnliche Verteilung wurde durch die Untersuchung von Lettow et al. (1988) bestätigt, an der Schnauzer mit 38,9 % ebenfalls den größten Anteil hatten (15 RS, 17 MS, 1 ZS). Auch Ergebnisse aus den USA, Kanada (Wobeser et al. 2007a) und Frankreich (Belluco et al. 2013) zeigten, dass Riesenschnauzer zu den am häufigsten betroffenen Rassen gehören. Der bisher größten Studie zu digitalen Läsionen der Hundezeh von Grassinger et al. (2021) nach machten Schnauzer mit 14 % (n = 411) nach den Mischlingen den größten Anteil an Rassehunden in der gesamten Studienpopulation aus: Von den 2.912 Proben stammten 76 % aus Deutschland (n = 2.219), dem Ursprungsland der Schnauzer, in dem sie häufig vertreten sind. Mehr als 80 % der digitalen Proben von Schnauzern und Rottweilern in dieser Studie enthielten neoplastische Veränderungen. Von diesen Proben waren 26 % Plattenepithelkarzinome (n = 758), davon betrafen 39 % die Schnauzer (n = 298 Schnauzer ohne Größenangabe, n = 11 Zwergschnauzer). Bei Marconato et al. (2021) hatten Schnauzer mit 31,6 % einen ähnlich hohen Anteil an den Hunden mit PEK. Diese beiden Studien zeigen die höchsten Prävalenzen, die bisher in Studien dokumentiert wurden. Eine der aktuellsten Studien beschreibt die Veranlagung von Hunderassen für subunguale Plattenepithelkarzinome

und Prognosen rasseübergreifend (Chiu et al. 2022). Dabei wurden frühere Studien mit einer deutlich höheren Anzahl von Fällen von PEK bei Hunden (n = 1.518) aus den Jahren 2003 - 2021 verglichen, die hauptsächlich aus Kanada stammten. Neben Schnauzern (9 %) wurde auch bei Gordon Settern, Großpudeln, Kerry Blue Terriern und Rottweilern eine erhöhte Prävalenz für Plattenepithelkarzinome festgestellt. Im Gegensatz zu anderen Studien, in denen nicht zwischen den Größenvarianten der Schnauzer unterschieden wurde, wurde dort die Häufigkeiten des Auftretens subungualer Plattenepithelkarzinome für Riesen- und Mittelschnauzer gesondert erfasst. Riesenschnauzer waren hier deutlich häufiger vertreten (100 RS, 37 MS).

Zusammenfassend sind Schnauzer verschiedener Größen laut Literatur die am häufigsten von akralen Plattenepithelkarzinomen betroffenen Rassen, es mangelt jedoch an vergleichenden Analysen zu den Unterschieden zwischen Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzern. Aussagefähige Daten zu rassespezifischen Unterschieden könnten sowohl sinnvolle Hinweise für die Zucht liefern, als auch die klinische Risikoeinschätzung im Krankheitsfall erleichtern.

**Tabelle 4.** Literaturübersicht über Angaben zu Rassebeteiligungen an akralen Plattenepithelkarzinomen bei Hunden

<b>Autor (nach Erscheinungsjahr)</b>	<b>Rassen (alphabetisch)</b>	<b>Proben- herkunft</b>	<b>Probenumfang</b>
Chiu et al. (2022)	Gordon Setter Großpudel Kerry Blue Terrier Mittelschnauzer Riesenschnauzer Rottweiler	Kanada (3 % USA, Bermuda, Asien)	1.518 digitale PEK
Marconato et al. (2021)	Cocker Spaniel / -mischlinge Labrador Retriever Pudel Rottweiler Schnauzer	Italien	79 digitale PEK
Grassinger et al. (2021)	Briard Dackel Pudel Rottweiler Schnauzer	Deutschland	2.912 digitale Läsionen 758 digitale PEK
Karyadi et al. (2013)	Briard Großpudel Riesenschnauzer	USA	34 Kontrollen 31 digitale PEK

Fortsetzung von Tabelle 4

<b>Autor (nach Erscheinungsjahr)</b>	<b>Rassen (alphabetisch)</b>	<b>Proben- herkunft</b>	<b>Probenumfang</b>
Belluco et al. (2013)	Beauceron Briard/-mischlinge Rottweiler/-mischlinge Schnauzer Toypudel, Zwergpudel	Frankreich	154 digitale PEK
Wobeser et al. (2007a)	Dackel Flat Coated Retriever Großpudel Riesenschnauzer Rottweiler	USA, Kanada	404 digitale Läsionen 109 digitale PEK
Henry et al. (2005)	Dackel Großpudel Labrador Retriever Mischlinge Rottweiler	USA	64 digitale Tumoren 32 digitale PEK
O'Brien et al. (1992)	Großpudel Labrador Retriever	USA	21 digitale PEK
Lettow et al. (1988)	Dackel Pudel Riesenschnauzer	Deutschland	83 digitale Läsionen 46 digitale PEK
Frese et al. (1983)	Pudel Schnauzer	Deutschland	213 kutane PEK 128 digitale PEK
Madewell et al. (1982)	Großpudel Labrador Retriever	USA	5 digitale PEK
Liu und Hohn (1968)	Cocker Spaniel Dackel Großpudel Kerry Blue Terrier, Manchester Terrier	USA	5 digitale PEK

### 2.3.2 Die Rasse „Schnauzer“ als Disposition

Schnauzer sind in den Größen Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzer vorkommende Hunderrassen aus Deutschland, die in der FCI unter den Standards Nr. 181 - 183 in drei Größen und vier Farben gezüchtet werden: Riesenschnauzer können pfeffersalz, schwarz oder schwarz-silberfarben sein, Mittelschnauzer sind schwarz oder pfeffersalz, und Zwergschnauzer gibt es in den Farben schwarz, pfeffersalz, weiß und schwarz-silber (FCI 2007a, 2021, 2007b). Der Mittelschnauzer wird ursprünglich unter dem Namen Schnauzer, häufig auch Standardschnauzer geführt, zur Vereinheitlichung wird in dieser Arbeit der Begriff des Mittelschnauzers verwendet. Historisch entstammen die heutigen Reinzuchten der Schnauzer verschiedenen kleinen und mittelgroßen Landschlägen süddeutscher Bauernhofhunde (Räber 1987). Um 1850

fanden sie bereits als ‚Bären- oder Rußschnauzer‘ Erwähnung (Höller 1986). Bekannt waren diese Hunde zunächst als ‚Rauhhaar-Pinscher‘ in verschiedenen Farben, meist rötlich oder in unterschiedlichen Gelb- und Grautönen bis zu schwarz. Auch gefleckte Hunde und Hunde mit Abzeichen traten auf. Die Zucht mit schwarzen Hunden begann 1885. Zu diesem Zeitpunkt standen jedoch anatomische Merkmale mehr im Vordergrund als die Farbreinheit, denn die Hunde sollten bestimmte Aufgaben erfüllen. Als Stallhund („Rattler“) sollte der Schnauzer Ratten und Mäuse dezimieren und als Hof- und Kutschwächter dienen. Die ersten Rassekennzeichen wurden 1880 im Deutschen Hundestammbuch niedergelegt. Das erste Zuchtbuch des Pinscher-Schnauzer-Klub 1895 e. V. erschien 1902. Ab 1917 erhielt der Schnauzer (bis dahin ‚rauhaariger Pinscher‘) seinen Namen und wird seitdem getrennt von den glatthaarigen Pinschern geführt (Räber 1987). Die Trennung der Farben schwarz und pfeffersalz bei den Riesen- und Mittelschnauzern erfolgte 1925 (Räber 1987; Höller 1986), die Farbe schwarz-silber wurde 2021 für Riesenschnauzer anerkannt (FCI 2021). In Deutschland wird gemäß Zuchtordnung des Rassehundezuchtvereins Pinscher-Schnauzer-Klub 1895 e.V. innerhalb der Größen jeder Farbschlag als eigene Rasse geführt und separat gezüchtet. Ausnahmen für Paarungen verschiedener Farben sind nach Antragstellung durch den Zucht- und Dachverband (PSK und VDH) genehmigungspflichtig.

Das digitale Plattenepithelkarzinom wird als ‚typische‘ Erkrankung des Schnauzers bereits in den 1980er Jahren erwähnt (Lettow et al. 1988). Zum Auftreten und zum Verlauf der Erkrankung bei den unterschiedlichen Schnauzerrassen gibt es bisher jedoch keine detaillierten Untersuchungen.

### 2.3.3 Die Fellfarbe als Prädisposition

Hunde mit dunklem oder schwarzem Fell sind häufiger von bösartigen Tumoren an den Zehen betroffen als helle Hunde. Insbesondere neigen Hunde mit schwarzem Fell zu Plattenepithelkarzinomen an den Akren (Chiu et al. 2022; Grassinger et al. 2021; Marconato et al. 2021; Cerezo-Echevarria et al. 2020; Belluco et al. 2013; Wobeser et al. 2007a; Henry et al. 2005; O'Brien et al. 1992). Schon 1968 wurden in fünf Fallstudien zu digitalen Plattenepithelkarzinomen Vertreter von Hunderassen mit schwarzem oder schwarz-lohfarbenem Fell erwähnt: ein Kerry Blue Terrier und ein Manchester Terrier waren betroffen. Die Farbe der anderen drei Hunde wurde nicht beschrieben, aber sie gehörten Rassen an, bei denen die Farbe schwarz weit verbreitet ist (Cocker, Dackel und Großpudel) (Liu und Hohn 1968). Auch in anderen Studien war der Anteil schwarzer Hunde mit 71,4 % (n = 15/21) (O'Brien et al. 1992), 89,3 % (n = 67/79) (Marconato et al. 2021) und 93,8 % (n = 113/121) (Belluco et al. 2013) hoch.

Bei der Entstehung von PEK der Zehen spielen *genetische Komponenten* eine Rolle, die mit der Rasse und der Fellfarbe der Hunde zusammenhängen (Aupperle-Lellbach et al. 2023b;

Cerezo-Echevarria et al. 2020; Weich et al. 2020; Karyadi et al. 2013). Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen der Fellfarbe und der Aggressivität des Tumors festgestellt. Histologische Untersuchungen an Proben von 94 Hunden verschiedener Fellfarben zeigten signifikante Unterschiede bezüglich der Aggressivität der Tumoren zwischen hell- und dunkelhaarigen Hunden. In der Gruppe der dunkelhaarigen Hunde dominierten die Schnauzer mit 36 % (n = 34, davon 27 Riesenschnauzer und 7 Schnauzer) (Cerezo-Echevarria et al. 2020). Das KIT-Ligand-Gen (KITLG-Gen) könnte in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle bei der Entwicklung digitaler Plattenepithelkarzinome spielen (Cerezo-Echevarria et al. 2023).

### Das KITLG-Gen

Das KITLG-Gen als proteinkodierendes Gen spielt eine wichtige Rolle bei der Produktion der Pigmente Phäomelanin und Eumelanin, die Haut- und Fellfarbe aller Säugetiere bestimmen. Das KITLG-Gen kann unterschiedliche Anzahlen an Kopienzahlvarianten (CNV) aufweisen, die mit der Pigmentintensität bei der Synthese von Phäomelanin- und Eumelanin verbunden sind. In der *Humanmedizin* ist die Beteiligung der CNV ein bekannter Faktor der Onkogenese (Valero et al. 2014). Der Einfluss von KITLG-CNV auf die Intensität der Fellfarbe bei *Hunden* wurde an Nova Scotia Duck Tolling Retrievern untersucht, wobei Weich et al. (2020) zu dem Schluss kamen, dass eine erhöhte CNV mit einer dunkleren, intensiveren und gleichmäßigeren Färbung verbunden ist. Eine hohe Zahl wird aber auch als Risikofaktor für die Ausprägung des digitalen PEK in Zusammenhang gebracht. Die Prädisposition für Plattenepithelkarzinome der Akren in Abhängigkeit von der Kopienzahlvariation im KITLG-Gen ist bei schwarzen Pudeln (Karyadi et al. 2013) und bei schwarzen Riesenschnauzern (Aupperle-Lellbach et al. 2023b) bekannt. Im Gegensatz dazu sind Großpudel mit heller Fellfarbe nicht anfällig für PEK. In einer Vergleichsuntersuchung von jeweils 24 hellen und schwarzen Pudeln waren die CNV-Risikoallele bei beiden Farbvarianten vorhanden. Jedoch scheint eine Mutation innerhalb eines anderen Locus (MC1R-Locus) vorzuliegen, die durch ihre Interaktion mit dem KITLG-Locus die Anfälligkeit für die Erkrankung verändert, sodass die hellen Hunde nicht am digitalen PEK erkranken. Alle 31 Hunde in der Studie, bei denen eine Biopsie ein Plattenepithelkarzinom bestätigt hatte, hatten schwarzes Fell bzw. einmal blau als eine genetisch bedingte Verdünnung von Eumelanin (Karyadi et al. 2013).

Bei Schnauzern aller drei Größen sind mehrheitlich zwischen vier und sechs Kopienzahlvarianten zu beobachten. Das Risiko, an digitalen PEK zu erkranken, ist bei Riesenschnauzern mit mehr als vier Kopien erhöht (Aupperle-Lellbach et al. 2023b). Darüber hinaus besteht eine Korrelation zwischen CNV-Werten und dem Grad der Malignität. An Proben von 70 Hunden mit PEK der Zehe konnte bestätigt werden, dass bei höheren CNV-Werten auch der Grad der Malignität erhöht ist. Dafür wurden nach dem Bewertungssystem von Nagamine et al. 2017 histologische Kriterien zur Ermittlung des Differenzierungsgrades für jede Probe erfasst und

mit der Anzahl der Kopien verglichen (Cerezo-Echevarria et al. 2023). Neben der Rolle von KITLG bei der Anfälligkeit für digitale Plattenepithelkarzinome bei dunkelhaarigen Hunden spielen vermutlich auch andere multigene Faktoren eine Rolle bei der Onkogenese, die noch nicht identifiziert sind, wie beispielsweise ein protektiver Effekt am MC1R-Lokus bei hellen Hunden (Karyadi et al. 2013).

#### 2.3.4 Altersdisposition

Bei *Hunden* tritt das PEK häufiger bei älteren Tieren auf (Frese et al. 1983). Bei einer Untersuchung *kutaner Neoplasien* bei Hunden mit 326 Plattenepithelkarzinomen waren Hunde in den Altersgruppen 7 bis 10 Jahre und 10 bis 15 Jahre signifikant häufiger betroffen als Hunde anderer Altersgruppen (Villamil et al. 2011). Den gleichen Median und die gleiche Altersspanne ermittelten Marino et al. (1995) unter 76 Hunden mit *malignen digitalen Neoplasien*. Der Median der malignen Tumoren (n = 76, 10 Jahre) lag hier deutlich über dem durchschnittlichen Alter der Hunde mit benignen Tumoren (n = 25; 7,5 Jahre) und denen mit pyogranulomatösen Entzündungen (n = 23; 6,5 Jahre). Betrachtet man ausschließlich Hunde mit *akralen Plattenepithelkarzinomen*, wird übereinstimmend ebenfalls diese Altersspanne ermittelt: Die meisten Hunde erkrankten im Alter von 3 bis 16 Jahren (Grassinger et al. 2021; Henry et al. 2005) bzw. 4 bis 16 Jahren (Belluco et al. 2013; O'Brien et al. 1992). Auch der genannte Altersmedian zum Zeitpunkt der Erkrankung liegt ähnlich wie bei anderen digitalen und kutanen Neoplasien bei 10 Jahren (Grassinger et al. 2021; Belluco et al. 2013; Wobeser et al. 2007a; Henry et al. 2005; O'Brien et al. 1992). Die Fallzahlen waren dabei mit n = 21 (O'Brien et al. 1992), n = 64 (Henry et al. 2005), n = 154 (Wobeser et al. 2007a) bzw. n = 758 (Grassinger et al. 2021) ebenso wie die regionale Herkunft der Proben (USA, Kanada, Frankreich, Deutschland) variabel. In den genannten Studien wurde das Alter bei Auftreten eines akralen PEK unabhängig von der Rasse zusammengefasst.

Es bleibt zu klären, ob rassenspezifische Unterschiede bezüglich des Erkrankungsalters speziell bei Schnauzern und ihren Größenvarietäten existieren. Auch bei anderen Spezies wurde eine Häufung der Krankheit im höheren Alter festgestellt. Unter 85 *Katzen* traten in einer Studie 15 Plattenepithelkarzinome im Alter von 7 bis 19 Jahren auf. Das Durchschnittsalter betrug 9,8 Jahre (Wobeser et al. 2007b). *Menschen* entwickeln ebenfalls überwiegend im höheren Lebensalter Plattenepithelkarzinome an den Nägeln. In der Studie von Dika et al. (2015) wurden die Langzeitergebnisse von 63 Patienten analysiert. Das Erkrankungsalter lag zwischen 26 und 89 Jahren (Median 63 Jahre). In einer retrospektiven Studie aus Belgien (n = 58) lag das Durchschnittsalter bei 60,8 Jahren. Die meisten Betroffenen erkrankten im Alter von 50 bis 69 Jahren (Lecerf et al. 2013).

### 2.3.5 Geschlechtsdisposition

Die Frage, ob es eine geschlechtsspezifische Veranlagung für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen bei *Hunden* gibt, wird kontrovers diskutiert. Betrachtet man die Plattenepithelkarzinome ohne Berücksichtigung ihrer Lokalisation, so zeigten 37 Hunde mit *kutanen* Plattenepithelkarzinomen keine geschlechtsspezifische Prädisposition (Simeonov et al. 2011). Von digitalen Plattenepithelkarzinomen waren in den meisten Studien mehr Rüden als Hündinnen betroffen, jedoch wurde keine Signifikanz festgestellt (Cerezo-Echevarria et al. 2020; Wobeser et al. 2007a; Frese et al. 1983) (Tabelle 5). In den verschiedenen Studien gab es deutliche Unterschiede hinsichtlich des Kastrationsstatus der betroffenen Hunde: Bei Grasinger et al. (2021) ebenso wie bei Belluco et al. (2013) waren ungefähr gleich viele intakte und kastrierte Hündinnen betroffen, aber der Anteil intakter Rüden war deutlich höher als der kastrierter Rüden. Auch bei Marconato et al. (2021) überwogen die intakten Rüden im Vergleich zu den kastrierten, aber im Gegensatz zu den vorgenannten Studien waren mehr Hündinnen kastriert als intakt. Insgesamt variieren die Studienergebnisse zu Geschlecht und Kastrationsstatus von Hunden mit akralen PEK. Mögliche rassespezifische Unterschiede wurden in keiner Studie berücksichtigt. Auch bei *Menschen* wurden Plattenepithelkarzinome am Nagelbett häufiger bei Männern als bei Frauen festgestellt (72,5 %) (Lecerf et al. 2013). Betrachtet man Untersuchungen zu PEK ohne Berücksichtigung der Lokalisation, waren es ebenfalls mehr Männer (n = 535; 63,5 %) als Frauen (n = 307; 36,5 %) (Pyne et al. 2018). Im Gegensatz dazu waren bei *Katzen*, denen aufgrund von Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie Zehen operativ entfernt wurden (n = 85), mehr weibliche (n = 10) als männliche (n = 5) Tiere betroffen (Wobeser et al. 2007b). Der Kastrationsstatus war nicht näher angegeben.

**Tabelle 5.** Geschlechtsverteilung akraler Plattenepithelkarzinome bei Hunden in der Literatur

<b>Autor (nach Erscheinungsjahr)</b>	<b>Hunde mit PEK</b>	<b>gesamt m/w</b>	<b>Anzahl m/mk</b>	<b>Anzahl w/wk</b>	<b>Geschlecht ubk.</b>	<b>quantitative Mehrheit</b>
Grassinger et al. (2021)	758	379/320	268/111	155/165	59	m
yMarconato et al. (2021)	79	50/29	35/15	11/18	0	m
Cerezo-Echevarria et al. (2020)	94	52/35	36/16	18/17	7	m
Belluco et al. (2013)	149	80/69	71/6 3m ubk.	33/35 1w ubk.	0	m
Wobeser et al. (2007)	109	59/50	k. A.	k. A.	0	m
O'Brien et al. (1992)	21	10/11	k. A.	k. A.	0	w
Frese et al. (1983)	98	62/36	k. A.	k. A.	0	m

### 2.3.6 Hundegröße als Disposition

In einer Untersuchung an 117 Hunden mit digitalen Massen, von denen drei Viertel maligne waren und unter denen sich 29 Plattenepithelkarzinome befanden, überwogen große Hunde mit 55 % (n = 66). Mittlere Hunde waren zu 33 % vertreten (n = 39) und kleine Hunde kamen zu 12 % vor (n = 14) (Marino et al. 1995). Studien, die die Größe von Hunden berücksichtigten, die von PEK betroffen waren, kamen übereinstimmend zu dem Schluss, dass digitale PEK häufiger bei Hunden größerer Rassen auftreten. Große und sehr große Rassen machen etwa 75 % der betroffenen Hunde aus (Belluco et al. 2013; O'Brien et al. 1992). In einer Studie zu digitalen Plattenepithelkarzinomen bei 79 Hunden mit einem Gewicht zwischen 6,5 und 52 kg lag der Median bei 33 kg (Marconato et al. 2021). Obwohl die Veranlagung der Schnauzer in mehreren Studien dokumentiert wurde, wurde in den meisten Fällen nicht zwischen den verschiedenen Größen unterschieden (Marconato et al. 2021; Grassinger et al. 2021; Belluco et al. 2013). Allein bei Frese et al. (1983) wurden 38 betroffene Schnauzer nach ihrer Größe erfasst, darunter waren 12 RS, 24 MS und 2 ZS. Ob innerhalb der Schnauzerrassen die größeren Varietäten auch stärker betroffen sind, wie es in rasseübergreifenden Studien der Fall war, muss in weiteren Untersuchungen an einer größeren Anzahl von Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzern ermittelt werden.

### 2.3.7 Die prädisponierte Zehe

*Maligne Läsionen an den Zehen* treten häufiger an den Vorder- als an den Hintergliedmaßen auf (Wobeser et al. 2007a). In einer Studie über Auswirkungen von Zehenamputationen bei 33 Hunden mit insgesamt 35 Zehenamputationen wird beschrieben, dass 54,3 % an den Vordergliedmaßen (n = 19) und 45,7 % an den Hintergliedmaßen betroffen waren (n = 16) (Kaufman und Mann 2013). Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien wurde von O'Brien et al. (1992) annähernd eine Gleichverteilung von Amputationen an Vorder- und Hintergliedmaßen (10/11) sowie der einzelnen Zehen festgestellt. In verschiedenen Studien wurden *subunguale Plattenepithelkarzinome* bei Hunden etwa doppelt so häufig an den *Vordergliedmaßen* wie an den *Hintergliedmaßen* beobachtet (Marconato et al. 2021; Belluco et al. 2013; Sturm und Reinacher 2012; Henry et al. 2005; Lettow et al. 1988; Frese et al. 1983). Bei Cerezo-Echevarria et al. (2020) war der Anteil der Tumoren an den Vorderbeinen sogar noch höher, nämlich 76 % bei hellen Hunden und 79 % bei Hunden mit dunklem Fell. Im Gegensatz zu malignen Neoplasien scheint die Verteilung zwischen den vorderen und hinteren Gliedmaßen bei *benignen Veränderungen* gleich zu sein (Henry et al. 2005). Zwischen der Körperseiten der betroffenen Gliedmaßen wurden keine Unterschiede festgestellt (Belluco et al. 2013).

Bezüglich der Prädisposition einzelner *Zehen* gibt es in der Literatur unterschiedliche Auffassungen: In Studien, in denen *Läsionen der Hundezehen verschiedener Ätiologien* an Resektaten untersucht wurden, wurde eine Unterrepräsentation der Daumenkrallen (Zehe I) (Wobeser et al. 2007a; Henry et al. 2005) und eine Überrepräsentation der Mittelzehe (Zehe III) (Kaufman und Mann 2013) festgestellt. Dagegen wurden in Untersuchungen mit *Proben von digitalen PEK* unterschiedliche Ergebnisse beschrieben. So beobachteten etwa Belluco et al. (2013) bei 154 Fällen keine unterschiedliche Belastung der einzelnen Zehen, während Marconato et al. (2021) bei 79 Proben eine erhöhte Beteiligung der Zehen II und III feststellten.

Die Beobachtungen zur Präferenz der Vordergliedmaßen im Vergleich zu den Hintergliedmaßen sowohl bei tumorösen als auch bei entzündlichen Veränderungen bestätigte sich auch bei der *Katze*. Es wurden keine Unterschiede zwischen den einzelnen Zehen festgestellt (Wobeser et al. 2007b). Beim *Menschen* wurde ebenfalls eine deutlich höhere Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen an den Fingern im Vergleich zu den Zehen beobachtet, wobei die rechte Hand häufiger betroffen war als die linke und hier wiederum vor allem die Zeige- und Mittelfinger (Lecerf et al. 2013). Andere Autoren nannten Daumen und Zeigefinger als häufigste betroffene Lokalisation (Plate 2006).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es eine breite Übereinstimmung über die bevorzugte Lokalisation digitaler Läsionen und insbesondere von Plattenepithelkarzinomen an den vorderen Extremitäten gibt, dass aber die Prädisposition der verschiedenen Zehen in den Studien variiert. Da es zu diesem Thema widersprüchliche Informationen gibt und einige Studien

nicht zwischen digitalen Plattenepithelkarzinomen und anderen Ursachen unterscheiden, ist es notwendig, diese Frage an einer größeren Anzahl von Hunden speziell für diese Krankheit erneut zu untersuchen.

## 2.4 Klinische Befunde bei caninem Plattenepithelkarzinom der Zehe

Das klinische Bild des digitalen Plattenepithelkarzinoms ist unspezifisch. Es ähnelt dem anderer Erkrankungen der Zehe, beispielsweise pyogranulomatösen Infektionen unterschiedlicher Ätiologie, Zysten oder anderer maligner sowie benigner Tumoren. Die gleichen Symptome werden bei digitalen Tumoren unterschiedlicher Herkunft beobachtet (Henry et al. 2005). Bei der Ausprägung akraler Plattenepithelkarzinome stehen zunächst Veränderungen am Krallenhorn im Vordergrund, die abnormes Wachstum, Spaltung oder Bruch der Krallen umfassen können. Darauf folgen oft Lahmheiten der betroffenen Gliedmaße und die Hunde beginnen häufig, die Pfote zu belecken. Mit oder nach dem Verlust der Kralle, die nicht mehr nachgebildet wird, kommt es zu einer Schwellung mit Rötung, oft begleitet von weiteren entzündlichen Symptomen (Lettow et al. 1988). Weitere klinische Symptome können digitale Massen, Schwellungen der Zehe und Sekretion sein. Röntgenologisch findet sich meist eine Osteolyse der Phalanx distalis bzw. zuerst des Processus unguicularis (Marconato et al. 2021; Lettow et al. 1988). Die Begleitung von Entzündungssymptomen erschwert die Abgrenzung von rein entzündlichen Veränderungen (Tabelle 6). Maligne Veränderungen der Zehen zeigen signifikant häufiger *osteolytische Prozesse* auf Röntgenaufnahmen als Zehen mit benignen Veränderungen ( $p = 0,006$ ). Von 29 Neoplasien, die Osteolyse verursachten, waren bei Marino et al. (1995) 83 % bösartig. Bei den Zehen mit gutartigen oder pyogranulomatösen Veränderungen wiesen nur 17 % Osteolyse auf. Signifikant weniger Hunde mit Melanomen ( $n = 1$ ) zeigten Merkmale von Knochenauflösung im Röntgen ( $p < 0,001$ ). Wie in verschiedenen Studien gezeigt wurde, sind auch *akrale PEK* häufig mit Osteolyse verbunden. Es wurden Häufigkeiten von 71,4 % (O'Brien et al. 1992), 79 % (Henry et al. 2005), 80 % (Marino et al. 1995) und 92,4 % ermittelt (Marconato et al. 2021). Der Durchmesser der digitalen Massen schwankt dabei zwischen 1 cm und 6 cm mit einem mittleren Durchmesser von 2,3 cm (Marconato et al. 2021). Die Zeitdauer des Auftretens der Symptome bis zur Amputation wurde mit wenigen Tagen bis zu drei Jahren angegeben, die mittlere Symptomedauer lag nach Lettow et al. (1988) bei ein bis vier Monaten und bei Marconato et al. (2021) wird der Median mit 90 Tagen beziffert.

Häufig werden die klinischen Symptome fehlinterpretiert und die Patienten erst in einem späten Stadium an einen Spezialisten überwiesen, nachdem eine konservative Behandlung keine

Besserung brachte (Marconato et al. 2021). Es ist möglich, dass eine langwierige symptomatische Behandlung die Prognose beeinflusst, da es zu fortschreitender Osteolyse oder Metastasierung des Tumors kommen kann. Der Einfluss von Warte- und Behandlungszeiten auf den Krankheitsverlauf, wie z. B. Metastasierungen oder Überlebenszeit wird in der Literatur bislang nicht näher beschrieben.

**Tabelle 6.** Lokale klinische Symptome digitaler Tumoren und digitaler Plattenepithelkarzinome in der Literatur

Art der Läsion	Autor (nach Erscheinungsjahr)	Proben- umfang	Häufigkeit	Symptom	
verschiedene digitale Tumoren	Henry et al. (2005)	64	73 %	digitale Masse	
			42 %	Lahmheit	
			71 %	Osteolyse	
			28 %	Ulzeration	
			12,5 %	Krallenbruch	
akrale Plattenepithel- karzinome	Marconato et al. (2021)	79	92,4 %	Osteolyse	
			61,8 %	Ulzeration	
			58,2 %	Lahmheit	
			12,5 %	Krallenbruch	
			7,8 %	Schwellung	
	O'Brien et al. (1992)	21	100 %	Schwellung	
			38,1 %	Ulzeration	
	Lettow et al. (1988)	46	k. A.		Schwellung
					Lahmheit
				Lecken	
				Krallenbruch/ -verlust	
				Masse	
			Sekretion		
			Osteolyse		

#### 2.4.1 Klinische Diagnostik

Anhand des Erscheinungsbildes kann keine sichere Aussage zur Diagnose getroffen werden, Letztere ist nur durch eine histopathologische Untersuchung möglich (Marconato et al. 2021; Sturm und Reinacher 2012; Webb et al. 2009). Über den quantitativen Einsatz von Diagnoseverfahren für Plattenepithelkarzinome an der vitalen Zehe gibt es nur wenige retrospektive

Daten. Meist wird bei digitalen Läsionen die Zehe (Marino et al. 1995) und seltener auch die Lunge (O'Brien et al. 1992) geröntgt.

Bei Marconato et al. (2021) wurden bei 79 Hunden mit Plattenepithelkarzinomen umfassende Untersuchungen durchgeführt: Röntgenaufnahmen der betroffenen Pfote (100 %), Thoraxaufnahmen bei 69 Hunden (87,3 %) und Computertomographie bei zehn Hunden (12,7 %). Außerdem lagen für alle Hunde in dieser Studie zytologische oder histologische Untersuchungen der regionalen Lymphknoten vor und parallel zu den Amputationen wurde in 39 Fällen (49,4 %) eine Lymphadenektomie durchgeführt. Das Grading der Tumoren befand sich zwischen gut differenziert bei 74 Hunden (93,7 %) über mäßig differenziert bei einem Hund (1,2 %) bis hin zu schlecht differenziert bei vier Hunden (5 %). Ursprung der Tumoren war bei 57 Hunden (75 %) das Krallenbett. Die Tumorränder waren in allen Fällen frei von Tumorzellen. Bei *Katzen* gehören Adenokarzinome zu den häufigsten Tumordiagnosen. Sie sind häufig in der Herz- und Lungenregion lokalisiert (Graf et al. 2016), können aber in die Zehen metastasieren. Um digitalen Tumoren zugrunde liegende primäre Lungentumoren auszuschließen, sollten vor einer digitalen Amputation Thoraxaufnahmen durchgeführt werden (Goldfinch und Argyle 2012). Auch Studien beim *Menschen* berichten über vielfältige Diagnosen anderer maligner oder benignen Zubildungen oder äußerer Ursachen (z.B. Viren, Mykosen oder Traumata), die zur Verwechslung mit Plattenepithelkarzinomen führen können (Lecerf et al. 2013).

#### 2.4.2 Therapie

In der *Humanmedizin* besteht die Empfehlung zur konservativen chirurgischen Resektion von Plattenepithelkarzinomen des Nagelapparates, sofern der Knochen noch nicht betroffen ist (Lecerf et al. 2013). Die rasche und genaue Diagnose digitaler Läsionen kann dazu führen, dass durch eine frühzeitige Behandlung sowohl die Lebensqualität des Patienten als auch die Prognose verbessert werden (Lapsley und Selmic 2021). Neben der chirurgischen Entfernung können Chemo-, Strahlen- und Elektrotherapie eingesetzt werden sowie Kryochirurgie, photodynamische Therapie, Plesiotherapie und Diathermie (Fania et al. 2021). Die Wichtigkeit einer chirurgischen Behandlung findet sich auch in den Angaben aus der *Veterinärmedizin* wieder. Sowohl für Plattenepithelkarzinome der Zehe (O'Brien et al. 1992) und anderer Lokalisationen (Webb et al. 2009) als auch in Bezug auf digitale Tumoren allgemein (Henry et al. 2005) wird die chirurgische Entfernung der betroffenen Zehe als wichtigste Behandlung des Plattenepithelkarzinoms angesehen. Die frühzeitige Durchführung führt in den meisten Fällen zu einer dauerhaften Tumorfreiheit (Belluco et al. 2013) und verspricht dem Patienten eine bessere Prognose (Webb et al. 2009). In der Regel wird eine vollständige Entfernung erreicht und die niedrigen Raten von Lokalrezidiven bestätigen den hohen Therapieerfolg (Chiu et al. 2022). Um eine vollständige Entfernung sicherzustellen, wird eine Amputation auf der Höhe

des Metacarpophalangeal- oder Metatarsophalangealgelenks empfohlen (Meleo 1997). Gemäß Lettow et al. (1988) verlief die Heilung nach der Amputation in den meisten Fällen ohne Komplikationen und die Hunde konnten sich ohne Lahmheit fortbewegen. Nur in einem von 72 Fällen blieb die Lahmheit bestehen; in diesem Fall wurde eine Metastase proximal des zugrunde liegenden Tumors der Zehe vermutet. In anderen Studien wurden Komplikationen im Zusammenhang mit Zehenamputationen beschrieben: In einer Studie mit elf Hunden, denen aufgrund verschiedener Neoplasien Zehen amputiert wurden, trat in allen Fällen postoperativ eine Lahmheit auf. Bei drei Hunden, bei denen ein Osteosarkom diagnostiziert wurde, war die Lahmheit leichtgradig persistierend (Liptak et al. 2005). In einer Studie von Kaufmann und Mann (2013) wurde nach kurz- und langfristigen Komplikationen nach 35 Zehenamputationen unterschieden. Bei 20 der 33 Hunde, für die postoperativ Daten zur Verfügung standen, wurden nach der Operation keine Komplikationen beobachtet (60,6 %), kurzfristige Komplikationen in weniger als 14 Tagen nach der Operation wurden in 13 Fällen beobachtet (39,4 %) und in mehr als 14 Tagen nach der Operation waren acht von 32 Fällen noch nicht beschwerdefrei (25 %). Übereinstimmend stellten Kaufmann und Mann (2013) sowie (Muir und Peard 1998) fest, dass Komplikationen an den Zehen III und IV häufiger auftraten als an anderen Zehen.

Adjuvante Therapien werden selten angewendet. Dabei kommen Zytostatika wie Cisplatin (Himsel 1986) und Mitoxantron (Henry et al. 2005) zum Einsatz. Bei Himsel (1986) wurden zwei Hunde mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom mit Cisplatin behandelt, von denen einer eine komplette Remission erreichte und der zweite nach einer anfänglichen Remission einen Rückfall erlitt, so dass der Hund viereinhalb Monate später euthanasiert werden musste. Bei Henry et al. (2005) wurde bei einem Hund, der mit Mitoxantron behandelt wurde, zusätzlich eine Lungenlobektomie wegen eines pulmonalen Adenokarzinoms durchgeführt und der Hund verstarb im Anschluss aufgrund von Komplikationen. Aus diesen Studien liegen keine detaillierten Behandlungsprotokolle vor und der Nutzen ist fraglich. Die einzige bekannte Studie mit einem detaillierten Protokoll für die Behandlung von digitalen Plattenepithelkarzinomen mit adjuvanten Therapien ist die Arbeit von Marconato et al. (2021) (Tabelle 7): Bei 78 Hunden wurden eine oder mehrere betroffene Zehen und in einem weiteren Fall die betroffene Gliedmaße amputiert. Siebzehn Hunde (21,5 %) bekamen eine adjuvante Behandlung, von denen 14 (82,4 %) eine Chemotherapie, zwei weitere (11,8 %) eine Strahlentherapie und ein Hund (5,9 %) beide Therapien erhielt. Im Verlauf der Studie entwickelten 18 Hunde *de-novo*-Tumoren, von denen sechs zuvor mit einer adjuvanten Therapie behandelt worden waren. Vierzehn Hunde entwickelten während des Beobachtungszeitraums Metastasen. Bei sieben dieser Hunde waren allerdings bereits bei der Vorstellung Metastasen in den Lymphknoten festge-

stellt worden. Viermal waren Metastasen bei Hunden aufgetreten, die platinbasierter Chemotherapie (Carbo-/Cisplatin) unterzogen wurden. Insgesamt erzielte die alleinige Therapie mit adjuvanter Chemotherapie schlechtere Ergebnisse als die Amputation. Allerdings werden adjuvante Therapien in der Regel bei Hunden eingesetzt, die bereits fortgeschrittene Anzeichen einer Erkrankung aufweisen und daher eine schlechtere Prognose haben. Eine Chemo- oder Strahlentherapie wird laut Marconato et al. (2021) daher nur für Fälle empfohlen, in denen bereits Metastasen aufgetreten sind.

In einzelnen Fällen wurden symptomatische Therapieversuche mit Analgetika, Antiphlogistika und Antibiotika ohne genaue Behandlungsprotokolle erwähnt (Lettow et al. 1988). Soweit bekannt, gibt es bisher keine Studien über den möglichen Einfluss der Operationsmethode oder des Amputationsgrades auf den Verlauf, die Metastasierungsrate und die Überlebenszeit. Außerdem gibt es noch keine Leitlinien für das empfohlene Vorgehen.

**Tabelle 7.** Literaturübersicht über den Einsatz adjuvanter Therapien bei akralen Plattenepithelkarzinomen an der Hundezehe

Wirkstoff	Autor	Anzahl	Ergebnis
<i>Chemotherapie</i>			
Cisplatin	Marconato et al. (2021)	2	<i>de-novo</i> -Tumor (n = 1) Metastasen (n = 1)
	Henry et al. (2005)	2	k.A.
Mitoxantron	Henry et al. (2005)	2	ohne Kausalität verstorben (n = 1)
5-Fluorouracil	Marconato et al. (2021)	6	<i>de-novo</i> -Tumor (n = 3)
Carboplatin	Marconato et al. (2021)	3	<i>de-novo</i> -Tumor (n = 1)
<i>Metronomische Chemotherapie</i>			
Thalidomid + Cyclophosphamid + Piroxicam	Marconato et al. (2021)	3	<i>de-novo</i> -Tumor (n = 1)
<i>Strahlentherapie</i>			
	Marconato et al. (2021)	3	k.A.
<i>Strahlen- und Chemotherapie</i>			
Strahlentherapie + Carboplatin	Marconato et al. (2021)	1	k.A.

### 2.4.3 Multiplizität

Plattenepithelkarzinome der Zehen treten in der Regel solitär in Erscheinung, können aber auch an mehreren Zehen nacheinander oder gleichzeitig auftreten (Guerin et al. 1998; Madewell et al. 1982). Schnauzer und Riesenschnauzer werden als prädisponiert für multiples Geschehen beschrieben (Paradis et al. 1989; Lettow et al. 1988; Frese et al. 1983). In der Studie von Marconato et al. (2021) hatten sieben von 79 Hunden (9 %) mit digitalen PEK bei der Vorstellung bereits mehrere Tumoren. 18 Hunde (22,8 %) entwickelten während der Beobachtungszeit *de-novo*-Tumoren mit einem Median von 190 Tagen nach der ersten Diagnose. Bei Henry et al. (2005a) wiesen drei von 33 Hunden mit akralen PEK zum Zeitpunkt der Studie oder später multiple Tumoren auf (9,1 %) (Henry et al. 2005). In der Untersuchung von Chiu et al. (2022) mit 106 Langzeitbeobachtungen von subungualen PEK hatten 17 Hunde bereits zu Beginn der Studie mehr als einen Tumor, 22 Hunde zeigten innerhalb des ersten Jahres nach der Operation weitere Tumoren, bei 13 Hunden traten *de-novo*-Tumoren ein bis zwei Jahre nach der ersten Entfernung auf und bei sieben Hunden zwei bis fünf Jahre nach der ersten Amputation. Das Risiko, innerhalb von zwei Jahren nach der Erstdiagnose weitere Tumoren zu entwickeln, wurde für Riesenschnauzer mit 66 % und Großpudel mit 49 % angegeben. Belluco et al. (2013) berichten von anfänglich 13 multiplen Tumoren bei 154 Hunden (8,4 %). Von 49 Hunden, von denen Nachuntersuchungsergebnisse vorlagen, entwickelten elf neue Tumoren an zwei bis vier Zehen (22,4 %). Die Intervalle zwischen der Entwicklung neuer Tumoren lagen zwischen einem und 24 Monaten, mehrheitlich jedoch zwischen einem und zwölf Monaten. Aus den Ergebnissen dieser Studie kann geschlossen werden, dass Mehrfachtumoren häufiger auftreten als Todesfälle im Zusammenhang mit Metastasen. In den meisten Studien wurde jedoch nicht erfasst, wie viele Zehen und über welchen Zeitraum diese betroffen waren, so dass diesbezüglich weitere Untersuchungen sinnvoll sind, um allgemeine Annahmen formulieren zu können.

### 2.4.4 Rezidive

Lokale Rezidive von Plattenepithelkarzinomen an der Zehe sind selten; so wurden in einer Untersuchung an 21 Fällen von Zehenamputationen aufgrund von Plattenepithelkarzinomen keine Rezidive beobachtet (O'Brien et al. 1992). Auch bei Chiu et al. (2022) kam es in 106 Fällen bis zu fünf Jahre nach einer Amputation zu keinem Rezidiv. In einer Untersuchung von Wobeser et al. (2007a) mit 109 PEK trat in einem Fall nach 395 Tagen ein Rezidiv auf (0,9 %) und der Hund wurde euthanasiert. Bei Marconato et al. (2021) trat in drei von 79 Fällen von PEK (3,8 %) nach 17, 64 und 150 Tagen ein neuer Tumor an derselben Stelle auf. Im Gegensatz zu anderen Autoren beschreiben Frese et al. (1983) eine höhere Anzahl von Rezidiven und Metastasen. Bei insgesamt zwölf von 37 Hunden (32,4 %) kam es innerhalb eines Jahres

nach der Erstoperation zu Rezidiven und Metastasen, was zur Euthanasie der betroffenen Hunde führte.

Aufgrund der unterschiedlichen Datenlage sind Fragen zum Grad der Malignität noch nicht hinreichend geklärt. Diese Frage sollte auf der Grundlage weiterer Studien beantwortet werden, die insbesondere auch Rassenunterschiede berücksichtigen sollten.

#### **2.4.5 Metastasen**

Plattenepithelkarzinome scheinen an den Zehen ein größeres metastasierendes Potenzial zu haben als an anderen Lokalisationen (Wobeser et al. 2007a), jedoch variiert die Metastasierungsrate in der Literatur. Ausgehend vom lokalen subungualen Ursprung können akrale Plattenepithelkarzinome tiefer liegendes Weichgewebe einschließlich Dermis und Subkutis durchdringen und knöcherne Strukturen erreichen. Dort können sie im Periost, in der Kompakta und in der Markhöhle histologisch nachgewiesen werden. Von den regionalen Strukturen aus erreichen die Tumorzellen über das Blut- und Lymphsystem die regionalen Lymphknoten und verschiedene Organe, darunter Lunge, Nieren, Leber, Darm, Herz und Haut (Tabelle 8).

In einem Fallbericht wird ein Riesenschnauzer beschrieben, der vier Wochen nach der Amputation einer Zehe mit einem schnellwachsenden Hauttumor an der Kruppe vorgestellt wurde, der als Plattenepithelkarzinom diagnostiziert wurde. Weitere vier Wochen später wurde der Hund aufgrund einer hochgradigen Lahmheit sowie Metastasen im Radius und in der Lunge euthanasiert. Bei der Sektion wurden weitere Metastasen in den Nieren, dem Herzen, der Wirbelsäule und den Rippen festgestellt (Lettow et al. 1988).

**Tabelle 8.** Metastasierungen von Plattenepithelkarzinomen der Zehe im Krankheitsverlauf

<b>Autor (nach Erscheinungs- jahr)</b>	<b>Akrale PEK in der Studie</b>	<b>Metas- tasen</b>	<b>Anteil metastasierter Tumoren</b>	<b>Lokalisation der Metastasen</b>	<b>Beobachtungs- zeitraum</b>
Chiu et al. (2022)	106	4	3,8 %	unbekannt	12 Monate – 5 Jahre
Marconato et al. (2021)	79	14	17,7 %	Lunge Lymphknoten Haut Niere Leber	128 – 2370 Tage
Belluco et al. (2013)	49	4	8,2 %	k. A.	23 - 28 Monate
Wobeser et al. (2007a)	42	10	23,8 %	k. A.	> 1.500 Tage
Henry et al. (2005)	33	2	6,1 %	Lymphknoten Zunge	2 Jahre
Brodzki et al. (2004)	19	3	15,8 %	Lunge	18 Monate
Marino et al. (1995)	24	3	12,5 %	Lunge	2 Jahre
O'Brien et al. (1992)	21	1	4,7 %	Lunge	26 Monate
Frese et al. (1983)	128	k. A.	k. A.	Lymphknoten Lunge Herz	6 - 60 Monate
Liu und Hohn (1968)	5	2	40 %	Lymphknoten Lunge Niere Leber Jejunum Herz	1 - 16 Monate

In den meisten Studien wird die Metastasierungsrate zwischen 0 % und 29 % beschrieben. In der Arbeit von Marconato et al. (2021) wurden bei zehn von 39 Hunden (25,6 %) histopathologisch Lymphknotenmetastasen festgestellt. Von den Hunden, die eine Röntgenuntersuchung des Thorax, einen abdominalen Ultraschall und ein Ganzkörper-CT erhielten, hatte keiner Anzeichen von Fernmetastasen. Während des gesamten Beobachtungszeitraums wiesen 14 Hunde (17,7 %) Metastasen in verschiedenen Organsystemen auf, von denen bei sieben Tieren bereits zum Vorstellungszeitpunkt Lymphknotenmetastasen vorhanden waren. Bei Marino et al. (1995) zeigten sieben von 24 Hunden mit PEK radiologisch Merkmale von Lungenmetastasen (12,5 %). In einer weiteren Studie von Frese et al. (1983) wird allerdings von einem höheren Malignitätsgrad ausgegangen. Unter den 37 Hunden, von denen Informationen zum Verlauf vorlagen, blieben im Beobachtungszeitraum von sechs bis 60 Monaten elf Hunde rezidiv- und metastasenfrei (29,7 %), davon nur acht länger als ein Jahr (21,6 %). Fast ein Drittel der 37 Hunde wurde wegen Rezidiven und Metastasen postoperativ schon innerhalb der ersten zehn Monate euthanasiert.

Im Durchschnitt wurde das Metastasierungsrisiko akraler PEK von den verschiedenen Autoren als gering eingestuft. Die Definition der Metastasierungsrate ist jedoch schwierig, da sie sowohl die Ausbreitung in regionäre Lymphknoten als auch in weiter entfernte Organe umfasst, in denen ihr Vorhandensein oft nicht histopathologisch, sondern nur durch bildgebende Verfahren erfasst werden kann. Problematisch ist, dass sehr unterschiedliche Beobachtungszeiträume in den Studien zugrunde lagen und verdächtige Fernmetastasen häufig nicht zytologisch oder histologisch auf ihren Ursprung hin untersucht wurden (Chiu et al. 2022).

Darüber hinaus nahmen Marconato et al. (2021) auch Berichte aus Nachuntersuchungen oder telefonischen Konsultationen der überweisenden Tierärzte oder Besitzer in ihre Untersuchung auf. Die genannte Studie stellt, soweit bekannt, die umfassendste Erhebung von Daten zu präoperativer Diagnostik und postoperativen Nachbetrachtungen dar. Dabei wurden Faktoren identifiziert, die im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit stehen. Tumorbedingte Todesfälle sind häufiger zu beobachten, wenn bei der Präsentation bereits Metastasen vorhanden waren. Marconato et al. (2021) stellten fest, dass Schnauzer eine schlechtere Prognose hatten als andere Rassen. Soweit bekannt, gibt es keine Studien über Rezidivraten und Metastasen von akralen PEK bei bestimmten Hunderassen. Da an diesem Punkt noch Forschungslücken bestehen, sind weitere Untersuchungen sinnvoll. Mögliche rassespezifische Krankheitsmerkmale könnten hilfreiche Hinweise für den Umgang mit Verdachtsfällen in der tierärztlichen Praxis geben.

### 2.4.6 Überlebenszeit und Todesursache

Die Überlebensdauer wird als *Überlebensrate* über einen bestimmten Zeitraum oder als *Überlebenszeit* in Tagen bestimmt. Dabei wird in der Literatur nach Möglichkeit zwischen tumorassoziierten und nicht tumorassoziierten Todesursachen bei akralen PEK unterschieden, allerdings ist nicht immer eine Differenzierung möglich. Obwohl das akrale Plattenepithelkarzinom des Hundes mit einer Inzidenz von 47,4 % aller akralen malignen Läsionen ein häufiger Tumor ist, sind klinische Informationen begrenzt (Belluco et al. 2013). Unterscheidet man die Todesursachen in tumorassoziiert und nicht tumorassoziiert, sterben weniger als 50 % der Hunde in Verbindung mit einem digitalen Plattenepithelkarzinom. Steht die Todesursache mit einem PEK in Verbindung, tritt dieser häufig innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung auf (Wobeser et al. 2007a). Meist werden die Hunde aufgrund von *de-novo*-Tumoren oder Folgen von Metastasen euthanasiert. Die Todesursachen in Studien über Plattenepithelkarzinome der Hundezehne wurden rasseübergreifend erfasst (Marconato et al. 2021; Cerezo-Echevarria et al. 2020; Belluco et al. 2013; Frese et al. 1983) und sind möglicherweise nicht repräsentativ für einzelne Rassen.

Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten von 123 Hunden mit *kutanen* PEK betragen bei Willcox et al. (2019) 80 % bzw. 60,5 %. Bei *subungualen* PEK lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 95 % und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 21 % (Brodzki et al. 2004) bis 74 % (Marino et al. 1995) (Tabelle 9). Die größte Anzahl von Fällen wurde von Marconato et al. (2021) dokumentiert. Hier waren im Beobachtungszeitraum von 79 Hunden 24 an tumorassoziierten Ursachen gestorben (30,4 %), 31 Hunde starben an nicht tumorassoziierten Ursachen (39,2 %) und 24 Hunde waren nach der Nachbeobachtungszeit noch am Leben (30,4 %). Die 24 Hunde, die aufgrund der fortschreitenden Erkrankung gestorben waren, lebten zehn bis 1.468 Tage (Median 302 Tage) und die übrigen 31 Hunde starben im Zeitraum von 128 bis 2.370 Tage (Median 745 Tage). Die überlebenden Hunde wurden über einen Zeitraum von 147 bis 2.254 Tagen beobachtet (Median 432 Tage) (Marconato et al. 2021). Bei Belluco et al. (2013) waren 20 % der Tiere, die während der Nachbeobachtungszeit verstorben waren (n = 30) an tumorabhängigen Ursachen verstorben, darunter zwei Hunde aufgrund von *de-novo*-Tumoren und vier Hunde wegen vermuteter Metastasen. Noch weniger tumorabhängige Todesfälle wurden bei O'Brien et al. (1992) für insgesamt 21 Fälle beobachtet: Zum Ende der Beobachtungszeit waren sieben von elf Hunden an nicht PEK-assoziierten Ursachen gestorben, drei Hunde wurden postmortal untersucht und starben ebenfalls nicht an PEK und nur bei einem Hund wurden als Todesursache Lungenmetastasen dokumentiert, die ursächlich mit dem PEK zusammenhängen. Da die übrigen Hunde zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes noch am Leben waren, lag der Anteil der PEK-assoziierten Todesursachen bei nur 4,7 %.

**Tabelle 9.** Überlebensraten von Hunden mit akralen Plattenepithelkarzinomen

<b>Autor (nach Erscheinungsjahr)</b>	<b>Proben- umfang</b>	<b>1-Jahres- Überlebensrate</b>	<b>18-Monate- Überlebenszeit</b>	<b>2-Jahres- Überlebensrate</b>
Marconato et al. (2021)	79	81 %	k. A.	60 %
Henry et al. (2005)	28	50 %	k. A.	18 %
Brodzki et al. (2004)	19	89,5 %	85,2 %	21,1 %
Marino et al. (1995)	19	95 %	k. A.	74 %
O'Brien et al. (1992)	21	76,2 %	k. A.	42,9 %

#### 2.4.7 Zusammenfassung zum Stand der Literatur

Basierend auf dem aktuellen Stand der Literatur können folgende Erkenntnisse zu den ätiologischen und klinischen Merkmale von Plattenepithelkarzinomen der Hundezeh zusammengefasst werden:

- Umfangsvermehrungen der Zehen kommen bei Hunden häufig vor, die meisten davon sind bösartig, darunter treten viele PEK auf.
- Es gibt unterschiedliche prädisponierende Faktoren von kutanen PEK, beispielsweise starke Sonnenlichtexposition.
- Morphologisch ähneln PEK der Zehen denen anderer Lokalisationen und das Grading von anderen Tumoren kann übertragen werden.
- Bei einigen Hunderassen ist eine Veranlagung für Plattenepithelkarzinome der Zehen bekannt, wobei insbesondere schwarze Hunde besonders häufig betroffen sind. Am häufigsten wurden Schnauzer verschiedener Größenvarietäten beschrieben, außerdem Großpudel, Rottweiler, Labrador-Retriever, Beaucerons und Briards.
- Eine von möglichen beteiligten, genetischen Komponenten zur Ausbildung von PEK ist das KITLG-Gen, dessen erhöhte Kopienzahlvarianten mit einem vermehrten Risiko für die Ausbildung von PEK bei schwarzen Großpudeln und Riesenschnauzern einhergeht.
- Von akralen PEK sind hauptsächlich ältere Hunde betroffen, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei zehn Jahren.
- Bei den Geschlechtern überwogen in den meisten Studien Rüden und es waren insgesamt mehr intakte als kastrierte Rüden, aber mehr kastrierte als intakte Hündinnen betroffen.
- PEK sind häufiger an den Vorder- als an den Hintergliedmaßen lokalisiert. Über die Beteiligung einzelner Zehen gibt es unterschiedliche Aussagen.

- Die klinischen Befunde von PEK sind von Entzündungssymptomen geprägt und haben ein unspezifisches, uneinheitliches Bild. Daher kann das akrale PEK nicht aufgrund seiner klinischen Symptome, sondern nur durch eine histopathologische Untersuchung diagnostiziert werden.
- Eine Amputation der betroffenen Zehe hat somit gleichermaßen diagnostische wie therapeutische Bedeutung und kann bei bereits vorliegender Metastasierung um adjuvante Therapien ergänzt werden.
- Im Verlauf können sich weitere Tumoren an anderen Zehen entwickeln, die als *de-novo*-Tumoren und nicht als Metastasen eingestuft werden.
- Die Metastasierungsraten werden mit bis zu 29 % der Fälle angegeben. Die Metastasen können an den proximalen Gliedmaßenanteilen, der äußeren Haut und den inneren Organen auftreten.
- Die Überlebensraten lagen in den Studien nach dem ersten Jahr bei 50 % bis 95 % und nach zwei Jahren bei 18 % bis 74 %.
- Tumorassoziierte Todesursachen wie *de-novo*-Tumoren oder Metastasen treten seltener auf als nicht tumorassoziierte Todesursachen.

Zusammenfassend gibt es nur wenige Studien zu Langzeitverläufen akraler PEK bei Hunden und die Daten zum klinischen Bild sind unvollständig. Einige der verfügbaren Quellen stammen aus den 1980er und 1990er Jahren (Marino et al. 1995; Lettow et al. 1988; Frese et al. 1983) und sollten unter den Aspekten medizinischer und züchterischer Entwicklungen der vergangenen 40 Jahre aktualisiert werden. Die meisten Studien umfassen außerdem keine Einflussfaktoren oder praktischen Ansätze im Verlauf der Behandlung. In den Untersuchungen lag der Fokus auf der Untersuchung digitaler Läsionen unterschiedlicher Ätiologie (Grassinger et al. 2021; Kaufman und Mann 2013) oder auf verschiedenen Tumorformen oder -lokalisationen (Graf et al. 2018; Villamil et al. 2011). Zudem beinhalteten manche Forschungsberichte nur geringe Fallzahlen (O'Brien et al. 1992). Nur wenige Forschungsarbeiten haben sich rassenübergreifend mit dem klinischen Verlauf, den Einflussfaktoren und dem Fortschreiten des digitalen bzw. akralen Plattenepithelkarzinoms befasst (Marconato et al. 2021; Belluco et al. 2013), jedoch gibt es keine detaillierten Untersuchungen zum Verlauf bei einzelnen Hunderassen.

### 2.4.8 Zielsetzung der Dissertation

Das Ziel dieser Dissertation ist es, auf Basis klinischer und makroskopischer Befunde Erkenntnisse über den Verlauf des akralen Plattenepithelkarzinoms bei Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzern zu gewinnen. Schnauzer werden zusammenfassend in der Literatur als häufigste betroffene Rassen genannt, allerdings ist die Verteilung innerhalb der drei Größenvarianten

noch unklar. Besonderes Augenmerk soll auf den Vergleich von Riesen- und Mittelschnauzern gelegt werden. Analysen zu Merkmalen und zum Verlauf der Krankheit sollen dazu beitragen, das typische Verhalten des Tumors hinsichtlich seiner Symptome und Befunde, seines Langzeitverlaufs und des Sterbealters sowie seiner Überlebenszeiten beschreiben zu können. Dabei sollen Regelmäßigkeiten und Unterschiede des akralen Plattenepithelkarzinoms bei Schnauzern der unterschiedlichen Größen ermittelt werden. Der Schwerpunkt liegt auf der retrospektiven Analyse von Labor- und Patientendaten. Zu diesem Zweck werden Signalement, Ausprägung der Erkrankungsmerkmale und Therapiekriterien ermittelt und auf den langfristigen Verlauf der Erkrankung hin untersucht. Die Arbeit soll ein besseres Verständnis der Krankheit bei Schnauzern ermöglichen und zu einer frühzeitigen Erkennung in der Praxis beitragen. Durch rechtzeitige Diagnosestellung und gezielte therapeutische Maßnahmen soll ein Beitrag dazu geleistet werden, die Lebensqualität und die Prognose erkrankter Hunde zu verbessern.



## 3 Material und Methoden

### 3.1 Tiergut

Für die retrospektive Auswertung wurden insgesamt 478 digitale Plattenepithelkarzinome von 417 Schnauzern (227 Riesenschnauzer, 174 Mittelschnauzer, 16 Zwergschnauzer) untersucht. Einschlusskriterien waren, dass die Hunde zu den Schnauzerrassen (Riesen-, Mittel- oder Zwergschnauzer) gehörten und die Diagnose eines digitalen Plattenepithelkarzinoms durch eine histopathologische Untersuchung verifiziert wurde. Schnauzer-Mischlinge und Tiere mit Verdachtsdiagnosen oder unbestätigten Besitzerangaben wurden von der Studie ausgeschlossen. Da alle Daten aus Befunden von Routineuntersuchungen stammten, war es nicht notwendig, einen Antrag auf Tierversuche zu stellen oder eine Genehmigung der Ethikkommission einzuholen.

### 3.2 Datenerhebung

Die meisten Daten (n = 388) stammen von Proben aus der Pathologie der LABOKLIN GmbH & Co. KG, Bad Kissingen, die zwischen 2013 und 2022 histopathologisch untersucht wurden (205 RS, 135 MS 16 ZS). Die Daten der Hunde wurden aus einem Gesamt tiergut von 5.544 archivierten histopathologischen Befunden von 1.836 RS, 2.113 MS und 1.595 ZS entnommen. Dazu wurden sie aus der Datenbank ausgelesen, in eine Excel-Datei transformiert und auf den Befund eines digitalen Plattenepithelkarzinoms hin selektiert. Das Signalement der Hunde ergab sich aus den zugehörigen Untersuchungsaufträgen, in mehreren Fällen lagen zudem Angaben zum Vorbericht von den behandelnden Tierärzten vor. So konnten teilweise die genaue Lokalisation des Tumors, die klinische Symptomatik, das makroskopische Bild, der Verlauf ohne bzw. unter Medikation und die diagnostischen Befunde nachvollzogen werden. Soweit möglich wurden weitere Informationen telefonisch und per Mail von behandelnden Tierärzten und/oder den Besitzern erfragt. Des Weiteren entstammen die makroskopischen Befunde den pathologischen Berichten. Da in den meisten Fällen die Objektträger in den Archiven nicht mehr verfügbar waren, konnten die histopathologischen Befunde für diese Studie nicht erneut histologisch analysiert werden.

Die Daten zu weiteren 90 Proben von 61 Hunden (22 R, 39 MS) wurden den schriftlichen Fragebögen entnommen, die in den Jahren 2013 bis 2015 und 2021 bis 2023 an behandelnde Tierärzte und Besitzer versandt worden waren. Der Fragebogen wurde auf Veranstaltungen

des Pinscher-Schnauzer-Klubs 1895 e.V. (VDH), auf VDH-Ausstellungen, in der Vereinszeitschrift „PuS - Pinscher und Schnauzer“, in Tierarztpraxen, bei Züchtern und als Online-Fragebogen auf der damaligen Autorenhomepage <http://schnauzerstudie.jimdo.com> verteilt. Er enthielt Fragen zum Signalement, zum Vorbericht, zur Lokalisation, zur klinischen Symptomatik, zum makroskopischen Befund, zur präoperativen Diagnostik und zur Behandlung. Die Diagnose eines akralen Plattenepithelkarzinoms wurde in allen 90 Fällen durch eine histopathologische Untersuchung bestätigt. Bei den übrigen Hunden waren entweder keine oder abweichende Diagnosen gestellt worden oder es wurde angegeben, dass sie gesunde Zehen hatten. Später wurden durch erneute Befragung der Besitzer und behandelnden Tierärzte weitere Daten zum Langzeitverlauf (krankheitsfreie Intervalle, *de-novo*-Tumoren, Metastasen, Überlebenszeit, Sterbealter und Todesursache) erfasst. Für die vorliegende Studie wurden alle 478 Fälle kombiniert und in einer gemeinsamen statistischen Analyse zusammengeführt. Alle histologischen und klinischen Merkmale wurden mit den Befunden in einer Excel-Tabelle erfasst und standardisiert, um die statistische Analyse vorzubereiten.

### 3.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der klinischen Parameter wurden nur die Riesenschnauzer und Mittelschnauzer herangezogen. Die Zwergschnauzer wurden aufgrund der geringen Anzahl nur deskriptiv ausgewertet und i.d.R. nicht für weitere statistische Auswertungen berücksichtigt. Durchgeführt wurden die statistischen Auswertungen mit der Statistiksoftware R, Version 4.2. (Team RDC 2010) im Rahmen des Drittmittelprojekts FORTiTher an der Universität Würzburg. Zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen den kategorischen Variablen wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Tests auf Verhältnisse zwischen den Gruppen mit der Annahme proportional gleicher Grundbedingungen (beispielsweise gleiche Verteilung von Vorder- und Hintergliedmaßen bei einer Rasse) wurden mit dem Proportionstest der R-Funktion ‚prop.test‘ auf von den Verhältnissen abweichende Ergebnisse untersucht. Die Mediane wurden bei zwei Gruppen mit dem Wilcoxon-Rangsummentest und bei mehr als zwei Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Es wurde der nicht-parametrische Post-hoc-Test nach Nemenyi für multiples Testen verwendet. Dieser Test ist im R-Paket ‚PMCMRplus‘ implementiert (Polert 2022).

Die Überlebensanalyse und Gestaltung erfolgte mit den R-Paketen ‚survival‘ (Therneau 2001) und ‚survminer‘ (Kassambara et al. 2016). Die Überlebenszeiten der Tiere, die an digitalem Plattenepithelkarzinom verstarben, wurden mittels multipler Regressionsanalyse verglichen. Zur Definition der Signifikanz wurden folgende Werte zugrunde gelegt:  $p \leq 0,05$  (schwach signifikant);  $p \leq 0,01$  (signifikant);  $p \leq 0,001$  (stark signifikant).

### 3.4 Vorpublikationen

Teile der Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht:

Aupperle-Lellbach, H.; Heidrich, D.; Conrad, D.; Beitzinger, C.; Masala, N.; Klopffleisch, R.; Müller, T. (2023a)

Comparative Study of Digital Squamous Cell Carcinoma in Giant, Standard, and Miniature Schnauzers

Animals 2023, 13(12), 1990. <https://doi.org/10.3390/ani13121990>.

License: CC BY 4.0

Aupperle-Lellbach, H.; Heidrich, D.; Kehl, A.; Conrad, D.; Brockmann, M.; Törner, K.; Beitzinger, C.; Müller, T. (2023b)

KITLG Copy Number Germline Variations in Schnauzer Breeds and Their Relevance in Digital Squamous Cell Carcinoma in Black Giant Schnauzers

Veterinary Sciences 2023, 10(2), 147. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020147>.

License: CC BY 4.0

Cerezo-Echevarria, A., Törner, K., Heidrich, D., Beitzinger, C., Grassinger, J. M., Aupperle-Lellbach, H. (2022)

Tumour frequencies in schnauzers according to size variants, with special emphasis on digital squamous cell carcinoma

Southern European veterinary Congress (SEVC), 20-22.10.2022 in Sevilla, Poster.

Gruber, B., Heidrich, D., Kehl, A., Conrad, D., Beitzinger, C., Masala, N., Müller, T., Aupperle-Lellbach, H. (2023)

KITLG Mutationsanalyse - ein neues Tool zur Einschätzung des individuellen Risikos der Entstehung digitaler Plattenepithelkarzinome beim schwarzen Riesenschnauzer.

Poster DGK-DVG Berlin 23.-25.November 2023, Tagungsband DVG-Vet-Congress Kleintiere Do. &Fr, S 56-57.

Törner, K., Heidrich, D., Beitzinger, C., Grassinger, J.M., Aupperle-Lellbach, H. (2021)

Plays size a role? Tumour Diagnoses in Giant, Standard and Miniature Schnauzers.

ESVONC – European Society of Veterinary Oncology, 26.-28.5.2022, Sizilien, Poster Veterinary and Comparative Oncology 2021, 20 (Suppl. 2) PP022, S. 14.



## 4 Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum 2013 bis 2022 wurden 478 Proben und klinische Berichte von akralen Plattenepithelkarzinomen von 227 Riesenschnauzern (54,5 %), 174 Mittelschnauzern (41,7 %) und 16 Zwergschnauzern (3,8 %) ausgewertet. Von den 417 Hunden waren 363 von nur einem Plattenepithelkarzinom der Zehe betroffen und bei 54 Hunden traten zwei bis sechs PEK an unterschiedlichen Zehen auf. Das Probenmaterial umfasste 32 Bioptate, 27 distale Phalangen (*Ossa unguicularia*), 415 Zehen, zwei amputierte Gliedmaßen und zwei Proben nicht näher benannter Größe (Tabelle 10).

**Tabelle 10.** Verteilung des Probenmaterials von 478 digitalen Plattenepithelkarzinomen von 417 Riesen-, Mittel-, und Zwergschnauzern mit dem Befund eines akralen Plattenepithelkarzinoms

<b>Probenmaterial</b>	<b>Riesen- schnauzer</b>	<b>Mittel- schnauzer</b>	<b>Zwerg- schnauzer</b>
Bioptat	17	14	1
Distale Phalange	14	13	0
Zehe	214	186	15
Gliedmaße	0	2	0
nicht beschrieben	2	0	0
gesamt	247	215	16

### 4.1 Klinische Vorberichte

Die Einsendeformulare für die Gewebeproben enthielten in unterschiedlichem Umfang Angaben zum Signalement, zu klinischen Symptomen, zu makroskopischen Befunden und zur bisherigen Therapie. Es war nicht in allen Fällen möglich, nachträglich weitere Daten zu erhalten. Vorberichtlich wurde in zwölf von 61 Fällen eine traumatische Läsion an der betroffenen Zehe angegeben, bevor weitere Symptome auftraten und die pathologische Diagnose gestellt wurde.

Bei zwölf Tieren (4 RS, 8 MS) war eine familiäre Häufung bekannt. Es wurden dreimal Elternteile, achtmal Geschwister und in drei Fällen nicht näher bezeichnete verwandte Tiere genannt. In einem Fall wurden mehrere Verwandte angegeben, bei denen ebenfalls ein digitales Plattenepithelkarzinom aufgetreten war. Eine tiefergehende Analyse der Stammbaumverhältnisse war im Rahmen der vorliegenden Studie jedoch nicht möglich.

## 4.2 Signalement

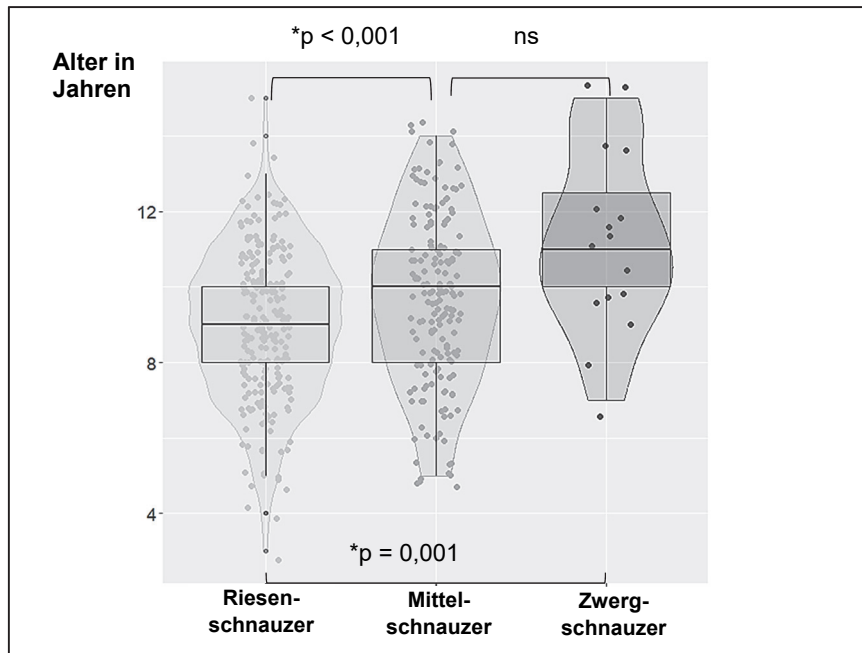
Soweit die Informationen verfügbar waren, wurden die Fellfarbe, das Alter und das Geschlecht der Tiere erfasst, die Informationen sind in Tabelle 11 aufgeführt.

**Tabelle 11.** Rasse, Fellfarbe, Alter und Geschlecht von 227 Riesen-, 174 Mittel- und 16 Zwergschnauzern mit einem Plattenepithelkarzinom der Zehe

Rasse	Fellfarbe	Alter (in Jahren)	Geschlecht
Riesenschnauzer	109 schwarz	3 - 15	82 m, 43 mk
	118 unbekannt	(Median 9)	44 w, 58 wk
Mittelschnauzer	88 schwarz	5 - 14	71 m, 25 mk
	8 pfeffersalz	(Median 10)	39 w, 39 wk
	78 unbekannt		
Zwergschnauzer	2 schwarz	7 - 15	8 m, 2 mk
	1 schwarz-silber	(Median 11)	1 w, 5 wk
	1 pfeffersalz		
	12 unbekannt		

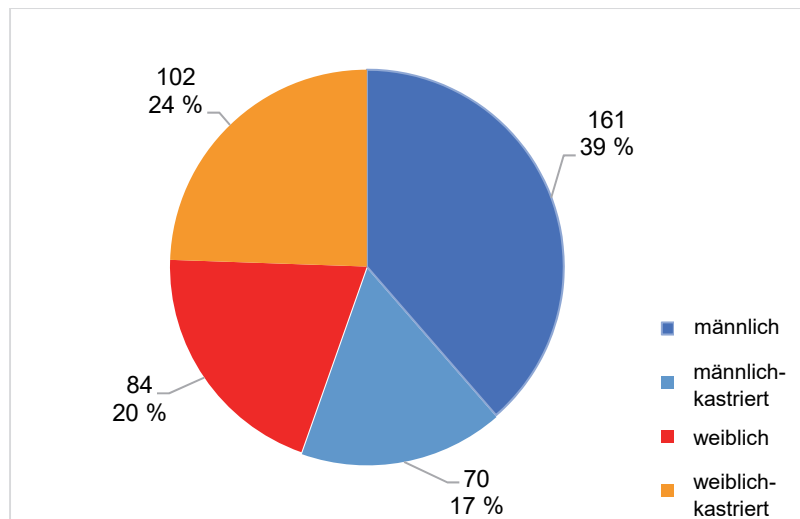
Von 209 der 417 Hunde war die *Fellfarbe* bekannt, davon waren 94,7 % schwarz ( $n = 199$ ), 4,3 % pfeffersalzfarben ( $n = 9$ ) und 0,5 % schwarz-silberfarben ( $n = 1$ ). Bei den Riesenschnauzern waren nur schwarze Hunde betroffen, bei den Mittel- und Zwergschnauzern waren es schwarze und pfeffersalzfarbene Hunde, sowie bei den Zwergschnauzern zusätzlich ein schwarz-silberfarbener Hund.

Das *Alter* der Hunde zum Zeitpunkt der Diagnose war für alle 417 Hunde bekannt, und lag zwischen drei und 15 Jahren. Insgesamt gab es signifikante Altersunterschiede zwischen den Rassevarianten ( $p < 0,001$ ). Riesenschnauzer waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung signifikant jünger als Mittel- ( $p < 0,001$ ) und Zwergschnauzer ( $p = 0,001$ ), der Unterschied zwischen Mittel- und Zwergschnauzern war dagegen nicht signifikant. Der Median lag bei neun Jahren. Nachfolgender Violinplot zeigt die Altersverteilung und Häufigkeit für Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzer bei der Erstdiagnose eines akralen Plattenepithelkarzinoms. Zusätzlich wird der Median durch den Boxplot angezeigt (Abbildung 3).



**Abbildung 3.** Altersverteilung und Häufigkeit bei Erstdiagnose eines akralen Plattenepithelkarzinoms für Riesenschnauzer, Mittelschnauzer und Zwergschnauzer

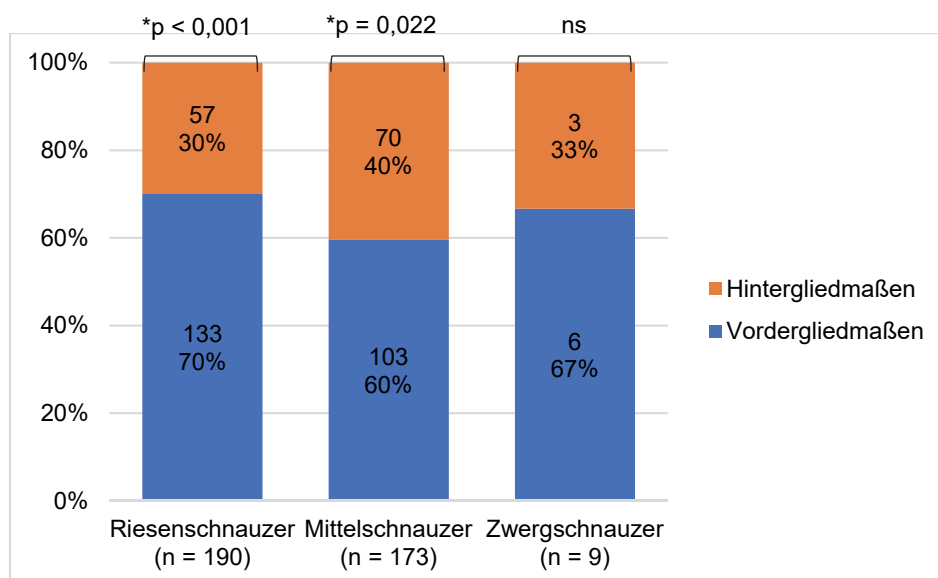
Das *Geschlecht* war bei allen Tieren bekannt. Der Anteil der männlichen Tiere lag unabhängig vom Kastrationsstatus bei 56 % (n = 231), während der Anteil der weiblichen Tiere 44 % betrug (n = 186). Davon waren 59 % intakt (n = 245) und 41 % kastriert (n = 172). Bei den Rüden überwog die Gruppe der intakten Tiere. Ihr Anteil war mehr als doppelt so hoch wie der der kastrierten (161/70). Demgegenüber waren bei den Hündinnen weniger Tiere intakt als kastriert (84/102) (Abbildung 4). Bei den Riesenschnauzern lag statistisch eine geschlechtsspezifische Prädisposition für Rüden vor (p < 0,05). Bei den Mittelschnauzern waren die Geschlechtsunterschiede nicht signifikant. Die Gruppe der Zwergschnauzer war zu klein, um statistische Unterschiede festzustellen. Für die weitere statistische Auswertung wurde nicht zwischen kastrierten und intakten Hunden unterschieden, da keine Informationen über den Zeitpunkt der Kastration vorlagen und somit der Effekt der Kastration nicht interpretiert werden konnte.



**Abbildung 4.** Geschlechtsverteilung der Gesamtheit von allen 417 Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzern mit Plattenepithelkarzinom der Zehe

### 4.3 Tumorlokalisation

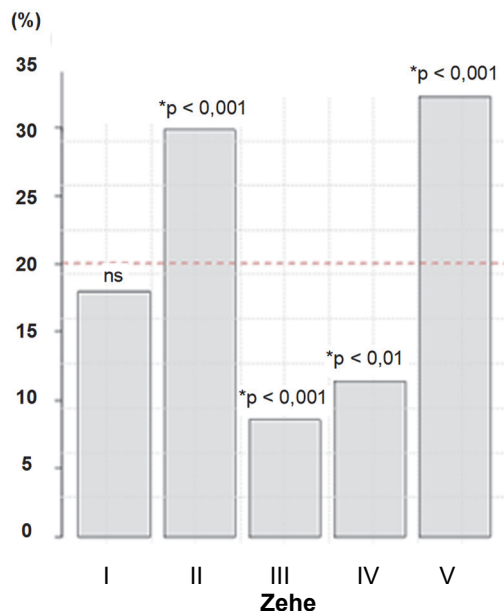
Das Auftreten der PEK an der Zehe wurde im Hinblick auf die Lokalisation an den Vorder- und Hintergliedmaßen, die Körperseite und die einzelnen Zehen (I - V) untersucht. Bei 372 Plattenepithelkarzinomen war bekannt, welche Gliedmaße betroffen war (190 RS, 173 MS, 9 ZS). Bei Riesen- und Mittelschnauzern waren die Vordergliedmaßen signifikant häufiger betroffen als die Hintergliedmaßen (RS 70 %,  $p < 0,001$ ; SS 60 %,  $p = 0,022$ ), während es beim Zwergschnauzern keinen signifikanten Unterschied zwischen Vorder- und Hintergliedmaßen gab ( $p = 0,504$  (Abbildung 5)).



**Abbildung 5.** Häufigkeitsverteilung der Lokalisation von 372 akralen Plattenepithelkarzinomen an Vorder- bzw. Hintergliedmaßen bei Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzern

Die rechte und die linke Körperhälfte wiesen in keiner Gruppe signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von PEK an der Zehe auf. Aufgrund der geringen Anzahl von Zwergschnauzern wurde die statistische Analyse der Häufigkeit des Auftretens an den einzelnen Zehen nur für Riesen- und Mittelschnauzer durchgeführt.

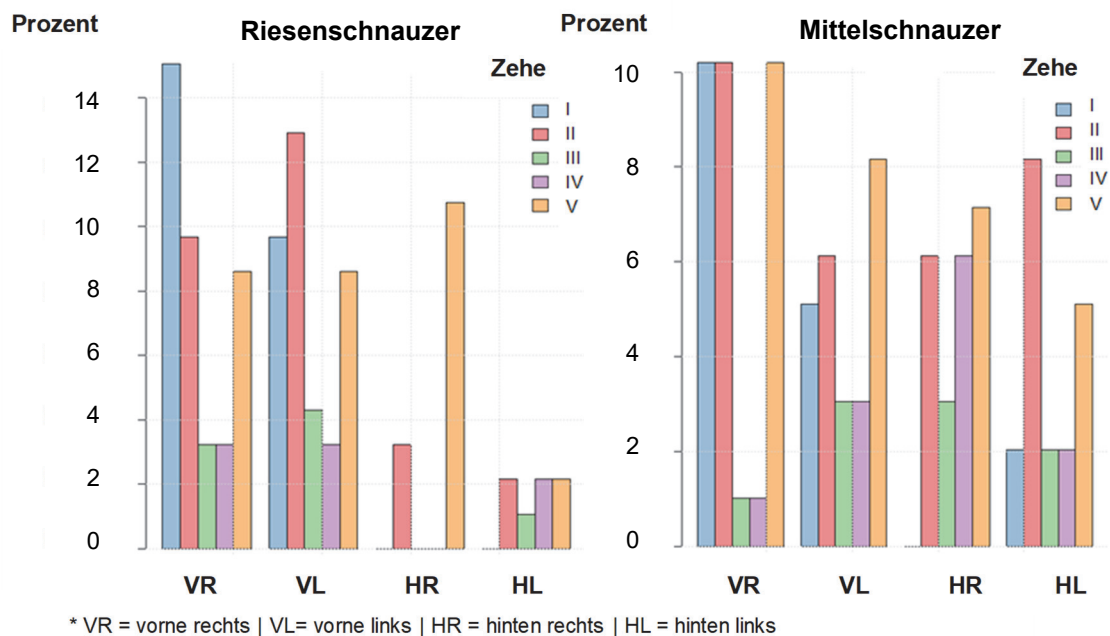
Es war in 367 Fällen (186 RS, 172 MS, 9 ZS) bekannt, an welcher Zehe das PEK lokalisiert war. Nach gängiger Nomenklatur wurde die Innenzehe („Daumenkralle“) der Vordergliedmaßen als Zehe I und die Innenzehe der Hintergliedmaße als Zehe II bezeichnet (König und Liebich 2019). Einzelne Zehen zeigten signifikant höhere oder niedrigere Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von PEK. Würde man alle Zehen der Vorder- und Hintergliedmaßen der Riesen- und Mittelschnauzer zusammenfassen und von einer Gleichverteilung der Erkrankungswahrscheinlichkeit jeder Zehe ausgehen, würde sich für jede Zehe pro Pfote eine Auftrittswahrscheinlichkeit von 20 % ergeben. Allerdings entspricht nur die Zehe I dieser Wahrscheinlichkeit. Dagegen sind die Zehen II und V signifikant häufiger ( $p < 0,001$ ) und die Zehen III ( $p < 0,001$ ) und IV ( $p < 0,01$ ) signifikant seltener betroffen. Nachfolgende Abbildung 6 zeigt den Gesamtprozentsatz der betroffenen Zehen von Riesen- und Mittelschnauzern addiert. Die gestrichelte rote Linie gibt die 20 % Auftrittshäufigkeit bei theoretischer Gleichverteilung wieder.



**Abbildung 6.** Relative Häufigkeiten von 358 digitalen Plattenepithelkarzinomen an den einzelnen Zehen

Bei Riesenschnauzern war Zehe I der Vordergliedmaßen stark signifikant ( $p < 0,001$ ) und Zehe V signifikant ( $p < 0,05$ ) häufiger betroffen als die übrigen Zehen. Bei Mittelschnauzern war ebenfalls Zehe I signifikant häufiger betroffen ( $p < 0,05$ ). Bei beiden Rassen waren die Zehen

III und IV stark signifikant seltener betroffen (jeweils  $p < 0,001$ ) als die Zehen I, II und V. An den *Vordergliedmaßen* wurde kein signifikanter Unterschied bei der Auftrittswahrscheinlichkeit verschiedener Zehen zwischen Riesenschnauzern festgestellt ( $p = 0,919$ ). An den *Hintergliedmaßen* gab es einen grenzwertigen Unterschied zwischen Riesenschnauzern und Mittelschnauzern ( $p = 0,08$ ) bezüglich der Häufigkeit des Auftretens des PEK an den einzelnen Zehen. Bei den Riesenschnauzern zeigte die logistische Regression einen signifikanten Unterschied zwischen der am häufigsten betroffenen V. Zehe im Vergleich mit jeder anderen Zehe der Hintergliedmaße ( $p < 0,01$ ). Bei den Mittelschnauzern war an der Hintergliedmaße die Zehe I signifikant seltener betroffen als alle anderen Zehen der Hintergliedmaßen ( $p < 0,01$ ) (Abbildung 7).



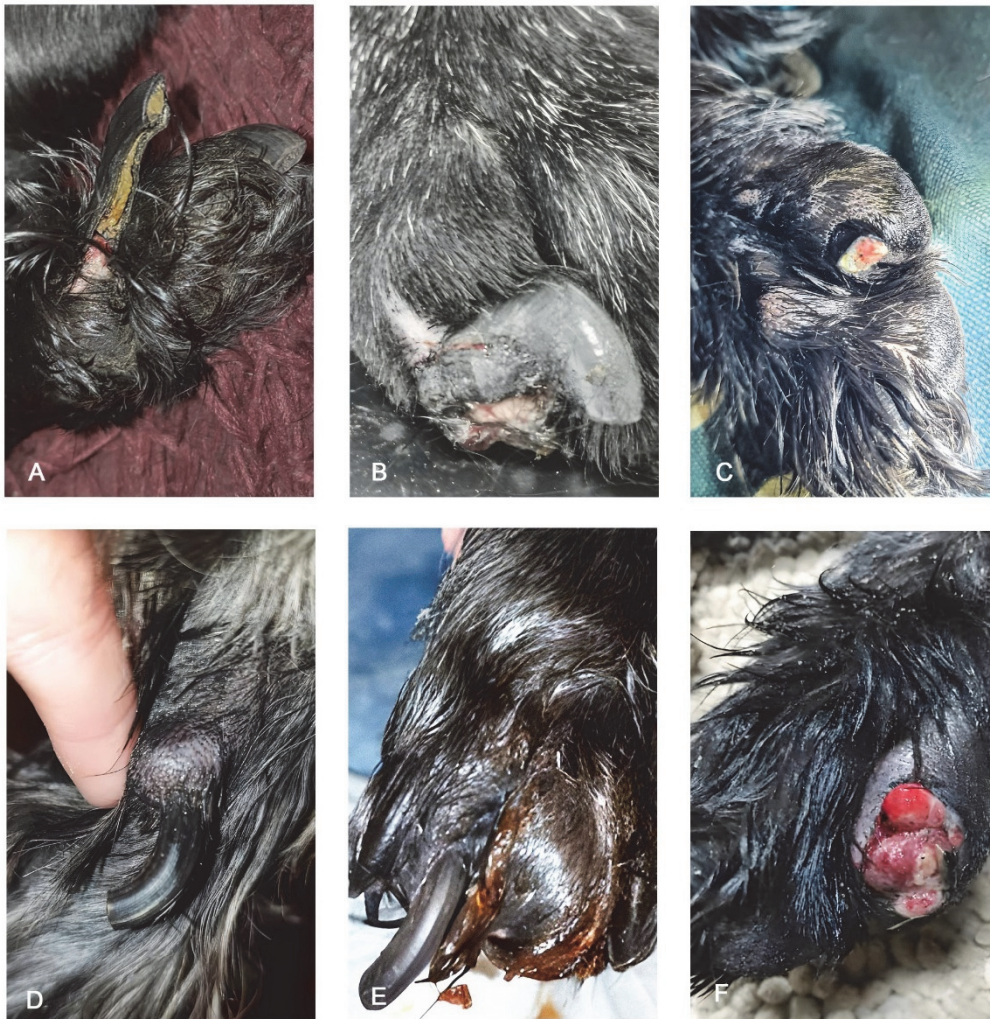
**Abbildung 7.** Relative Häufigkeiten von 358 akralen Plattenepithelkarzinomen an den einzelnen Zehen der Vorder- und Hintergliedmaßen

## 4.4 Klinische Ergebnisse

### 4.4.1 Lokale Symptome

Die anamnestisch berichteten klinischen Befunde beschränkten sich auf lokale Veränderungen an der Phalanx distalis und waren in allen Bereichen des periungualen Gewebes zu finden (Abbildung 8). Die häufigsten Symptome waren Entzündungen, Schwellungen der Zehe, Dolenz bei Berührung oder Druck, Veränderungen am Krallenhorn bis zum Krallenverlust, Lahmheiten und Sekretion (Tabelle 12). Auffallend war, dass der Krallenverlust bei Riesenschnauzern laut Vorbericht fast dreimal so häufig wie bei Mittelschnauzern auftrat, obwohl die Anzahl

der RS in der Studie die der MS nur um etwa 25 % überstieg. Mittelschnauzer waren hingegen doppelt so häufig von Lahmheit betroffen wie Riesenschnauzer.



Legende: **A.** Plattenepithelkarzinom bei einem 11-jährigen Mittelschnauzer-Rüden mit abnormem Hornwachstum an Zehe II der linken Hintergliedmaße. Die Gelbfärbung entstand vermutlich durch die lokale Behandlung mit einer jodhaltigen Salbe **B.** Plattenepithelkarzinom an Zehe II der linken Vordergliedmaße bei einem 8-jährigen männlichen Riesenschnauzer, Neoplasie mit purulent sezernierender Sekundärinfektion und partiell abgehobenem Krallenhorn **C.** Plattenepithelkarzinom bei einem 8-jährigen männlichen Mittelschnauzer an Zehe V der linken Vordergliedmaße, deutlich sichtbar ist der Krallenverlust **D.** Plattenepithelkarzinom mit nodulärer Umfangsvermehrung der Phalanx distalis der Zehe I (Daumenkralle) der linken Vordergliedmaße bei einer 13-jährigen kastrierten Mittelschnauzer-Hündin **E.** Plattenepithelkarzinom bei einem 10-jährigen kastrierten Mittelschnauzer an Zehe III der rechten Vordergliedmaße, 4 Monate nach Symptombeginn **F.** Plattenepithelkarzinom an der Zehe II der rechten Hintergliedmaße einer 6-jährigen Riesenschnauzerhündin mit deutlich sichtbarer ulzerierender Umfangsvermehrung  
© Fotos: Privat

**Abbildung 8.** Übersicht lokaler Symptome des Plattenepithelkarzinoms

**Tabelle 12.** Häufigkeit der klinischen Befunde an den Zehen von 40 Riesen-, 22 Mittel- und 2 Zwergschnauzern vor der Diagnosestellung des akralen Plattenepithelkarzinoms

Symptom	Anzahl*			
	RS	MS	ZS	gesamt
Rötung/Entzündung	33	20	2	55
Schwellung	23	23	1	47
Veränderungen der Hornqualität / abnormes Krallenwachstum	22	21	k.A.	43
Dolenz	15	21	k.A.	36
Lahmheit	7	14	k.A.	21
Krallenverlust	13	5	k.A.	18
Sekretion	8	10	k.A.	18

RS = Riesenschnauzer, MS = Mittelschnauzer, ZS = Zwergschnauzer

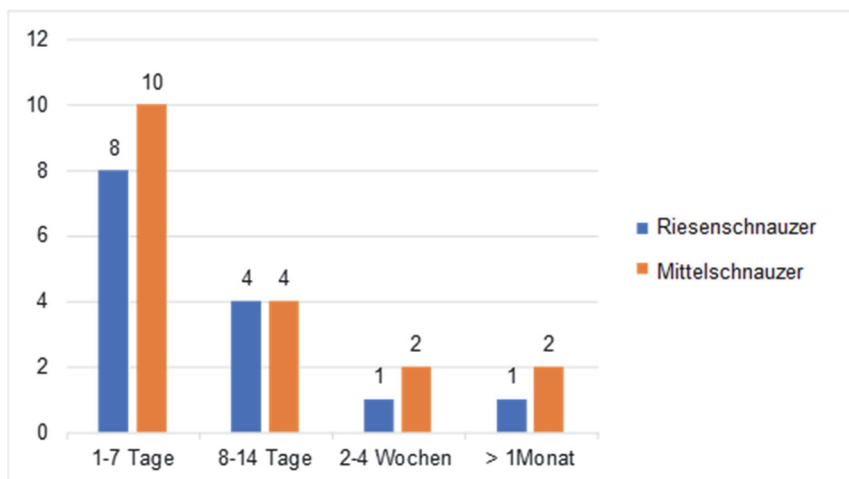
\* Mehrfachnennungen berücksichtigt

#### 4.4.2 Präoperative Diagnostik

Bei allen 478 Proben der 417 Hunde in der Studie wurde die Diagnose Plattenepithelkarzinom histopathologisch gestellt. In 43 Fällen waren vollständige Informationen darüber verfügbar, ob und in welchem Umfang vor der Zehenamputation Untersuchungen eingeleitet wurden. In fast allen dieser Fälle wurden Röntgenaufnahmen der Zehen durchgeführt (n = 42), achtzehnmal wurde neben der Zehe auch der Thorax geröntgt und einmal wurde präoperativ nur eine Lungenaufnahme durchgeführt. Dreizehnmal wurde angegeben, dass vor der Amputation Proben zur histologischen Beurteilung eingesandt wurden (10 Biopsien, 3 Feinnadelaspirationsproben) und in wenigen Fällen wurden bakteriologische (n = 7) und mykologische Untersuchungen (n = 1) angegeben. In einigen Fällen wurden mehrere Untersuchungen eingeleitet; bei einem Riesenschnauzer wurden alle genannten Untersuchungen durchgeführt.

#### 4.4.3 Konservative Therapie

Die Tierbesitzer stellten ihre Hunde soweit anamnestisch angegeben (n = 32) innerhalb einer Woche bis zu mehr als einem Monat nach Feststellung von Zehenanomalien tierärztlich vor. Davon wurde die Mehrheit (n = 18) innerhalb einer Woche einer Untersuchung unterzogen und bei wenigen (n = 3) verging mehr als ein Monat bis zur ersten tierärztlichen Konsultation (Abbildung 9).



**Abbildung 9.** Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten klinischen Symptome akraler Plattenepithelkarzinome und der tierärztlichen Vorstellung bei 14 Riesen- und 18 Mittelschnauzern

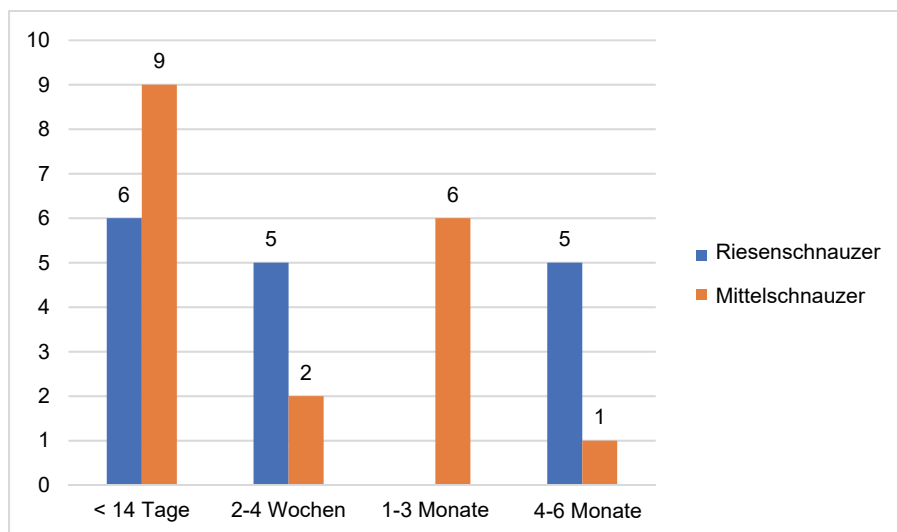
In den meisten Fällen wurde zwischen der ersten tierärztlichen Vorstellung und der Amputation eine konservative Behandlung durchgeführt. In 20 Einsendeberichten wurden therapeutische Maßnahmen beschrieben, die ohne Behandlungserfolg blieben: In zwölf Fällen wurde eine Antibiotikaresistenz angegeben und in acht Fällen wurden die Läsionen als Wundheilungsstörungen unbekannter Ursache bewertet. Die Medikamentenklassen wurden in 25 Fällen genannt. In den meisten Fällen erfolgte die Behandlung mit Antibiotika und Antiphlogistika, entweder einzeln oder in Kombination (Tabelle 13). Bei sechs antibiotischen Behandlungen wurden zwei Wirkstoffe parallel oder nacheinander eingesetzt: jeweils einmal wurden Cephalexin und Amoxicillin, Amoxicillin und Enrofloxacin, Enrofloxacin und Cephalosporin, Enrofloxacin und Marbofloxacin kombiniert und zweimal Amoxicillin und Clindamycin eingesetzt. Während alle anderen Hunde als Schmerzmittel nur ein einzelnes NSAID erhielten, wurde ein Hund mit einer Kombination aus Meloxicam und Carprofen behandelt.

**Tabelle 13.** Einsatz antibiotischer und antiphlogistischer Wirkstoffe in der konservativen präoperativen Behandlung akraler Plattenepithelkarzinome bei 26 Riesen- und 12 Mittelschnauzern

<b>Analgetika und Antiphlogistika</b>	<b>n*</b>	<b>Antibiotika</b>	<b>n*</b>
Wirkstoff unbekannt	12	Wirkstoff unbekannt	25
Carprofen	5	Amoxicillin-Clavulansäure	8
Meloxicam	3	Enrofloxacin	5
Cortikoide	1	Clindamycin	3
Tramadol	1	Cephalosporin	2
		Marbofloxacin	1
gesamt	23	gesamt	44

\* Mehrfachnennungen berücksichtigt

Neben der systemischen antibiotischen und antiphlogistischen Therapie wurden nach einzelnen Besitzerangaben alternativmedizinische und naturheilkundliche Behandlungsmethoden eingesetzt oder es erfolgten lokale Wundbehandlungen mit Bädern und Salben. Bei drei Tieren wurden homöopathische Komplexmittel eingesetzt (Lymphomyosot®, Neydil®, Osteoheel®, Para-Benzochinon-Injeel forte®, Ubichinon®, Traumeel®). Zwei Tiere erhielten eine Misteltherapie und zwei weitere wurden topisch mit Jod und Propolis behandelt. Außerdem erfolgte bei je einem Hund eine phytotherapeutische Behandlung mit Teufelskralle bzw. mit einer Enzymtherapie. Nach Angabe der Besitzer brachte keine der genannten Anwendungen nennenswerte symptomatische Besserung. In insgesamt 61 Fällen war der Verlauf bekannt und in keinem der Fälle wurden adjuvante Therapien wie Strahlen- oder Chemotherapie eingesetzt. Unterschiede in der Wirksamkeit der Medikamente auf einzelne Symptome wurden nicht dokumentiert. Die *Dauer der konservativen Behandlung* war bei 34 Tieren bekannt und reichte von wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten nach Auftreten der ersten Symptome. Zwei Drittel der Tiere (n = 22) wurde zwei bis vier Wochen und ein Drittel (n = 12) ein bis sechs Monate konservativ behandelt, bevor die betroffene Phalanx oder Zehe amputiert wurde (Abbildung 10).



**Abbildung 10.** Dauer der konservativen Behandlung von akralen Plattenepithelkarzinomen bei 16 Riesen- und 18 Mittelschnauzern vor Amputation

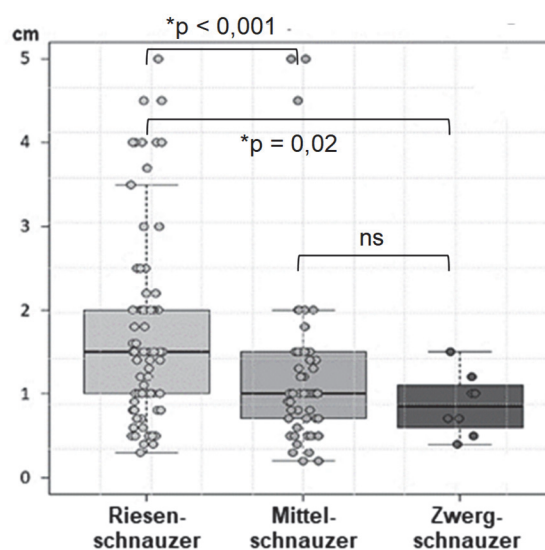
#### 4.4.4 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Entfernung der tumorösen Veränderungen an der betroffenen Extremität erfolgte in unterschiedlichem Umfang und in unterschiedlichen Zeiträumen. Bei 27 Hunden wurde nur die distale Phalange entfernt (14 RS, 13 MS), bei 415 Hunden wurde die ganze Zehe amputiert (214 RS, 186 MS, 15 ZS) und in zwei Fällen war der Umfang der Probe unbe-

kannt. Bei zwei Mittelschnauzern erfolgte nach Teilresektion und Metastasierung eine Gliedmaßenamputation. Bei einem dieser beiden Hunde wurde zuerst die Kralle gezogen und im weiteren Verlauf eine Teilresektion der Zehe durchgeführt, bevor schließlich die Gliedmaße amputiert wurde. Im zweiten Fall wurde zuerst eine Teilresektion durchgeführt und später die übrige Zehe entfernt, bevor dann auch eine Gliedmaßenamputation notwendig wurde.

#### 4.4.5 Pathologische Befunde

Die häufigsten in den pathologischen Berichten dokumentierten Befunde waren entzündliche Veränderungen, noduläre Zubildungen am Nagelbett, Schwellung der Zehe, abnormales Krallenwachstum, Verformung oder Verlust des Krallenhorns, Ulzeration und Osteolyse. Die pathologischen Befunde waren immer an der Kralle, dem Krallenbett bzw. dem distalen Zehenglied lokalisiert. Bei den Zehenveränderungen gab es keine signifikanten Unterschiede bei Riesen- und Mittelschnauzern. Bei den RS wurden 106 knotige Läsionen (72,3 %) und 34 multinoduläre oder diffuse Schwellungen (23,3 %) beschrieben. Bei den MS wurden 79 knotige Läsionen (73,8 %) und 21 diffus geschwollene Zehen (19,6 %) dokumentiert. Im Gegensatz dazu wiesen bei den ZS fast alle Zehen noduläre Läsionen auf ( $n = 10$ ; 91 %), und ein geschwollener Zeh wurde beschrieben. Die insgesamt 195 neoplastischen *Zubildungen* erreichten einen Durchmesser von bis zu 5,0 cm. Die Umfangsvermehrungen an den Zehen der RS waren zum Zeitpunkt der Amputation der Zehen signifikant größer (0,3-5,0 cm; Median 1,5 cm) als die der MS ( $p < 0,001$ ; 0,2-5,0 cm; Median 1,0 cm) und der ZS ( $p = 0,02$ ; 0,4-1,5 cm; Median 0,9 cm). Zwischen MS und ZS gab es keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,659$ ) (Abbildung 11).



**Abbildung 11.** Unterschiede in der Größe der neoplastischen Zubildungen bei akralen Plattenepithelkarzinomen zum Zeitpunkt der Amputation

In 145 von 338 Fällen (42,9 %) gingen die Beschwerden mit einem *Verlust der Kralle* einher, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Rassen festgestellt wurden ( $p = 0,279$ ). In 88 von 188 Fällen bei den RS (46,8 %), 53 von 138 Fällen bei den MS (38,4 %) und 4 von 12 Fällen bei den ZS (33,3 %) fiel die Kralle aus. In 193 Fällen (57,1 %) blieb die Kralle erhalten (100 RS, 85 MS, 8 ZS) und in 140 Fällen (59 RS, 77 MS, 4 ZS) wurde die Kralle im Pathologiebericht nicht erwähnt. Auf den Einsendeformularen wurden in 90 Fällen außerdem röntgenologisch nachgewiesene *osteolytische Prozesse* angegeben (42 RS, 45 MS und 3 ZS) (Legende:).



**Legende:** **A.** Befund an Zehe IV der linken Vordergliedmaße mit hochgradiger Weichteilschwellung und Osteolyse (Pfeil Abb. 12 A) bei einer 7-jährigen Riesenschnauzerhündin © Dr. Sabine Knorr-Henn. **B.** Dezentere Osteolyse (siehe Pfeil Abb. 12 B) aufgrund Plattenepithelkarzinoms an Zehe II der rechten Vordergliedmaße bei einem 10-jährigen kastrierten Riesenschnauzerrüden © Dr. Petra Wirth

**Abbildung 12.** Röntgenbefunde mit Osteolyse des Os unguiculare durch Plattenepithelkarzinom

In 79 Fällen wurden *Ulzerationen der Haut* im Bereich der Neoplasie beschrieben (50 RS, 26 MS, 3 ZS) (Tabelle 14). In 13 Fällen (6 RS, 7 MS), in denen makroskopisch „keine Läsionen“ vermerkt wurden, ergab die histologische Untersuchung eine Destruktion der distalen Phalanx durch das PEK. In 214 Fällen (101 RS, 108 MS und 5 ZS) wurden in den Pathologieberichten keine Läsionen an der Zehe erwähnt. Bei 410 Proben war bekannt, ob die *Resektionsränder* im Bereich des gesunden Gewebes lagen (219 RS, 176 MS, 15 ZS), in 36 Fällen gab es in den Pathologieberichten keine Angaben zu den Resektionsrändern. Die Ränder von 32 Biopsien konnten nicht bewertet werden, da die Umfangsvermehrungen nicht in ihrer Gesamtheit eingesandt wurden. Bei 89,3 % der Proben ( $n = 366$ ) lagen die Resektionsränder im tumor-

freien Bereich (196 RS, 158 MS, 12 ZS). Bei 10,7 % der Proben (n = 44) waren die Resektionsränder jedoch mit Tumorzellen infiltriert (23 RS, 18 MS, 3 ZS). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Rassevarianten ( $p = 0,929$ ). Infiltrierte Ränder traten meist dann auf, wenn nur Phalanx III amputiert wurde (n = 27).

**Tabelle 14.** Lokale Befunde der von Plattenepithelkarzinomen betroffenen Zehen bei Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzern

<b>Befund</b>	<b>RS</b>	<b>MS</b>	<b>ZS</b>	<b>gesamt</b>
<b>Umfangsvermehrung</b>				
ohne	6	7	k.A.	13
noduläre UV	106	79	10	195
diffuse Schwellung	34	21	1	56
<b>Krallenverlust</b>				
nein	100	85	8	193
ja	88	53	4	145
<b>Osteolyse</b>				
nein	1	k.A.	k.A.	1
ja	42	45	3	90
<b>Ulzeration</b>				
nein	1	k.A.	k.A.	1
ja	50	26	3	79

RS = Riesenschnauzer, MS = Mittelschnauzer, ZS = Zwergschnauzer

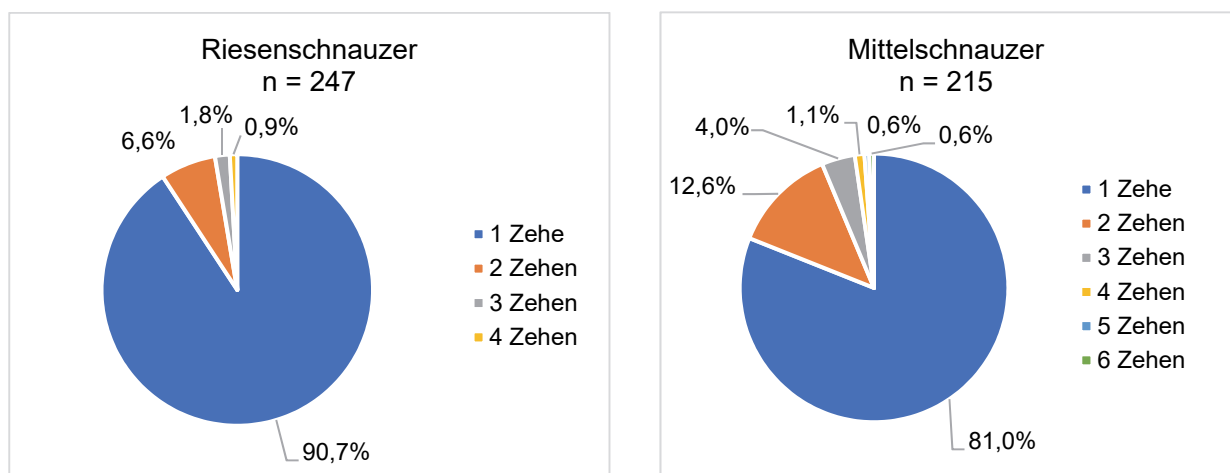
## 4.5 Weiterer klinischer Verlauf

Für 31 Hunde (14 RS, 17 MS) lagen Berichte über den Zustand nach der Operation vor. Bei 26 Hunden (83,9 %) verlief der Heilungsprozess ohne Komplikationen. Bei je einem Riesenschnauzer wurde eine Wundheilungsstörung bzw. eine Lahmheit festgestellt, bei drei Mittelschnauzern traten nach der Operation Komplikationen unbekanntes Umfangs auf.

Soweit möglich, wurden Merkmale zum weiteren Verlauf, nämlich *de-novo*-Tumoren, Metastasen, Todesursachen und Überlebenszeit erfasst. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen drei Monaten und acht Jahren nach der Diagnose, wobei 57 Hunde (21 RS, 36 MS) bis zu ihrem Lebensende oder bis zum Ende der Datenerhebung beobachtet werden konnten.

### 4.5.1 Multiplizität

Multiple Tumoren wurden über einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren nach der ersten Diagnose beobachtet, dabei traten zwei bis sechs Tumoren je Hund auf. Bei 87,1 % der 417 Hunde war das Tumorgeschehen auf eine Zehe beschränkt (n = 363; 206 RS, 141 MS, 16 ZS) und bei 12,9 % entwickelten sich Tumoren an zwei bis sechs Zehen (n = 54; 21 RS, 33 MS). Bei den 16 Zwergschnauzern war stets nur eine Zehe betroffen (Abbildung 13). Das Auftreten von *multiplen Plattenepithelkarzinomen* wurde bei Mittelschnauzern (18,7 %) signifikant häufiger beobachtet als bei Riesenschnauzern (9,3 %) ( $p = 0,003$ ). Mehr als vier betroffene Zehen wurden nur bei Mittelschnauzern (n = 4), nicht aber bei Riesenschnauzern dokumentiert.



**Abbildung 13.** Anzahl betroffener Zehen bei akralen Plattenepithelkarzinomen von Riesenschnauzern und Mittelschnauzern

Bei 41 Hunden (17 RS, 24 MS) mit multiplen Tumoren war bekannt, wie viele Gliedmaßen betroffen waren. Multiple Plattenepithelkarzinome waren häufig an mehr als einer Gliedmaße lokalisiert, aber es gab auch Fälle, in denen eine Pfote von mehreren Tumoren betroffen war (Tabelle 15 und 16).

**Tabelle 15.** Anzahl der betroffenen Zehen bei Plattenepithelkarzinomen von 417 Riesenschnauzern, Mittelschnauzern und Zwergschnauzern zum Zeitpunkt der Auswertung

Anzahl betroffener Zehen	RS	MS	ZS	gesamt
1 Zehe	206	141	16	363
2 Zehen	15	22	0	37
3 Zehen	4	7	0	11
4 Zehen	2	2	0	4
5 Zehen	0	1	0	1
6 Zehen	0	1	0	1
gesamt	227	174	16	417

RS = Riesenschnauzer, MS = Mittelschnauzer, ZS = Zwergschnauzer

**Tabelle 16.** Anzahl der betroffenen Gliedmaßen bei 17 Riesen- und 24 Mittelschnauzern mit multiplen akralen Plattenepithelkarzinomen

Anzahl betroffener Zehen	Anzahl betroffener Gliedmaßen	RS	MS
<b>2 Zehen</b>			
	1 Gliedmaße	3	3
	2 Gliedmaßen	9	13
<b>3 Zehen</b>			
	2 Gliedmaßen	0	2
	3 Gliedmaßen	3	3
<b>4 Zehen</b>			
	2 Gliedmaßen	2	2
<b>6 Zehen</b>			
	4 Gliedmaßen	0	1

RS = Riesenschnauzer, MS = Mittelschnauzer

#### 4.5.2 Krankheitsfreie Intervalle

Bei den Hunden mit multiplen PEK waren die Zeitabstände zwischen dem Auftreten von Tumoren an verschiedenen Zehen bei 46 Hunden (18 RS, 28 MS) bekannt. Die Intervalle zwischen den Tumoren reichten von einem bis 30 Monaten, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen Riesen- und Mittelschnauzern gab ( $p = 0,91$ ). Das zweite Plattenepithelkarzinom trat bei den Riesenschnauzern zwischen einem und 27 Monaten nach dem ersten Tumor auf (Median: 13 Monate), bei den Mittelschnauzern zwischen einem und 30 Monaten nach dem ersten Tumor (Median: 12 Monate). Bei weiteren 14 Hunden (5 RS, 9 MS) entwickelte sich ein dritter Tumor, wobei zwischen dem zweiten und dem dritten Tumor ein bis 25 Monate vergingen und der Median bei den Riesenschnauzern 15 Monate sowie bei den Mittelschnauzern 9 Monate betrug. Bei zwei Hunden mit weiteren Tumoren wurden die krankheitsfreien Intervalle ab der dritten Zehe nicht erfasst, da für diese keine histopathologischen Befunde vorlagen. Bei fünf Hunden (1 RS, 4 MS) entwickelten sich digitale PEK an vier Zehen, bei dem Riesenschnauzer trat der vierte Tumor einen Monat nach dem dritten Tumor auf, bei den vier Mittelschnauzern dauerte es drei bis 19 Monate (Median: 7,5 Monate).

Zwei dieser Mittelschnauzer hatten nach 16 bzw. 19 Monaten ein fünftes PEK an einer Zehe. Einer dieser Hunde entwickelte nach weiteren elf Monaten das sechste Plattenepithelkarzinom. Der Rüde wurde im Alter von 13 Jahren aufgrund eines siebten digitalen Tumors eingeschläfert, der nicht mehr untersucht wurde. Insgesamt nahm die Dauer der erkrankungsfreien Intervalle mit jedem weiteren Plattenepithelkarzinom ab.

### 4.5.3 Metastasen

Innerhalb eines Beobachtungszeitraums von einem Monat bis acht Jahren nach der Erstdiagnose konnte von 59 Hunden (22 RS, 37 MS) die Häufigkeit von Metastasen ermittelt werden. In 47 Fällen (16 RS, 31 MS) blieb der Tumor lokal begrenzt (79,7 %). Bei zwölf Hunden (6 RS, 6 MS) traten Metastasen auf (20,3 %). Im Vergleich der Metastasierungsraten bei Riesen- und Mittelschnauzern im Verhältnis zu ihrem Anteil an der Studienpopulation zeigte sich die Tendenz, dass MS prozentual etwas seltener Metastasen ausbildeten, wobei jedoch keine Signifikanz erreicht wurde ( $p = 0,5053$ ) (Tabelle 17). Bei den Hunden, die Metastasen entwickelten, betrug das Medianalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose acht Jahre. Durchschnittlich wurde die erste Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms bei Hunden mit Metastasen ein Jahr (RS) bzw. zwei Jahre (MS) früher als bei Hunden ohne Metastasen gestellt.

Die Tumoren metastasierten in die proximalen Gliedmaße ( $n = 6$ ), in die regionären Lymphknoten ( $n = 3$ ), in abdominale Organe ( $n = 3$ ), in die Lunge ( $n = 2$ ) und/oder in die Knochen ( $n = 2$ ) (Tabelle 18). Von den Hunden, die Metastasen entwickelten, wurde bei fünf der zwölf Hunde (2 RS, 3 MS) zuerst die betroffene Kralle entfernt oder eine Teilresektion (Krallenbeinamputation) durchgeführt, bevor zu einem späteren Zeitpunkt die Zehe oder die gesamte Gliedmaße amputiert wurde. Die Datenmenge für eine statistische Auswertung des Zusammenhangs zwischen dem Umfang der Amputation und dem Metastasierungsrisiko war jedoch zu gering (Tabelle 19). Von den zwölf Hunden mit Metastasen waren bei neun Hunden (6 RS, 3 MS) nur eine Zehe und bei den übrigen drei Mittelschnauzern jeweils zwei Zehen betroffen. Bei keinem der Hunde (5 MS), bei denen drei oder mehr Zehen von PEK betroffen waren, wurden Metastasen dokumentiert. Die Parameter Sauberkeit der Exzisionsränder, Lage und Größe des Tumors sowie Osteolyse wurden in der Auswertung nicht mit dem Metastasierungsrisiko korreliert, da diese Kriterien in den Pathologieberichten der betroffenen 59 Tiere nicht ausreichend beschrieben waren.

**Tabelle 17.** Fernmetastasen bei 22 Riesen- und 37 Mittelschnauzern mit akralen Plattenepithelkarzinomen, soweit zum Zeitpunkt der Auswertung der Studie bekannt

Metastasen ja/nein	Anzahl	Prozent
<b>RS</b>		
ja	6	10 %
nein	16	27 %
<b>MS</b>		
ja	6	10 %
nein	31	53 %
gesamt	59	100 %

RS = Riesenschnauzer, MS = Mittelschnauzer

**Tabelle 18.** Lokalisation von Organmetastasen bei 6 Riesen- und 6 Mittelschnauzern mit akralen Plattenepithelkarzinomen

<b>Tumorausbreitung</b>	<b>RS*</b>	<b>MS*</b>	<b>gesamt</b>
Proximale Gliedmaße	4	2	6
Lymphknoten	2	1	3
Abdomen	1	2	3
Thorax	1	1	2
Wirbelsäule	1	0	1
Becken	1	0	1
gesamt	10	6	16

RS = Riesenschnauzer, MS = Mittelschnauzer

\* Mehrfachnennungen berücksichtigt

**Tabelle 19.** Lokales und metastasiertes Tumorgeschehen und Umfang der chirurgischen Exzision akraler Plattenepithelkarzinome bei 22 Riesen- und 39 Mittelschnauzern, einschließlich mehrfacher Operationen bei 2 Riesen- und 4 Mittelschnauzern

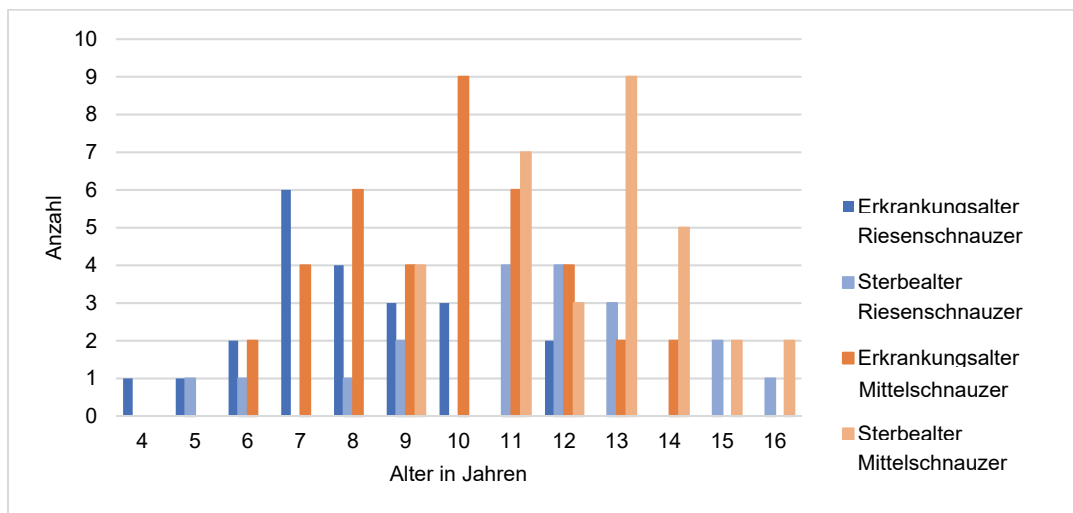
<b>Umfang des Eingriffs</b>	<b>lokale Tumorbegrenzung</b>	<b>Metastasen</b>	<b>gesamt</b>
Entfernung des Krallenhorns	1	2	3
Krallenbeinamputation	0	2	2
Zehenamputation	47	12	59
Gliedmaßenamputation	0	2	2

#### 4.5.4 Allgemeinsymptome

Zu 61 Hunden wurden Informationen über das Vorhandensein *systemischer Störungen* im postoperativen Verlauf erfasst. Bei sieben Hunden (2 RS, 5 MS) kam es im Verlauf der Erkrankung zu Störungen des Allgemeinbefindens und/oder organischen Erkrankungen. Die Allgemeinstörungen wurden mit allgemeiner Schwäche (1 MS), Gewichtsverlust (1 RS, 1 MS), respiratorischen (1 MS) und gastrointestinalen Symptomen (2 MS) sowie Lymphknotenschwellungen (1 RS, 2 MS) beschrieben. Vier der sieben Hunde gehörten zu denen, bei denen die Todesursache in Zusammenhang mit dem PEK gebracht wurde. Die Allgemeinstörungen wurden aufgrund ihrer geringen Anzahl nicht näher statistisch ausgewertet.

#### 4.5.5 Sterbealter

Das Sterbealter war von 51 Hunden bekannt (19 RS, 32 S) und sechs Hunde waren am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben (3 RS; 9 - 14 Jahre, 3 MS; 10 - 14 Jahre). Für alle anderen Hunde war der Status nicht bekannt. Das Sterbealter lag zwischen fünf und 16 Jahren, wobei der Median 12 Jahre betrug (RS 11 Jahre, MS 13 Jahre) (Abbildung 14).



**Abbildung 14.** Erkrankungs- und Sterbealter von 19 Riesen- und 32 Mittelschnauzern mit digitalen Plattenepithelkarzinomen

#### 4.5.6 Überlebenszeiten und Todesursache

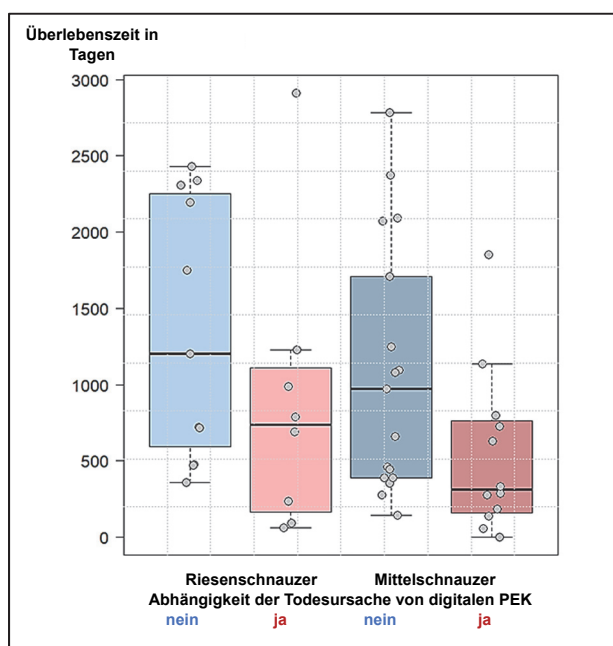
Am Ende des Beobachtungszeitraums waren 19 Riesen- und 32 Mittelschnauzer verstorben und sechs Hunde waren noch am Leben (3 RS, 3 MS). Davon abweichend lebten zum Zeitpunkt der Vorpublikation noch sieben Hunde (Aupperle-Lellbach et al. 2023a), ein weiterer MS war seit der Veröffentlichung verstorben. Die kürzeste Beobachtungszeit wurde bei einem Mittelschnauzer dokumentiert, der bereits am Tag der Erstvorstellung aufgrund der hochgradigen Veränderungen an mehreren Zehen und der schwerwiegenden Symptome euthanasiert wurde. Postmortal wurde an einer Exzisionsbiopsie die Diagnose Plattenepithelkarzinom bestätigt. Die längste Beobachtungsdauer wurde bei einer weiblichen Riesenschnauzerhündin verzeichnet, die im Alter von etwa sieben Jahren erkrankte und im Alter von rund 15,5 Jahren aufgrund eines *de-novo*-Tumors unklarer Genese an einer weiteren Zehe euthanasiert wurde.

Für 49 Hunde war die Todesursache bekannt (19 RS, 30 MS). In 21 Fällen war die Todesursache mit dem PEK assoziiert (8 RS, 13 MS). Diese Hunde wurden aufgrund von *de-novo*-Tumoren der Zehen (2 RS, 7 MS) oder aufgrund der Folgen von *Organmetastasen* euthanasiert (6 RS, 4 MS). Bei 2 der MS vermuteten die behandelnden Tierärzte zudem im Verlauf der Erkrankung ein *paraneoplastisches Syndrom*.

Die übrigen 28 Hunde (11 RS, 17 MS) starben an Erkrankungen, die nicht offensichtlich mit dem Plattenepithelkarzinom in Zusammenhang standen. Tumorunabhängige Todesursachen waren andere Neoplasien (3 RS, 4 MS) und Folgen allgemeiner oder kardiovaskulärer Erkrankungen (8 RS, 13 MS).

Sowohl Riesen- als auch Mittelschnauzer verstarben signifikant früher, wenn ein Plattenepithelkarzinom die Todesursache war ( $p = 0,004$ ) oder wenn sie Metastasen entwickelt hatten ( $p < 0,001$ ).

Von 51 Hunden (19 RS, 32 MS) lagen Angaben zur Überlebenszeit vor, diese reichte von null bis 2914 Tage (Median 718 Tage). Dabei starben 14 Hunde innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose eines PEK, 13 Hunde überlebten mehr als ein Jahr, aber weniger als zwei Jahre und 24 Hunde überlebten zwischen zwei und acht Jahren nach der Erstdiagnose. Es wurden keine Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen Riesen- und Mittelschnauzern festgestellt ( $p = 0,209$ ) (Abbildung 15). Die Amputation war in diesen Fällen nicht von einer adjuvanten Behandlung begleitet.



**Abbildung 15.** Boxplot der Überlebenszeit nach der Diagnose des ersten akralen Plattenepithelkarzinoms bei 19 Riesen- und 32 Mittelschnauzern in Verbindung mit tumorassoziierten (rot) und tumorunabhängigen Todesursachen (blau)

Die multiple Regressionsanalyse zeigt, dass Riesen- und Mittelschnauzer, die aufgrund des akralen Plattenepithelkarzinoms verstarben, eine signifikant kürzere Überlebenszeit hatten ( $p = 0,004$ ), als Hunde, die an nicht tumorassoziierten Todesursachen verstarben. Die 1- und 2- Jahresüberlebensraten lagen insgesamt bei 70 % bzw. 50 %. Hunde, die an einer nicht PEK-bedingten Erkrankung starben, hatten 1- und 2-Jahres-Überlebensraten von 89,3 % bzw.

53 %. Bei Hunden, die an einer PEK-bedingten Erkrankung starben, lagen die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten bei 50 % bzw. 35 %. Die Cox-Regression ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Rassevarianten der Riesen- und Mittelschnauzer ( $p = 0,169$ ), darum wurde die Überlebenszeit akraler Plattenepithelkarzinome als unabhängig von der Rassevariation betrachtet. Außerdem zeigte sich unter den Hunden, für die die Überlebenszeit bekannt war, ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) für Hunde mit Metastasen ( $n = 12$ , mediane Überlebenszeit 489 Tage) im Vergleich zu Hunden ohne Metastasen ( $n = 36$ , mediane Überlebenszeit 718 Tage).

### 4.5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden akrale Plattenepithelkarzinome von 417 Hunden mit 478 erkrankten Zehen untersucht. Unter den 209 Hunden, für die die *Fellfarbe* bekannt war, waren hauptsächlich schwarze Hunde betroffenen (109 RS, 88 MS, 2 ZS), hinzu kamen neun pfeffersalzfarbene Hunde (8 MS, 1 ZS) und ein schwarzer-silberner Zwergschnauzer.

Das *Alter* der 417 betroffenen Hunde lag zum Zeitpunkt der ersten Diagnose im Median bei neun Jahren. Bei den Rüden waren mehr intakte als kastrierte Hunde betroffen, bei den Hündinnen mehr Tiere kastriert als intakt und es zeigte sich eine signifikante *Geschlechtsdisposition* für Riesenschnauzerrüden. Die *Lokalisation* der Neoplasien befand sich bei Riesen- und Mittelschnauzern signifikant häufiger an den Vorder- als an den Hintergliedmaßen. Die Zehe I der *Vordergliedmaßen* war bei Riesen- und Mittelschnauzern signifikant häufiger betroffen als andere Zehen. An den *Hintergliedmaßen* war bei den Riesenschnauzern die Zehe V signifikant häufiger betroffen als die anderen Zehen und bei Mittelschnauzern war die Zehe I signifikant seltener betroffen.

Unter den beobachteten lokalen *Symptomen* traten Krallenveränderungen und -verlust sowie entzündliche Schwellungen, Dolenz, Lahmheit und Sekretion auf.

Als weiterführende *diagnostische Verfahren* kamen vor allem Röntgenaufnahmen der Zehe und/oder der Lunge zur Anwendung.

Konservative *Therapieversuche*, die zwischen wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten unternommen wurden, umfassten hauptsächlich Antiphlogistika und Antibiotika, brachten jedoch keine nennenswerte Besserung. Die *chirurgische Entfernung* des Tumors bedeutete meist die Amputation der betroffenen Zehe, seltener wurde nur die Phalanx distalis entfernt und in zwei Fällen erfolgte im späteren Verlauf eine Gliedmaßenamputation.

Die häufigsten *pathologischen Befunde* an den Amputaten waren noduläre Zubildungen, die bei den RS signifikant größer waren als bei den MS und ZS. Weiterhin traten multinoduläre oder diffuse Schwellungen und Ulzerationen auf. Neben Veränderungen des Weichteilgewebes konnten auch Krallen- und Knochenveränderungen festgestellt werden. Die Resektionsränder lagen in den meisten Proben im gesunden Bereich, nur 10 % der Operationsränder

waren mit Tumorzellen infiltriert. In den meisten dieser Fälle waren nur die distalen Phalangen amputiert worden.

Im weiteren *Verlauf* blieb es bei der Mehrheit der Hunde (87,1 %) bei einem Tumor, bei 12,9 % entwickelten sich zwei bis sechs Tumoren an bis zu vier Gliedmaßen. Mittelschnauzer waren häufiger von multiplen Tumoren betroffen als Riesenschnauzer.

Bei 47 von 59 Hunden, von denen der Verlauf bekannt war, blieb der Tumor lokal begrenzt (79,7 %) und bei zwölf Hunden metastasierten die Tumoren (20,3 %). *Metastasen* wurden an den distalen Gliedmaßen, in regionalen Lymphknoten, an inneren Organen und am knöchernen Skelett beobachtet.

Der *Beobachtungszeitraum* für die Riesen- und Mittelschnauzer erstreckte sich auf bis zu 8 Jahre zwischen der ersten Diagnose und dem Ende der Datenaufnahme oder dem Tod des Hundes. Die *Überlebenszeit* lag im Median bei 718 Tagen. Hunde mit Metastasen hatten dabei eine signifikant kürzere Überlebenszeit als Hunde ohne Metastasen. Bei den Hunden, bei denen die Todesursache mit dem PEK tumorassoziiert war (n = 21), war das Sterbealter signifikant niedriger als bei nicht tumorassoziierten Todesursachen (n = 20).



## 5 Diskussion

In dieser Studie wurden Gemeinsamkeiten und Unterschiede des klinischen Bildes und der pathologischen Befunde des akralen Plattenepithelkarzinoms bei den drei Größenvarianten der Schnauzer untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf die Unterschiede zwischen Mittel- und Riesenschnauzern gelegt.

### 5.1 Datenmaterial, Datenerhebung und Limitationen

Bei den Untersuchungsergebnissen von 478 akralen Plattenepithelkarzinomen von 417 Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzern handelt sich um die bisher umfangreichste Datenerhebung zum Verlauf des akralen Plattenepithelkarzinoms bei Hunden dieser Rassen in einer Studie. Für einen Teil der Riesen- und Mittelschnauzer konnten klinisch-pathologische Vergleiche auf der Grundlage von Langzeitbeobachtungen angestellt werden. Neu in der Literatur ist der direkte Vergleich der am häufigsten von dieser Krankheit betroffenen Hunderassen der Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzer.

Aufgrund der Art und des Umfangs der Studie war die Auswertbarkeit einiger Parameter begrenzt und Ergebnisse aus Langzeitbeobachtungen lagen nicht für alle Hunde in der Studie vor. Die für die Auswertung verfügbaren Daten variierten stark und schränkten die statistische Auswertbarkeit einiger klinischer Merkmale ein, so dass einzelne Faktoren nur deskriptiv ausgewertet werden konnten. So konnten z. B. die Einflüsse von Trauma, Verwandtschaftsgrad und Behandlungsschema auf den Krankheitsverlauf nicht ermittelt werden.

Aufgrund des langen Beobachtungszeitraums eines Teils der Studiengruppe von der Erstdiagnose bis zum Tod konnten umfassende Ergebnisse über den Langzeitverlauf gewonnen werden. Der Nachteil der retrospektiven Analyse lag darin, dass keine zusätzlichen Befunde mehr erhoben werden konnten und die Analyse auf bereits abgeschlossenen Behandlungen basiert. Bei der Interpretation der Befunde ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse von verschiedenen Tierärzten erhoben wurden und unterschiedliche Beobachtungs- und Behandlungsverfahren unter variablen Bedingungen gewählt wurden. Die dokumentierte Dauer der Symptome vor der Vorstellung beim Tierarzt kann sich je nach den subjektiven Beobachtungen der Besitzer vom tatsächlichen Auftreten von Mikroläsionen und den ersten Symptomen unterscheiden haben. Die tierärztliche Dokumentation wurde außerdem auf sehr unterschiedliche Weise durchgeführt, was die Anwendung standardisierter Kriterien zur Erfassung des Krankheitsbildes erschwerte. Um Einflussfaktoren zum Verlauf detailliert zu erfassen und statistisch analysieren zu können, müssten weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen erfolgen. Der

Schwerpunkt sollte dabei auf dem Einfluss von Behandlungsprotokollen zu den adjuvanten Therapien, der Amputationshöhe und der Dauer der konservativen Therapie auf den Verlauf (z. B. Metastasierung, Überlebenszeiten und tumorassoziierte Todesursachen) liegen.

Die untersuchten Merkmale geben einen Überblick über den typischen Verlauf der Krankheit bei Schnauzern als prädisponierten Hunderassen. Die vorliegende Arbeit trägt damit zu einem besseren Verständnis der Krankheit bei und dient zur Ergreifung gezielter Behandlungsmaßnahmen in der tierärztlichen Praxis mit einem günstigen Einfluss auf die Prognose. Außerdem können die Ergebnisse Züchtern und Zuchtvereinen als Grundlage für Zuchtentscheidungen dienen, um den Einsatz erkrankter Tiere in der Zucht gezielt zu vermeiden und so das Risiko in nachfolgenden Generationen zu senken.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### Signalement

In der Literatur werden Schnauzer am häufigsten als Rasse mit einer Veranlagung für akrale Plattenepithelkarzinome aufgeführt (Chiu et al. 2022; Marconato et al. 2021; Grassinger et al. 2021; Paradis et al. 1989; Lettow et al. 1988; Frese et al. 1983). Sie machten in verschiedenen Studien einen Anteil von 10 % (Chiu et al. 2022) bis 40 % (Lettow et al. 1988) der Fälle aus. In den meisten Fällen wird der Anteil der drei Größen Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzer nicht unterschieden, häufig wird der Begriff des Schnauzers verwendet, womit sowohl ein Oberbegriff als auch der Mittelschnauzer gemeint sein könnte. Erstmals wurden in dieser Studie alle drei Varietäten separat erfasst und miteinander verglichen.

Um die Kohorte von 417 Schnauzern der drei Größenvariationen mit der Schnauzer-Population in Beziehung zu setzen, wurden zum Vergleich die Daten aller Gewebeproben herangezogen, die zwischen 2013 und 2022 für die histopathologische Routinediagnostik eingereicht wurden. In der Datenbank waren von jeder Rassevariante eine ähnliche Anzahl von Proben vorhanden (1.836 RS, 2.113 MS und 1.595 ZS), wohingegen die Häufigkeit von digitalen Plattenepithelkarzinomen im gesamten LABOKLIN-Material zwischen den Rassevarianten erheblich variierte: 11,9 % kamen bei den RS, 7,2 % bei den MS und 1 % bei den ZS vor. Von den 417 Schnauzern mit digitalem PEK, die in die vorliegende Studie einbezogen wurden, waren 54,4 % RS, 41,7 % MS und 3,8 % ZS. Auch in der Literatur wird der Zwergschnauzer - sofern die Größenvariation angegeben wird - im Gegensatz zu den größeren Rassevarianten nur selten erwähnt (Graf et al. 2018; Kaufman und Mann 2013; Frese et al. 1983). Den Zuchtbüchern (Pinscher-Schnauzer-Klub 1895 e.V. 2023) ist zu entnehmen, dass Zwergschnauzer im Durchschnitt fast so häufig vorkommen wie Riesenschnauzer, wohingegen Mittelschnauzer nur halb so häufig auftreten wie die anderen beiden Rassen (ZS 40,7 %, RS 39,8 %, MS 19,5 %). Obwohl es im Zeitraum 2004 bis 2023 bei allen Größen und Farben einen Rückgang

der Zuchtzahlen gab, blieb das prozentuale Verhältnis ihrer Anzahl bis 2023 weitgehend konstant. Dies ist besonders wichtig für die Klassifizierung von Altersgruppen, die etwa zehn Jahre vor der statistischen Analyse dieser Studie geboren wurden, da das Erkrankungsalter typischerweise bei etwa zehn Jahren liegt. Dementsprechend spiegelt vor allem die Häufigkeitsverteilung der Geburtskohorte von 2013 die Analyse von 2023 wider (RS 40,8 %, ZS 40,7 %, MS 18,5 %). Zahlen aus dem Jahr 2024 lagen bei Abschluss der Arbeit noch nicht vor.

Auch das prozentuale Verhältnis von schwarzen (MSs) zu pfeffersalzfarbenen Mittelschnauzern (MSpfs) blieb im genannten Zeitraum gleich (MSs 60 %, MSpfs 40 %). Im Gegensatz dazu betrug der Anteil der MSpfs in der vorliegenden Studie nur 8 % ( $n = 8$ ) der Mittelschnauzer, deren Fellfarbe bekannt war ( $n = 96$ ), während die restlichen 92 % schwarz waren ( $n = 88$ ). Aus dem Verhältnis der erkrankten Hunde zu allen Hunden in der Zucht lässt sich schlussfolgern, dass Zwergschnauzer deutlich seltener von akralen PEK betroffen sind als Riesen- und Mittelschnauzer und dass unter den Mittelschnauzern schwarze Hunde häufiger betroffen sind als pfeffersalzfarbene.

#### Fellfarbe als Prädisposition

Die Fellfarbe der beteiligten Hunde war in 209 Fällen bekannt. Bei einem Teil der Hunde konnte die Fellfarbe anhand der makroskopischen Beschreibungen in den pathologischen Berichten eindeutig identifiziert werden und in einigen Fällen konnte diese Information den Vorberichten entnommen werden.

In dieser Studie waren zu 95 % schwarze Hunde betroffen (109 RS, 88 MS und 2 ZS), die übrigen 10 Fälle betrafen 9 pfeffersalzfarbene MS und ZS sowie einen schwarz-silberfarbenen ZS. Die unterschiedliche Häufigkeit akraler PEK bei den Rassen könnte darauf zurückzuführen sein, dass in Deutschland die Schnauzer in drei Größen und vier Farben getrennt gezüchtet und (bis auf wenige Ausnahmen) nicht miteinander gekreuzt werden. Genetische Einflüsse innerhalb der Zucht bleiben daher weitgehend auf die Populationen innerhalb der einzelnen Farbvarianten begrenzt. Aufgrund des gemeinsamen Ursprungs der Farbschläge, Einflüsse aus der historischen Schnauzerzucht in Deutschland sowie des Einsatzes ausländischer Zuchthunde aus Farbverpaarungen kann es jedoch zur Vermischung genetischer Merkmale innerhalb der Farbvarianten der Schnauzergrößen kommen. Höhere Geburtenraten bei schwarzen Schnauzer aller Größen als bei den pfeffersalzfarbenen Vertretern könnte neben genetischen Ursachen eine weitere Erklärung dafür sein, dass schwarze Schnauzer häufiger akrale PEK ausbilden als andersfarbige Hunde. Auffällig ist, dass sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der Literatur kein Fall eines pfeffersalzfarbenen Riesenschnauzers beobachtet wurde. Da die Anerkennung der Farbe schwarz-silber beim Riesenschnauzer erst vor wenigen Jahren erfolgte und die Krankheit in der Regel im höheren Alter auftritt, werden in

naher Zukunft noch nicht genügend Daten für eine Bewertung akraler PEK bei schwarz-silberfarbenen Riesenschnauzern zur Verfügung stehen. Für Zwergschnauzer lagen nicht genügend Daten für einen Vergleich der Farbschläge vor. Um die Bedeutung der Fellfarbe für die Entwicklung akraler PEK detailliert zu erfassen, sollten in Zukunft weitere Studien mit mehr Tieren sowie einer eindeutigen Zuordnung der Fellfarben durchgeführt werden. Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse bestätigen jedoch übereinstimmend mit den Ergebnissen aus der Literatur von u. a. Chiu et al. (2022), Grassinger et al. (2021), Marconato et al. (2021), und Cerezo-Echevarria et al. (2020) die Annahme, dass die Fellfarbe auch bei RS, MS und ZS als zentraler prädisponierender Faktor betrachtet werden kann. Dieser Umstand sollten unter praktischen Tierärzten bei der Erhebung von Differentialdiagnosen zu pathologischen Veränderungen an den Akren Beachtung finden, um möglichst frühzeitig zu einer Diagnose zu kommen und entsprechende Therapiemaßnahmen einzuleiten.

### Hundegröße

Die Riesenschnauzer waren in dieser Studie häufiger betroffen als Mittel- und vor allem Zwergschnauzer. Auch in der Literatur wurde auf eine Mehrheit von betroffenen Hunden unter den größeren Rassen hingewiesen (Marconato et al. 2021). Der prädisponierende Einfluss von Größenvarianten von Hunderassen auf neoplastische Erkrankungen wurde in der Literatur bisher nur bei Schnauzern beschrieben (Törner et al. 2022). Dabei konnten signifikante Unterschiede in der Verteilung unterschiedlicher Neoplasien zwischen den drei Größenvarianten festgestellt werden. Die im Rahmen der vorliegenden Studie bestätigte Größendisposition für akrale PEK bei Riesenschnauzern sollte daher auch bei der Beurteilung von klinischen Symptomen bei dieser Rasse berücksichtigt werden.

Untersuchungen der CNV am KITLG-Gen identifizierten bestimmte genetische Einflüsse auf die Entstehung akraler PEK bei verschiedenen Hunderassen wie Schnauzern und Großpudeln (Aupperle-Lellbach et al. 2023b; Karyadi et al. 2013). In der Studie von Karyadi et al. (2013) wurde die Rolle des KITLG-Gens für die Anfälligkeit auf akrale PEK an Großpudeln untersucht. Hier wurde zwar nach schwarzer und heller Fellfarbe differenziert, es wurden jedoch keine vergleichenden Studien an kleineren Pudelgrößen durchgeführt. Toy-, Zwerg- und Kleinpudel werden nicht streng getrennt voneinander gezüchtet, aber es gibt eine Trennung der drei kleineren Größen vom Großpudel, die Grundlage für weitere Untersuchungen zum Einfluss der Hundegröße auf die Entstehung akraler PEK sein könnten. Im Gegensatz dazu eignen sich einige andere Rassen mit unterschiedlichen Größenvariationen wie Pinscher oder Münsterländer nicht für vergleichende Studien, da sie helle Pfoten haben und selten von der Krankheit betroffen sind.

### Familiäre Veranlagung

Im Rahmen dieser Arbeit konnten die Verwandtschaftsverhältnisse betroffener Hunde nicht geklärt werden. Die geringe Zahl der Nennungen betroffener verwandter Tiere ( $n = 12$ ) ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass diese Informationen in der Regel nicht in tierärztlichen Berichten dokumentiert werden und die Frage nach verwandten Tieren nur im Rahmen der Fragebogenerhebung für einen Teil der Tiere evaluiert werden konnte. Schlussfolgerungen zum Einfluss familiärer Veranlagungen konnten nicht gezogen werden, aber Fälle von verwandtschaftlichen Häufungen sind in der Zucht bekannt. Zusammenhängende Fälle wurden bereits in der Literatur beschrieben (Paradis et al. 1989). In der Vergangenheit war der Einsatz enger Abstammungslinien in der Zucht verbreitet. Dadurch wurde die Ausbreitung von genetischen Dispositionen innerhalb regionaler Populationen möglicherweise begünstigt. Veränderungen in den Zuchtbedingungen führten im Laufe der Zeit zu einer Vermischung der Genotypen in den Schnauzerpopulationen verschiedener Regionen. Häufungen akraler PEK bei Schnauzern bestehen nicht nur in Deutschland (Grassinger et al. 2021; Lettow et al. 1988; Frese et al. 1983), sondern werden auch in Studien aus Kanada, Italien, Frankreich und den USA berichtet (Chiu et al. 2022; Marconato et al. 2021; Belluco et al. 2013; Wobeser et al. 2007c). Einer der genetischen Faktoren, die bei der Veranlagung zum digitalen PEK eine Rolle spielen ist bereits identifiziert worden (Aupperle-Lellbach et al. 2023b; Cerezo-Echevarria et al. 2023; Karyadi et al. 2013), so dass davon ausgegangen werden kann, dass es innerhalb der Schnauzerrassen familiäre Veranlagungen gibt. Weitere Untersuchungen erscheinen sinnvoll, um Merkmalsträger zu identifizieren und diese möglichst nicht in der Zucht einzusetzen.

### Rolle der CNV am KITLG-Gen bei Riesen- und Mittelschnauzern

Bei Riesen- und Mittelschnauzern wurden Untersuchungen zur Rolle der CNV bei der Entstehung akraler PEK getrennt nach Größen durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Variation der Kopienzahl (CN) am KITLG-Gen signifikant mit der Wahrscheinlichkeit korreliert, bei schwarzen Riesenschnauzern ein Plattenepithelkarzinom an der Zehe zu entwickeln (Aupperle-Lellbach et al. 2023a). Ein Gentest auf erhöhtes Risiko, am digitalen PEK zu erkranken, steht für Riesenschnauzer zur Verfügung. Hinsichtlich des Tierwohls und der Einhaltung des Tierschutzgesetzes ist diese Möglichkeit im Rahmen von Haltung und Zucht schwarzer Riesenschnauzer zu empfehlen. Bei diesen Hunden kann der Test helfen, das individuelle Erkrankungsrisiko abzuschätzen und Tierhalter bei einem hohen CN-Wert entsprechend zu sensibilisieren. Zwar belegt der Test keine genetische Fixierung einer Anlage- oder Merkmalsträgerschaft, aber er kann dazu beitragen, Hunde mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko zu selektieren und Verpaarungen zwischen diesen Tieren zu reduzieren.

Während bei schwarzen Riesenschnauzern die CNV-Werte Aussagen über ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines akralen PEK zulassen, trifft dies nach neueren Erkenntnissen

nicht auf schwarze Mittelschnauzer zu (unveröffentlichte Daten). Es ist wahrscheinlich, dass weitere genetische Einflüsse eine Rolle bei der Entstehung akraler PEK spielen, die auch künftig einen Effekt auf individualisierte Therapie- und Zuchtentscheidungen bei den unterschiedlichen Rassen haben werden. Genomische Veränderungen gewinnen als messbare Biomarker sowohl auf somatischer als auch auf Keimbahn-Ebene an Bedeutung und sie spielen in der Diagnostik für tumoröse Veränderungen bei Hunden und Katzen eine zunehmende Rolle (Aupperle-Lellbach et al. 2024). Ergebnisse von Studien zur Verbreitung von Tumoren in Hunderrassen können bei der Auswahl reinrassiger Hunde für die Zucht berücksichtigt werden, um die Gesundheit der gesamten Rasse zu verbessern (Graf et al. 2018).

### Alter

Im jüngeren Lebensalter sind digitale Läsionen weniger wahrscheinlich neoplastisch und eher entzündlich als bei älteren Tieren, was allerdings im Einzelfall keine entscheidende Information ist (Wobeser et al. 2007c). Die Altersspanne in der vorliegenden Untersuchung lag zwischen drei und 15 Jahren. Der jüngste Riesenschnauzer mit PEK war drei Jahre und der jüngste Mittelschnauzer fünf Jahre alt. Der jüngste in einer Studie erwähnte Hund mit PEK war zwei Jahre alt (Marconato et al. 2021), jüngere Hunde sind jedoch im Allgemeinen selten betroffen. Typischerweise treten Tumoren und tumorähnliche Erkrankungen der Zehe häufiger im höheren Lebensalter auf (Median 9 Jahre) (Grassinger et al. 2021) als entzündliche Erkrankungen (Median 7 Jahre) (Grassinger et al. 2021; Wobeser et al. 2007c).

In dieser Studie lag das Alter bei Erkrankung im Median der 417 Schnauzer bei 9 Jahren. Dieses Ergebnis liegt nahe an dem Median von 10 Jahren, der übereinstimmend auch in früheren Studien ermittelt wurde (Grassinger et al. 2021; Marconato et al. 2021; Belluco et al. 2013; Wobeser et al. 2007a; Henry et al. 2005; O'Brien et al. 1992).

Da in den meisten Studien nicht zwischen den verschiedenen Schnauzerrassen unterschieden wurde, ermöglicht die Aufschlüsselung in dieser Studie genauere Rückschlüsse auf das durchschnittliche Erkrankungsalter der einzelnen Schnauzerrassen. Es konnte gezeigt werden, dass Riesen- und Mittelschnauzer signifikant früher Plattenepithelkarzinome der Zehe entwickeln als Zwergschnauzer. Dies deutet darauf hin, dass digitale Plattenepithelkarzinome bei Zwergschnauzern spontane, altersbedingte Tumoren sind, während bei Riesen- und Mittelschnauzern die Summe verschiedener onkogener Faktoren in einem signifikant früheren Alter zu einem PEK führen kann. Die ermittelten Altersangaben entsprechen in etwa dem in der Literatur angegebenen Durchschnittsalter von digitalen Läsionen (Grassinger et al. 2021) und Hauttumoren (Graf et al. 2018) und sollten bei einer Verdachtsdiagnose mit berücksichtigt werden.

### Geschlecht

Den Daten zur geschlechtsspezifischen Veranlagung für akrale PEK aus der Literatur ist zu entnehmen, dass Rüden in fast allen Studien überrepräsentiert waren, wie beispielsweise Marconato et al. (2021), Belluco et al. (2013) und Wobeser et al. (2007) zeigen. Rassen oder ihre Größenvarianten wurden dabei jedoch nicht berücksichtigt und es wurden keine Signifikanzen angegeben. In der aktuellen Untersuchung wurde eine signifikante Geschlechtsdisposition für Riesenschnauzerrüden ( $p < 0,05$ ) festgestellt. Bei den Mittelschnauzern waren ebenfalls mehr Rüden betroffen, die Unterschiede zwischen den Geschlechtern erreichten aber keine signifikanten Unterschiede. Die Gruppe der Zwergschnauzer war für eine statistische Auswertung zu klein, aber auch hier waren die Rüden in der Überzahl. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen somit die überwiegende Mehrheit der Daten aus der Literatur zur Geschlechtsdisposition von Rüden für die einzelnen Schnauzergrößen.

Betrachtet man die pathologischen Proben von Schnauzern aller Größen in der LABOKLIN-Datenbank für den Zeitraum 2013 bis 2022 in Bezug auf den Kastrationsstatus, so ist festzustellen, dass intakte Schnauzer häufiger vorkamen (gesamt 3.313 intakte/1.768 kastrierte Tiere). In der vorliegenden Studie waren ebenfalls mehr Hunde ( $n = 245$ ) intakt als kastriert ( $n = 172$ ). Ein signifikanter Unterschied zwischen intakten und kastrierten Tieren bezüglich ihrer Neigung zu akralen PEK kann aus den Ergebnissen jedoch nicht abgeleitet werden, so dass dieses Merkmal derzeit kein Kriterium zur Risikobeurteilung in der Praxis sein kann.

### Lokalisation

Wie auch von anderen Autoren (Marconato et al. 2021; Belluco et al. 2013; Henry et al. 2005; Frese et al. 1983) beschrieben, waren die *Vordergliedmaßen* in dieser Studie häufiger betroffen als die *Hintergliedmaßen*. Es wurde vermutet, dass die vorderen Gliedmaßen aufgrund der höheren mechanischen Belastung beim Graben und Laufen stärker betroffen sein könnten und dass darüber hinaus die Zehe I weniger betroffen sein könnte, da sie weniger Kontakt mit dem Boden hat. Man nahm eine geringere Neigung zu traumatisch induzierten Neubildungen bei geringerer mechanischer Belastung an (Belluco et al. 2013; Henry et al. 2005). In der Studie von Marconato et al. (2021) waren die Zehen II und III am häufigsten betroffen, also Zehen mit unterschiedlicher mechanischer Belastung im Bewegungsablauf. Im Gegensatz dazu waren in der hier zugrundeliegenden Studie die äußeren Zehen (I, II und V), die einer geringeren mechanischen Belastung ausgesetzt sind, signifikant häufiger betroffen als die Zehen III und IV. Zwischen Mittel- und Riesenschnauzern gab es keine signifikanten Unterschiede der Lokalisation der PEK an den Zehen der Vordergliedmaßen. Nach den derzeitigen Erkenntnissen scheint eine mechanische Ursache für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen an den Akren daher unwahrscheinlich.

An den *Hintergliedmaßen* unterschieden sich die Häufigkeiten der Tumoren bei Mittel- und Riesenschnauzern an den einzelnen Zehen: im Vergleich zu den anderen Zehen der Hintergliedmaßen war bei Riesenschnauzern die Zehe V signifikant häufiger und bei den Mittelschnauzern die Zehe I signifikant seltener betroffen. Der Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse zur Lokalisation an den einzelnen Zehen zwischen den Studien könnte darin liegen, dass in der Studie von Marconato et al. (2021) bei Ermittlung der betroffenen Zehen keine Unterscheidung zwischen Vorder- und Hintergliedmaßen vorgenommen wurde. Eine generelle Erklärung für die bevorzugten Lokalisationen an den Zehen konnte noch nicht gefunden werden. Bei der Auswertung muss berücksichtigt werden, dass bei den meisten Hunderassen die Zehe I (mit Ausnahme vereinzelt auftretender ‚Wolfs-‘ oder ‚Afterkrallen‘) nicht angelegt ist und in der allgemeinen Nomenklatur die Zehen mit den Ziffern II - V versehen werden (Budras und Nöller 2010). Die Bewertung in dieser Studie basierte auf den von den behandelnden Tierärzten bereitgestellten Informationen. Es ist möglich, dass keine einheitliche Nomenklatur verwendet wurde, sodass die Ergebnisse zu den Zehen der Hintergliedmaßen ein anderes Bild als das der tatsächlichen Lokalisation vermitteln. Insgesamt deckten sich die Ergebnisse hinsichtlich der häufigeren Lokalisation an den Vordergliedmaßen mit den Angaben aus der Literatur. Das besonders häufige Auftreten an den Außenzehen wurde in dieser Studie erstmals beschrieben. Ergebnisse der Untersuchungen zu den Lokalisationen an den einzelnen Zehen haben zwar eine statistische Bedeutung, sind aber im Einzelfall nicht hilfreich für die Beurteilung eines Patienten, da dieses Merkmal in der Praxis variabel ausgeprägt ist.

### Klinik

Die klinischen Anzeichen des akralen Plattenepithelkarzinoms, die oft über einen langen Zeitraum hinweg lokal begrenzt auftreten, ähneln denen anderer Erkrankungen der distalen Zehenphalangen und gehen, wie in der Literatur ausführlich beschrieben, mit Entzündungsanzeichen einher (Marconato et al. 2021; O'Brien et al. 1992; Lettow et al. 1988; Madewell et al. 1982). Das klinische Bild, das in dieser Studie beschrieben wurde, zeigt ähnliche Ergebnisse wie die von anderen Autoren beschriebenen (Lettow et al. 1988). Angesichts der sehr unspezifischen Symptome waren diese Ergebnisse zu erwarten. Bei Riesen- und Mittelschnauzern dominieren Entzündungen, Dolenz, Krallenveränderungen und Krallenverlust sowie Lahmheiten. In einigen Fällen treten keine Veränderungen im Weichteilbereich auf und die Veränderungen äußern sich anfänglich nur durch abnormales Wachstum oder Verlust des Krallenhorns. Veränderungen, die ausschließlich am Krallenhorn beobachtet werden, bilden eine besondere Schwierigkeit in der Diagnostik, da sie lange Zeit nur durch schlechte Hornqualität oder übermäßiges Wachstum auffallen und an den übrigen Anteilen der Zehen zunächst keine Hinweise auf ein tumoröses Geschehen geben.

Die lokalen Symptome können von bakteriellen Infektionen begleitet sein, die oft fälschlich als primäre Ursache interpretiert werden. Die behandelnden Tierärzte gaben in den Vorberichten häufig Entzündungen oder Verletzungen sowie schlecht heilende Wunden als Verdachtsdiagnosen an. Auch die Besitzer beschrieben in einigen Fällen ( $n = 12$ ) eine anfängliche Verletzung der Zehe, deren genaues Ausmaß nicht näher bekannt war. Möglicherweise ist das betroffene Gewebe im Anfangsstadium bereits anatomisch und funktionell verändert, was ein Trauma an dieser Stelle begünstigt, das anschließend zu ausgeprägten lokalen Entzündungssymptomen führt. Wie die unspezifische Symptomatik der akralen PEK bei Schnauzern zeigt, sollte das klinische Bild nicht isoliert, sondern bei diesen Hunderassen im Zusammenhang mit dem Signalement (Rasse, Alter, Farbe) und der präoperativen Diagnostik betrachtet werden.

### Diagnostik

Die Diagnose von akralen PEK ist schwierig, da die klinischen Anzeichen eine Vielzahl von Differentialdiagnosen digitaler Läsionen zulassen. Alle bekannten Untersuchungsverfahren an der vitalen Zehe können zu Nebenbefunden oder falsch negativen Befunden führen. Folgen daraus können falsche Behandlungen und eine verzögerte Diagnose sein, was letztendlich das Risiko einer Verschlimmerung der zugrunde liegenden Erkrankung bis hin zur Metastasierung erhöhen kann. Eine exakte Diagnose kann nur mithilfe einer histopathologischen Untersuchung gestellt werden (Marconato et al. 2021; Sturm und Reinacher 2012; Webb et al. 2009), die auch Aussagen über die histologische Aggressivität, die Gefäßinvasion und die Resektionsränder ermöglicht. Selbst für Pathologen ist die Unterscheidung zwischen gut differenzierten Plattenepithelkarzinomen und subungualen Keratoakanthomen nicht unproblematisch (Wobeser et al. 2007a). In den Untersuchungen einiger Autoren waren osteolytisch veränderte digitale Läsionen häufig bösartig (Marino et al. 1995) und insbesondere Plattenepithelkarzinome zeigen oft radiologische Anzeichen von Osteolyse (Marconato et al. 2021). Im Rahmen der aktuellen Untersuchung waren derartige Veränderungen in 90 Fällen beschrieben (42 RS, 45 MS, 3 ZS). Die Vorberichte waren jedoch in Bezug auf die Diagnostik nicht vollständig und wurden in vielen Fällen von den behandelnden Tierärzten nicht im Einsendeformular erwähnt.

Andere diagnostische Verfahren wie Abstriche, Feinnadelaspirationsproben, Biopsien und Erregernachweise wurden in dieser Studie nur vereinzelt berichtet ( $n = 8$ ) und führten meist zu sekundären Befunden. In der Literatur werden diagnostische Verfahren ebenfalls nur vereinzelt und im Rahmen von Eingangsuntersuchungen zu Studienbeginn erwähnt (Marconato et al. 2021). Die geringe Anzahl der Nennungen diagnostischer Verfahren außer der Radiologie ist möglicherweise darin begründet, dass in der Praxis häufig bereits durch das Signalement die Verdachtsdiagnose PEK gestellt wird und damit Erregeruntersuchungen von den behandelnden Tierärzten nicht als sinnvoll erachtet werden.

### Therapie

Über konservative und adjuvante Therapien gibt es in der Literatur nur wenige Angaben, ein detailliertes Protokoll wurde bei Marconato et al. (2021) geführt und darauf hingewiesen, dass bei nicht heilenden Zehenerkrankungen bei dunkelhaarigen Hunden ein digitales PEK in Betracht gezogen und die Behandlung darauf ausgerichtet werden sollte.

In der vorliegenden Studie beinhaltete die *Behandlung vor der Amputation* hauptsächlich Antiphlogistika und Antibiotika ohne nennenswerte Besserung der Symptome. Die Mehrheit der konservativen Behandlungsversuche dauerte weniger als vier Wochen, in einem Drittel der Fälle zwischen einem und sechs Monaten und in einem Fall elf Monate. Es ist fraglich, ob diese Behandlungszeiten die gängige Praxis in der Tiermedizin widerspiegeln, denn aufgrund des relativ hohen Bekanntheitsgrades der Krankheit bei Schnauzern werden die amputierten Gliedmaßeinteile möglicherweise häufig nicht zur histopathologischen Untersuchung eingeschickt. Da maligne Tumoren wie auch das PEK zum invasiv-destruierendem Wachstum sowie zu Metastasierung neigen, steigt das Risiko von Metastasen mit der Dauer seines Bestehens an. Eine frühzeitige Amputation der betroffenen Zehe wird angeraten und führt zu besseren Prognosen (Belluco et al. 2013; Webb et al. 2009; O'Brien et al. 1992). Meist wird eine vollständige Entfernung und ein hoher Therapieerfolg erreicht (Chiu et al. 2022). Eine Amputation sollte auch durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf eine chronische Entzündung oder Osteomyelitis besteht, da eine konservative Behandlung in diesen Fällen nicht erfolgversprechend ist (Lettow et al. 1988). Bei den in der aktuellen Untersuchung beobachteten Amputationen wurde in 83,9 % der 31 Fälle, für die diese Information bekannt war, eine komplikationslose Heilung erreicht. Dieser Anteil lag deutlich über den in der Literatur angegebenen Raten von 27,3 % (Liptak et al. 2005) bis 39,3 % (Kaufman und Mann 2013) lag. Von Komplikationen wie Lahmheiten oder Wundheilungsstörungen waren in dieser Studie zwei RS und drei MS betroffen. Eine stärkere Belastung der größeren Rasse durch vermehrte mechanische Belastung aufgrund eines höheren Gewichtes scheint nicht mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einherzugehen. Als mögliche Gründe für eine verminderte Komplikationsrate in der aktuellen Arbeit können die Fortschritte in der Tiermedizin in Bezug auf diagnostische und kurative Verfahren genannt werden. Hier sind vor allem verbesserte bildgebende Technologien und chirurgische Entwicklungen bei Amputationstechniken sowie prä-, intra- und postoperative Bedingungen zu nennen.

In den meisten Fällen (89,3 %) waren die Resektionsränder frei von Tumorzellen. Von 44 Proben, deren Resektionsränder von Tumorzellen infiltriert waren, traten die meisten dann auf, wenn nur Phalanx II amputiert wurde (n = 27; 61,4 %). Dagegen waren nur in 17 Fällen die Resektionsränder der Hunde infiltriert, bei denen die gesamte Zehe amputiert wurde (4 %). Gemessen an der Anzahl der Fälle von Riesen- und Mittelschnauzern, für die diese Informati-

onen zur Verfügung standen, wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Rassen festgestellt. Rezidive an der gleichen Zehe wurden in 7 Fällen festgestellt, auch hier wurde anfangs nur die Phalanx distalis entfernt. Um sicherzustellen, dass die Schnittkanten einschließlich eines Sicherheitsabstandes außerhalb der Tumorzone liegen, wird eine hohe Amputation empfohlen. Ausserdem sollte beachtet werden, dass eine Teilresektion der Zehe im Vergleich zur Amputation der gesamten Zehe keine Vorteile in Bezug auf die Funktionalität der betroffenen Gliedmaße nach der Operation bietet.

Adjuvante onkologische Behandlungen, wie bei Marconato et al. (2021) genannt, wurden in keinem der hier dokumentierten Fälle erwähnt, allerdings sind die Vorberichte und die Langzeitbeobachtungen diesbezüglich unvollständig und es kann nicht eindeutig festgestellt werden, ob diese Therapien im weiteren Verlauf eingesetzt wurden.

### Makroskopische Befunde

Die makroskopischen Befunde des neoplastischen Gewebes variierten nicht signifikant zwischen den RS und MS. Bei 146 RS und 107 MS traten jeweils etwa 73 % noduläre Massen und 20 % diffuse Schwellungen auf. Im Gegensatz dazu wiesen 91 % der 11 ZS eine noduläre Masse auf. Von Letzteren lagen aber deutlich geringere Fallzahlen vor, so dass eine Unterschied zwischen den ZS sowie den beiden anderen Rassen nicht geschlussfolgert werden kann. Frühere Veröffentlichungen zum digitalen PEK beschrieben noduläre Umfangsvermehrungen von bis zu 6,0 cm (Median 2,3 cm), ohne jedoch eine Differenzierung der Rassen vorzunehmen (Marconato et al. 2021). In der vorliegenden Studie waren die Umfangsvermehrungen bis zu 5,0 cm groß und erreichten im Durchmesser Mediane von 1,5 cm (RS), 1,0 cm (MS) bzw. 0,9 cm (ZS). Die Neoplasien waren also insgesamt kleiner als in der rasseübergreifenden Studie von Marconato et al. (2021). Außerdem waren die neoplastischen Knoten an den Zehen der RS signifikant größer als die der MS ( $p < 0,001$ ) oder der ZS ( $p < 0,05$ ). Daraus lässt sich schließen, dass die Größe der Zubildungen bei akralen PEK zwischen verschiedenen Hunderrassen variiert. Die Gründe hierfür können in unterschiedlichen Zellvolumina, voneinander abweichenden Zellteilungsgeschwindigkeiten oder genetischen Dispositionen liegen. Etwa 30 % der nodulären Umfangsvermehrungen bei den RS waren  $\geq 2,0$  cm, gingen mit Krallenverlusten einher und hatten eine deutlich sichtbare Größe erreicht. Eine Korrelation zwischen Größe und Prognose konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit allerdings nicht festgestellt werden.

Verformungen oder Verlust der Kralle wurden in früheren Arbeiten als häufige Befunde bei subungualen PEK genannt (Marconato et al. 2021; Henry et al. 2005; Lettow et al. 1988; Frese et al. 1983). Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen wurden in den pathologischen Berichten zu den Fällen der zugrundeliegenden Studie ebenfalls Krallenveränderungen an den Zehen von 46,8 % der Riesen-, 38,4 % der Mittel- und 33,3 % der Zwergschnauzer beschrieben. Die Unterschiede zwischen den Rassen erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Da akrale

PEK häufig im subungualen Bereich ihren Ursprung haben, sind Krallenveränderungen häufig und sollten insbesondere beim Auftreten an einzelnen Krallen Anlass für regelmäßige Kontrollen hinsichtlich eines fortschreitenden Verlaufs sein.

Insgesamt unterschieden sich die makroskopischen Befunde zwischen Riesen- und Mittelschnauzern nur in der Größe der Neoplasien signifikant. Alle anderen Ergebnisse waren bei den beiden Rassen ähnlich und wichen nur von denen der Zwergschnauzer ab, für welche die Anzahl der Ergebnisse für eine statistische Auswertung wiederum zu gering war. Daraus folgt, dass anhand der makroskopischen Befunde keine Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines akralen PEK abgeleitet werden kann.

### Verlauf

Im Untersuchungszeitraum waren, soweit bekannt, 363 der 417 Hunde (87,1 %) von nur einem Tumor betroffen, 54 Hunde (12,9 %) hatten *multiple Tumoren*. Unter den Hunden, für die der Verlauf bekannt war ( $n = 61$ ), lag die Rate der multiplen Tumore mit 29,5 % ( $n = 18$ ) deutlich höher (4 RS, 14 MS). Es ist wahrscheinlich, dass weitere Fälle mit mehreren digitalen PEKs auftraten, die entweder nicht pathologisch untersucht oder an andere Labore übermittelt wurden. Insbesondere bei multipltem Auftreten werden im späteren Verlauf häufig keine Proben mehr zur histopathologischen Untersuchung eingeschickt, da die Verdachtsdiagnose bereits aufgrund der Historie gestellt wird. Der Anteil an Fällen mit multiplen betroffenen Zehen könnte also höher sein, als in dieser Studie ermittelt. Interessanterweise waren in der vorliegenden Studie MS (18,7 %) signifikant häufiger von mehreren digitalen PEK betroffen als RS (9,3 %) ( $p = 0,003$ ). Dieses Ergebnis weist auf eine unterschiedliche genetische Disposition zwischen MS und RS hin. In der Literatur wurden multiple Plattenepithelkarzinome an zwei bis sechs betroffenen Zehen bei verschiedenen Rassen beschrieben, wobei die Daten erheblich variieren. Die Angaben zu multiplen PEK reichten von 5,5 % (Frese et al.) bis zu 66 % (Chiu et al. 2022), dabei handelte es sich ausschließlich um Riesenschnauzer. Die Tatsache, dass Mittel- und Zwergschnauzer nicht explizit erwähnt wurden, ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass sie in den Studien nicht gesondert erfasst wurden.

In Fällen von Multiplizität wurden in der Literatur bei Hunden verschiedener Rassen häufig krankheitsfreie Intervalle von zwei Jahren beschrieben (Chiu et al. 2022; Belluco et al. 2013; Paradis et al. 1989; Madewell et al. 1982). Innerhalb der vorliegenden Arbeit waren die krankheitsfreien Zeiträume bei den Riesen- und Mittelschnauzern sehr variabel (ein bis 30 Monate) und sie wurden mit fortschreitendem Verlauf bzw. mit Zahl der erkrankten Zehen kürzer. Ein Grund dafür könnte sein, dass mit fortschreitendem Lebensalter die Immunkompetenz sinkt und Tumorzellen weniger erfolgreich eliminiert werden.

*Metastasierungsraten* sind in der Literatur ausgiebig beschrieben. Im Allgemeinen scheinen digitale PEK eine relativ geringe Neigung zur Metastasierung zu haben. Die Angaben der Autoren reichen von 3,8 % bis 23,8 % (Chiu et al. 2022; Marconato et al. 2021; Belluco et al. 2013; Wobeser et al. 2007c; Henry et al. 2005; Brodzki et al. 2004; O'Brien et al. 1992). Nur in der Studie von Frese et al. (1983) wurde ein hoher Malignitätsgrad angenommen; nur 20 % der Hunde waren während des Beobachtungszeitraums frei von Rezidiven und Metastasen. Aussagen über das Metastasierungsrisiko der Erkrankung sind insgesamt nur begrenzt möglich, wenn neben bildgebenden Verfahren keine histologischen Untersuchungen durchgeführt werden (Chiu et al. 2022). Außerdem werden Angaben zu den Metastasen nach Informationen der behandelnden Tierärzte ausgewertet und es gibt keine Kenntnisse über die vorangegangenen Befunderhebungen, die zur Identifikation von Metastasen führten.

Die vorliegende Studie stimmt mit dem Durchschnitt der Angaben aus der Literatur überein. Für 59 Hunde war der Verlauf über einen Beobachtungszeitraum von einem Monat bis acht Jahre nach der Erstdiagnose bekannt. Dabei traten Metastasen bei 20,3 % der betroffenen Hunde auf. Die Tendenz zur Metastasierung war bei MS geringer als bei RS, obwohl dieses Ergebnis nicht signifikant war, was möglicherweise auf die geringe Fallzahl zurückzuführen ist, für die diese Information zur Verfügung stand. Lokalisationen von Metastasen können verschiedene innere Organe, aber auch die Haut sein, wobei in der Literatur die häufigsten Fälle in der Lunge auftreten (Marconato et al. 2021; Marino et al. 1995; O'Brien et al. 1992; Liu und Hohn 1968). Die genannten Lokalisationen wurden in der aktuellen Arbeit ebenfalls identifiziert, außerdem wurden erstmals Metastasen in den Knochen festgestellt. Um die Häufigkeiten einzelner Lokalisationen zu ermitteln, waren die Fallzahlen jedoch zu gering und es können folglich auch keine Aussagen zu Unterschieden zwischen den Rassen getroffen werden.

Wie u. a. von Marconato et al. (2021) beschrieben, hatten Hunde mit Metastasen (6 RS, 6 MS) auch in der zugrundeliegenden Arbeit eine signifikant kürzere *Überlebenszeit*. Tiere mit metastasiertem PEK wiesen überwiegend nur eine (n = 9) bzw. zwei (n = 3) betroffene Zehen auf. Zwar hatten acht Hunde mehr als zwei digitale PEK, aber bei diesen Tieren wurden keine Metastasen festgestellt, so dass davon ausgegangen werden kann, dass ein gehäuftes Auftreten von PEK an mehreren Zehen nicht mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko verbunden sein muss.

Aus den Daten der Studie lassen sich zwar noch keine verlässlichen Rückschlüsse auf ein erhöhtes Rezidiv- oder Metastasierungsrisiko nach einer Teilresektion des Zehs ziehen, die vorliegenden Ergebnisse deuten jedoch auf einen solchen Zusammenhang hin. Es ist aufgrund des malignen Potentials von PEK zu vermuten, dass Metastasierungen in die proximalen Gliedmaßen mit einem unzureichenden Abstand zum Tumor bei Teilresektionen zusammenhängen. In sechs Fällen wurde von aufeinander folgenden Operationen an der gleichen

Gliedmaße berichtet; auf eine Krallenentfernung folgte aufgrund eines Rezidivs stets die Amputation der Phalanx distalis bzw. der Zehe. Zwei Mittelschnauzer mussten im Alter von neun Jahren nach Gliedmaßenamputation euthanasiert werden. Bei vier der zwölf Hunde mit Metastasen, deren Todesursache mit dem PEK in Verbindung gebracht wurde (30 %), wurde ebenfalls anfänglich eine Krallenentfernung oder eine Teilresektion durchgeführt.

In einigen Fällen wurde im späteren Verlauf von *Störungen des Allgemeinbefindens* berichtet (2 RS, 5 MS). Dazu zählten unspezifische Symptome oder Störungen, die anderen Organsystemen als dem Skelett zugeordnet wurden. Da die Daten retrospektiv erfasst wurden, kann nicht mehr detailliert ermittelt werden, inwieweit diese tatsächlich mit der Tumorerkrankung in Verbindung standen, oder ob sie begleitend dazu und ohne Kausalität auftraten. Vier der sieben Hunde mit Allgemeinsymptomen starben an einer Todesursache, die in Verbindung mit dem PEK stand. Möglicherweise handelte es sich ebenfalls um metastasierte Erkrankungen, deren potenzielle Lokalisationen nicht näher untersucht wurden. Die Anzahl der Merkmale war für eine statistische Differenzierung nach Rassen zu klein, aber es erscheint wahrscheinlich, dass das akrale PEK bei Riesen- und Mittelschnauzern im späteren Verlauf auch systemische Störungen verursachen.

### Sterbealter und Todesursache

Das *Sterbealter* der Hunde in dieser Studie betrug im Median zwölf Jahre. Riesenschnauzer verstarben früher als Mittelschnauzer (Median RS 11 Jahre, MS 13 Jahre). Da mehr Hunde an nicht tumorbedingten Krankheiten starben und fast die Hälfte der Hunde, für die das Sterbealter bekannt war ( $n = 51$ ), 13 bis 16 Jahre alt wurden, kann vermutet werden, dass diese Entwicklung der normalen Lebenserwartung entspricht. Es ist zu berücksichtigen, dass akrale Plattenepithelkarzinome oft erst in einem Alter auftreten, in dem viele Hunde aufgrund ihrer natürlichen Lebenserwartung an anderen Ursachen sterben. Wenn sich das PEK nicht auf die Lebenserwartung auswirkt, kann der Unterschied im Sterbealter von Riesen- und Mittelschnauzern damit begründet werden, dass großwüchsige Hunderassen eine geringere Lebenserwartung haben als kleine und mittelgroße. Auf Basis der vorliegenden Daten kann nicht abgeleitet werden, ob die Krankheit bei Mittelschnauzern häufiger zum Tod führt als bei Riesenschnauzern. Der spätere Erkrankungsverlauf war ebenso wie die Todesursache bei der Mehrheit der Hunde in der Studie (86 %) nicht bekannt. Von den Hunden, bei denen die *Todesursache* bekannt war, starben 42,9 % (8 RS, 13 MS) an Ursachen, die mit dem PEK zusammenhingen. Hunde, deren Tod durch tumorabhängige Ursachen wie *de-novo*-Tumoren und Metastasen begründet war, starben signifikant früher als Hunde ohne Metastasen und Hunde mit tumorunabhängigen Todesursachen.

Ob es sich bei anderen Neoplasien, die nicht ursächlich mit dem PEK in Zusammenhang gebracht wurden, tatsächlich um Tumoren anderer Genese oder Metastasen des PEK handelte, kann nicht mit Sicherheit bestätigt werden. In den meisten Fällen wurden keine histopathologischen Untersuchungen durchgeführt, sondern es handelte sich um Verdachtsdiagnosen, die sich aus den klinischen Befunden im Verlauf der Erkrankung und der bildgebenden Diagnostik ergaben. Auch in der Literatur wurde übereinstimmend festgestellt, dass weniger als 50 % der an PEK erkrankten Hunde an tumorassoziierten Ursachen starben (Marconato et al. 2021; Belluco et al. 2013; Wobeser et al. 2007a; O'Brien et al. 1992). Allerdings wurden hier rasseübergreifende Ergebnisse publiziert, so dass ein Vergleich mit Riesen- und Mittelschnauzern nur eingeschränkt möglich ist. Wie die vorliegende Studie verdeutlicht, kann die Krankheit bei verschiedenen Hunderassen unterschiedlich verlaufen.

Insgesamt ist die Rezidiv- und Metastasierungsrate als niedrig zu bewerten, sofern der Tumor frühzeitig und in ausreichendem Umfang reseziert wird (hohe Amputation).

#### Überlebensraten und -zeiten

In der Literatur variierten die Ergebnisse zur Überlebenszeit, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass es sich um rasseübergreifende Studien handelte. Lediglich Marconato et al. (2021) berücksichtigten auch die einzelnen Rassen und stellten fest, dass Schnauzer eine schlechtere Überlebenszeit hatten als andere Rassen. Gründe für unterschiedliche Prognosen bei derselben Tumorerkrankung sind bislang unbekannt und könnten in rassespezifischen genetischen Einflüssen liegen, so z.B. in der Wirkung von Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen.

Unter Berücksichtigung aller Hunde, für die die Überlebenszeit bekannt war ( $n = 51$ ), betragen in der vorliegenden Studie die *Überlebensraten* von einem bzw. zwei Jahren 70 % bzw. 50 %. Wenn nur die Hunde berücksichtigt wurden, die an einer mit dem PEK verbundenen Krankheit starben, lagen die 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebensraten bei 50 % bzw. 35 %, was impliziert, dass bei den Tieren, bei denen der Tumor zum Tod führte, auch die Lebensdauer reduziert war. Bei den Überlebenszeiten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Riesen- und Mittelschnauzern beobachtet. Ob diese Beobachtung sich auf andere Hunderassen übertragen lässt, bedarf weiterer Untersuchungen.

### 5.3 Abschließende Bewertung

Schnauzer sind nach den Angaben in der Literatur die am häufigsten von digitalen PEK betroffenen Hunderassen, wobei in diesen Untersuchungen bisher nicht zwischen den Größen der Schnauzer unterschieden wurde. Aufgrund der hohen Prävalenz von Plattenepithelkarzinomen unter den digitalen Tumoren besteht ein erheblicher Bedarf an weiterführenden Untersuchungen. Durch die aktuellen Untersuchungen an den einzelnen Schnauzerrassen konnte nachgewiesen werden, daß Merkmale der Krankheit sich zwischen den Rassen und Farben unterscheiden können. Diese Erkenntnisse sind für Tierärzte, Tierbesitzer und Züchter von Bedeutung: Tierärzte können ihren Fokus bei Auffälligkeiten an den Zehen bestimmter Rassen wie schwarzer Schnauzer und Riesenschnauzer gezielter auf digitale PEK richten. Eine größere Aufmerksamkeit erleichtert die frühzeitige Intervention und verbessert die Prognose im weiteren Verlauf. Züchtern stehen hilfreiche Hinweise zur Verfügung, die sie für das klinische Erscheinungsbild sensibilisieren und bei Aufklärung sowie verantwortungsvollen Entscheidungen unterstützen.

Zukünftig sind weitere Untersuchungen in verschiedenen Bereichen notwendig, um die Mechanismen der Krankheit zu verstehen und die Entwicklung diagnostischer Verfahren zu ermöglichen. Ein wichtiges Feld für weitere Forschungen sind genetische Analysen auf molekularer Ebene, um neben dem KITLG-Gen weitere krankheitsassoziierte Gene zu identifizieren. Insbesondere für schwarze Mittelschnauzer gibt es den Bedarf zur Detektion von Risikogenen für die Entwicklung akraler PEK; im Gegensatz zum Riesenschnauzer steht hierfür bislang jedoch keine geeignete Methode zur Verfügung. In diesem Zusammenhang sind auch weitere Untersuchungen zum histologischen Grad von digitalen PEK in Abhängigkeit von der Anzahl der CNV am KITLG-Gen potenziell interessant, um mögliche genetische Schutz- oder Risikofaktoren zu ermitteln und ihre rassespezifischen Ausprägungen zu charakterisieren. Auch auf klinischer Ebene sollten weitere Fragestellungen geklärt werden, beispielsweise, wie sich die Art und die Dauer der Therapie auf die Prognose auswirken, inwieweit signifikante Unterschiede zwischen den Farbschlägen bestehen und wie sich der klinische Verlauf bei Zwergschnauzern darstellt. Die vorliegenden Erkenntnisse verdeutlichen die Bedeutung rassespezifischer Tumorforschungen und liefern wichtige Impulse für individualisierte Therapieansätze in der Veterinärmedizin sowie künftige Forschungsvorhaben.

## 6 Schlussfolgerungen

- Bei Auftreten klinischer Befunde an den Akren sollte das Plattenepithelkarzinom als Differentialdiagnose insbesondere bei Riesen- und Mittelschnauzern berücksichtigt werden. Ältere Hunde mit schwarzer Fellfarbe zeigen unter Riesen- und Mittelschnauzern ein erhöhtes Risiko für die Krankheit, disponiert sind insbesondere Riesenschnauzerrüden. Zwergschnauzer sind im Vergleich zu Riesen- und Mittelschnauzern selten betroffen.
- Riesen- und Mittelschnauzer zeigen signifikante Unterschiede im biologischen Verhalten akraler Plattenepithelkarzinome. Die Unterschiede haben im Verlauf jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit und das Sterbealter.
- Bei Hunden mit erhöhtem Risiko und bereits erkrankten Hunden sollten regelmäßige Kontrollen der Zehen erfolgen, um frühzeitig klinische Anzeichen von Neuerkrankungen zu erkennen.
- Bei Riesenschnauzern empfiehlt sich zur Einschätzung eines erhöhten Risikos aus prophylaktischer und züchterischer Sicht ein Gentest zur Erfassung erhöhter Kopienzahlvariationen (CNV).
- In Fällen von klinischen Symptomen an den Akren sind im Falle des Versagens einer Kombinationstherapie aus Antibiotika und Antiphlogistika Röntgenuntersuchungen angezeigt und es sollte bei unklarem Befund eine Amputation der betroffenen Zehe erwogen werden. Dieses Vorgehen empfiehlt sich auch bei erneuter Manifestation der Symptomatik nach Einstellung der Therapie. Eine frühzeitige Amputation verbessert die Prognose im Einzelfall und kann das Rezidiv- und Metastasierungsrisiko senken.
- Da Lokalrezidive und Metastasen auftreten können, sollten Tierbesitzer nach Diagnosestellung umfassend über den möglichen Verlauf aufgeklärt werden. Multiple Tumoren an verschiedenen Zehen sind insbesondere beim Mittelschnauzer möglich, sie sind jedoch nicht offensichtlich mit Metastasen verbunden.
- Zur Einschätzung der Prognose und aufgrund der Ähnlichkeit zu zahlreichen anderen Pathologien an den Akren sollte die amputierte Zehe histopathologisch untersucht werden.
- Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten durch weiterführende Untersuchungen ergänzt werden. Dazu sind weitere Datenerhebungen zum Verlauf der Krankheit unter Berücksichtigung der verschiedenen Schnauzergrößen und Farben notwendig. Künftig sollte verstärkt untersucht werden, welchen Einfluss praxisbezogene Faktoren im Krankheitsfall auf das Fortschreiten der Erkrankung, insbesondere auf Rezidive und Metastasen haben können. Von Bedeutung könnten unter anderem Amputationsumfang, Behandlungsschemata, verwandtschaftliche Verhältnisse der erkrankten Hunde und genetische Einflüsse sein.

Für weitere Untersuchungen empfiehlt sich auch die Erhöhung des Probenumfangs, um weitere belastbare statistische Untersuchungen zu ermöglichen.

## 7 Zusammenfassung

### **Das akrale Plattenepithelkarzinom – Vergleichende klinisch-pathologische Untersuchungen bei Zwerg-, Mittel- und Riesenschnauzern**

Ziel der Arbeit war die Unterscheidung der Tumorentwicklung akraler Plattenepithelkarzinome und ihres Verlaufs unter Berücksichtigung der Rassevarietäten der Riesen-, Mittel- und Zwergschnauzer.

Die im Rahmen der Studie genutzten Proben entstammten der Pathologie der LABOKLIN GmbH & Co. KG, Bad Kissingen und einer schriftlichen Befragung von Tierärzten und Tierbesitzern aus den Jahren 2013 bis 2023. Insgesamt wurden 478 Fälle dokumentiert und statistisch analysiert. Aufgrund der auffällig geringen Anzahl von Fällen von Zwergschnauzern beschränkten sich die statistischen Analysen und vergleichenden Betrachtungen meist auf Riesen- und Mittelschnauzer.

Die betroffenen Hunde erkrankten im Median im Alter von neun Jahren, die schwarze Fellfarbe dominierte und es war besonders bei den Riesenschnauzern eine Geschlechtsdisposition für Rüden erkennbar. Die vorderen Gliedmaßen waren häufiger betroffen als die Hintergliedmaßen, allerdings gab es signifikante Unterschiede in der Veranlagung der einzelnen Zehen zwischen den Rassen. Bei Riesen- und Mittelschnauzern war die Zehe I der Vordergliedmaßen signifikant häufiger betroffen. Auch an den Hintergliedmaßen gab es Rasseunterschiede: Zehe V war bei den Riesenschnauzern häufiger und Zehe I bei den Mittelschnauzern seltener betroffen.

Im Vordergrund der klinischen Symptome standen bei allen drei Rassen unspezifische Entzündungssymptome und Krallenveränderungen. Die Tumoren waren bei Riesenschnauzern signifikant größer als bei Mittel- und Zwergschnauzern. Typische Symptome waren Weichteilschwellungen, Krallenveränderungen und -verlust, Sekretion und Lahmheit. Unter den makroskopischen Befunden waren Neoplasien, Ulzeration und Osteolyse häufig. Die entzündlichen lokalen Symptome konnten unter konservativer Therapie mit Antiphlogistika und Antibiotika vorübergehend teilweise abklingen, womit jedoch keine echte Heilung erreicht wurde. Die Amputation als wichtigste Behandlung verlief bei Riesen- und Mittelschnauzern meist komplikationslos.

In 10 % der Fälle waren die Resektionsränder nicht frei von Tumorzellen. Meist sind davon Hunde betroffen, bei denen Teilresektionen der Zehen durchgeführt wurden. Aufgrund des Rezidivierungs- und Metastasierungsrisikos empfiehlt sich eine hohe Amputation.

Plattenepithelkarzinome können im Verlauf der Erkrankung an mehreren Zehen auftreten. Multiple Plattenepithelkarzinome traten bei Mittelschnauzern signifikant häufiger als bei Riesenschnauzern auf und gingen nicht mit einer erhöhten Metastasierungsneigung einher. Metastasen sind jedoch generell möglich und traten in ca. 20 % der Fälle auf. Lokalisationen von Metastasen können innere Organe, die Haut oder das Skelett sein. Das Vorhandensein von Metastasen ging häufig mit einer Verkürzung der Überlebenszeit einher.

In dieser Studie wurde im Nachbeobachtungszeitraum das Auftreten multipler Tumoren häufiger beobachtet als die Ausbildung von Metastasen. Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen einem und acht Jahren, im Median überlebten die Hunde 718 Tage und starben mit elf Jahren (Riesenschnauzer) bzw. 13 Jahren (Mittelschnauzer).

Zusammenfassend konnten signifikante Unterschiede im biologischen Verhalten akraler Plattenepithelkarzinome bei Riesen- und Mittelschnauzern festgestellt werden. Das durchschnittliche Sterbealter bei beiden Rassen unterschied sich bei den Tieren mit und ohne Erkrankung nicht signifikant. Aufgrund des malignen Potenzials der Tumoren sollten im Einzelfall prophylaktische Maßnahmen und entsprechende Behandlungsmaßnahmen im Vordergrund stehen. Zur Feststellung eines erhöhten Risikos wird die Durchführung eines Gentests auf erhöhte CNV-Werte am KITLG-Lokus empfohlen. Risikotiere mit positivem Gentest, klinischer Vorbelastung oder entsprechendem Signalement sollten regelmäßig einer Kontrolle der Zehenendorgane unterzogen werden.

## 8 Summary

### **Acral squamous cell carcinoma – comparative clinicopathological studies in miniature, standard and giant schnauzers**

The aim of the study was to differentiate the development and progression of tumours in relation to the breed varieties of giant, medium-sized and miniature schnauzers. The samples were obtained from the pathology department of LABOKLIN GmbH & Co. KG, Bad Kissingen, and from a written survey of veterinarians and pet owners conducted between 2013 and 2023. A total of 478 cases were documented and statistically analysed. Due to the strikingly low number of cases involving miniature schnauzers, the statistical analyses and comparative observations were mostly limited to giant and standard schnauzers.

The affected dogs fell ill at a median age of nine years, with black coat colour predominating and a gender predisposition for male dogs in the case of giant schnauzers. The front limbs were more frequently affected than the hind limbs, but there were significant differences in the predisposition of individual toes between breeds. In giant and medium-sized schnauzers, toe I of the front limbs was significantly more frequently affected. There were breed differences in the hind limbs: toe V was more common in giant schnauzers and toe I less common in standard schnauzers.

The clinical symptoms in all three breeds were primarily non-specific inflammatory symptoms and claw changes. The tumours were significantly larger in giant schnauzers than in medium and miniature schnauzers. Typical symptoms were soft tissue swelling, claw changes and loss, secretion and lameness. Among the macroscopic findings, neoplasia, ulceration and osteolysis were common. The local inflammatory symptoms may temporarily subside with conservative treatment with anti-inflammatory drugs and antibiotics, but this did not result in a genuine cure. Amputation, the most important treatment, was usually uncomplicated in giant and medium-sized schnauzers. In 10 % of cases, the resection margins were not free of tumour cells, mostly for dogs in which partial resection of the toes was performed. Due to the risk of recurrence and metastasis, high amputation is recommended.

Squamous cell carcinomas can occur on several toes during the course of the disease. Multiple squamous cell carcinomas were significantly more common in medium schnauzers than in giant schnauzers and were apparently not associated with an increased tendency to metastasize. Nevertheless, Metastases are generally possible, occurring in approximately 20 % of cases. Metastases can be located in internal organs, the skin or the skeleton. The presence of metastases was often associated with a shortened survival time.

In this study, the occurrence of multiple tumours was observed more frequently than the development of metastases. The follow-up period ranged from one to eight years, with a median survival time of 718 days and a median age at death of eleven years (giant Schnauzer) and 13 years (standard Schnauzer).

In summary, significant differences in the biological behaviour of acral squamous cell carcinomas in giant and medium schnauzers were found. The average age at death for both breeds did not differ significantly between animals with and without the disease. Due to the malignant potential of the tumours, prophylactic measures and appropriate treatment measures should be prioritized in individual cases. To determine an increased risk, a genetic test for elevated CNV values at the KITLG locus is recommended. At-risk animals with a positive genetic test, clinical history or corresponding characteristics should undergo regular check-ups of the toe end organs.

## 9 Literaturverzeichnis

- Altamura, Gennaro; Cardeti, Giusy; Cersini, Antonella; Eleni, Claudia; Cocumelli, Cristiano; Del Bartolomé Pino, Leticia Elisa et al. (2020): Detection of *Felis catus* papillomavirus type-2 DNA and viral gene expression suggest active infection in feline oral squamous cell carcinoma. In: *Vet Comp Oncol* 18 (4), S. 494–501. DOI: 10.1111/vco.12569.
- Alves, Derick Santana; Baesso Cavalca, Alexandre Matheus; Fonseca Alves, Carlos Eduardo (2022): A Critical Review of the risk factors associated with Canine Squamous Cell Carcinoma development. In: *BJVP* 15 (1), S. 1–10. DOI: 10.24070/bjvp.1983-0246.v15i1p1-10.
- Anderson, D. E.; Badzioch, M. (1991): Association between solar radiation and ocular squamous cell carcinoma in cattle. In: *American journal of veterinary research* 52 (5), S. 784–788.
- Aupperle-Lellbach, Heike; Heidrich, Daniela; Conrad, David; Beitzinger, Christoph; Masala, Nives; Klopffleisch, Robert; Müller, Tobias (2023a): Comparative Study of Digital Squamous Cell Carcinoma in Giant, Standard, and Miniature Schnauzers. In: *Animals* 13 (12), S. 1990. DOI: 10.3390/ani13121990.
- Aupperle-Lellbach, Heike; Heidrich, Daniela; Kehl, Alexandra; Conrad, David; Brockmann, Maria; Törner, Katrin et al. (2023b): KITLG Copy Number Germline Variations in Schnauzer Breeds and Their Relevance in Digital Squamous Cell Carcinoma in Black Giant Schnauzers. In: *Veterinary sciences* 10 (2), S. 147. DOI: 10.3390/vetsci10020147.
- Aupperle-Lellbach, Heike; Kehl, Alexandra; Brot, Simone de; van der Weyden, Louise (2024): Clinical Use of Molecular Biomarkers in Canine and Feline Oncology: Current and Future. In: *Veterinary sciences* 11 (5). DOI: 10.3390/vetsci11050199.
- Baek, Hye Jin; Lee, Sun Joo; Cho, Kil Ho; Choo, Hye Jung; Lee, Sung Moon; Lee, Young Hwan et al. (2010): Subungual tumors: clinicopathologic correlation with US and MR imaging findings. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 30 (6), S. 1621–1636. DOI: 10.1148/rg.306105514.
- Bannasch, Danika L.; Affolter, Verena K.; York, Daniel; Rebhun, Robert B.; Grahn, Robert A.; Weich, Kalie M.; Kallenberg, Angelica (2021): Correction: Weich, K., et al. Pigment Intensity in Dogs Is Associated with a Copy Number Variant Upstream of KITLG. *Genes* 2020, 11, 75. In: *Genes* 12 (3). DOI: 10.3390/genes12030357.
- Bastianello, S. S. (1983): A survey of neoplasia in domestic species over a 40-year period from 1935 to 1974 in the Republic of South Africa. V. Tumours occurring in the cat. In: *The Onderstepoort journal of veterinary research* 50 (2), S. 105–110.
- Belluco, S.; Brisebard, E.; Watrelot, D.; Pillet, E.; Marchal, T.; Ponce, F. (2013): Digital squamous cell carcinoma in dogs: epidemiological, histological, and immunohistochemical study. In: *Vet Pathol* 50 (6), S. 1078–1082. DOI: 10.1177/0300985813490757.
- Boxberg, Melanie; Bollwein, Christine; Jöhrens, Korinna; Kuhn, Peer-Hendrik; Haller, Bernhard; Steiger, Katja et al. (2019): Novel prognostic histopathological grading system in oral squamous cell carcinoma based on tumour budding and cell nest size shows high interobserver and intraobserver concordance. In: *Journal of clinical pathology* 72 (4), S. 285–294. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205454.

- Brierley, James D. (2017): TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Chicester: John Wiley & Sons Incorporated (Uicc). Online verfügbar unter <https://livivo.idm.oclc.org/login?url=https://ebookcentral.proquest.com/lib/zbmed-ebooks/detail.action?docID=4792667>.
- Brodzki, A.; Lopuszyhski, W.; Komsta R.; Orzelski, M. (2004): Die Beurteilung der Ergebnisse in der Therapie und Analyse des Therapieverlaufs von malignen Tumoren der Zehen beim Hund. In: *Tierärztliche Umschau* 59, 594–596, 599–600.
- Budras, Klaus-Dieter; Nöller, Claudia (2010): Atlas der Anatomie des Hundes. Lehrbuch für Tierärzte und Studierende. Nachdruck der 8. überarb. Aufl. Hannover: Schlüter Vet - ISBN 978-3-89993-039-9.
- Cerezo-Echevarria, Argiñe; Grassinger, Julia M.; Beitzinger, Christoph; Klopffleisch, Robert; Aupperle-Lellbach, Heike (2020): Evaluating the Histologic Grade of Digital Squamous Cell Carcinomas in Dogs with Dark and Light Haircoat-A Comparative Study of the Invasive Front and Tumor Cell Budding Systems. In: *Veterinary sciences* 8 (1). DOI: 10.3390/vetsci8010003.
- Cerezo-Echevarria, Argiñe; Kehl, Alexandra; Beitzinger, Christoph; Müller, Tobias; Klopffleisch, Robert; Aupperle-Lellbach, Heike (2023): Evaluating the Histologic Grade of Digital Squamous Cell Carcinomas in Dogs and Copy Number Variation of KIT Ligand—A Correlation Study. In: *Veterinary sciences* 10 (2), S. 88. DOI: 10.3390/vetsci10020088.
- Chang, Chia-Yu; Chen, Wei-Tao; Haga, Takeshi; Yamashita, Nanako; Lee, Chi-Fen; Tsuzuki, Masano; Chang, Hui-Wen (2020): The Detection and Association of Canine Papillomavirus with Benign and Malignant Skin Lesions in Dogs. In: *Viruses* 12 (2). DOI: 10.3390/v12020170.
- Chiu, Olivia; Wilcock, Brian P.; Wilcock, Anne E.; Edwards, A. Michelle (2022): Breed predilections and prognosis for subungual squamous cell carcinoma in dogs. In: *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne* 63 (11), S. 1129–1134.
- Cohen, P. R. (2001): Metastatic tumors to the nail unit: subungual metastases. In: *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* 27 (3), S. 280–293.
- Dika, Emi; Fanti, Pier Alessandro; Patrizi, Annalisa; Misciali, Cosimo; Vaccari, Sabina; Piracini, Bianca Maria (2015): Mohs Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the Nail Unit: 10 Years of Experience. In: *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* 41 (9), S. 1015–1019. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000452.
- Dorn, C. R.; Taylor, D. O.; Schneider, R. (1971): Sunlight exposure and risk of developing cutaneous and oral squamous cell carcinomas in white cats. In: *Journal of the National Cancer Institute* 46 (5), S. 1073–1078.
- Er, J. C.; Sutton, R. H. (1989): A survey of skin neoplasms in dogs from the Brisbane region. In: *Australian Vet J* 66 (7), S. 225–227. DOI: 10.1111/j.1751-0813.1989.tb09817.x.
- Fania, Luca; Didona, Dario; Di Pietro, Francesca Romana; Verkhovskaia, Sofia; Morese, Roberto; Paolino, Giovanni et al. (2021): Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. In: *Biomedicines* 9 (2). DOI: 10.3390/biomedicines9020171.
- FCI (2007a): Miniature Schnauzer FCI Standard No 183. letzter Zugriff am 16.02.2025. Online verfügbar unter <https://www.fci.be/en/nomenclature/MINIATURE-SCHNAUZER-183.html>.
- FCI (2007b): Standard schnauzer FCI Standard No 182. letzter Zugriff am 16.02.2025. Online verfügbar unter <https://www.fci.be/en/nomenclature/SCHNAUZER-182.html>.

- FCI (2021): Riesenschnauzer FCI Standard No181. letzter Zugriff am 16.02.2025. Online verfügbar unter <https://www.fci.be/en/nomenclature/GIANT-SCHNAUZER-181.html>.
- Frese, K.; Frank, H.; Eskens, U. (1983): Plattenepithelkarzinome der Zehen beim Hund. In: *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 90 (9), S. 359–363.
- Frewein, Josef; Vollmerhaus, Bernd (Hg.) (1994): Anatomie von Hund und Katze. Unter Mitarbeit von Werner Amselgruber. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag ISBN 3826330013.
- Goldfinch, Nick; Argyle, David J. (2012): Feline lung-digit syndrome: unusual metastatic patterns of primary lung tumours in cats. In: *Journal of feline medicine and surgery* 14 (3), S. 202–208. DOI: 10.1177/1098612X12439267.
- Goldschmidt, M. H. (1984): Basal- and squamous-cell neoplasms of dogs and cats. In: *The American Journal of dermatopathology* 6 (2), S. 199–206. DOI: 10.1097/00000372-198404000-00017.
- Gormley, Rachel H.; Groft, Caroline M.; Miller, Christopher J.; Kovarik, Carrie L. (2011): Digital squamous cell carcinoma and association with diverse high-risk human papillomavirus types. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 64 (5), S. 981–985. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.10.044.
- Graf, R.; Grüntzig, K.; Boo, G.; Hässig, M.; Axhausen, K. W.; Fabrikant, S. et al. (2016): Swiss Feline Cancer Registry 1965–2008: the Influence of Sex, Breed and Age on Tumour Types and Tumour Locations. In: *Journal of Comparative Pathology* 154 (2-3), S. 195–210. DOI: 10.1016/j.jcpa.2016.01.008.
- Graf, Ramona; Pospischil, Andreas; Guscelli, Franco; Meier, Daniela; Welle, Monika; Dettwiler, Martina (2018): Cutaneous Tumors in Swiss Dogs. Retrospective Data From the Swiss Canine Cancer Registry, 2008–2013. In: *Vet Pathol* 55 (6), S. 809–820. DOI: 10.1177/0300985818789466.
- Grassinger, Julia Maria; Floren, Andreas; Müller, Tobias; Cerezo-Echevarria, Argiñe; Beitzinger, Christoph; Conrad, David et al. (2021): Digital Lesions in Dogs. A Statistical Breed Analysis of 2912 Cases. In: *Veterinary sciences* 8 (7). DOI: 10.3390/vetsci8070136.
- Gruber-Beckmann, Barbara; Aupperle, Heike; Staudacher, Marlies (2016): Histopathologische Diagnosen nach Amputation umfangsvermehrter Zehen bei Hund und Katze. In: *kleintier konkret* 19 (06), S. 37–39. DOI: 10.1055/s-0042-118000.
- Grundmann, Ekkehard; Böcker, W. (Hg.) (2000): Einführung in die allgemeine Pathologie und in Teile der pathologischen Physiologie entsprechend dem Gegenstandskatalog für den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Mit 17 Tabellen. 9., bearb. und erg. Aufl., korrigierter Nachdr. München, Jena: Urban und Fischer - ISBN 3437211919.
- Grüntzig, K.; Graf, R.; Boo, G.; Guscelli, F.; Hässig, M.; Axhausen, K. W. et al. (2016): Swiss Canine Cancer Registry 1955–2008. Occurrence of the Most Common Tumour Diagnoses and Influence of Age, Breed, Body Size, Sex and Neutering Status on Tumour Development. In: *Journal of Comparative Pathology* 155 (2-3), S. 156–170. DOI: 10.1016/j.jcpa.2016.05.011.
- Grüntzig, K.; Graf, R.; Hässig, M.; Welle, M.; Meier, D.; Lott, G. et al. (2015): The Swiss Canine Cancer Registry: a retrospective study on the occurrence of tumours in dogs in Switzerland from 1955 to 2008. In: *Journal of Comparative Pathology* 152 (2-3), S. 161–171. DOI: 10.1016/j.jcpa.2015.02.005.

- Guerin, S. R.; Jones, B. R.; Alley, M. R.; Broome, C. (1998): Multiple digital tumours in a rottweiler. In: *The Journal of small animal practice* 39 (4), S. 200–202. DOI: 10.1111/j.1748-5827.1998.tb03631.x.
- Henry, Carolyn J.; Brewer, William G.; Whitley, Elizabeth M.; Tyler, Jeff W.; Ogilvie, Gregory K.; Norris, Alan et al. (2005): Canine Digital Tumors. A Veterinary Cooperative Oncology Group Retrospective Study of 64 Dogs. In: *J Vet Int Med* 19 (5), S. 720–724. DOI: 10.1892/0891-6640(2005)19[720:CDTAVC]2.0.CO;2.
- Himsel (1986): Cisplatin chemotherapy for metastatic squamous cell carcinoma in two dogs. In: *J Am Vet Med Assoc* 189, S. 1575.
- Höller, Marga (1986): Pinscher und Schnauzer. Prakt. Ratschläge für Haltung, Pflege u. Erziehung. 16.-19. Tsd. Köln-Braunsfeld: Müller (Dein Hund) - ISBN 348126402X.
- Jesinghaus, Moritz; Strehl, Johanna; Boxberg, Melanie; Brühl, Frido; Wenzel, Adrian; Konukiewicz, Björn et al. (2018): Introducing a novel highly prognostic grading scheme based on tumour budding and cell nest size for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. In: *The journal of pathology. Clinical research* 4 (2), S. 93–102. DOI: 10.1002/cjp2.95.
- Karyadi, Danielle M.; Karlins, Eric; Decker, Brennan; vonHoldt, Bridgett M.; Carpintero-Ramirez, Gretchen; Parker, Heidi G. et al. (2013): A copy number variant at the KITLG locus likely confers risk for canine squamous cell carcinoma of the digit. In: *PLoS genetics* 9 (3), e1003409. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003409.
- Kassambara, Alboukadel; Kosinski, Marcin; Biecek, Przemyslaw (2016): CRAN: Contributed Packages. [Kassambara, A; Kosinski, M; Biecek, P. Drawing Survival Curves Using 'ggplot2': [R Package Survminer Version 0.4.9]; Comprehensive RArchive Network (CRAN). 2021. Letzter Zugriff am 6. Juni 2023. Online verfügbar unter: <https://cran.r-project.org/web/packages/survminer/index.html>.
- Kaufman, Kathryn L.; Mann, F. A. (2013): Short- and long-term outcomes after digit amputation in dogs: 33 cases (1999–2011). In: *javma* 242 (9), S. 1249–1254. DOI: 10.2460/javma.242.9.1249.
- Kelly, Kaitlyn J.; Kalani, Ameneh D.; Storrs, Sarah; Montenegro, Grace; Fan, Cathy; Lee, Moon H.; Wallack, Marc K. (2008): Subungual squamous cell carcinoma of the toe: working toward a standardized therapeutic approach. In: *Journal of surgical education* 65 (4), S. 297–301. DOI: 10.1016/j.jsurg.2008.05.013.
- Kessler, Martin (2022): Tumoren der Zehen beim Hund. In: Martin Kessler (Hg.): Kleintieronkologie. Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze. 4. vollständig überarbeitete Auflage S. 654-655. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; GerogThieme Verlag - ISBN 9783132419254.
- Kok, Mun Keong; Chambers, James K.; Tsuboi, Masaya; Nishimura, Ryohei; Tsujimoto, Hajime; Uchida, Kazuyuki; Nakayama, Hiroyuki (2019): Retrospective study of canine cutaneous tumors in Japan, 2008-2017. In: *The Journal of veterinary medical science* 81 (8), S. 1133–1143. DOI: 10.1292/jvms.19-0248.
- König, Horst Erich; Liebich, Hans-Georg (Hg.) (2019): Anatomie der Haustiere. Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis. Unter Mitarbeit von Christine Aurich. Georg Thieme Verlag KG. 7., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag - ISBN 978-3-13-242509-5.
- Lapsley, Janis; Selmic, Laura E. (2021): Common Neoplastic Diseases Affecting the Forelimb. In: *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 51 (2), S. 343–356. DOI: 10.1016/j.cvsm.2020.11.004.

- Lecerf, Pauline; Richert, Bertrand; Theunis, Anne; André, Josette (2013): A retrospective study of squamous cell carcinoma of the nail unit diagnosed in a Belgian general hospital over a 15-year period. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 69 (2), S. 253–261. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.02.008.
- Lettow, E.; Middel-Erdmann, I.; Keil, S. (1988): Erkrankungen des Zehenendgliedes beim Hund. In: *Kleintierpraxis* (9), S. 333–400.
- Liptak, Julius M.; Dernell, William S.; Rizzo, Scott A.; Withrow, Stephen J. (2005): Partial foot amputation in 11 dogs. In: *Journal of the American Animal Hospital Association* 41 (1), S. 47–55. DOI: 10.5326/0410047.
- Liu, S. K.; Hohn, R. B. (1968): Squamous cell carcinoma of the digit of the dog. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 153 (4), S. 411–424.
- Luff, J.; Rowland, P.; Mader, M.; Orr, C.; Yuan, H. (2016): Two Canine Papillomaviruses Associated With Metastatic Squamous Cell Carcinoma in Two Related Basenji Dogs. In: *Vet Pathol* 53 (6), S. 1160–1163. DOI: 10.1177/0300985816630795.
- Madewell, B. R.; Pool, R. R.; Theilen, G. H.; Brewer, W. G. (1982): Multiple subungual squamous cell carcinomas in five dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 180 (7), S. 731–734.
- Marconato, Laura; Murgia, Daniela; Finotello, Riccardo; Meier, Valeria; Morello, Emanuela Maria; Pisoni, Luciano et al. (2021): Clinical Features and Outcome of 79 Dogs With Digital Squamous Cell Carcinoma Undergoing Treatment. A SIONCOV Observational Study. In: *Frontiers in veterinary science* 8, S. 645982. DOI: 10.3389/fvets.2021.645982.
- Marino, D. J.; Matthiesen, D. T.; Stefanacci, J. D.; Moroff, S. D. (1995): Evaluation of dogs with digit masses: 117 cases (1981-1991). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 207 (6), S. 726–728.
- Meleo, K. A. (1997): Tumors of the skin and associated structures. In: *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 27 (1), S. 73–94. DOI: 10.1016/s0195-5616(97)50007-6.
- Mestrinho, Lisa A.; Pissarra, Hugo; Carvalho, Sandra; Peleteiro, Maria C.; Gawor, Jerzy; Niza, Maria M. R. E. (2017): Comparison of Histological and Proliferation Features of Canine Oral Squamous Cell Carcinoma Based on Intraoral Location: 36 Cases. In: *Journal of veterinary dentistry* 34 (2), S. 92–99. DOI: 10.1177/0898756417713979.
- Muir, P.; Pead, M. J. (1998): Chronic lameness after digit amputation in three dogs. In: *Veterinary Record* 143 (16), S. 449–450. DOI: 10.1136/vr.143.16.449.
- Munday, John S.; Sharp, Claire R.; Beatty, Julia A. (2019): Novel viruses: Update on the significance of papillomavirus infections in cats. In: *Journal of feline medicine and surgery* 21 (5), S. 409–418. DOI: 10.1177/1098612X18808105.
- Nagamine, E.; Hirayama, K.; Matsuda, K.; Okamoto, M.; Ohmachi, T.; Uchida, K. et al. (2017): Invasive Front Grading and Epithelial-Mesenchymal Transition in Canine Oral and Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. In: *Vet Pathol* 54 (5), S. 783–791. DOI: 10.1177/0300985817707005.
- Nemec, A.; Murphy, B.; Kass, P. H.; Verstraete, F. J. M. (2012): Histological subtypes of oral non-tonsillar squamous cell carcinoma in dogs. In: *Journal of Comparative Pathology* 147 (2-3), S. 111–120. DOI: 10.1016/j.jcpa.2011.11.198.

- O'Brien, M. G.; Berg, J.; Engler, S. J. (1992): Treatment by digital amputation of subungual squamous cell carcinoma in dogs: 21 cases (1987-1988). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 201 (5), S. 759–761.
- Orbell, Helen L.; Munday, John S.; Orbell, Geoffrey M. B.; Griffin, Craig E. (2020): Development of multiple cutaneous and follicular neoplasms associated with canine papillomavirus type 3 in a dog. In: *Veterinary dermatology* 31 (5), S. 401–403. DOI: 10.1111/vde.12872.
- Paradis, M.; Scott, D. W.; Breton, L. (1989): Squamous cell carcinoma of the nail bed in three related giant schnauzers. In: *Veterinary Record* 125 (12), S. 322–324. DOI: 10.1136/vr.125.12.322.
- Pinello, Katia; Baldassarre, Valeria; Steiger, Katja; Paciello, Orlando; Pires, Isabel; Laufer-Amorim, Renée et al. (2022): Vet-ICD-O-Canine-1, a System for Coding Canine Neoplasms Based on the Human ICD-O-3.2. In: *Cancers* 14 (6). DOI: 10.3390/cancers14061529.
- Pinscher-Schnauzer-Klub 1895 e.V. (Hg.) (2023): Zuchtbuch 2023. Giessen: TG-Verlag Beuing GmbH.
- Plate, Ann-Marie (2006): Malignant Tumors of the Hand and Wrist. In: *J Am Acad Orthop Surg*. DOI: 10.5435/00124635-200611000-00013.
- Polert, Th. (2022): PMCMRplus: Calculate Pairwise Multiple Comparisons of Mean Rank Sums Extended. Version 1.9.6.
- Pyne, J. H.; Barr, E.; Myint, E.; Clark, S. P.; David, M.; Na, R. (2018): Invasive squamous cell carcinoma: comparison of differentiation grade and tumour depth by anatomical site in 1666 tumours. In: *Clinical and experimental dermatology* 43 (1), S. 3–10. DOI: 10.1111/ced.13222.
- Räber, Hans (1987): Schnauzer, Pinscher. Mürtenbach: Kynos-Verl. (Das Rasse-Portrait, 1) - ISBN 3924008299.
- Regalado Ibarra, Adriana Margarita; Legendre, Loïc; Munday, John S. (2018): Malignant Transformation of a Canine Papillomavirus Type 1-Induced Persistent Oral Papilloma in a 3-Year-Old Dog. In: *Journal of veterinary dentistry* 35 (2), S. 79–95. DOI: 10.1177/0898756418774575.
- Riddel, Catherine; Rashid, Rashid; Thomas, Val (2011): Ungual and periungual human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma: a review. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 64 (6), S. 1147–1153. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.02.057.
- Simeonov, R.; Dinev I.; Simeonova, G.; Goranov, N.; Paskalev, M.; Krastev, S. et al. (2011): Prevalence of canine epithelial, melanocytic and mesenchymal tumours of the skin and soft tissues: A 10-year study. In: *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*.
- Sreeja et al. (2020): Histological malignancy grading systems–Review. In: *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research* 2020, 2020. Online verfügbar unter <https://search.proquest.com/openview/d0a8f9146bdc2a89fb89e3904a59141d/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2040251>.
- Strafuss, A. C.; Cook, J. E.; Smith, J. E. (1976): Squamous cell carcinoma in dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 168 (5), S. 425–427.
- Sturm, T.; Reinacher, M. (2012): Klinisch-diagnostische Trefferquoten und Differenzialdiagnosen bei 2109 kaninen und felinen Tumorproben mit Malignitätsverdacht. Evaluierung in Abhängigkeit der Entnahmelokalisation. In: *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere* 40 (6), S. 404–412.

- Sturm, Tamara (2010): Epidemiologie, Lokalisation und Rezidivierungsverhalten ausgewählter maligner Tumoren bei Hund, Katze und Pferd : Eine retrospektive Studie an 5.287 präsumptiv malignen Tumoreinsendungen an das Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität, Gießen. In: *Institut für Veterinär-Pathologie, Justus-Liebig-Universität Gießen*.
- Tang, Nikki; Maloney, Mary E.; Clark, Ashlynn H.; Jellinek, Nathaniel J. (2016): A Retrospective Study of Nail Squamous Cell Carcinoma at 2 Institutions. In: *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* 42 Suppl 1, S8-S17. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000521.
- Team RDC (2010): R: A language and environment for statistical computing. In: *(No Title)*. Letzter Zugriff am 27.12.2023. Online verfügbar unter <https://cir.nii.ac.jp/crid/1370294721063650048>.
- Therneau, Terry M. (2001): CRAN: Contributed Packages. [Therneau, T. A Package for Survival Analysis in R: R Package Version 3.5-5; Comprehensive R Archive Network (CRAN). 2023. Available online: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/index.html> (accessed on 6 June 2023).].
- Tompkins, Samantha; Fosgate, Geoffrey T.; Williams, June; Clift, Sarah (2020): Breed and anatomical predisposition for canine cutaneous neoplasia in South Africa during 2013. In: *The Veterinary record* 186 (7), S. 218. DOI: 10.1136/vr.105277.
- Törner, K.; Heidrich, D.; Beitzinger, C.; Grassinger, J. M.; Aupperle-Lellbach, H. (2022): Plays size a role? Tumour diagnoses in giant, standard, and miniature schnauzers. In: *Veterinary and Comparative Oncology* 20 (S2), S. 3–17. DOI: 10.1111/vco.12850.
- Valero, J.; Gallart, J.; Gonzalez, D.; Deus, J.; Lahoz, M. (2014): Subungual squamous cell carcinoma and exostosis in third toe--case report and literature review. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 28 (10), S. 1292–1297. DOI: 10.1111/jdv.12271.
- Vijayakumar, Gopikrishnan; Sharma, Gitika; Narwal, Anjali; Kamboj, Mala (2021): Broder versus Bryne's histologic grading parameters on incision biopsy specimens: A comparative study with P53 and KI67 expression. In: *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP* 25 (1), S. 55–60. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP\_328\_20.
- Villamil, J. Armando; Henry, Carolyn J.; Bryan, Jeffrey N.; Ellersieck, Mark; Schultz, Loren; Tyler, Jeff W.; Hahn, Allen W. (2011): Identification of the most common cutaneous neoplasms in dogs and evaluation of breed and age distributions for selected neoplasms. In: *J Am Vet Med Assoc* 239 (7), S. 960–965. DOI: 10.2460/javma.239.7.960.
- Webb, Julie L.; Burns, Rachel E.; Brown, Holly M.; LeRoy, Bruce E.; Kosarek, Carrie E. (2009): Squamous cell carcinoma. In: *Compendium (Yardley, PA)* 31 (3), E9.
- Weich, Kalie; Affolter, Verena; York, Daniel; Rebhun, Robert; Grahn, Robert; Kallenberg, Angelica; Bannasch, Danika (2020): Pigment Intensity in Dogs is Associated with a Copy Number Variant Upstream of KITLG. In: *Genes* 11 (1), S. 75. DOI: 10.3390/genes11010075.
- Willcox, Jennifer L.; Marks, Stanley L.; Ueda, Yu; Skorupski, Katherine A. (2019): Clinical features and outcome of dermal squamous cell carcinoma in 193 dogs (1987-2017). In: *Veterinary and Comparative Oncology* 17 (2), S. 130–138. DOI: 10.1111/vco.12461.
- Wobeser, B. K.; Kidney, B. A.; Powers, B. E.; Withrow, S. J.; Mayer, M. N.; Spinato, M. T.; Allen, A. L. (2007a): Diagnoses and Clinical Outcomes Associated with Surgically Amputated Canine Digits Submitted to Multiple Veterinary Diagnostic Laboratories. In: *Vet Pathol* 44 (3), S. 355–361. DOI: 10.1354/vp.44-3-355.

Wobeser, B. K.; Kidney, B. A.; Powers, B. E.; Withrow, S. J.; Mayer, M. N.; Spinato, M. T.; Allen, A. L. (2007b): Diagnoses and Clinical Outcomes Associated with Surgically Amputated Feline Digits Submitted to Multiple Veterinary Diagnostic Laboratories. In: *Vet Pathol* 44 (3), S. 362–365. DOI: 10.1354/vp.44-3-362.

Wobeser, Bruce K.; Kidney, Beverly A.; Powers, Barbara E.; Withrow, Stephen J.; Mayer, Monique N.; Spinato, Maria T.; Allen, Andrew L. (2007c): Agreement among surgical pathologists evaluating routine histologic sections of digits amputated from cats and dogs. In: *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc* 19 (4), S. 439–443. DOI: 10.1177/104063870701900420.

Yan, Wusheng; Wistuba, Ignacio I.; Emmert-Buck, Michael R.; Erickson, Heidi S. (2011): Squamous Cell Carcinoma - Similarities and Differences among Anatomical Sites. In: *American Journal of Cancer Research* 1 (3), S. 275–300.

## 10 Publikationsverzeichnis

### Publikationen

Aupperle-Lellbach, H.; **Heidrich, D.**; Conrad, D.; Beitzinger, C.; Masala, N.; Klopfleisch, R.; Müller, T. (2023a):

Comparative Study of Digital Squamous Cell Carcinoma in Giant, Standard, and Miniature Schnauzers.

Animals 2023, 13, 1990. <https://doi.org/10.3390/ani13121990>.

Aupperle-Lellbach, H.; **Heidrich, D.**; Kehl, A.; Conrad, D.; Brockmann, M.; Törner, K.; Beitziger, C.; Müller, T. (2023b):

KITLG Copy Number Germline Variations in Schnauzer Breeds and Their Relevance in Digital Squamous Cell Carcinoma in Black Giant Schnauzers.

Veterinary Sciences 2023, 10, 147. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020147>.

### Poster

Cerezo-Echevarria, A., Törner, K., **Heidrich, D.**, Beitzinger, C., Grassinger, J. M., Aupperle-Lellbach, H. (2022):

Tumour frequencies in schnauzers according to size variants, with special emphasis on digital squamous cell carcinoma.

Southern European veterinary Congress (SEVC), 20-22.10.2022 in Sevilla.

Gruber, B., **Heidrich, D.**, Kehl, A., Conrad, D., Beitzinger, C., Masala, N., Müller, T., Aupperle-Lellbach, H. (2023):

KITLG Mutationsanalyse - ein neues Tool zur Einschätzung des individuellen Risikos der Entstehung digitaler Plattenepithelkarzinome beim schwarzen Riesenschnauzer.

Poster DGK-DVG Berlin 23.-25.November 2023, Tagungsband DVG-Vet-Congress Kleintiere Do. &Fr, S 56-57.

Törner, K., **Heidrich, D.**, Beitzinger, C., Grassinger, J.M., Aupperle-Lellbach, H. (2021):

Plays size a role? Tumour Diagnoses in Giant, Standard and Miniature Schnauzers.

ESVONC – European Society of Veterinary Oncology, 26.-28.5.2022, Sizilien, Poster

Veterinary and Comparative Oncology 2021, 20 (Suppl. 2) PP022, S. 14.

## 11 Danksagung

Ich danke Herrn Univ. Prof. Dr. Robert Klopffleisch, Institut für Tierpathologie der Freien Universität Berlin für die Möglichkeit, dieses Thema wissenschaftlich zu untersuchen und seine Bedeutung hervorzuheben. Und ich danke für die Sicherheit, mit meiner Arbeit von Anfang bis Ende auf stabilem, unterstützendem Fundament zu stehen.

Einen riesengroßen Dank an PD Dr. Heike Aupperle-Lellbach für die unverzichtbare Vermittlung der Strukturen und Instrumente. Ich bin dankbar dafür, soviel gelernt zu haben, für die Motivation, die Zeit und die ausdauernde Geduld, die entscheidend dafür waren, dass ich meine Arbeit erfolgreich abschließen konnte.

Ich danke allen Schnauzerbesitzern und den beteiligten Kollegen für ihr Engagement bei der Datenerhebung. Mein besonderer Dank gilt Dr. Susanna Keil† und Katharina Keil für die wegweisende Arbeit und den Austausch, durch die ich wertvolle Erfahrungen sammeln durfte und Elfriede Paech für unermüdliche Auskünfte.

Vielen Dank an Heike Lieder für die Unterstützung in Form von Erklärungen, Hilfestellungen und für den Erkenntnisgewinn auf dem Weg zum wissenschaftlichen Schreiben.

Ganz lieben Dank meinen Freunden dafür, dass sie mich geduldig und mit offenen Ohren begleitet haben und mir im übertragenen und wörtlichen Sinne Raum gegeben haben, meine Arbeit zu verfolgen. Für euren Rückenwind und eure stetige Ermutigung bin ich zutiefst dankbar.

Meinen Eltern danke ich für die Begleitung und Unterstützung auf allen Wegen - eure Offenheit und euer Vertrauen haben mich immer bestärkt, meine Ziele zu erreichen!

## 12 Finanzierungsquellen

Die Arbeiten wurden finanziell durch FORTiTher, Forschungsverbund Tumordiagnostik für individualisierte Therapie und von LABOKLIN, Labor für klinische Diagnostik GmbH & Co. kg GmbH & Co. KG, Bad Kissingen unterstützt.

## 13 Interessenskonflikte

Im Rahmen dieser Arbeit bestehen keine Interessenkonflikte durch Zuwendung Dritter.

## 14 Selbständigkeitserklärung

Ich bestätige, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 19.12.2025

Daniela Heidrich











9 783967 293043

**mbv**berlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-304-3