

Multimodale Behandlung des Carcinoma planocellulare am Pferdeauge mit Keratektomie, Diodenlaser-Ablation und Mitomycin

József Tóth, Josef Hollerrieder und Lieke Buijs

Tierärztliches Kompetenzzentrum Karthaus GmbH

Zusammenfassung: Plattenepithelkarzinome (PEK) am Auge und an den Adnexen werden beim Pferd immer häufiger beobachtet. Die Zunahme der Prävalenz steht in Zusammenhang mit einer signifikanten Zunahme der solaren UV-Strahlung in den letzten Jahrzehnten. Weitere eine Tumorentstehung begünstigende Faktoren sind ein höheres Alter, eine schwache Hautpigmentierung und eine erbliche Disposition. Typische PEK lassen sich mit den gängigen Methoden der ophthalmologischen Untersuchung sicher feststellen. In jedem Fall sollte die Verdachtsdiagnose durch eine Histopathologie gesichert werden. Therapie der Wahl ist eine vollständige Entfernung des gesamten tumorös veränderten Gewebes. Aufgrund einer teilweise hohen Rezidivrate bei alleiniger chirurgischer Resektion werden begleitende Maßnahmen empfohlen. Unsere Untersuchungen sollten den Effekt einer zusätzlichen Gabe des chemotherapeutischen Antibiotikums Mitomycin C (MMC) überprüfen. Dazu wurden die Daten von insgesamt 110 Patienten mit periorbitalen PEK ausgewertet. 22 Pferde wurden nicht berücksichtigt, da das Tumorwachstum bereits so weit fortgeschritten war, dass eine Enukleation oder Euthanasie erforderlich war. Die verbliebenen 88 Tiere wurden in zwei Gruppen eingeteilt: 48 Patienten erhielten nach der chirurgischen Abtragung des Tumors eine siebentägige lokale Behandlung mit Mitomycin C (0,04 %, Tropfen), 40 Patienten keine Zusatztherapie mit MMC. In der zweiten Gruppe (ohne MMC) waren acht Enukleationen aufgrund eines Rezidivs erforderlich, in der ersten Gruppe (mit MMC) lediglich zwei. Insgesamt wurden 14 Rezidive beobachtet, bei vier Patienten war die Wiederholung der Behandlung erfolgreich. Es traten in beiden Gruppen nur wenige postoperative Komplikationen in Form von Hypergranulation auf.

Schlüsselwörter: Pferd, Auge, Plattenepithelkarzinom, Mitomycin C

Multimodal management of periorbital squamous cell carcinoma in horses with keratectomy, laser ablation and topical mitomycin C

Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common tumor of the eye and adnexa in the horse and more frequently found in these days. Ultraviolet light exposure has increased during the last years, which is believed to be the reason for the high prevalence of ocular SCC. An older age, a lack of periocular pigment and a genetic predisposition are further factors for tumor growth. The appearance of SCC varies with its location. Limbal SCC is raised, cauliflower-like and light pink. When the tumor invades the corneal stroma, it may be mistaken for keratitis. A typical limbal or third eyelid SCC is easily diagnosed with a usual eye exam. However, a histopathology is strongly recommended. The standard for tumor treatment is complete surgical removal of the abnormal tissue. Generally, excision alone is not sufficient and ancillary therapy is inevitable to avoid tumor recurrence. This study aimed to evaluate the potentials of mitomycin C (MMC), an antineoplastic antibiotic, in the management of ocular surface neoplasia. The records of 110 horses presented to our hospital with periocular SCC were analysed. 22 horses were excluded from the study because of advanced tumors, which required enucleation or euthanasia. 48 of the remaining 88 horses were treated with topical MMC (0,04 %, eye drops, eight times daily for one week), starting immediately after surgery. The second group included 40 horses, which had no further antineoplastic treatment after surgery. In this group (no MMC) eight horses showed tumor recurrence and needed removal of the globe as well as some of the adjacent tissues (20%). Only two horses (5%) needed enucleation in the first group (with MMC). Four more horses showed new tumor growth, but were successfully treated with the same protocol. Complications after surgery were rare, five horses developed some hypergranulation.

Keywords: horse, eye, squamous cell carcinoma, mitomycin C

Zitation: Tóth J., Hollerrieder J., Buijs L. (2021) Multimodale Behandlung des Carcinoma planocellulare am Pferdeauge mit Keratektomie, Diodenlaser-Ablation und Mitomycin. *Pferdeheilkunde* 37, 278–283; DOI 10.21836/PEM20210309

Korrespondenz: Prof. Dr. Dr. József Tóth, Tierärztliches Kompetenzzentrum Karthaus GmbH, Weddern 16c, 48249 Dülmen; prof.toth@tierklinik-karthaus.de

Eingereicht: 1. April 2021 | **Angenommen:** 20. April 2021

Einleitung

Das Plattenepithelkarzinom (PEK) ist die häufigste Neoplasie des Pferdeauges und seiner Adnexe (Alison et al. 2011), betroffen sind die Hornhaut oder der korneolimbale Übergang,

das dritte Augenlid und die Augenlider (Walker et al. 1986, Dugan et al. 1991). Über Neubildungen im Augenbereich, unter anderem über das Plattenepithelkarzinom und dessen Behandlung, haben wir berichtet (Tóth und Hollerrieder, 2008). Seit dieser Zeit beobachten wir, dass die Anzahl der

Karzinompatienten von Jahr zu Jahr steigt. Dies mag einerseits auf die Zunahme der Anzahl vermutlich genetisch belasteter Pferde der Rasse Haflinger im Klientel unserer Klinik zurückzuführen sein. Aber auch der Klimawandel und die dadurch bedingte signifikante Zunahme der ultravioletten Strahlung dürfte eine Rolle spielen. Eine steigende Anzahl von Hautkrebsdiagnosen in der Humanmedizin mit einem hohen Anteil von Patienten, die im Freien arbeiten, deutet ebenfalls darauf hin.

Beim Menschen findet man das Plattenepithelkarzinom entsprechend seiner vor allem durch UV-Strahlung bedingten Genese zu über 90% in den am stärksten sonnenexponierten Hautarealen, v.a. im Kopf- und Halsbereich (Garbe et al. 1997, Gruijl 1999). Die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms variiert entsprechend der regionalen Intensität der UV-Strahlung zwischen 12 und 150 pro 100.000 Einwohnern in Europa, 150 pro 100.000 in den USA und 250 bis 387 pro 100.000 in Australien, das die höchste Inzidenz weltweit aufweist (Johnson et al. 1992, Garbe et al. 1997, Gruijl 1999, Staples et al. 2006). In der ophthalmologischen Literatur wird die Metastasierungsrate des Plattenepithelkarzinoms mit bis zu 20% und die Mortalität mit 10 bis 15% beschrieben. Im Lidbereich scheint das Plattenepithelkarzinom offensichtlich im Vergleich zu anderen Lokalisationen ein sehr maligner Tumor zu sein (Lommatzsch 1999, Herde et al. 2006). Eine rechtzeitige Diagnose und Therapie des Tumors ist deshalb vor allem bei Beteiligung der Augenlider essentiell, um letale Verläufe zu verhindern (Kratz et al. 2007, Soysal und Markoc 2007).

Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Bindehaut haben ein hohes Rezidivrisiko bei einer inadäquaten Primärtherapie, also einer nicht ausreichend großräumigen Exzision. Mit dem Übergreifen des Plattenepithelkarzinoms der Bindehaut auf die beiden Nachbarstrukturen, die Sklera und die Cornea, kommt es zu einem erheblichen Anstieg des Rezidivrisikos.

Das PEK zählt zu den Tumoren des höheren Lebensalters mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Johnson et al. 1992, Garbe et al. 1997, Pütz et al. 2011). Der Tumor ist bei Kindern extrem selten. Der wichtigste ätiologische Faktor für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms ist jedoch die UV-Exposition, insbesondere bei hellhäutigen Individuen.

Die Inzidenz periokularer PEK hängt beim Pferd ebenfalls mit einem höheren Alter, daneben aber auch mit einer schwachen Hautpigmentierung zusammen. Bei Appaloosas mit hellen Farben, Pintos, Haflingern und belgischen Zugpferden ist ein erhöhtes Risiko beschrieben (Lavach und Severin 1977, Schwink 1987, Rebhun 1990, King et al. 1991, Bosch und Klein, 2005, Ollivier et al. 2006, Plummer et al. 2007). Haflinger, die belgischen Rassen und Rocky Mountain Horses besitzen darüber hinaus das DDB2-Varianten-Allel, das als signifikanter Risikofaktor für Plattenepithelkarzinome identifiziert wurde (Knickelbein et al. 2018). Die erbliche Disposition bedingt beim Haflinger, dass ein PEK deutlich häufiger und in einem jüngeren Alter diagnostiziert wird (Lassaline M et al. 2014).

Frühe Läsionen können lediglich als Hornhaut- oder Bindehauthyperämie erscheinen, sie werden erst histopatholo-

gisch als Carcinoma in situ diagnostiziert. Die progressiven Formen sind weiß bis rosa mit einer typischen blumenkohlartigen Oberfläche (Rebhun 1990, Schoster 1992) (Abb. 1). Ungefähr 30% der periokularen PEK sind korneolimbalen Ursprungs, meist ausgehend vom temporalen Limbus, bevor sich der Tumor auf die angrenzende Bindehaut und Hornhaut ausdehnt (English et al. 1990, Bosch und Klein 2005, Ollivier et al. 2006, Rayner und Zyl 2006). Weniger häufig tritt das invasive Stroma-PEK der Hornhaut als nicht angehobene, diffuse Läsion auf, die sich über das gesamte Stroma der Hornhaut erstrecken und mit einer Keratitis verwechselt werden kann (Rebhun 1990, Kafarnik et al. 2009) (Abb. 2).

Eine klinische, grobsinnliche Untersuchung von Läsionen in Verbindung mit der Identifizierung prädisponierender Faktoren ist für eine Verdachtsdiagnose ausreichend. Die endgültige Diagnose eines korneolimbalen PEK erfordert eine Histopathologie. Lymphknotenbefall und Metastasierungen bei den Pferden sind selten.

In der Literatur werden für die Behandlung der korneolimbalen PEK bei Pferden neben einer chirurgischen Entfernung zusätzliche Therapien empfohlen: Kryotherapie (Schoster 1992, Khokhar et al. 2002, Mosunic et al. 2004, Bosch und Klein,



Abb. 1 Fortgeschrittenes PEK, ausgehend vom temporalen Limbus | Advanced SCC with typical appearance at the temporal limbus

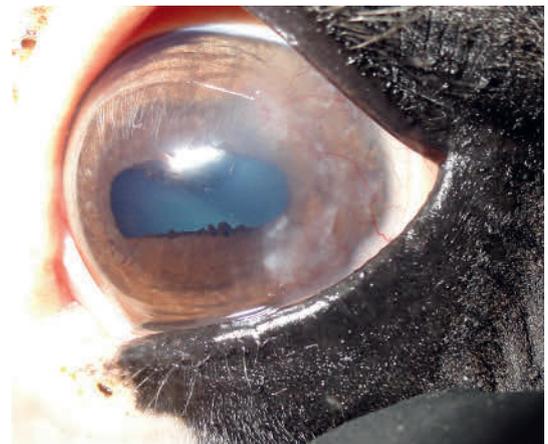


Abb. 2 Infiltrativ in der Kornea wachsendes PEK mit Begleitödem und Vaskularisierung | SCC invading into the corneal stroma with edema and prominent vessels

2005), Hochfrequenzhyperthermie (Grier et al. 1980), β -Bestrahlung mit Sr90 (Rebhun, 1990), Laserablation (English et al. 1990) oder topische Chemotherapie mit Mitomycin C (MMC) (Rayner und Zyl 2006, Malalana et al. 2011). Zusätzlich kann zur Rekonstruktion der Augenoberfläche entweder Konjunktiva (Plummer et al. 2007) oder Amnionmembran (Ollivier et al. 2006) transplantiert werden. Die Rezidivraten bei den verschiedenen Therapien reichen von 0% bis 55% (Grier et al. 1980, Schoster 1992, Mosunic et al. 2004, Rayner und Zyl 2006). Eine Form der Zusatztherapie nach chirurgischer Entfernung erscheint zwingend notwendig, um das Rezidivrisiko zu senken (Mosunic et al. 2004). Welches der zur Verfügung stehenden zusätzlichen Verfahren ausgewählt wird, muss vom Einzelfall abhängig gemacht werden. In jeden Fall braucht es eine multimodale Vorgehensweise.

Mitomycin C ist ein chemotherapeutisches Antibiotikum, das aus *Streptomyces caesitosus* isoliert wird und dessen Aktivmetabolit ein Alkylierungsmittel mit nicht zellzykluspezifischer antimittotischer Aktivität und generalisierter Zytotoxizität ist, was sowohl zu antineoplastischen als auch zu antibiotischen Wirkungen führt (Verweij und Pinedo 1990, Teus et al. 2009). Bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Augenoberfläche beim Menschen (Chen et al. 2004, Russel et al. 2010) bewirkt es eine Minimierung der postoperativen Fibrose, ein Effekt, der auch nach anderen chirurgischen Eingriffen



Abb. 3 Patient aus Abb. 1 unmittelbar nach der chirurgischen Behandlung | Horse from fig. 1 after surgical tumor resection



Abb. 4 Hypergranulation als Komplikation nach erfolgreicher Tumorentfernung | Hypergranulation tissue as a complication after successful tumor removal

am Auge zu beobachten ist (Mahindrakar et al. 2001, Walkow et al. 2005, Teus et al. 2009). Bei Verwendung als Antineoplastikum reduzierte topisches MMC als Ergänzung zur chirurgischen Resektion das Wiederauftreten des Tumors auf 5,7%, im Vergleich zu 66,7% bei Patienten, die nur mit chirurgischer Exzision behandelt wurden (Birkholz et al. 2011). Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von topischem MMC sind selten (leichte Rötung und Reizung (Hirst 2007, Panda et al. 2008), lokale allergische Reaktionen (Russel et al. 2010), punktuelle epitheliale Keratopathie (Shields et al. 2002), nasolakrimale punktuelle Stenose (Russel et al. 2010)).

Die Verwendung von MMC sowohl zur Verringerung der postoperativen Fibrose als auch als Antineoplastikum wurde auch in der tierärztlichen Augenheilkunde untersucht und bestätigt (Buss et al. 2010). Die klinische Wirksamkeit von MMC als Antineoplastikum bei Pferden mit Augenoberflächen-PEK war sowohl mit als auch ohne gleichzeitige chirurgische Entfernung nachzuweisen.

Material und Methodik

Unsere Studien wurden zwischen 2015 und 2020 an insgesamt 110 Patienten durchgeführt. Die Pferde waren in der Tierklinik Karthaus wegen korneolimbaler und Augenlidkarzinomen vorgestellt, untersucht und behandelt worden. Bei der Erstuntersuchung waren 100 (90,9%) Pferde einseitig und 10 (9,1%) Pferde bilateral betroffen.

Die Patientenzahl hat im ausgewerteten Zeitraum von Jahr zu Jahr deutlich zugenommen und lag 2020 bei 50. Die Patienten waren zwischen 3 Jahre und 38 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug 18 Jahre. 66 (60%) von den insgesamt 110 Patienten waren älter als 15 Jahre. Nur 17 (15,5%) Pferde waren jünger als 10 Jahre und 6 (5,5%) Pferde waren jünger als 5 Jahre.

Die Gruppe bestand aus 65 (59,1%) Haflingern, 15 (13,6%) Warmblütern, 11 (10%) Ponys, 6 (5,5%) Paint Horses, 5 (4,5%) Kaltblütern, 5 (4,5%) Appaloosas, und je einem Isländer, Quarter Horse und Araber (je 1%). Die Rasse Haflinger war im Vergleich zur Gesamtverteilung der ophthalmologischen Patienten deutlich überrepräsentiert.

Nach der Erstuntersuchung wurde bei 22 Pferden wegen des weit fortgeschrittenen Karzinoms der Bulbus entfernt oder die Tiere mussten aufgrund ihres schlechten allgemeinen Zustandes eingeschläfert werden. 49 (55,7%) Patienten von insgesamt 88 verbliebenen Probanden wiesen ein PEK im Bereich Konjunktiva und korneolimbaler Übergang auf, 28 (31,8%) an der Nickhaut und 11 (12,5%) an den Augenlidern.

Die Karzinompatienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe (40 Tiere) waren die Pferde, bei denen der Besitzer nur eine chirurgische Entfernung (ohne oder mit Laserunterstützung) des PEK wollte. Bei der zweiten Gruppe (48 Tiere) wurde das Karzinom (ohne oder mit Laserunterstützung) chirurgisch entfernt und mit Mitomycin C Augentropfen nachbehandelt. Die entfernten Tumore wurden histopathologisch untersucht.

Die Patienten wurden alle stehend, in sediertem Zustand untersucht und behandelt. Zur Sedation wurde den Pferden nach eingehender Herz-Kreislauf-Untersuchung Detomidin (0,02 mg/kg, Cepesedan[®], CP Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf) intravenös verabreicht. Zur sicheren Fixierung lag der Kopf des Pferdes während der Behandlungen auf einem Kopfständer. Nach der Spülung des Tränennasenkanals und der Reinigung des Bindehautsackes wurde die Umgebung des Auges zur Leitungsanästhesie gesäubert und desinfiziert. Zur Anästhesie der Nn. lacrimalis, zygomaticus und der retrobulbären Region wurde Articainhydrochlorid/Epinephrin (Ubistesin 1/400000 40 mg/ml + 2,5 Mikrogramm/ml Injektionslösung; 3M Deutschland GmbH, Neuss) verwendet, anschließend topisches Proparacain verabreicht.

Bei der superfiziellen Keratektomie wurde das Tumorgewebe mit einem Augenmesser, Ophthalmic Satin Crescent Knife (Alcon Novartis company, Alcon Laboratories, Texas USA) mit mindestens 1 mm gesunden Hornhauträndern und mindestens 2 mm gesunden Bindehauträndern entfernt (Abb. 3). Nach der Keratektomie wurde ein FOX Diodenlaser (A.R.C. Laser GmbH, Nürnberg, Deutschland) im kontinuierlichen Modus im chirurgischen Wundbett einschließlich der Hornhaut- und Bindehautränder angewendet, bis eine Oberflächenablation eintrat, erkennbar an der Verfärbung und Kontraktion des weißen Gewebes (durchschnittliche Leistung von 2–3 W).

In der zweiten Gruppe erhielten die Patienten postoperativ 0,04% MMC in Form von Augentropfen, vierstündlich über einen Zeitraum von 7 Tagen verabreicht. Einige Pferde wurden nach dem Auftreten von Rezidiven in mehreren Zyklen mit MMC behandelt, mit 7 Tagen Pause zwischen den jeweiligen Zyklen.

Unabhängig davon, ob nach der superfiziellen Keratektomie MMC gegeben wurde, erhielten alle Pferde unmittelbar postoperativ topisches 1%-iges Atropin. Zusätzlich wurde die orale Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (Flunixin 110 mg/Tag, Flunisol[®] RP 5%, CP-Pharma, Burgdorf) fortgesetzt.

Bei insgesamt 14 Pferden in beiden Gruppen kam es zu einem Tumorrezidiv. Die Tumorausdehnung war bei 10 Patienten so umfangreich, dass eine sichere chirurgische Entfernung nicht mehr möglich war und der Bulbus entfernt werden musste. 4 Tiere konnten durch eine Wiederholung der Therapie (einschließlich Mitomycin) geheilt werden. Bei 5 Probanden erwies sich die zunächst vermutete Tumorneubildung histopathologisch als Granulationsgewebe der Bindehaut (Abb. 4), die ohne Probleme mit einem Thermokauter zu entfernen war.

Von 40 operierten und nicht mit Mitomycin nachbehandelten Pferden konnten 32 (80%) Tiere geheilt werden, 8 (20%) Augen mussten wegen eines Karzinomrezidivs entfernt werden. Dagegen waren in der Gruppe der mit Mitomycin nachbehandelten 48 Pferde lediglich 2 rezidivbedingte Eukleationen erforderlich (5%), 46 Behandlungen (95%) waren erfolgreich.

Diskussion

Die Intensität der ultravioletten Strahlung ist zwischen 2015 und 2019 um etwa 15% angestiegen. Der größte Anstieg er-

folgte im Frühjahr, also gerade in der Jahreszeit, in der Menschen, Tiere und Pflanzen sonnenentwöhnt und damit besonders UV-empfindlich sind (Köpke, 2007). Hautkrebs stellt die schwerwiegendste Spätfolge übermäßiger Exposition gegenüber solarer und/oder künstlicher UV-Strahlung dar. Einem weltweiten Trend folgend steigt die Anzahl der Hautkrebskrankungen in Deutschland seit Jahren stark an (Staiger und Köpke, 2005). Für die Ätiologie des PEK existiert ein Modell, bei dem früh auftretende UV-spezifische Mutationen die Entstehung einer präkanzerösen Vorstufe begünstigen. Durch Induktion weiterer (ebenfalls UV-bedingter) Mutationen in anderen Genen kommt es zur Ausbildung invasiver PEK (Ziegler et al. 1994, Brash et al. 1997, Cleaver und Crowley 2002). In mehr als 90% der Patienten mit in-situ-PEK (also noch nicht invasiv wachsenden PEK) wurden sogenannte „UV-signature“ Mutationen nachgewiesen (Ortonne 2002). Ein genetischer Hintergrund wird bei einigen Pferderassen, z.B. beim Haflinger vermutet. Auch in unseren Untersuchungen waren Haflinger mit PEK deutlich überrepräsentiert. Die Altersverteilung der Patienten zeigt zudem, dass wie in der Humanmedizin auch in der Pferdeophthalmologie die älteren Pferde häufiger unter PEK in der Augenregion leiden.

Bei der Behandlung von Augen-PEK bei Pferden wird generell eine Form der Zusatztherapie empfohlen (Mosunic et al. 2004). Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit den Angaben in der Literatur (Rayner und Zyl 2006, Malalana et al. 2011) und zeigen, dass die topische Verabreichung von MMC in Verbindung mit einer oberflächlichen Keratektomie bei korneolimbalen PEK bei Pferden zu einer sehr geringen Rezidivrate führt.

In der human- und veterinärmedizinischen Augenheilkunde gibt es verschiedene Protokolle bei der Verwendung von MMC als Antineoplastikum (Glover et al. 1995, Frucht-Pery et al. 2002, Papandroudis et al. 2002, Mamede et al. 2004, Karasawa et al. 2008, Kemp et al. 2011). MMC wird in unserem Behandlungsschema unmittelbar postoperativ auf das Wundbett aufgebracht, was dann wie beschrieben über 7 Tage alle vier Stunden wiederholt wird. Ob das Auftreten von Komplikationen bei einem Beginn der Behandlung nach der Epithelisierung geringer ist, wurde nicht überprüft. Bei den behandelten Pferden waren insgesamt nur sehr wenige Komplikationen zu beobachten. Die Entwicklung von Granulationsgewebe an der Operationsstelle war die häufigste Auffälligkeit, die bei fünf Pferden innerhalb der ersten 3 Wochen nach der Operation auftrat. Es ist unwahrscheinlich, dass die Bildung von Granulationsgewebe mit der MMC-Therapie assoziiert ist, da sie sowohl mit als auch ohne MMC-Anwendung auftrat. Eine ausgeprägte Blepharitis, wie dies beim Menschen berichtet wird, haben wir nicht gesehen (Chen et al. 2004, Hirst 2007, Russel et al. 2010).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass das Risiko an einem Plattenepithelkarzinom des Auges zu erkranken, bei der Rasse Haflinger deutlich erhöht ist, dass der Tumor deutlich häufiger bei älteren Pferden auftritt und dass die Klimaänderung mit einer höheren UV-Belastung im Freien eine Rolle zu spielen scheint. Es gibt Hinweise, dass die Rezidivrate nach der chirurgischen Resektion des makroskopisch sichtbaren PEK am korneolimbalen Übergang, an der Nickhaut und an den Augenlidern, gefolgt von einer Diodenlaser

Ablation, geringer ist, wenn eine topische Behandlung mit MMC angeschlossen wird.

Literatur

- Alison B. C., Miller C., McMullen R. J., Gilger Br. C. (2011) A retrospective comparison of surgical removal and subsequent CO₂ laser ablation versus topical administration of mitomycin C as therapy for equine corneolimbic squamous cell carcinoma. *Vet. Ophthalmol.* 15, 254–262; DOI 10.1111/j.1463-5224.2011.00982.x
- Birkholz E., Goins K., Sutphin J. (2011) Treatment of ocular surface squamous cell intraepithelial neoplasia with and without mitomycin C. *Cornea* 30, 37–41; DOI 10.1097/ICO.0b013e-3181dee560
- Bosch G., Klein W. (2005) Superficial keratectomy and cryosurgery as therapy for limbal neoplasms in 13 horses. *Vet. Ophthalmol.* 8, 241–246; DOI 10.1111/j.1463-5224.2005.00395.x
- Brash D. E., Rudolph J. A., Simon J. A., Lin A., McKenna G. J., Baden H. P. (1991) A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 22, 10124–10128; DOI 10.1073/pnas.88.22.10124
- Buss D., Sharma A., Giuliano E. A. (2010) Efficacy and safety of mitomycin C as an agent to treat corneal scarring in horses using an in vitro model. *Vet. Ophthalmol.* 13, 211–218; DOI 10.1111/j.1463-5224.2010.00782.x
- Chen C., Louis D., Dodd T. (2004) Mitomycin C as an adjunct in the treatment of localised ocular surface squamous neoplasia. *Brit. J. of Ophthalmol.* 88, 17–18; DOI 10.1136/bjo.88.1.17
- Cleaver J. E., Crowley E. (2002) UV-damage, DNA repair and skin carcinogenesis. *Front Biosci.* 7, 1024–43; DOI 10.2741/cleaver
- Dugan S., Curtis C., Roberts S. (1991) Epidemiologic study of ocular/adnexal squamous cell carcinoma in horses. *J. of the Am. Vet. Med. Ass.* 198, 251–256; PMID 2004985
- English R., Nasisse M., Davidson M. (1990) Carbon dioxide laser ablation for treatment of limbal squamous cell carcinoma in horses. *J. of the Am. Vet. Med. Ass.* 196, 439–442; PMID 2298673
- Frucht-Pery J., Rozenman Y., Pe'er J. (2002) Topical mitomycin C for partially excised conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmol.* 109, 548–552; DOI 10.1016/s0161-6420(01)00967-8
- Garbe C., Dummer R., Kaufmann R., Tilgen W. (1997) *Dermatologische Onkologie*: Springer Verlag; 201–205; ISBN:978-3-642-60622-9
- Glover T., Nasisse M., Davidson M. (1995) Effects of topically applied mitomycin-C on intraocular pressure, facility of outflow, and fibrosis after glaucoma filtration surgery in clinically normal dogs. *Am. J. of Vet. Research* 56, 936–940; PMID 7574164
- Grier R., Brewer W., Paul S. (1980) Treatment of bovine and equine ocular squamous cell carcinoma by radiofrequency hyperthermia. *J. of the Am. Vet. Med. Ass.* 177, 55–61; PMID 7429940
- Grujil F. R. (1999) Skin cancer and solar UV radiation. In: *European Journal of Cancer* 35, 14, 2003–2009; DOI 10.1016/s0959-8049(99)00283-x
- Herde J., Haritoglo C., Kampik A. (2006) Tumoren der Lider. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 223, 21–45; DOI 10.1055/s2006-945100
- Hirst L. (2007) Randomized controlled trial of topical mitomycin C for ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmol.* 114, 976–982; DOI 10.1016/j.ophtha.2006.09.026
- Johnson T. M., Rowe D. E., Nelson B. R., Swanson N. A. (1992) Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J. of the Am. Academy of Dermatology*, Jg. 26, 467–484; DOI 10.1016/0190-9622(92)70074-p
- Kafarnik C., Rawlings M., Dubielzig R. (2009) Corneal stromal invasive squamous cell carcinoma: a retrospective morphological description in 10 horses. *Vet. Ophthalmol.* 12, 6–12; DOI 10.1111/j.1463-5224.2009.00666.x
- Karasawa K., Matsuda H., Tanaka A. (2008) Superficial keratectomy and topical mitomycin C as therapy for a corneal squamous cell carcinoma in a dog. *J. of Small Animal Pract.* 49, 208–210; DOI 10.1111/j.1748-5827.2007.00402.x
- Kemp E., Harnett A., Chatterjee S. (2002) Preoperative topical and intraoperative local mitomycin C adjuvant therapy in the management of ocular surface neoplasias. *Brit. J. of Ophthalmol.* 86, 31–34; DOI 10.1136/bjo.86.1.31
- Khokhar S., Soni A., Singh Sethi H. (2002) Combined surgery, cryotherapy, and mitomycin-C for recurrent ocular surface squamous neoplasia. *Cornea* 21, 189–191; DOI 10.1097/00003226-200203000-00012
- King R., Priehs D., Gum G. (1991) Therapeutic management of ocular squamous cell carcinoma in the horse: 43 cases. (1979–1989) *Equine Vet. J.* 23, 449–452; DOI 10.1111/j.2042-3306.tb03759.x
- Knickerbein K. E., Lassaline M. E., Bellone R. B. (2019) Limbal squamous carcinoma in a Rocky Mountain Horse: Case report and investigation of genetic contribution. *Vet. Ophthalmol.* 22, 201–205; DOI 10.1111/vop.12612
- Köpke P. (2007) Solare UV-Strahlung und ihre Wirkung auf den Menschen. *Promet* 33, 95–108
- Kratz A., Levy J., Lifshitz T. (2007) Neglected squamous cell carcinoma of the eyelid. *Ophthalmol. Plast. Reconstr. Surg.* 23, Nr. 1, 75–76; DOI 10.1097/IOP0b013e31802e0029
- Lassaline M., Cranford T. L., Latimer C. A., Bellone R. (2014) Limbal squamous cell carcinoma in Haflinger horses. *Vet. Ophthalmol.* 1–5; DOI 10.1111/vop.12229
- Lavach J., Severin G. (1977) Neoplasia of the equine eye, adnexa, and orbit: a review of 68 cases. *J. of the American Vet. Med. Ass.* 170, 202–203; PMID 833045
- Lommatzsch P. K. (1999) *Ophthalmologische Onkologie*. Stuttgart: Enke; ISBN-13: 978-3131180117
- Mahindrakar A., Tandon R., Menon V. (2001) Effectiveness of mitomycin C in reducing reformation of adhesions following surgery for restrictive strabismus. *J. Ped. Ophthalmol. Strab.* 38, 131–135; PMID 11386644
- Malalana F., Knottenbelt D., McKane S. (2011) Mitomycin C, with or without surgery, for the treatment of ocular squamous cell carcinoma in horses. *Vet. Rec.* 167, 373–376; DOI 10.1136/vr.c3815
- Mamede F., Laus J., Cabral V. (2004) Use of topical mitomycin C in myoplasty of the medial rectus muscle of rabbits. *Vet. Ophthalmol.* 7, 335–342; DOI 10.1111/j.1463-5224.2004.04026.x
- Mosunic C., Moore P., Carmichael K. (2004) Effects of treatment with and without adjuvant radiation therapy on recurrence of ocular and adnexal squamous cell carcinoma in horses: 157 cases (1985–2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 225, 1733–1738; DOI 10.2460/javma.2004.225.1733
- Ollivier F., Kallberg M., Plummer C. (2006) Amniotic membrane transplantation for corneal surface reconstruction after excision of corneal limbal squamous cell carcinomas in nine horses. *Vet. Ophthalmol.* 9, 404–413; DOI 10.1111/j.1463-5224.2006.00480.x
- Ortonne J.-P. (2002) From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *British J. of Dermatol.* 146 Suppl 61, 20–3; DOI 10.1046/j.1365-2133.146.s61.6.x
- Panda A., Pe'er J., Aggarwal A. (2008) Effect of topical mitomycin C on corneal endothelium. *Am. J. Ophthalmol.* 145, 635–638; DOI 10.1016/j.ajo.2007.12.004
- Papandroudis A., Dimitrakos S., Stangos N. (2002) Mitomycin C therapy for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Cornea* 21, 715–717; DOI 10.1097/00003226-200210000-00017
- Plummer C., Smith S., Andrew S. (2007) Combined keratectomy, strontium-90 irradiation and permanent bulbar conjunctival grafts for corneolimbic squamous cell carcinomas in horses (1990–2002): 38 horses. *Vet. Ophthalmol.* 10, 37–42; DOI 10.1111/j.1463-5224.2007.00489.x
- Pütz A. (2011) Persönliche Mitteilung
- Rayner S., Zyl N. V. (2006) The use of mitomycin C as an adjunctive treatment for equine ocular squamous cell carcinoma. *Austr. Vet. J.* 84, 43–46; DOI 10.1111/j.1751-0813.2006.tb13124.x

- Rebhun W. (1990) Treatment of advanced squamous cell carcinomas involving the equine cornea. *Vet. Surg.* 19, 297–302; DOI 10.1111/j.1532-950x.1990.tb01191.x
- Russell H., Chada V., Lockington D. (2010) Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications. *Brit. J. Ophthalmol.* 94, 1316–1321; DOI 10.1136/bjo.2009.176099
- Schoster J. (1992) Using combined excision and cryotherapy to treat limbal squamous cell carcinoma. *Vet. Med.* 87, 357–365; ISSN 8750–7943
- Schwink K. (1987) Factors influencing morbidity and outcome of equine ocular squamous cell carcinoma. *Equine Vet. J.* 19, 198–200; DOI 10.1111/j.2042-3306.1987.tb01378.x
- Shields C., Naseripour M., Shields J. (2002) Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am. J. Ophthalmol.* 133, 601–606; DOI 10.1016/s0002-9394(02)01400-9
- Soysal H. G., Markov F. (2007) Invasive squamous cell carcinoma of the eyelids and periorbital region. *Brit. J. Ophthalmol.* 91, 325–329; DOI 10.1136/bko.2006.102673
- Staiger H., Koepke P. (2005) UV-Index forecasting on a global scale. *Meteorol. Z.* 14, 259–270; DOI 10.1127/0941-2948/2005/0029
- Staples M. P., Elwood M., Burton R. C., Williams J. L., Marks R., Giles G. G. (2006) Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med. J. Aust.* 184, 6–10; PMID 16398622
- Teus M., Benito-Llopis L. d., Alio J. (2009) Mitomycin C in corneal refractive surgery. *Survey Ophthalmol.* 54, 487–502; DOI 10.1016/j.survophthal.2009.04.002
- Tóth J., Dikker L., Kretschmer I., Hollerrieder J. (2016) Vorteile und Risiken ophthalmologischer Operationen am stehenden Pferd. Darstellung am Beispiel von 1142 Fällen. *Pferdespiegel* 4. 163–170
- Tóth J., Hollerrieder J., Sótónyi P. T. (2010) Augenheilkunde beim Pferd. Schattauer GmbH, Stuttgart ISBN: 9783-79452638-3
- Tóth J., Hollerrieder J. (2013) Technik und Erfahrungen mit der retrobulbären Anästhesie bei Augenoperationen am stehenden Pferd. *Pferdeheilkunde*, 21–26
- Tóth J., Hollerrieder J. (2008) Neubildungen im Augenbereich beim Pferd. *Tierärztl. Prax* 36 (Suppl 1), 39–44
- Walker M., Goble D., Geiser D. (1986) Two-year non-recurrence rates for equine ocular and periorbital squamous cell carcinoma following radiotherapy. *Vet. Radiol.* 27, 146–148
- Walkow T., Daniel J., Meyer C. (2005) Long-term results after bare sclera pterygium resection with excimer smoothing and local application of mitomycin C. *Cornea* 24, 378–381; DOI 10.1097/01.ico.0000151540.69994.ef
- Verweij J., Pinedo H. (1990) Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations. *Anti-Cancer Drugs* 1, 5–13; PMID 2131038
- Ziegler A., Leffell D. J., Kunala S., Sharma H. W., Gailani M., Simon J. A., Halperin A. J., Baden H. P., Shapiro P. E., Bale A. E., Brash D. E. (1993) Mutation hotspots due to sunlight in the p53 gene of nonmelanoma skin cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 4216–4220; DOI 10.1073/pnas.90.9.4216