

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie umfaßt 79 Hunde, die mit oropharyngealen Tumoren in den Jahren 1990-1996 in der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover vorgestellt wurden. Davon wurde bei 52 Patienten der Tumor histologisch klassifiziert.

Die Patientendaten zu Rasse, Alter und Geschlecht des Tieres, Histologie des Tumors, Anamnese der Erkrankung (insbesondere Zeitpunkt der ersten Feststellung, Vorbehandlungen), Stadieneinteilung, Größe und Lokalisation des Tumors, Art der durchgeführten Therapie, weiterer Verlauf der Erkrankung (Remission, Progression, Rezidivierung, Metastasierung) über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten und Gesamtüberlebenszeit (Zeitspanne zwischen erster Feststellung des Tumors und Tod des Tieres bzw. Zeitpunkt der Nachkontrolle) wurden ermittelt. Dies geschah in der retrospektiven Studie bei 57 Hunden anhand von Patientenunterlagen und Röntgenbildern und bei den 22 Hunden der prospektiven Studie anhand eigener klinischer Untersuchungen. Die Nachkontrolle erfolgte frühestens sechs Monate nach der Erstvorstellung in der Klinik, telefonisch beim Patientenbesitzer oder beim Haustierarzt.

Maligne Melanome traten mit einer Prävalenz von 33% (17 von 52) als häufigste Tumorart auf, gefolgt von Fibrosarkomen (n=5), Plattenepithelkarzinomen und peripheren odontogenen Fibromen (n=4), Neurofibrosarkomen (n=3), Osteosarkomen (n=2), anaplastischen Sarkomen (n=2), Ameloblastomen, calcifizierenden epithelialen odontogenen Tumoren und odontogenen Plattenepitheltumoren (je n=2). Weiterhin waren Einzelfälle von Rhabdomyosarkom, Rundzellsarkom, Liposarkom, Fibrom, Mastozytom und Epulis fibromatosa vertreten. In 21 Fällen handelte es sich bereits um rezidierte Tumoren.

Insgesamt waren Hunde aus 29 Rassen vertreten, wobei Mischlinge, gefolgt von Teckeln und Pudeln dominierten. In der Gruppe der Melanome waren 14 von 17 Patienten Hunde kleiner Rassen, darunter viele Teckel (sechs von 17).

Bei 45 Hunden mit Primärtumoren konnte eine Stadieneinteilung vorgenommen werden. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten im Stadium I (n=10) lag bei 28 Monaten, der Patienten im Stadium II (n=7) bei 19 Monaten, Stadium III (n=24) bei neun Monaten und Stadium IV (n=4) bei zwei Monaten.

Bei 60% der Tumoren bestand eine Knochenbeteiligung. Eine Metastasierung in regionale Lymphknoten wurde bei sieben und eine Metastasierung in die Lunge bei einem Patienten zum Zeitpunkt der Klinikvorstellung festgestellt.

Die häufigste Tumorlokalisation war die Gingiva (n=51), gefolgt von der buccalen Schleimhaut (n=9), Gaumen (n=8), Lippe (n=4) und Pharynx (n=2).

Bei 26 Patienten wurde aufgrund Inoperabilität oder auf Wunsch der Besitzer keine Therapie durchgeführt. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug hier 4,6 Monate. Alle anderen Hunde wurden chirurgisch therapiert, und die durchschnittliche Überlebenszeit somit auf 19 Monate verlängert. In 36 Fällen wurde konservativ chirurgisch operiert und bei 17 Hunden radikal in Form einer partiellen Mandibulectomie oder Maxillektomie. Das funktionelle und kosmetische Ergebnis war in allen diesen Fällen gut. Vorübergehende postoperative Komplikationen nach radikaler Chirurgie traten bei vier Tieren auf.

Bei den Patienten mit malignen Melanomen (n=17) konnte keine Beeinflussung der Prognose durch die Art der chirurgischen Therapie (konservativ oder radikal), Tumorgroße, Rezidivstatus oder adjuvante Chemotherapie festgestellt werden. Lediglich in der Gruppe der nicht therapierten Patienten war die Überlebenszeit wesentlich kürzer (50 Tage) als bei Patienten, die chirurgisch therapiert wurden (17 Monate).

Bei den fünf Patienten mit Fibrosarkomen konnte ebenfalls keine Beeinflussung der Prognose durch die Art der chirurgischen Therapie festgestellt werden. In einem Fall wurde nach lokaler Exstirpation eine komplette Remission erreicht, alle übrigen Tumoren rezidierten.

Auch bei den Neurofibrosarkomen (n=3) und Osteosarkomen (n=2) kam es unabhängig von der Operationsmethode zu Rezidiven.

Die radikalen Operationsmethoden führten zu guten Therapieerfolgen bei Plattenepithelkarzinomen (n=2) und invasiv wachsenden, odontogenen Tumoren (n=6), während die konservative Chirurgie bei den nicht invasiv wachsenden odontogenen Tumoren (n=5) kurativ war. Alle Hunde lebten noch rezidivfrei zum Zeitpunkt der Nachkontrolle, mindestens sechs Monate post OP.

In der zytogenetischen Untersuchung wurden 19 Gewebeproben analysiert. Darunter befanden sich vier maligne Melanome einschließlich der Lymphknotenmetastase eines Melanoms, zwei Fibrosarkome, ein Rhabdomyosarkom mit Rezidiv, zwei Neurofibrosarkome, ein Rundzellsarkom, drei Plattenepithelkarzinome, ein calcifizierender epithelialer odontogener Tumor, ein odontogener Plattenepitheltumor, eine fokale fibrose Hyperplasie und ein Granulationsgewebe.

In 53% der Fälle wurden Karyotypveränderungen festgestellt.

Drei von vier malignen Melanomen wiesen Karyotypaberrationen auf.

Bei einem Melanom wurde eine Hyperdiploidie in 78% (21 von 27) der analysierten Metaphasen und zusätzliche, zweiarmlige Chromosomen als Einzelzellaberrationen festgestellt. Die Lymphknotenmetastase dieses Tumors zeigte im Gegensatz dazu einen normalen Karyotyp.

Ein rezidiertes Melanom wies einen komplex veränderten Karyotyp mit hochgradiger Hypodiploidie und zahlreichen zweiarmligen Chromosomen auf.

Der dritte Fall zeigte eine klonale Fusion der Chromosomen 1 und 25.

Bei einem Fibrosarkom wurde eine Hypodiploidie in 89% (25 von 28) der analysierten Zellen festgestellt.

Das erste und zweite Rezidiv eines Rhabdomyosarkoms waren durch Aneuploidie bzw. Hyperdiploidie und die Trisomien 15, 23, 26, 27, 28, 34, 36, 38, mar1 charakterisiert.

Ein Rundzellsarkom wies eine Hypodiploidie in fünf der 13 untersuchten Metaphasen auf.

Bei einem Plattenepithelkarzinom wurde ein klonales Riesenmarkerchromosom gefunden.

Ein Granulationsgewebe zeigte drei klonale Markerchromosomen, eine Monosomie 7, Chromosomenfusionen als Einzelzellaberration sowie Aneuploidie durch verschiedene, nicht klonale Trisomien und Monosomien

Bei den übrigen Gewebeproben konnten keine klonalen Karyotypaberrationen festgestellt werden

Insgesamt ließ sich bei diesen wenigen Tumoren kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Art und Grad der chromosomalen Aberrationen und dem klinischen Verhalten der Neoplasien feststellen

## 6. SUMMARY

The present study comprises 79 dogs bearing oropharyngeal tumors, which were admitted to the Clinic of Small Animals, Hannover School of Veterinary Medicine, between 1990 and 1996

In 52 cases the tumors were examined histologically

Data on breed, age and sex of the patient, histological classification of the tumor, history of disease (especially time of first diagnosis and previous treatments), staging, tumor size and location, method of treatment, follow-up over at least six months (remission, progression, local tumor recurrence, metastasis) and survival time (time between first tumor diagnosis and death of patient or time of follow-up) were determined. In the retrospective study of 57 dogs these data were established with the help of clinic case records and radiographs. In the prospective study of 22 dogs personal clinical examinations were performed. The final outcome of patients was determined by telephone follow-up contacts with the pet owner or referring veterinarian at least six months after the first admission to the clinic.

Malignant melanoma predominated with a frequency of approximately 33 % (n=17), followed by fibrosarcoma (n=5), squamous cell carcinoma and peripheral odontogenic fibroma (n=4), neurofibrosarcoma (n=3), osteosarcoma, anaplastic sarcoma, ameloblastoma, calcifying epithelial odontogenic tumor and squamous odontogenic tumor (n=2). Furthermore, there were single cases of rhabdomyosarcoma, round cell tumor, liposarcoma, fibroma, mastocytoma and fibromatous epulis.

21 patients were admitted with local tumor recurrence.

Dogs from 29 different breeds were represented in this study. Mixed breed dogs predominated with 23% followed by Dachshunds and Poodles. In the group of patients with malignant melanomas 14 of 17 were small-breed dogs, of which dachshunds predominated (six of 17).

Clinical staging was performed in 45 dogs with primary tumors. Patients classified as stage I (n=10) had a median survival time of 28 months, stage II (n=7) of 19 months, stage III (n=24) of nine months and stage IV (n=4) of two months. 60% of the patients had bony invasion, seven dogs showed metastasis to regional lymph node and one to the lung.

The most common tumor location was the gingiva (n=51) followed by buccal mucosa (n=9), palate (n=8), lip (n=4) and pharynx (n=2).

No further treatment was performed in 26 patients due to inoperable tumor extension or to owner's request. The median survival time in this group was 4,6 months. All other dogs were treated by surgery, which extended the median survival time to 19 months. In 36 cases conservative surgery and in 17 radical surgery, such as partial mandibulectomy and maxillectomy, were performed. The functional and cosmetic results were good in all cases. Temporary postoperative complications occurred in four patients.

In patients with malignant melanoma (n=17) no correlation between type of surgery (conservative or radical), tumor volume, recurrent disease, performance of adjuvant chemotherapy and prognosis of patients could be determined. Only within the group of untreated dogs survival time was found to be notably shorter (50 days) than in dogs treated by surgery (17 months).

In five patients with fibrosarcoma no effect of the type of surgery on prognosis was observed. In one case complete remission was achieved by conservative excision, all other tumors recurred after surgery.

Even neurofibrosarcomas (n=3) and osteosarcomas (n=2) showed local tumor recurrence regardless of the type of surgery.

Aggressive surgery led to good results in squamous cell carcinomas (n=2) and invasive odontogenic tumors (n=6), while conservative surgery was curative in non-invasive odontogenic tumors. All dogs were alive and had no local tumor recurrence at the time of follow-up, at least six months after surgery.

The cytogenetic investigation comprises 19 tissue samples, containing four malignant melanomas and, additionally, one lymph node metastasis, two fibrosarcomas, one rhabdomyosarcoma and the recurrent tumor, two neurofibrosarcomas, one round cell tumor, three squamous cell carcinomas, one calcifying epithelial odontogenic tumor, one squamous odontogenic tumor, one focal fibrous hyperplasia and one granulation tissue.

In 53% of the cases analysed karyotype alterations were detected.

Three of four malignant melanomas showed karyotype aberrations. In one case hyperdiploidy in 78% (21 of 27) of the analysed metaphases and supernumerary, bi-armed chromosomes as single cell aberrations were observed. In contrast, the metastasis to the regional lymph node showed a normal karyotype.

Cytogenetic investigation of a recurrent malignant melanoma revealed a complex altered karyotype with high hypodiploidy and numerous bi-armed chromosomes. The third case showed a clonal fusion of chromosome 1 and 25.

Cytogenetic evaluation of a fibrosarcoma determined a hypodiploidy in 89% (25 of 28) of the metaphases analysed.

The first and second recurrent tumors of a rhabdosarcoma were characterized by aneuploidy and hyperdiploidy. The latter showed clonal trisomies 15, 23, 26, 27, 28, 34, 36, 38, mar 1.

A round cell tumor showed a hypodiploid karyotype in five of 13 investigated metaphases.

In a squamous cell carcinoma a clonal giant marker chromosome was observed.

A granulation tissue showed three clonal marker chromosomes, clonal monosomy 7, chromosome fusions as single cell aberration and aneuploidy because of numerous different trisomies and monosomies.

Cytogenetic evaluation of the other tissue samples detected no clonal karyotype aberrations

Collectively, no correlation between type and extent of detected chromosomal aberration and clinical tumor behavior could be determined in this study