

Therapiemöglichkeiten bei Equinen Sarkoiden

Johanna Loschelder, Judith Winter und Heidrun Gehlen

Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie, FU Berlin

Zusammenfassung: Das Equine Sarkoid ist der am häufigsten diagnostizierte Hauttumor der Pferde. Die Pathogenese ist multifaktoriell und Viren, genetische Prädisposition, Mikrotraumata und Vektoren scheinen eine Rolle zu spielen. Pferde jeden Alters und Geschlechts können Sarkoide entwickeln. Makroskopisch lassen sich 6 Formen (okkult, verrukös, nodulär, fibroblastisch, maligne und gemischt) unterscheiden. Die Therapieoptionen sind vielfältig. Alle bergen jedoch die Gefahr von Rezidiven, welche häufig aggressiver sind, als das ursprüngliche Sarkoid. Eine gründliche Besitzeraufklärung ist unbedingt erforderlich und die Prognose ist in jedem Fall als vorsichtig zu stellen. Die beschriebenen Therapieoptionen beinhalten chirurgische Therapie, Thermotherapie, Strahlentherapie, lokale Chemotherapie, antivirale Therapie, Immuntherapie, Phototherapie und Phytotherapie. Die publizierten Studien über Therapiemöglichkeiten bei Equinen Sarkoiden haben unterschiedliche Rahmenbedingungen bezüglich Beobachtungszeitraum oder Definition von Therapieerfolg. Keine der bisher beschriebenen Therapieoptionen kann eine Heilung garantieren. In dieser Literaturstudie sollen die aktuellen Erkenntnisse zu Equinen Sarkoiden, insbesondere die verschiedenen Therapiemöglichkeiten mit ihren Erfolgsraten sowie ihrer Verfügbarkeit aufgezeigt werden.

Schlüsselwörter: Pferd, Dermatologie, Neoplasie, Therapie, bovinus Papillomavirus, Onkologie

A review of equine sarcoids and its treatment options

The equine sarcoid is a locally invasive growing, non-metastatic tumor of the equine skin. It is the most common skin tumor in the horse. The pathogenesis is poorly understood and many different factors seem to play a role. A genetic predisposition, vectors and contact of the skin with the bovine papillomavirus are known to influence the occurrence rate of equine sarcoids. Six different types of sarcoids have been described (occult, verrucous, nodular, fibroblastic, malevolent and mixed). Many treatment options are available but there is always a high risk of recurrence and failure of treatment is often followed by a more aggressive tumor growth. Owners should be advised carefully before any treatment and prognosis is guarded. The various available treatment options include surgical removal, cryosurgery, radiation therapy, chemotherapy, antiviral therapy, immunotherapy, phototherapy and phytotherapy. Study designs investigating these different therapy options differ (especially regarding observation periods and the definition of treatment success), which makes it difficult to compare treatments. None of the available therapies has been successful in all cases. Radiation therapy had the best outcome so far, but there are only few treatment centers and costs for treatment often exceeds €2000. If sarcoids show well-defined margins, surgical excision is a good option. A safety margin of at least 2 cm should be achieved. In cases where this is not possible, the tumor bed should be treated additionally with chemotherapy, for example with the injection of cisplatin. Periocular sarcoids responded well to BCG injections, but there is a small risk for fatal reactions. Mitomycin might be a good alternative for these cases. Other sarcoids can be treated with chemotherapy (for example with cisplatin injections). The combination with elektrochemotherapy showed promising results.

Keywords: horse, dermatology, neoplasia, therapy, bovine papillomavirus, oncology

Zitation: Loschelder J., Winter J., Gehlen H. (2019) Therapiemöglichkeiten bei Equinen Sarkoiden. *Pferdeheilkunde* 35, 25–33; DOI 10.21836/PEM20190104

Korrespondenz: Johanna Loschelder, Freie Universität Berlin, Klinik für Pferde, Oertzenweg 19b, 14163 Berlin; johanna.loschelder@fu-berlin.de

Einleitung

Das Equine Sarkoid ist eine lokal invasive, nicht metastasierende Neoplasie der Haut. Es ist der am häufigsten diagnostizierte Tumor bei Pferden (Knowles et al. 2015). Bei 90% der Hauttumore der Pferde handelt es sich um Equine Sarkoide. Sarkoide kommen weltweit bei Equiden vor und werden vereinzelt auch bei anderen Säugetieren diagnostiziert. Die Prävalenz wird in der Literatur zwischen 0,4 und 7% angegeben (Knottenbelt 2005; Studer et al. 2007).

Makroskopisch lassen sich 6 Formen unterscheiden: okkult, verrukös, nodulär, fibroblastisch, maligne und gemischt (Knottenbelt 2005).

Nach dem biologischen Verhalten kann das Sarkoid als semimaligne Neoplasie klassifiziert werden. Histologisch dominieren entartete Fibroblasten. Es kommt zu einer hochgradigen

Invasion in das umliegende Gewebe. Metastasierungen werden jedoch nicht beobachtet.

Betroffen sind Pferde jeden Alters, wobei das erste Auftreten meist bereits in jungen Jahren zu beobachten ist (Wobeser et al. 2010).

Pathogenese

Die Pathogenese der Equinen Sarkoide ist bis heute nicht vollständig geklärt. Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Sowohl intrinsische als auch extrinsische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen. Viren, genetische Prädisposition und Vektoren bedingen den Ausbruch einer Erkrankung. Eine Assoziation zwischen dem Bovinem Papilloma Virus Typ 1 und/oder Typ 2 und Equinen Sarkoiden gilt als gesichert. DNA Sequenzen des BPV wurden bei 71–100% der untersuchten

Sarkoide nachgewiesen (Teifke et al. 1994; Chambers et al. 2003; Borzacchiello et al. 2008; Brandt et al. 2011). Welcher Typ des Virus häufiger auftritt, ist je nach Region unterschiedlich. Während in den USA Typ 1 und Typ 2 in etwa gleich häufig nachgewiesen werden, kommt Typ 2 in Europa nur bei weniger als 20% der Sarkoide vor (Angelos et al. 1991; Carr et al. 2001; Martens et al. 2001; Meuten 2008).

Das Genom der Papillomaviren beinhaltet sogenannte „early genes“ (E), auf denen die Informationen für Nicht-Struktur-Proteine kodiert sind, und „late genes“ (G), welche die Erbinformationen für das Kapsid tragen. Bei der neoplastischen Transformation spielen die Onkoproteine E5, E6 und E7 eine Rolle (Nasir und Reid 1999; Chambers et al. 2003).

Durch Inokulation von BPV-1 und -2 in die Haut von Pferden konnte eine fibroblastische Proliferation ausgelöst werden. Histologisch fehlten aber einige Merkmale, die Sarkoide sonst aufweisen (Ragland und Spencer 1969; Voss 1969). Papillomaviren werden als streng wirtsspezifisch beschrieben. Die Frage, ob das Bovine Papillomavirus sich im Pferd als Fehlwirt auch replizieren kann, ist bis heute nicht ausreichend geklärt (Wilson et al. 2013).

Die Übertragung des Virus kann direkt oder indirekt über Vektoren erfolgen. Hautverletzungen scheinen das Infektionsrisiko zu erhöhen (Bogaert et al. 2008). Als Vektoren kommen hauptsächlich Fliegen in Betracht. So wurde beschrieben, dass das Aufkommen an Fliegen die Inzidenz beeinflusst. Außerdem konnte BPV-1-DNA in Fliegen, die sich in der Nähe von sarkoiderkrankten Pferden befanden, nachgewiesen werden (Finlay et al. 2009).

Nach dem heutigen Erkenntnisstand ist eine Übertragung von Pferd zu Pferd unwahrscheinlich aber nicht ausgeschlossen. Eine Studie konnte zeigen, dass BPV negative Stallfliegen nach Kontakt zu bovinem Papillomageewebe bzw. nach Kontakt zu equinen Sarkoiden für kurze Zeit BPV positiv werden. Die nachweisbare Virusmenge war nach Exposition zu bovinem Papillomageewebe deutlich höher als nach Kontakt zu equinen Sarkoiden (Haspeslagh et al. 2018). Entsprechende Hygienemaßnahmen, insbesondere geeigneter Fliegenschutz, sollten daher bei Pferden mit Sarkoiden eingehalten werden (Knottenbelt et al. 2015).

Eine Rasseprädisposition scheint es für Araber, Appaloosas, Quater Horses und Vollblüter zu geben (Angelos et al. 1988), während Traber und Lipizzaner ein geringeres Erkrankungsrisiko aufweisen. Von familiären Häufungen wurde berichtet (James 1968; Broström 1994).

Bestimmte Allele, deren Ausprägung das Risiko erhöht bzw. erniedrigt, wurden bereits identifiziert (Jandova et al. 2012). Sie werden auf dem Major Histocompatibility Complex (MHC) kodiert. Einige Haplotypen dieser equine leukocyte antigens (ELA) kommen bei sarkoiderkrankten Tiere gehäuft vor. ELA W13 (B1) ist so ein häufig sarkoidassoziierter Haplotyp. Bei einigen Vollblütern und einigen Warmblütern wurde eine Korrelation zwischen Anfälligkeit für Sarkoide und diesem Haplotyp nachgewiesen (Lazary et al. 1985; Meredith et al. 1986; Broström et al. 1988).

Ein vorangegangenes Trauma scheint ebenfalls eine ätiologische Bedeutung, sowohl bei der Tumor-Transformation, als

auch bei der Tumor-Progression zu haben (Knottenbelt et al. 2015). Der Zeitraum zwischen diesem Insult und dem ersten Auftreten des Sarkoids ist sehr variabel und kann sogar bis zu Jahren dauern (Knottenbelt 2008).

Die genaue Pathogenese und wie die ätiologischen Faktoren zusammenwirken ist bis heute ungeklärt und bedarf weiterer Studien.

Klinik

Pferde jeden Alters und Geschlechts können Sarkoide entwickeln. Die Erstmanifestation wird allerdings häufig im Alter zwischen 3 und 6 Jahren beobachtet (Wobeser et al. 2010).

Bestimmte Körperregionen sind häufiger betroffen, dazu gehören Bauch, Kopf, Gliedmaßen, Zwischenschenkelspalt sowie das Präputium (Knottenbelt et al. 2015). Häufig entwickeln erkrankte Pferde mehrere Sarkoide.

Als Differentialdiagnose kommen Granulationsgewebe, Granulome, Papillome, Fibrosarkome, Plattenepithelkarzinome und Melanome in Frage. Auch eine Staphylokokkeninfektion kann klinische Ähnlichkeiten aufweisen (Foy et al. 2002).

Eine Verdachtsdiagnose kann anhand des klinischen Bildes zwar gestellt werden, die Bestätigung kann aber nur durch eine Biopsie erfolgen. Hierbei besteht allerdings das Risiko, dass der Tumor durch die Entnahme einer Biopsie zu wachsen beginnt (Knottenbelt und Kelly 2000). Neuere Studien beschreiben daher weniger invasive Verfahren zum Nachweis von Sarkoiden. Es besteht beispielsweise die Möglichkeit mit Hilfe einer PCR die BPV-DNA aus Abstrichen bzw. Hautgeschabseln nachzuweisen. Hierbei stellt sich aber das Problem, dass BPV-DNA auch in Gewebe gefunden werden kann, welches nicht sarkoidtypisch entartet ist (Wobeser 2016).

Es konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe dieses Protokolls die Diagnose auch ohne Biopsie häufiger richtig gestellt wurde und dadurch seltener eine Biopsie durchgeführt werden musste (Haspeslagh et al. 2018).

Aufgrund ihres makroskopischen Aussehens werden Sarkoide in 6 Typen eingeteilt (siehe Tabelle 1). Über die Häufigkeit der einzelnen Typen gibt es mehrere Studien und das Vorkommen eines Typs scheint regional verschieden zu sein. Sowohl eine Studie aus Kanada als auch aus Deutschland benennen den fibroblastischen Typ als den häufigsten (Teifke 1994; Wobeser et al. 2010). Ein Sarkoid kann sich jedoch im Typ ändern und Übergangsformen sind häufig. Auch können mehrere Typen nebeneinander auftreten. Da die Typen im Aussehen stark variieren, hat auch jeder Typ seine spezifischen Differentialdiagnosen (Tabelle 1).

Therapiemöglichkeiten

Bevor eine Therapie eingeleitet wird, sollte man die hohe Rezidivrate bedenken. Rezidive sind häufig therapieresistenter und haben eine schlechtere Prognose, als das ursprüngliche Sarkoid. Selbst bei erfolgreicher Therapie bleibt ein einmal befallener Pa-

tient immer empfänglich für neue Sarkoide und Rezidive können sich auch noch nach Jahren manifestieren (Knottenbelt et al. 2015). Eine gründliche Besitzeraufklärung ist unbedingt erforderlich. Die Prognose ist in jedem Fall als vorsichtig zu stellen.

Chirurgie

Die chirurgische Entfernung ist eine gute Option, falls eine komplette Resektion des Sarkoids möglich ist. Manche Studien berichten hierbei allerdings von Rezidivraten bis zu 70%. Bei der Resektion sollte eine Kontamination von Tumorzellen in das umliegende Gewebe vermieden werden (Knottenbelt

et al. 2015). Eine Studie konnte BPV bis zu 1,6cm um das Sarkoid herum nachweisen. Dies sollte bei der Entfernung bedacht werden und das Sarkoid entsprechend größer umschnitten werden (Martens et al. 2001).

Durch Ligation lassen sich nur bestimmte Sarkoide, z.B. noduläre Sarkoide Typ A1 und B1 (Tab.1), entfernen. Das Einhalten eines Sicherheitsabstandes ist nicht möglich. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ist deshalb recht hoch (Tupper 2017).

Laserchirurgie wird in der Veterinärmedizin mittlerweile häufig eingesetzt. Die Vorteile liegen an der Präzision, dem

Tab. 1 Übersicht über verschiedene Sarkoidtypen | Classification of sarcoids

Typ	Untergruppe	Aussehen	Lokalisation	DD	Foto
Okkult	–	Haarlos, schuppig verdickte Haut Hyperkeratose	Nacken Kopf Präputium Schulter Innenseite der Oberschenkel	Follikulitis, Kreisrunder Haarausfall	
Verrukös	–	Unregelmäßige Oberfläche, warziges Aussehen, Erhaben	Kopf Hals Achselhöhle	Papillome, Dermatophytose, Plattenepithelkarzinom	
Nodular	A: runde subkutane UV A1: verschieblich A2: nicht verschieblich B: Dermis mitbeteiligt B1: verschieblich B2: nicht verschieblich	noch behaart, oder bereits haarlos oder ulzeriert	Augenlid Präputium, Leistengegend	Eosinophiles Granulom, Fremdkörper Granulom, andere Neoplasie	
Fibroblastisch	1: gestielt 1a: kein Tumor Gewebe unter dem Stiel 1b: Tumorgewebe auch unterhalb des Stiels 2: breite invasiv wachsende Basis	Ähneln Granulationsgewebe	Achselhöhle, Leiste, Beine, Periocularär	Granulationsgewebe, Plattenepithelkarzinom	
Mixed	–	2 verschiedene Typen	Alle möglich	Habronemiasis, Pemphigus Granulationsgewebe	
Malevolent	–	Ausgedehnt invasiv wachsend in Haut und Subcutis, Lymphgefäße mit betroffen	Alle möglich	Plattenepithelkarzinom, Lymphom, Lymphangitis	

unblutigem OP Feld und der Reduktion von Schwellung und postoperativen Schmerzen (Hernandez-Divers 2008). Außerdem werden durch die Wärmeenergie die neoplastischen Zellen am Exzisionsrand zerstört. Um diesen herum entsteht ein Bereich, der durch irreversible Koagulationsnekrose gekennzeichnet ist. Die Erfolgsrate dieser Behandlung liegt bei 63% bis 68% (Carstanjen et al. 1997; Martens et al. 2001; McCauley et al. 2002). In einer Studie von 2015 konnte durch bis zu dreimaliger laserchirurgischer Entfernung eine Erfolgsquote von 83% erzielt werden (Compston et al. 2015).

Thermotherapie/Kryotherapie

Bei der Kryotherapie wird flüssiger Stickstoff (-192°C) auf das Sarkoid appliziert (Lane 1977). Hierbei bilden sich intrazelluläre Eisschollen, die die Zellmembran zum Bersten bringen und somit die Zelle zerstören (Holmberg 2003). Die Temperatur der Haut und der darunterliegenden Strukturen sollte dabei mittels Temperatursonden überwacht werden. Eine Wirksamkeit wird bei -20 bis -30°C erreicht (Klein et al. 1986). In der Regel bedarf es drei sukzessiver Applikationen, um diese Temperatur zu erreichen. Auch bei dieser Methode sollte das Gewebe 1 bis 2 cm um das Sarkoid mitbehandelt werden. Nach der Behandlung kommt es häufig zur Depigmentierung der Haut, die bis zu 6 Monate und länger anhalten kann (Cooper und Dawber 2001). Außerdem wird häufig eine starke Wundkontraktion beobachtet (Martens et al. 2001). Bei großen Sarkoiden empfiehlt es sich die Kryotherapie nach chirurgischer Entfernung durchzuführen (Martens et al. 2001).

Die Erfolgsquote wird, bei teilweise wiederholter Behandlung, mit 42 bis 80% angegeben (Lane 1977; McConaghy et al. 1994; Martens et al. 2001; Maiti et al. 2015).

Hyperthermie ist eine selten angewandte Therapiemethode (Knottenbelt et al. 2015), die auf einer erhöhten Temperatursensitivität von Tumorzellen beruht. Hierbei wird dem Tumor eine Thermosonde angelegt und für 30 Sekunde auf 50°C erhitzt. Diese Behandlung findet wöchentlich in einem Zeitraum von 5 Wochen statt. Beschrieben wurde diese Methode in der Literatur nur selten. Sie bewirkte bei drei Fällen eine Tumorregression (Hoffman et al. 1983).

Strahlentherapie

Der Wirkmechanismus der Strahlentherapie beruht auf der schädigenden Wirkung von ionisierender Strahlung. Durch sie kommt es zu Doppel- und Einzelstrangbrüchen der DNA und es bilden sich freie Radikale aus Wassermolekülen welche wiederum andere Moleküle, wie DNA und Proteine, zerstören (Stathakis 2010). Sowohl Teletherapie als auch Brachytherapie können zur Behandlung von Equinen Sarkoiden verwendet werden. Der Unterschied besteht darin, in welchem Abstand sich die Strahlenquelle zum Patienten befindet. Bei der Teletherapie wird der Tumor in einem Abstand von etwa einem Meter bestrahlt. Hierfür wird ein Linearbeschleuniger verwendet. Die Behandlung findet in Allgemeinanästhesie statt. Die

Behandlung ist sehr kostspielig und Linearbeschleuniger sind nur in wenigen Einrichtungen verfügbar, weshalb diese Therapiemethode nur selten Anwendung findet (Henson und Dobson 2004).

Bei der Brachytherapie wird häufig radioaktives Iridium 192 verwendet, welches direkt in das Tumorgewebe platziert wird (Byam-Cook et al. 2006). Der primäre Vorteil liegt an der hohen Strahlendosis im Tumor im Vergleich zu einer minimalen Belastung des umliegenden Gewebes (Henson und Dobson 2004). Durch diese Behandlung wurde in einer Studie eine einjährige rezidivfreie Zeit bei 86,6% der Patienten erreicht, eine fünfjährige rezidivfreie Zeit in 74% der Fälle (Theon und Pascoe 1995). Besonders bei periokulären Sarkoiden wurde diese Therapieform mit sehr guten Erfolgen angewandt (Knottenbelt und Kelly 2000; Hollis und Berlato 2018). Diese Therapie kostet aber, je nach Lokalisation und Größe des Tumors, deutlich über 2000€ und es gibt nur wenige Zentren, die sie anbieten.

Chemotherapie

Zur Therapie von Sarkoiden können verschiedene Chemotherapeutika eingesetzt werden, die in der Regel zytotoxische und antimetabolische Eigenschaften haben. Hierdurch bergen Sie ein Risiko für den Anwender. Unerwünschte Wirkungen können nicht nur beim Patienten, sondern auch bei Halter und Tierarzt auftreten. Daher müssen immer Sicherheitsmaßnahmen ergriffen und Besitzer ausführlich aufgeklärt und angewiesen werden (Knottenbelt et al. 2015). Eine Anwendung bei lebensmittelliefernden Tieren ist nicht erlaubt.

5-Fluorouracil

5-Fluorouracil gehört zu den Zytostatika. Wird es zu seiner aktiven Form, dem 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat, metabolisiert, hemmt es als Antimetabolit die DNA-Synthese. Besonders hohe Wirksamkeit wird bei Zellen mit hoher Replikationsrate erzielt. Ein beschriebenes Therapieprotokoll besteht aus einer intratumoralen Injektion von $50\text{mg}/\text{cm}^3$ 5-Fluorouracil im Abstand von 14 Tagen. Die Behandlung wurde bis zu sieben Mal wiederholt und konnte bei 61,5% eine Tumoregression erzielen (Stewart et al. 2006). 5-Fluorouracil kann aus der Humanmedizin umgewidmet werden. 10 ml kosten etwa 20€.

AW5

AW5 Salbe ist ein Kombinationspräparat und beinhaltet Fluorouracil und Schwermetalle. Dieses Präparat wird von Equine Medical Solutions in England produziert und vermarktet. Die Salbe wird topisch angewandt. Verschiedene Protokolle existieren. Meist wird die Salbe über einen Zeitraum von 7–10 Tagen appliziert. Die publizierten Erfolgsquoten liegen bei 35–80% (Knottenbelt und Walker 1994; Knottenbelt und Kelly 2000). Neben den Kosten für die Salbe (etwa 120€–250€) kommt noch eine Beratungsgebühr von etwa 60€ dazu.

Cisplatin

Cisplatin ist ein Schwermetallkomplex und hemmt die DNA-Replikation, indem es Quervernetzungen zwischen benachbarten Guanin-Basen ausbildet. Da es systemisch starke Nebenwirkungen auslöst, wird es nur lokal und in langsam resorbierbarer Formulatur verwendet. Hierfür wird Cisplatin Reinsubstanz mit medizinischem Sesamöl vermischt, so dass eine 3,3 mg/ml Cisplatinemulsion entsteht. Die empfohlene Dosierung beträgt 1 mg/cm³ viermal in einem Abstand von zwei Wochen. Will man eine wässrige Lösung verwenden (1 mg/ml), die es aus der Humanmedizin zur intravenösen Applikation gibt, müssen entsprechend größere Volumina appliziert werden (Knottenbelt et al. 2015). Die Erfolgsquoten liegen bei dieser Behandlung zwischen 33% und 95% (Theon et al. 1993; Theon et al. 1999; Knottenbelt und Kelly 2000; Théon et al. 2007). Die Kosten belaufen sich auf etwa 20€ für 10 ml. Eine weitere Darreichungsform sind Cisplatin beads, die in den Tumor implantiert werden. Durch die stetige und langsame Abgabe von Cisplatin ins Gewebe konnte durch diese Therapie bei 91% der behandelten Tumore eine vollständige Regression erzielt werden (Hewes und Sullins 2006). Zurzeit sind sie allerdings nicht auf dem europäischen Markt erhältlich.

Relativ neu ist die Kombination aus Elektro- und Chemotherapie. In einer Studie von Tonzon (2017) wurden nach Injektion von Cisplatin elektrische Impulse in das Gewebe abgegeben. Dies soll dazu führen, dass die Zellmembranen permeabler werden und mehr Cisplatin nach intrazellulär gelangt. Bei den 18 behandelten Tumoren kam es nur bei einem zu einem Rezidiv in einem 14-monatigem Beobachtungsintervall. Dieses Verfahren wurde *in vitro* auch bei anderen Chemotherapeutika getestet (Bleomycin, Cisplatin und Carboplatin) und konnte die Hypothese der vermehrten intrazellulären Aufnahme durch Elektroporation beweisen (Souza et al. 2017).

Imiquimod

Imiquimod gehört zu den Immunmodulatoren. In der Humanmedizin wird es zur Behandlung von Basaliomen, aktinischer Keratose und Condylomata acuminata eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht abschließend verstanden. *In-Vitro*-Studien konnten eine vermehrte Produktion von Zytokinen (v.a. Interferon (IFN- α), Interleukin-12 (IL-12) und Tumornekrosefaktor (TNF- α)) durch Immunzellen nachweisen. Diese Stimulation wird durch den toll-like receptor 7 (TLR7) vermittelt. Außerdem soll Imiquimod die Umwandlung von naiven T-Helferzellen in Th1-Effektorzellen unterstützen. Diese Mechanismen führen zu einer antiviralen und antitumoralen Wirkung (Stanley 2002).

Topisch appliziert entwickelt sich eine lokale Entzündungsreaktion, welche dann den Tumor zerstören kann (Schön und Schön 2007).

In einer Studie zeigten 60% der mit Imiquimod behandelten Sarkoide eine komplette Regression, weitere 20% wurden signifikant kleiner (Nogueira et al. 2006).

In Europa wird es unter dem Handelsnamen Aldara® als 5%ige Creme vertrieben. 3g der Salbe kosten ungefähr 100€.

Bleomycin

Bleomycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Glykopeptide und wird als Zytostatikum bei verschiedenen Tumorarten in der Humanmedizin eingesetzt (Blum et al. 1973).

Aufgrund der schlechten Penetration der Haut von Bleomycin ist eine lokale Anwendung schwierig (Knottenbelt et al. 2018). In einer aktuellen Studie wurde die Wirksamkeit von liposomal gebundenem Bleomycin sowohl im Vergleich, als auch in Kombination mit 5-Fluorouracil und Tazarotene (topisches Retinoid) überprüft. Bei einer Monotherapie mit Bleomycin lag die Erfolgsrate bei 44% und damit höher als bei Monotherapien mit 5-Fluorouracil (27%) oder Tazarotene (17%). Die besten Ergebnisse erzielten aber die Kombinationstherapien von Bleomycin mit 5-Fluorouracil (77%) bzw. Tazarotene (78%) (Knottenbelt et al. 2018).

Mitomycin

Mitomycin ist ein Antibiotikum, das aufgrund seiner zytotoxischen Effekte als Zytostatikum in der Onkologie Verwendung findet. In einer Studie konnte durch zwei- bis fünfmalige intraläsionale Injektion von Mitomycin eine 100%ige Regression der periokulären Sarkoide (n=9) und eine 96%ige Regression der übrigen Sarkoide (n=50) erzielt werden. Die Rezidivrate betrug 0% für die periokulären und 6% für die übrigen Sarkoide (McKane und Cooner 2014). Es bleibt abzuwarten, ob sich diese hervorragenden Ergebnisse in weiteren Untersuchungen bestätigen werden.

Antivirale Therapie

Aciclovir

Aciclovir ist ein Virostatikum und gehört zu den Antimetaboliten. Wird es in die DNA eingebaut, kommt es zum Kettenabbruch und zur Unterbindung der Virusvermehrung. In der Humanmedizin wird es vor allem zur Behandlung von Herpesviren eingesetzt (Wagstaff et al. 1994). In einer Studie, bei der 47 Sarkoide mit 5% Aciclovirsalbe über 6 Monate behandelt wurden, beobachtete man bei 68% eine komplette Regression des Tumors und bei den restlichen 32% eine partielle Regression (Stadler et al. 2011). Eine Doppelblindstudie konnte jedoch keine Wirksamkeit von Aciclovir nachweisen (Hapeslagh et al. 2016). Aciclovir kann aus der Humanmedizin umgewidmet werden. Da es in der VO (EG) Nr. 122/2013 genannt wird, darf es sogar, unter Einhaltung einer Wartezeit von 6 Monaten, bei Schlachtequiden eingesetzt werden. Aciclovirsalbe kostet etwa 5€ und ist rezeptfrei erhältlich.

Immuntherapie

Durch Stimulation des Immunsystems sollen Tumorzellen erkannt und zerstört werden. Dieser Therapieansatz scheint sinnvoll, da nachgewiesen wurde, dass sowohl die Tumorzellen der Equinen Sarkoide, als auch infiltrierte T-Zellen FOXP3 exprimieren. Dieser Transkriptionsfaktor führt möglicherweise zu einer Suppression der effektiven antiviralen Immunantwort (Wilson und Hicks 2016). Je nach Therapiemethode werden unterschiedliche Komponenten des Immunsystems angespro-

chen. Die Immuntherapie lässt sich in exogene und endogene Immunstimulantien einteilen.

Exogene Immunstimulantien

BCG

Bacillus Calmette Guerin ist ein abgeschwächt virulenter Stamm des *Mycobacterium bovis*. Ursprünglich als Impfstoff gegen Tuberkulose entwickelt, entdeckte man seine Wirksamkeit gegen Harnblasenkarzinome (Jakse et al. 2001). Es wird angenommen, dass durch eine Blaseninstillation eine lokale Immunreaktion ausgelöst wird, die sich gegen die entarteten Zellen richtet. Bei der Sarkoidbehandlung wird BCG intratumoral injiziert, wodurch es zu einer Stimulation der cytotoxischen T-Zellen und der natürlichen Killerzellen kommen soll. In histopathologischen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass nur Tumorzellen nach der Behandlung nekrotisieren (Vanselow et al. 1988). Diese Behandlung sollte je nach Therapieschema alle 2 bis 4 Wochen wiederholt werden, bis eine Tumorregression einsetzt.

Die Erfolgsrate wird bei periorbitalen Sarkoiden mit 83–100% angegeben (Knottenbelt und Kelly 2000).

Nebenwirkungen reichen bei dieser Therapiemöglichkeit von hochgradigen lokalen Entzündungsreaktionen bis hin zu Tod durch anaphylaktischen Schock (Taylor und Halderson 2013). Die Kosten für 50 ml betragen etwa 180€. In Deutschland ist BCG als Fertigarzneimittel gegen Blasenkarzinome erhältlich. Eine Umwidmung ist somit möglich.

XX Terra® /Sarc off®/ Newmarket bloodroot ointment®

Diese Salben haben pflanzliche Inhaltsstoffe (Blutwurz und Zinkoxid). Ihre Wirkung beruht ebenfalls auf einer lokalen Stimulation des Immunsystems. Kontrollierte Studien gibt es zu dieser Therapiemethode nicht. In einer Studie, in der die Besitzer zum Therapieerfolg befragt wurden, zeigte es bei Sarkoiden bis zu einer Größe von 2 cm eine gute Wirksamkeit mit einer totalen Regression bei 66%. XX Terra® wird in Europa zurzeit nicht vertrieben, eine Umwidmung des amerikanischen Präparats ist nicht zulässig. Alternativ kann das Newmarket bloodroot ointment® aus England oder Dermequin® aus den Niederlanden bezogen und umgewidmet werden. Die Kosten für 50g betragen etwa 70€.

Endogene Immunstimulantien

Interleukin 2

Interleukin 2 ist ein Peptidhormon mit dem Beinamen „T-cell growth factor“. Es wirkt vor allem auf T-Lymphozyten und regt die de-Novo-Synthese von weiterem IL 2, sowie eine vermehrte Expression von IL-2-Rezeptoren an. Es fördert außerdem die Proliferation von CD4+ und CD8+ T-Zellen und verlängert die Lebensdauer der T-Zellen. Auf natürliche Killerzellen wirkt es als Wachstumsfaktor. B-Zellen reagieren mit einer vermehrten Produktion von Antikörpern.

All diese Mechanismen führen zu einer Stimulation der spezifischen Tumormunität.

In einer Studie konnte eine therapeutische Wirkung von IL2-Injektionen in Kombination mit Cisplatin bei 80% der behandelten Sarkoide festgestellt werden (Spoomakers et al. 2003). Humanes Interleukin 2 kann unter dem Namen Pro-leukin erworben und umgewidmet werden. Hier kosten 18 x 10⁶ IE um die 400€.

In einer Studie wurde die Wirksamkeit von Canarypoxviren, die felines Interleukin 2 exprimieren getestet. Von den 9 behandelten Sarkoiden zeigte eins eine vollständige Regression, fünf wurden deutlich kleiner und drei veränderten sich nicht (Winter et al. 2016).

Vakzination

Impfungen in der Tumorthherapie sollen Tumorantigen-spezifische B- und T-Gedächtniszellen stimulieren ohne die Erkrankung selbst auszulösen. Der exakte Wirkmechanismus von autologen Impfungen ist jedoch ungeklärt (Rothacker et al. 2015). Teile des Tumors werden reseziert, teilweise aufbereitet und mit Adjuvantien versehen und dann dem Patienten appliziert. Veröffentlichungen zu dieser Therapie umfassen nur geringe Fallzahlen (15–21 Patienten), die angegebenen Erfolgsraten liegen zwischen 68 und 80% (Kinnunen et al. 1998; Espy 2008; Rothacker et al. 2015).

Weitere Therapiemöglichkeiten

Viscum album austriacus

Der Extrakt aus dem Europäischen Mistelzweig wurde bereits als begleitende Therapie in der Humanmedizin bei verschiedenen Tumoren eingesetzt (Horneber et al. 2008). Die antitumoralen Eigenschaften sind entweder auf die cytotoxischen Effekte eines Lectins und des Viscotoxins zurückzuführen oder auf deren immunmodulierende Eigenschaften (Mengs et al. 2002; Christen-Clottu et al. 2010). In einer prospektiven, randomisierten und verblindeten Studie wurden Sarkoide dreimal wöchentlich mit *viscum album* Extrakt behandelt. Es zeigten 67% der behandelten Sarkoide eine klinische Verbesserung im Vergleich zu 40% in der Placebogruppe (Christen-Clottu et al. 2010). Unter dem Namen Iscador® können 7ml für etwa 50€ erworben werden.

Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie werden photosensibilisierende Farbstoffe (Aminolävulinsäure) und Licht kombiniert und erzeugen so reaktive Sauerstoffverbindungen und hindern die Mikrovaskularisation von Tumoren (Castano et al. 2002). Der Nachteil dieses Verfahrens ist die geringe Eindringtiefe von 2 mm. In einer Studie konnte die Effektivität aber durch Kombination mit Lonidamin, einem Glykolyseinhibitor, erheblich erhöht werden. Der Therapieerfolg, definiert als mindestens 30%ige Reduktion der Größe, konnte bei 93% der 27 behandelten Sarkoide festgestellt werden. Der Beobachtungszeitraum lag bei einem Monat (Golding et al. 2017).

Eine Übersicht über alle bisher beschriebenen Therapiemöglichkeiten mit dazugehörigen Kosten finden Sie in Tabelle 2.

Fazit

Die Therapie der Equinen Sarkoide bleibt bis heute eine Herausforderung für den Tierarzt. Weltweit sind etwa 40 verschiedene Behandlungsregime für Equine Sarkoide beschrieben. Alleine diese Großzahl an Therapieoptionen zeigt, dass es bisher keine Universallösung gibt. Außerdem spielen neben Art und Größe des Sarkoids auch die persönliche Erfahrung des Tierarztes und die verfügbaren Mittel eine Rolle bei der Therapieentscheidung.

Die besten Resultate erzielt bisher die Brachytherapie. Diese Therapieoption ist jedoch nur bei wenigen Zentren verfügbar und ist sehr kostenintensiv.

Bei klar abgrenzbaren Sarkoiden, welche mit genügend Sicherheitsabstand reseziert werden können, ist die chirurgische Entfernung eine gute Therapiemöglichkeit. Die Erfolgsquoten liegen bei Entfernung mittels Laserchirurgie höher. Bei fraglicher Größe des Sicherheitsabstandes sollte ein Zytostatikum zusätzlich ins Tumorbett injiziert werden.

Bei periokulären Sarkoiden ist BCG besonders erfolgreich, birgt aber ein, wenn auch nur geringes, Risiko von schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Sarkoide an Lokalisationen, an denen eine chirurgische Exzision nicht möglich ist, sollten lokal mit Chemotherapeutika wie Cisplatin behandelt werden. Die Kombination als Elektrochemotherapie zeigte bisher besonders vielversprechende Ergebnisse.

Literatur

- Angelos J., Marti E., Lazary S., Carmichael L. (1991) Characterization of BPV-like DNA in equine sarcoids. Arch. Virol. 119, 95–109; DOI 10.1007/BF01314326
- Angelos J., Oppenheim Y., Rebhun W., Mohammed H., Antczak D. (1988) Evaluation of breed as a risk factor for sarcoid and uveitis in horses. Anim. Genet. 19, 417–425; DOI 10.1111/j.1365-2052.1988.tb00833.x
- Blum R. H., Carter S. K., Agre K. (1973) A clinical review of bleomycin – a new antineoplastic agent. Cancer 31, 903–914; DOI 10.1002/1097-0142(197304)31:4<903::AID-CNCR2820310422>3.0.CO;2-N
- Bogaert L., Martens A., Van Poucke M., Ducatelle R., De Cock H., Dewulf J., De Baere C., Peelman L., Gasthuys F. (2008) High prevalence of bovine papillomaviral DNA in the normal skin of equine sarcoid-affected and healthy horses. Vet. Microbiol. 129, 58–68; DOI 10.1016/j.vetmic.2007.11.008

Tab. 2 Übersicht über ungefähre Kosten, Verfügbarkeit und Wirksamkeit der unterschiedlichen Therapieoptionen | Overview of the different treatment options including success rate, estimated costs and availability

Therapieoption	Erfolgsquoten	Kosten	Verfügbarkeit	Bemerkungen
Strahlentherapie	100%	< 2000€/Behandlung	Ein Zentrum in Deutschland	Studie bei periokulären Sarkoiden
Chirurgie (konventionell)	28–82%	150–1000€/Behandlung	Gut verfügbar	eventuell in Allgemeinanästhesie
Chirurgie (Laser)	63–83%	600–1200€/Behandlung	Laser muss vorhanden sein	Meistens in Allgemeinanästhesie
Kryotherapie	42–80%	300–800€/Behandlung	Equipment muss vorhanden sein	
5-Fluorouracil	62%	20€/10 ml	Umwidmung aus Humanmedizin möglich	
AW5 /AW4	35–80%	300€/Fall (Beratung, und Salbe in entsprechender Konzentration für Patient)	Nicht nach Deutschland einführbar	Wird in England für Patienten direkt hergestellt, kein Fertigarzneimittel, daher Umwidmung nicht möglich
Cisplatin	33–95%	20€/10 ml	Umwidmung aus Humanmedizin möglich	Nur in 1 mg/ml in wässriger Lösung verfügbar
Imiquimod	60%	100€/3 g Salbe	Umwidmung aus Humanmedizin möglich	
Bleomycin	44%	70€/15 mg	Umwidmung aus Humanmedizin möglich	Nur als Injektionslösung erhältlich
Aciclovir	8–68%	5€/2 g Salbe	Umwidmung aus Humanmedizin möglich	Anwendung bei Schlachtequiden möglich
BCG	83–100%	180€/50 ml	Umwidmung aus Humanmedizin möglich	Studien nur bei periokulären Sarkoiden
XX Terra®/ Sarc off®/ Newmarket bloodroot ointment®/ Dermequin®	66%	70€/50 g	Umwidmung eines veterinärmedizinischen Fertigarzneimittels aus EU-Land möglich	Nur Newmarket bloodroot ointment® und Dermequin® verfügbar
Interleukin	80%	400€	Umwidmung aus Humanmedizin möglich	Anwendung in Kombination mit Cisplatin
Viscum album austriacus	67%	50€/7 ml	Umwidmung aus Humanmedizin möglich	

- Borzacchiello G., Russo V., Della Salda L., Roperto S., Roperto F. (2008) Expression of platelet-derived growth factor- β receptor and bovine papillomavirus E5 and E7 oncoproteins in equine sarcoid. *J. Comp. Pathol.* 139, 231–237; DOI 10.1016/j.jcpa.2008.07.006
- Brandt S., Schoster A., Tober R., Kainzbauer C., Burgstaller J., Haralambus R., Steinborn R., Hinterhofer C., Stanek C. (2011) Consistent detection of bovine papillomavirus in lesions, intact skin and peripheral blood mononuclear cells of horses affected by hoof canker. *Equine Vet. J.* 43, 202–209; DOI 10.1111/j.2042-3306.2010.00147.x
- Broström H. (1994) Equine sarcoids. A clinical and epidemiological study in relation to equine leucocyte antigens (ELA). *Acta Vet. Scand.* 36, 223–236;
- Broström H., Fahlbrink E., Dubath M., Lazary S. (1988) Association between equine leucocyte antigens (ELA) and equine sarcoid tumors in the population of Swedish halfbreds and some of their families. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 19, 215–223;
- Byam-Cook K., Henson F., Slater J. (2006) Treatment of periocular and non-ocular sarcoids in 18 horses by interstitial brachytherapy with iridium-192. *Vet. Rec.* 159, 337; DOI 10.1136/vr.159.11.337
- Carr E. A., Théon A. P., Madewell B. R., Griffey S. M., Hitchcock M. E. (2001) Bovine papillomavirus DNA in neoplastic and nonneoplastic tissues obtained from horses with and without sarcoids in the western United States. *Am. J. Vet. Res.* 62, 741–744; DOI 10.2460/ajvr.2001.62.741
- Carstanjen B., Jordan P., Lepage O. M. (1997) Carbon dioxide laser as a surgical instrument for sarcoid therapy – a retrospective study on 60 cases. *Can. Vet. J.* 38, 773;
- Chambers G., Ellsmore V., O'Brien P., Reid S., Love S., Campo M., Nasir L. (2003) Sequence variants of bovine papillomavirus E5 detected in equine sarcoids. *Virus Res.* 96, 141–145; DOI 10.1016/S0168-1702(03)00175-8
- Chambers G., Ellsmore V. A., O'Brien P. M., Reid S. W. J., Love S., Campo M. S., Nasir L. (2003) Association of bovine papillomavirus with the equine sarcoid. *J. Gen. Virol.* 84, 1055–1062; DOI 10.1099/vir.0.18947-0
- Christen-Clottu O., Klocke P., Burger D., Straub R., Gerber V. (2010) Treatment of clinically diagnosed equine sarcoid with a mistletoe extract (*Viscum album austriacus*). *J. Vet. Intern. Med.* 24, 1483–1489; DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0597.x
- Compston P., Turner T., Wylie C., Payne R. (2015) Laser surgery as a treatment for histologically-confirmed sarcoids in the horse. *Equine Vet. J.*; DOI 10.1111/evj.12456
- Cooper S., Dawber R. (2001) The history of cryosurgery. *J. R. Soc. Med.* 94, 196–201
- Espy B. M. (2008). How to treat equine sarcoids by autologous implantation. *Proceedings. 54th Annu Conv Am Assoc Equine Pract.*
- Finlay M., Yuan Z., Burden F., Trawford A., Morgan I. M., Campo M. S., Nasir L. (2009) The detection of Bovine Papillomavirus type 1 DNA in flies. *Virus Res.* 144, 315–317; DOI 10.1016/j.virusres.2009.04.015
- Foy J. M., Rashmir-Raven A. M., Brashier M. K. (2002) Common equine skin tumors. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 24, 242–255;
- Haspeslagh M., Gerber V., Knottenbelt D., Schüpbach G., Martens A., Koch C. (2018) The clinical diagnosis of equine sarcoids – Part 2: Assessment of case features typical of equine sarcoids and validation of a diagnostic protocol to guide equine clinicians in the diagnosis of equine sarcoids. *Vet. J.* 240, 14–18; DOI 10.1016/j.tvjl.2018.08.010
- Haspeslagh M., Vlaminck L., Martens A. (2018) The possible role of *Stomoxys calcitrans* in equine sarcoid transmission. *Vet. J.* 231, 8–12; DOI 10.1016/j.tvjl.2017.11.009
- Henson F., Dobson J. (2004) Use of radiation therapy in the treatment of equine neoplasia. *Equine. Vet. Educ.* 16, 315–318; DOI 10.1111/j.2042-3292.2004.tb00319.x
- Hernandez-Divers S. J. (2008) Radiosurgery and laser in zoological practice: separating fact from fiction. *Journal of Exotic Pet Medicine* 17, 165–174; DOI 10.1053/j.jepm.2008.05.003
- Hewes C. A., Sullins K. E. (2006) Use of cisplatin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidae: 59 cases (2000–2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 229, 1617–1622; DOI 10.2460/javma.229.10.1617
- Hoffman K., Kainer R., Shideler R. (1983) Radio-frequency current-induced hyperthermia for the treatment of equine sarcoid. *Equine practice* 5, 24–31;
- Hollis A., Berlato D. (2018) Initial experience with high dose rate brachytherapy of periorbital sarcoids in the horse. *Equine. Vet. Educ.* 30, 444–449; DOI 10.1046/j.1463-5224.2000.00119.x
- Holmberg D. (2003) Cryosurgery, *Textbook of small animal surgery.* WB Saunders Philadelphia 222–227
- Horneber M., Bueschel G., Huber R., Linde K., Rostock M. (2008) Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; DOI 10.1002/14651858.CD003297.pub2
- Jakse G., Hall R., Bono A., Höltl W., Carpentier P., Spaander J., van der Meijden A., Sylvester R. (2001) Intravesical BCG in Patients with Carcinoma in situ of the Urinary Bladder: Long-Term Results of EORTC GU Group Phase II Protocol 30861. *Eur. Urol.* 40, 144–150; DOI 10.1159/000049765
- James V. (1968) A family tendency to equine sarcoids. *Southwest Vet* 21, 235–236;
- Jandova, Klukowska-Rötzler, Dolf, Janda, Roosje, Marti, Koch, Gerber, Swinburne (2012) Whole genome scan identifies several chromosomal regions linked to equine sarcoids. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 154, 19–25; DOI 10.1024/0036-7281/a000288}
- Kinnunen R., Tallberg T., Stenbäck H., Sarna S. (1998) Equine sarcoid tumour treated by autogenous tumour vaccine. *Anticancer research* 19, 3367–3374;
- Klein W. R., Bras G. E., Misdorp W., Steerenberg P. A., de Jong W. H., Tiesjema R. H., Kersjes A. W., Ruitenber E. J. (1986) Equine sarcoid: BCG immunotherapy compared to cryosurgery in a prospective randomised clinical trial. *Cancer Immunol. Immunother.* 21, 133–140; DOI 10.1007/BF00199861
- Knottenbelt D. (2008) Sarcoid transformation at wound sites. *Equine Wound Management*, edited by Stashak T & Theoret C, (Wiley-Blackwell, USA), 585–608; DOI 10.1002/9781118999219.ch21
- Knottenbelt D., Walker J. (1994) Topical treatment of the equine sarcoid. *Equine. Vet. Educ.* 6, 72–75; DOI 10.1111/j.2042-3292.1994.tb01089.x
- Knottenbelt D., Watson A., Hotchkiss J., Chopra S., Higgins A. (2018) A pilot study on the use of ultra-deformable liposomes containing bleomycin in the treatment of equine sarcoid. *Equine. Vet. Educ.*; DOI 10.1111/eve.12950
- Knottenbelt D. C. (2005) A suggested clinical classification for the equine sarcoid. *Clinical Techniques in Equine Practice* 4, 278–295; DOI 10.1053/j.ctep.2005.10.008
- Knottenbelt D. C., Kelly D. F. (2000) The diagnosis and treatment of periorbital sarcoid in the horse: 445 cases from 1974 to 1999. *Vet. Ophthalmol.* 3, 169–191; DOI 10.1046/j.1463-5224.2000.00119.x
- Knottenbelt D. C., Snalune K., Kane J. P. (2015). *Clinical Equine Oncology*, Elsevier Health Sciences.
- Knowles E., Tremaine W., Pearson G., Mair T. (2015) A database survey of equine tumours in the United Kingdom. *Equine Vet. J.*; DOI 10.1111/evj.12421
- Lane J. (1977) The treatment of equine sarcoids by cryosurgery. *Equine Vet. J.* 9, 127–133; DOI 10.1111/j.2042-3306.1977.tb04003.x
- Lazary S., Gerber H., Glatt P. a., Straub R. (1985) Equine leucocyte antigens in sarcoid-affected horses. *Equine Vet. J.* 17, 283–286; DOI 10.1111/j.2042-3306.1977.tb04003.x

- Maiti S. K., Kumar N., Mathew D., Kumar S., Ravindran N. A. (2015) Cryosurgical Treatment of Equine Maxillo-Facial Sarcoids and Vulvar Leiomyomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences* 85, 107–112; DOI 10.1007/s40011-014-0346-3
- Martens A., De Moor A., Vlamincx L., Pille F., Steenhaut M. (2001) Evaluation of excision, cryosurgery and local BCG vaccination for the treatment of equine sarcoids. *Vet. Rec.* 149, 665–669; DOI 10.1136/vr.149.22.665
- Martens A., Moor A., Demeulemeester J., Peelman L. (2001) Polymerase chain reaction analysis of the surgical margins of equine sarcoids for bovine papilloma virus DNA. *Vet. Surg.* 30, 460–467; DOI 10.1053/jvet.2001.25874
- McCauley C. T., Hawkins J. F., Adams S. B., Fessler J. F. (2002) Use of a carbon dioxide laser for surgical management of cutaneous masses in horses: 32 cases (1993–2000). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220, 1192–1197
- McConaghy F. F., Davis R. E., Reppas G. P., Rawlinson R. J., McClintock S. A., Hutchins D. R., Hodgson D. R. (1994) Management of equine sarcoids: 1975–93. *N. Z. Vet. J.* 42, 180–184; DOI 10.1080/00480169.1994.35816
- McKane S., Cooner R. (2014) A practical protocol for the clinical use of Mitomycin-C in the treatment of sarcoids in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 28, Abstract from the 6th ECEIM Congress, 696–710;
- Mengs U., Göthel D., Leng-Peschlow E. (2002) Mistletoe extracts standardized to mistletoe lectins in oncology: review on current status of preclinical research. *Anticancer Res.* 22, 1399–1407;
- Meredith D., Elser A. H., Wolf B., Soma L. R., Donawick W. J., Lazary S. (1986) Equine leukocyte antigens: relationships with sarcoid tumors and laminitis in two pure breeds. *Immunogenetics* 23, 221–225; DOI 10.1007/BF00373016
- Meuten D. J. (2008) Tumors in domestic animals. John Wiley & Sons. Iowa 142–176
- Nasir L., Reid S. (1999) Bovine papillomaviral gene expression in equine sarcoid tumours. *Virus Res.* 61, 171–175; DOI 10.1016/S0168-1702(99)00022-2
- Nogueira S. A., Torres S. M., Malone E. D., Diaz S. F., Jessen C., Gilbert S. (2006) Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of equine sarcoids: a pilot study. *Vet. Dermatol.* 17, 259–265; DOI 10.1111/j.1365-3164.2006.00526.x
- Ragland W., Spencer G. (1969) Attempts to relate bovine papilloma virus to the cause of equine sarcoid: equidae inoculated intradermally with bovine papilloma virus. *Am. J. Vet. Res.* 30, 743–752; DOI 10.1111/j.2042-3306.1970.tb04180.x
- Rothacker C. C., Boyle A. G., Levine D. G. (2015) Autologous vaccination for the treatment of equine sarcoids: 18 cases (2009–2014). *Can. Vet. J.* 56, 709–714
- Schön M., Schön M. (2007) Imiquimod: mode of action. *Br. J. Dermatol.* 157, 8–13; DOI 10.1111/j.1365-2133.2007.08265.x
- Souza C., Villarino N., Farnsworth K., Black M. (2017) Enhanced cytotoxicity of bleomycin, cisplatin, and carboplatin on equine sarcoid cells following electroporation-mediated delivery in vitro. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 40, 97–100; DOI 10.1111/jvp.12331
- Spoormakers T. J., Klein W. R., Jacobs J. J., Van Den Ingh T. S., Koten J. W., Den Otter W. (2003) Comparison of the efficacy of local treatment of equine sarcoids with IL-2 or cisplatin/IL-2. *Cancer Immunol. Immunother.* 52, 179–184; DOI 10.1007/s00262-002-0369-0
- Stadler S., Kainzbauer C., Haralambus R., Brehm W., Hainisch E., Brandt S. (2011) Successful treatment of equine sarcoids by topical aciclovir application. *Vet. Rec.* 168, 187; DOI 10.1136/vr.c5430
- Stanley M. (2002) Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin. Exp. Dermatol.* 27, 571–577; DOI 10.1046/j.1365-2230.2002.01151.x
- Stathakis S. (2010) The physics of radiation therapy. *Med. Phys.* 37, 1374–1375; DOI 10.1118/1.3319185
- Stewart A., Rush B., Davis E. (2006) The efficacy of intratumoural 5-fluorouracil for the treatment of equine sarcoids. *Aust. Vet. J.* 84, 101–106; DOI 10.1111/j.1751-0813.2006.tb12239.x
- Studer S., Gerber V., Straub R., Brehm W., Gaillard C., Lüth A., Burger D. (2007) Prevalence of hereditary diseases in three-year-old Swiss Warmblood horses. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 149, 161–171; DOI 10.1024/0036-7281.149.04.161
- Taylor S., Haldorson G. (2013) A review of equine sarcoid. *Equine. Vet. Educ.* 25, 210–216; DOI 10.1111/j.2042-3292.2012.00411.x
- Teifke J. P. (1994) Morphologic and molecular biologic studies of the etiology of equine sarcoid. *Tierarztl. Prax.* 22, 368–376
- Teifke J. P., Hardt M., Weiss E. (1994) Detection of bovine papillomavirus DNA in formalin-fixed and paraffin-embedded equine sarcoids by polymerase chain reaction and non-radioactive in situ hybridization. *European journal of veterinary pathology: official journal of the European Society of Veterinary Pathology*, 1124–5352
- Theon A., Pascoe J. (1995) Iridium-192 interstitial brachytherapy for equine periocular tumours: treatment results and prognostic factors in 115 horses. *Equine Vet. J.* 27, 117–121; DOI 10.1111/j.2042-3306.1995.tb03046.x
- Theon A., Pascoe J., Carlson G., Krag D. (1993) Intratumoral chemotherapy with cisplatin in oily emulsion in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 202, 261–267;
- Theon A., Pascoe J., Galuppo L., Fisher P., Griffey S., Madigan J. (1999) Comparison of perioperative versus postoperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinomas in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 215, 1655
- Théon A. P., Wilson W. D., Magdesian K. G., Pusterla N., Snyder J. R., Galuppo L. D. (2007) Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae: 573 cases (1995–2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 230, 1506–1513; DOI 10.2460/javma.230.10.1506
- Tupper J. (2017) Management of equine sarcoids. *In Pract.* 39, 83–88; DOI 10.1136/inp.j295
- Vanselow B., Abetz I., Jackson A. (1988) BCG emulsion immunotherapy of equine sarcoid. *Equine Vet. J.* 20, 444–447; DOI 10.1111/j.2042-3306.1988.tb01571.x
- Voss J. L. (1969) Transmission of equine sarcoid. *Am. J. Vet. Res.* 30, 183
- Wagstaff A. J., Faulds D., Goa K. L. (1994) Aciclovir. *Drugs* 47, 153–205; DOI 10.2165/00003495-199447010-00009
- Wilson A. D., Armstrong E. L. R., Goffon R. G., Mason J., De Toit N., Day M. J. (2013) Characterisation of early and late bovine papillomavirus protein expression in equine sarcoids. *Vet. Microbiol.* 162, 369–380; DOI 10.1016/j.vetmic.2012.10.010
- Winter J. C., Loschelder J., Klopffleisch R., Gehlen H. (2016) Treatment of equine sarcoids using recombinant poxviruses expressing feline interleukin. *J. Vet. Intern. Med.* 30, Abstract from the ECEIM Congress 2015, 899–916
- Wobeser B. K., Davies J. L., Hill J. E., Jackson M. L., Kidney B. A., Mayer M. N., Townsend H. G., Allen A. L. (2010) Epidemiology of equine sarcoids in horses in western Canada. *The Canadian Veterinary Journal* 51, 1103