

Σαρκοειδή του ίππου. Μια θεραπευτική πρόκληση

Νικόλαος Διακάκης κτηνίατρος, PhD, MRCVS, Παναγιώτα Τυρνενοπούλου κτηνίατρος, PhD, MRCVS

Κλινική Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη
Χειρουργική Κλινική, Τμήμα Κτηνιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Καρδίτσα

EXPERT'S OPINIONS

Equine Sarcoids. A therapeutic challenge

Nikolaos Diakakis DVM, PhD, MRCVS, Panagiota Tyrnenopoulou DVM, PhD, MRCVS

Clinic of Companion Animal, School of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Greece
Clinic of Surgery, School of Veterinary Medicine, University of Thessaly, Greece

Εισαγωγή

Τα σαρκοειδή αποτελούν τους συχνότερους δερματικούς όγκους του ίππου, αντιπροσωπεύοντας το 12,5% έως το 67% όλων των νεοπλασμάτων (Taylor & Haldorson 2013). Τα σαρκοειδή έχουν βρεθεί σε άλογα σε όλον τον κόσμο, αλλά μπορούν να προσβάλλουν και οποιοδήποτε άλλο ιπποειδές, όπως ζέβρες, όνους και ημίονους (Jackson 1936, Reid et al. 1994, Martens & DeMoor 1996, Scott & Miller 2003, Lohr et al. 2005, Valentine 2006, Kidney & Berrocal 2008). Ο όρος «σαρκοειδές» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στη Νότιο Αφρική το 1936, για να διαφοροποιήσει αυτούς τους όγκους από άλλους ινοβλαστικούς όγκους, όπως ινώματα, ινοσαρκώματα και θηλώματα (Jackson 1936). Αυτοί οι όγκοι δεν έχουν τάση για μετάσταση, μπορούν όμως να είναι διηθητικοί, αποτελούν κοσμητικό πρόβλημα, είναι δυνατό να εξελκωθούν και να μολυνθούν, ενώ όταν αναπτύσσονται κοντά στους οφθαλμούς είναι πιθανό να επηρεάσουν αρνητικά την όραση (Wobeser et al. 2010, Semik-Gurgul 2021). Το κόστος της θεραπείας των σαρκοειδών μπορεί να φτάσει σε αρκετά υψηλά επίπεδα (Nasir & Campo 2008, Wobeser et al. 2010).

Τα σαρκοειδή του ίππου σχετίζονται με δύο τύπους ιών της θηλωμάτωσης των βοοειδών (bovine papillomaviruses, BPV), BPV-τύπος 1 (BPV1) και BPV-τύπος 2 (BPV2) (Teifke & Weiss 1990, Otten et al. 1993, Teifke et al. 1994, Carr et al. 2001, Wobeser et al. 2010, Semik-Gurgul 2021).

Αν και υπάρχουν αρκετά ιστοπαθολογικά κριτήρια σύμφωνα με τα οποία τα σαρκοειδή του ίππου δεν εμπίπτουν ακριβώς στον όρο «δερματικοί καρκίνοι», υπάρχουν αρκετά χαρακτηριστικά που τα κατατάσσουν στη κατηγορία της νεοπλασματικής νόσου. Αυτά είναι:

- η συμπεριφορά του όγκου
- η δυσκολία στην αντιμετώπιση
- η τάση υποτροπής
- η διασπορά στο σώμα από μία αρχική εστία σε κάποια άλλη (Knottenbelt 2005)

Introduction

Equine sarcoids are the most common skin tumors of horses, representing 12.5% to 67% of all neoplasms (Taylor & Haldorson 2013). They are found in horses worldwide but also a wide variety of other Equidae including zebras, donkeys, and mules are affected (Jackson 1936, Reid et al. 1994, Martens & DeMoor 1996, Scott & Miller 2003, Lohr et al. 2005, Valentine 2006, Kidney & Berrocal 2008). The term “sarcoid” was first used to describe these tumors in 1936, in South Africa, to distinguish them from other fibroblastic skin tumors such as fibromas, fibrosarcomas, and papillomas (Jackson 1936). These tumors do not metastasize, but they can be invasive, are regarded as cosmetic defects, can become ulcerated and infected and, when occurring near the eyes or on the eyelids, can impair vision (Wobeser et al. 2010, Semik-Gurgul 2021). The treatment of horses for equine sarcoids can represent a considerable expense for horse owners (Nasir & Campo 2008, Wobeser et al. 2010).

Equine sarcoids are associated with the presence of 2 types of bovine papillomaviruses (BPV), BPV-type 1 (BPV1) and BPV-type 2 (BPV2) (Teifke & Weiss 1990, Otten et al. 1993, Teifke et al. 1994, Carr et al. 2001, Wobeser et al. 2010, Semik-Gurgul 2021).

Although there may be some pathological reasons why the name, “skin cancer” does not necessarily fit the equine sarcoid, there are several features that are consistent with the clinical principles of a genuine neoplastic disease. These include:

- the behavior of the tumors

MeSH keywords: horses, sarcoidosis, therapeutics

Το σαρκοειδές είναι ένας όγκος των ινοβλαστών (Taylor & Haldorson 2013). Ωστόσο, τα κύτταρα σαρκοειδούς δεν επιβιώνουν σε άλλα όργανα πλην του δέρματος και του χορίου -περιορίζονται στους ινοβλάστες του δέρματος (Yuan et al. 2010) .

Η βασική κατηγοριοποίηση είναι η παρακάτω (Knottenbelt 2005, Taylor & Haldorson 2013):

1. Άτυπα. Χαρακτηρίζονται από την παρουσία επίπεδων αλλοιώσεων με αλωπεκία και ήπια εφελκιδοποίηση (Εικόνα 1).
2. Εκπλαστικά. Συνήθως είναι υπεγειρμένες πλάκες, με λειχηνοποίηση και πάχυνση της επιδερμίδας (Εικόνα 2).
3. Οζώδη. Αποτελούν οζώδεις, σαφώς περιγεγραμμένες υποδόριες αλλοιώσεις (Εικόνα 3).
4. Ινοβλαστικά. Είναι σαρκώδη και εξελκωμένα με τοπική διήθηση (Εικόνα 4).

- the difficulties encountered in treatment
- the tendency to recurrence
- the spread across the body from site to site (Knottenbelt 2005)

The sarcoid is a tumor of fibroblasts (Taylor & Haldorson 2013). However, the sarcoid cell does not survive in organs other than the skin and the adjacent subcutis -it is restricted to fibroblasts in the skin itself (Yuan et al. 2010).

The basic recognized types are (Knottenbelt 2005, Taylor & Haldorson 2013):

1. Occult. There are flat and alopecic with mild scaling (Figure 1).
2. Verrucous. There are wart-like and have a raised, scaly, lichenified appearance with epidermal thickening (Figure 2).



Εικόνα 1. Άτυπο σαρκοειδές.

Figure 1. Occult sarcoid.



Εικόνα 2. Εκπλαστικό σαρκοειδές.

Figure 2. Verrucous sarcoid.

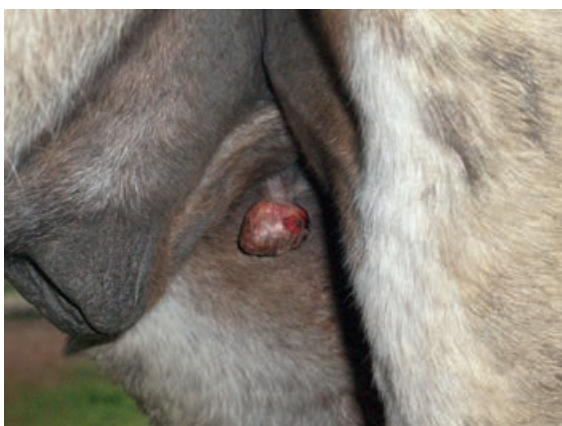


Figure 3. Nodular sarcoid.

Figure 3. Nodular sarcoid.



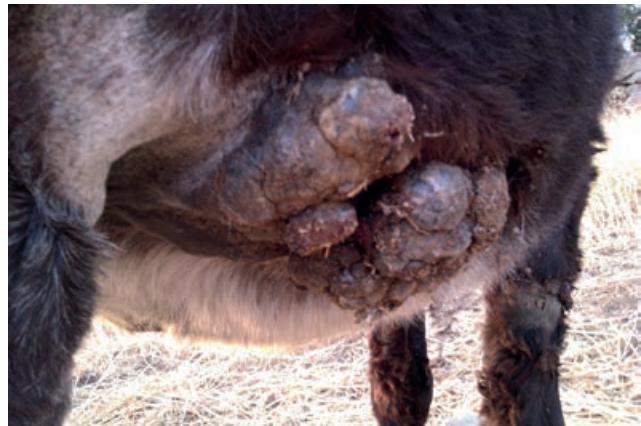
Εικόνα 4. Ινοβλαστικό σαρκοειδές.

Figure 4. Fibroblastic sarcoid.



Εικόνα 5. Μικτό σαρκοειδές.

Figure 5. Mixed sarcoid.



Εικόνα 6. Κακόηθες σαρκοειδές.

Figure 6. Malignant sarcoid.

5. Τα μικτά σαρκοειδή μπορεί να περιλαμβάνουν οποιοδήποτε συνδυασμό από τις παραπάνω μορφές και συχνά γίνονται περισσότερο επιθετικά καθώς επέρχεται μεταπλασία των ινοβλαστών (Εικόνα 5).
6. Τα κακόηθη σαρκοειδή είναι πιο σπάνια και είναι επιθετικοί, διηθητικοί όγκοι που πολλαπλασιάζονται γρήγορα, συνήθως κατά μήκος το υποδόριου ιστού και των αγγείων (Εικόνα 6).

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ίπποι συχνά έχουν διάφορους τύπους σαρκοειδών όταν γίνεται βιοψία (Torrontegui & Reid 1994, Martens et al. 2001).

Θεραπευτικές επιλογές και προβληματισμοί

Οι διαφορετικοί τύποι σαρκοειδών διαφορετική θεραπεία και διαφορετική βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Γενικά, η θεραπεία των σαρκοειδών είναι δύσκολη. Αυτή τη στιγμή υπάρχουν περισσότερες από 40 θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπισή τους, γεγονός που υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει θεραπεία γενικώς αποδεκτή (Tamzali et al. 2012, Taylor & Haldorson 2013). Επιπλέον, οι διαφορετικές θεραπείες έχουν διαφορετικά αποτελέσματα, καθώς κάποιες μπορεί να είναι αποτελεσματικές σε κάποιες περιπτώσεις και αναποτελεσματικές σε άλλες. Επίσης, δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ίπποι με τον ίδιο τρόπο στην ανάπτυξη ενός σαρκοειδούς ή στις διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Κάποιοι ίπποι ανταποκρίνονται καλύτερα σε συγκεκριμένες θεραπείες, ενώ κάποιες αλλοιώσεις στο ίδιο ζώο ανταποκρίνονται διαφορετικά στην ίδια θεραπεία. Θεραπεία που γίνεται ανεκτή από ένα σαρκοειδές μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αντιδράσεις σε ένα άλλο. Όλα αυτά δείχνουν ότι η ανταπόκριση σε οποιαδήποτε θεραπεία είναι τελείως απρόβλεπτη, εκτός ίσως από την ακτινοθεραπεία

3. Nodular. There are firm, well defined, subcutaneous lesions (Figure 3).
4. Fibroblastic. There are fleshy and ulcerated with local infiltration (Figure 4).
5. Mixed sarcoids may include any, or all, of the aforementioned types and often become progressively more aggressive as fibroblastic transformation occurs (Figure 5).
6. Malignant sarcoids are the most infrequent form and are aggressive, invasive tumors that proliferate rapidly and may spread along fascial planes and vessels (Figure 6).

It is worth mentioning that affected horses frequently have multiple types of sarcoids at the time of biopsy (Torrontegui & Reid 1994, Martens et al. 2001).

Treatment options and considerations

The various types have different treatment options and different long and short-term prognoses. In general, sarcoids are difficult to treat. Currently, there are around 40 different treatments that are used world-wide, which suggests that no single method is universally effective (Tamzali et al. 2012, Taylor & Haldorson 2013). Furthermore, the various treatments have variable effects; some can be very successful on some occasions and ineffective on others. Moreover, not all horses respond in the same way either to the presence of sarcoid tumors or to the treatment modalities. Some horses respond better to individual types of treatment and even some lesions on a particular

(Knottenbelt 2019). Επιπλέον, η αποτυχία μιας θεραπευτικής μεθόδου συχνά οδηγεί στην εμφάνιση ενός πολύ πιο επιθετικού όγκου και μάλιστα σε αυξημένους αριθμούς (Taylor & Haldorson 2013). Επομένως, η σωστή επιλογή της κατάλληλης θεραπείας εξαρχής έχει μεγάλη σημασία.

Ο στόχος της θεραπείας είναι η καταστροφή και του τελευταίου κυττάρου του σαρκοειδούς. Αυτό σπάνια επιτυγχάνεται στην πράξη, γεγονός που κάνει την πρόγνωση κακή (Knottenbelt 2019). Παρόλα αυτά, η μη ανάληψη θεραπείας καθιστά πολύ δύσκολες τις μελλοντικές προσπάθειες. Για το λόγο αυτό συστήνεται η προσπάθεια θεραπείας όταν τα σαρκοειδή είναι μικρά σε μέγεθος και λίγα σε αριθμό.

Οι πιο συχνά εφαρμοζόμενες θεραπευτικές επιλογές είναι:

Χειρουργική εξαίρεση

Αυτή επιλέγεται στην περίπτωση νεοπλασμάτων τα οποία χαρακτηρίζονται από εύκολη χειρουργική πρόσβαση και αναπτύσσονται σε περιοχές του δέρματος χωρίς μεγάλη τάση. Είναι σημαντικό το σαρκοειδές να αφαιρείται με μεγάλη άλω περιμετρικά (2-3 cm), ώστε να αφαιρούνται κατά το δυνατόν όλα τα νεοπλασματικά κύτταρα και να μειώνεται η πιθανότητα υποτροπής (Carstanjen et al. 1997, McCauley et al. 2002). Καθώς στην περίπτωση του ίππου αυτό δεν είναι πάντα εύκολο να γίνει, η απλή χειρουργική εξαίρεση έχει ποσοστό επιτυχίας 30-50%, με τα νεοπλά-

horse respond differently to the same treatment. Treatment that may be well tolerated by one sarcoid may cause severe reactions on another. This means that treatment responses are entirely unpredictable with all treatment methods with the possible exception of radiation (Knottenbelt 2019). To make things worse, failure of any treatment method is usually accompanied by the reappearance of a more aggressive tumor -and often in increased numbers (Taylor & Haldorson 2013). It is therefore important to select the best possible alternative as the first treatment method.

As a rule, the treatment goal would be to destroy every single sarcoid cell, which is seldom achieved; therefore, prognosis is usually poor (Knottenbelt 2019). However, leaving sarcoids alone makes the prospect of treatment even less feasible so the philosophy should be to try to treat when they are small and few in numbers.

The most common treatments are:

Surgical removal

Tumors that are easily accessible and in a location such that skin closure is possible are often treated with conventional surgical excision. It is critical that wide margins (2-3 cm) are removed to prevent recurrence due to inadequate removal



Εικόνα 7. Απολίνωση στη βάση ενός οζώδους σαρκοειδούς.

Figure 7. Ligation at the base of a nodular sarcoid.

σματα να υποτροπιάζουν μέσα σε 6 μήνες (Genetzky et al. 1983, McConaghy et al. 1994, Knottenbelt & Kelly 2000). Η χειρουργική εξαίρεση με laser δίνει πολύ καλύτερη μετεγχειρητική πρόγνωση (Compston et al. 2016), ωστόσο δεν είναι ευρέως διαθέσιμη ούτε τεχνικά ιδιαίτερα εύκολη (Carstanjen et al. 1997).

Απολίνωση (με ράμμα / τρίχα ουράς / δακτυλίου κ.λπ.)

Αυτή η μέθοδος περιλαμβάνει την εφαρμογή περισφιξης στη βάση του σαρκοειδούς (Εικόνα 7). Μπορεί να εφαρμοστεί σε κάποια οζώδη σαρκοειδή με μικρό σχετικά μέγεθος ή σε μισχωτά, ινοβλαστικά σαρκοειδή (Knottenbelt & Walker 1994, Knottenbelt 2019). Θεωρείται ιδιαίτερα επικίνδυνη, ειδικά όταν το σαρκοειδές παρουσιάζει τάση επέκτασης. Επιλέγεται μόνο όταν το νεόπλασμα δεν παρουσιάζει τάση διήθησης. Είναι σημαντικό να θυμάται κανείς ότι ο όγκος θα νεκρωθεί προοδευτικά σε διάστημα εβδομάδων και τελικά θα πέσει αφήνοντας ανοιχτό τραύμα. Η επιφάνεια αυτή συχνά είναι μεγαλύτερη από την αρχική διάμετρο του τραύματος λόγω της τάσης του δέρματος. Αν και είναι ιδιαίτερα απλή, υπάρχει ισχυρή σύσταση η τεχνική αυτή να αποφεύγεται. Συνοδεύεται από πολύ υψηλά ποσοστά υποτροπής, συνήθως με πολύ πιο επιθετικά σαρκοειδή (Knottenbelt & Walker 1994).

Κρυοχειρουργική

Η κρυοχειρουργική περιλαμβάνει τον ψεκασμό της μάζας με υγρό άζωτο θερμοκρασίας -196°C . Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη της, συνήθως όμως επιλέγεται ως επικουρική μέθοδος που ακολουθεί την ευρεία χειρουργική εξαίρεση (Taylor & Haldorson 2013). Η κάθε αλλοίωση θα πρέπει να ψυχθεί γρήγορα και να αποψυχθεί αργά σε τουλάχιστον τρεις συνεδρίες (κρυοχειρουργικός κύκλος) (Hewes & Sullins 2009). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους περισσότερους τύπους σαρκοειδών (Taylor & Haldorson 2013). Και εδώ, υπάρχουν μειονεκτήματα της τεχνικής. Η κρυοχειρουργική είναι κοπιώδης και χρονοβόρος διαδικασία. Τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλά. Τέλος, προκειμένου να είναι αποτελεσματική, η κρυοχειρουργική θα πρέπει να γίνει επιθετικά και συχνά προκαλούνται σοβαρές βλάβες στους γύρω ιστούς οδηγώντας στην ανάπτυξη ουλώδους ιστού (Taylor & Haldorson 2013).

Έγχυση *Bacillus Calmette Guerin* (BCG)

Κατά την έγχυση αυτών των παραγόντων μέσα στον όγκο φαίνεται ότι ενεργοποιείται η κυτταρική ανοσία και προσελκύονται κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα και «κύτταρα δολοφόνοι» (natural killer cells) τα οποία αναλαμβάνουν δράση κατά των κυττάρων του όγκου (Davies 1982, Misdorp et al. 1985). Η μέθοδος αυτή δίνει καλά αποτελέσματα σε περιπτώσεις οζωδών και ινοβλαστικών αλλοιώσεων που αναπτύσσεται περιοφθαλμικά, όχι όμως

of all extensions of the sarcoid into surrounding tissue (Carstanjen et al. 1997, McCauley et al. 2002). Because this is often difficult to achieve, conventional surgical excision alone has yielded success rates of 30-50%, with most tumors recurring within 6 months (Genetzky et al. 1983, McConaghy et al. 1994, Knottenbelt & Kelly 2000). Laser resection has a positive post-operative prognosis (Compston et al. 2016), however, it is not simple to perform and is not widely available (Carstanjen et al. 1997).

Ligation (tying off with string / tail hair / rubber bands etc.)

This method is performed by applying a strangulating band around the base of the sarcoid (Figure 7). It could be applied to conveniently sized and situated nodular lesion and a few small pedunculated fibroblastic lesions (Knottenbelt & Walker 1994, Knottenbelt 2019). It is considered extremely dangerous, especially where there is a root structure. Still, it may be effective if the lesion has no roots. It is important to realize that the tumor will die slowly over some weeks and will eventually fall off leaving an open wound. This may in some cases be much larger than expected due to elastic recoil in the skin. Although simple, there is a strong recommendation against the use of this technique. There is a very high rate of recurrence following this method, usually with more aggressive sarcoids (Knottenbelt & Walker 1994).

Cryosurgery (freezing)

Cryosurgery, using liquid nitrogen spray at -196°C , can be used either on its own or in conjunction with other methods, such as surgical excision of the bulk of the lesion (Taylor & Haldorson 2013). Each lesion must be frozen quickly and thawed slowly at least three times (cryosurgical cycle) (Hewes & Sullins 2009). It can be used for most sarcoid types (Taylor & Haldorson 2013). There are several drawbacks of the technique. It is very time consuming and tedious if many lesions are to be treated. The recurrence rate is a quite high. In order to be effective, cryosurgery needs to be aggressive, and it may cause extensive damage to surrounding structures and consequent extensive scarring (Taylor & Haldorson 2013).

***Bacillus Calmette Guerin* (BCG) Injection**

These agents are thought to stimulate a local cell-mediated immune response when injected

και σε άλλες περιοχές του σώματος (Knottenbelt & Kelly 2000). Προτείνεται η έγχυση μέσα στον όγκο να γίνεται κάθε 2-4 εβδομάδες μέχρι την υποχώρηση. Συνήθως χρησιμοποιούνται 12 ml ανά συνεδρία και απαιτούνται 3,2 συνεδρίες για να διαπιστωθεί υποχώρηση (Lavach et al. 1985, Taylor & Haldorson 2013). Η μέθοδος αυτή δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στα άκρα, καθώς συχνά οδηγεί στην επιδείνωση των αλλοιώσεων. Επίσης, καθώς υπάρχουν σημαντικοί κίνδυνοι από την έγχυση, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για υποστηρικτική θεραπεία κατά την έγχυση. Οι κίνδυνοι σχετίζονται κυρίως με την αντίδραση του ίππου στην πρωτεΐνη της έγχυσης (Knottenbelt & Kelly 2000).

Χημειοθεραπεία

Η έγχυση κυτταροτοξικών φαρμάκων, όπως η σισπλατίνη ή η 5-φλουορουρακίλη μπορεί να βρει εφαρμογή στους περισσότερους τύπους σαρκοειδών. Γενικά υπάρχουν δύο τεχνικές που εξασφαλίζουν τη σταδιακή απελευθέρωση των φαρμάκων: η υποδόρια έγχυση ενός παχύρευστου παρασκευάσματος του φαρμάκου και η τοποθέτηση βιοδιασπώμενων σφαιριδίων (Taylor & Haldorson 2013). Η έγχυση σισπλατίνης σε αραχιδιέλαιο είναι ιδιαίτερα επωφελής, καθώς οδηγεί στην ίαση του 78% των σαρκοειδών, χωρίς την εμφάνιση συστηματικών παρενεργειών (Spoomakers et al. 2002). Αν και η τεχνική αυτή είναι εύκολη, όταν χρησιμοποιούνται κυτταροστατικά φάρμακα θα πρέπει να ακολουθείται η λογική της ελάχιστης απαιτούμενης δόσης (Spoomakers et al. 2002). Η τεχνική, σύμφωνα με την οποία, η έγχυση ενός χημειοθεραπευτικού φαρμάκου (π.χ. σισπλατίνης) ακολουθείται από την εφαρμογή ηλεκτρικού παλμού υψηλής τάσης ονομάζεται ηλεκτροχημειοθεραπεία (electrochemotherapy, ECT). Η ECT είναι μια νέα αντικαρκινική μέθοδος κατά την οποία η εφαρμογή παλλόμενου ηλεκτρικού πεδίου αυξάνει τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης στα αντικαρκινικά, υδρόφιλα φάρμακα, όπως η σισπλατίνη (Tamzali et al. 2012). Η συγκέντρωση του φαρμάκου μέσα στο κύτταρο του σαρκοειδούς αυξάνεται έως και 100 φορές και έτσι αυξάνεται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Tamzali et al. 2012). Λόγω της χρήσης ηλεκτρικού σοκ η διαδικασία γίνεται υπό σύντομη (συνήθως 15 λεπτών) γενική αναισθησία (Tamzali et al. 2012). Η έγχυση μέσα στον όγκο 5-φλουορουρακίλης χρησιμοποιείται, επίσης, στη θεραπεία του σαρκοειδούς του ίππου. Συστήνεται η χρήση της σε όγκους μικρότερου μεγέθους, καθώς σαρκοειδή μικρότερα από 13.5 cm³ έχουν πολύ περισσότερες πιθανότητες να ανταποκριθούν σε σχέση με μεγαλύτερα (Stewart et al. 2006). Το ποσοστό επιτυχίας αυτής της τεχνικής φτάνει το 61,5% (Stewart et al. 2006).

Η **κρέμα 5-φλουορουρακίλης** είναι αποτελεσματική σε περιπτώσεις άτυπων ή εκβλαστικών σαρκοειδών. Συνήθως εφαρμόζεται επικουρικά πριν από κάποια άλλη τεχνική, όπως τη χειρουργική εξαίρεση, την κρυοχειρουργική ή τη χρήση AW4-LUDES.

intratumorally and thus induce cytotoxic T cell and natural killer cell activity against tumor cells (Davies 1982, Misdorp et al. 1985). This method works reasonably well for nodular and fibroblastic lesions around the eyes but is much less effective elsewhere (Knottenbelt & Kelly 2000). It is recommended that intratumoural injections be repeated every 2-4 weeks until regression occurs; an average of 12 ml per treatment and 3.2 treatments were required to achieve regression of periorbital sarcoids (Lavach et al. 1985, Taylor & Haldorson 2013). It should not be used on sarcoids on the limbs, as it usually leads to the deterioration of the lesions. The method has significant risks and so careful supportive medication is required at the time of each injection. The risks relate to the chance that the horse will react adversely to the protein in the injection (Knottenbelt & Kelly 2000).

Chemotherapy

Injection of cytotoxic drugs, such as cisplatin or 5-fluorouracil, into the center of lesions is a useful method of treatment for most types. Two approaches are available for controlled-release administration: percutaneous injection of a viscous fluid and implantation of biodegradable beads (Taylor & Haldorson 2013). Cisplatin in arachid oil is proven effective as it leads to complete regression in 78% of the sarcoid cases, with no systemic side-effects encountered (Spoomakers et al. 2002). Still, although treatment is easy to perform, the ALARA (As Low As Reasonably Achievable) principle should be followed when using cytostatics (Spoomakers et al. 2002). The combined use of injecting a chemotherapeutic drug (cisplatin) into the sarcoid followed by the application of high-voltage electric pulses is called **electrochemotherapy (ECT)**. ECT is a new anticancer therapy that utilizes electrical field pulses to induce increased cell membrane permeability to antitumor hydrophilic drugs, such as cisplatin (Tamzali et al. 2012). This increases the drug concentration into the cells of the sarcoid by 100 times thereby increasing its effect (Tamzali et al. 2012). Due to the electric shock the procedure is completed under a brief (usually 15 minute) general anesthetic (Tamzali et al. 2012). Intratumoural injections of 5-fluorouracil have also been used for the treatment of equine sarcoids. This treatment modality should be used in relatively smaller tumors as sarcoids smaller than 13.5 cm³ are significantly more likely to resolve with treatment than larger sarcoids

Η κρέμα **AW4-LUDES** (κρέμα του Liverpool) είναι ένας συνδυασμός τοπικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως 5-φλουοουρακίλης, βαρέων μετάλλων και θειοουρακίλης. Πρόκειται για καυστικούς παράγοντες που παρασκευάζονται εξατομικευμένα σε διαφορετικές συγκεντρώσεις. Προκαλούν φλεγμονή και νέκρωση του σαρκοειδούς χωρίς να βλάπτεται το υγιές δέρμα. Η δυναμικότητα της κρέμας, ο χρόνος εφαρμογής και τα μεσοδιαστήματα ποικίλουν κατά περίπτωση. Τις περισσότερες φορές, η κρέμα αυτή εφαρμόζεται τοπικά κάθε 24-48 ώρες για 3-5 φορές και η νέκρωση του σαρκοειδούς επέρχεται 5-10 εβδομάδες αργότερα (Newton 2000).

Η κρέμα **ιμικιμόδης** είναι διαθέσιμη για τοπική χρήση στον άνθρωπο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάποιες περιοχές του σώματος του ίππου σε περιπτώσεις επιφανειακών σαρκοειδών. Απαιτείται όμως, ειδική διαχείριση του ασθενούς καθώς η εφαρμογή θα πρέπει να είναι μακρόχρονη, φθάνοντας μέχρι και τις 32 εβδομάδες. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη (Nogueira et al. 2006), η επάλειψη κρέμας ιμικιμόδης 5% 3 φορές την εβδομάδα μέχρι την πλήρη ίαση ή μέχρι το χρονικό όριο των 32 εβδομάδων, οδήγησε στη σημαντική υποχώρηση (80%) και στην πλήρη ίαση (60%) των όγκων. Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας με ιμικιμόδη περιλαμβάνουν την εύκολη εφαρμογή από τους ιδιοκτήτες, καθώς δεν απαιτούνται ειδικές γνώσεις ή εξοπλισμός, η διαδικασία δεν είναι παρεμβατική και το τελικό αποτέλεσμα είναι κοσμητικά αποδεκτό. Μπορεί να αποτελέσει την πρώτη επιλογή θεραπείας σε συγκεκριμένες περιοχές του σώματος, όπως τα άκρα, η περινεϊκή ή η περι-οφθαλμική χώρα, που δεν μπορούν να εφαρμοστούν άλλες τεχνικές. Στις συνήθεις παρενέργειες περιλαμβάνονται το ερύθημα, η εξοίδηση, η εξέλκωση, ο αποχρωματισμός του δέρματος και η αλωπεκία. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως περιορίζονται στα όρια του όγκου και των ιστών γύρω από αυτόν (Nogueira et al. 2006).

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία θεωρείται σήμερα ως η θεραπεία επιλογής. Ειδικά η βραχυθεραπεία με υψηλές δόσεις (high dose rate brachytherapy, HDRB) αποτελεί την ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη μορφή ακτινοβολίας για την αντιμετώπιση των σαρκοειδών του ίππου σε όρθια θέση με τη χορήγηση ηρεμιστικού (Bradley et al. 2017, Hollis & Berlato 2018). Συνήθως, η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται σε περιγεγραμμένες αλλοιώσεις που αναπτύσσονται σε δύσκολες θέσεις, όπως περιοφθαλμικά ή επάνω σε αρθρώσεις. Υπάρχουν αρκετές διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολίας. Η πιο συχνή είναι αυτή της διάμεσης βραχυθεραπείας (Bradley et al. 2017). Σύμφωνα με τη τεχνική αυτή, οι πηγές της ακτινοβολίας τοποθετούνται μέσα στη μάζα και αφήνονται να μεταφέρουν τη συγκεκριμένη δόση ακτινοβολίας μέχρι να αφαιρεθούν σε συγκεκριμένο χρόνο ή μέχρις ότου η δόση να μειωθεί σταδιακά σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (Taylor & Haldorson 2013). Τα σύγχρονα μέσα

(Stewart et al. 2006). In general, the success rate of intratumoral 5-fluorouracil climbs up to 61.5% (Stewart et al. 2006).

5-Fluorouracil cream can be effective for the milder forms of occult or verrucose sarcoid. It is particularly useful as a pre-treatment modality before another method, such as surgery, cryosurgery or AW4-LUDES is used.

AW4-LUDES (Liverpool cream) are compounded topical chemotherapy creams that contain 5% fluorouracil, heavy metals and thiouracil. They are caustic agents that are dispensed at varying concentrations and cause inflammation and necrosis of sarcoid tissue without harming normal skin. There are variations in the power, duration, and interval between treatments. Usually, application of the cream daily or every other day is recommended for 3-5 treatments with necrosis of the sarcoid expected 5-10 weeks after the final treatment (Newton 2000).

Imiquimod cream is available for topical human use, and it can be used in some areas of the body and on superficial sarcoids only. It requires very specialized management with prolonged applications that may last up to 32 weeks. According to a recent study (Nogueira et al. 2006), application of imiquimod 5% cream three times a week until complete resolution of the tumor or 32 weeks led to marked improvement (80%) or complete resolution of tumors (60%). Advantages of imiquimod therapy include convenient application by owners without special equipment and facilities, a noninvasive treatment protocol and a satisfactory cosmetic outcome. It may be the first therapy choice for tumors in certain locations, such as the limbs, perineal and periorbital areas where other treatments may be inappropriate. Common adverse effects include exudation, erythema, erosions, depigmentation and alopecia; these are usually limited to the tumor and adjacent areas (Nogueira et al. 2006).

Radiotherapy

Radiotherapy is considered the gold standard treatment, and high dose rate brachytherapy (HDRB) may represent a safer and more effective method of delivering radiotherapy in the standing sedated horse (Bradley et al. 2017, Hollis & Berlato 2018). Usually, radiation is limited to localized lesions at difficult sites such as around the eyes and over joints. There are several ways in which radiation can be applied. The common method is the use of interstitial brachytherapy (Bradley et al. 2017). In this method radiation sources are

ακτινοβολήσης χρησιμοποιούν κλειστές πηγές ακτινοβολίας στη μορφή συμπύκνων ή καλωδίων ενός ραδιενεργού υλικού (συνήθως ράδιο-222, χρυσός-198 ή συχνότερα ιρίδιο-192) που εκπέμπει γ-ακτινοβολία. Δυστυχώς, τόσο το ιρίδιο-192 όσο και τα υπόλοιπα ραδιενεργά υλικά είναι και πολύ ακριβά και δεν είναι εύκολα διαθέσιμα στους περισσότερους επαγγελματίες. Παρόλα αυτά αποτελούν συχνά την καλύτερη λύση για υποτροπιάζουσες, επιθετικές αλλοιώσεις (Taylor & Haldorson 2013). Συνοψίζοντας, η ακτινοθεραπεία δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα, τόσο σε ποσοστά υποχώρησης της μάζας όσο και κοσμητικά, αλλά είναι ιδιαίτερα ακριβή και όχι εύκολα διαθέσιμη (Hollis & Berlato 2018).

Φυτικά εκχυλίσματα

Το ευρωπαϊκό γκι, *Viscum album austriacus* aqueous extracts (VAE) χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του ανθρώπου. Οι αντικαρκινικές ιδιότητες του VAE αποδίδονται στις λεκτίνες, οι οποίες είναι γλυκοπρωτεΐνες, και στις βισκοτοξίνες, οι οποίες είναι πολυπεπτίδια. Το VAE έχει ευεργετικές ιδιότητες στη θεραπεία του σαρκοειδούς του ίππου. Συστήνεται στις περιπτώσεις εκείνες όπου η χειρουργική εξαίρεση δεν είναι δυνατή, σε περιοφθαλμικά σαρκοειδή και σε περιπτώσεις πολλαπλών σαρκοειδών, όπου η χειρουργική εξαίρεση ή η τοπική θεραπεία είναι ανέφικτη (Christen-Clottu et al. 2010, Felenda & Stintzing 2018).

Μια ακόμα φυτική κρέμα, η **XXTERRA** φαίνεται ότι δίνει καλά αποτελέσματα σε κάποιες περιπτώσεις. Είναι εκχύλισμα του φυτού αιματόριζα (*Sanguinaria canadensis*) σε συνδυασμό με άλατα ψευδαργύρου. Φαίνεται ότι η XXTERRA επηρεάζει τα σαρκοειδή τροποποιώντας τα νεοπλασματικά αντιγόνα *in vivo*. Έτσι, διεγείρεται η ανοσολογική ανταπόκριση του ίππου, προσομοιάζοντας την αντίδραση του δέκτη στην περίπτωση μοσχεύματος. Το νεόπλασμα διηθείται από ευαισθητοποιημένα λευκά αιμοσφαίρια, φλεγμαίνει και τελικά αποπίπτει.

Πρόσφατα, έχουν δοκιμαστεί **εμβόλια** που περιέχουν ανασυνδυασμένα τμήματα του ιού με θετικά αποτελέσματα στις μισές περίπου περιπτώσεις ιπποειδών που δοκιμάστηκαν (Ashrafi et al. 2008, Mattil-Fritz et al. 2008, Taylor & Haldorson 2013). Στον τομέα αυτό απαιτείται ακόμα αρκετή έρευνα, ενώ παράλληλα γίνεται προσπάθεια να ξεπεραστεί και το πρόβλημα της ανοσοκαταστολής που προκαλείται (Ashrafi et al. 2008, Mattil-Fritz et al. 2008).

Συμπεράσματα

Στην πράξη, η διάγνωση του σαρκοειδούς γίνεται συνήθως εύκολα κλινικά, έτσι η βιοψία θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς τα σαρκοειδή τείνουν να γίνονται πιο επιθετικά μετά. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου είναι πάντοτε δύσκολη. Συστήνεται η έγκαιρη ανάληψη θεραπείας, πριν το μέγεθος της μάζας μεγαλώσει πολύ. Εάν

implanted into the tumor and left to deliver the calculated dose of radiation before either being removed or fading sufficiently to be insignificant (Taylor & Haldorson 2013). Most current radiation systems use sealed radiation sources in the form of pellets or wires of a radioactive material (usually radio-222, gold-198 or, more often, iridium-192) to deliver gamma radiation. However, iridium-192 implants and other radioisotopes are expensive and not widely available but may be the best option for recurrent aggressive lesions (Taylor & Haldorson 2013). Radiation gives by far the best results (both in cure rates and cosmetic effects) but it is very expensive and very restricted (Hollis & Berlato 2018).

Plant extracts

European mistletoe, *Viscum album austriacus* aqueous extracts (VAE) are used in the treatment of human cancer. The antitumoral properties of the VAE are mainly attributed to mistletoe lectins, which are glycoproteins, and viscotoxins, a class of polypeptides. VAE proved effective for treatment of equine sarcoids. It can be recommended particularly when excision is not indicated as the primary therapy, tumors near the eye, and in cases with multiple sarcoids, where complete surgical removal or local medical treatment is impractical (Christen-Clottu et al. 2010, Felenda & Stintzing 2018).

A “herbal paste” for topical use known as **XXTERRA** is reported to be effective in some cases. It is an extract of Blood Root (*Sanguinaria canadensis*) along with zinc salts. Apparently, XXTERRA affects sarcoids by altering the tumor antigens *in vivo*. This stimulates the immune system to recognize them as foreign and mount a response quite similar to the host vs. graft rejection. The tumor bed becomes lined with sensitized white blood cells and becomes inflamed causing it to slough off.

Recently, therapeutic **vaccines** composed of chimeric virus-like particles have resulted in tumor regression in approximately half of treated equids (Ashrafi et al. 2008, Mattil-Fritz et al. 2008, Taylor & Haldorson 2013). Further research is needed in this field and attempts to circumvent virus-mediated immunosuppression are ongoing (Ashrafi et al. 2008, Mattil-Fritz et al. 2008).

Conclusions

In clinical practice, it is usually easy to identify sarcoids, therefore biopsy should be avoided, as

υπάρχει η δυνατότητα ακτινοθεραπείας, αυτή αποτελεί και τη θεραπεία επιλογής. Εάν όχι, και με την προϋπόθεση ότι το μέγεθος του σαρκοειδούς είναι μικρό, η χειρουργική λύση αποτελεί την πλέον πρακτική επιλογή και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται τους επόμενους μήνες. Σε περίπτωση υποτροπής και όσο το μέγεθος της μάζας είναι μικρό, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια τοπική κρέμα. Αν και η μιμιμόδη δίνει καλά αποτελέσματα, σύμφωνα με την εμπειρία μας, η XXTERRA συνοδεύεται από υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας.

Σύγκρουση συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων.

sarcoids tend to become more aggressive afterwards. Still, it is always tricky to decide which is the best therapeutic approach. The best treatment plan is to start treatment early, before the tumor increases substantially in size. If means of radiation are available, this would be the treatment of choice. In not, and the size of the mass is relatively small, surgical excision with wide margins is the most practical solution and the patient should be monitored closely for the following months. If a relapse occurs, then, a topical cream should be applied while the size of the mass is still small. Although imiquimod is good, according to our experience, XXTERRA gives better results.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Βιβλιογραφία / References

- Allen AL (2010) Epidemiology of equine sarcoids in horses in western Canada. *Can Vet J* 51, 1103-1108.
- Ashrafi GH, Piuko K, Burden F, Yuan Z, Gault EA, Muller M, Trawford A, Reid SW, Nasir L, Campo MS (2008) Vaccination of sarcoid-bearing donkeys with chimeric virus-like particles of bovine papillomavirus type 1. *J Gen Virol* 89, 148-157.
- Bradley WM, Schilpp D, Khatibzadeh SM (2017) Electronic brachytherapy used for the successful treatment of three different types of equine tumors. *Equine Vet Educ* 29, 293-298.
- Carr EA, Theon AP, Madewell BR, Griffey SM, Hitchcock ME (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.
- CarstanjenB, Jordan P, Lepage OM (1997) Carbon dioxide laser as a surgical instrument for sarcoid therapy – a retrospective study on 60 cases. *Can Vet J* 38, 773-776.
- 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.
- Compston PC, Turner T, Wylie CE Payne RJ (2016) Laser surgery as a treatment for histologically confirmed sarcoids in the horse. *Equine Vet J* 48, 451-456.
- Davies M (1982) Bacillus Calmette-Guerin as an antitumour agent. The interaction with cells of the mammalian immune system. *Biochem Biophys Acta* 651, 143-174.
- Felenda J, Stintzing F (2018) Mistletoe Preparations as an Option for Treatment of Equine Sarcoids – Results of an In vitro Investigation on Cell Proliferation in 2D and 3D Design. *J Vet Med Res* 5, 1169-1175.
- Genetzky RM, Biwer RD, Myers RK (1983) Equine sarcoids, causes, diagnosis, and treatment. *Comp Cont Educ Pract Vet* 5, 416.
- Hewes CA, Sullins, KE (2009) Review of the treatment of equine cutaneous neoplasia. *Proc Am Ass Equine Practitioners* 5, 386-393.
- Hollis AR, Berlato D (2018) Initial experience with high dose rate brachytherapy of periorbital sarcoids in the horse. *Equine Vet Educ* 30, 444-449.
- Jackson C (1936) The mixed tumors. *Onderstepoort J Vet Sci Anim Ind* 345-385.
- Kidney BA, Berrocal A (2008) Sarcoids in two captive tapirs (*Tapirus bairdii*): Clinical, pathological, and molecular study. *Vet Dermatol* 19, 380-384.
- Knottenbelt DC (2005) A suggested clinical classification for the equine sarcoid. *Clin Tech Eq Pract* 4, 278-295.
- Knottenbelt DC (2019) The Equine Sarcoid. Why are there so many treatment options? *Vet Clin N Am Equine Pract* 35, 243-262.
- Knottenbelt DC, Kelly DF (2000) The diagnosis and treatment of periorbital sarcoid in the horse: 445 cases from 1974 to 1999. *Vet Ophthalmol* 3, 169-191.
- Knottenbelt DC, Walker JA. Topical treatment of the equine sarcoid (1994) *Equine Vet Educ* 6, 72-75.
- Lavach JD, Sullins KE, Roberts SM, Severin GA, Wheeler C, Lueker DC (1985) BCG treatment of periocular sarcoid. *Equine Vet J* 17, 445-448.
- Lohr CV, Juan-Salles C, Rosas-Rosas A, Paras Garcia A, Garner MM, Teifke JP (2005) Sarcoids in captive zebras (*Equus burchellii*). Association with bovine papillomavirus type 1 infection. *J Zoo Wildl Med* 36, 74-81.

- Martens A, De 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.
- Martens A, DeMoor A (1996) Equine sarcoid. 1. Clinical types, prevalence, epidemiology, aetiology and pathogenesis. *Vlaams Diergen Tijds* 65, 10-17.
- Mattil-Fritz S, Scharner D, Piuko K, Thones N, Gissmann L, Muller H, Muller M (2008) Immunotherapy of equine sarcoid: dose-escalation trial for the use of chimeric papillomavirus-like particles. *J Gen Virol* 89, 138-147.
- McCauley CT, Hawkins JF, Adams SB, Fessler JF (2002) Use of a carbon dioxide laser for surgical management of cutaneous masses in horses: 32 cases (1993-2000). *J Am Vet Med Ass* 220, 1192-1197.
- McConaghy FF, Davis RE, Reppas GP, Rawlinson RJ, McClintock SA, Hutchins DR, Hodgson DR (1994) Management of equine sarcoids: 1975-93. *N Z Vet J* 42, 180-184.
- Misdorp W, Klein WR, Ruitenber EJ, Hart G, de Jong WH, Ruitenber PA (1985) Clinicopathological aspects of immunotherapy by intralesional injections of BCG cell walls or live BCG in bovine ocular squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 20, 223-230.
- Nasir L, Campo MS (2008) Bovine papillomaviruses: their role in the aetiology of cutaneous tumors of bovids and equids. *Vet Dermatology* 19, 243-254.
- Newton SA (2000) Periocular sarcoids in the horse: three cases of successful treatment. *Equine Vet Educ* 12, 137-143.
- Nogueira SA, Torres SM, Malone ED, Diaz SF, Jessen C, Gilbert S (2006) Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of equine sarcoids: a pilot study. *Vet Dermatology* 17, 259-265.
- Otten N, von Tscharnner C, Lazary S, Antczak DF, (1993) DNA of bovine papillomavirus type 1 and 2 in equine sarcoids: PCR detection and direct sequencing. *Arch Virol* 132, 121-131.
- Reid SW, Gettinby G, Fowler JN, Ikin P (1994) Epidemiological observations on sarcoids in a population of donkeys (*Equus asinus*). *Vet Rec* 134, 207-211.
- Scott DW, Miller WH (2003) Neoplastic and non-neoplastic tumors. In: *Equine Dermatology*. St. Louis, Missouri, Saunders, pp. 719-731.
- Semik-Gurgul Ewelina (2021) Molecular approaches to equine sarcoids. *Equine Vet J* 5, 221-230.
- Spoomakers TJ, Klein WR, van Weeren PR (2002) Treatment of equine sarcoids with cisplatin in arachid oil: a useful alternative. *Tijdschr Diergeneeskd* 127, 350-354.
- Stewart AA, Rush B, Davis E (2006) The efficacy of intratumoural 5-fluorouracil for the treatment of equine sarcoids. *Aust Vet J* 84, 101-106.
- Tamzali Y, Borde L, Rols MP, Golzio M, Lyazrhi F, Teissie J (2012) Successful treatment of equine sarcoids with cisplatin electrochemotherapy: a retrospective study of 48 cases. *Equine Vet J* 44, 214-220.
- Taylor S, Halderson G (2013) A review of equine sarcoid. *Equine vet Educ* 25, 210-216.
- Teifke JP, Hardt M, Weiss E (1994) Detection of bovine papillomavirus DNA in formalin-fixed paraffin-embedded equine sarcoids by polymerase chain reaction and non-radioactive in situ hybridization. *Eur J Vet Pathol* 1, 5-10.
- Teifke JP, Weiss E (1991) Detection of bovine papillomavirus DNA in equine sarcoids using the polymerase chain reaction (PCR). *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1104, 185-187.
- Torrontegui BO, Reid SWJ (1994) Clinical and pathological epidemiology of the equine sarcoid in a referral population. *Eq Vet Educ* 6, 85-88.
- Valentine BA (2006) Survey of equine cutaneous Neoplasia in the Pacific Northwest. *J Vet Diagn Invest* 18, 123-126.
- Wobeser BK, Davies JL, Hill JE, Jackson ML, Kidney BA, Mayer MN, Townsend HG, Yuan Z, Gobeil PAM, Campo MS, Nasir L (2010) Equine sarcoid fibroblasts over-express matrix metalloproteinases and are invasive. *Virology* 396, 143-151.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Νικόλαος Διακάκης
diakakis@vet.auth.gr

Corresponding author:

Nikolaos Diakakis
diakakis@vet.auth.gr