

Utvärtes behandling av sarkoider på häst med Aldara™ eller Xxterra™ - en jämförande pilotstudie



Carina Pettersson

Handledare: Hans Broström
Inst. för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Kerstin Bergvall
Inst. för kliniska vetenskaper

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Tack	3
Summary	4
Sammanfattning	5
Inledning	6
Litteraturoversikt.....	9
Diagnos	9
Ockult Sarkoid.....	9
Verrukös Sarkoid.....	10
Nodulär Sarkoid	10
Typ A	10
Typ B	11
Fibroblastisk Sarkoid.....	11
Typ 1 – Smal bas	11
Typ 2 – Bred bas.....	11
Blandad Sarkoid	12
Malevolent Sarkoid	12
Behandlingsalternativ	13
Kirurgi.....	13
Kryokirurgi.....	13
Hypertermi	14
Strålning	14
Cytostatika samt celltoxiska ämnen	14
Immunoterapi	14
Material och metoder.....	15
Hästarna	15
Genomförande.....	16
Behandling	17
Aldara™.....	17
Behandlingsprotokoll.....	17
Xxterra™.....	17
Behandlingsprotokoll.....	18
Resultat	18
Obehandlade tumörer.....	21
Bieffekter	22
Diskussion.....	22
Litteraturförteckning	28

Tack

Jag vill börja med att tacka veterinärstudent Marja Tullberg, som gav mig idéer samt inspiration för att starta upp projektet. Vidare vill jag ge ett stort tack till min huvudhandledare Hans Broström, som bidragit med mycket av sin tid och kunskap, vilket möjliggjort genomförandet av studien.

Jag vill också tacka min biträdande handledare Kerstin Bergvall, som givit mig stort stöd i studien samt bidragit med idéer samt kunskap.

Ett stort tack till Lars-Göran Sjösten på N-vet, som har bidragit med läkemedlet Xterra™.

Tack till veterinärstudent Hanna Strutz och veterinär Ann-Sofie Lilja, som hjälpt mig följa upp hästar på annan ort.

Jag vill också tacka alla djurägare samt andra personer som deltagit med sina hästar i studien. Ett stort tack för ert starka engagemang samt stora intresse för studien.

Tack till Hästkliniken vid SLU, som upplät era lokaler för vår studie.

Slutligen tack till Elizabeth A. Carr vid Michigan State University, USA, som bidragit med litteratur, kunskap samt idéer.

Summary

Sarcoid is the most common tumor in horses all over the world. The sarcoid is a benign, locally invasive, usually fibroblastic proliferative skin neoplasm. Even if the etiology is not completely verified, the epidemiology and clinical behavior suggest an infectious intervention, probably BPV type 1 or type 2. However, it is known that the cause is multifactorial. A genetic predisposition has been identified associated to genes within the Major Histocompatibility Complex (MHC), but also to breed, age and perhaps gender. There is also a proved connection between skin-trauma and development of sarcoids. This type of neoplasm tends to develop in areas of thin skin, such as the face, distal limbs and ventral parts of thorax, abdomen and genital areas. There are six sarcoid types identified macroscopically; occult, nodular, verrucous, fibroblastic, mixed sarcoid and malevolent. However a biopsy for histopathology is needed to verify the diagnosis. There are several treatment options available (surgery, cryosurgery, hyperthermia, radiation, chemotherapy and immunotherapy), but their use may be limited depending on the type of sarcoid, size, area affected, localization, available equipment and environmental safety. Sarcoids are also known for a high recurrence rate after treatment.

This study compares and analyzes the effects of Aldara™ and Xxterra™. Aldara™ is a verified immunotherapy, whereas the exact mechanism of action for Xxterra™ is not verified, though according to the producer Xxterra™ is also an immunotherapy. With this type of treatment the local immune system will be stimulated to reduce tumor cells and virus. The purpose of this study was to find a simple and effective treatment with a low rate of recurrence. The study enrolled 19 horses with a total of 130 tumors. Of these tumors, 41 were treated and the rest were used as untreated controls. Seventeen horses with 30 tumors were treated with Aldara™ and 10 horses with 15 tumors were treated with Xxterra™. Eight of the horses with multiple sarcoids were treated with both ointments.

Of the 30 tumors treated with Aldara™ 27 tumors (90%) have so far responded with size reduction or total regression. The 3 tumors that didn't respond to treatment were all fibroblastic sarcoids localized to the distal limbs on one horse. Of the 15 tumors treated with Xxterra™ 14 tumors (93%) have so far responded with size reduction or total regression. The tumor that didn't respond to treatment was an occult sarcoid localized to the shoulder. In all the tumors that didn't respond to treatment a change of medicine was made, after a treatment free period of at least 12 weeks, which immediately led to a reduction in size. All the tumors have so far responded to at least one of the treatments.

The preliminary results of these two types of treatments are encouraging, though the number of horses included in the study is small. An extended study, comprising more horses and longer periods of follow-up, is required to be able to corroborate these conclusions.

Sammanfattning

Sarkoid utgör den vanligaste tumören världen över hos häst i klinisk verksamhet. Tumören är en benign, lokalt infiltrativ, proliferativ och inte sällan fibroblastisk hudneoplasm. Etiologin är inte helt klarlagd även om epidemiologin och tumörens kliniska beteende starkt indikerar en infektiös inblandning av bovint papillomvirus (BPV typ 1 eller 2). Dock krävs flera faktorer för att tumörerna skall kunna utvecklas. En genetisk predisposition, kopplat till gener inom major histocompatibility antigen complex (MHC), har identifierats, men även en ras-, ålders- och eventuellt könspredilektion. Ett bevisat samband mellan hudskada och uppkomst av sarkoider har även beskrivits. Hudtumörerna är ofta lokaliserade till områden där huden är tunnare, såsom ansikte, distala ben samt ventrala delarna av thorax och buk. Makroskopiskt finns 6 sarkoidtyper; ockult, nodulär, verrukös, fibroblastisk, blandad och malevolent. För att säkerställa diagnosen krävs dock en biopsi för histologisk undersökning. Utbudet av behandlingsmetoder är stort (kirurgi, kryokirurgi, hypertermi, strålning, cytostatika samt immunoterapi), men metoderna måste anpassas till tumörtyper, storlek, utbredning, lokalisering, tillgänglig utrustning samt omgivningens säkerhet. Sarkoider är även ökända för hög recidivrisk efter behandling.

Föreliggande studie jämför och analyserar effekterna av Aldara™ och Xxterra™. Aldara™ är ett immunomodulerande läkemedel medan den exakta verkningsmekanismen för Xxterra™ ej är helt klarlagd. Tillverkarna av Xxterra™ menar dock att även detta läkemedel har en immunomodulerande verkan. Vid denna typ av behandlig stimuleras immunförsvaret lokalt för att få en reduktion av tumörceller samt virus. Syftet med studien är att hitta en enkel och effektiv behandlingsmetod med låg recidiv risk. I studien ingår 19 hästar med totalt 130 tumörer, varav 41 behandlas och resterande tumörer utgjorde obehandlade kontroller. Sjutton hästar med totalt 30 sarkoider behandlades med Aldara™ och 10 hästar med 15 sarkoider behandlades med Xxterra™. Åtta hästar med multipla sarkoider behandlades med båda preparaten.

Av de 30 tumörer som behandlades med Aldara™ svarade 27 av tumörerna (90%), med storleksminskning eller total regression. De 3 tumörer som inte minskade i storlek var alla fibroblastiska sarkoider och lokaliserade till distala ben på en häst. Av de 15 tumörer som behandlades med Xxterra™ svarade 14 tumörer (93%) med storleksminskning eller total regression. Den tumör som inte svarade på behandling var en ockult sarkoid lokaliserad till bogen. Efter ett uppehåll på minst 12 veckor byttes preparat på de tumörer som inte svarade på behandling, vilket omgående ledde till storleksminskning. Alla tumörer har än så länge således svarat på minst en av behandlingarna.

De preliminära resultaten för dessa typer av behandling verkar lovande, även om antalet inkluderade hästar är lågt. En mer omfattande studie med fler antal hästar och längre uppföljningsperiod krävs för att styrka slutsatserna.

Inledning

Den äldsta kända dokumentationen av equina sarkoider gjordes av stallmästaren hos kalifen av Bagdad på 800-talet e.Kr.¹. Sjukdomen definierades sedan 1936 av C. Jackson, som en ”lokalt invasiv, benign, fibroblastisk proliferativ hudtumör med varierande epidermal inblandning med hög risk för recidiv”¹⁵.

Sarkoider utgör hästens vanligaste tumör i klinisk verksamhet, världen över^{3, 12, 13, 25, 28}. Tumörerna är benigna, även om den nyligen beskrivna malevolenta formen, även kallad malign sarkoid, kan spridas infiltrativt längs lymfkärl²⁷. Dock ger inte någon av de olika sarkoidtyperna upphov till metastaser till inre organ. Tumörerna kan ändå ställa till problem lokalt p.g.a. storlek, utbredning, lokalisering och sitt invasiva växtsätt. Vissa lokaliseringar och vidsträckt utbredning kan försvåra behandling. Tumörerna är även kända för hög recidivrisk efter behandling, inte sällan med mer aggressiv växt jämfört med före behandling^{3, 27}. Dessa svårigheter kan medföra att hästar måste avlivas. Det är därför viktigt för veterinärer att ha kunskap om hur man hanterar denna typ av tumör samt att fortsatt forskning bedrivs för att hitta väl fungerande behandlingsmetoder, med låg risk för recidiv.

Etiologin är inte helt klarlagd, men man vet att den är multifaktoriell och att flera komponenter krävs för att tumörerna skall kunna utvecklas. Epidemiologin samt tumörens kliniska beteende har lett till att man idag starkt misstänker en infektiös bakgrund^{3, 7, 8, 10}. Flera studier visar att sarkoider är kopplade till bovint papillom virus typ 1 och typ 2^{7, 8, 10, 21}, även om retrovirus har hittats i vissa cellinjer från sarkoider³. BPV-DNA har även påvisats i vävnaden långt utanför den makroskopiskt definierade tumörområdet, vilket anses vara en orsak till den höga recidivrisken efter kirurgiskt avlägsnande av sarkoider²³. Det finns även ett bevisat samband mellan hudskada och uppkomst av sarkoider där man tror att vektorer såsom exempelvis flugor kan bära på viruset och vid kontakt med hudskadan kan överföra smittan till vävnaden^{3, 28}. Tidigt beskrevs att hästar inom vissa familjer hade en högre tendens att utveckla sarkoider^{3, 13, 16}. En stark genetisk predisposition har senare identifierats där över 80 % av hästar med sarkoider har speciella MHC klass II alleler, kopplade till ELA (Equine Leukocyte Antigen)^{3, 18, 27}. Onkoproteinet E5 i bovint papillomvirus kan även hindra uttrycket av MHC klass I på cellytan^{1, 2, 20}. Mutation av tumörsuppressorgenen p53 är den vanligaste genetiska förändringen i human cancer. Genen som normalt är en viktig faktor vid tumörutveckling, har inte kunnat påvisas muterad hos equina sarkoider. Dock föreligger risk att p53 genen funktionellt inaktiveras av det BPV-kodade proteinet E6⁵. Det är vanligt att hästar som utvecklar en sarkoid, så småningom utvecklar flera sarkoider. Utvecklingen kan ibland gå mycket fort. Hos vissa hästar sker varken en ökning av antal sarkoider eller proliferation av lesionen och sarkoiden kan förbli statisk i flera år. Det finns även beskrivet att sarkoider har gått i ”spontan” regression, sannolikt till följd av ett aktiverat immunsvaret mot sarkoidassocierade antigener, vilket möjligen kan leda till en total resistens hos hästen i framtiden^{4, 27}. Sarkoider anses inte vara speciellt smittsamma, dock är överföringsmekanismen inte helt klarlagd. I litteraturen finns beskrivet att flugor kan vara inblandade i spridningen samt spridning mellan hästar i direkt kontakt^{25, 29}.

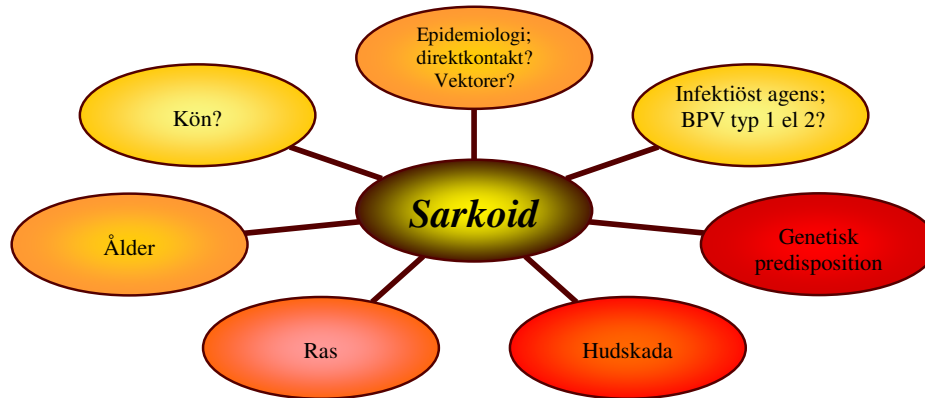


Fig. 1 Multifaktoriell etiologi

Predilektion finns till områden där huden skadas eller hästen har tunnare hud såsom ansikte, ventrala thorax och abdomen, distala ben samt skapet ^{3, 13, 18}.

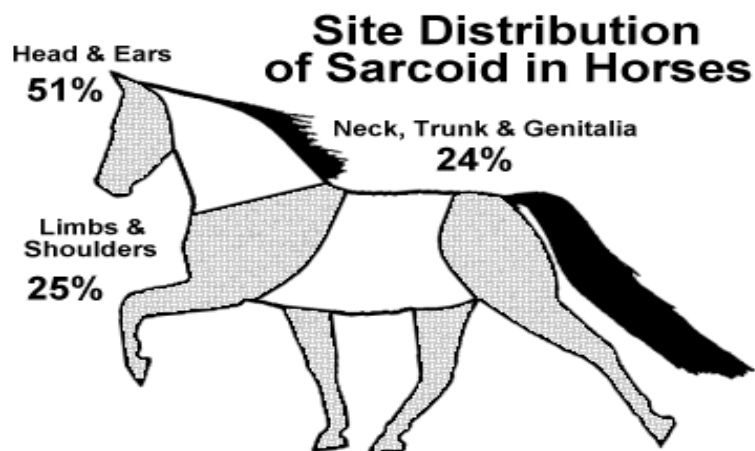


Fig. 2 Predilektionställen för equina sarkoider².

Det är även visat att hästraser med tunnare hud, som exempelvis araber, har högre frekvens sarkoider jämfört med andra raser ¹⁸. Köns och ålderspredilektion har beskrivits där sarkoider är vanligare hos valacker samt yngre hästar (1-6 år). I senare studier har man inte sett någon signifikant könspre disposition däremot drabbar sarkoider i 60 – 70 % av fallen hästar < 7 år ^{2, 3}, även om alla åldrar kan drabbas.

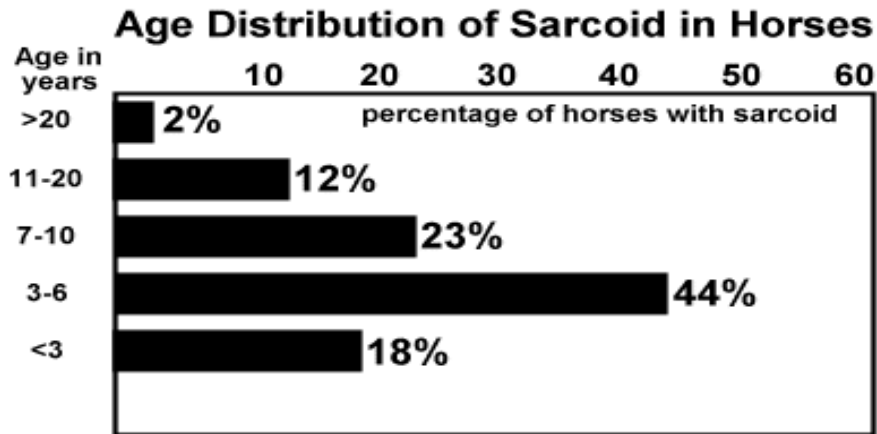


Fig. 3 Åldersfördelning av hästar med sarkoider².

Sarkoider kan drabba alla equider, vilket inkluderar häst, åsna, mula samt zebra. Kliniskt identifieras 6 olika typer av sarkoider baserat på makroskopiskt utseende; ockult, verrukös, nodulär, fibroblastisk, blandade typer samt malevolent¹⁸. För att med säkerhet verifiera diagnosen krävs en biopsi för histologisk undersökning. Ibland kan dock den histologiska bilden vara för svårtolkad, vilket framförallt gäller ockulta sarkoider som kan missas helt samt nodulära sarkoider som kan identifieras som fibrom, neurofibrom eller fibrosarkom²¹. I dessa fall kan man försöka detektera BPV-DNA från hudförändringen för att kunna styrka diagnosen sarkoid. I en studie gjordes detta med hjälp av ytligt svabbprov med topps eller skrapprov från hudförändringen som sedan analyserades med hjälp av PCR-teknik avseende förekomst av BPV-DNA²².

En mängd olika behandlingsmetoder har använts vid sarkoider. Val av behandlingsmetod är beroende av flera faktorer, såsom storlek, lokalisering, tumörtyp samt veterinärens erfarenheter och preferenser. De vanligaste behandlingsformerna inkluderar omfattande extirpation med vid exicisionsmarginal och undvikande av autoinokulation, kryo- eller termokirurgi, strålning, lokal cytostatika samt immunoterapi. En hög recidivrisk efter behandling har dokumenterats^{3, 17, 18}.

Föreliggande studie jämför och analyserar effekterna av läkemedlen AldaraTM samt XxterraTM. AldaraTM är ett immunomodulerande läkemedel medan den exakta verkningsmekanismen för XxterraTM inte är helt klarlagd. Tillverkarna av XxterraTM menar dock att även detta läkemedel har en immunomodulerande verkan. Vid denna typ av behandling stimuleras immunförsvaret lokalt för att få en reduktion av tumörceller samt virus. Ingen systemeffekt är känd. Syftet med studien är att hitta en enkel och effektiv behandlingsmetod med låg recidivfrekvens.

Litteraturoversikt

Diagnos

För att säkerställa diagnosen sarkoid krävs en biopsi från hudförändringen för histopatologisk undersökning. Ibland kan det ändå vara svårt att verifiera diagnosen då epidermis emellanåt kan saknas eller att typiska förändringar inte kan identifieras. När det histopatologiska resultatet är tveksamt kan PCR-undersökning avseende BPV-DNA vara till ytterligare hjälp för att säkerställa diagnosen^{21,22}. Eftersom det finns att risk att tumörtillväxten aktiveras samt transformeras till en mera aggressiv form vid traumatisering, även vid biopsiering^{3,22,27}, bör en behandlingsplan alltid upprättas innan biopsin utförs.

I en studie undersöktes ifall det var möjligt att detektera BPV-DNA från equina sarkoider med hjälp av ett ytligt svabbprov eller hudskrap. DNA isolering var möjligt i 88% av svabbproven och 93% av hudskrapen. Tekniken fungerade inte på ockulta sarkoider, men var positiva i 100% av testade fibroblastiska sarkoider med ulcererad yta. I studien provtogs även 20 kontroller, som var verifierade som icke sarkoid vävnad (exempelvis melanom, plattepitelscarcinom samt dermatofytos), där alla prover var negativa för BPV-DNA. Metoden innebär minimalt trauma, vilket minskar risken att aktivera tumörtillväxt. Även om svabb samt skrapprov är en mindre invasiv diagnostik är metoden samtidigt mindre sensitiv och utan histopatologisk undersökning även mindre tillförlitlig. Denna typ av diagnostik kan dock användas för att utesluta en sarkoid involvering i sår, svallkött, efter kirurgi eller i de fall PAD är oklar²².

Derek C Knottenbelt har föreslagit en klinisk klassifikation av equina sarkoider, som enbart bygger på tumörens utseende¹⁸. Beskrivningen följer nedan.

Makroskopiskt identifieras 6 distinkt olika typer av sarkoider, nämligen ockult, verrukös, nodulär, fibroblastisk, malevolent samt blandtyper.

Ockult Sarkoid

Detta är den mildaste och mest ytliga formen av sarkoid. Predilektion finns till ansiktet samt relativt tunnhåriga områden, såsom axillar- samt mediala lårregionen. I ett tidigt stadium ses enbart alopeci ofta i ett cirkulärt område. Det händer därför att lesionen ibland misstolkas för ringorm eller alopecia areata. Senare i utvecklingen uppstår mera hyperkeratos i området och lesionen blir mera tydlig. I detta stadium kan lesionerna likna pemphigus foliaceus. Ockulta sarkoider karaktäriseras av att växa sakta eller vara statiska, men om området traumatiseras kan tumören transformeras till en verrukös eller i värsta fall en fibroblastisk form.



*Bild 1 Tidigt stadium av ockult sarkoid
(Fotograf: Carina Pettersson)*



*Bild 2 Senare stadium av ockult sarkoid
(Fotograf: Carina Pettersson)*

Verrukös Sarkoid

Denna form ses framförallt i ansiktet, axillarregionen samt kaudala delen av ventrala buken. De kan dock hittas överallt på kroppen, även om det är ovanligt att de dyker upp på benen. Denna vårtlika form har ett hyperkeratotiskt utseende med mycket hudflagor. Lesionen kan ha en bred eller smal bas. Små lesioner av denna typ kan misstolkas för att vara papillom eller fibropapillom. Även dessa växer långsamt och är sällan aggresiva förrän området traumatiseras. Lesioner lokaliserade till ögonlock är dock allvarligare då dessa kan växa djupt ner i ögonlocksmuskulaturen och därmed skada ögonlocksfunktionen, vilket kan leda till sekundära oftalmologiska problem.



*Bild 3 Verrukös sarkoid runt ögat
(Fotograf: Kerstin Bergvall)*

Nodulär Sarkoid

Denna typ karaktäriseras av en fast, väldefinierad, sfärisk noduli som sitter subkutant och är därmed täckt av huden. Dessa förekommer solitärt eller multipelt, och ibland kan de ha en sammanlänkad bas. Individuella noduli kan variera i storlek från 0,5 till >20 cm i diameter. Nodulära sarkoider kan delas upp i två undergrupper;

Typ A

Denna typ involverar inte dermis eller epidermis och huden kan röras fritt över ytan. Lesionen rör sig också fritt över underliggande subkutan vävnad.

Typ B

Denna typ liknar typ A, men här är dermis tydligt involverad. Den kan också gå djupare ner i vävnaden och kan därför vara svår att förflytta i förhållande till underliggande vävnad. Huden ovanför tumören kan bli så tunn att den slutligen ulcererar och då transformeras tumören till den mer aggresiva fibroblastiska typen.



*Bild 4 Multipla nodulära sarkoider i perineumregionen
(Fotograf; Carina Pettersson)*



*Bild 5 Nodulär sarkoid dorsalt över mediala ögonvinkeln
(Fotograf; Carina Pettersson)*

Fibroblastisk Sarkoid

Den fibroblastiska tumören har ett karaktäristiskt svulstliknande utseende. De har en predilektion till distala benen, ljumsken, ögonlock, tidigare hudskador oavsett plats samt andra sarkoidtyper som traumatiseras och transformeras till fibroblastiska lesioner. Utseendet kan ibland likna överdriven granulationsvävnad (svallkött), stafylokockrelaterade pyogranulom, fibrom eller fibrosarkom, vilket ibland leder till felaktig diagnos. I detta fall krävs en djup biopsi för att fastställa diagnosen. Kutana neurofibrom (schwannom) kan histologiskt likna fibroblastiska sarkoider, men dessa är ovanliga²¹.

Fibroblastiska sarkoider kan delas upp i två undergrupper;

Typ 1 – Smal bas

Denna kan antingen bestå av en mycket smal bas, som utgörs av hud och subkutan vävnad eller ha en smal bas, där tumörcellernas utbredning går både in subkutan i underliggande vävnad samt från tumören. Den först beskrivna är oftast enkel att behandla medan den senare kan vara mycket svårbehandlad.

Typ 2 – Bred bas

Lesionen har en bred, lokalt invasiv bas, som oftast är mer utbredd än vad som initialt kan palperas. Denna typ uppkommer ofta till följd av att en mildare form har traumatiserats, men det kan även typ 1 göra. Denna typ är även mer svårbehandlad.



*Bild 6 Fibroblastisk sarkoid typ 1
(Fotograf; Carina Pettersson)*



*Bild 7 Multipel fibroblastisk sarkoid typ 2
(Fotograf; Carina Pettersson)*

Blandad Sarkoid

Denna neoplasi består av flera typer av sarkoider i en och samma hudförändring. Vanligast är ett progressivt stadium mellan ockult/verrukos samt nodulär/fibroblastisk, även om andra typer förekommer. De brukar bli mer aggressiva ju mer fibroblastisk transformation som äger rum, vilket är en vanlig konsekvens efter biopsi eller annat trauma.



*Bild 8 Blandad sarkoid
(Fotograf; Carina Pettersson)*



*Bild 9 Blandad sarkoid
(Fotograf; Carina Pettersson)*

Malevolent Sarkoid

Detta är en relativt nyligen beskriven sarkoid, även kallad malign sarkoid. Anledningen till detta är att tumören är lokalt mycket invasiv och man har även sett en spridning längs lymfvävnad. Predilektion finns till ansiktet, armbåge samt mediala låret. Denna typ har inte setts i vår studie och det finns inga rapporter om att den finns i Sverige.



Bild 10 Malevolent sarkoid¹⁸.

Behandlingsalternativ

Det finns en mängd olika metoder beskrivna för behandling av sarkoider, vilket bevisar att det inte finns en universellt bra metod. Behandlingsmetod samt resultaten är beroende på bland annat typ av tumör, storlek samt lokalisation. Nedan följer en kort beskrivning av de behandlingsmetoder, som idag finns tillgänglig.

Kirurgi

Kirurgi är en vanlig metod för att avlägsna sarkoider världen över. Detta kan ske med konventionell excisionskirurgi eller med hjälp av koldioxidlaser⁹. Medan en del kirurger har goda resultat, har andra relativt dålig framgång. Det största problemet är att tumörerna har en stor benägenhet att recidivera. Mycket beror på hur stor marginal man kan avlägsna runt tumören, typ av tumör samt den kirurgiska tekniken. Bästa resultat ses vid kirurgi av små, väldefinierade, ytliga och väl avgränsade tumörer. Det är också mycket viktigt att undvika autoinokulation av viruset och tumörvävnaden i såret under ingreppet, som därför bör utföras med hjälp av så kallad non-touch teknik. Vid recidiv uppkommer oftast en snabbt växande fibroblastisk sarkoid. Försämrade läkning samt sår som spricker i nära samband efter kirurgin är ofta direkta indikatorer på att all sarkoid vävnad inte kunnat avlägsnas^{10, 27}. Andra negativa aspekter är att det finns ställen på kroppen där kirurgi inte är lämpligt, som exempelvis ögonlock samt distala ben^{17, 22}.

Kryokirurgi

Detta är en annan typ av kirurgi, som används vid avlägsnande av sarkoider. Om tumören är stor brukar de flesta kirurger avlägsna större delen tumören med hjälp av excisionskirurgi innan kryokirurgi används. Recidivfrekvensen ligger på ca 44 %¹⁹, dock är resultatet inte helt förlitligt då man i de flesta studier väljer ut lämpliga tumörer (små, välavgränsade) för ingreppet. Denna typ av behandling är begränsad då den inte kan användas på ögonlock eller tumörer lokaliserade över en led eller kronrand.

Hypertermi

Hypertermi är en relativt ovanligt beskriven metod för behandling av sarkoider, troligtvis på grund av att resultaten är svåra att förutse. Tumörerna kräver upprepade behandlingar under lång tid för att uppnå positiva resultat. Behandlingsformen kan framförallt användas till små tumörer och troligtvis kommer denna metod inte öka i omfattning, då fördelarna oftast är större med annan typ av behandling¹⁷.

Strålning

Strålning har en god effekt på etuina sarkoider och då framförallt periokulära sarkoider, men utrustning, strålskydd samt kostnad begränsar metoden. Vid strålning används guld¹⁹⁸, radium²²⁶ samt iridium¹⁹² som källor. En fördel med metoden är det goda kosmetiska resultatet med minimal ärrvävnad^{6, 17}.

Cytostatika samt celltoxiska ämnen

Denna typ av behandling har använts i över 100 år för att behandla sarkoider. De celltoxiska ämnen som använts är bl.a. svavelsyra, salpetersyra, silverniträt, kopparsulfat, flertal bly- och antimonsalter, podophyllin samt 5-fluorouracil. I Sverige har man enligt uppgift även använt LotagenTM för behandling av sarkoider, dock finns inga behandlingsresultat publicerade. LotagenTM är ett celltoxiskt ämne med etsande verkan. Läkemedel innehållande tungmetaller leder framförallt till extensiv vävnadsnekros samt ärrvävnad, men kan i rätt kombination vara effektiva med minimal toxicitet. Podophyllin har ofta ett otillräckligt och oförutsägbart behandlingsresultat, med få positiva rapporter. Behandling med 5-fluorouracil har beskrivits vara effektiv på solitära, små sarkoider av framförallt verrukös samt ockult typ^{27, 31}.

Inom hästkologi har allmänbehandling med cytostatika en mycket begränsad roll på grund av substantiell toxicitet samt hög kostnad. Däremot har lokalbehandling med cytostatika använts med gott resultat. Detta kan administreras antingen via lokal injektion eller med implantation av cytostatika innehållande bionedbrytbara pärlor¹⁴. Inom denna kategori av behandling använder man sig framförallt av cisplatin, då denna substans har generellt god effekt mot neoplasi samt en relativt låg kostnad^{22, 30}. Risker med hantering vid denna typ av potent mutagena substanser bör noggrant beaktas. Behandling med cytostatika medför risk för exponering av substansen för både behandlande veterinär samt människor i hästens närhet, med tanke på läckagerisk vid behandling samt utsöndring av substansen via urin, feces, svett och utandningsluft. Risker på längre sikt har inte analyserats vid denna typ av behandling och med tanke på att majoriteten aktiva inom hästsporten är kvinnor i fertil ålder, anser författare med handledare att man bör vara mycket försiktig med denna typ av behandling.

Immunoterapi

Immunoterapi är idag en attraktiv behandlingsmetod, speciellt eftersom en viral komponent troligen är inblandad i etiologin. Även inom denna grupp finns en mängd olika valmöjligheter såsom autogentvaccin, BCG-vaccin, AldaraTM samt eventuellt XxterraTM med flera. Autogent vaccin, som effektivt används vid behandling av equine papillomatos, har visat sig ha varierande resultat vid behandling av equina sarkoider. Rapporter finns om att tillståndet kan förvärras

och att flera nya tumörer kan uppkomma (Broström personl komm), vilket leder till viss tveksamhet inför denna typ av behandling. BCG-vaccin är ett mera effektivt val. Vaccinet är tillverkat från mykobakterien Bacille Calmette-Guérin cellvägg. Vid framställning av vaccinet renas derivat av cellväggen för att få fram ett protein som minimerar främmandekroppsreaktionen samtidigt som det maximerar T-lymfocyt svaret för att få ett avdödande av tumörceller. Inga exakta doser finns angivna och effekten är beroende av den adekvata relativa volymen samt hästens immunförsvar. Bäst effekt ses hos periokulära sarkoider, medan motsatt effekt har setts vid behandling av tumörer på distala ben samt bukväggen

17, 22, 27

Material och metoder

Hästarna

Materialtet för denna kliniska pilotstudie utgörs av klientägda hästar som själva sökt till hästkliniken vid SLU för att få hjälp med hästens hudförändringar. Hästar söktes även via annons i ridsport, annons på hippocampus hemsida samt via kontakter. Studien godkändes av Uppsalas djurförsöksetiska nämnd i december 2006.

Tabell 1. Sammanfattande fakta om hästarna i studien

Häst	Kön	Ras	Född	Antal tumörer	Typ av tumörer	Debut Ålder	Ev tidigare behandling	Beh Resultat
1	S	Sv halvbl	1994	13	V,F,N,M	5	Kirurgi	Recidiv
2	V	Vbl travare	2004	1	F	2,5	Ingen	-
3	S	Sv halvbl	1991	7	F	IU	Ingen	-
4	V	Sv halvbl	2003	1	M	4	Ingen	-
5	V	Sv halvbl	2003	1	F	2	Ingen	-
6	V	Sv halvbl	1989	1	N	13	Ingen	-
7	V	Sv halvbl	2002	6	O,V,F,M	6	Ingen	-
8	V	Irländsk ridponny		28	O,N,F,M		Kirurgi	Recidiv
9	S	Eng fullbl	1997	1	F		Ingen	-
10	V	Hannoveran	2000	12	O,F	IU	Ingen	-
11	V	Sv ridponny	1990	15	F,N,O	IU	Kirurgi	Recidiv
12	V	Islandshäst	1999	1	N	7	Kirurgi	Recidiv
13	S	New Forest	1992	15	O,N,M,F	3	Xxterra	Recidiv
14	V	Vbl travare	1997	2	F,N	7,5	Kortison	Oföränd
15	V	Angloarab fullblod	2002	13	O,V,F,M	3	Ingen	-
16	S	Sv halvbl	1990	18	M,O,F,N	IU	Ingen	-
17	V	Sv halvbl	2001	4	O,M	IU	Ingen	-
18	V	Angloarab fullblod	1998	6	F,O,M	8	Ingen	-
19	V	Sv halvbl	1998	1	M	8	Ingen	-

Kön; S=Sto V=Valack

Typ av tumör; O=Occult F=Fibroblastisk N=Nodulär V=Verrukös M=Mix

Debutålder; IU=Ingen uppgift

Genomförande

Vid första besöket skedde en allmänklinisk undersökning av hästen och en makroskopisk klassificering av sarkoiden/sarkoiderna. Inklusionskriterier var alla hästar med makroskopiskt klassificerade troliga sarkoider, som sedan verifierats histopatologiskt av en biopsi. Alla sarkoider mättes med linjal, ritades in i ett konturdiagram och fotograferades. Minst en biopsi per häst togs på sedvanligt sätt. Undantag från biopsering kunde göras endast i de fall tumören satt på sådant ställe att biopsi var svår att genomföra. I de fall PAD visade på en annan diagnos exkluderades hästarna ur studien. Hästar som senaste månaden behandlats mot sarkoiden topikalt eller fått lokal eller allmänbehandling med kortison, togs inte in i studien. Inför biopsitagning sederades hästarna efter vikt med detomedin samt eventuellt butorfanol och därefter lades en lokal anestesi med mepivacain eller lidocain. Eftersom biopsi kan medföra att sarkoiden transformeras till en mer aggressiv form, så ingår alla biopserade sarkoider i den behandlade gruppen (grupp 1). Inga verifierade kontroller ingår därför i studien, utan kontrollerna har enbart bedömts efter den kliniska makroskopiska klassifikationen.

Tumörerna grupperades enligt följande:

1. Histologiskt verifierad sarkoid med hjälp av biopsi, som därefter behandlas. Vid multipla sarkoider togs biopsi från 1 – 2 sarkoider, vilka alla ingår i grupp 1.
2. Sannolik sarkoid som diagnostiserats via den kliniska makroskopiska klassifikationen på häst med minst 1 histopatologiskt verifierad sarkoid, som antingen;
 - a) Behandlas
 - b) Ej behandlas och utgör kontrollgruppen

Djurägaren fick vid första besöket fylla i ett skriftligt informerat samtycke där det framgick att deltagandet i studien var helt frivilligt och att djurägaren när som helst kunde avbryta sitt deltagande i studien. Muntlig samt skriftlig information gavs till djurägaren gällande studien samt vald behandlingsmetod.

Val av behandlingspreparat skedde slumpvis i den mån det gick. Undantag kunde ges exempelvis om hästen tidigare stått på behandling med något av läkemedlen eller om tumören var lokaliserad till känsligt område såsom periokulärt eller till öron, då Aldara™ valdes automatiskt. Detta för att det finns fler studier gjorda på Aldara™ samt att Xxterra™ inte rekommenderas till behandling av sarkoider på öron, på grund av risken för ärrbildning.

Efter fastställd diagnos sköttes behandlingen av djurägaren. Hästarna kontrollerades dagligen med avseende på välbefinnande, utveckling av behandling samt eventuella bieffekter. Om en kraftig lokal inflammatorisk reaktion eller någon annan typ av bieffekt uppstod, som påverkade hästens välbefinnande vidtogs åtgärder enligt nedan beroende på bieffektens allvarlighetsgrad:

1. Minska behandlingsfrekvensen
2. Avbryta behandlingen tillfälligt
3. Avbryta behandlingen helt
4. Låg dos smärtlindring med NSAID – Metacam oral suspension

Återbesök skedde en gång i månaden framförallt vid hästkliniken, men en del av återbesöken skedde i fält. Under sommaren skedde ett uppehåll på 7 veckor mellan två återbesök. Vid samtliga återbesök gjordes en allmän klinisk undersökning av hästen samt en intervju med djurägaren om behandlingen, hästens välbefinnande samt ”compliance”, det vill säga hur korrekt djurägarna skött behandlingen. Alla tumörer mättes och fotografier togs återigen av de sarkoider, som stod under behandling.

Behandling

Aldara™

Aldara™ (Meda) är ett humanläkemedel som används bland annat till genitala kondylom, som är virusrelaterade tumörer och orsakas av HPV (Humant Papillom Virus). Verkningssubstanten är imikvimod, vilket har en immunomodulerande verkan med potent antiviral samt antitumör effekt. Ämnet stimulerar bland annat cytokiner och däribland interferon- α , vilket är det första ospecifika svaret mot virus. Exakt vad som händer med tumörcellerna är ej helt klarlagt, men man har sett en ökad invandring av lymfocyter, makrofager samt dendritiska celler i tumörområdet. Dock har den klinisk signifikans av dessa fynd ej kunnat fastställas³².

Effekten av imikvimod på equina sarkoider har nyligen beskrivits av S. Noguira et al vid Minnesota State University i USA²⁶. Studien visade på goda resultat och även om uppföljningsperioden efter avslutad behandling ibland var kort var recidiv frekvensen mycket låg.

Behandlingsprotokoll

Hästarna behandlades 3 gånger per vecka jämt fördelat över veckan (exempelvis måndag, onsdag och fredag). Innan applicering tvättades området med mild tvål och vatten, därefter torkades området torrt. Rengöringen var viktig för att läkemedlet skulle penetrera vävnaden och därmed få full effekt av behandlingen. Därefter applicerades ett tunt lager av Aldara™ över tumörområdet (en påse på 250 mg räcker till en yta på ca 20 cm²). Handskar används vid all hantering av läkemedel. Hästarna behandlades i max 32 veckor, jämfört med humanprotokoll vilket är 16 veckor, då man i den tidigare studie insåg att 16 veckor ofta var för kort behandlingstid. Detta är givetvis beroende av flera faktorer, så som storlek, utbredning, hur länge tumören funnits, troligtvis även på hästens ålder samt immunförsvar.

I behandlingsområdet uppstår normalt en inflammatorisk reaktion av varierande grad. De vanligaste bieffekterna är diffus hudrodnad, exudation, erosion/ulceration, depigmentering samt hårlöshet i området för behandling. Kvarstående men efter behandling är ovanligt, men kan förekomma i form av ärrvävnad och depigmentering.

Xxterra™

Xxterra™ (Vetline, USA N-vet återförsäljare i Sverige) är en kräm baserad på zinksalt, vatten och extrakt från växten blodrot (*Sanguinaria canadensis*).

Preparatet framställdes på 70-talet vid Colorado State University, USA av veterinär Ken Larson i syfte att behandla equina sarkoider. Enligt uppgift stimulerar krämen immunförsvaret så att tumörcellerna uppfattas som icke egna och därmed stöts bort, dock finns inga publicerade studier gjorda. Tillverkarna menar att Xxterra™ är effektivt i över 95% av fallen, men att eftersom virus finns i kringliggande hud återkommer tumören i upp till 20% av fallen. Vid upprepad behandling sjunker denna frekvens <1%. Tillverkaren hänvisar även till en studie där fyra hästar behandlats med Xxterra™. En av hästarna i studien hade 4 sarkoider varav 3 behandlades, men alla 4 sarkoiderna försvann. Deras slutsats var då att preparatet även hade en systemiskt positiv effekt.

Behandlingsprotokoll

Innan applicering tvättades området med mild tvål och vatten, därefter torkades området väl. Handskar användes vid all hantering av läkemedlet.

1. *Behandling av sarkoider lokaliserade till områden där bandagering var möjlig:*
I detta fall applicerades ett 3-5 mm tjockt lager av Xxterra™ på sarkoidens yta. Därefter täcktes området över med en kompress som hölls på plats utan hårt tryck och vidare fick bandaget sitta i 4-6 dagar. Sedan togs bandaget av och området inspekterades. Om tumören ej bedömdes vara avstött upprepades behandlingen enligt ovan.

2. *Vid behandling av sarkoider där bandagering inte var möjligt:*

Här applicerades ett 3-5 mm tjockt lager av Xxterra™ på sarkoidens yta dagligen under 4-6 dagar. Om tumören ej stöts bort upprepades behandlingen var 4:e dag tills tumören avlägsnats.

Även med detta preparat startar man en lokal inflammatorisk reaktion, av varierande grad. De bieffekter som finns beskrivna är erytem, ulceration samt en del pus. Hästarna kan även bli ömma samt svullna i behandlingsområdet. Tumörerna får ofta ett uttorkat utseende och ibland kan ytan få ett läderlikt utseende. Kvarstående men efter behandling kan ses i form av ärrvävnad samt fördröjd sårhäkning.

Resultat

Föreliggande studie analyserar och jämför effekterna av Aldara™ samt Xxterra™ på equina sarkoider. Totalt ingår 19 hästar i studien vilka tillsammans har 130 sarkoider, varav 41 tumörer behandlas. Studien påbörjades i Januari 2007 efter godkännande av Uppsalas djurförsöksetiska nämnd och fortsätter tills samtliga inkluderade hästar är färdigbehandlade. Uppföljning kommer därefter att ske efter 1 – 2 år efter slutförd behandling för att utvärdera behandlingsresultatet på längre sikt. Inför inträde i studien biopsades minst 1 tumör hos 18 av totalt 20 hästar (90%). En häst inkluderades inte i studien då PAD visade annan diagnos (se nedan). Detta innebär att 17 biopsade och 2 icke biopsade kom att ingå i studien. De övriga icke biopsade tumörerna har bedömts efter en klinisk makroskopisk klassifikation. Vid två av biopsierna kunde man inte med säkerhet fastställa diagnosen sarkoid, även om detta var den mest troliga diagnosen. Dessa två tumörer ingår därför i grupp 2a, sannolika sarkoider som behandlas. Detta medför att det är 17 tumörer i grupp 1 (biopsade, behandlade sarkoider), 24 tumörer i grupp 2a (behandlade, icke biopsade, men makroskopiskt verifierade

sarkoider) samt 89 tumörer i grupp 2b kontrollgruppen (obehandlade, icke biopserade, men makroskopiskt verifierade sarkoider).

Av de 18 hästar som biopsrades stämde den kliniska klassifikationen i 17 av fallen (94%) om man räknar med de 2 hästar där diagnosen ej med säkerhet kunde verifieras med PAD. Om dessa 2 hästar inte räknas med stämde den kliniska klassifikationen i 15 av 18 fall (83%). Den häst som ej kunde ingå i studien fick den kliniska klassifikationen nodulär sarkoid, medan den histopatologiska diagnosen var eosinofilt granulom med differentialdiagnosen kutan habronemiasis. De två andra tumörerna som via biopsi inte med säkerhet kunde verifieras som sarkoider hade differentialdiagnosen fibrom samt neurofibrom (schwannom) och bedömdes därför till grupp 2a, som troliga sarkoider.

Av hästarna i studien debuterade hudförändringarna i åldern < 3 år hos 3 hästar (16%), 3 – 6 år hos 7 hästar (37%), 7 – 10 år hos 5 hästar (26%) och vid 11 – 20 år hos 4 hästar (21 %). Ingen av hästarna var över 20 år när symtomen debuterade.

I studien var 30 (23%) tumörer lokaliserad till ansiktet samt öronen, 45 (35%) tumörer var lokaliserade till skuldra eller ben samt resterande 55 (42%) tumörer var lokaliserade till nacke, bål samt genitalia.

Av de 19 hästar som ingår i studien är endast 9 hästar färdigbehandlade (4 december 2007) med totalt 28 sarkoider. Sjutton hästar med totalt 30 tumörer behandlades med Aldara™. Tio hästar med totalt 15 tumörer behandlades med Xxterra™. Av dessa patienter var det totalt 8 hästar med multipla sarkoider, som behandlades med båda preparaten. Behandlingspreparat har bytts på 2 av hästarna med totalt 4 tumörer, då dessa inte svarade på respektive läkemedel.

Behandling av tumör 10c (*Tabell 4*) avbröts efter 11 veckor på grund av att området varit relativt oförändrat de sista 6 veckorna av behandlingen samtidigt som det var svårt att makroskopiskt avgöra om området var färdigbehandlat. En läderlik yta av tumören uppstod tidigt under behandlingen och förblev oförändrad under hela behandlingstiden, vilket gjorde bedömningen av slutpunkten svår. Efter avslutad behandling läkte inte det behandlade området. Efter ett uppehåll på 13 veckor togs beslut om att försöka behandla det oläkta tumörområdet med Aldara™, då andra occulta sarkoider på hästen eliminerats med hjälp av detta läkemedel. Hudförändringen började förändras och bedömdes svara på insatt behandling. Vid första återbesöket var dock behandlingsresultatet svårbedömt då ett upphöjt område i mitten av hudförändringen framträtt (8x7x3 mm). Det var makroskopiskt svårt att avgöra om detta var en kvarstående ärrvävnad från tidigare behandling med Xxterra™ eller om tumörvävnad kvarstod. Då samma förändring detekterades vid nästa återbesök, 5 veckor senare, biopsrades upphöjningen för att avgöra om tumörceller kvarstod. Fram till PAD-svar behandlades hästen enligt tidigare behandlingsprotokoll. Svaret visade en bild av kraftig inflammation med företrädesvis ytliga delar av sarkoidvävnad basalt i preparatet och djurägaren fick därmed fortsätta behandlingen. Vid nästa återbesök sågs enbart en slät ulcererad dermis och behandlingen avbröts därmed.

På häst nr 1 avbröts behandling med Aldara™ (1a, 1b, 1c) på 3 fibroblastiska tumörer distalt på benen, då dessa ej minskat i volym efter 28 veckors behandling.

Ett uppehåll på 12 veckor gjordes. Efter uppehållet togs beslut om att pröva Xxterra™ på dessa tumörer, då 2 andra tumörer på denna häst svarat bra på detta läkemedel. Tumörerna började genast att minska i volym och hästen står fortfarande kvar på denna behandling.

Tabell 2 och tabell 4 visar resultatet av färdigbehandlade tumörer. Tabell 3 och tabell 5 visar hitills erhållna resultat av tumörer som fortfarande behandlas.

Tabell 2 Färdigbehandlade tumörer med Aldara™

Tumör	Typ	Grupp	Startvol (mm ³)	Slutvol (mm ³)	Resultat Δ ⁺ (%)	Beh tid veckor	Uppföljn. (veckor)	Kommentar
1a	F	2a	280000	770000	+75%	28	12	Byte av beh till Xxterra™
1b	F	1	117600	1666000	+131%	28	12	Byte av beh till Xxterra™
1c	F	2a	9000	24000	+67%	28	12	Byte av beh till Xxterra™
3a	F	2a	11250	0	-100%	9	10	
4a	O	1	360	0	-100%	9	1	
7a	O	1	1105	0	-100%	19	15	Alopeci
7b	F	2a	47250	0	-100%	34	1	
10a	O	2a	1360	0	-100%	6	30	Depigmentering
10b	O	2a	1050	0	-100%	6	30	Depigmentering
10c	O	1	575	0	-100%	13	1	
10d	O	2a	504	0	-100%	4	10	
10e	M	2a	3885	0	-100%	13	1	
12a	N	1	12000	0	-100%	20	18	
13a	V	2a	6300	0	-100%	28	8	Depigmentering
13b	N	2a	6804	0	-100%	34	2	
13c	F	2a	1200	0	-100%	34	2	
14b	N	2a	4725	0	-100%	13	0	
15b	F	2a	3300	0	-100%	6	20	Liten ärrvävnad kvarstår. Oförändrad.
17a	M	2a	4114	0	-100%	5	34	
17b	O	1	360	0	-100%	10	29	
18a	F	1	440	0	-100%	15	13	
18b	O	1	160	0	-100%	15	13	

Tabell 3 Tumörer fortfarande under behandling med Aldara™

Tumör	Typ	Grupp	Startvol (mm ³)	Vol 3/12 (mm ³)	Resultat Δ ⁺ (%)	Beh tid veckor	Åtgärd
2a	F	1	42050	100	-99,8%	31	Fortsätter behandling
3b	F	2a	43400	3168	-92,7%	17	Fortsätter behandling
3c	F	2a	20300	2860	-85,9%	17	Fortsätter behandling
8a	F	1	17400	8000	-54%	7	Fortsätter behandling
9a	F	2a	76516	35	-100%	10	Fortsätter behandling
11a	F	1	122811	4000	-96,7%	37	Fortsätter behandling
14a	F	1	14000	1000	-92,9%	13	Fortsätter behandling
16a	M	1	126000	40796	-67,6%	9	Fortsätter behandling
19a	M	2a	22000	IU			Fortsätter behandling

Tumör 19a är ännu ej mätt då start av behandling blev fördröjd på grund av att hästen utvecklade en svampsjukdom i huden, som först behövde behandlas. Behandling påbörjades 26/11-07.

Tabell 4 Färdigbehandlade tumörer med Xxterra™

Tumör	Typ	Grupp	Startvol (mm ³)	Slutvol (mm ³)	Resultat Δ ⁺ (%)	Beh tid veckor	Uppföljn. (veckor)	Kommentar
1d	V	2a	9000	0	-100%	8	5	
1e	M	2a	12000	0	-100%	8	5	Har ej läkt av ännu osäkert om all tumörvävnad avlägsnats
5a	F	1	12150	0	-100%	5	14	
6a	N	1	2250	0	-100%	3	35	
7c	V	2a	224	0	-100%	10	22	
7d	M	2a	5625	0	-100%	12	20	
10c	O	1	800	440	-45%	11	13	Byte av beh till Aldara™
11b	N	2a	30160	0	-100%	26	0	
16b	F	2a	210000	0	-100%	7	3	

Tabell 5 Tumörer fortfarande under behandling med Xxterra™

Tumör	Typ	Grupp	Startvol (mm ³)	Vol 3/12 (mm ³)	Resultat Δ ⁺ (%)	Beh tid veckor	Kommentar
1a	F	2a	770000	75600	-90,2%	8	Fortsätter behandling
1b	F	1	1666000	79750	-95,2%	8	Fortsätter behandling
1c	F	2a	24000	400	-98,3%	8	Fortsätter behandling
8b	N	2a	11000	1200	-89,1%	7	Fortsätter behandling
13d	F	1	980100	10890	-98,9%	36	Fortsätter behandling
15a	F	1	61824	54054	-12,6%	21	Fortsätter behandling, men tveksamt resultat

Obehandlade tumörer

De 89 tumörer som inte behandlades utgjorde kontrollgruppen. Dessa tumörer mättes och bedömdes vid varje återbesök. Endast 2 av 90 (2,2%) obehandlade tumörer gick i ”spontan” regression (häst 10 samt 16). Dessa hästar behandlades med båda läkemedlen och därför kan inte någon eventuell systemeffekt korreleras till något av preparaten. En ny tumör uppkom hos två hästar (2,2%)(häst 6 och 10) när de stod under behandling med Aldara™. Båda sarkoiderna var ockulta. Totalt 3 tumörer började växa hos 2 hästar (3,3%) (Häst 11 och 18), som stod på behandling med Aldara™. En av dessa (tumör 11b), vilket var en nodulär sarkoid, sattes på behandling med Xxterra™. De två andra tumörerna (häst 18), en ockult och en blandad sarkoid (fibroblastisk/nodulär/verrukos), behandlade djurägaren med Aldara™ utanför studien. Resterande 84 tumörer (93,3%) var statiska (oförändrade) under hästarnas behandlingsperiod.

Bieffekter

Aldara™ har en immunomodulerande verkan och en lokal inflammatorisk reaktion sågs normalt vid behandling. De vanligaste (bi)effekterna vid behandling med Aldara™ var en kraftig lokal inflammatorisk reaktion. Denna inflammation innefattade oftast erytem, ulceration och exsudation (serumutsvettning) i olika utsträckning samt ibland svullnad och ödem. Oftast blev det inflammatoriska området större än tumören. Hästarna kunde även bli ömma i behandlingsområdet vilket en del djurägare framförallt upplevde som ett problem vid tvätt inför behandling. Denna ömhet uppstod vanligen först när större delen av tumörmassan försvunnit med behandling och kontakt med dermis uppstått. Uppehåll eller avbrott av behandling har skett hos 2 patienter som behandlades med Aldara™ (häst 10 och 17). Ett uppehåll av behandlingen (häst 10) gjordes på grund av att det inflammatoriska området ökade i omfång och var lokaliserad i direkt närhet till vänster öga. Området visade sig dock vara färdigbehandlat och vid avläkning återstod ingen tumörvävnad. Behandling av tumör 17a avbröts helt efter 5 veckor enligt djurägarens önskemål. Tumören var lokaliserad till örat och hästen hade blivit mycket öm och känslig i området. Hästen, som ingick i ridverksamhet, kunde inte längre användas till syftet. Behandlingen avbröts och makroskopiskt bedömdes tumören inte vara färdigbehandlad. Under avläkning försvann resterande trolig tumörvävnad och sarcoiden var efter avläkning helt eliminerad.

Den exakta verkningsmekanismen för Xxterra™ är ej helt klarlagd. Den makroskopiska bilden vid behandling med Xxterra™ var även annorlunda. Vävnaden fick oftast ett uttorkat eller läderlikt utseende, men även här kunde erytem och ulceration ibland ses. Med denna behandling sågs vanligtvis ingen inflammation utanför det makroskopiskt definierade tumörområdet. Smärta kunde dock ibland uppkomma relativt tidigt under behandling och då framförallt vid kontakt med tumören. Behandling av sarcoid 6a avbröts helt då hästen fick kraftiga biverkningar i form av smärta, kärlstas samt svullnad i ett område på ca 15 cm i diameter runt tumören. Efter avslutad behandling försvann symtomen inom en vecka och 14 dagar efter avslutad behandling föll tumören bort. Ett uppehåll på 1 vecka vid behandling av tumör 11b gjordes, då hästen var mycket besvärad av det behandlade området. Därefter fortsattes behandling.

Ingen häst behandlades med Metacam™. Då respektive läkemedel ibland kunde komma åt icke tumörvävnad, rekommenderades djurägaren att skydda detta område med till exempel vaselin. Under avläkning har en del djurägare använt silonsalva för att mjukgöra samt skydda tidigare behandlat område.

Diskussion

Föreliggande studie analyserar och jämför effekterna av Aldara™ och Xxterra™, som behandlingsmetod för equina sarkoider. Idag finns få enkla, effektiva behandlingsmetoder och för samtliga föreligger en risk för recidiv. Syftet med denna studie var att hitta en enkel och effektiv behandlingsmetod, med låg recidivfrekvens. Flera av tumörerna var dessutom inte tillgängliga för traditionell kirurgisk excision på grund av lokalisering, storlek, utbredning och stora antal.

Totalt ingår 19 hästar i studien vilka tillsammans har 130 sarcoider, varav 41 har behandlats. Alla hästar och alla tumörer inkluderade i studien har svarat med storleksreduktion alternativt total regression på minst en av behandlingarna.

Av de 30 tumörer som behandlades med Aldara™ svarade 27 av dessa på behandlingen (90%) och 22 tumörer är hitintills färdigbehandlade. Övriga 8 tumörer minskar succesivt i storlek, men är ännu ej färdigbehandlade. De 3 tumörer som inte svarade på behandlingen vara alla av fibroblastisk typ och lokaliserade distalt på bakbenen på en och samma häst. Hästen hade haft hudförändringarna i ca 8 år. Två av dessa sarkoider hade kirurgiskt avlägsnats under mars 2006 (1a samt 1b), men återkom i samband med en allergisk reaktion (urtikaria) i augusti 2006. Aldara™ behandling påbörjades under december 2006. Ingen markant minskning av tumörerna skedde under de fem första behandlingsmånaderna. Därför togs en ny biopsi från en av hudförändringarna (1b) för att utesluta svallkött, men PAD verifierade diagnosen sarcoid. När tumörerna ännu inte minskat i storlek efter en total behandlingstid på ca 28 veckor togs beslut om att avbryta behandlingen. I maj påbörjades även behandling med Xxterra™ av två andra sarkoider på hästen. Hästen verkade svara bättre på denna behandling och tumörerna (1d, 1e) försvann efter 8 veckor. Dessa tumörer hade tidigare aldrig behandlats. Efter ett uppehåll på 12 veckor med Aldara™ på tumör 1a, 1b och 1c, sattes istället Xxterra™ in den 5 sept även på dessa tumörer. Tumörerna svarade på denna behandling med succesiv reduktion i storlek. Hästen står fortfarande kvar på denna behandling då tumörerna ej är helt borta.

Tumör 11a fick en förlängd behandlingstid, då tumören succesivt minskade. Periodvis svarade tumören snabbare på behandling. Efter 29 v hade tumören minskat med 72% och vid återbesöket efter 37 veckor totalt 94,7%. Hästen mådde bra under hela behandlingstiden och därför fortsattes behandlingen. Även tumör 2a fick en förlängd behandlingstid. Då endast 0,02% av ursprungsvolymen kvarstod efter 31 veckor togs beslut om att fortsätta behandlingen. Även tumör 13b samt 13c översteg den maximalt uppsatta behandlingstiden med 2 veckor.

Av de 15 tumörer som behandlats med Xxterra™ har 14 tumörer svarat (reduktion alternativt total regression) på behandling (93%). En tumör (15b) svarar dock mycket långsamt på behandling, jämfört med övriga tumörer. Den tumör som inte svarade på behandlingen var en ockult sarkoid (10c) lokaliserad på bogen. Området började minska vid insatt behandling, men fick snart ett läderlikt utseende och förändrades ej de sista 6 veckorna av behandlingen. Efter utsatt behandling ville området inte läka på 13 veckor och då sattes behandling med Aldara™ in istället. Aldara™ hade tidigare eliminerat 2 andra ockulta sarkoider på hästen. Vid första återbesöket kunde ett upphöjt område i mitten av hudförändringen detekteras. En biopsi av området togs när samma område var oförändrat vid nästa återbesök, efter totalt 9 veckors behandling. PAD svaret visade en bild av kraftig inflammation och företrädesvis ytliga delar av kvarvarande sarkoidvävnad basalt i preparatet. Detta leder till frågan om Xxterra™ omvandlade tumören till en fibroblastisk form under behandling eller om en ärrvävnad uppstått under tumören? Det vore även mycket intressant att kartlägga den exakta verkningsmekanisemen hos Xxterra™, då behandlingsprocessens makroskopiska bild, effekter samt bieffekter skiljer sig från Aldara™.

Bieffekterna för respektive preparat skilde sig åt. Vid behandling med Aldara™ sågs oftast ett utvidgat inflammatoriskt område jämfört med det makroskopiskt definierade tumörområdet, vilket kan indikera att tumörceller och virus även finns utanför det makroskopiskt avgränsade tumörområdet. Xxterra™ gav ett mer lokalt inflammatoriskt svar, med ulceration, pus och uttorkad vävnad, vilket väckte frågan om Xxterra™ har en celltoxisk verkan.

För att klargöra om inflammationens storlek kan relateras till förekomst av virus eller tumörceller samt om Xxterra™ kan ha en celltoxisk verkan planeras i en nära framtid en studie av reaktioner på frisk rakad hästhud efter applikation av Aldara™ respektive Xxterra™, enligt gängse behandlingsprotokoll.

De obehandlade tumörerna studerades med tanke på eventuella anti-tumoral systemeffekter från de behandlade tumörerna. Dessa förändringar (storlek och makroskopiskt utseende), bedöms dock vara inom normalvariation, då obehandlade sarcoider normalt kan uppvisa ett något variabelt kliniskt beteende.

Av alla hästar som ingår i studien har minst 1 tumör biopsrats hos 18 av totalt 20 hästar (90%) medan övriga tumörer endast har bedömts efter en klinisk makroskopisk klassifikation. Initialt diskuterades vikten av att biopsa alla tumörer som skulle behandlas. Då minst en biopsi per häst utfördes, i samband med att övriga troliga sarcoider på samma häst identifierades kliniskt makroskopiskt, bedömdes dessa två parametrar ge tillräckligt relevant data. Det förefaller mycket osannolikt att de icke biopserade tumörerna inte skulle vara sarcoider. Flera biopsier var förövrigt varken praktiskt eller ekonomiskt möjligt. En häst inkluderades inte i studien p.g.a. annan PAD. Den kliniska klassifikationen har varit överensstämmande med PAD i 17 av 18 fall om man räknar med de 2 hudförändringar som man ej med säkerhet kunnat fastställas som sarkoider med biopsi, utan hade differentialdiagnosen fibrom samt neurofibrom (schwannom). Typiska histologiska förändringar kan ibland saknas hos nodulära sarkoider, vilket kan förklara varför man ibland bedömer nodulära sarkoider som fibrom, neurofibrom (schwannom) eller fibrosarcom. Om dessa 2 hudförändringar exkluderas stämde 15 av 18 fall. Biopseringens relevans kan diskuteras, men är nödvändig i denna typ av studie. De tumörer som ej svarade på respektive behandling var alla biopserade eller tidigare kirurgiskt avlägsnade, vilket väcker frågan om en traumatiserad sarkoid är svårare att behandla. Tidigare studier har visat att recidiverande sarkoider är mer motståndskraftiga mot behandling²⁷.

Sammanfattningsvis kan sägas att båda behandlingspreparaten har god effekt vid behandling av equina sarkoider. I studien kan ibland en viss tendens ses till att Xxterra™ har en bättre eller framförallt en snabbare behandlingseffekt på fibroblastiska sarkoider (undantaget sarkoid 15b, som svarat mycket långsamt på behandling med Xxterra™), medan Aldara™ verkade ha bättre behandlingseffekt på ockulta sarkoider. Skillnaden mellan preparaten kan också bero på tumörernas lokalisering och duration samt individuella skillnader i immunsvaret mot tumörerna. Dock är föreliggande material för litet för att möjliggöra några säkra slutsatser. Det visade sig även i de fall det ena preparatet ej var effektivt kunde det andra preparatet väljas med goda resultat.

Det finns både för och nackdelar med att behandla samma patient med båda läkemedlen. Fördelen är att man kan se vilket preparat hästen svarar bäst på medan nackdelen är att man inte kan utvärdera eventuella systemeffekter för respektive preparat. Dock har vi under studiens tid enbart sett två obehandlad sarkoider försvinna (häst 7 och 16). Dessa patienter hade behandlats med båda preparaten. Vi kan därmed ej fastställa om en systemeffekt föreligger hos dessa patienter eller om sarkoiderna gått i ”spontan” regression utan behandling, vilket finns beskrivet.

Eftersom compliance enbart har kontrollerats muntligen med djurägaren eller annan person som sköter behandlingen, kan detta utgöra en bias som påverkar resultatet.

Båda preparaten kräver en relativt lång behandlingsperiod. Kortast behandlingstid med Aldara™ var 4 veckor på en ockult tumör (10d) med startvolym 504 mm³ och längst behandlingstid, på hitills färdigbehandlade tumörer, var 34 veckor på en fibroblastisk sarkoid (7b) med startvolym 47250 mm³. Vad gäller Xxterra™ har behandlingstiden generellt varit något kortare. Den kortaste behandlingstiden var 3 v på en nodulär sarkoid (6a) med en startvolym på 2250 mm³ och den längsta behandlingstiden, på hitills färdigbehandlade tumörer, var 26 veckor på en nodulär sarcoïd (11b) med start volym 30160 mm³. Exakt hur lång behandlingstid som är relevant har varit svårt att bestämma då endast en makroskopisk bedömning gjordes vid slutpunkten av samtliga behandlingar, som baserade sig på att inga av de tidigare hudförändringarna kvarstod. Behandlingen sattes ut när endast en slät ulcererad dermis eller kraterliknande formation kunde detekteras på den behandlade vävnaden. Då ingen biopsi eller andra prover togs från det behandlade området kunde ingen bedömning av eventuella kvarstående tumörceller eller virus göras. Detta medför att det finns en risk att vi överbehandlade eller underbehandlade en del av tumörerna. Det hade dock funnits risker och nackdelar med att provta den behandlade ytan, då en icke färdig behandlad tumör kan ha aktiverats och transformerats till en mera aggressiv typ vid traumatisering. Kostnaden var en annan aspekt, vilket ej möjliggjorde detta. Återbesöken skedde endast en gång per månad vilket kan ha påverkat behandlingstidens längd. Behandlingstiden för respektive preparat är givetvis varierande beroende på flera parametrar, som typ, storlek, lokalisering, hur länge tumören funnits och troligtvis även på hästens immunförsvar. Idag finns det mycket knapphändig information om de båda läkemedlen vad gäller behandlingstid på hästar. En ny studie där man provtar tumörområdet under behandling för att detektera eventuella kvarvarande tumörceller och/eller virus, skulle kunna ge en bättre uppfattning om hur länge området skall behandlas. Nedan följer några diagram över typiska behandlingsresultat över tid med respektive läkemedel.

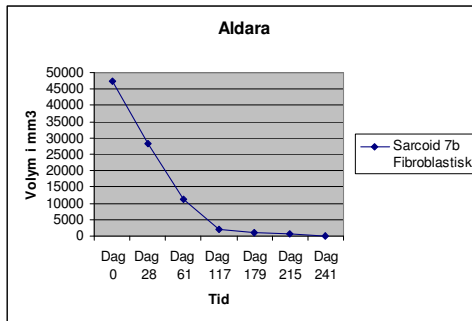


Diagram 1. Volymminskning över tid, sarcoid 7b

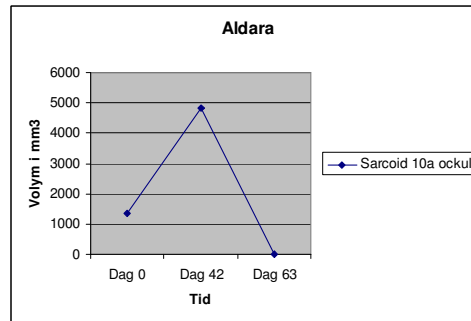


Diagram 2. Volymminskning över tid, sarcoid 10a

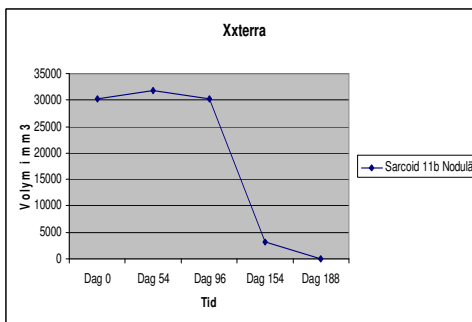


Diagram 1. Volymminskning över tid, sarcoid 11b

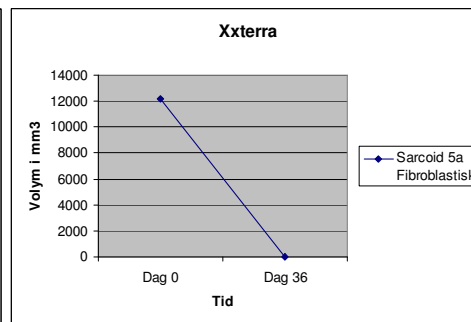


Diagram 1. Volymminskning över tid, sarcoid 5a

En studie där man först kirurgiskt avlägsnar hela eller stora delar av tumören ("debulking") för att sedan behandla området med Aldara™ eller Xxterra™ vore intressat för att se om behandlingstiden påverkas (förkortas eller förlängs)? Vilket av preparaten som är bäst torde bero på flera faktorer och får därför avgöras från fall till fall.

Det är idag svårt att uttala sig om recidivfrekvensen då uppföljningsperioden för de flesta behandlade tumörer är kort. Enligt den tidigare studien om effekterna av Aldara™ på equina sarcoider, var recidiv frekvensen låg och av de tumörer som minskat med 100% förekom inga recidiv. Uppföljningsperioden var dock relativt kort (4 – 60 veckor). Föreliggande studie följer samma mönster och inga recidiv har ännu detekterats vid behandling med Aldara™. Vad gäller Xxterra™ är trenden liknande, men inga tidigare publicerade data gällande detta finns tillgängligt. Enligt tillverkaren föreligger en recidivrisk på 20% efter första behandlingen. Vid upprepad behandling sjunker denna frekvens till <1%. I föreliggande studie förekom recidiv på en tumör, dock avslutade djurägaren behandlingen utan en veterinärbedömning. Tumören eliminerades sedan totalt efter fortsatt behandling. Uppföljningsperioden för föreliggande studie sträcker sig från 1 till 35 veckor.

Kostnaderna varierar beroende på tumörvolym, tumörtyp och behandlingstid. Aldara™ kostar 694,50 kr för 4x3x250mg. En påse räcker att behandla en yta på 20 cm². Detta innebär att en ockult tumör med en yta på 20 cm², som behandlas i 8 veckor kostar 1389 skr, medan nodulär tumör med en yta på 40 cm² som behandlas i 32 veckor kostar 5556 skr. En burk Xxterra™ på 57g kostar 740 kr och den totala kostnaden beror på tumörvolym samt behandlingstid.

För båda preparaten föreligger en tävlingskarrens på 96 h och en livslång slaktkarrens.

Fördelar med behandlingsmetoden, förutom de positiva resultaten, låga recidiv frekvensen samt relativt låga kostnaden är att metoden är enkel och kan utföras av djurägaren i egen vård. Nackdelarna är att behandlingstiden är lång och att det är svårt att tävla med hästen under behandlingen. Hästen kan även vara öm i behandlingsområdet.

Ingen statistisk analys beträffande eventuella korrelationer mellan behandlingsresultat, typ av sarcoid, totalantal tumörer på hästen, deras lokalisering och behandlingspreparat har utförts på föreliggande material. Flera hästar är inte färdigbehandlade och studien kommer att fortsätta efter december 2007. Ytterligare hästar kommer vidare att inkluderas för att få ett mera omfattande material och möjlighet att statistiskt analysera alla data. En uppföljning av samtliga hästar i studien kommer även att utföras ca 1 – 2 år efter avslutad behandling för att utvärdera ett mera långsiktigt resultat.

Det vore i framtiden intressant att även genomföra molekylärgenetiska och immunologiska studier för att korrelera kliniskt beteende, inklusive resultat av behandling, för olika sarcoidtyper med typen och mängden viralt DNA samt eventuella variationer i virus DNA (ORF, Yuan et al 2006).

Litteraturförteckning

1. Ashrafi Hossein G. et al, Down-regulation of MHC class I by bovine papillomavirus E5 oncoprotein, (2002), *Oncogene* nr 21, s 248 – 259
2. Bolin D. C., Equine Sarcoid, (1999 April), *Equine Disease Quarterly* Vol. 7, nr 3
3. Broström H., Equine Sarcoids A Clinical, Epidemiological and Immunological Study, (1995), Diss, Swedish University of Agricultural Sciences
4. Broström et al. (1997) Generation of in vitro natural cytotoxicity of horse lymphocytes against sarcoid-derived tumor cells not expressing major histocompatibility complex antigens (1996) *American Journal Veterinary research*, Vol. 57, Nr 7, s 992-999
5. Bucher K. et al, Tumour suppressor gene p53 in the horse: identification, cloning, sequencing and possible role in the pathogenesis of equine sarcoid, (1996), *Research in Veterinary Science*, nr 61, s 114 - 119
6. Byam-Cook K. L. et al, Treatment of periocular and non-ocular sarcoids in 18 horses by interstitial brachytherapy with iridium-192, (2006 September), *Veterinary Record*, nr 159 , s 337 - 341
7. Carr A. E. et al, Bovine papillomavirus DNA in neoplastic and nonneoplastic tissues obtained from horses with and without sarcoids in the western United States, (2001 Maj), *AJVR*, Vol.62, Nr 5, s 741 – 744
8. Carr A. E. et al, Expression of a transforming gene (E5) of bovine papillomavirus in sarcoids obtained from horses, (2001 Augusti), *AJVR*, Vol 62, Nr 8, s 1212 – 1217
9. Carstanjen B. et al, Carbon dioxide laser as a surgical instrument for sarcoid therapy – A retrospective study on 60 cases, (1997 December), *Can Vet J* Volume 38, s 773 – 776
10. Chambers G. et al, Association of bovine papillomavirus with the equine sarcoid, (2003 Februari), *Journal of General Virology* 84, s 1055 – 1062
11. Erk N., A study of Kitab al-Hail wal-Baitar, written in the second half of the ninth century by Muhammed Ibn ahi Hizam, (1976) *Hist vet* nr 1, sid 101 – 104
12. Försäkringsbolaget Agrias databas, veterinärvårdsförsäkring under perioden 1997 – 2005, genom A Egenvall, Avdelningen för Kliniska Vetenskaper, Epidemiologi, Sveriges Lantbruksuniversitet
13. Goodrich L. et al, Equine Sarcoids, (1998), *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* nr 14, s 607 - 619
14. Hewes A. C. et al, Use of cisplatin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidae: 59 cases (2000-2004), (2006 November), *JAVMA* Vol 229, No.10, s 1617 – 1622
15. Jackson C, The incidence and pathology of tumours of domestic animals in South Africa, (1936), *Onderstepoort J vet Sci Ind* nr 6, s 378 - 385
16. James V. S., A family tendency to equine sarcoids, (1968), *Southwestern Vet* nr 21, s 235 – 236
17. Knottenbelt C. D. et al, Diagnosis and treatment of the equine sarcoid, (1995 Mars), *In practice*, s 123 – 129
18. Knottenbelt C. D., A suggested clinical classification for Equine Sarcoid, (2005), *Clinical techniques in Equine Practice* nr 4, s 278 – 295
19. Lane J. G., The treatment of equine sarcoids by cryosurgery, (1977), *Equine Veterinary Journal* 9, s 127 – 133

20. Marchetti B. et al, The bovine papillomavirus oncoprotein E5 retains MHC I molecules in the Golgi apparatus and prevents their transport to the cell surface, (2002), *Oncogene* nr 21, s 7808 - 7816
21. Martens A. et al, Histopathological characteristics of five clinical types of equine sarcoid, (2000), *Research in Veterinary Science* nr 69, s 295 - 300
22. Martens A. et al, Evaluation of excision, cryosurgery and local BCG vaccination for the treatment of equine sarcoids, (2001 December), *The Veterinary Record* nr 149, s 665 – 669
23. Martens A. et al, Polymerase Chain Reaction Analysis of the Surgical Margins of Equine Sarcoids for Bovine Papilloma Virus DNA, (2001), *Veterinary Surgery* 30, s 460 – 467
24. Martens A. et al, PCR detection of Bovine Papilloma Virus DNA in Superficial Swabs and Scrapings from Equine Sarcoids, (2001), *The Veterinary Journal* 161, s 280 – 286
25. Marti E. et al, Report of the first international workshop on equine sarcoid, (1993), *Equine Veterinary Journal* nr 25, s 397 – 407
26. Nogueira A. F. S. et al, Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of equine sarcoids: a pilot study, (2006 April), *European Society of Veterinary Dermatology* nr 17, s 259 – 265
27. Pascoe R. R. R., Knottenbelt D. C., *Manual of Equine Dermatology* (1999), London, s 244 – 252
28. Ragland W. L. et al, Equine sarcoid, (1970), *Equine Veterinary Journal* nr 2, s 2 – 11
29. Reid S. W. et al, Epidemiological observations on sarcoids in a population of donkeys (*Equus asinus*), (1994), *Veterinary Record* 134, s 307 – 211
30. Sullins K. E. et al, Equine Sarcoid, (1986 April) *Equine Practice* vol. 8, nr 4, s 21 – 27
31. Théon A. P. et al, Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae: 573 cases (1995–2004), (2007 Maj), *JAVMA* nr 10, s 1506 – 1513
32. Fass.se, Hemsida [online]
http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk_t.jsp?NplID=19980918000010&DocTypeID=6 [2008-01-10]