

# Prævalensundersøgelse af mammatumor hos hund



## Sammendrag

Mammatumor er den hyppigste neoplasi hos hundehunde. Formålet var at undersøge hvor hyppigt mammatumores hos hundehunde på østfyn forekom. Prævalensen af mammatumor hos hundehunde, der er 5 år eller ældre, var 27%.

Der blev fundet en signifikant sammenhæng mellem hundehunde, der havde recidiverende perioder af pseudodrægtighed, og forekomsten af mammatumores.

Der blev ikke fundet mammatumores hos hundehunde, der var tidligt steriliseret. Det understøtter andre undersøgelser, som indikerer at tidlig sterilisering har en markant forebyggende effekt mod udviklingen af mammatumores. En bivirkning ved sterilisation kan være udviklingen af inkontinens, hvilket der var en indikation af her, hvor store hundehunde især havde en tendens til at være disponeret.

## Indholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>INTRODUKTION</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>ÆTIOLOGI OG PATOGENESE</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>MATERIALER OG METODER</b> .....	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>RESULTATER</b> .....	<b>6</b>
4.1	Prævalens af mammatumor .....	6
4.2	Pseudodrægtighed og mammatumor .....	7
4.3	Sterilisation og mammatumor .....	9
4.4	Sterilisation og inkontinens .....	9
4.5	Hormonbehandling og mammatumor .....	9
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>10</b>
5.1	Prævalens af mammatumor .....	10
5.2	Pseudodrægtighed og mammatumor .....	11
5.3	Sterilisation og mammatumor .....	11
5.4	Sterilisation og inkontinens .....	12
5.5	Hormonbehandling og mammatumor .....	12
<b>6</b>	<b>KONKLUSION</b> .....	<b>13</b>
<b>7</b>	<b>LITTERATURLISTE</b> .....	<b>14</b>
<b>A</b>	<b>BILAG 1</b> .....	<b>17</b>

## 1 Introduktion

Mammatumorer er den hyppigste tumorform hos hundehunde [1,2,3,4,5,6,7,8,9]. I hele hundepopulationen rangerer mammatumorer som den næsthypigste tumorform efter hudtumorer [3,10,11,12,13,14]. En præcis angivelse for prævalensen af mammatumorer hos hundehunde er ikke fundet i litteraturen.

I klinisk praksis anbefales det at sterilisere hundehunde i en tidlig alder for at forebygge mammatumorer [1,2,5,7,8]. Derved stilles ofte spørgsmålet om, hvor hyppigt denne lidelse forekommer.

Det angives, at pseudodrægtighed har en inducerende effekt på udviklingen af mammatumorer, og at hundehunde med recidiverende pseudodrægtighedsperioder har en større risiko for i en tidligere alder at udvikle mammatumorer [10].

Forekomsten af mammatumorer samt tilstedeværelsen af pseudodrægtighed er i en population af hundehunde undersøgt. Det er registreret, hvor mange af hundene der er steriliseret og hvornår i relation til antal af løbetider. En bivirkning ved sterilisation kan være udvikling af inkontinens og forekomsten deraf er undersøgt hos de steriliserede hunde.

## 2 Ætiologi og patogenese

Udviklingen af mammavæv og mammatumorer er styret af mange hormoner og vækstfaktorer. Steroider fra ovarierne som østrogen og progesteron er vigtige for vækst og differentiering af normalt mammavæv. De virker både direkte og indirekte på egne receptorer, andre hormoner og vækstfaktorer [15,16].

Der er i både normalt mammavæv og i mammatumorer påvist østrogenreceptorer (ER) og progesteronreceptorer (PR), men reguleringen deraf er stadig uklar [6,15,16,17,18,19,20]. Østrogen og progesteron er de centrale faktorer i carcinogenesen ved mammatumorer, hvilket også understøttes af, at tidlig sterilisering har en forebyggende effekt på udviklingen af mammatumorer [2,6,7,8,19,21].

I normalt mammavæv og i benigne mammatumorer, er der påvist et højt indhold af ER og PR., i forhold til maligne mammatumorer som carcinomer, hvor der modsat er en lav steroidreceptorkoncentration [6,15,17,19,20,22]. I metastaser fra maligne mammatumorer kan der sjældent påvises nogen form for receptorer [17,19,20,22].

Der er påvist en øget koncentration af ER i normalt mammavæv hos hunde der er over 5 år. Ligeledes er der påvist en øget koncentration af ER i de caudale mammae (4. og 5. kirtel) [15,16,17]. Det er i overensstemmelse med, at der ses en større sandsynlighed for udvikling af mammatumorer hos hunde der er 5 år eller ældre, og at det især er de caudale mælkekirtler, der angribes [2,3,12,15,23]. Det kan ligeledes kobles sammen med, at udviklingen af normalt mammavæv er mindre hos unge hunde og mindre i de craniale mælkekirtler der resulterer i en nedsat sensitivitet til de ovariale steroider [15,16].

Hundens cyklus-stadie er også medvirkende årsag til, hvor stor koncentrationen af de steroider receptorer er. ER indholdet er større midt i metøstrus end i proøstrus og østrus, hvorimod PR koncentrationen er lavere i metøstrus [15,16,17]. I mammatumorevæv er ER koncentrationen reduceret i forhold til normalt væv. Modsat PR koncentrationen, der er øget i benigne tumorer [15,17].

ER menes at blive induceret af østrogen og reduceret af progesteron. En forklaring på, at ER er højest midt i anden halvdel af metøstrus kan være, at ER induceres af prolaktin [15,16]. Prolaktin-koncentrationen øges i den anden halvdel af metøstrus, når progesteronkoncentrationen er aftagende [15,16,24].

Selvom der er påvist en cyklusvariation, er koncentrationen af ER og PR direkte proportional i både normalt mammavæv og mammatumorevæv [15,17,19]. Det menes at PR induceres af østrogen efter binding med ER [6,15,17].

En af vækstfaktorerne, der er involveret i mammavækst og differentiering af celler, er EGF (epidermal growth factor), der bindes til receptoren EGF-R i mammavævet. Både normalt og neoplastisk

mammavæv indeholder EGF-R [15,16,18,22]. Mængden af EGF-R i mammavæv menes at være relateret til virkningen af østrogen og progesteron og deres receptorer [15,18]. Der er kun fundet en direkte korrelation mellem ER og EGF-R i maligne tumores ikke i benigne tumores eller normalt væv. Det understøtter teorien om en østrogenafhængig påvirkning af EGF-R, men også at andre faktorer påvirker tilstedeværelsen af EGF-R i normalt og benignt væv [15,18]. I maligne tumores, hvor der ikke er fundet ER eller PR, er EGF-R koncentrationen ligeledes nedsat [15,18,22].

En del af carcinogenesen kan være tilstedeværelsen af den høje koncentration af ER i den sidste halvdel af metøstrus, hvor der også er en stor proliferation af mammavævet. Når østrogen bindes til ER, induceres en øget mængde af PR. En høj receptorkoncentration giver en høj cellular sensitivitet til de ovariale steroider, der kan øge den mitogene aktivitet i mammavævet [6,16]. Graden af den cellulære proliferation vil omvendt influere på mængden af receptorerne, da hurtigt prolifererende celler indeholder færre receptorer [6,17,19]. Det er vist, at jo hurtigere tumoren vokser, og jo større tumoren er, jo færre receptorer er der tilstede. Disse faktorer er kendetegnende for malignitet, hvor der kan være en stor andel af udifferentierede celler, hurtigt prolifererende celler, ulceration og nekrotisk væv tilstede [17,20]. Det indikerer, at der sker en ændring fra en steroidhormon afhængighed til en uafhængighed med progression af mammatumor- malignitet [6,19].

ER- og PR- koncentrationen kan anvendes som en prognostisk indikator for carcinomer hos hunde [7]. Hvorimod EGF-R expressionen i tumores ikke har vist stor nok signifikans til at kunne anvendes som prognostisk faktor [22]. Hunde med carcinomer indeholdende ER og PR har en længere overlevelsestid end hunde med carcinomer kun indeholdende PR. Hvorimod hunde med carcinomer uden ER og PR kun har en kort overlevelsestid. Receptorstatus menes at være en bedre prognostisk indikator end lymfeknude-metastase [7]. Receptorstatus menes også at være god til at identificere de hunde, der kunne respondere på en antiøstrogen behandling som alternativ til en cytotoxisk kemoterapi [7,20].

Ætiologien i mammatumorcarcinogenesen er stadig usikker. Det er veldokumenteret at prolaktin er involveret i induktion og vækst af mammatumores hos gnavere [9,10,25,26,27,28]. Det er endnu uafklaret hvor stor en rolle prolaktin spiller i carcinogenesen hos hunde [26]. Der er fundet prolaktinreceptorer (PRL-R) i mammavæv og tumorvæv, der positivt korrelerer med epithelindholdet i disse væv. Tilstedeværelsen af PRL-R i mammavæv indikerer, at prolaktin kan være medvirkende i carcinogenesen hos hund [25]. Prolaktin (PRL) syntetiseres i hypofysen, men en autokrin-parakrin syntese og virkning ude i bl.a. epithelialt mammavæv er påvist [9]. I en undersøgelse er der ikke fundet forhøjede værdier i den basale plasmaprolaktinkoncentration hos hunde med mammatumores i forhold til hos raske hunde. Kun i slutningen af metøstrus er der hos nogle hunde fundet en kortvarig forøget PRL koncentration, der sandsynligvis relaterede til en pseudodrægtig tilstand [26].

Andre undersøgelser viser, at det er sandsynligt, at prolaktin og de ovariale steroider har en synergistisk interaktion i carcinogenesen. En undersøgelse fra 2005 viser, at PRL i serum var højere hos hunde med mammatumores end hos raske hunde. Der var ikke forskel på PRL koncentrationen, om tumoren var benign eller malign [9]. Det er vist, at vævskoncentrationen af PRL er højere i maligne end i benigne tumores, der igen er højere end i mammavæv hos raske hunde. PRL korrelerer positivt med maligniteten af mammatumoren – jo mere malign jo højere koncentration. Der kræves dog flere undersøgelser, før prolaktinkoncentrationen endeligt kan anvendes prognostisk i forbindelse med maligne tumores hos hunde [9].

Serumprolaktinniveauet hos hunde med maligne tumores afspejler ikke det høje prolaktinniveau fundet i malignt tumorvæv. Det tyder på en lokal produktion af prolaktin i neoplastiske celler, der har en autokrin effekt på tumorceller selv og en parakrin effekt i det underliggende væv (normalt eller neoplastisk). En anden hypotese kan være, at det tumorproducerede prolaktin har en endokrin effekt, der giver en negativ feedback på hypofysen og dermed nedsat serumprolaktinkoncentration [9].

Der er ligeledes i undersøgelsen fra 2005 vist, at både serum og vævsindholdet af de steroider hormoner (bl.a. østrogen og progesteron) er højest hos hunde med maligne tumores i forhold til raske hunde og hunde med benigne tumores. Det giver en hypotese om, at der også er en autokrin syntese af østrogen i neoplastiske celler hos hunde [9].

Undersøgelsen demonstrerer en stærk positiv korrelation mellem prolaktinkoncentrationen og koncentrationen af østrogen og progesteron i mammatumores hos hund. Det indikerer, at de steroider og prolaktin virker som lokale vækstfaktorer, der ved en auto- og parakrin funktion, stimulerer tumorproliferation i maligne mammatumores [9] og dermed er helt centrale i carcinogenesen hos hund.

Undersøgelser har søgt at sætte fokus på, om der ernæringsmæssigt findes forebyggende faktorer mod udviklingen af mammatumores. Det er vist, at polyumættede fedtsyrer (PUFA) kan påvirke aktiviteten af EGF. Det er humant demonstreret, at fiskeolier (n-3)PUFA har en forebyggende effekt modsat vegetabiliske olier (n-6)PUFA. Data har vist, at det er forholdet mellem n-3 og n-6, der er vigtigt og ikke koncentrationerne deraf. En n-3:n-6 ratio på 1:1 – 1:2 har sandsynligvis den bedste forebyggende effekt mod udviklingen af mammatumores [14].

Det er i en undersøgelse vist, at faktorer som: Alder (der i undersøgelsen var hunde, som i gennemsnit var 9,8 år), tilstedeværelse af obesitet ved 1 årsalderen, og indtagelse af en høj andel af rødt kød (især okse- og svinekød), uafhængige af hinanden er positivt associeret med risikoen for at udvikle mammatumores [29]. Modsat og uafhængig af hinanden er forebyggende faktorer som indtagelse af en høj andel af fjerkræ i foderet [29], og en slank kropsbygning ved 9-12 måneders alderen hos steriliserede hunde påvist i en anden undersøgelse [8]. Det kræver dog yderligere undersøgelser, før endelige ernæringsmæssige konklusioner kan stilles i forbindelse med mammatumorcarcinogenesen hos hund.

### 3 Materialer og metoder

Inklusionskriteriet i denne mammatumoprævalensundersøgelse var alle hunhunde, der var 5 år eller ældre, som kom ind på Rynkeby Dyreklinik i perioden fra d. 1. juli 2006 til d. 30. november 2006. Det havde ingen betydning hvad årsagen til dyrlægebesøget var.

Et spørgeskema var udfærdiget, se bilag 1. Veterinærsygeplejersken i modtagelsen skulle udprinte spørgeskemaet til de relevante hunhunde, så dyrlægen fik det med ind til konsultationen. Fem dyrlæger var i undersøgelsesperioden involveret i udfyldelsen af spørgeskemaerne.

Dyrlægen skulle i konsultationen udfylde spørgeskemaet. Ved palpation af mammae blev det undersøgt, om der var tilstedeværelse af mammatumores, og om der var kliniske tegn på pseudodrægtighed så som laktation og mammahyperplasi. Klienten blev spurgt, om det var observeret, at hunden tidligere havde haft pseudodrægtighedsperioder så som hævede mælkekirtler og mælk i mælkekirtlerne eller ændret adfærd et par måneder efter løbetiden. Ligeledes blev klienten spurgt, om hunden var steriliseret, og hvis den var, blev der spurgt om der var tegn på inkontinens.

Hvis hunden tidligere var blevet kirurgisk behandlet for en eller flere mammatumores, så var hunden per definition positiv for mammatumor. Efterfølgende blev alle spørgeskemaer gennemgået og korrigeret med hundens tidligere operationsjournal. En hund med en eller flere mammatumores figurerer kun med én positiv værdi i resultatet.

Ligeledes blev det noteret ved gennemgang af hundens journal, om den var hormonbehandlet med et progesteronpræparat for løbetidsudsættelse. Det blev dog ikke yderligere undersøgt, om hundene kunne have været progesteronbehandlet hos andre dyrlæger.

Alle resultater fra spørgeskemaerne er skrevet ind i et regneark og korrekturlæst. Har patienten været tilset flere gange i undersøgelsesperioden, er det korrigeret, så den kun figurerer én gang i materialet.

Stikprøvestørrelsen til prævalensbestemmelsen blev på forhånd udregnet til 188 hunde. Beregningen var foretaget ud fra en estimeret population på 3000 hunhunde, der er 5 år eller ældre. Prævalensen af mammatumor var vilkårlig sat til 25%, med en accepteret fejl på 6 procentpoint (+/- 3% bredde af konfidensinterval) ved et 95% konfidensinterval (KI)[30].

## 4 Resultater

### 4.1 Prævalens af mammatumor

Der blev i alt undersøgt 207 hundehunde, hvoraf 56 hunde havde mammatumores eller tidligere var blevet opereret derfor. I stikprøvestørrelsen er hundene pænt fordelt i hver aldersgruppe. Kun blandt de 13 - og 14 årige hunde er der et lille antal (henholdsvis 6 og 1 hund) se tabel 1.

**Tabel 1:** Undersøgelsens aldersfordeling af hunde.

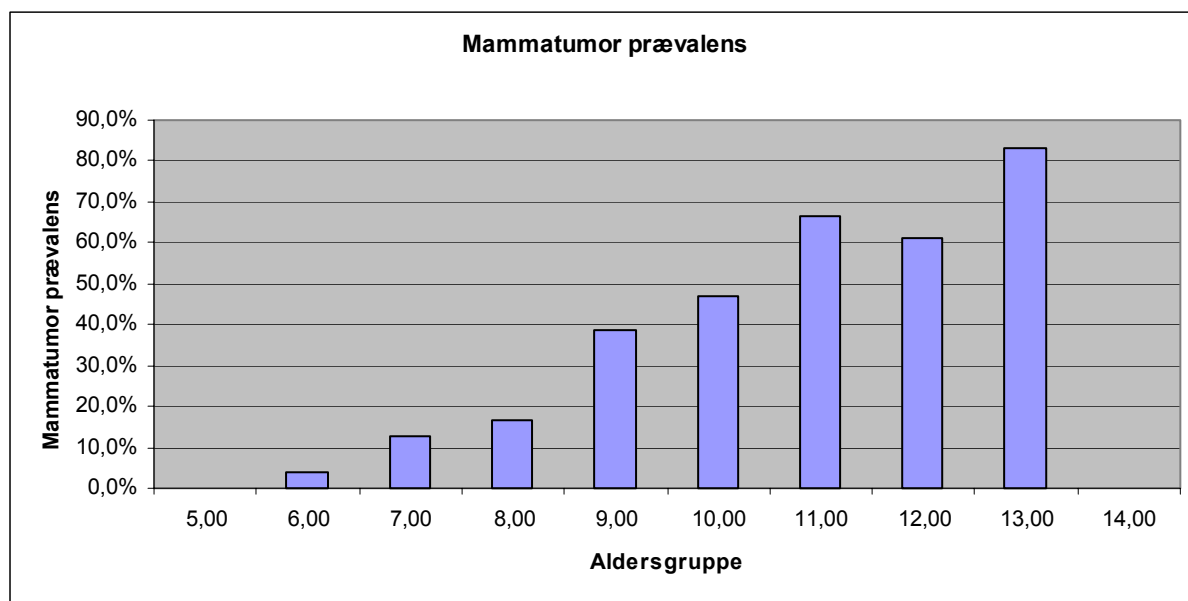
Alders gruppe	Antal hunde	Fordeling
5-6år	17	8,2%
6-7år	35	16,9%
7-8år	28	13,5%
8-9år	26	12,6%
9-10år	33	15,9%
10-11år	22	10,6%
11-12år	17	8,2%
12-13år	22	10,6%
13-14år	6	2,9%
14-15år	1	0,5%
Sum	207	100%

Det gav en prævalens af mammatumor hos hundehunde, der er 5 år eller ældre, på 27% (21-34%) ved 95% KI [31]. Stikprøven er repræsentativ for en population af hundehunde, der er 5 år eller ældre som eneste selektering.

I stikprøven var 30 hunde steriliseret før 4. løbetid, og ingen af de hunde havde udviklet mammatumores. Der var 5 hunde, som var hormonbehandlet med et progesteronpræparat, hvoraf 4 af hundene havde udviklet mammatumores.

Ved at have selekteret de 35 hunde fra, er stikprøven nu repræsentativ for en population af hundehunde, hvor henholdsvis forebyggende tiltag og sandsynligvis mammatumorinducerende tiltag er fraselekteret. Stikprøvestørrelsen blev nu 172 hunde hvoraf 52 hunde havde mammatumores.

Fordelingen af alle hunde med mammatumores i forhold til alderen ses i figur 1. Forekomsten af mammatumores var højest fra 9-13 års alderen.



**Figur 1:** Mammatumor prævalens. Fordelingen af hunde med mammatumor som funktion af alderen. 30 hunde, der er steriliseret før 4. løbetid og som ingen mammatumor havde, er ikke inkluderet heri. Ligeledes er 5 hunde, der er hormonbehandlet, hvor 4 af hundene havde mammatumores, også fraselekteret.

Prævalensen af mammatumor hos hunnhunde, der er 5 år eller ældre, der ikke er steriliseret før 4. løbetid, og som ikke har fået hormonbehandling var således 30% (23-38%) ved 95% KI [31].

## 4.2 Pseudodrægtighed og mammatumor

Ud af de 207 hunde, var der en hund, hvor det var ukendt, om den tidligere havde haft pseudodrægtighedsperioder. Denne hund, der havde mammatumores, er trukket ud af undersøgelsen om pseudodrægtighed, så der kun regnes med 55 hunde med mammatumores.

I alt var 63 hunde pseudodrægtige eller havde tidligere haft episoder af pseudodrægtighed.

Prævalensen af pseudodrægtighed var her  $63/206 = 31\%$  (24-37%) ved 95% KI [31]. Stikprøven er repræsentativ for en population af hunnhunde, der er 5 år eller ældre som eneste selektering.

Ved beregning af pseudodrægtighed og mammatumor er de 30 hunde, der alle var steriliseret før 4. løbetid og alle var fri for mammatumores, taget fra, for at de ikke skulle påvirke resultatet. 3 af de steriliserede hunde, havde haft tegn på pseudodrægtighed før de blev steriliseret. Ligeledes er de 5 hunde, der var hormonbehandlet fraselekteret, for ikke at sløre resultatet. Én af de hunde havde haft pseudodrægtighedsperioder før hormonbehandlingen.

Fordelingen af hundene kan ses i tabel 2. Ved pseudodrægtighed forstås: alle de hunde, der var pseudodrægtige ved undersøgelsen eller tidligere havde haft episoder af pseudodrægtighed.

**Tabel 2:** 2x2 tabel. Hvor sygdom er mammatumor og eksponeringen er pseudodrægtighed. I stikprøven er fraselekteret 30 hunde, der er steriliseret før 4. løbetid og 5 hunde, der er hormonbehandlet.

		Mammatumor		Sum
		Ja	Nej	
Pseudodrægtig	Ja	25	34	59
	Nej	26	86	112
Sum		51	120	171

Prævalensen af pseudodrægtighed hos hunhunde, der er 5 år eller ældre, der ikke er steriliseret før 4. løbetid, og som ikke har fået hormonbehandling var  $59/171 = 34\%$  (27-42%) ved 95% KI [31].

Risiko(pseudo.) (Risiko for at have mammatumor, hvis den er pseudodrægtig) =  $25/59 = 42\%$

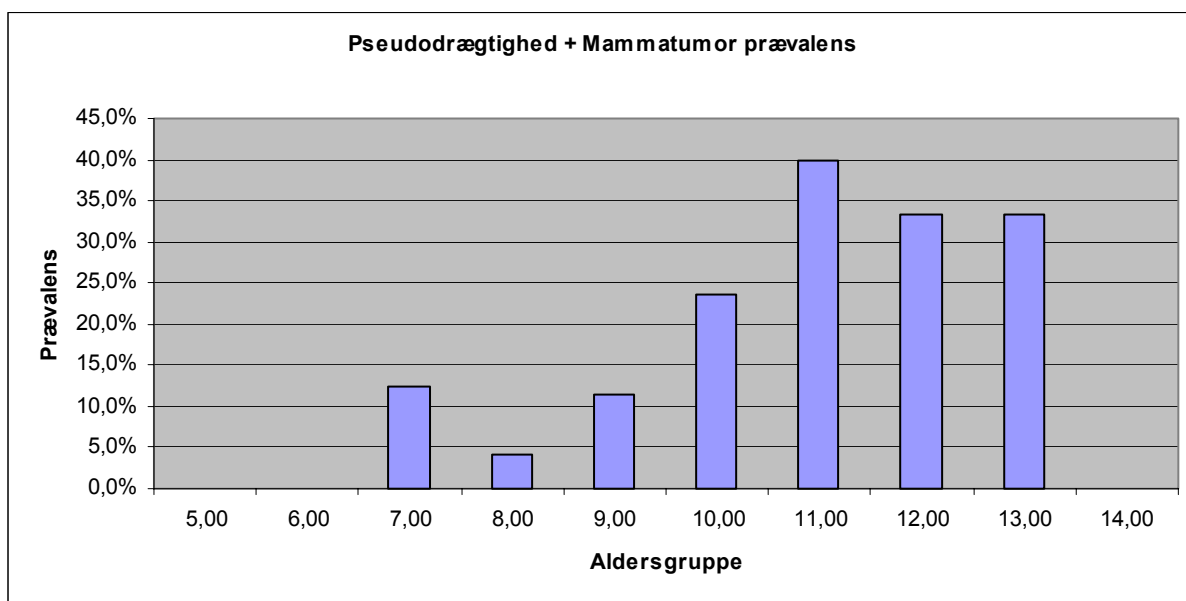
Risiko(ikke-pseudo.) (risiko for at have mammatumor, hvis den ikke er pseudodrægtig) =  $26/112 = 23\%$

Relativ risiko: RR = Risiko(pseudo.) / Risiko(ikke-pseudo.) =  $0,42/0,23 = 1,8$

p-værdi = 0,02 [32]; da  $p < 0,05$  er der signifikant forskel på at have mammatumor hvis hunden er henholdsvis pseudodrægtig eller ikke. Der er næsten dobbelt så stor sandsynlighed for at have mammatumor hvis hunden er pseudodrægtig.

Confounding forekommer hvis effekten af pseudodrægtighed i virkeligheden skyldes en anden faktor. Her kunne alderen være en confounding. For undersøgelse deraf blev hundene opdelt i alder. I Mantel-Haenszel regneark blev to nye 2x2 tabeller udfyldt med henholdsvis hunde under 9 år og hunde, der er 9 år eller ældre. Relativ risiko: RR crude = 1,8 er næsten den samme som RR adjustet = 1,7 og det betyder at der næppe er confounding. I gruppen af hunde 5 – 9 år er RR = 2,2 (ikke signifikant) og i gruppen af hunde 9 år eller ældre er RR = 1,6 (grænse-signifikant). Det resultat kunne tyde på, at der kan være interaktion dvs. at der kan være større risiko for mammatumor, hvis hunden både er ung og har været pseudodrægtig, end hvis den er gammel og har haft pseudodrægtighed [33].

Blandt alle de pseudodrægtige hunde med mammatumores, ses fordelingen af dem i forhold til alder i figur 2.



**Figur 2:** Prævalensen af hunde, der har mammatumor og pseudodrægtighed i relation til alderen.



### 4.3 Sterilisation og mammatumor

53 hunde i alt var steriliserede. I tabel 3 ses fordelingen af hundene i forhold til sterilisationstidspunkt og udviklingen af mammatumor.

**Tabel 3:** Fordeling af hunde i forhold til sterilisationstidspunkt og forekomst af mammatumor.

Gruppe	A	B	C	D	E	sum
Sterilisations-tidspunkt	Før 1. løbetid	Mellem 1. og 2. løbetid	Mellem 2. og 3. løbetid	Mellem 3. og 4. løbetid	Efter 4. løbetid	
Antal hunde	7	16	4	3	23	53
Mammatumor (antal hunde)	0	0	0	0	7	7

Blandt de 30 hunde, der var steriliseret før 4. løbetid, havde ingen af hundene udviklet mammatumores. Alle hundene med mammatumores var at finde i gruppe E, hvor de var steriliseret efter 4. løbetid.

### 4.4 Sterilisation og inkontinens

Af de 53 steriliserede hunde, havde 9 hunde udviklet inkontinens i varierende grad.

Prævalens af inkontinens hos alle de steriliserede hunde var  $9/53 = 17\%$  (8-30%) ved 95% KI [31].

7 af hundene var steriliseret før 1. løbetid, hvoraf 2 af de hunde havde udviklet mere eller mindre inkontinens.

Prævalens af inkontinens hos hunde steriliseret før 1. løbetid var  $2/7 = 28\%$  (5-70%) ved 95% KI [31]

46 hunde var steriliseret efter 1. løbetid, hvoraf 7 af hundene havde udviklet mere eller mindre inkontinens

Prævalens af inkontinens hos hunde steriliseret efter 1. løbetid var  $7/46 = 15\%$  (6-30%) ved 95% KI [31].

Der var stor usikkerhed ved resultaterne, da stikprøvestørrelserne her var meget små. Det ses også på bredden af konfidensintervallerne.

### 4.5 Hormonbehandling og mammatumor

Ud af alle 207 hunde, var 5 hunde hormonbehandlet med et progesteron præparat.

4 af de behandlede hunde havde mammatumores.

Prævalens af mammatumor hos hunde der var hormonbehandlet var  $4/5 = 80\%$  (29-99%) ved 95% KI [31].

3 af de hormonbehandlede hunde med mammatumores var over 10 år gamle. En af de hormonbehandlede hunde med mammatumor var 5½ år gammel. Den ene hormonbehandlede hund uden mammatumor var næsten 7 år gammel.

Der var her stor usikkerhed på resultatet, da stikprøvestørrelsen igen var meget lille, hvilket tydelig ses på den store bredde af KI.

## 5 Diskussion

### 5.1 Prævalens af mammatumorer

Med den foreliggende prævalens på 27% af de 207 undersøgte hunde, er stikprøvestørrelsen lidt større end beregnet (188 under antagelsen af 25% mammatumoprævalens). Det forbedrer dog kun præcisionen af den foreliggende mammatumoprævalens.

Stikprøvestørrelsen er et vilkårligt og bredt repræsentativt udsnit af hundepopulationen, med mange forskellige racer og spredt aldersfordeling fra 5 til 14 år. Andelen af ældre hunde kunne være større, da der i begyndelsen af undersøgelsesperioden ikke blev udfyldt spørgeskema på alle aflivningshunde, der ofte var ældre hunde. Det kan have indvirkning på resultatet af mammatumoprævalensen, der måske reelt ville være højere. Blandt de 207 hunde er 4 af hundene undersøgt med anamnesen om et mammatumorproblem. De øvrige hunde inkluderer raske hunde til sundhedsundersøgelse og hunde, der kommer med mange forskellige anamneser. Mammatumoprævalensen er derfor ikke kunstig høj, da der ikke er selekteret for mammatumorhunde, og de 4 hunde kun udgør en lille andel. De undersøgte hunde kommer fra både by og landområder og afspejler den generelle population af hunde fra 5 år og opefter på Østfyn. Stikprøven er dog ikke tilfældigt udvalgt, da der var variation i, hvornår veterinærsygeplejersken i modtagelsen huskede at printe spørgeskemaet ud.

Ud af alle de 56 hunde med mammatumores er de 22 mammatumores bemærket ved det årlige sundhedseftersyn. Der er dog ikke differentieret mellem, om det er et helt nyt fund, eller om ejer fra tidligere undersøgelser ved, at tumoren er der, men ikke ønsker behandling deraf. Det kan alligevel indikere, at der inden for dette sygdomsområde er en god grund til årligt at få hunden sundhedsundersøgt.

Det er vist, at der er en større risiko for at udvikle mammatumores hos hunde, der er 5 år eller ældre. Især ses en stor risiko for at have udviklet mammatumores omkring 10 årsalderen [1,2,3,4,5,8,11,12,13,23,29]. Derfor er der i undersøgelsen kun medtaget hunhunde, der er 5 år eller ældre.

Der er udført incidensstudier over udviklingen af mammatumores hos hunhunde [5,11]. Der er ikke fundet studier, der omhandler prævalensundersøgelser af mammatumores.

En mammatumoprævalens på 27% er høj. Hundene er undersøgt ved palpation, hvorved alle hævelser i mammae vil figurere som mammatumores. I en undersøgelse er det vist, at den klinisk stillede diagnose ”mammatumor” er en meget præcis diagnose, og der er kun fundet få procent af tumorerne, som viste sig ikke at være mammatumores [5]. Der er her ikke foretaget histopatologisk undersøgelser af hævelserne, der som følger heraf ikke er inddelt i, om de er dysplastiske, benigne eller maligne mammaforandringer eller slet ikke er mammatumores. Det vil sandsynligvis ikke påvirke resultatet væsentligt, og prævalensundersøgelsen omhandler alle typer forandringer i mammae, som typisk vil blive henstillet til videre undersøgelse og ofte mammatumoroperation. Ud af de 56 hunde med mammatumores, er de 14 af hundene tidligere opereret for en eller flere mammatumores.

Ved fraselektering af de mange hunde steriliseret før 4. løbetid, der her synes at have en forebyggende effekt på udviklingen af mammatumores samt fraselektering af de få hormonbehandlede hunde, der sandsynligvis er mammatumorinducerende, giver det et klarere billede af mammatumoprævalensen. Prævalensen er nu øget til 30%. Det faktum at være intakt hunhund på 5 år eller ældre giver en høj risiko for at have mammatumor. Det viser, at tidlig sterilisation har en forebyggende effekt og kan nedsætte mammatumoprævalensen.

Den høje mammatumoprævalens, der ses her, korrelerer med den øvrige litteratur, der angiver, at mammatumores sammen med hudtumores er de tumorformer, der hyppigst ses [2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14]. En bias kan være, at hud- og mammatumores ofte let opdages ved inspektion og palpation modsat tumores i de indre organer, der ikke lige så let kan diagnosticeres og måske derfor ikke figurerer så hyppigt i statistikken [5,11].

## 5.2 Pseudodrægtighed og mammatumorer

I den normale cyklus sker der i anden halvdel af metøstrus et fald i progesteronkoncentrationen, der samtidig medfører en stigning i prolaktinkoncentrationen. Alle hunde har en fysiologisk pseudodrægtighedsperiode, men der er forskel på koncentrationen af prolaktin og variation i, om der klinisk ses symptomer på pseudodrægtighed som hyperplasi af mammae, laktation og adfærdændring [24]. Når der her refereres til pseudodrægtighed, så menes der de hunde, der klinisk har symptomer derpå.

En kilde (Verstegen & Onclin 2006) mener, at prolaktin, der er til stede i hver cyklus og som er involveret i mammavækst og differentiering af mammavævet, samt er patologisk højt i pseudodrægtighedsperioden, må være involveret i udviklingen af mammatumorer. Kilden angiver, at pseudodrægtighed har en inducerende effekt på udviklingen af mammatumorer [10]. Samme kilde har observeret, at hunde med recidiverende pseudodrægtighedsperioder signifikant tidligere udviklede mammatumorer, end hunde, der ikke havde pseudodrægtighedsperioder [10]. Kilden er et referat af et indlæg fra The North American Veterinary Conference 2006, og er ikke fundet publiceret i et engelsksproget tidsskrift.

Det er tidligere nævnt, at prolaktin sammen med de ovariale steroider og vækstfaktorer er centrale i carcinogenesen hos hund. I litteraturen er det kontroversielt, om pseudodrægtighed influerer på mammatumorudviklingen. Der er studier, der mener, at pseudodrægtighed kan være en tumorinducerende faktor [10,23 ] og studier, der ikke kan påvise, at pseudodrægtighed har en inducerende effekt på mammatumorer [20,21,34,35].

Der er i undersøgelsen her en signifikant sammenhæng mellem pseudodrægtighed og mammatumorer. Der er en næsten dobbelt så stor risiko for at have mammatumorer, hvis hunden har været pseudodrægtig. Da pseudodrægtighed forekommer hos ca. 1/3 af alle intake hundehunde, der er 5 år eller ældre, kan det være en af årsagerne til den høje mammatumorprævalens. Det indikerer, at sterilisation især bør anbefales, hvis hunden har recidiverende pseudodrægtighed.

I undersøgelsen her ses ikke, at hundene i en tidligere alder har udviklet mammatumorer, selv om de har recidiverende episoder af pseudodrægtighed. Tværtimod er det i gruppen blandt de 11-årige hunde med pseudodrægtighed at forekomsten af mammatumorer er størst (se figur 2). Opdeles hundene i henholdsvis en ung og gammel gruppe, ses der dog statistisk [33] en tendens til, at effekten af pseudodrægtighed kan afhænge af alderen, netop at der kan være større risiko for mammatumorer, hvis hunden både er ung og har været pseudodrægtig.

Ved spørgsmålet, om hunden tidligere har haft pseudodrægtighedsperioder, er det klientens subjektive svar, der danner grundlaget. Nogle klienter er gode til at observere deres hund og eventuelle kliniske symptomer derpå. Andre klienter er måske ikke så opmærksomme. Hvordan spørgsmålet er formuleret fra dyrlægen kan ligeledes have en indflydelse på svaret. Derfor er der usikkerhedsfaktorer med i denne gruppe. Alle hunde, der er pseudodrægtige ved undersøgelsen, havde også tidligere haft episoder af pseudodrægtighed.

## 5.3 Sterilisation og mammatumorer

Det er generelt accepteret, og refereres ofte i litteraturen, at tidlig sterilisering har en forebyggende effekt på udviklingen af mammatumorer [2,6,7,19,21]. De fleste artikler referer til en undersøgelse foretaget tilbage i 1969, hvor under 100 hunde, var med i undersøgelsen [21]. Det blev i undersøgelsen vist, at hunde, steriliserede før 1. løbetid, havde 0,5% risiko for udvikling af mammatumorer. Hunde steriliserede efter 1. løbetid havde 8% risiko, og hunde, steriliserede efter 2 eller flere løbetider, havde 26% risiko for udvikling af mammatumorer. Der blev vist, at hunde, der blev steriliseret efter 2 løbetider, men før de var 2½ år gamle (og derved estimeret til maksimalt at have haft 4 løbetider), stadig havde en forebyggende effekt på udviklingen af mammatumorer, men derefter kunne en beskyttende effekt ikke påvises. Der blev fundet 1 hund med mammatumorer, der var blevet steriliseret før første løbetid, men gruppen af undersøgte hunde var lille, så en hund fra eller til giver en stor forskel i risikoberegningen. Det er usikkert om den ene hund måske havde haft en løbetid, som ejeren

ikke havde opdaget. Forfatteren mener at den forebyggende effekt af sterilisering før 1. løbetid sandsynligvis er meget større – og at risikoen for mammatumord udvikling sandsynligvis er tæt på 0% [21].

Blandt de foreliggende hunde i nærværende undersøgelse, der er steriliseret før 4. løbetid, dvs. når de maksimalt er ca. 2½ år, ses der ingen udvikling af mammatumores. Da det også her er en lille gruppe hunde, og der kan være usikkerhed på det præcise antal af løbetider før sterilisationen, skal resultatet tages med forbehold. Det tyder alligevel på at, sterilisation af hunde før 4. løbetid har en høj forebyggende effekt mod udviklingen af mammatumores.

Af de 23 hunde, der er steriliseret efter 4. løbetid, udviklede 7 hunde mammatumores. Der er i denne gruppe stor variation i alderen og i antal af løbetider ved sterilisationstidspunktet. Der er store forskelle på årsagen til sterilisation, da det blandt andet kan være mammatumores, pyometra og kejsersnit.

## 5.4 Sterilisation og inkontinens

Inkontinens hos hunde kan skyldes mange arvelige eller fysiske defekter. Ved en fysiologisk inkontinens ses ofte, at den urethrale sphinctermekanisme ikke fungerer normalt. En del af dem responderer på østrogen terapi (hormonal inkontinens) [24,36,37,38,39]. Hos hunde, der er steriliseret, kan bivirkningen være, at de udvikler inkontinens. Fænomenet kan variere fra en svær form med inkontinens hver dag til en sporadisk form af inkontinens [40]. Udviklingen af inkontinens vil for de fleste tilfælde opstå indenfor 3 til 5 år efter operationen [36,39,40]. Undersøgelser har vist, at mellem 5-20% af de steriliserede hunde udvikler inkontinens [36,38,39,40]. Modsat udvikler kun mellem ca. 1-5% af de ikke steriliserede hunde inkontinens [36,37,38]. Det er stadig kontroversielt, om der er en øget risiko for udvikling af inkontinens ved sterilisering henholdsvis før eller efter 1. løbetid [36]. Der er i litteraturen ikke fundet signifikant forskel på forekomsten af inkontinens hos hunde steriliseret henholdsvis før eller efter 1. løbetid [24,36,40]. I følge Gary England bliver der ikke flere inkontinente hunde ved at de steriliseres før 1. løbetid, men graden af inkontinens vil blive stærkere, hvis de er disponeret derfor [41].

I nærværende undersøgelse var antallet af stikprøver meget lille og resultatet af inkontinens dermed meget usikkert. Ligeledes er der en stor variation i graden af inkontinens. Nogle hunde havde kun meget sporadisk inkontinens, og kun 4 af hundene var i direkte østrogenbehandling mod daglig inkontinens. Trods den store usikkerhed i prævalensen af inkontinens støtter det alligevel den øvrige litteratur i, at inkontinens er en bivirkning ved sterilisation.

Der er i flere undersøgelser fundet en stærk korrelation mellem kropsvægt og risikoen for at udvikle inkontinens. Det er især de store hunde med en vægt på over 20 kg, der synes at være disponeret [36,40]. Blandt de 9 hunde, der er inkontinente i undersøgelsen her, er der en hund under 20 kg, og 8 hunde, der er over 20kg. Selvom det er et lille antal hunde, støtter det hypotesen om, at store hunde er mere disponerede for at udvikle inkontinens efter sterilisation.

## 5.5 Hormonbehandling og mammatumorer

Progesteron er, som tidligere omtalt, en af de centrale faktorer i mammatumorcarcinogenesen hos hund. Det understøttes af, at der i undersøgelser er fundet en øget risiko for udvikling af mammatumores hos hunde, der er hormonbehandlet med et progesteronpræparat [1,23,34,42].

Selvom antallet af hormonbehandlede hunde her er meget lille, og der derfor er stor usikkerhed på resultatet, er det alligevel meget bemærkelsesværdigt at 4 ud af 5 hunde har udviklet mammatumores. Det indikerer at hormonbehandling, anvendt som løbetidsudsættelse, bør undgås.

## 6 Konklusion

Fra undersøgelse af 207 hunde, forekommer der mammatumores hos 27% (21-34%) af alle hunhunde, der er 5 år eller ældre.

Det tyder på at, mammatumores kan forebygges ved tidlig sterilisering. En bivirkning ved sterilisering kan være udviklingen af inkontinens, hvor store hunde har vist en tendens til at være disponerede.

Især hvis hunden har pseudodrægtighedsperioder, vil sterilisation være at anbefale, da der er fundet en signifikant sammenhæng mellem pseudodrægtighed og forekomsten af mammatumores.

### Tak

Tak til alle medarbejdere på Rynkeby Dyreklinik for deres hjælp ved udfærdigelse af undersøgelsen.

Dyrlæge Helle Stege takkes for hjælp til de statistiske beregninger.

Dyrlæge Søren Nielsen takkes for korrekturlæsning.

## 7 Litteraturliste

1. **Kirpensteijn, J., Rutteman, G.R.:** Practical treatment of mammary neoplasia. The North American Veterinary Conference 2006, 1, 799-801.
2. **Perez Alenza, M.D., Peña, L., Del Castillo, N., Nieto, A.I.:** Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. Journal of Small Animal Practice 2000, 41, 287-291.
3. **Benjamin, S.A., Lee, A.C., Saunders, W.J.:** Classification and Behavior of Canine Mammary Epithelial Neoplasms Based on Life-span Observations in Beagles. Vet Pathol 1999, 36, 423-436.
4. **Itoh, T. et al.:** Clinicopathological Survey of 101 Canine Mammary Gland Tumors: Differences between Small-Breed Dogs and Others. J Vet Med Sci 2005, 67(3), 345-347.
5. **Egenvall, A., Bonnett, B.N., Öhagen, P., Olson, P., Hedhammar, Å., von Euler, H.:** Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. Preventive Veterinary Medicine 2005, 69, 109-127.
6. **Millanta, F., Calandrella, M., Bari, G., Niccolini, M., Vannozi, I., Poli, A.:** Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. Research in Veterinary Science 2005, 79(3), 225-232.
7. **Sartin, E.A., Barnes, S., Kwapien, R.P., Wolfe, L.G.:** Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs. Am J Vet Res 1992, 53(11), 2196-2200.
8. **Sonnenschein, E.G., Glickman, L.T., Goldschmidt, M.H., McKee, L.J.:** Body Conformation, Diet and Risk of Breast Cancer in Pet Dogs: A Case-control Study. American Journal of Epidemiology 1991, 133(7), 694-703.
9. **Queiroga, F.L., Pérez-Alenza, M.D., Silvan, G., Peña, L., Lopes, C., Illera, J.C.:** Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2005, 94, 181-187.
10. **Verstegen, J.P., Onclin, K.:** Prolactin and anti-prolactinic agents in the pathophysiology and treatment of mammary tumors in the dog. The North American Veterinary Conference 2006, 1, 840-844.
11. **Dobson, J.M., Samuel, S., Milstein, H., Rogers, K., Wood, J.L.N.:** Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. Journal of Small Animal Practice 2002, 43, 240-246.
12. **MengJim, S. et al.:** Canine mammary gland tumours in Taiwan during 1995-2002. Abstract in Taiwan-veterinary-Journal 2003, 29(4), 340.
13. **Richards, H.G., McNeil, P.E., Thompson, H., Reid, S.W.J.:** An epidemiological analysis of a canine-biopsies database compiled by a diagnostic histopathology service. Preventive Veterinary Medicine 2001, 51, 125-136.
14. **Cowing, B.E., Saker, K.E.:** Polyunsaturated Fatty Acids and Epidermal Growth Factor Receptor/Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling in Mammary Cancer. American Society for Nutritional Sciences 2001, 131, 1125-1128.
15. **Donnay, I., Rauis, J., Wouters-Ballman, P., Devleeschouwer, N., Leclercq, G., Verstegen, J.P.:** Receptors for oestrogen, progesterone and epidermal growth factor in normal and tumorous canine mammary tissues. J Reprod fert 1993, 47, 501-512.
16. **Donnay, I., Wouters-Ballman, P., Devleeschouwer, N., Leclercq, G., Verstegen, J.:** Changes in oestrogen, progesterone and epidermal growth factor receptor concentrations and affinities during the oestrous cycle in the normal mammary gland and uterus of dogs. Veterinary Research Communications 1995, 19, 101-113.
17. **Donnay, I., Rauis, J., Devleeschouwer, N., Wouters-Ballman, P., Leclercq, G., Verstegen, J.:** Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. Am J Vet Res 1995, 56(9), 1188-1193.



18. **Donnay, I., Devleeschouwer, N., Wouters-Ballman, P., Leclercq, G., Verstegen, J.:** Relationship between receptors for epidermal growth factor and steroid hormones in normal, dysplastic and neoplastic canine mammary tissues. *Res Vet Sci* 1996, 60(3), 251-254.
19. **Rutteman, G.R., Misdorp, W., Blankenstein, M.A., van den Brom, W.E.:** Oestrogen (ER) and progesterin receptors (PR) in mammary tissue of the female dog: Different receptor profile in non-malignant and malignant states. *Br J Cancer* 1988, 58, 594-599.
20. **Nieto, A., Peña, L., Perez-Alenza, M.D., Sánchez, M.A., Flores, J.M., Castaño, M.:** Immunohistologic Detection of Estrogen Receptor Alpha in Canine Mammary Tumors: Clinical and Pathologic Associations and Prognostic Significance. *Vet Pathol* 2000, 37, 239-247.
21. **Schneider, R., Dorn, C.R., Taylor, D.O.N.:** Factors Influencing Canine Mammary Cancer Development and Postsurgical Survival. *J Natl Cancer Inst* 1969, 43(6), 1249-1261.
22. **Rutteman, G.R., Foekens, J.A., Portengen, H., Vos, J.H., Blankenstein, M.A., Teske, E., Cornelisse, C.J., Misdorp, W.:** Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in non-affected and tumorous mammary tissue of female dogs. *Breast Cancer Res Treat* 1994, 30(2), 139-146.
23. **Zanovic, P., Simcic, V.:** Epidemiology of mammary tumours in dogs. *FECAVA* 1994, 4(2), 67-76.
24. **England, G.:** Course in small animal reproduction. Udleveret materiale ved fagdyrlægestudiet 2006, 3, 24-25, 42,49-50.
25. **Rutteman, G.R., Willekes-Koolschijn, N., Bevers, M.M., van der Gugten, A.A., Misdorp, W.:** Prolactin Binding in Benign and Malignant Mammary Tissue of Female Dogs. *Anticancer Research* 1986, 6, 829-835.
26. **Rutteman, G.R., Bevers, M.M., Misdorp, W., van den Brom, W.E.:** Anterior Pituitary Function in Female Dogs with Mammary Tumors: II. Prolactin. *Anticancer Research* 1989, 9(1), 241-245.
27. **Muldoon, T.G.:** Prolactin Mediation of Estrogen-Induced Changes in Mammary Tissue Estrogen and Progesterone Receptors. *Endocrinology* 1987, 121(1), 141-149.
28. **Brockman, J.L., Schroeder, M.D., Schuler, L.A.:** PRL Activates the Cyclin D1 Promoter Via the Jak2/Stat Pathway. *Molecular Endocrinology* 2002, 16(4), 774-784.
29. **Pérez Alenza, D., Rutteman, G.R., Peña, L., Beynen, A.C., Cuesta, P.:** Relation between Habitual Diet and Canine Mammary Tumors in a Case-Control Study. *J Vet Intern Med* 1998, 12, 132-139.
30. **Win Episcopo 2,0**
31. **Vassars Statistik:** <http://faculty.vassar.edu/lowry/VassarStats.html>
32. **Epi Info**
33. **Microsoft Excel – 2by2.xls.** (Mantel-Haenszel regneark); Helle Stege.
34. **Misdorp, W.:** Canine mammary tumours: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. *The Veterinary Quarterly* 1988, 10(1), 26-33.
35. **Veronesi, M.C., Battocchio, M., Rizzi, C., Sironi, G.:** Relationship between Dysplastic and Neoplastic Mammary Lesions and Pseudopregnancy in the Bitch. *Veterinary Research Communications* 2003, 27(1), 245-247.
36. **Thrusfield, M.V., Holt, P.E., Muirhead, R.H.:** Acquired urinary incontinence in bitches: its incidence and relationship to neutering practices. *Journal of Small Animal Practice* 1998, 39, 559-566.
37. **Holt, P.E., Thrusfield, M.V.:** Association in bitches between breed, size, neutering and docking, and acquired urinary incontinence due to incompetence of the urethral sphincter mechanism. *Veterinary Record* 1993, 133, 177-180.
38. **Thrusfield, M.V.:** Association between urinary incontinence and spaying in bitches. *Veterinary Record* 1985, 116, 695.
39. **Angioletti, A., De Francesco, I., Vergottini, M., Battocchio, M.L.:** Urinary Incontinence After Spaying in the Bitch: Incidence and Oestrogen-therapy. *Veterinary Research Communications* 2004, 28, 153-155.

40. **Arnold, S.:** Urinary incontinence in spayed bitches. Part 1: significance, clinical features and aetiopathology. *FECVA* 1999, 9(2), 125-129.
41. **England, G.:** Mundtlig meddelse ved fagdyrlægestudiet november 2006.
42. **Selman, P.J., Mol, J.A., Rutteman, G.R., van Garderen, E., Rijnberk, A.D.:** Progestin-Induced Growth Hormone Excess in the Dog Originates in the Mammary Gland. *Endocrinology* 1994, 134(1), 287-292.



## A Bilag 1

### SPØRGESKEMA-ALLE TÆVEHUNDE- 5 ÅR ELLER ÆLDRE.

Ejer :		Navn :			
		Race :			
		Art :			
		Køn :			
Telefon:		Født :			
hjem :		mobil :		arbejde:	

#### **Mammatumor ?**

**ja / nej**

#### **1. Kliniske symptomer**

**o Antal**

**o Størrelse**

**o Afgrænset eller infiltrativ**

**2. Er der tegn på pseudodrægtighed nu? (laktation og mammahyperplasi): ja /nej**

**3. Har hunden tidligere haft pseudodrægtighedsperioder? ja / nej**

**4. Steriliseret? ja / nej**

**o Hvor gammel var hunden, da den blev steriliseret?**

**o Problemer med inkontinens? ja / nej**

**5. Tilfældigt fund i forbindelse med årlig sundhedsundersøgelse? ja / nej**

**6. Er det årsag til konsultationen? ja / nej**