

Juvertumörer hos hund

Denna sammanfattning om juvertumörer hos hund har till syfte att ge en övergripande och kortfattad beskrivning av sjukdomen, lämplig diagnostik samt förslag på behandlingsprinciper baserat på publicerade data. Samtidigt finns det mycket pågående forskning inom ny diagnostik och behandling som inte kommer att hanteras i detalj. Juvertumörer hos hund används även i vissa delar som en modell för bröstcancer hos människa (så kallad komparativ onkologi inom One Health). Denna forskning kommer säkerligen förändra rekommendationer för diagnostik och behandling i framtiden, även för hund.

TEXT OCH FOTO **HENRIK RÖNNBERG, LEG VETERINÄR, DIPLECVIM-CA (ONKOLOGI), PROFESSOR I INTERNMEDICIN VID SLU**

Introduktion

Juvertumörer (JT) är den vanligaste typen av neoplasia hos intakta tikar, och representerar cirka 50 % av alla rapporterade tumörer, även om det finns publikationer som anger högre siffror (1). Tikar har 62 gånger högre risk att utveckla JT än hanhundar, där de också i majoriteten av fallen är benigna. Hos tik är cirka 50 % av juvertumörerna maligna. Hälften av dessa har dessutom tydlig risk att senare metastasera. Medelåldern för diagnos är cirka 8 år. Det finns flera högriskraser som har omnämnts i olika studier globalt. I Sverige och Norge har engelsk springer spaniel (Figur ESS) och boxer identifierats som högriskraser medan exempelvis korthårig collie har få rapporterade fall av juvertumörer (2). Detta visar på att det potentiellt kan finnas både predisponerande och skyddande, protektiva (genetiska) fenotyper. Det är väl etablerat att könshormonstimulering ökar risken för JT hos hundar, såväl som hos andra arter inklusive människor. Ovarie(hyster)ektomi före två års ålder minskar avsevärt risken för juvertumörer. Det finns dock ingen större skyddande effekt för hundar som kastreras efter det andra löpet. Ovariektomi före första löpet minskar risken till 0,5 %; efter det andra löpet minskar risken till 8 % och innan tredje löpet 26 %. Även om det är omtvistat så finns det en rapport som hävdar att tidpunkten för kastrering korrelerar till behandling för juvertumörer har betydelse, där hundar som kastrerades inom en tvåårsperiod (före eller efter juvertumörsbehandling) hade längre överlevnad än om det var längre intervall mellan kastrering och juvertumör-

behandling, eller om hundarna var intakta (3). Dessa data motsägs dock av flera andra studier som inte visar någon klinisk nytta med OHE vid (eller i närheten av) mastektomi. För att komplicera bilden ytterligare finns en systematisk genomgång av många studier kring profylaktisk kastrering och utvecklande av juvertumörer som konkluderade att det var svag evidens för att tidig kastrering hade skyddande effekt för att senare utveckla juvertumörer (4). Den studiens konklusion är dock relativt ensam i sitt slag. Fetma i unga år och konsumtion av hemlagade måltider med hög fetthalt har associerats med ökad risk att utveckla JT.

Patogenes

Juvertumörer utvecklas ofta under en längre tid och kan bli större och mindre under olika delar av löpcykeln då de påverkas av fluktuerande könshormonnivåer. Det finns stöd för att den neoplastiska progressionen är ett kontinuum från preneoplastiska lesioner till helt invasiva karcinom, vilket också har beskrivits i human bröstcancer (5). Detta gör att det kan vara negativt att avvakta åtgärd på en liten (kliniskt tillsynes harmlös) nybildning, då den riskerar att maligniseras över tid. Maligna härdar kan även finnas i annars godartade tumörer, vilket komplicerar cytologisk undersökning. Stora tumörer (över 3 cm) är oftare maligna och har en sämre prognos, könshormonreceptorstatus förändras (minskar) med ökad malignitet och slutligen har flera tumörer hos samma individ ofta varierande histopatologisk grad och typ (6).

Histopatologisk gradering

Det finns flera histologiska graderingar föreslagna för juvertumörer hos hund. Den histologiska klassificeringen utgör ett effektivt och kortfattat sätt för kommunikation mellan patologer, onkologer, kliniker och forskare. Samband mellan olika histologiska typer/klassificeringar och prognos för några av de mest ovanliga subtyperna finns ännu inte. För de stora vanliga grupperna finns dock idag tämligen starkt evidens för hur morfologi avspeglar prognos. Den senaste graderingen från 2013 är också den första som är prospektivt prognostiskt validerad i grupper med behandlade hundar (7). Här graderas tumörerna i grad I–III där grad I är minst malign. De aspekter som undersöks är tubuliformation, nukläer pleomorfism och mitosaktivitet (antal mitoser/10HPF – högförstoringsfält). Varje aspekt får en individuell poängbedömning och därefter räknas poängen samman för alla tre kategorierna och ger en slutsumma som placerar tumören i rätt gradering. Mesenkymala tumörer ingår ej i denna klassificering (Figur Chondrosarkom juver hund). Man skall dock komma ihåg att den totala andelen maligna mesenkymala tumörer är låg och har ofta en dålig prognos. Incidensen av sarkom varierar mellan studier, vanligtvis 5–10 %. Majoriteten är här primära extraskelletala osteosarkom eller fibrosarkom. Dessa har alltid en dålig prognos och cirka 75 % av sarkomen ger upphov till metastaser, oftast genom hematogen spridning. Juver är den näst vanligaste platsen för primära osteosarkom efter skelett vilka då också

beter sig lika allvarligt kliniskt. Om det finns maligna neoplastiska celler av både epitel- och mesenkymalt ursprung (mycket sällsynt) kallas tumören karcinosarkom. Dessa juvertumörer är alltid mycket aggressiva och har en liknande prognos som anaplastiska karcinom.

Ibland uppstår även skivepitelcancer i juvret och har då en avvaktande prognos, ofta med tidiga metastaser till regionala lymfknutor.

Det har visat sig att prognosen är nära korrelerad med graden av differentiering. Detta är mycket viktigt att känna igen i den kliniska situationen, för att lättare kunna kommunicera prognos och behandlingsplanering med kollegor samt djurägare. En tabell visar hur differentieringsgrad och prognos är kopplat till vanliga histologiska subtyper (Figur Differentieringsgrad och malignitet).

En nackdel med rådande histopatologisk gradering är att den inte tar hänsyn till förekomst av lymf- och hematogen tumörinfiltration. Detta tillstånd är beskrivet hos både bröstcancer och juvertumörer och har hos hund en medelöverlevnad på endast cirka 3 månader trots adekvat kirurgi. Det förekommer därför kompletterande graderingssystem som även försöker inkludera detta. Informationen är viktig för den ansvariga veterinära klinikern, då det kan leda till förslag på adjuvant terapi och en viktig information till djurägaren om förväntad prognos samt tätare monitorering av den enskilda hunden.

Immunohistokemi

I likhet med bröstcancer hos människor har studier på hund visat fördelen med att förutsäga prognos med hjälp av olika immunohistokemimarkörer. Dock har dessa mest använts i forsknings syfte och är ännu inte etablerade i rutin, som hos människa. För könshormonreceptorerna östrogen (ER) och progesteron (PR) finns en tydlig tendens till sämre prognos och högre malignitetsgrad vid lägre uttryck av ER och PR. Detta kan till viss del förklara de dåliga resultaten av kastrering i samband med mastektomi. Dessutom uttrycker metastaserna sällan ER eller PR. Könshormoner, och i synnerhet progesterin, tros verka via aktivering av tillväxthormon (GH) (8). Progesterininducerad biosyntes av tillväxthormon (GH) förekommer i hundens juvervävnad och är avgörande för den normala cykliska utvecklingen av juvret, men kan också främja tumörbildning genom att stimulera

Typ av juvertumörer och kliniskt beteende	
Typ	Beskrivning
Komplext adenokarcinom	Högdifferentierad körtelstruktur med sekretoriskt epitel innehållande alveoler, tubuli och myoepitel. Metastaserar sällan.
Enkelt adenokarcinom (<i>carcinoma simplex</i>)	Som ovan fast utan myoepitelceller. Ofta subtypade i alveolära, tubulära, tubuloalveolära, papillära eller papillär-cystiska adenokarcinom. Viss metastasering.
Solitt karcinom	Tumören saknar luminala strukturer. Hög risk för metastasering.
Anaplastiskt karcinom	Heterogent, oorganiserat vävnadsutseende. Kallas ofta <i>anaplastiska</i> , med en stark tendens att invadera lymf- och blodkärl i hud. Har därför givit upphov till den kliniska benämningen " <i>Inflammatoriskt karcinom</i> ", då det leder till stas och erytem i huden på drabbade hundar - dock helt avsaknad av egentliga inflammatoriska celler. I princip alltid metastaserade.

Figur Differentieringsgrad och malignitet.



Figur ESS.



Figur Chondrosarkom juver hund.

proliferation av mottagliga och ibland transformerade epitelceller. Eftersom närvaron av PR ofta reduceras eller till och med förloras under malign transformation, kan GH-stimuleringen också verka oberoende av könshormoner.

Högre mitotiskt index registrerat med proliferationsmarkörerna Ki-67, Argyrophilic nucleolar organizer region AgNOR eller prolifererande cell nukleärt antigen PCNA visar alla att ju högre celldelning desto sämre prognos och korrelation med högre histologisk grad (9). Detta stöds även i den senaste klassificeringen av juvertumörer.

Andra histologiska markörer som använts på hund och indikerar sämre prognos är HER-2/neu, BRCA1, E-cadherin, COX-2 och p53. Det bör nämnas att forskningen till viss del visar på olika resultat mellan studier och att en anledning kan vara bristande validering och specificitet av använda antikroppar som i merparten av fallen är humana.

Hos människa klassificeras bröstcancer molekylärt och/eller via immunohisto-

kemi. Därefter baseras behandlingsrekommendationer beroende på typ av cancer. Den vanligaste klassificeringen är idag luminal A, luminal B HER-2-, luminal B HER-2+, HER-2 amplifierad, och trippel negativ bröstcancer. Jämförande studier på juvertumörer hos hund har visat att man kan efterlikna denna klassificering via en panel av immunohistokemiska markörer. Denna teknik är dock inte använd i rutin. Mycket på grund av att det inte finns terapier tillgängliga som motiverar en utökad karaktärisering av hundens juvertumörer i dagsläget.

Cytologi

Även om de är lätta att utföra, har aspirat från en juvertumör tyvärr liten chans att förutsäga malignitet hos hundar (Figur Cytologi adenocarcinom juvertum hund). Detta beror förmodligen på den mycket varierande morfologin hos de normala juvercellerna i olika stadier av löpcykeln. Den normala proliferationen och involu-tionen av körteln ger upphov till cellmorfologi som sträcker sig från hyper- →

plastiskt till apoptotiskt utseende och försvårar därför tolkning av cytologin. Dessutom förekommer ofta olika typer av celler i tumörerna och även ibland maligna foci i en annars benign tumör.

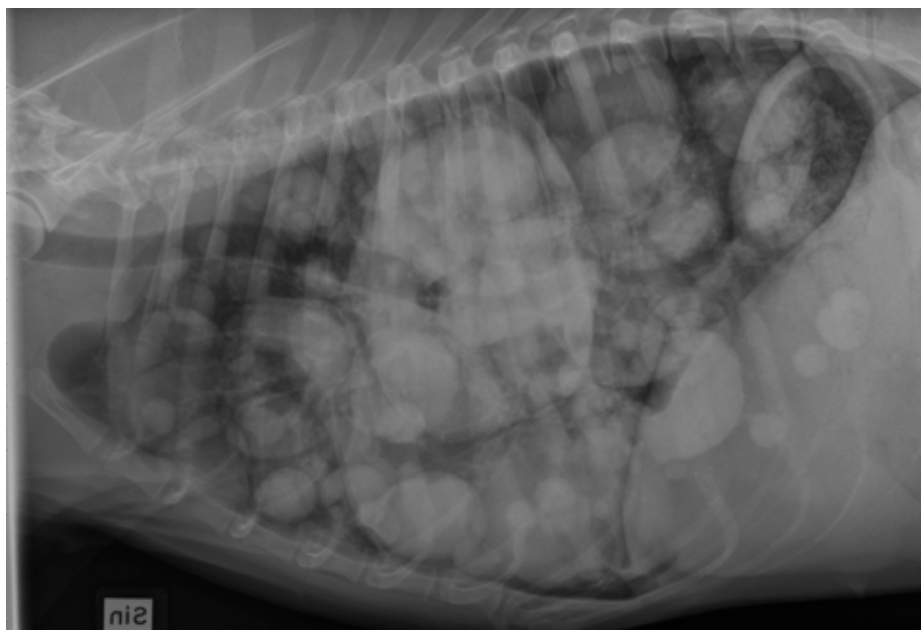
Ockulta tumörer, såsom mastocytom, maligna lymfom, lipom och melanom kan dock verifieras med cytologi. Därför är det alltid indicerat att ta finnålsaspirat på en förändring i juvret om man misstänker kliniskt att det inte rör sig om en juvertumör (Figur Malignt lymfom inguinallymfknota hund). Detta då andra typer av tumörer kan innebära helt annan form av stagingprocedur och i förlängningen val av behandling. Förstorade lymfknotor bör också provtas för att verifiera eventuell metastasering.

Bedömning av tumörutbredning (Clinical Staging)

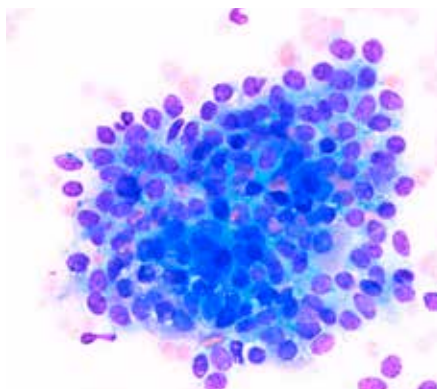
Vid all form av behandlingsplanering inom onkologi är så kallad staging (klinisk tumörutbredning) enligt WHO:s TNM-indelning (Figur Klinisk stadiindelning av juvertumörer hos hund) en förutsättning. Den primära tumörens storlek är T, närvaro av lymfknutemetastas betecknas N och fjärrmetastasering definieras av M. Tikar med högre kliniskt stadium har sämre prognos. Behandling bör därför alltid baseras på en noggrann staging. Vid den allmänna kliniska undersökningen definierar man om tumören är rörlig i juvervävnaden eller infiltrativ och om den involverar intilliggande huden, den underliggande fascian, eller till och med bukväggen. Allt detta har visat sig innebära en mer avvaktande prognos.

Vid mer maligna lesioner kan det finnas erytem i huden, ökad temperatur, ömhet och ibland sårbildning och lymfödem. Detta är bland annat typiskt för den mest aggressiva juvertumören, anaplastiskt (inflammatoriskt) karcinom där överlevnaden ofta bara är några veckor trots aggressiv kirurgi. Namnet inflammatorisk är oegentligt, då den kliniska bilden med rött svullet och ömt juver beror på att tumörceller invaderat ytliga lymf- och blodkärl i huden vilket ger upphov till stas och vävnadsskada på grund av dålig syresättning. Oftast helt i avsaknad av en inflammatorisk komponent med vita blodkroppar. Dessa hundar har vanligen påverkat allmäntillstånd och (tumörorsakad) feber.

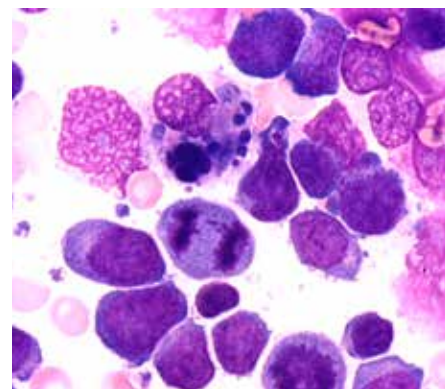
Tumörstorlek är betydelsefull, då tumörer större än 3 cm (T2) mer ofta är maligna och har sämre prognos. De flesta karcinom metastaserar genom lymfogen



Figur Lungmetastaser hund.



Figur Cytologi adenocarcinom juvertum hund.



Figur Malignt lymfom inguinallymfknota hund.

spridning. De två bakre juverdelarna (4–5) kommunicerar med den yttre inguinallymfknutan medan de två kraniala juverdelarna (1–2) kommunicerar med axilllar. Den tredje juverdelen dräneras vanligtvis inguinalt, men kan också dräneras via axillarlymfknoten. Påvisad lymfkörtelmetastas ger sämre prognos. Till skillnad från katt så metastaserar sällan hundens juvertumörer över medellinjen. Dock har det rapporterats om retrograd metastasering från de bakre juverdelarna till samma sidas popliteallymfknota. Detta gör att man alltid skall undersöka samtliga palperbara lymfknotor i samband med att en juvertumör upptäcks hos hund.

Vid lymfknoteförstoring bör ett aspirat utföras för att upptäcka metastaser på cytologi före kirurgisk planering. I övrigt metastaserar ofta juvertumörer till thorax. I 25 % av karcinomen och i majoriteten

av sarkomen uppstår vanligtvis lungmetastaser när sjukdomen fortskrider (Figur Lungmetastaser hund). En lungröntgen med tre projektioner rekommenderas, men vid små juvertumörer <1cm och unga hundar <8 år är det låg sannolikhet att upptäcka lungmetastaser hos hund (10). I dessa fall kan ett bukultraljud och screening av yttre inguinal- och iliakallymfknotorna vara mer lämpat för att tidigt upptäcka metastasering (11). Metastaser har även rapporterats i lever, njurar, mjälte, skelettet, CNS och pleura hos hund med juvertumör. Trots att de relativt sällan är förändrade är det klokt att undersöka hematologi-, biokemi- och urinprover före operation, då hundar med juvertumörer ofta är äldre och kan bära på subkliniska co-morbiditeter som kan påverka prognos samt ibland även förändra planering av anestesiprotokoll (Figur Blodprover boxer). Paraneoplas-

Klinisk stadiindelning av juvertumörer hos hund			
Stadie	Storlek	Regional spridning	Fjärrmetastas
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	Tx	N1	M0
V	Tx	Nx	M1

T1 <3 cm; **T2** 3-5 cm; **T3** >5 cm; **Tx** oberoende av T; **N0** ej lymfknutemetastas; **N1** metastas i lymfknuta; **Nx** oberoende av N; **M0** ej fjärrmetastaser; **M1** närvaro av fjärrmetastas.

Figur Klinisk stadiindelning av juvertumörer hos hund.



Figur Blodprover boxer.

tiska syndrom (PNS) är förändringar som orsakas av tumören, ofta genom påverkan av frisatta signalsubstanser (exempelvis cytokiner och hormoner) vilket leder till olika typer av kliniska symtom hos tumörpatienten. Hos hund med juvertumörer har anemi, koagulationsrubbningar, hyper- samt hypokalcemi (den senare sannolikt på grund av calcitoninfrisättning från tumören) samt trombocytos rapporterats (12). Nivå av PNS är också kopplad till prognos där exempelvis hundar med grav koagulopati hade mer maligna tumörer.

Tumörbiomarkörer

I allmänhet menar man med tumörbiomarkörer en molekyl (ofta ett protein eller en nukleinsyra) som indikerar förekomst av tumör generellt eller i vissa fall en specifik tumör. Tumörbiomarkörer kan användas för att diagnosticera

cancer, vara prognostiska för överlevnad samt prediktiva för huruvida en specifik behandling kommer vara effektiv eller ej. Vid human bröstcancer används ett flertal tumörbiomarkörer inom dessa kategorier. Nämnas kan exempelvis förekomst av könshormonsreceptorer och eller HER-2 i tumören samt gentest för BRCA I + II hos människa som indikerar ökad risk för att tidigt utveckla bröstcancer. Vissa blodmarkörer har använts, såsom tymidinkinas 1 (TK1), CA 15-3 eller CEA för att monitorera behandlingseffekt och till viss del indikera prognos (13, 14). Hos hund finns inga tillgängliga tumörbiomarkörer i dagsläget, men lovande forskning finns även här inom TK1 samt så kallad cell free tumor DNA (cftDNA) eller så kallade liquid biopsies (15, 16). Här kan fragment av tumörassocierat DNA analyseras via ett blodprov och förhoppningsvis upptäcka cancer innan den är kliniskt uppenbar. Liquid biopsies är en kommande metod även inom bröstcancer hos människa.

Behandling

Kirurgi

Första val av behandlingen för juvertumörer är kirurgi, omfattningen helst styrd av kliniskt stadium och histologisk grad. De olika typerna av kirurgi som föreslås för definierade tumöregenskaper visas i figur Flow chart juvertum hund. Det är dock viktigt att komma ihåg att den totala överlevnaden (överraskande nog) inte påverkas av omfattningen av det kirurgiska ingreppet (17). Dock kortas det så kallade progressionsfria intervallet (PFS – Progression Free Survival) vid mindre omfattande kirurgi. Det innebär att hundar som genomgår lokala ingrepp kan förväntas bli opererade fler gånger under sin livstid för juvertumörer än hundar som behandlas med radikal kirurgi. Det försvarar dock inte att samtliga hundar bör opereras radikalt för att minska recidivrisken. Detta då hälften av hundarna i det läget skulle gå igenom ett omotiverat stort ingrepp med påverkan av livskvalitet utan mervärde. Väljs en lokal kirurgi skall dock djurägare alltid informeras om risken att man inte erhåller rena marginaler samt att man vid påvisande av en högre grad av malignitet kan behöva utföra en större operation direkt när svaret från patologen har kommit. Om operationen inte får rena marginaler blir resultatet alltid sämre. Det valda kirurgiska ingreppet bör alltid syfta till att erhålla fria tumörmarginaler med en

föreslagen marginal på cirka 2 cm samt ett nytt (friskt) vävnadsplan "ventralt" mot bukvägg. Att skjuta upp operationen är inte tillrädligt eftersom tumörstorleken är en betydande prognostisk markör. Tumörer mindre än 1 cm i diameter har en god förväntad överlevnad, tumörer 2–3 cm har fortfarande en bra prognos med rapporterad total överlevnad på 22 månader. Däremot har tumörer större än 3 cm mer avvaktande utsikt, med rapporterade överlevnadstider på cirka ett år efter operationen (18). Alla tumörer som är större än 0,5 cm i diameter bör operas och lämnas in för histopatologisk undersökning (Figur Kirurgi hund SLU). Om tumören har en hög histologisk grad eller har ofullständiga marginaler bör en ny, mer omfattande operation utföras så snart som möjligt.

Mammektomi kan utföras om tumören är liten, >0,5 cm i diameter. Alla tecken på fixering till hud eller underliggande fascia bör öka mängden vävnad som skärs ut för att erhålla tumörfria marginaler. Mammektomi kan faktiskt ibland vara mer komplicerat att utföra än en mer omfattande regional mastektomi.

Baserat på lymfdräneringen rekommenderas i allmänhet regionala mastektomier antingen inkludera juverdelarna 1–3 eller 4–5. Vid tumörer i juverdel 3 rekommenderas ett ingrepp där åtminstone resektion utförs av en normal juverdel på var sida av den drabbade delen.

Det mest radikala tillvägagångssättet med en unilateral total mastektomi, inkluderande samtliga juverdelar och den yttre inguinallymfknutan (axillarlymfknutan extirperas endast om den är förstörad eller har visat sig cytologiskt positiv) rekommenderas om flera tumörer finns. Detta kommer också att minska risken för återkommande tumörer i de opåverkade juverdelarna. Om en bilateral mastektomi behövs, bör detta utföras som ett stegvis ingrepp med minst tre veckors mellanrum, för att möjliggöra sårsläkning och hudavslappning. Detta för att minska risken för suturbristning och obehag för hunden. Prioritet är då att först operera den juverraden som innehåller den enskilt största tumören.

Vid all form av onkologisk kirurgi skall basala kirurgiska principer användas (19). Detta innebär i korthet att all kontakt med tumören skall undvikas. Vid misstanke om kontakt med tumörvävnad skall kontaminerade instrument bytas ut och nya handskar tas på. Nya instrument och handskar skall användas när såret →

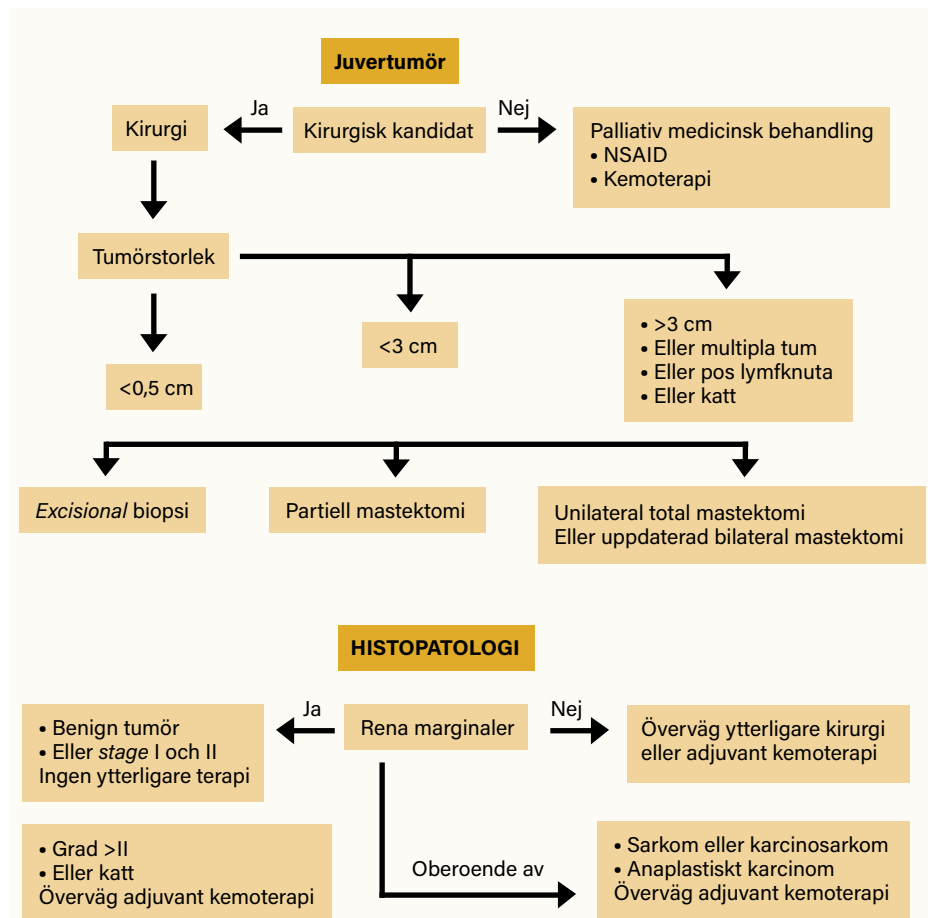
sutureras. Allt detta för att minska risken för iatrogen spridning av tumör. Vid all kirurgi, förutom inscisional biopsi, skall marginal beaktas runt om hela tumören, även i ventralplanet (mot bukvägg). Detta gäller även vid så kallad excisional biopsi, även om marginalerna här naturligtvis förväntas blir minimala.

Annan (adjuvant) behandling, utöver kirurgi

Även om det är vanligt vid human bröstcancer och har visat sig öka progressionsfri överlevnad såväl som total överlevnad hos kvinnor, har användningen av kemoterapi, hormon, immun- och/eller strålbehandling hos hundar oftast inte visat större klinisk nytta jämfört med enbart kirurgi. Det är emellertid uppenbart att för vissa undergrupper av maligna tumörer är den nuvarande kirurgiska behandlingen helt klart otillräcklig för långtidsöverlevnad och kräver därför nya behandlingsmetoder.

Cytostatika

Kompletterande (adjuvant) kemoterapi i juvertumörer hos hund anses allmänt inte ha visat några påtagliga överlevnadsfördelar i jämförelse med endast kirurgi. Detta till skillnad från i bröstcancer hos människa där överlevnaden påverkats dramatiskt vid införande av adjuvant cytotostatikaterapi. Naturligtvis har liten studiestorlek, retrospektiva studier och det stora antalet godartade tumörer gjort det svårt att visa några signifikanta fördelar jämfört med enbart operation. De vanligaste läkemedlen vid human bröstcancer är cyklofosfamid, doxorubicin, gemcitabin och taxaner, olika former av hormonell behandling samt riktad terapi mot olika proteinuttryck i tumörerna. I princip alla dessa har även använts i juvertumörer hos hundar (Figur cellgiftsbehandling av hund). Hundar med maligna tumörer som har behandlats med 5-fluorouracil och cyklofosfamid hade bättre överlevnad jämfört med tikar som enbart har behandlats med kirurgi. En prospektiv studie där hundar antingen bara fick kirurgi, alternativt behandlades med carboplatin eller carboplatin i kombination med antiinflammatoriska läkemedel påvisade en tydlig fördel för de adjuvant medicinskt behandlade hundarna (20). Även om denna studie var liten är det starkare evidens i en prospektiv studie, dessutom med lång kontinuerlig uppföljning. Medelöverlevnaden för hundar med bara kirurgi var 63



Figur Flow chart juvertum hund. Modifierad med tillåtelse från the BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology, 3rd edition.

dagar medan hundarna som endast hade fått carboplatin levde längst och inte uppnådde en medianöverlevnad under de 900 dagar som studien pågick. Samtliga hundar som inkluderades var i högt kliniskt stadium och förhållandet var lika mellan grupperna. Då carboplatin i allmänhet ger få och övergående biverkningar hos hund (varav de flesta också går att förebygga) känns det rimligt att erbjuda denna form av behandling till en selekterad grupp av hundar och så görs också sedan en längre tid vid UDS/SLU med goda resultat.

Tyrosinkinasreceptorhämmare (TKI)

En specifik grupp av cytotostatika är så kallad riktad terapi (targeted therapy), där tyrosinkinasreceptorhämmare (TKI:s) är en av intresse för veterinärnarkologi då det här finns två veterinärregistrerade läkemedel; toceranib (Palladia) samt masitinib (Masivet) med primär indikation för mastocytom hos hundar utan eller med så kallad c-KIT-mutation. Dessa läkemedel har efter registrering använts i en stor andel

andra tumörtyper hos hund och katt. Här har även ett fåtal rapporter publicerats både för in vitro- och in vivoaktivitet vid juvertumörer hos hund. Sammanfattningsvis kan man konkludera att det inte idag finns något större stöd för användning av dessa TKI:s vid juvertumörer hos hund. Ett undantag är en ny rapport som indikerar positiv effekt av toceranib i kombination med cyclofosfamid samt en COX-2 hämmare (firocoxib) vid så kallad inflammatorisk carcinom i juver hos hund (21).

COX-2 inhibitorer

Flera studier har påvisat sämre prognos vid ökat uttryck av COX-2 i juvertumörer hos hund. Dessutom har ett fåtal kliniska studier visat på ökad livskvalitet samt förlängd överlevnad när kirurgi kompletterats med COX-2-inhibitorer. Detta har även setts hos hundar där man inte har detekterat ökat tumöruttryck av COX-2. Det finns en allmänt accepterad föreslagna rational med att prostaglandinhämning ger påverkan på proliferation, migrering, apoptos samt angiogenes hos



Figur Kirurgi hund SLU.



Figur Cellgiftsbehandling av hund.

tumören (22). Studierna på hund är ännu små, men lovande. Man skall dock alltid komma ihåg att anpassa medicinering individuellt till varje patient och bedöma om fördelar uppväger eventuella biverkningar. Detta gäller självklart också NSAID och COX-2-hämmare, även om dessa läkemedel i allmänhet tolereras väl hos hund.

Strålning

Även om det är standardterapi hos människor med aggressiv bröstcancer att även involvera strålterapi (RT) i behandlingen, så har få rapporter visat några fördelar hos hund. Till viss del kan det bero på anatomiska olikheter och svårighet att dosplanera och avskärma vitala strukturer från juvret vid behandling. Det har också rapporterats om allvarlig påverkan på GI-kanalen och lever vid RT av hundar med juvertumörer. Det finns dock en ganska ny studie där man påvisade förbättrad överlevnad för hundar som kombinationsbehandlades med strålning, piroxicam, toceranib och thalidomid jämfört med hundar som inte



Figur Strålbehandling hund.

fick strålning (23). Större prospektiva prövningar behövs för att fastställa den verkliga rollen av strålbehandling för juvertumörer hos hundar. Detta kommer sannolikt att inträffa framöver då tillgång till strålbehandling för hund hela tiden förbättras och utökad möjlighet till avancerad dosplanering införs vilket minskar risken för allvarliga komplikationer vid strålning av juvertumörer samtidigt som

tumöreffekten optimeras (Figur Strålbehandling hund).

Hormonterapi

Tidig kastring förhindrar utvecklingen av juvertumörer. Det finns stöd i litteraturen för att senare kastring, eller vid tidpunkten för mastektomi, inte har någon inverkan på den totala överlevnaden. Antiöstrogener som tamoxifen →

har testats både in vitro och in vivo på hundar. Den adjuvanta tumörresponsen som ses hos kvinnor med bröstcancer har inte reproducerats i hundstudier. De flesta av hundarna var tvungna att avbryta medicineringen i förtid på grund av östrogena biverkningar såsom vulvasvullnad, flytningar, inkontinens, urinvägsinfektion, pyometra samt löpbeteende (24). Samtidigt var antitumöreffekterna marginella. För närvarande kan därför användning av tamoxifen inte rekommenderas till hundar. Intressanta prekliniska försök pågår med andra former av hormonterapi hos hund som kan bli aktuella i framtiden. Inte minst har ett ökat intresse för adrogenreceptorn (AR) både inom bröstcancer och juvertumörer skett det senaste decenniet. Androgener kan vara en källa till östrogen genom aromatas men även ha carcinogena effekter i sig själva. AR-hämmare används redan idag vid prostatahyperplasi och cancer hos hund,

men har ännu inte beskrivits vid juvertumörer. Ökat AR-uttryck ses i en majoritet av invasiv bröstcancer hos människor och är även rapporterat i hög utsträckning i maligna juvertumörer hos hund (25).

Sammanfattning

Juvertumörer hos hund är en mycket vanlig diagnos i allmän smådjurspraxis i Sverige idag. Därför är kunskap om sjukdomen och hur man bäst diagnosticerar och behandlar denna tumörform av stor total betydelse för djurvälstånd och livskvalitet. Denna text sammanfattar kunskap om tumören idag och förslag på hantering som har stöd i publicerad litteratur. Självklart kan det individuella fallet behöva kompromisser beroende på status hos hunden, djurägarens preferenser samt ekonomiska förutsättningar. Dock skall man alltid kommunicera vad eventuella avsteg från en rekommenderad hantering kan innebära för hunden och

dessutom att rekommendationerna kan förändras baserat på kliniska fynd och rapport från patologen när tumören är bortopererad. När en särskilt allvarlig form av juvertumör upptäcks eller då tillräcklig utrustning inte finns för adekvat klinisk utredning av juvertumör hos hund rekommenderas att man remitterar till onkologisk specialist. Framöver kan vi förvänta oss att en förbättrad diagnostik kommer leda till tidigare upptäckt av tumörer. Ökad kunskap rörande onkogenes och kompletterande behandlingar kommer förhoppningsvis leda till möjlig prevention av tumörutveckling, förbättrad djurvälstånd, hundhälsa samt förlängd överlevnad vid juvertumörer hos hund.

Svensk Veterinärtidning planerar att framöver publicera en översikt kring pågående klinisk forskning och komparativa aspekter av juvertumörer hos hund jämfört med bröstcancer hos människa. ■

ARTIKELNS REFERENSER

- Merlo DF, Rossi L, Pellegrino C, Ceppi M, Cardellino U, Capurro C, et al. Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *J Vet Intern Med.* 2008;22(4):976-84. Epub 2008/06/20. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0133.x. PubMed PMID: 18564221.
- Egenvall A, Bonnett BN, Ohagen P, Olson P, Hedhammar A, 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. *Prev Vet Med.* 2005;69(1-2):109-27. PubMed PMID: 15899300.
- Sorenmo KU, Shofer FS, Goldschmidt MH. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *J Vet Intern Med.* 2000;14(3):266-70. PubMed PMID: 10830539.
- Beauvais W, Cardwell JM, Brodbelt DC. The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs--a systematic review. *J Small Anim Pract.* 2012;53(6):314-22. Epub 2012/06/01. doi: 10.1111/j.1748-5827.2011.01220.x. PubMed PMID: 22647210.
- Antuofermo E, Miller MA, Pirino S, Xie J, Badve S, Mohammed SI. Spontaneous mammary intraepithelial lesions in dogs--a model of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(11):2247-56. Epub 2007/11/06. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0932. PubMed PMID: 17982119.
- Hellmen E, Bergstrom R, Holmberg L, Spangberg IB, Hansson K, Lindgren A. Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet Pathol.* 1993;30(1):20-7. PubMed PMID: 8442324.
- Pena L, De Andres PJ, Clemente M, Cuesta P, Perez-Alenza MD. Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. *Vet Pathol.* 2013;50(1):94-105. doi: 10.1177/0300985812447830. PubMed PMID: 22688585.
- van Garderen E, Schalken JA. Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/growth hormone receptor system. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;197(1-2):153-65. PubMed PMID: 12431808.
- Kumaraguruparan R, Prathiba D, Nagini S. Of humans and canines: Immunohistochemical analysis of PCNA, Bcl-2, p53, cytokeratin and ER in mammary tumours. *Res Vet Sci.* 2006;81(2):218-24. Epub 2006/06/03. doi: S0034-5288(05)00166-9 [pii] 10.1016/j.rvsc.2005.08.002. PubMed PMID: 16740286.
- Djupsjobacka A, Eksell P. Frequency of radiographically detected pulmonary metastases in bitches with mammary gland neoplasia. *Eur J Comp Anim Pract.* 2003;13(2):149-55.
- Nyman HT, Kristensen AT, Skovgaard IM, McEvoy FJ. Characterization of normal and abnormal canine superficial lymph nodes using gray-scale B-mode, color flow mapping, power, and spectral Doppler ultrasonography: a multivariate study. *Vet Radiol Ultrasound.* 2005;46(5):404-10. Epub 2005/10/28. PubMed PMID: 16250399.
- Duda N, Valle S, Matheus J, Angeli N, Luciana V, Oliveira L, et al. Paraneoplastic hematological, biochemical, and hemostatic abnormalities in female dogs with mammary neoplasms. *Pesq Vet Bras.* 2017;37(5):478-84.
- Matikas A, Wang K, Lagoudaki E, Acs B, Zerdas I, Hartman J, et al. Prognostic role of serum thymidine kinase 1 kinetics during neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *ESMO Open.* 2021;6(2):100076. Epub 20210310. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100076. PubMed PMID: 33714010; PubMed Central PMCID: PMC7957142.
- Duffy MJ, Walsh S, McDermott EW, Crown J. Biomarkers in Breast Cancer: Where Are We and Where Are We Going? *Adv Clin Chem.* 2015;71:1-23. Epub 20150623. doi: 10.1016/bs.acc.2015.05.001. PubMed PMID: 26411409.
- Kiran Kumar J, Sharif H, Westberg S, von Euler H, Eriksson S. High levels of inactive thymidine kinase 1 polypeptide detected in sera from dogs with solid tumours by immunoaffinity methods: implications for in vitro diagnostics. *Vet J.* 2013;197(3):854-60. Epub 20130704. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.05.036. PubMed PMID: 23831216.
- Flory A, Kruglyak KM, Tynan JA, McLennan LM, Rafalko JM, Fiaux PC, et al. Clinical validation of a next-generation sequencing-based multi-cancer early detection "liquid biopsy" blood test in over 1,000 dogs using an independent testing set: The CANcer Detection in Dogs (CANDiD) study. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266623. Epub 20220426. doi: 10.1371/journal.pone.0266623. PubMed PMID: 35471999; PubMed Central PMCID: PMC9041869.
- Hornfeldt MB, Mortensen JK. Surgical dose and the clinical outcome in the treatment of mammary gland tumours in female dogs: a literature review. *Acta Vet Scand.* 2023;65(1):12. Epub 20230311. doi: 10.1186/s13028-023-00674-1. PubMed PMID: 36906609; PubMed Central PMCID: PMC10008593.
- Philibert JC, Snyder PW, Glickman N, Glickman LT, Knapp DW, Waters DJ. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *J Vet Intern Med.* 2003;17(1):102-6. PubMed PMID: 12564734.
- Culp WTN, Ehrhart N. Principles of Surgical Oncology. In: Kudnig S, Séguin B, editors. *Veterinary Surgical Oncology 2022*. p. 1-16.
- Lavalle GE, De Campos CB, Bertagnoli AC, Cassali GD. Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxigenase inhibitors. *In Vivo.* 2012;26(3):375-9. Epub 2012/04/24. PubMed PMID: 22523289.
- Alonso-Miguel D, Valdivia G, Garcia-San Jose P, Alonso-Diez A, Clares I, Portero M, et al. Clinical outcome of dogs diagnosed with canine inflammatory mammary cancer treated with metronomic cyclophosphamide, a cyclooxygenase-2 inhibitor and toceranib phosphate. *Vet Comp Oncol.* 2022;20(1):179-88. Epub 20210819. doi: 10.1111/vco.12760. PubMed PMID: 34390295.
- Allaj V, Guo C, Nie D. Non-steroid anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and cancer. *Cell Biosci.* 2013;3(1):8. Epub 20130206. doi: 10.1186/2045-3701-3-8. PubMed PMID: 23388178; PubMed Central PMCID: PMC3599181.
- Rossi F, Sabbatini S, Vascellari M, Marconato L. The impact of toceranib, piroxicam and thalidomide with or without hypofractionated radiation therapy on clinical outcome in dogs with inflammatory mammary carcinoma. *Vet Comp Oncol.* 2018;16(4):497-504. Epub 2018/05/29. doi: 10.1111/vco.12407. PubMed PMID: 29806156.
- Morris JS, Dobson JM, Bostock DE. Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. *Vet Rec.* 1993;133(22):539-42. PubMed PMID: 8116156.
- Valdivia G, Alonso-Diez A, Perez-Alenza D, Pena L. From Conventional to Precision Therapy in Canine Mammary Cancer: A Comprehensive Review. *Front Vet Sci.* 2021;8:623800. Epub 20210217. doi: 10.3389/fvets.2021.623800. PubMed PMID: 33681329; PubMed Central PMCID: PMC7925635.

Antalet referenser har hållits till ett minimum, på grund av utrymmesskäl. Ytterligare referenser kan fås genom direktkontakt med artikelförfattaren.