

Fordypningsoppgave ved Institutt for smådyrsjukdommer
Norges veterinærhøgskole

FOREKOMST AV KREFT HOS BULLMASTIFF MED VEKT PÅ LYMFOM

En helseundersøkelse i samarbeid med Norsk Bullmastiff Klubb

av
Bente Fjermestad og Trude Hegle
Kull-96



Veileder professor Lars Moe
Oslo 2002

INNHALDSFORTEGNELSE

INNHALDSFORTEGNELSE	2
1. SAMMENDRAG	3
2. SUMMARY	4
3. DEFINISJONER	5
3. INNLEDNING	6
4. MATERIALE OG METODER	7
4.1 HELSEUNDERSØKELSEN AV BULLMASTIFF 1988-1998	7
4.2 HUNDEKREFTREGISTERET	8
4.3 BEREGNINGER	9
4.3.1 <i>Aldersberegninger</i>	9
4.3.2 <i>Insidens og relativ risiko</i>	9
4.3.3 <i>Hundekreftregisteret</i>	10
5. RESULTATER OG DISKUSJON	11
5.1 TUMORFOREKOMST	11
5.2 INSIDENS	15
5.2.1 <i>Insidensestimat kreft generelt</i>	15
5.2.2 <i>Insidensestimat lymfom</i>	16
5.2.3 <i>Relativ risiko for kreft generelt hos bullmastiff</i>	17
5.2.4 <i>Relativ risiko for lymfom hos bullmastiff</i>	17
5.3 AVSLUTTENDE DISKUSJON AV METODENE OG RESULTATENE	18
5.4 KONKLUSJON	19
6. ETTERSKRIFT	20
7. REFERANSER	21
8. TABELLER	23
9. FIGURER	27
10. VEDLEGG	36

1. SAMMENDRAG

Eiere av bullmastiff i Norge har antydnet at det hos rasen forekommer mer kreft enn hos hundepopulasjonen generelt. Norsk Bullmastiff Klubb (NBK) gjennomførte i 2000- 2001 en helseundersøkelse. Det ble sendt ut spørreskjema til eierne av alle registrerte bullmastiffer i Norge i perioden 1988 – 1998. Målet med undersøkelsen var å undersøke kreftforekomst generelt hos bullmastiff, og da særlig forekomsten av malignt lymfom hos rasen. I alt ble 392 skjemaer sendt ut, 233 ble besvart. Dette gir en svarprosent på 62 %.

I oppgaven er det brukt data fra nevnte helseundersøkelse, og data fra Hundekreftregisteret for å beregne insidens og relativ risiko (RR) for kreft generelt og for lymfom hos rasen. Feilkilder og svakheter ved undersøkelsen og beregninger er kommentert.

Resultatene i denne oppgaven bekreftet mistanken om at bullmastiff har høyere forekomst av kreft enn andre raser. Bullmastiff har en svært høy insidens for lymfom; 510 nye tilfeller per 100.000 hunder pr år. Likeledes var RR høy for lymfom med $RR = 3764$. Dette plasserer bullmastiff på førsteplass sammenlignet med RR for lymfom hos andre hunderaser.

Rasen ser også ut til å være disponert for kreft generelt, med en populasjons basert insidens på 1760 nye tilfeller pr 100.000 hunder pr år.

RR for kreft generelt hos bullmastiff ble 199. Dette plasserer bullmastiffen på en fjerdeplass sammenlignet med resutater fra Hundekreftregisteret 1990 – 1998. Bare boxer, flat coated retriever og riesenschnauzer (sort) har en høyere RR.

2. SUMMARY

Occurrence of cancer in Bullmastiff, with special focus on lymphoma. A health survey performed in collaboration with the Norwegian Bullmastiff Club

Owners of Bullmastiffs in Norway have suggested that the breed is more vulnerable to cancer than the general dog population in Norway. In 2000 - 2001 the Norwegian Bullmastiff Club (NBK) carried out a health study. All the owners of registered Bullmastiffs in Norway in the period 1988 – 1998 received a questionnaire. The purpose of the study was to investigate the occurrence of cancer in general of the Bullmastiff, and specially the occurrence of lymphoma. A total of 392 questionnaires were distributed, and the club received 233. The response rate was 62%.

Data from the mentioned Health study and from the Norwegian Canine Cancer Registry are used to calculate incidence and relative risk ratio (RR) for cancer in general and for lymphoma in the breed. Error rates and the statistical calculations are discussed.

The results in this study confirmed that the Bullmastiff had increased risk for cancer. The Bullmastiff has a very high incidence for lymphoma; 510 new cases per 100,000 dogs per year. A high RR for lymphoma $RR = 3764$, was calculated for bullmastiff. Bullmastiff was the leading breed compared to other breeds, when we ranged after RR of lymphoma.

The breed also seems to be susceptible for cancer in general with a population based incidence of 1760 cases per 100,000 dogs per year.

RR for cancer in general was 199. The Bullmastiff occupies fourth place of RR of cancer in general in different breeds based on the results from Norwegian Canine Cancer Registry 1990 –1998. Only the Boxer, the Flat coated retriever and the Riesenschнауzer (black) have a higher RR.

3. DEFINISJONER

Malignt lymfom: (Andre betegnelser på tilstanden; lymfom, lymfosarkom, lymfekreft) Karakterisert av forstørrede lymfeknuter ved generalisert form. Definert som en lymfoid malignitet som har sitt utspring i solitære organer som for eksempel lymfeknuter, milt, thymus, beinmarg og nyre.

Osteosarkom: Den mest vanlige formen for beinkreft

Malign: Ondartet

Tumor: Nydannelse/neoplasi som kan være ondartet eller godartet

Mammatumor: Jursvulst

Histologisk diagnose: Diagnose stilt på cellenivå ved hjelp av mikroskop

Dyspné: Pustevansker

Hepatomegali: Forstørret lever

Insidens: Insidensen av en sykdom er definert som antall nye sykdomstilfeller i en populasjon i et gitt tidsrom delt på antall individer i samme populasjon og tidsrom som kunne ha blitt syke

Estimat: Anslag/ beregning

Cytostatikabehandling: Behandling med cellegift

NBK: Norsk Bullmastiff Klubb

NKK: Norsk Kennel Klub

Det Hematopoetiske system: Organer involvert i produksjon av blodceller, inkludert benmark, milt, thymus, lymfeknuter

3. INNLEDNING

Bullmastiffen har England som sitt hjemland og er et resultat av krysning mellom engelsk mastiff og bulldog. Rasen ble godkjent av Norsk Kennel Klub (NKK) i 1924. Den ble opprinnelig brukt av skogvoktere som vakthund mot krypskyttere på ulovlig jakt. Bullmastiffen er en robust, tålmodig, trofast og vennlig hund. Den er kraftfull, velproporsjonert, sterk og smidig. Det typiske er et stort kvadratisk hode, tangbitt er foretrukket, men et lett underbitt er tillatt i rasestandarden. Hunden skal ideelt sett være kort og rett i ryggen, ha bred muskulær lend, dype flanker og bred, dyp brystkasse. Pelsen skal være kort, glatt og vannavstøtende med et fargespekter fra brindle, fawn til rødt. Sort maske er et vesentlig rasetrekk. En hannhund skal normalt ha en skulderhøyde på 63,5 - 69 cm og en vekt på 50 - 60 kg, mens tispene er noe mindre (2). Det er forholdsvis få individer av rasen i Norge, med ca 40 nyregistreringer per år i NKK de siste ti årene (3).

Eierne av bullmastiffer har ment at bullmastiff er generelt mer disponert for å utvikle kreft sammenlignet med andre raser. Mange mener at lymfekreft forekommer oftere hos denne rasen enn hos andre raser.

Malignt lymfom er den vanligste hematopoetiske tumor som forekommer hos hund, og er definert som en lymfoid malignitet som har sitt utspring i solitære organer som for eksempel lymfeknuter, milt, thymus, beinmarg, lever og nyre. Årsaken til lymfom hos hund regnes å være multifaktorell. En antar at arvelig disposisjon, miljøfaktorer og virusinfeksjoner spiller en stor rolle (4, 5, 6, 7, 8, 9). Årlig insidensrate, uavhengig av rase, er angitt å være 25-30 tilfeller pr 100.000 hunder pr år (5). Det er kjent at enkelte raser har høyere forekomst av lymfom enn andre. I en undersøkelse fra 1984 opereres det med tall på 5.000 nye lymfomtilfeller pr 100.000 bullmastiffer pr år (10). Dette tallet er nok noe høyt da denne undersøkelsen er en prospektiv undersøkelse på et selektert materiale, bullmastifflinjer med høy familiær forekomst av lymfom, men er likevel indikativt for at bullmastiffen kan ha en høy forekomst av lymfom. Lymfom forekommer hyppigst hos middelaldrene til eldre hunder. Etter at diagnosen lymfom er stilt, varierer levetiden fra to til 14 måneder, avhengig av hvor langt fremskreden sykdommen er, og av behandlingen.

Symptomene på malignt lymfom er avhengig av hvilke organer som er involvert. Forstørrede, fleskete, men ikke ømme lymfeknuter er typisk ved generalisert, multisentrisk form. Andre symptomer som kan forekomme er slapphet, anoreksi, dyspné, hoste, oppkast, diaré, vekttap, knuter i huden og hepatomegali. Prognosen varierer svært mye avhengig av type lymfom og behandling. De fleste hunder med malignt lymfom kan få forlenget levetid med god livskvalitet ved behandling. Det finnes flere klassifikasjonssystemer for malignt lymfom, etter anatomisk lokalisasjon (Multisentrisk, alimentær, thymus-form, hud-form, solitære organer, leukemisk) og histologisk (nodulær, follikulær, diffus) bilde. World Health Organisation har laget et klinisk graderingssystem for malignt lymfom med grader fra 1-5. Grad 1 har best prognose, mens grad 5 har dårligst prognose (4, 5, 6, 7, 8, 9).

For å bekrefte eller avkrefte mistanken om økt risiko for kreft hos bullmastiff satte Norsk Bullmastiff Klubb (NBK) i gang en omfattende spørreundersøkelse blant klubbens medlemmer for å kartlegge helsesituasjonen og kreftforekomsten generelt, og lymfomforekomsten spesielt. Dette materialet ble stilt til rådighet for bearbeidelse i denne oppgaven. Målet for den foreliggende undersøkelsen var blant annet å undersøke om bullmastiff virkelig har høyere forekomst av kreft enn andre raser, og dessuten å undersøke forekomsten av lymfom hos denne rasen sammenlignet med andre raser.

4. MATERIALE OG METODER

4.1 Helseundersøkelsen av bullmastiff 1988-1998

Norsk Bullmastiff Klubb (NBK) gjennomførte i 2000 - 2001 en helseundersøkelse ved å sende ut et spørreskjema. (Vedlegg, Helseundersøkelsen) Høsten 2000 sendte klubben ut skjema til eiere av alle bullmastiffer registrert i NKK i perioden fra 1988 til og med 1998, til sammen 435 skjemaer (Tabell 1). Klubben regner med at nær 100 % av bullmastiffer som er født i Norge registreres i Norsk Kennel Klub (NKK). Etter første utsendelse mottok klubben 135 svar, mens 78 skjemaer var kommet i retur med ukjent adresse. Et omfattende arbeid med å spore opp eiere med ukjent adresse ble satt i gang via telefonkatalogen, Opplysningen 180, Folkeregisteret, samt klubbens oppdrettere. Deretter ble det sendt ut 130 purringer. Per 15 april 2001 hadde NBK mottatt 216 skjemaer. Femtisu eiere har NBK gitt opp å finne den nye

adressen til. Per første mars 2002 hadde NBK mottatt 233 skjemaer. Svarprosenten ble dermed på 62 %. Alle skjemaene ble overlatt til forfatterne av denne oppgaven. Enkelte skjemaer er delvis besvart av oppdretteren til hunden i de tilfeller der denne har hatt pålitelige opplysninger om hunden, og hvor eieren ikke returnerte skjemaet. Det er en tidsperiode på 13 måneder mellom det første mottatte skjemaet og det sist mottatte. På 83 skjemaer er svardato utelatt. Vi har bestemt oss for å datere disse den første januar 2001. Dette vil i verste fall medføre en feilkilde på ni måneder på disse hundene. Dataene fra skjemaene ble registrert og bearbeidet i dataprogrammet Excel ®.

Vi har i hovedsak benyttet oss av punktene fem og 15 i Helseundersøkelsen (Vedlegg). Punkt fem dreier seg om kreft. Det ble spurt om hunden har fått diagnosen kreft (svulster) med svaralternativ ja/nei. Det ble spurt om typen kreft med svaralternativene jurkreft, beinkreft, testikkelkreft, lymfekreft, annen kreft. Eieren ble også bedt om å oppgi alderen på hunden da diagnosen ble stilt. Alder ved diagnose ble angitt i antall år, for eksempel fire år, eller 7,8 år (syv år og 9-10 måneder gammel).

I punkt 15 i undersøkelsen ble det spurt om hunden var i live på datoen for utfyllingen av skjemaet med svaralternativene ja/nei. Det ble ikke spurt om hunden var i live på en gitt dato. Eieren ble også bedt om å oppgi når hunden døde (måned/årstall), dersom den ikke var i live, og eierens oppfatning av årsaken til at hunden døde/ble avlivet. Svaralternativene var: Sykdom (oppgi hvilken/eventuelle symptomer)/ ulykke/ gemyttproblemer/ annet.

4.2 Hundekreftregisteret

Den andre kilden vi har benyttet er tall fra Hundekreftregisteret i perioden 1990 – 1998 (1). Materialet i Hundekreftregisteret omfatter alle innsendte prøver med histologisk verifiserte svulstdiagnoser fra et definert geografisk område i prosjektperioden 16. mars 1990 til 17. mars 1998. Det første året besto det geografiske området av Akershus, Oslo og Troms fylker, og senere ble også Finnmark inkludert i referanseområdet. Vel 90 % av alle prøvene er biopsier, mens resten utgjøres av vevsprøver fra obduksjoner. Histologisk bedømmelse er utført på snitt farget med hematoxylin og eosin og van Gieson. Spesialfarging er utført i få

tilfeller. Ved tvil om diagnosen er prøvene vurdert av flere patologer. For hver pasient legges navn, rase, kjønn, alder, eiers adresse samt histopatologisk diagnose inn i databasen sammen med opplysning om allmenntilstand, ernæringstilstand, fôring, antall valpekull, utført gonadektomi og eventuell hormonbehandling. Navn på raser er i samsvar med raseregisteret i NKK det aktuelle år.

4.3 Beregninger

4.3.1 Aldersberegninger

Alderen av bullmastiff i Helseundersøkelsen er beregnet som differansen mellom fødselsår og året skjemaet ble utfylt, måneder er det sett bort fra. I de tilfellene hvor hunden ikke levde på tidspunktet for utfylling av skjemaet er alderen lik oppnådd levealder.

4.3.2 Insidens og relativ risiko

Det ble beregnet både insidens og relativ risiko ratio (RR) for kreft generelt og for lymfom.

Insidensen av en sykdom er definert som antall nye sykdomstilfeller i en populasjon i et gitt tidsrom delt på antall individer i samme populasjon og tidsrom som kunne ha blitt syke.

RR er et uttrykk for den relative sjansen for at en hund / en bullmastiff skal bli syk / utvikle kreft sammenlignet med andre raser.

$$RR = \left(\frac{(n1:N1)}{(n2:N2)} \right) \times 100$$

n1 = antall svulster registrert for bullmastiff i NBKs Helseundersøkelse 1988-1998.
N1= NKKs registreringsantall for bullmastiff- uttrykt som gjennomsnittlig antall nyregistreringer for rasen pr år. I perioden 1988-1998 var det 39,5 registrerte bullmastiffer i NKK i året.

n2 = antall svulster for alle raser (Hundekreftregisteret 1990-1998).

N2 = NKK registreringstall for alle raser, 1990-1998. Gjennomsnittlig antall nye

registreringer pr år i den perioden er 25.166 hunder pr år.

Ut fra dette kommer ikke uregistrerte renrasede hunder med. Heller ikke blandingshunder blir med i disse beregningene.

Gjennomsnittlig RR for alle raser som er med i denne undersøkelsen ble pr definisjon satt til 100. Dette tallet er bare benyttet som et hjelpebegrep, og kunne i prinsippet vært satt til et hvilket som helst annet tall.

4.3.3 Hundekreftregisteret

De epidemiologiske beregninger av sykdomsforekomst i Hundekreftregisteret er gjort ved å bruke data fra NKK over nyregistrerte hunder av de ulike rasene fra 1982 – 1997 som er tilnærmet proporsjonalt mål for størrelsen av rasepopulasjonene. Gjennomsnitt av nyregistreringer i disse årene blir betegnet N, mens n står for antall nydannelser i 1990 til 1998. Ut fra disse tallene er det beregnet estimater av RR for hver enkelt rase med henblikk på alle svulster. Som referansepopulasjon for epidemiologiske kreftstudier har ulike populasjoner vært valgt for å anslå den sanne risikoutsatte populasjonen.

5. RESULTATER OG DISKUSJON

5.1 Tumorforekomst

Figur 1 viser antall besvarte spørreskjemaer i forhold til antall registrerte bullmastiffer over en tiårs periode. En større relativ andel av eierne svarte over de siste fire år sammenlignet med de første fire årene. Den totale svarprosenten i Helseundersøkelsen var 62 %. Dette er en lavere respons enn en kunne ønske seg, men siden dette er en retrospektiv undersøkelse, basert på eiernes hukommelse, antok vi at svarprosenten ville være størst for de yngste hundene. Dette stemmer bra overens med resultatet i Figur 1.

Aldersfordelingen i Helseundersøkelsen til NBK er vist i Figur 2. Trettito hunder har ukjent alder. Gjennomsnittsalderen og medianalderen da undersøkelsen ble foretatt var fem år. Gjennomsnittlig levealder var 5,4 år. Hele 39 % av hundene var i aldersgruppen 5 – 11 år, mens 11,2 % er to år eller yngre. Aldersfordelingen er med andre ord som hos andre store raser (11).

Det var ingen kjønnsforskjell i Helseundersøkelsen, i det forholdet var 1,03 : 1 hannhund mot tisper (Tabell 2). I Hundekreftregisteret var det en overvekt av bullmastiff-tisper, med en ratio på 0,63 : 1 for hannhund kontra tisper (Tabell 3). I dette materialet inngikk kun hunder med histologisk verifisert kreftdiagnose og omfatter ikke hele bullmastiffpopulasjonen som i NBKs Helseundersøkelse. Kjønnsforskjellen i Hundekreftregisteret stammer trolig fra forekomsten av jursvulster, som er klart hyppigst hos tisper.

Tabell 4 gir en oversikt over dødsårsakene i NBKs Helseundersøkelse. Kreftsykdom var av eierne oppgitt som den dominerende dødsårsaken med 32 %. Helseundersøkelsens største begrensning ligger i at den er basert på eiernes klassifikasjon av ulike kreftformer. Vi må anta at eierne i mange tilfeller har notert den diagnosen på skjemaet som deres dyrlege har gitt hunden. I andre tilfeller kan diagnosegrunnlaget være svakere. I mange tilfeller mangler trolig også dyrlegen et histologisk grunnlag for sin diagnose. De etterfølgende funn må derfor vurderes mot denne begrensning i presisjon på kreftdiagnosene.

Selv om kreft som dødsårsak var mer enn dobbelt så hyppig som den nest hyppigste angitte årsaken, var det likevel mange hunder som døde av andre

årsaker, eller av ukjente årsaker. Det er eierne som har besvart spørsmålet og den sanne dødsårsaken er ofte ukjent. Eierne kan tenkes å undervurdere kreft som dødsårsak hvis hunden har blitt allment dårlig og avlivet hos dyrlege uten at endelig diagnose ble stilt. Det kan også tenkes at noen vil angi kreft som dødsårsak for å legitimere avliving, selv om kreftdiagnosen ikke var korrekt.

Kreft er en sykdom som vanligvis forekommer i høy alder. Siden gjennomsnittsalderen hos bullmastiff var så pass lav som fem år, var det overraskende at mer enn en tredjedel døde som følge av kreft. Dersom større del av populasjonen hadde blitt 8-10 år gamle, er det sannsynlig at en enda større andel hadde hatt kreft som dødsårsak (12).

Figur 3 viser fordelingen av ulike krefttyper i Helseundersøkelsen. Omtrent en tredjedel av krefttilfellene hos bullmastiff var jurkreft. Dette er i overensstemmelse med tidligere studier (13). I Hundekreftregisteret dominerte svulster i juret hos hund generelt, og utgjorde 4.259 registrerte tilfeller (13). Lymfekreft utgjorde 28,9 % av alle krefttypene i Figur 3.

I Helseundersøkelsen hos bullmastiff var det rapportert nesten like mange tilfeller av jurkreft (n=15) fra eierne som lymfekreft (n=13). Det tyder på at lymfekreft er relativt sett mye mer hyppig hos bullmastiff enn hos andre raser. I Hundekreftregisteret var den gjennomsnittlige frekvensen av lymfom 3,4 % hos hund (13).

På tross av en underrapportering av lymfom i Hundekreftregisteret (se diskusjon nedenfor), vil også noen tilfeller heller ikke bli registrert av eiere i NBKs Helseundersøkelse. For eieren er det trolig langt enklere å gjenkjenne jursvulster, fordi hevelsene er synlige like under huden, enn lymfekreft.

Figur 4 viser fordeling av ulike krefttyper hos bullmastiff i Hundekreftregisteret 1990 – 1998. Jursvulster hos bullmastiff utgjorde kun 19,4 %, og var fremdeles den dominerende enkeltdiagnosen. Årsaken til at jursvulster her utgjorde en mindre andel, er trolig både den store mengden hudsvulster som er sendt inn til Hundekreftregisteret og den relativt lave levealderen til bullmastiff i Norge. Hudtumores utgjorde en stor del av materialet i Hundekreftregisteret. Det medfører at jursvulster vil utgjøre en mindre prosentandel i dette materialet sammenlignet med Helseundersøkelsen hos bullmastiff, der hudtumores trolig var underrapportert eller feilklassifisert. I NBKs Helseundersøkelse var sannsynligvis hudsvulster plassert i

gruppen "andre kreftformer" eller " ukjent krefttype", eller de er ikke tatt med. Muligens forekommer hudsvulster relativt hyppig hos bullmastiff slik at dette kan forklare at andelen jursvulster er blitt forholdsvis liten i forhold til hos en del andre raser.

Sannsynligvis er hudtumores underrepresentert i Helseundersøkelsen hos bullmastiff sammenlignet med Hundekreftregisteret. Det skyldes nok utformingen av spørreskjemaet som klubben sendte ut, og spørsmålsformuleringen. Det ble ikke spurt spesielt etter hudtumores, og mange eiere anser nok ikke en tumor i huden for å være kreft. De har trolig svart nei på spørsmålet om hunden har kreft. En annen forklaring kan være den lave levealderen til bullmastiffen, idet hudtumores oftest forekommer hos middelaldrene til eldre hunder (12). En kan dermed anta at hudtumores vil bli underrepresentert hos bullmastiff sammenlignet med raser som oppnår en gjennomsnittlig høyere levealder.

I Hundekreftregisteret (Figur 4) var det kun registrert lymfekreft hos 4 hunder av i alt 67 bullmastiffer som har fått diagnosen kreft. Dette utgjorde kun 6 % av alle krefttypene. Likevel er lymfom omtrent dobbelt så hyppig hos bullmastiff som hos andre raser (13). Hundekreftregisteret omfatter kun *innsendte* prøver i perioden fra 1990 –1998. I Helseundersøkelsen hos bullmastiff kan lymfom være registrert uten at vevsprøver er sendt inn. Vi antar derfor at diagnosen lymfom blir underestimert i Hundekreftregisteret sammenlignet med Helseundersøkelsen hos bullmastiff. Diagnosen lymfom kan i mange tilfeller stilles forholdsvis sikkert av dyrleger ut fra kliniske symptomer uten histologisk verifisering. Prognosen er uten behandling svært dårlig. Kun et fåtall praktiserende dyrleger tilbyr cytostatikabehandling, og mange vil velge å anbefale avliving når den kliniske diagnosen er sannsynliggjort, og uten at det er tatt vevsbiopsi. Mange vil også nøye seg med å ta en cytologisk prøve fra en forandret lymfeknute. Den cytologiske diagnosen er ganske sikker ved lymfom, men slike diagnoser har hittil ikke blitt registrert i Hundekreftregisteret.

Den foreliggende helseundersøkelsen hos bullmastiff bekrefter mistanken fra tidligere undersøkelser i Hundekreftregisteret (13) og fra en artikkel (14) om beinkreft at tumordiagnoser som lymfom og osteosarkom blir underrapportert i Hundekreftregisteret. Årsaken er sannsynligvis at de er teknisk vanskelig tilgjengelige for biopsi, eller at biopsiundersøkelse er kostbar i forhold til den diagnostiske nytten, sammenlignet med andre tumortyper.

I Figur 5 er "andre krefttyper" og "ukjent kreftdiagnose" fjernet slik at en lettere kan sammenligne fordelingen mellom antatt kreftsykdom hos bullmastiff angitt av eiere, med de verifiserte kreftdiagnosene i Hundekreftregisteret. Figuren viser at lymfekreft hos bullmastiff utgjør en forholdsvis større andel i Helseundersøkelsen sammenlignet med Hundekreftregisterdata. Mulige årsaker til dette misforholdet er allerede diskutert. De andre krefttypene (jurkreft, beinkreft, testikkelkreft) har en tilnærmet lik relativ andel i begge materialene.

Figur 6 viser kjønnsfordelingen på de ulike krefttypene i Helseundersøkelsen. Som ventet dominerte jurkreft hos tisper. I Helseundersøkelsen til NBK var det 8 tisper og 4 hannhunder med lymfom. Dette gir en kjønnsratio på 2 : 1 i forholdet mellom tisper og hannhunder. I Hundekreftregisteret var kjønnsratioen motsatt (1 : 3 i forholdet mellom tisper og hannhunder.) Det er et lite tallmateriale i begge undersøkelsene, og tilfeldigheter kan fort bli utslagsgivende. Helseundersøkelsen til NBK (som er et noe større tallmateriale enn Hundekreftregisteret) synes i midlertidig å indikere at tisper har noe større tilbøyelighet til å utvikle lymfom enn hannhunder. Andre studier viser det samme forholdet (12). I tillegg ser det ut til at flere hanner enn tisper får beinkreft hos bullmastiff. Dette er i overensstemmelse med andre norske undersøkelser, der den totale ratio for beinkreft hos hannhunder mot tisper var 1,3 : 1 (14, 15).

Figur 8 viser gjennomsnittsalder ved de ulike kreftformene i Helseundersøkelsen, og Figur 9 viser gjennomsnittsalder ved de ulike kreftformene i Hundekreftregisteret. Med unntak av testikkelkreft forekom kreftdiagnosene ved en gjennomgående høyere gjennomsnittsalder (7 - 8 år) på hunder med verifisert histologisk kreftdiagnose i Hundekreftregisteret sammenlignet med Helseundersøkelsen. Gjennomsnittsalderen for testikkelkreft i Hundekreftregisteret var 6,5 år, mens den var 10 år i Helseundersøkelsen. Gjennomsnittsalderen for kreft hos bullmastiff i Helseundersøkelsen var ellers under 6 år. Aldersforskjellen i de to materialene kan stamme fra ulik registrering og utregning av alder. En sannsynlig feil er at hunder som blir operert og hvor dyrlegen sender inn en vevsprøve, har gått med sykdommen en tid før den blir operert. Eierne vil således ha registrert at hunden har vært syk en tid. Det er heller ikke utenkelig at eierne kan huske feil i spørreundersøkelser, når de flere år senere skal angi når sykdommen forekom. En annen mulighet er at vi har fått registrert et riktigere totalpopulasjonsbilde i

Helseundersøkelsen hos bullmastiff. Den registrerte alderen henger godt sammen med den relativt lave gjennomsnittsalderen.

5.2 Insidens

5.2.1 Insidensestimert kreft generelt

Nedenfor presenteres insidensraten for kreft hos bullmastiff og insidensraten for lymfom hos bullmastiff, basert på Helseundersøkelsen hos bullmastiff.

I denne spørreundersøkelsen besvarte 233 eiere skjemaene. De representerte hunder over en elleveårsperiode. Det ble registrert at 45 hunder hadde en eller annen form for kreft.

Insidensraten for hele perioden var $45 / 233 = 0,193$

Insidensraten per år: $0,193 / 11 = 0,01755$

Insidensraten per 100.000 bullmastiff per år: $0,01755 \times 100.000 = 1.755,6$

Dette gir et populasjonsbasert insidensestimert for kreft hos bullmastiff på 1.756 nye tilfeller av kreft per 100.000 hunder per år.

Nedre insidensestimert: I denne elleveårsperioden hadde NKK registrert 435 bullmastiffer. Vi antar at dette utgjør 100% av den norske bullmastiffpopulasjonen, idet de aller fleste valper registreres i NKK før de leveres til nye eiere.

Tidligere epidemiologiske undersøkelser viser at eiere som har hatt/har syke hunder er flinkere til å svare på slike spørreundersøkelser og har dermed en tendens til å bli overrepresentert i svarmaterialet. Vi antar derfor i vårt nedre estimert at alle de som har fått stilt diagnosen kreft har besvart skjemaene de har fått tilsendt, og at alle de som ikke svarte ikke hadde kreft. Det nedre estimert vil derfor bli som følger:
 $(45 / 435) / 11 \times 100.000 = 940$ nye krefttilfeller per 100.000 hunder per år.

Det er imidlertid helt usannsynlig at alle 202 (435 – 233) var uten kreft. Det representerer det nedre teoretiske insidensestimert.

Øvre insidensestimert: I beregningen av et øvre insidensestimert antar vi at de 202 eierne som ikke besvarte hadde den samme kreftforekomsten som de 233 som besvarte skjemaet. Da regner en med en insidensrate per år på 0,01755.

Per år: $1,8 \% \text{ av } 202 = 3,6$ nye krefttilfeller per år i den populasjonen som ikke er med i Helseundersøkelsen.

Over 11 år: 3,6 nye tilfeller x 11 år = 39,6 ekstra krefttilfeller i denne perioden (1988-1998).

Det betyr at vi har ca 40 tilfeller med kreft som ikke er blitt registrert i NBKs Helseundersøkelse.

Dette gir et realistisk øvre estimat på: 40 + 45 = 85 krefttilfeller i løpet av denne 11 års perioden.

$$((85 / 435) / 11) \times 100.000 = 1.780$$

Det vil si 1.780 nye tilfeller per 100.000 hunder per år.

5.2.2 Insidensestimert lymfom

Vi bruker den samme metoden for å estimere populasjonsbasert insidensrate for lymfom hos bullmastiff. Da får vi følgende tall:

Nedre insidensestimert: 270 nye lymfomtilfeller per 100.000 hunder per år
Insidensestimert ut fra Helseundersøkelsen: 510 nye lymfomtilfeller per 100.000 hunder pr år, og tilsvarende øvre realistiske insidensestimert for hele bullmastiffpopulasjonen i Norge: 510 nye lymfomtilfeller per 100.000 hunder per år.

I disse beregningene har vi antatt at populasjonen ikke øker eller minker, men er konstant i løpet av elleve års perioden. Dette ser ut til å stemme bra ut fra registreringstall vi har fra i NKK i samme periode (Figur 1). Vi antar også at levealderen på hundene som ikke besvarte spørreskjemaet tilsvarer levealderen til dem som svarte.

Insidensen for lymfom hos den totale hundepopulasjonen er angitt å være på 25-30 per 100.000 per år (5).

I en annen, ikke populasjonsbasert undersøkelse fra 1984, ble insidensen for lymfom hos bullmastiff estimert til 5.000 lymfomtilfeller per 100.000 hunder per år (10). Dette tallet er sannsynligvis grovt overestimert, da undersøkelsen er basert på en prospektiv undersøkelse der tre hundeoppdrettere som hadde hunder med en forhistorie med lymfom; dannet grunnlaget for beregningene. Seleksjonsfeilene som kan oppstå i slike studier kan bli store, og de estimatene kan ikke sammenlignes med våre beregninger som baserer seg på hele populasjonen. Ut fra våre beregnede tall, med en estimert insidens på 510 nye tilfeller per 100.000 hunder per år, kan vi konkludere med at bullmastiff har anslagsvis 17 ganger høyere insidens for lymfom

enn hundepopulasjonen generelt (5).

5.2.3 Relativ risiko for kreft generelt hos bullmastiff

Beregnet RR for kreft generelt hos bullmastiff i Helseundersøkelsen i forhold til den totale hundepopulasjonen, var RR = 199. RR for kreft generelt hos bullmastiff ut fra tall i Hundekreftregisteret 1990-1998 var RR = 296.

Ut fra Helseundersøkelsen havnet bullmastiff på en fjerdeplass på RR for alle svulster, med boxer, flat coated retriever og riesenschnauzer (sort) foran seg på lista med en RR på henholdsvis 385, 279, og 205. Sistnevnte tall er tatt fra Hundekreftregisteret (13), og må brukes med meget stor forsiktighet når vi sammenligner med Helseundersøkelsen hos bullmastiff. Det er grunn til å ha tillit til tallmaterialet fra Helseundersøkelsen hos bullmastiff siden det er basert på hele bullmastiffpopulasjonen, selv om opplysningene er basert på eiernes opplysninger. Ser vi derimot på tall fra Hundekreftregisteret, vil bullmastiffen legge seg på andre plass i denne rangeringen, med en RR på 296 som beregnet ovenfor.

5.2.4 Relativ risiko for lymfom hos bullmastiff

Med tall fra Hundekreftregisteret ble RR for lymfom hos bullmastiff 1.158.

Boxer hadde den høyeste beregnede RR for lymfom i Hundekreftregisteret, med en RR på 690 (13). Bullmastiff synes derved å ha anslagsvis dobbel så høy risiko for å utvikle lymfom som boxer. Tallene for bullmastiff blir mer usikre enn for boxer fordi bullmastifffrasen teller så få individer i Norge.

Ved beregning av RR for lymfom hos bullmastiff etter tallene fra Helseundersøkelsen 1988-1998 i forhold til den totale hundepopulasjonen fikk vi en RR på 3.764. Det vil si ca tre ganger så høy som ovenfor (13). En kan i midlertidig ikke uten videre sammenligne RR rent tallmessig, idet RR er beregnet med ulike metoder, samt at materialet er ulikt i de to kildene.

Som tidligere nevnt er lymfom en diagnose som sannsynligvis blir underestimert i Hundekreftregisteret. Det er derfor grunn til å ha tiltro til den betydelig høyere RR som den populasjonsbaserte Helseundersøkelsen hos bullmastiff indikerte.

Ved beregning av insidens for lymfom hos bullmastiff fant vi at rasen var betydelig mer disponert for å utvikle lymfom enn andre raser sammenlignet med angivelser i litteraturen (5). RR for lymfom hos bullmastiff bekreftet dette.

5.3 Avsluttende diskusjon av metodene og resultatene

En bør under tolking av tall som vi har beregnet, ha i tankene at bullmastiffpopulasjonen i Norge er svært liten, og at tallmaterialet som vi har bearbeidet er lite. Dette gjør det oversiktlig og greit, men små feilkilder kan gi store utslag. Dessuten er dette en retrospektiv undersøkelse. Svakheten med slike undersøkelser er at de baserer seg på eiernes hukommelse, og vilje til å besvare spørsmål i spørreskjemaet. Retrospektive undersøkelser vil dermed gi mer usikre tall enn vi får hvis vi gjør en prospektiv undersøkelse.

I tillegg vil en spørreundersøkelse om kliniske diagnoser ha store feilkilder. Forskjellige eiere har ulike forutsetninger til å fange opp kliniske og subkliniske symptomer. Ikke alle eiere innser at hunden faktisk er syk, mens andre besøker veterinær ved kun små endringer i hundens fysiske eller psykiske helse.

Noen eiere har basert sine svar på informasjon fra dyrlegen, og ulike praktiserende dyrleger har ulike forutsetninger for å stille eksakt diagnose. Eierne kan også ha misforstått det dyrlegen har sagt. Dermed blir dette også en feilkilde som vi må ta hensyn til ved vurderingen av resultatene ved slike spørreundersøkelser.

Det faktum at begge beregningsmetoder for begge materialer finner at bullmastiff har svært høy forekomst av lymfom, styrker imidlertid tiltroen til beregningene.

Bullmastiffmiljøet er lite i Norge, mange eiere har tett kontakt. I de siste årene har det i dette miljøet vært snakket mye om kreft og lymfom hos rasen. Mange eiere er fokusert på denne problemstillingen, og vi kan anta at hundeeiere med hunder som har fått stilt diagnosen lymfom eller kreft, vil være mer interessert i å besvare spørreskjemaet. Denne gruppen hunder vil muligens være overrepresentert i materialet i Helseundersøkelsen hos bullmastiff, sammenlignet med dem som ikke har fått stilt nevnte diagnoser.

5.4 Konklusjon

Undersøkelsen viste at bullmastiffeierne har rett i sine mistanker om at rasen har høyere forekomst av kreft enn andre hunder. Den absolutte (insidensestimaterne) og den relative (RR) forekomsten av både kreft generelt og av lymfekreft er høyere enn hos gjennomsnittet av hunder. Samtidig synes forekomsten av mammatumor å være lavere enn hos mange andre raser. Dødeligheten på grunn av kreft er meget høy og skrives seg fra flere kreftformer, sannsynligvis lymfom, beinkreft og andre typer i tillegg til jurkreft.

6. ETTERSKRIFT

Vi vil rette en stor takk til styret i Norsk Bullmastiff Klubb for at vi fikk bruke svarene på spørreskjemaene deres Helseundersøkelse. Vi vil også takke alle bullmastiffeiere som har tatt seg tid til å besvare disse spørreskjemaene på en samvittighetsfull måte.

Samtidig må vi få takke Hundekreftregisteret ved Hans Gamlem for at vi fikk bruke data om bullmastiff i oppgaven vår.

En takk går også til ansatte på biblioteket ved Norges veterinærhøgskole for hjelpelighet med å finne litteratur til oppgaven.

Vi takker veterinær Kristin W. Prestrud for gode råd underveis, og Hilde Kjeldby for at vi fikk låne det flotte bildet vi har på forsiden vår.

Veileder, professor og rektor, Lars Moe fortjener også stor takk, for konstruktiv kritikk, interesse og iver under arbeid med oppgaven, til tross for hans allerede altfor store arbeidspress.

Til slutt vil vi rette en takk til alle veterinærer, dyrepleiere og radiografer ved Institutt for smådyrsjukdommer, Norges veterinærhøgskole, for flott veiledning og støtte under et svært lærerikt fordypningssemester våren 2002.

7. REFERANSER

1. Hundekreftregisteret 1990-1998, Hans Gamlem personlig meddelelse.
2. Adlercreutz CJ. Teknologisk forlags Store Hundeleksikon. 1994
3. Norsk Hundesport, 1987-1999
4. Nelson RW, Couto CG, med flere, Lymphoma in the cat and dog, Nelson RW, Couto CG ed, I: Small Animal Internal Medicine, second edition, The Ohio State University, Columbus, Ohio, Mosby, 1998, 1123-33
5. Morrison WB, Vonderhaar MA, Lymphosarcoma. I: Morrison WB, (ed), Cancer in Dogs and Cats – Medical and Surgical Management. Williams & Wilkins, Baltimore, 1998: 667-79.
6. MacEwen EG, Young KM, Canine lymphoma and lymphoid leukemias I: . Withrow SJ, MacEwen EG (ed), Clinical Veterinary Oncology, Lippincott Company, Philadelphia 1989: 380-91.
7. Squire RA, Bush M, Melby EC, Neeley LM, Yarbrough B. Clinical and pathologic study of canine lymphoma: clinical staging, cell classification, and therapy. Journal of the National Cancer Institute 1973; 51: 565-74.
8. Rallis T, Koutinas A, Lekkas S, Papadiamantis C. Lymphoma (malignant lymphoma, lymphosarcoma) in the dog. Journal of Small Animal Practice 1992; 33: 590-6.
9. Morris JS, Dunn JK, Dobson JM. Canine lymphoid leukaemia and lymphoma with bone marrow involvement: a review of 24 cases. Journal of Small Animal Practice, 1993; 34: 72-9.
10. Onions DE. A prospective survey of familial canine lymphosarcoma. Journal of the National Cancer Institute 1984; 72: 909-12
11. Tengs C, Levealder hos hund, en retrospektiv studie over livslengde, kjønns- og årtidsvariasjon for død. Oslo 1999. Fordypningsoppgave. Norges veterinærhøgskole.
12. Priester WA, McKay FW. The occurrence of tumors in domestic animals. Bethesda, Md.: US Department of Health and Human Services, 1980
13. Arnesen K, Gamlem H, Glattre E, Grøndalen J, Moe L, Nordstoga K.

Hundekreftregisteret i Norge 1990-1998, Rapport om prosjektet Kreft hos hund. Norsk veterinærtidsskrift 2000; 112: 137-47.

14. Prestrud KW, Moe L, Gamlem H. Forekomst av primære beinsvulster i skjelettet hos hund i Norge. Norsk Veterinærtidsskrift 2002; 114:15-20.
15. Prestrud KW. Deskriptiv epidemiologisk undersøkelse av primære beinsvulster hos hund i Norge. Oslo 1999. Fordypningsoppgave. Norges veterinærhøgskole.
16. Kirkwood BR. Essentials of medical statistics, Blackwell Scientific Publications. University of London, 1988.

8. TABELLER

Tabell 1. Oversikt over antall registrerte bullmastiffer 1988 – 1998, antall utsendte skjemaer, antall besvarte skjemaer, antall ubesvarte skjemaer, samt antall med ukjent adresse. Norsk Bullmastiff Klubbs Helseundersøkelse 1988 – 1998.

	<i>Antall hunder (n)</i>	<i>Prosent (%)</i>
Antall besvarte skjemaer	233	62
Antall ubesvarte skjemaer	145	38
Antall skjema som er kommet fram til mottaker	378	100
Antall retur/ukjent adresse	57	13
Antall utsendte skjemaer	435	100
Antall registrerte Bullmastiffer i NKK 1988 – 1989	435	100

Tabell 2. Kjønnfordeling hos bullmastiff. Norsk Bullmastiff Klubbs Helseundersøkelse 1988 – 1998.

<i>Kjønn</i>	<i>Antall hunder (n)</i>	<i>Prosent (%)</i>
Tispe	115	49
Hannhund	118	51
Totalt	233	100

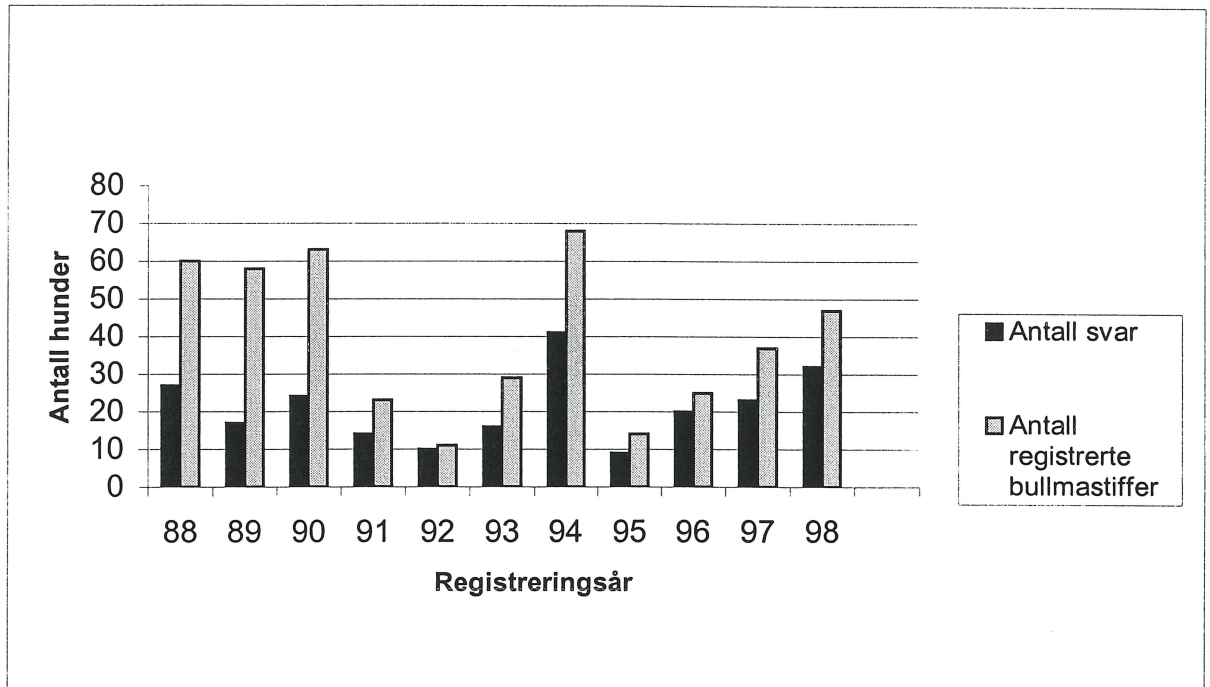
Tabell 3. *Kjønnsfordeling hos bullmastiff. Hundekreftregisteret 1990 – 1998 (1).*
Tabellen omfatter kun hunder som har fått diagnosen kreft.

<i>Kjønn</i>	<i>Antall hunder (n)</i>	<i>Prosent (%)</i>
Tispe	41	61%
Hannhund	26	39%
Totalt	67	100%

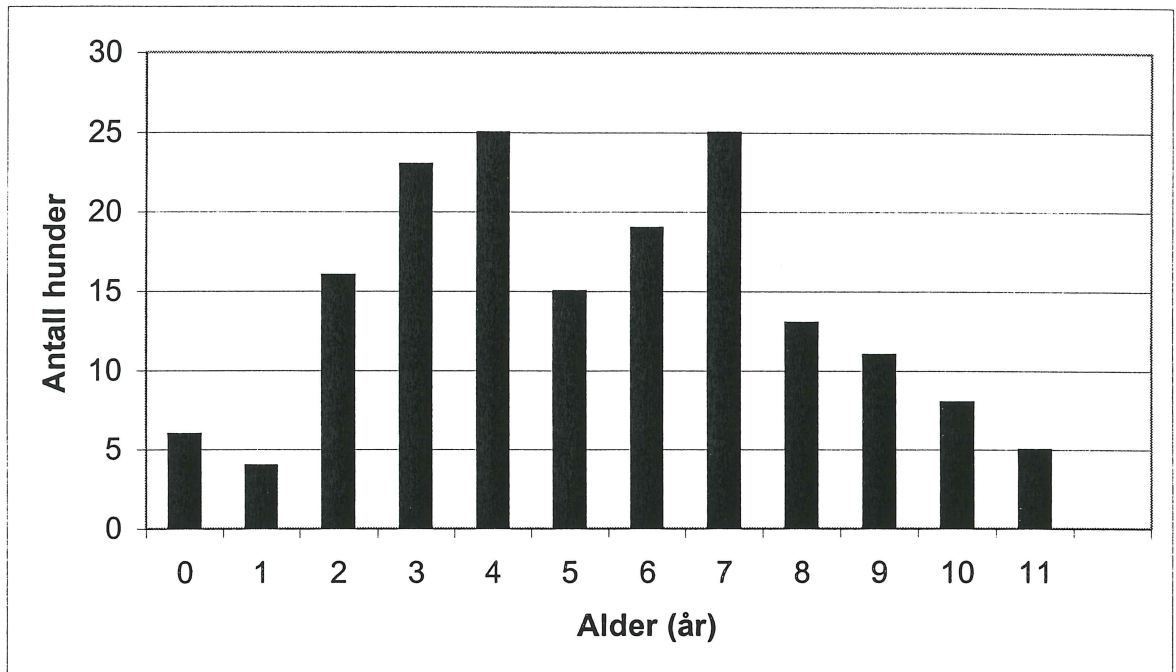
Tabell 4. Dødsårsaker hos bullmastiff. Norsk Bullmastiff Klubbs Helseundersøkelse 1988 – 1998.

Årsak	Antall hunder Prosent	
	(n)	(%)
Kreftsykdom	41	32,0
Forkalkninger, halthet og lignende	16	12,5
Ulykke	5	3,9
Gemyttproblemer	17	13,3
Andre årsaker	28	21,9
Ukjente årsaker	6	4,7
Kombinasjon av flere årsaker	7	5,5
Ubesvart	8	6,3
Totalt antall hunder som var døde på undersøkelsestidspunktet	128	100

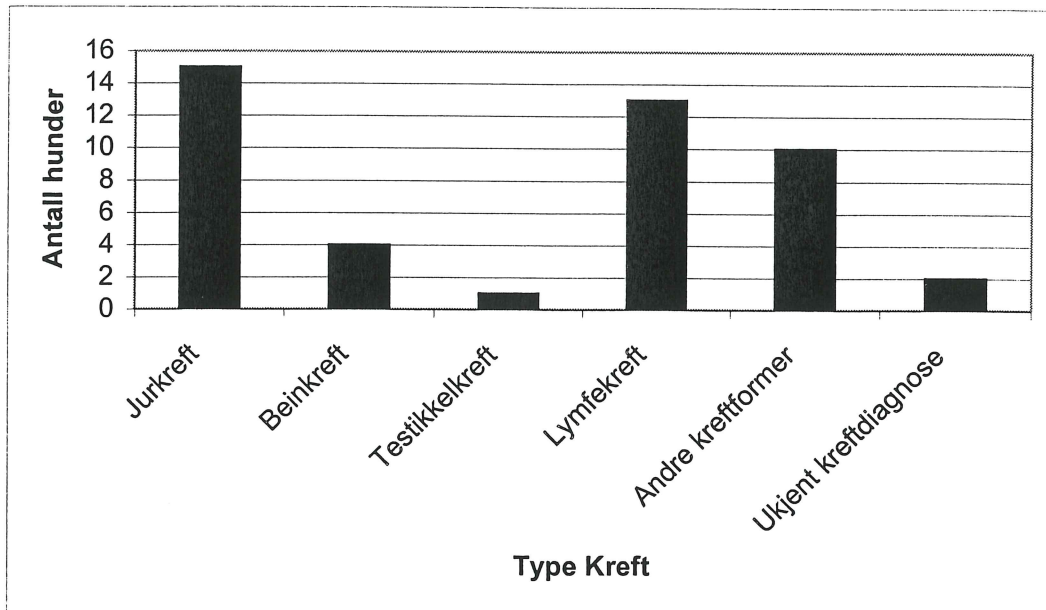
9. FIGURER



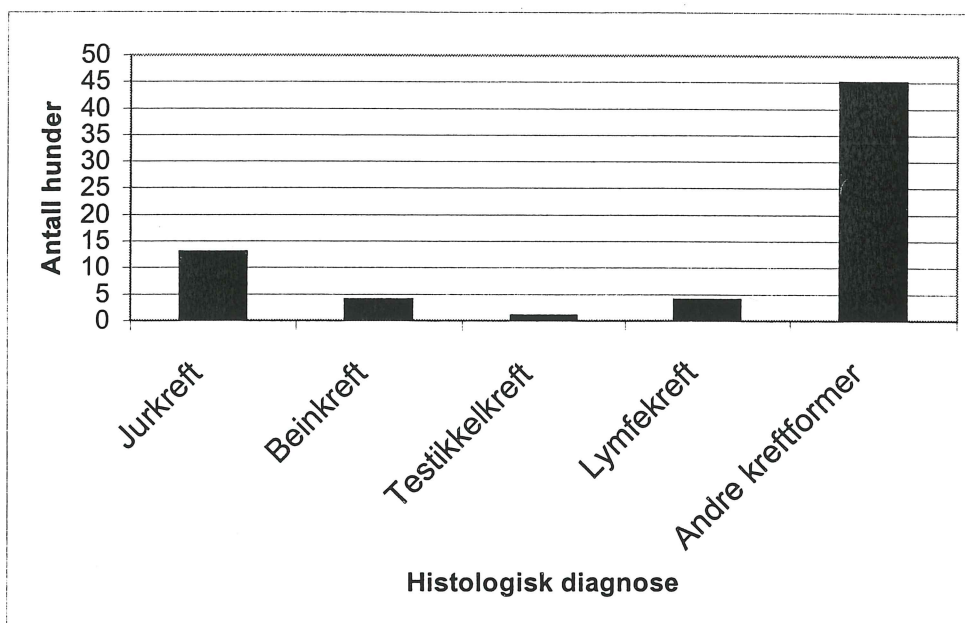
Figur 1. Antall besvarte spørreskjemaer i forhold til antall registrerte bullmastiffer i Norge for Helseundersøkelsen til Norsk Bullmastiff Klubb i årene 1988 – 1998. Registreringsår oppgitt som de to siste sifrene i registreringsåret .



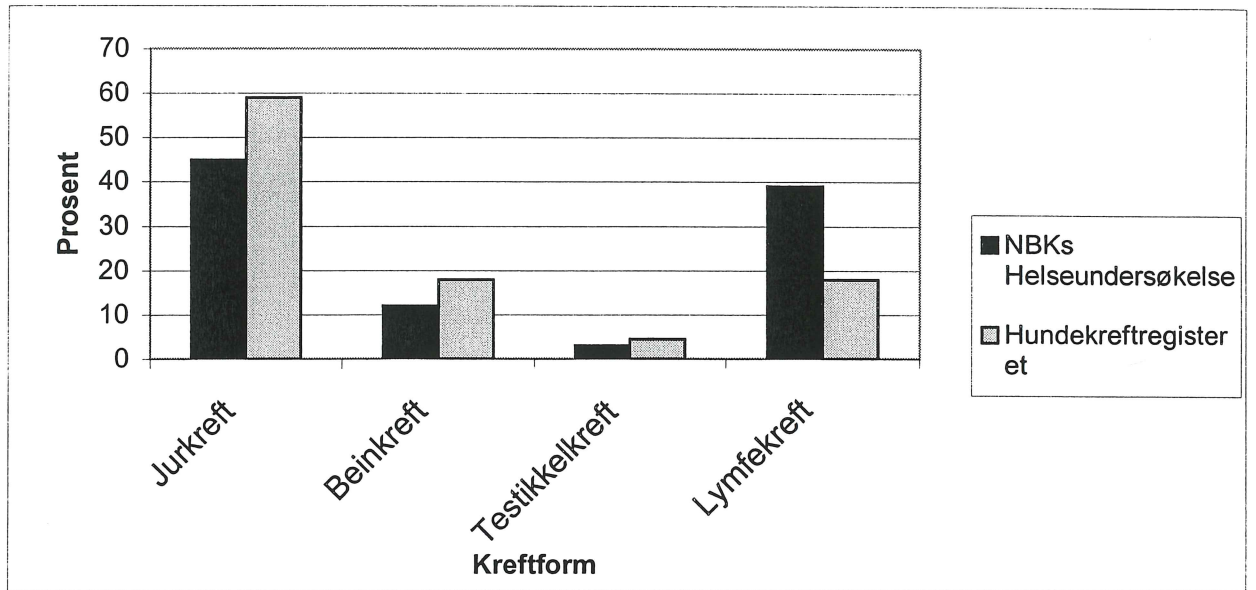
Figur 2. Aldersfordelingen på bullmastiffer i Norge, Norsk Bullmastiff Klubbs Helseundersøkelse 1988 – 1998. (0 år = 0 – 0.99, 1 år = 1 – 1.99 osv).



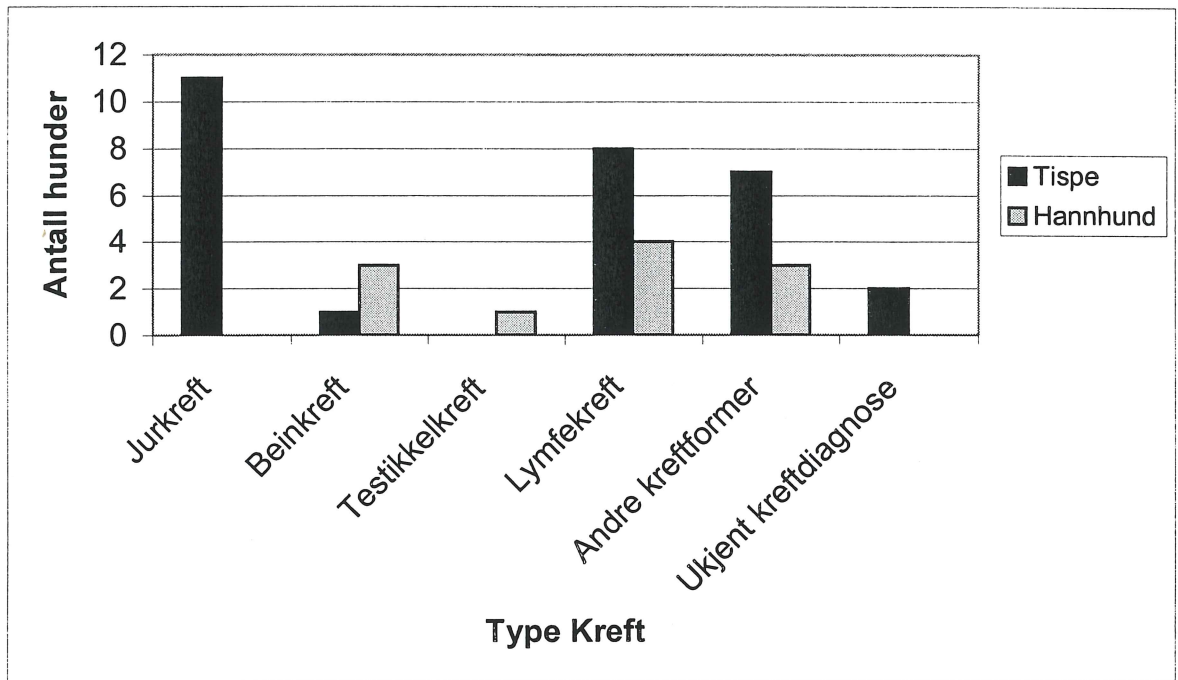
Figur 3. Fordeling av ulike typer kreft hos bullmastiff i Norge (n=45). Norsk Bullmastiff Klubbs Helseundersøkelse 1988 – 1998. Klassifiseringen baserer seg kun på eierens opplysninger.



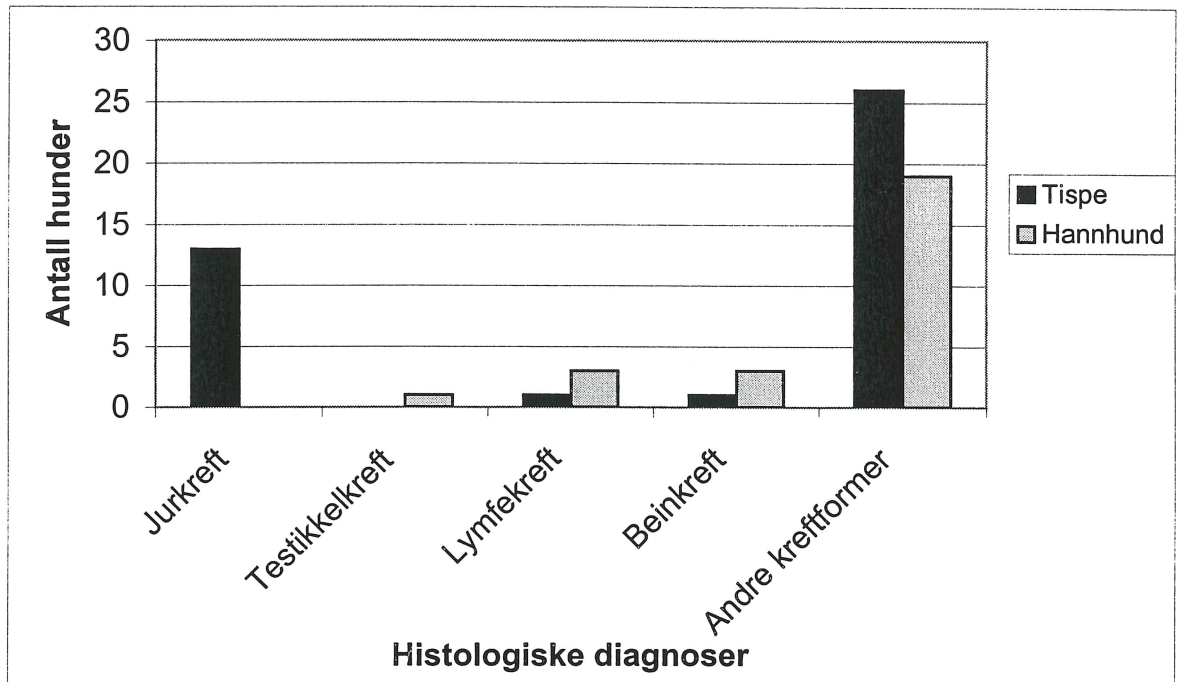
Figur 4. Fordeling av ulike typer histologiske diagnoser hos bullmastiff. Hundekreftregisteret 1990 – 1998 (1).



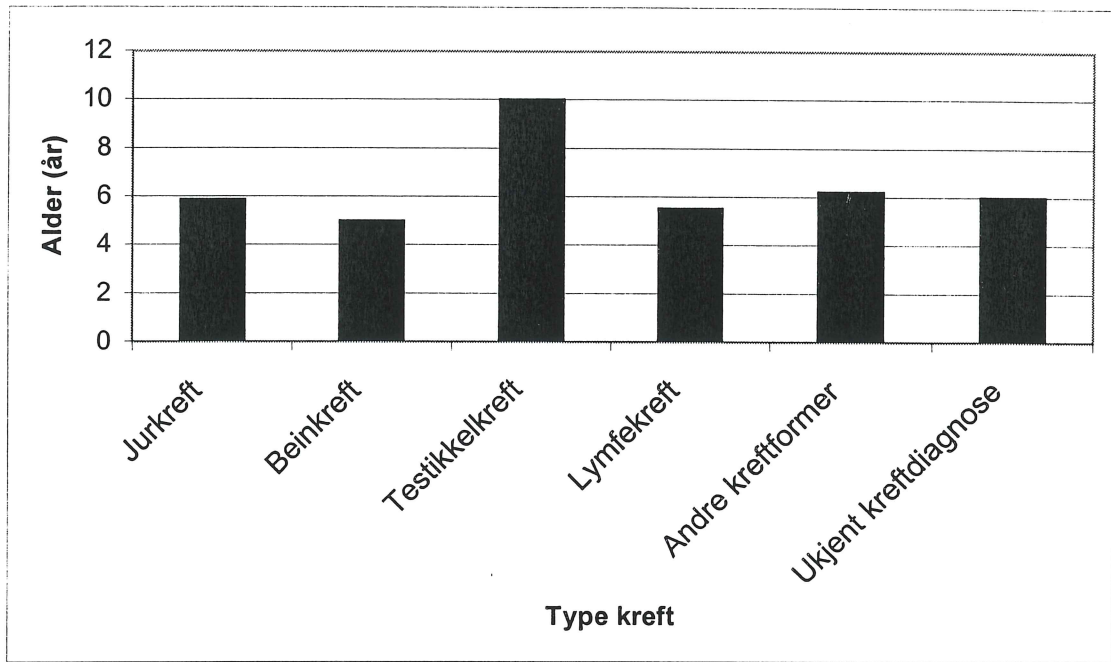
Figur 5. Sammenligning mellom de ulike krefttypene i Norsk Bullmastiff Klubbs Helseundersøkelse 1988 – 1998, og ulike histologiske kreftdiagnoser i Hundekreftregisteret 1990 – 1998 (1). Andre kreftformer og ukjente kreftformer er ikke tatt med i diagrammet.



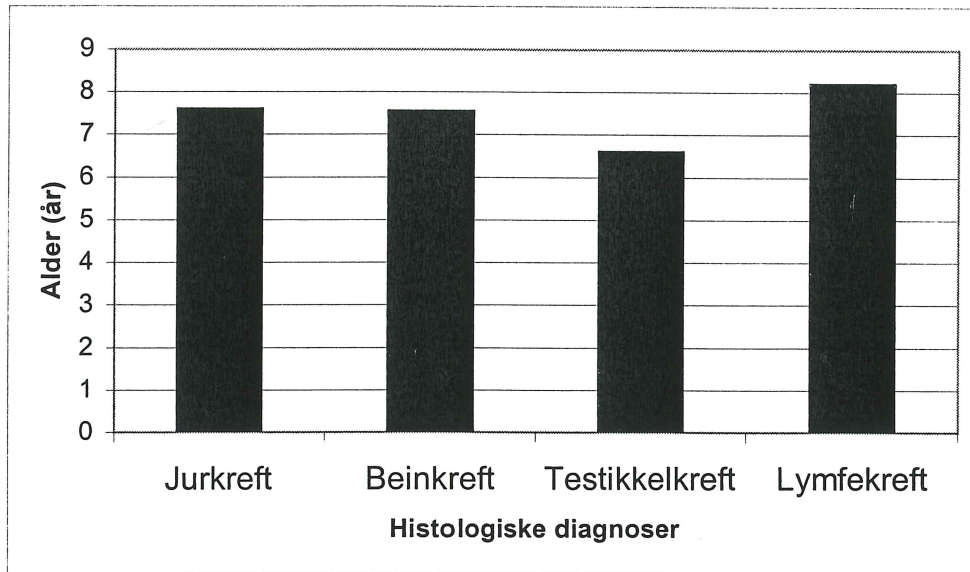
Figur 6. *Kjønnsfordeling, ulike krefttyper. Norsk Bullmastiff Klubbs Helseundersøkelse 1988 – 1998.*



Figur 7. *Kjønnsfordeling ved ulike histologiske diagnoser. Hundekreftregisteret 1990 – 1998 (1).*



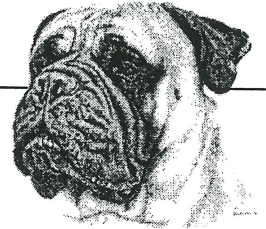
Figur 8. Gjennomsnittsalder ved de ulike kreftformene. Norsk Bullmastiff Klubbs Helseundersøkelse 1988 – 1998.



Figur 9. Gjennomsnittsalder ved de ulike kreftformene hos bullmastiff. Hundekreftregisteret 1990 – 1998 (1)

10.VEDLEGG

NORSK BULLMASTIFF KLUBB



Helseundersøkelse hos Bullmastiff

Dato for utfylling:.....

1. Hvordan vurderer du hundens temperament utfra forventningen til rasen ?

Meget godt Godt Middels Dårlig Svært dårlig

2. Hvordan bedømmer du hundens generelle helse ?

Meget godt Godt Middels Dårlig Svært dårlig

3. Hudproblemer

Har hunden noen gang hatt problemer med huden? Ja Nei
Hvis ja, vennligst svar på spørsmålene nedenfor:

a. Våteksem/furunkulose

Ca 1 gang i året Oftere enn 1 gang i året Sjeldnere enn 1 gang i året

b. Allergi

Er diagnosen stilt hos veterinær ? Ja Nei

Er hunden allergitestet ? Ja Nei

Hva er hunden allergisk mot ?
.....

Hvor gammel var hunden da den fikk behandling første gang ?.....

Symptomer: Kløe Flassing Håravfall Mage-/tarmproblemer

Hvilken behandling får hunden ?.....

Resultat av behandling: Godt Middels Dårlig

c. Kløe/irritert hud uten nærmere diagnose

Ca 1 gang i året Oftere enn 1 gang i året Sjeldnere enn 1 gang i

året

d. Andre hudproblemer (oppgi gjerne symptomer og/eller diagnose)

.....

4. Øreproblemer

Ørebetennelse

Ca 1 gang i året
året

Oftere enn 1 gang i året

Sjeldnere enn 1 gang i

Behandling.....

5. Kreft

Har hunden fått diagnosen kreft (svulster)?

Ja

Nei

Type kreft:

Alder:

Jurkreft (jursvulster)

Beinkreft

Testikkelkreft

Lymfekreft

Annen

kreft.....

.....

6. Hjerterproblemer

Har hunden fått diagnosen hjertesykdom ?

Ja

Nei

Angi om mulig

diagnosen.....

Alder da hunden fikk symptomer på

hjertesykdom.....

Behandling.....

.....

Resultat av behandling:

Godt

Middels

Dårlig

7. Hypotyreose (svikt i skjoldbruskkjertelen)

Har hunden fått diagnosen Hypotyreose ?

Ja

Nei

Symptomer.....

.....

Ved hvilken alder ble sykdommen oppdaget (symptomene

begynte)?.....

Eventuelt hvilken grad? Svak Middels Sterk
Hvis hunden har HD, har den noe problemer med dette? Ja Nei

Beskriv gjerne problemene.....
.....
.....

I hvilken alder fikk hunden problemer.....

11. Albueleddsartrose (AA)

Er hunden AA-røntget? Ja Nei

Hvis nei, hva er grunnen til at den ikke er røntget ?

Økonomiske årsaker

For liten informasjon

Trodde ikke det var nødvendig da den

Ikke skulle brukes i avl

Ikke har hatt symptomer på AA

Andre årsaker.....
.....

Har hunden AA? Ja Nei

Eventuelt hvilken grad? Svak Middels Sterk

Hvis hunden har AA, har den noe problemer med dette? Ja Nei

Beskriv gjerne problemene.....
.....
.....

I hvilken alder fikk hunden problemer.....

12. Kneleddsproblemer (delvis eller helt avrevet korsbånd/meniskskade)

Har hunden kneleddsproblemer? Ja Nei

Symptomer.....
.....
.....

I hvilken alder fikk hunden problemer.....

Annet.....

Andre sykdommer

Hvis hunden har hatt andre sykdommer, oppgi hvilke

.....
.....
.....
.....