

Institutt for smådyrsykdommer

Klassifisering og behandling av jursvulster hos hund

av

Håvard Ytterstad Pettersen



Fordypningsoppgave ved Norges veterinærhøgskole



Veileder: Lars Moe

Oslo 1999

4.6.2	Fotodynamisk terapi.....	32
5	Mammatumor hos hund og menneske.....	34
6	Konklusjon / Ethiske betraktninger.....	35
7	Referanser.....	36

1 SAMMENDRAG / SUMMARY

1.1 Sammendrag

Mammatumor er den vanligste tumor-typen hos tisper i dag, og utgjør 52% av samtlige neoplasmer (1). Det er avgjørende for prognosen av denne lidelsen å få klassifisert tumoren, slik at veterinæren vet hva han/hun står ovenfor. Man får en del informasjon ut av en klinisk undersøkelse, noe mer fra en fin nålsbiopsi/aspirasjon og mest ved å ta ut en biopsi. Denne informasjonen kan benyttes til å gi dyreeieren en prognose for hunden, bestemme behandling eller ikke og eventuelt sette opp et best mulig postoperativt behandlingsregime. Dersom man bestemmer seg for behandling er det kirurgi som er førstevalget uansett hvilket vev jursvulsten består av. Hverken cytostatika, bestråling og hypertermi, immunterapi, hormonell terapi eller andre behandlingsmetoder har gitt overbevisende resultater i kontrollerte studier på hund. Studiene har imidlertid indikert at postoperative terapimetoder rettet mot metastaser kan forlenge den sykdomsfrie perioden og øke livskvaliteten for hunden.

1.2 Summary

The mammary tumour is the most common type of tumour seen among bitches today, and constitutes 52% of all neoplasms (1). It is decisive of the prognosis for this illness to get the tumour classified, so that the veterinary knows what he/she is facing. One gets some information from a clinical examination, some more from a fineneedle biopsy/aspiration and the most by taking out a biopsy. This information can be used to give the pet-owner a prognosis for the dog, decide for or against treatment and put together a postoperative regime of treatment in the best possible way. If one decides to treat the animal, surgery is the first choice irrespective of what tissue the mammary tumour consists of. Neither cytostatics, radiation and hyperthermia, immunotherapy, hormonal therapy or other modes of treatment have produced satisfying results in controlled studies of the dog. Modes of therapy which postoperatively aim at the metastases have nevertheless been indicated, as these can prolong the disease-free period and improve the quality of life for the dog.

2 INNLEDNING

2.1 Definisjoner

Tumor: Den vanlige faglige definisjonen av tumor er enhver hevelse i et organ utover organets normale anatomiske variasjonsbredde. I dagligtalen benytter vi derimot ordet tumor i betydningen av en nydannelse/neoplasi.

Nydannelse/neoplasi: Ny vekst av et vev hvor celledelingen er ukontrollert og progressiv. Kan være godartet (benign) eller ondartet (malign).

Benign tumor: Kjentegnes ved sakte vekst som dytter normalt vev foran seg, uten å infiltrere det. Den er vanligvis innkapslet og vel-avgrenset, og den metastaserer ikke.

Malign tumor/Kreft: Består av embryoniske, primitive eller dårlig differensierte celler. Den vokser på en uorganisert måte, og så raskt at ernæringen av cellene kan bli et problem. Nekrose og ulcerasjon er derfor karakteristisk for ondartede tumorer. Den har ofte dårlig avgrensning og kan sende utløpere til omkringliggende vev, samt metastasere til andre organer.

Metastasing: Spredning av svulstceller med blod- og/eller lymfebanene til andre lokalisasjoner enn primærsvulsten.

Mammatumor/Jursvulst: Nydannelse i jurkjertelen, utgått fra epiteliale eller mesenchymale celler.

Histologi: Læren om struktur, oppbygging, funksjon og patologi av vev.

Cytologi: Lære om opprinnelse, struktur, funksjon og patologi av celler, ikke nødvendigvis organisert i et vev.

Kjemoterapi: I kreftssammenheng; bruk av antineoplastiske stoffer i behandlingen av ondartet tumorvekst. Ellers; behandling av sykdom med kjemiske midler.

Cytostatika: Stoff som hemmer vekst og oppformering av celler. Cytostatika er en form for kjemoterapi.

2.2 Generelt

Hunden er den arten, inkl. menneske, med høyest frekvens av tumordannelse i jur- eller brystvevet. Det er angitt at hver 500. tise har jursvulst, samt at denne tumortypen utgjør 52% av samtlige neoplasmer hos tisper (1). På bakgrunn av det norske hundekreftregisteret er det utarbeidet frekvensoversikter for jursvulst hos hund (2). Airdale-terrieren har høyest relativ

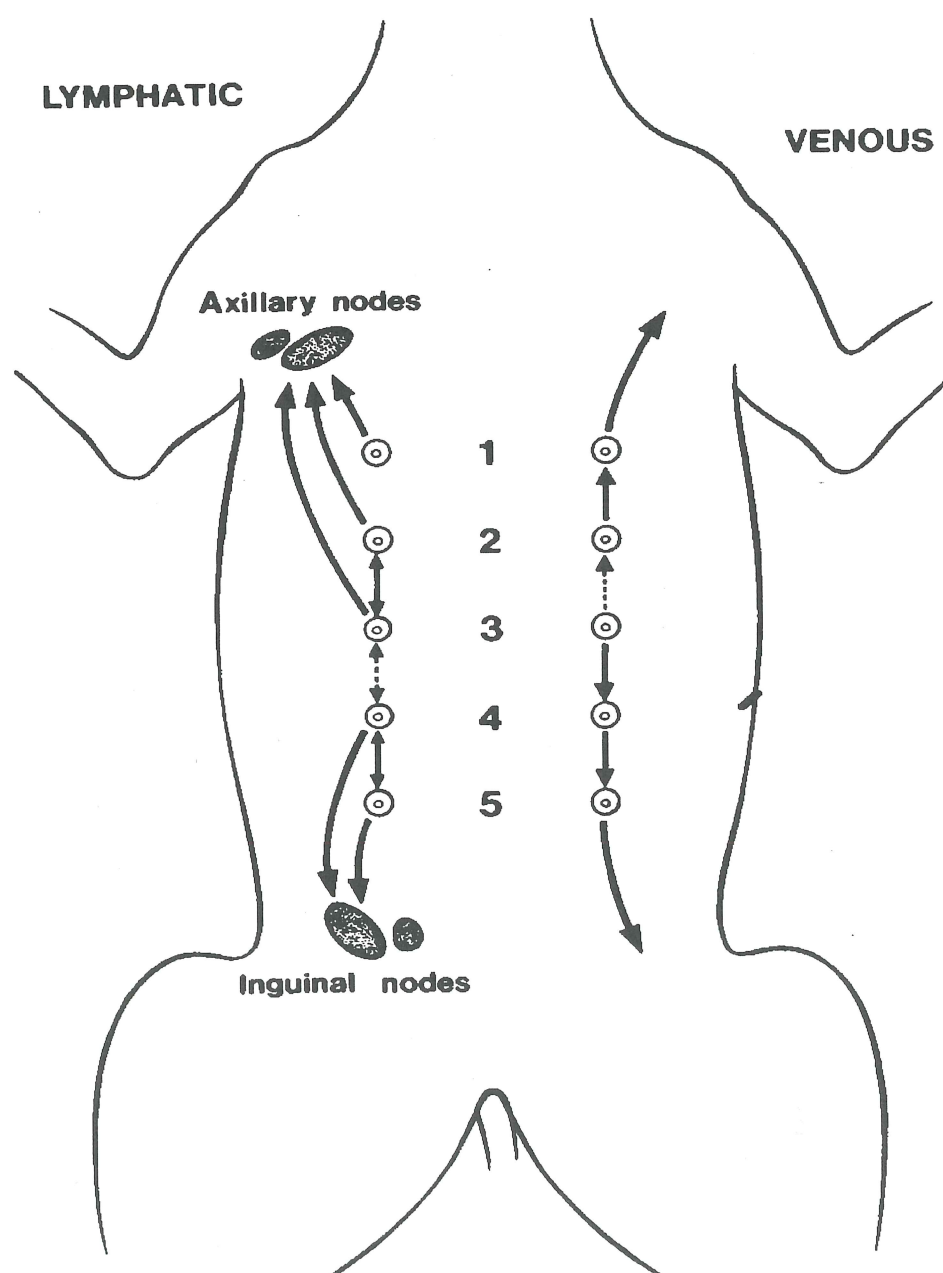
risiko for å utvikle svulst i juret, men også boxer, engelsk setter, engelsk cockerspaniel og irsk setter har høyere risiko enn gjennomsnittet. En rekke tumortyper forekommer i jurkjertelen (Tabell 1). Flere undersøkelser har vist at ca 50% av disse er maligne, i motsetning til hos katt hvor ca 90% er maligne (1,2,4,5). Ved Hundekreft-registeret, Oslo, har det imidlertid vist seg

Tabell 1: Fordeling av mammatumorer hos tisper basert på histologisk diagnose (n=1625) (3)

Karsinomer		
Adenokarsinom, uspesifisert		
Adenokarsinom, tubulært	251	15,4%
Adenokarsinom, papillært	141	8,7%
Adenokarsinom, papillær-cystisk		
Solid karsinom	276	17,0%
“Spindle-cell” karsinom		
Anaplastisk karsinom	66	4,1%
Plate-epitel karsinom		
Mucinøst karsinom		
Solid adenokarsinom		
Sarkomer		
Osteosarkom		
Fibrosarkom		
Osteokondrosarkom		
Uspesifisert	50	3,1%
Karsinosarkom	10	0,6%
Benigne tumorer		
Adenom	82	5,0%
Papillom		
Fibrom		
Fibroadenom (Benign blandingstumor)	740	45,5%
Lipom		
Myoepiteliom		
Benign mesenkymal tumor	9	0,6%
Totalt	1625	100%

at opptil 90% av det innsendte jursvulst-materialet hos hund er av malign histologisk karakter (6). Forklaringen på denne forskjellen i utenlandske og norske registreringer ligger nok for det meste i forskjellige malignitetskrav ved den histologiske undersøkelsen. Som vi ser av Tabell 1 er benign jurblandingstumor den vanligste vevstypen (45,5%), men karsinomene utgjør også en stor andel (45,2%).

Hunden har vanligvis fem par brystkjertler, men antallet kan variere fra 4-6, med noe raseforskjeller. Kjertlene nummereres fra 1 til 5, hvor den mest kraniale er nr. 1. Kjertel nr. 1



Figur 1: Jurkjertlenes lymfedrenasje og venøse avløp. (Hentet fra "Manual of small animal oncology").

og 2 kalles de torakale jurkjertlene (kraniale og kaudale respektive), nr. 3 og 4 kalles de kraniale og kaudale abdominale jurkjertlene, mens nr. 5 kalles den inguinale jurkjertelen. Det som er av størst anatomisk betydning hva mamma-tumorer angår, er jurets lymfekar-system, samt det venøse avløpet (se Figur 1). Ut fra dette kan vi sette opp følgende retningslinjer for kirurgisk behandling (4):

Tumor i kjertel nr. 1-----fjern 1 og 2

Tumor i kjertel nr. 2-----fjern 1,2 og 3

Tumor i kjertel nr. 3-----fjern 1,2,3,4 og 5

Tumor i kjertel nr. 4-----fjern 4 og 5

Tumor i kjertel nr. 5-----fjern 4 og 5

Det er en økende forekomst av tumorer fra kjertel nr. 1 til 5, og de to bakerste kjertlene står for ca 2/3 av alle tumorene (1). Dette kan skyldes at disse er de to største kjertlene i jurlisten (1).

Målet med denne fordypningsoppgaven er å gi en oppdatert oversikt over terapimuligheter ved jursvulster hos hund, og diskutere de ulike metodenes fordeler og ulemper. Klassifisering av tumortypen er et viktig ledd i disse vurderingene.

3 KLASSIFISERING OG PROGNOSE

For å kunne gi en prognose, må man først stille en korrekt diagnose. Den kliniske jurtumordiagnosen er enkel i typiske tilfeller. Klassiske symptomer ved denne lidelsen hos hund er en relativt distinkt og fast hevelse i jurvevet. Tumoren er ikke varm og heller ikke øm ved palpasjon. Differensialdiagnoser kan være kronisk mastitt og noen hudsvulster som histiocytom, mastocytom og melanom. Ved inflammatorisk karsinom kan akutt mastitt representere et stort differensialdiagnostisk problem.

Når diagnosen er stillt, er det avgjørende for prognosen og behandlingsalternativene hvorvidt tumoren er ondartet eller godartet, samt hvilken vevstype den består av.

3.1 Klinisk undersøkelse

En del holdepunkter kan oppnås ved hjelp av en klinisk undersøkelse. Dersom tumoren vokser infiltrativt, dvs. er festet til overliggende hud og/eller omliggende muskel eller kroppsvegg, gir dette en mye dårligere prognose enn velavgrensede, fritt bevegelige tumorer (7,9). Andre kliniske tegn som medfører dårligere prognose er ulcerert hud over prosessen, ødem (lymfestase p.g.a. infiltrativ vekst), flere affiserte kjertler, dyspnoe p.g.a. spredning til lungene (kan også oppdages ved røntgen), spredning til lokale lymfeknuter og stor størrelse av tumoren (5,7,8,9). De tre siste prognostiske variablene er sammenfattet i WHO's histologiske TNM-klassifikasjon (8).

3.1.1 TNM-klassifikasjon

T-variabelen som angir diameteren på den største tumorprosessen, deles inn i; T1: mindre enn 3cm, T2: 3-5cm, T3: mer enn 5cm og T4: inflammatorisk karsinom. N-variabelen som angir involveringen av regionale lymfeknuter, deles inn i; N0: ingen, N1: ipsilateral og N2: bilateral. M-variabelen angir metastasering eller ikke; M0: ingen og M1: metastasering. Ut fra disse variablene deler man så pasientene inn i grupper/stadier; stadium-1: (T1,N0,M0), stadium-2: (T0,N1,M0—T1,N1,M0—T2,N0 eller N1,M0), stadium-3: (andre T, andre N, M0) og stadium-4: (alle T, alle N,M1). I en undersøkelse publisert av T. Yamagami et al. i 1996, viste det seg at prognosen ble dårligere jo høyere opp i stadiene man kom (8).

Overlevelsesfrekvensene to år etter mastektomi var for stadium 1,3 og 4, henholdsvis 97,9%, 66,4% og 13,6% (det var for få individer i stadium-2 til å trekke noen statistisk sikre

konklusjoner). Variablene i TNM klassifiseringssystemet finner man vanligvis frem til ved bruk av kliniske hjelpemidler som palpasjon og røntgen, selv om det ideelle ville være å få en histologisk vurdering av den utkuttete tumoren med dens lokale lymfeknute.

3.2 Finnålsbiopsi / aspirasjonsbiopsi

For å komme enda nærmere en nøyaktig prekirurgisk diagnose kan man benytte seg av en cytologisk prøve tatt ved finnålsbiopsi/aspirasjonsbiopsi. Informasjonen man får av en slik prøve vil være nyttig på flere måter; dersom tumoren er benign, kan man velge å utsette operasjonen som følge av at pasienten har andre mer seriøse kliniske problemer. Dersom det er en inoperabel svulst, vil pasienten spares for det kirurgiske inngrepet som fjerning eller biopsi medfører. Operasjonsprosedyren som velges kan avhenge av tumorens malignitet, samt at mistanke om gjenvækst av en fjernet, ondartet tumor kan konfirmeres uten at man trenger å gjøre et nytt kirurgisk inngrep for å ta ut biopsi.

Den cytologiske prøven kan undersøkes for flere parametere (9,10), inkludert: **andel celler i S-fase** - gjenspeiler vekstraten av svulsten; jo høyere vekstrate, jo dårligere prognose, **DNA-ploiditet** - aneuploide celler (hypoploide, hyperploide og multiploide) gir dårligere prognose enn diploide celler og **østrogen-/progesteronreseptorer** - østrogenreseptorer med eller uten progesteronreseptorer gir best prognose, bare progesteronreseptorer gir intermediaær prognose, mens reseptor-negative gir dårligst prognose. Det er i tillegg oppgitt en rekke variabler som skal kunne skille ondartede fra godartede tumorer (11); variabel kjernestørrelse, gigantstrukturer i kjernen, forskyvning av kjerne/cytoplasma, høy K/C ratio, irregulær kromatin-form, variabel kromatin-størrelse, parakromatin-oppløring, variabelt antall nucleoluser, abnorm form på nucleolus, makronucleoli.

3.3 Biopsi

Den sikreste prognosen får man imidlertid ved en histologisk undersøkelse av tumoren. Ofte vil det være aktuelt å fjerne tumoren uansett, og denne undersøkelsen vil i tillegg til sikrere prognose, bidra til at et best mulig postoperativt behandlingsregime iverksettes.

Nøkkelfaktor for prognosen er typen tumor (5). Av tumorene har 45,5% vist seg å være benigne jurblandingstumorer. Disse har en god prognose og behandles lett ved kirurgi, og med små sjanser for lokalt tilbakefall. Sarkomene som utgjør mellom 3 og 4% av tumorene har en veldig dårlig prognose. Dersom diagnosen anaplastisk karsinom (inflammatorisk

karsinom) stilles, er kirurgi ikke indikert da denne ofte setter fart i sykdomsprosessen. De aller fleste av de resterende tumorene er da epiteliale tumorer. I motsetning til de ovenfornevnte tumorene, er det i denne gruppen stor heterogenitet hva histologisk utseende og biologisk oppførsel angår. Dette medfører dermed at prognosen ikke er like klar. Som et resultat av dette er det utviklet et klassifiseringssystem for disse tumorene (egentlig utviklet for mennesket, men tilpasset hunden) (5).

3.3.1 Klassifikasjonssystem

Systemet baserer seg på tre morfologiske parametre som er funnet å være prognostisk signifikante; **histologisk klassifikasjon, grad av kjerne-differensiering og reaktivitet av lymfoide celler.**

Histologisk klassifikasjon: To subpopulasjoner av ikke-maligne tumorer kan identifiseres. Den ene har normotypisk parenchym og har like stor sannsynlighet for å utvikle seg til en svulst som normalt vev. Den andre typen (såkalt prekanserøs mastopati) har et atypisk parenchym, og ni ganger så stor sannsynlighet for å utvikle seg til en svulst. Denne inntar dermed en slags mellomstilling mellom godartet og ondartet. De ondartede tumorene kategoriseres til en av fire stadier avhengig av svulstutviklingen ved det kirurgiske inngrepet. Stadium-0: in-situ karsinom, stadium-1: invasivt karsinom, men uten tegn til vaskulær eller lymfatisk invasjon, stadium-2: invasivt karsinom med vaskulær eller lymfatisk invasjon, og/eller metastaser til regionale lymfeknuter, stadium-3: bevis på fjerne metastaser. Prognosen for stadium-3 pasienter er naturlig nok dårlig da de allerede har en spredt sykdom. Mellom stadiene 0,1 og 2 er det funnet en signifikant forskjell i overlevelsesrate. I en undersøkelse publisert av I. D. Kurzman og S. R. Gilbertson i 1986, ble det funnet at 19% av hundene med stadium-0 lidelse hadde gjenvekst av svulstvev innen to år etter kirurgisk fjerning (5). De tilsvarende tallene for stadium-1 og -2 var respektivt 60% og 97%.

Grad av kjernedifferensiering: Graden av kjernedifferensiering er omvendt relatert til tumor-aggressivitet, og deles inn i dårlig, moderat og godt differensiert. Siden prognosen for svulster i histologisk stadium-0 er relativt god, mens prognosen for svulster i stadium-2 er dårlig, har kjernedifferensieringsgraden størst betydning hos stadium-1 pasienter. Gjenvekstratene innen to år for stadium-1 pasienter var 77 %, 63%, og 40% for henholdsvis dårlig, moderat og godt differensierte svulster.

Reaktivitet av lymfoide celler: Som for kjernedifferensieringsgraden er det i histologisk stadium-1 at reaktiviteten av lymfoide celler har størst betydning. Av hundene uten lymfoid

cellereaktivitet hadde 83% gjenvekst av svulstvev innen to år. Det tilsvarende tallet for hunder med lymfoid cellereaktivitet var 45%.

Bruk av dette klassifikasjonssystemet er avhengig av et godt samarbeid mellom kliniker og patolog. Det innebærer at klinikeren må forsyne patologen med en adekvat vevsprøve, og at patologen må kunne gi den nødvendige informasjonen tilbake.

En rekke variabler som ikke gir prognostiske holdepunkter, eller som i alle fall er sterkt omdiskutert, er bl.a. (5): alder (som regel er tumorer som utvikles hos hunder under fem år godartede), rase (ett studium viste at svulster hos schæferhund ga dårligere prognose), sterilisering ved kirurgisk fjerning av svulstene (må gjøres senest før 2,5 års alder), alder ved første kull, antall fødte valper, abnorm østrus-syklus, tidligere falske svangerskap, plassering av svulsten, kirurgisk modalitet brukt ved operasjonen.

I en undersøkelse publisert av F. S. Shofer et al. i 1989, ble det i tillegg funnet en sammenheng mellom overlevelsestid etter kirurgisk fjerning av jur-karsinom, og fett-/proteininnholdet i føret (12).

4 BEHANDLING

4.1 Kirurgisk fjerning av mammatumoren

4.1.1 Kirurgiske prinsipper ved fjerning av svulster (13,14)

- Innsnittstedet for biopsier skal ligge innenfor operasjonsfeltet ved fjerning av tumoren.
- All kontaminering av nærliggende "rene" strukturer/rom med tumorceller må unngås.
- Dersom det kuttet inn på tumoren under operasjonen, blir prosedyren å regne som en biopsi (kontaminering av såret med tumorceller).
- Tumorer med høy sannsynlighet for lokalt tilbakefall, skal fjernes med en vid margin på minst 3 cm. Et disseksjonsnivå som er ett vevslag fra tumormassen bør tilstrebes.
- Drenerende lymfeknute bør fjernes sammen med lymfekarene (*en bloc* reseksjon) ved mistanke om spredning til disse, samt for histologisk undersøkelse. Man skal imidlertid være oppmerksom på at man ved å fjerne lymfeknutene kan hemme kroppens egen immunrespons mot gjenværende svulstceller.
- Problemer med å få lukket såret skal ikke hindre vide marginer ved fjerning av tumoren. Det er bedre å la et sår stå delvis åpent enn å lukke det med gjenværende tumorceller.
- Dersom såret ikke kan lukkes ved primær lukking, kan man velge å la det heles ved sekundær sårheling eller ta i bruk "flapp"-teknikker. En hud-flapp er et segment av hud og subkutant vev som fremdeles er festet til donorstedet, og som har egen blodforsyning.

4.1.2 Generelt

Kirurgisk fjerning (15,16) av tumoren er førstevalget som behandling ved jursvulster. Det er flere måter å fjerne tumoren på. Etter stigende radikalitet i operasjonsprosedyren (Figur 2), har vi:

Lumpektomi: Her fjernes kun tumoren uten noe av det omkringliggende jurvevet (Figur 2A).

Denne prosedyren brukes vanligvis når tumoren er liten, avkapslet og ikke invasiv.

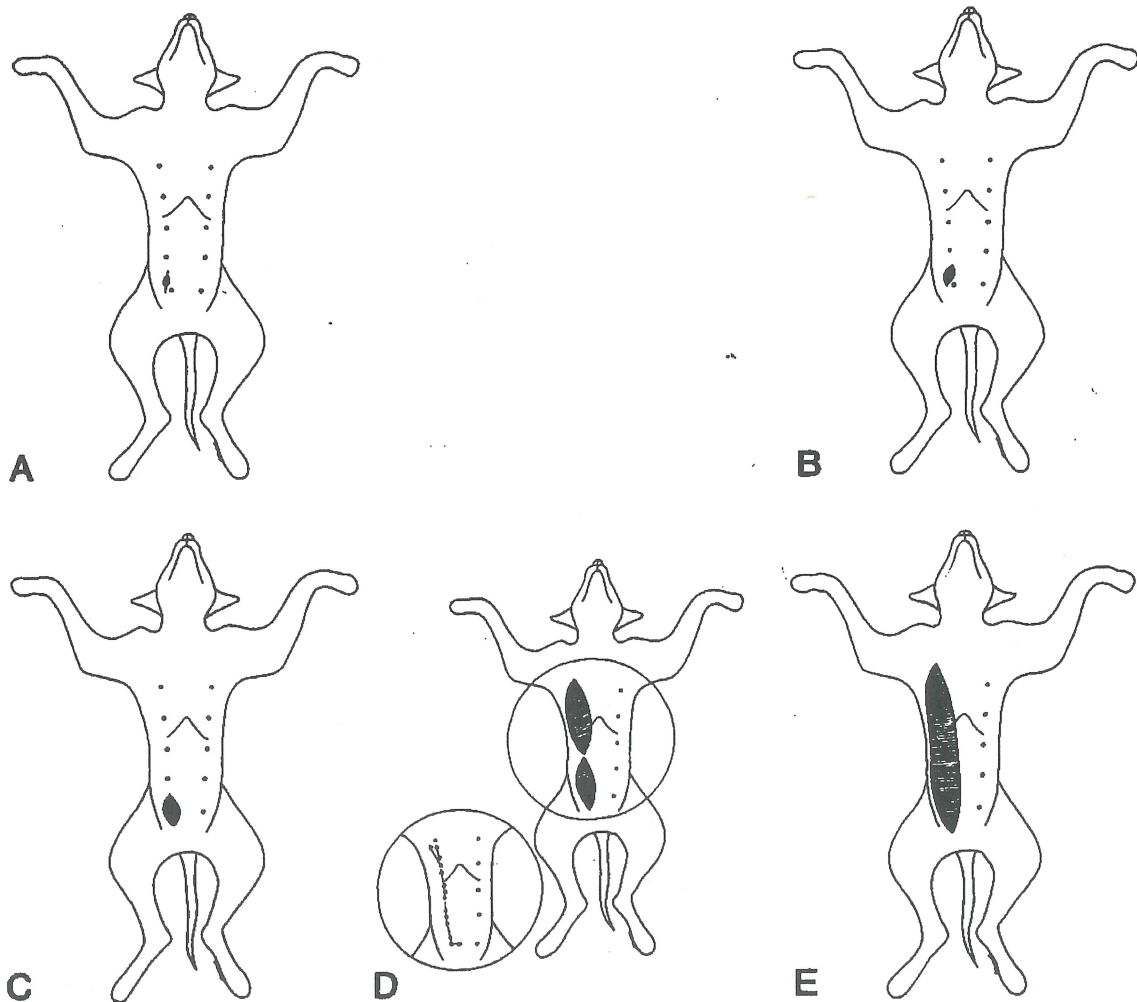
Partiell mastektomi: Tumoren fjernes sammen med en omkringliggende margin av jurvevet (Figur 2B). Dette gjøres når tumoren er relativt liten av størrelse (opp til 2 cm i diameter) og opptar bare en del av kjertelen.

Enkel mastektomi: Fjerning av en hel jurkjertel sammen med tumoren (Figur 2C). Metoden brukes når tumoren sitter i den sentrale delen av kjertelen, eller i det meste av kjertelen.

Regional mastektomi: Man fjerner grupper av jurkjertler samt regionalt lymfoid vev, alt etter hvilke kjertler som inneholder tumorer (Figur 2D). Dette baseres på kunnskap om hvilke kjertler som har felles lymfedrenasje (her eksisterer det noen individuelle variasjoner), siden jursvulster spres via lymfesystemet (Figur 1). Metoden brukes når multiple tumorer opptrer i kjertler som ligger ved siden av hverandre eller når tumoren ligger mellom to kjertler.

Ensidig total mastektomi: Hele jurlisten på den ene siden fjernes (Figur 2E) sammen med regionalt lymfevev (*ln. inguinalis/lnn. axillares*). Dette gjør man når det opptrer spredte tumorer i jurlisten.

Bilateral total mastektomi: Begge jurlistene fjernes sammen med regionalt lymfevev. Man kan fjerne begge jurlistene samtidig, men da blir det ofte problemer med å få nok hud til å lukke såret. Alternativt kan man vente i 3-4 uker før man fjerner den andre jurlisten. Bilateral mastektomi foretas når det forekommer spredte svulster i begge jurlistene. Enkelte anbefaler



Figur 2: Alternative snittstørrelser ved fjerning av jursvulster. (Hentet fra "Current techniques in small animal surgery").

denne behandlingsformen uansett svulstmengde i juret.

De fleste undersøkelser tyder på at valg av operasjonsprosedyre ikke har noen innvirkning på overlevelsestiden, så lenge man velger en adekvat prosedyre (7,15,16). Dersom den fjernede tumoren skal gjennomgå histologisk undersøkelse med tanke på prognostiske faktorer som infiltrasjon av nærliggende vev, immun-reaktivitet, spredning til regionale lymfeknuter o.l., bør radikaliteten minst være regional mastektomi.

Før operasjonen bør pasienten undersøkes klinisk med tanke på problemer/lidelser som kan ha innvirkning på selve operasjonen. Ulcererte svulst-masser bør behandles med varmekompress og antibiotika i flere dager før operasjonen. Dette vil dempe betennelsen, noe som gjør at tumor-randen lettere kan tas ut. Forøvrig er preoperativ antibiotika bare indikert hos sterkt svekkede individer og hvor det er tydelige tegn på samtidig infeksjon. Dersom nyresvikt oppdages, bør det gis preoperativ væskebehandling.

En rekke forskjellige anestesiprotokoller kan brukes. Ved Norges veterinærhøgskole, ISM, anbefales følgende preparater (pers. med. anesthesisykepleier Tone Devor):

Premedikasjon: -Turbogestic®¹ (butorphanol) 0,1-0,4 mg/kg.

-Rimadyl®² (carprofen) 4 mg/kg. (Brukes ikke dersom det foreligger en blødningstendens.)

-Rompun®³ (xylazin) 1-3 mg/kg eller Plegisil®⁴ (acepromazin) 0,2-0,3 mg/kg.

Evt. profylaktisk antibiotika gis sammen med premedikasjonen ca én time før operasjonen.

Anestesi: -Innledes med Rapinovel®⁵ (propofol) 4 mg/kg (ved Plegisil® som premedikasjon.

Dosen reduseres noe dersom Rompun® velges.)

-O₂ / N₂O i forhold 50/50. (O₂ kan gå ned mot 30%.)

-Isofluran. Skal utgjøre inntil 2% av totalmengde gass.

Væskebehandling gis i form av Ringer acetat®⁶, 5-10 ml/kg/time + evt. blodtap.

Det klippes og desinfiseres et område slik at behåret hud har minst 15-20 cm klaring til det planlagte snittet (se Bilde 1).

¹ Produsert av Fort Dodge

² Produsert av Pfizer

³ Produsert av Bayer

⁴ Produsert av Pharmacia & Upjohn

⁵ Produsert av Schering-Plough

⁶ Produsert av Pharmacia

Operasjonsteknikken ved de ulike prosedyrene er som følger:

4.1.3 Lumpektomi

Det legges et snitt i huden rett ovenfor tumoren, og jurvevet som ligger over tumoren separeres stump. Man tar tak i tumoren med en pean og omkringliggende jurvev dissekeres bort, evt. tørkes bort med gaze. Tumoren fjernes og etter at blødningene er under kontroll, lukkes såret ved at jurvevet syes mot hverandre med f.eks. 4-0 Vicryl®⁷. Huden lukkes deretter med en passende hudsutur, f.eks. avbrutte knutesuturer med 2-0 Prolene®⁷.

4.1.4 Partiell mastektomi

Det legges et snitt i huden rett ovenfor tumoren. Dersom denne er adherent til huden eller det subkutane vevet, legges snittet i ellipse rundt tumoren slik at både denne og den affiserte huden kan fjernes. Man fjerner så en god del av jurvevet rundt tumoren sammen med denne (ofte fjernes 1/3 til 1/2 av jurkjertelen.) Dersom det er mulig suturerer man sammen den defekte kjertelen. Subcutis syes sammen med f.eks. 4-0 eller 3-0 Vicryl® for å redusere spenningen i huden, og huden lukkes som beskrevet under lumpektomi.

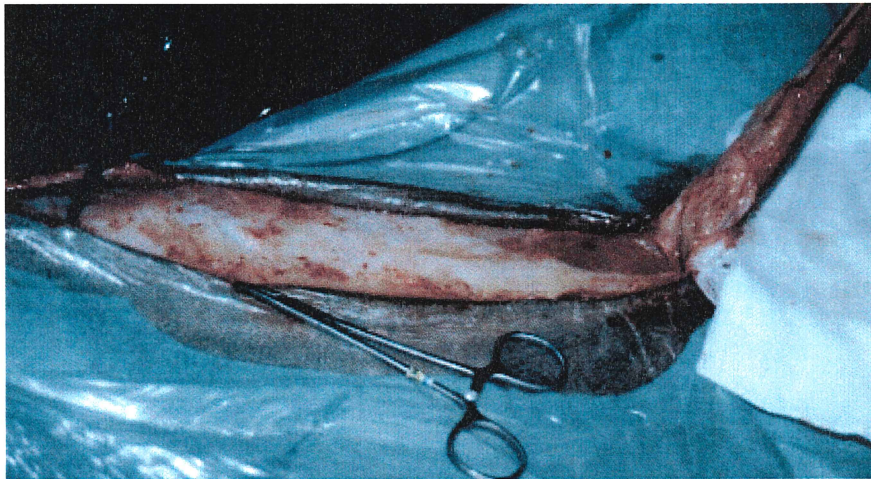


Bilde 1: Operasjonsområdet klippes og desinfiseres. Hunden på bildeserien 1-4 gjennomgår en ensidig total mastektomi. Arret viser hvor den tidligere har fått fjernet en jursvulst.

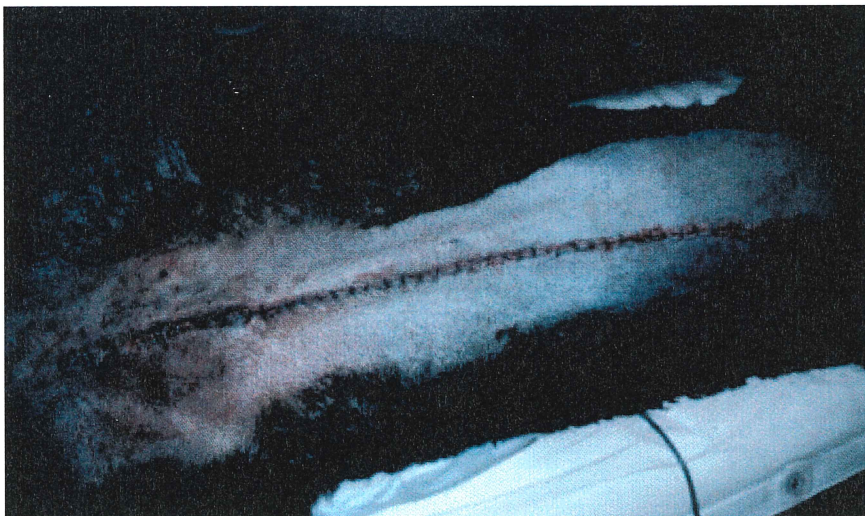
⁷ Produsert av Ethicon



Bilde 2: Et ellipseformet snitt legges i huden over området som skal fjernes.



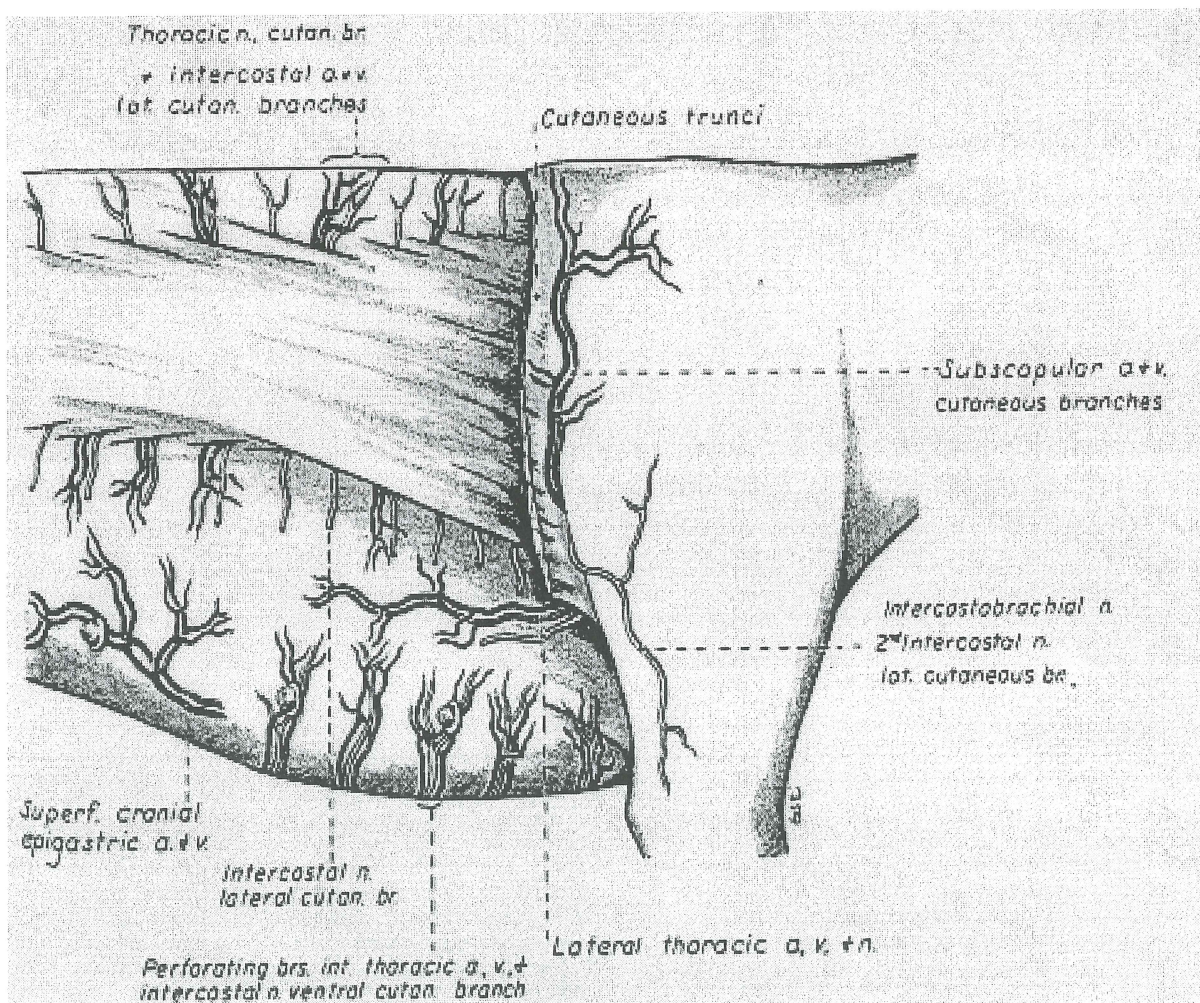
Bilde 3: Vev som skal fjernes dissekeres fri fra kranialt mot kaudalt.



Bilde 4: Såret syes igjen med en subkutan og kutan sutur.

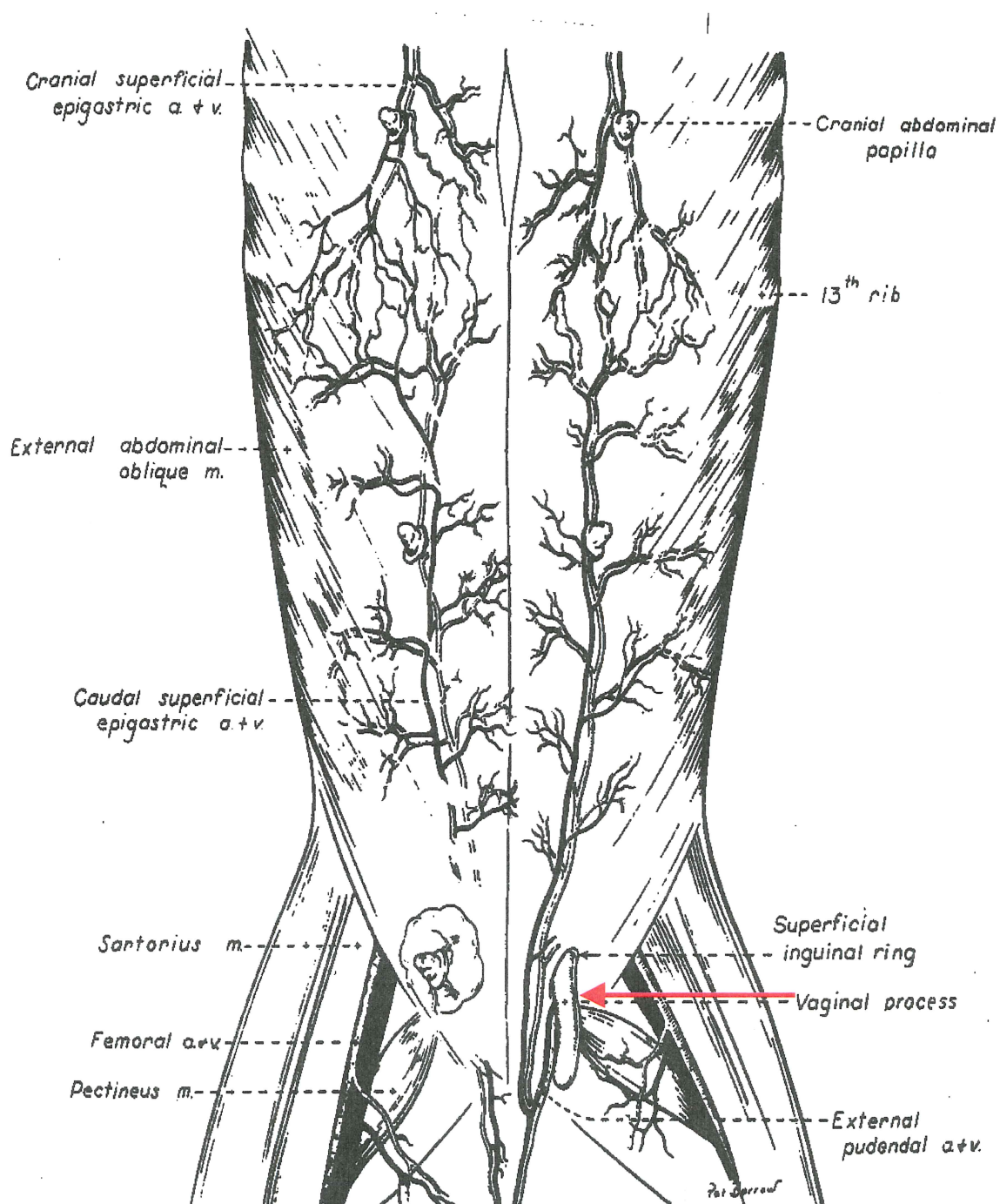
4.1.5 Enkel mastektomi, regional mastektomi, total mastektomi (ensidig eller bilateral)

Basisteknikken for alle disse operasjonene er den samme. Huden fjernes sammen med tumor/kjertelvevet. Man legger et ellipseformet snitt i huden over det området man vil fjerne (Bilde 2). Dette snittet forlenges så ned gjennom det subkutane vevet til kroppsveggen nås. I thoracal-regionen er denne representert ved pektoralis-muskulaturen, mens man i mageregionen møter det eksterne laget av rectus abdominis-fascien/skjeden som dannes fra *m. abdominis obliquus internus* og *m. abdominis obliquus externus*. Disseksjonsplanet legges dypt for/under fettvevet og kant i kant med muskelen (thorakalt) eller fascien (abdominalt). I abdominal- og inguinal-regionen er jurkjertlene løst festet til kroppsveggen, og kan lett løsnes fra underlaget med en gaze. I thoracal-regionen sitter jurkjertlene mye bedre festet til kroppsveggen, og man må ta i bruk en kombinasjon av stump og skarp disseksjon med en saks. Man tar tak i den kraniale del av huden og utøver et visst drag mens man dissekerer fra



Figur 3: Kroppsveggenes nerve og blodkarforsyning. (Hentet fra "Miller's guide to the dissection of the dog").

kranialt mot kaudalt (Bilde 3). Normalt vil ikke underliggende muskulatur ta skade. Når man har fjernet vevet, skal man klart kunne se pectoralis-muskulaturen i brystregionen, og rectus-fascien i mageregionen. Dersom tumoren er invasiv og har trengt ned i den underliggende kroppsvegg, må de affiserte deler (av og til i full tykkelse) fjernes sammen med tumoren. Dersom inguinalkjertelen skal fjernes må samtidig det inguinale fettet fjernes. Utposningen av



Figur 4: Blodkarforsyningen til bakre del av jurlisten. (Hentet fra "Miller's guide to the dissection of the dog").

lyskekanalen ("vaginal process" se rød pil på Figur 4), kan stumt skilles fra inguinal-fettet og bli igjen, eller den kan ligeres og fjernes. Gjennom inguinalkanalen kommer også a. og v. epigastrica superficialis caudalis som forsyner 4. og 5. kjertel (Figur 4). Disse må alltid isoleres og ligeres. Inguinal-kjertlene forsynes også av grener fra a. og v. pudenda externa (ramus labialis ventralis) som kommer kaudalt fra området rundt vulva (Figur 4). Disse må også ligeres eller kauteriseres. Mellom 2. og 3. kjertel penetrerer a. og v. epigastrica superficialis cranialis (Figur 3 og 4) m. rectus abdominis (forsyner 2. og 3. kjertel). Disse må ligeres når man opererer i dette området. I torakal-området må grener fra a. og v. intercostales (laterale og ventrale), thoracica interna og thoracica lateralis ligeres (Figur 3) idet de penetrerer pectoralis-muskulaturen (disse forsyner 1. og 2. kjertel). Ln. inguinalis fjernes sammen med huden, kjertelen og inguinal-fettet. Lymfekjertelen ligger dorsalt for den kaudale grensen av 5. brystkjertel (Figur 1).

Til tross for at man ofte skaper store hulrom, behøver man vanligvis ikke å legge inn dren i sårhulen. Det viktigste er å legge en god subkutan sutur som trekker sårkantene mot hverandre slik at sårhulen reduseres, f.eks. 3-0 Vicryl® i avbrutt knutesutur. Det subkutane vevet kan også festes til den underliggende kroppsveggen for ytterligere å redusere hulrommet. Huden syes så igjen på vanlig måte (Bilde 4). En avbrutt cruciata-sutur med 2-0 eller 3-0 Prolen® er anbefalt av enkelte (15).

Ved Norges veterinærhøgskole, ISM, anbefales følgende preparater for smertebehandling etter operasjonen (pers. med. anesthesisykepleier Tone Devor):

Postoperativ analgesi: -Torbugesic® (butorphanol) 0,1-0,4 mg/kg den første dagen etter operasjonen.

-Rimadyl® (carprofen) 4 mg/kg de tre første dagene etter operasjonen.

En abdominal bandasje bør legges på for å støtte opp såret, komprimere hulrommet og absorbere sårvæsken. Bandasjen skiftes daglig i 2-3 dager eller til såret er tørt, og fjernes etter 5-7 dager. Stingene tas etter 10-14 dager.

Aktuelle postoperative komplikasjoner er **seroma-dannelse**, en samling av serum som gir en tumorlignende hevelse, **sår-oppsprekking**, **ødem i ett eller begge bakbenene**, samt betennelse (dersom man kutter i selve jurvevet - jurkjertlene går ofte noe over i hverandre - vil melk og lymfe-lekkasje kunne irritere såret og gi betennelse), blødninger, infeksjon, ischemisk nekrose, selvpåført skade, residiv og smerte. Seroma-dannelse er mest vanlig i lyske-regionen, og kan behandles med et varmt, fuktig kompress. Man kan også tømme

området ved aspirasjon, men dette øker infeksjonsfaren. Dersom oppsprekningen av såret ikke er uttalt, bør såret hele ved sekundær sårheling. Uttalt oppsprekking krever at såret revideres og syes igjen på nytt. Ødem i bakbenene kan skyldes operasjonen (hemmet lymfedrenasje p.g.a. fjerning av lymfekar/ lymfeknute) eller selve tumoren. Moderat trening, varme kompresser, diuretica og tid fører vanligvis til at ødemet forsvinner.

Pasienter med ondartede tumorer bør undersøkes for lokalt tilbakefall og metastaser hver 3.-4. måned.

4.2 Cytostatika

Utviklingen av cytostatika var en følge av behovet for behandlingsmetoder som kunne ta seg av systemisk spredte tumorceller. Kirurgi er ikke aktuelt mot fjern-metastaser, og det er metastasene til vitale organer som oftest er livstruende, ikke primærtumoren. Både innen human- og veterinærmedisinen er kjemoterapi mest aktuelt når man har diagnostisert ondartethet og man vet at tumortypen er sensitiv mot et spesifikt stoff. Hva jursvulster angår er behandlingsmodaliteten bare aktuell som en tilleggsterapi til kirurgisk fjerning. Jursvulster er samtidig en av flere svulsttyper hvor det p.g.a. fare for lokal invasivitet og metastaser anbefales en profylaktisk bruk av cytostatika før metastasene oppdages.

4.2.1 Generelt

De kjemoterapeutiske stoffene utøver sin virkning mot aktivt delende celler, og skiller vanligvis ikke mellom normale og neoplastiske celler (17). Generelt sett er kroppens normale celler følsomme i denne rekkefølgen: 1) Lymfocytter og stamceller i benmargen 2) Mucosaceller i gastrointestinal-traktus 3) Lever og nyre 4) Basale epiteliale lag 5) Sentralnervesystemet.

Kjemoterapeutiske stoffer viser forskjellig terapeutisk evne, også overfor svulster med samme histologi. En av teoriene for dette er at tumorcellene utvikler resistens mot stoffene, tilsvarende antibiotikaresistens hos bakterier (17,18). Dette er en distinkt mutagen hendelse som deler veksten av svulsten inn i to faser, en helbredelig fase som går over i en uheldelig fase (for det aktuelle stoffet). Man ser for seg at det i enhver kreftsvulst finnes en viss mengde *stamceller*. Det er disse cellene som kan gi opphav til videre spredning av svulsten og dermed disse cellene man må få fjernet ved behandlingen. Det finnes flere typer stamceller hvorav noen er følsomme for alle cytostatika (T/0), noen er refraktære mot ett cytostatika (T/R1), og

andre er refraktære mot flere cytostatika (T/R1,2,..,osv.) Dette kan forklare hvorfor man ofte ved påbegynt behandling med et stoff først får tilbakegang av tumoren når de følsomme stamcellene, samt tumorcellene uten stamcellekapasitet ("end cells") dør, for så å observere vekst av tumoren igjen samtidig som behandlingen fremdeles pågår fordi de refraktære cellene overlever og etterhvert øker i mengde. Det ideelle blir dermed å få til et behandlingsregime hvor kombinasjoner av forskjellige cytostatika brukes i individuelle doser bestemt av: behandlingsskjema, vekstraten til den behandlede svulsten og antatt mengde begrensende T/R-celler. Det er en direkte sammenheng mellom mengden av tumorvev og sannsynligheten for nærvær av begrensende T/R-celler, samt at jo større tumoren er, jo lavere er vekstfraksjonen, og dermed er det prosentvis færre celler i den sensitive delen av cellesyklusen. Det er derfor veldig viktig å være tidlig ute med behandlingen, før resistens inntreffer og mens vekstraten er høy. Generelt sett er det vist at responsen av cytostatika er omvendt proporsjonal med mengden av tumorvev tilstede (18,19). Responsen er også direkte relatert til konsentrasjonen av stoffet multiplisert med tiden tumorvevet utsettes for det.

4.2.2 Behandlingsregime

Det benyttes i dag stort sett bare kombinasjonsterapi hvor valg av stoffer mot en spesifikk tumor bygger på historiske data om respons hos behandlede pasienter. Valg av stoffer til en sykdomsspesifikk kombinasjon har fulgt visse retningslinjer. Stoffene skal være effektive når de blir brukt alene mot den aktuelle lidelsen, ha forskjellig postulert eller kjent virkningsmekanisme og helst ikke ha overlappende toksisitetsmønster.

De stoffene som benyttes mot jursvulster innen veterinærmedisinen er stort sett de samme som brukes/har vært brukt tidligere innen humanmedisinen. Her ser man nå stor nytte av å injisere stoffene intra-arterielt i *a. mammaria interna* og *a. subclavia*, mens det i veterinærmedisinen fremdeles brukes i.v. og p.o. applisering. Det er gjort mest kontrollerte studier på bruken av **doxorubicin** og det nært beslektede stoffet **mitoxantrone** til behandling av jursvulster hos hund. Resultatene har ikke vært overbevisende. Andre stoffer som er beskrevet brukt til hund er: methotrexate, vincristine, cyclofosfamide, prednisone, 5-fluorouracil, piroxicam (17,20,21).

Generelt sett er det ved oppsett av behandlingsregime kritisk at de normale cellene kommer seg igjen etter hver behandling. Det vanlige er å dele behandlingsperioden inn i to deler (17); 1) Induksjon av tumor-tilbakegangen. Denne behandlingen er mer intens enn

vedlikeholdsterapi og varer fra 6 til 16 uker avhengig av lidelsen. 2) Vedlikeholdsterapi. Denne varer fra 6 til 9 måneder og har lavere dosering og frekvens av doseringene. Dersom pasienten er fri for ondartet lidelse mot slutten av ett år, blir behandlingen vanligvis avsluttet. For jurkarsinom hos hund er følgende regime benyttet ved "University of California Veterinary Medical Teaching Hospital" (17). Regimet skal være benyttet på meget få hunder, men med "lovende resultater":

CF: Cyclofosfamid, 50 mg/m² PO hver 48. time.

5-fluorouracil, 150 mg/m² IV hver 7. dag.

Medisinene gis ukentlig i ukene 1-5, med opphold av behandling i uke 6. Fire 6-ukers sykluser gjennomføres.

Alternativt:

CAF: Cyclofosfamid, 100-150 mg/m² IV hver 3. uke.

Doxorubicin (Adriamycin®⁸), 30 mg/m² IV hver 3. uke.

5-fluorouracil, 150 mg/m² IV hver 7. dag.

Vincristine kan gis i tillegg (gir liten myelosuppresjon).

Ved begge disse regimene er induksjonsprotokollen den samme som vedlikeholdsprotokollen.

I det følgende gis en nærmere omtale av de to medikamentene som har vært mest utprøvd klinisk når det gjelder effekt på jursvulster hos hund.

4.2.3 Doxorubicin

Doxorubicin er et anthracyclin antitumor antibiotikum. Det er isolert fra *Streptomyces peucetius var. caesius*. Stoffet er aktivt i alle faser av cellyklusen, og den cytotoxiske virkningsmekanismen beror på binding til dobbelt-trådig DNA (hindrer DNA-, RNA- og proteinsyntesen).

⁸ Produsert av Pharmacia

Innen humanmedisinen har det vært rapportert at doxorubicin skal være det mest aktive alenevirkende stoffet i behandlingen av brystkreft, med responsrater på mellom 38-50% (22). Mye tyder på at dette ikke er tilfellet hos hunder. I et fase-II studium av doxorubicin ble stoffet brukt mot diverse neoplasmer hos hund (22). Åtte av de 157 hundene som fullførte studiet hadde et jur-karsinom. Av disse 8 var det kun 2 som svarte på behandlingen med delvis tilbakedannelse av tumoren. En respons på 25% er langt fra noe overbevisende resultat, og kan tyde på at stoffet ikke er egnet til denne indikasjonen hos hund, i alle fall ikke som eneste medikament. I dette studiet bestod behandlingsregimet av 2 doser doxorubicin (30 mg/m² kroppsoverflate) med 3 ukers mellomrom. Resultatene ville muligens vært bedre dersom flere doser hadde blitt gitt. Rodney Straw anbefaler f.eks. at det gis 30 mg/m² med 3 ukers mellomrom til en total kumulativ dose på 150-180 mg/m², uten at det foreligger noen sikre positive tall for terapierespons ved dette regimet (23).

Det er også foretatt et studium av mulige bivirkninger av doxorubicin ved de angitte doseringene (24). En tredel av hundene utviklet tegn på toksikose, og de vanligste bivirkningene hos hund var gastrointestinale symptomer og i noen tilfeller anoreksi og kløe, i kontrast til mennesker hvor benmargssuppresjon og mucositt er vanligst. Alopeci, helst hos hunder med kontinuerlig voksende pels, og kardiomyopati, helst ved totale kumulative doser på over 250 mg/m², ble også observert. Den eneste disponerende faktoren for å utvikle toksikose var kroppsvekten. En mulig forklaring er at små hunder har relativt større kroppsoverflate pr kg kroppsvekt enn større hunder, og de får dermed en høyere dosering.

4.2.4 Mitoxantrone

Mitoxantrone er et anthraquinone cytostatikum som er nært beslektet med doxorubicin.

Innen humanmedisinen betraktes antitumor-aktiviteten ovenfor mange svulst-typer som lik eller bedre enn den man har for doxorubicin (19). En av de viktigste fordelene mitoxantrone har fremfor doxorubicin er at det er mye mindre toksisk (19,25,26). Ogilvie et al. viste dette i et studium publisert i 1991, hvor ulike doseringer og ulikt antall doser ble utprøvd (25). De vanligste bivirkningene var mild myelosuppresjon og gastrointestinale symptomer, men sjeldnere og mindre alvorlig enn ved doxorubicin-behandling. Histaminfrigjøring med påfølgende kløe og evt. anafylaksi ble ikke observert slik som ved doxorubicin. Den viktigste fordelene er likevel at mitoxantrone i motsetning til doxorubicin ikke er kardiotoxisk, og heller ikke ser ut til å forverre en initialt doxorubicin-indusert toksikose.

Ogilvie et. al. har studert bruk av mitoxantrone mot en rekke tumor typer hos hund (19). Substansen ble gitt ved forskjellige doseringer og ulikt antall doseringer. Seks av hundene i studiet hadde jursvulster, og en av disse fikk total tilbakegang av tumoren med en "tumor-fri" tid på 7 mnd. Som for doxorubicin er responsen altså lav.

Foreløpig er det altså ingen cytostatika som har gitt veldig oppløftende resultater hos hund, men stadige forsøk med nye og gamle stoffer vil forhåpentligvis resultere i utvikling av et effektivt cytostatikum også til hund.

4.3 Bestråling og hypertermi

4.3.1 Bestråling

Bestråling har innen humanmedisinen vært en av de mest brukte behandlingsmetoder mot svulstvev siden den ble tatt i bruk tidlig i dette århundret. Strålingsterapi mot brystkreft benyttes stort sett bare som en tilleggsterapi til kirurgi for enten å minske tumorens omfang før operasjonen, eller for å ta seg av eventuell lokal spredning (kantene på den fjernede tumoren bør undersøkes) som kirurgen ikke har fått med seg. Bevaring av brystet i en rent kosmetisk sammenheng, favoriserer også denne behandlingsmåten fremfor kirurgi.

I veterinærmedisinen har også strålingsterapi en lang historie, men bruken er ikke blitt så utstrakt som i den humane, mye p.g.a. utstyrskostnadene. Metoden har hatt størst aktualitet ved svulster som p.g.a. anatomisk lokalitet har vanskeliggjort kirurgi. Det er få publiserte artikler som tar for seg strålingsterapi mot jursvulster, men som vist i humanmedisinen har disse svulstene en lokalisering som aktualiserer denne terapiformen (27).

Strålingsterapi baserer seg på prinsippet om at ioniserende stråler dreper prolifererende celler (28,29). Dette innebærer at prolifererende celler fra normalt vev er like sensitive for strålingen som tumorvevet. Mekanismen bak celledrapet er ikke helt klarlagt, men én teori er at strålingsenergien ødelegger DNA-strukturen. Etter en eller flere generasjoner vil dattercellene dø. Den celledrepende effekten øker med økt strålingsdose og tid, men begrensninger settes av de akutte og sene bivirkningene på normalt vev som også bestråles. De akutte skadene kommer som regel mot slutten av behandlingsperioden og 1-2 uker etter denne. De angår hurtig-delende vev som hud og mucosa, og gir seg utslag i tørr- og våt-deepitelisering, samt mucositt. De kroniske effektene, som ofte er de mest alvorlige og dosebegrensende, utvikler seg fra 2 mnd. til flere år etter behandlingsslutt. Disse effektene skyldes sannsynligvis skade på endotel og/eller bindevev, og resulterer i fibrose, ikke-helende

sår, nekrose, fisteldannelse, og økt mottakelighet for infeksjoner. De oppstår vanligvis i vev med sakte- eller ikke-delende celler som benvev, hjernevev og ryggmarg.

Det opereres innen radiobiologien med de fire R'ene; reparasjon, repopulasjon, redistribusjon og reoksygenering (28). **Reparasjonsevnen** for subletal skade varierer mellom forskjellige vevstyper. Stamcellene i tarmen og huden har bl.a. veldig god reparasjonskapasitet.

Repopulasjon av celler etter en strålingsdose er en faktor som favoriserer normalt vev fremfor tumorvev. Det omkringliggende vevet som ikke mottar stråling vil vokse inn og erstatte det drepte normalvevet. **Redistribusjon** vil si at det relative antall celler i de forskjellige delene av cellyklusen forandres p.g.a. selektiv destruksjon av celler i deres mest sensitive fase. Celler i mitose er mest sensitive, mens celler i sen S-fase er mest resistente. I en tumor vil cellene nærmest kapillærene være godt oksygenerte, mens cellene lengre borte vil være hypoksiske. Hypoksiske celler svarer mye dårligere på strålingsterapi enn godt oksygenerte celler, muligens fordi hypoksiske celler går ut av den proliferative syklus.

Reoksygenering vil si at når de godt oksygenerte cellene nært opp til kapillærene drepes, erstattes disse med tidligere hypoksiske celler som nå vil respondere bedre på strålingen. I tillegg er det mulig at trykket i tumoren minsker slik at nye kapillærer åpnes.

Behandlingsregimet består av en fraksjonert dosering slik at normalt vev, som altså restituerer raskere enn tumorvev, skal få tid til å hente seg inn igjen mellom hver bestråling (28). De fleste svulsttypene behandles med følgende regime: 4 Gy (1es Gray) gis i 10-12 fraksjoner på en man-ons-fre basis, slik at total dose blir 40-48 Gy. Det er mulig at daglig dosering ville gi bedre resultat, men dette forhindres av at dyret må anesteseres ved hver behandling, og trenger en dags pause for komme seg etter anestesen. Behandlingsregimet burde også som hos mennesker gått over 5-7 uker, men økonomiske årsaker begrenser det ofte til 3-4 uker (29).

Vanlig brukte strålingsapparater er "orthovoltage" røntgenstråler med 200-500 kV og Cobolt 60 gammastråler med 1,25 MeV (29). Førstnevnte gir høy overflatedose og har 2-3 ganger høyere absorpsjonsgrad i benvev enn i bløtvev. Cobolt 60 maskiner gir høyest dose 5 mm under overflaten, noe som virker hudbesparende. Den har samme absorpsjonsgrad i benvev som i bløtvev. I dag er det lineære akselleratorer med "high voltage" bestråling (4 MeV) som brukes mest.

4.3.2 Hypertermi

Grunnprinsippet ved hypertermi er det faktum at temperaturer over 41°C forårsaker cellulær skade gjennom direkte cytotoxiskitet og indirekte gjennom mikrosirkulær skade (30). Det er visse aspekter ved en tumor som gjør at den er mer utsatt enn normalt vev for hypertermisk skade: Mikrovaskulaturen er ofte strukturelt og fysiologisk abnormal. Tumoren har en fastsatt arteriell blodforsyning, mens en økning i karstrukturer skjer på den venøse siden. Dette er bl.a. vist ved jursvulster hos rotte (31). Man har altså en sakte og hypotensiv blodstrøm gjennom tumoren. Dette medfører områder med hypoksi og acidose. Hevede temperaturer er mer cytotoxisk mot celler i et acidotisk miljø. I tillegg vil økte temperaturer fortrinnsvis ødelegge tumor-kar, med derpå følgende økning i acidose og hypoksi. Hypotensjonen vil samtidig sørge for en mindre effektiv fjerning av varmen, noe som medfører at tumoren blir varmere og dermed tar mer skade enn normalt vev.

Det største kliniske problemet ved hypertermi er å oppnå en jevn/uniform varme gjennom hele tumoren, samtidig som ikke-toksiske temperaturer opprettholdes i vevet rundt (29). I tillegg er det et problem å overvåke temperaturen i tumoren. De fleste behandlingsregimer benytter seg av et intervall på 72 timer eller mer mellom hver dosering (30). Dette relativt lange intervallet bunner i det faktum at det oppvarmede vevet utvikler termotoleranse. Denne toleransen mot varme er et forbigående fenomen som er over mellom 72 og 168 timer etter oppvarming, avhengig av temperaturen oppnådd i vevet. Den ujevne temperaturfordelingen som i dag dessverre oppstår i tumorvevet, er også med på å øke behandlingsintervallet.

Som eneterapi har ikke hypertermi vist seg å være noe effektivt behandlingsalternativ. Potensialet ligger i kombinasjon med andre behandlingsformer, og da særlig bestråling (29,30). Det biologiske grunnlaget for denne synergismen er: 1) Hypertermiske temperaturer er spesielt cytotoxiske mot acidotiske celler. Disse er ofte hypoksiske i tillegg, og 2.5-3 ganger mer resistente mot bestråling. 2) Hypertermi øker radiosensitiviteten til celler og reduserer reparasjonsevnen overfor subletal skade. 3) Hypertermi er fortrinnsvis cytotoxisk mot celler i S-fasen av cellyklusen. Disse er som nevnt ganske radioresistente. Det er vist for bl.a. adenokarsinomer i juret hos hund og katt at kombinert stråling og hypertermi både gir bedre initial respons og bedre varighet av responsen enn stråling alene (30). Hypertermien gir ingen forverring av de akutte strålingsbivirkningene, mens de sene er lite undersøkt (30). De vanligste bivirkningene av selve varmebehandlingen, er hudinfarkt (45%) og direkte brannskader (10-15%).

En rekke instrumenter kan tas i bruk for å lokalt heve temperaturen; mikrobølger, ultralyd, osv. Den overflatiske beliggenheten til jursvulstene letter tilførselen av varme til tumoren, og forholdene ligger dermed til rette for bruk av hypertermi mot denne svulstformen.

4.4 Immunterapi

4.4.1 Generelt

Ved immunoterapi tar man i bruk kroppens eget immunsystem ved behandling av svulsten (32). Den underliggende grunnen til at man forsøker dette, er forskning som tyder på at kroppen reagerer på svulstene som fremmedlegemer. De fremviser overflateantigener som ikke er kropps-egne. Det er mulig at en av årsakene til at enkelte utvikler kreft, er at voksende svulster hos disse uttrykker antigenene svakere en normalt. For øyeblikket er det mest aktuelt å benytte denne behandlingsmåten mot små mengder tumor-vev f.eks. etter kirurgi, stråling eller kjemoterapi. Terapiformen er imidlertid fortsatt på det eksperimentelle stadiet både humant og hos hund. Effekten er derfor foreløpig dårlig. De forskjellige terapi-alternativene kan kategoriseres som aktive, passive eller adoptive, og spesifikke eller uspesifikke.

4.4.2 Uspesifikk aktiv immunterapi

Denne kan igjen deles inn i biologiske substanser og kjemiske immunpotensiatorer. Enkelte mikrobielle organismer eller bakterielle substanser har evnen til å forsterke vertens motstand og immunrespons mot mange mikrobielle infeksjoner og tumor-antigener. De fleste effektive preparatene har vært av mykobakteriell opprinnelse. Man har blant annet prøvd ut: BCG vaksine (*Bacillus Calmette Guèrin*), methanol-ekstrakt av mycobakterielle celler, blandede bakterielle toksiner, *Corynebakterium Parvum*, Freund's adjuvant. Av disse har intravenøs injeksjon av BCG og *C. parvum* (8 injeksjoner-0.1mg/kg levende bakterier) etter kirurgi av jursvulster gitt gode resultater som vist av Bostock og Gorman i 1991 (33). Lang overlevelsestid, 100 uker mot 24 uker i kontrollgruppen, skyldtes trolig hindring/utsettelse av de fjerne metastasene (33). Andre studier har imidlertid ikke reprodusert de samme positive resultatene som disse. BCG-behandling kan i tillegg gi alvorlige bivirkninger som BCG-infeksjon, sterkt påkjent allmenntilstand, feber og anoreksi. Bruksverdien er altså høyst usikker.

Av kjemiske immunpotensiatorer kan nevnes levamisol, dinitrochlorbenzen og syntetiske dobbel-trådig komplementære RNA homopolymerer. Alle disse virker ved å stimulere makrofager. Ingen er noe særlig benyttet til behandling av jursvulster.

4.4.3 Spesifikk aktiv immunterapi

Denne behandlingsmodaliteten tar i bruk autologe eller allogene tumorceller, antigene ekstrakter av disse eller modifiserte (mer immunogene) tumorceller. Man vaksinerer altså kroppen mot tumorcellene og prøver å oppnå en spesifikk immunrespons. For behandling av jursvulster er det gjort en del undersøkelser på å først inaktivere tumorcellene med mitomycin, for dernest å øke immunogeniteten med VCN (Vibrio Cholera Neuraminidase) (32,33,34,35). Sedlacek HH et al. ga to like store doser av "behandlede" tumor-celler med en dags intervall til hunder med jursvulster (35). Den første dosen ble gitt samme dag som den ene av de multiple tumorene ble fjernet kirurgisk. Resultatene tyder på at det er veldig viktig med et korrekt antall celler i "vaksinen", og at når dette antallet er funnet, gir vaksinerings lengre overlevelsestid enn hva tilfellet er i kontrollgruppen. En metode som er brukt for å unngå problemet med å finne korrekt antall tumor-celler som skal injiseres s.c., er såkalt sjakkbrett-behandling hvor flere ulike kombinasjoner med mitomycin-mengde og celle-antall injiseres på samme dyr (34). Metoden er som de andre immunoterapiformene fremdeles på det eksperimentelle stadiet.

4.4.4 Uspesifikk passiv immunterapi

Denne terapiformen blir muligens benyttet hver gang det gis blodoverføring. Tilbakedannelse av svulster er observert hos leukemiske katter, og det aktive stoffet kan være fibronektin (32). Andre utprøvde modaliteter er: interferoner som har gitt positive resultater ved brystkreft med metastaser hos mennesker (32), cytokiner, Tumor Nekrose Faktor og antistoffer mot Tumor Growth Factors.

4.4.5 Spesifikk passiv immunterapi

Dette innebærer bruk av antiserum eller antiglobuliner fra et immunisert dyr eller immun-donor. Denne behandlingsformen har ikke gitt noen positive kliniske resultater.

4.4.6 Spesifikke monoklonale antistoffer (Moabs)

Monoklonale antistoffer er kanskje den delen av immunterapien som har størst potensiale dersom den kan beherskes. Det viktigste problemet i dag er mangel på tumor-spesifisitet og kryssreagering med normale celler (man har noen Moabs som er relativt spesifikke for enkelte jursvulster hos hund (36)). Moabs kan ha effekt ved komplement-avhengig cytotoxicitet, antistoff-avhengig cellulær cytotoxicitet og direkte hemming av de neoplastiske cellene. Den største effekten kan imidlertid oppnås ved å feste kjemoterapeutiske stoffer og/eller

radioisotoper til antistoffene slik at virkningen av disse bare blir lokal. I tillegg er det enorme bruksområder innen diagnostikk og prognostisering.

4.4.7 Adoptiv immunterapi

Her overføres lymfoide eller immunkompetente celler i stedet for serum eller immunglobuliner.

I tillegg til de ovennevnte metodene har absorpsjon av serum fra tumorpasienter til *Staph. aureus* (protein A) gitt reduksjon av jursvulster (33). Denne effekten kan skyldes at immun-suppressive og cytotoxisitets-hemmende CIC (sirkulerende immunkomplekser) fjernes, evt. oppløses, fra blodomløpet. Som det går frem av dette kan altså immunsystemet i enkelte tilfeller paradoksalt nok fremme vekst av svulster.

Immunterapi er et av de mest spennende og løfterike områdene av kreftforskningen, hvilket er grunnen til at såpass mye tas med i denne oppgaven selv om effekten foreløpig har vist seg å være begrenset.

4.5 Hormonell terapi

4.5.1 Generelt

Hormoner spiller en sentral rolle i utviklingen av jursvulster. Det er en signifikant sammenheng mellom bruk av medroxyprogesteron acetate og utvikling av jursvulst (37). Dersom tisper steriliseres før første løpetid, er risikoen for å få jursvulster redusert til ca. 1% (1,2,38). Risikoen er på samme måte redusert (ca. 25%) dersom denne operasjonen utføres før tisper er 2,5 år. Hos mennesker er det vist at sterilisering vil føre til tilbakedannelse av svulsten hos en del pasienter (38). Manglende bevis for tilsvarende respons hos hund kan skyldes persisterende produksjon av disse hormonene i binyrene. Jurvevet vil dermed fremdeles stimuleres av østrogen og progesteron selv om ovariene fjernes. Som hos mennesker er det påvist østrogen- og progesteronreseptorer i både normalt og neoplastisk jurvev (39). Nivåene målt i svulstvevet er imidlertid mye lavere enn tilsvarende hos mennesker. Det kan virke som om hormonreseptornivåene avtar med utviklingen av svulsten i malign retning. Maligne tumorer har både lavere frekvens og nivå av reseptorer enn benigne tumorer, og i tillegg har metastasene lavere nivå enn primærsvulstene (38).

Da undersøkelser tyder på at progestiner induserer lokal dannelse av veksthormon (GH) i jurvevet, blir dette hormonet sett på som medvirkende i patogenesen (38). Prolaktin kan også være av betydning. Reseptorer for dette hormonet finnes i både normalt og benignt omdannet jurvev. Som for østrogen- og progesteronreseptorer synes det å være de maligne svulstene som utvikler seg i en hormon-uavhengig retning med få eller ingen reseptorer for prolaktin.

4.5.2 Tamoxifen

Innen humanmedisinen spiller hormonell terapi en viktig rolle i terapien av brystkreft. Mest utprøvd og benyttet er det anti-østrogen virkende stoffet Tamoxifen (39). Dette blir etter hormonreseptoranalyse rutinemessig brukt for å hindre gjenvekst av svulster og metastaser, og har økt overlevelsestiden hos kvinner som får brystkreft etter overgangsalderen.

Bivirkningene av stoffet er i tillegg mye mildere enn tilsvarende for kjemoterapeutiske stoffer.

Tamoxifen er veldig organspesifikt og kan virke som en ren agonist, delvis agonist og ren antagonist alt etter hvilket vev det virker på. Flere metabolitter er kjent, og kan stå for en rekke av de observerte effektene. Det er bl.a. vist at Tamoxifen induserer dannelsen av østrogen- og progesteron-reseptorer i jurvevet (38). Den hemmende effekten av jursvulster kan skyldes en anti-østrogen virkning i jurvevet, mens den påviste økte risikoen for uterus-svulster hos kvinner (39), og tilsvarende økt risiko for pyometra hos hund (førte til at Morris et. al. bare tok med steriliserte tisper i en senere nevnt undersøkelsen) kan skyldes en østrogen virkning i uterusvevet.

Hos hund er tamoxifen tatt i bruk av noen veterinærer. Enkelte hevder å ha relativt gode resultater (42,43,44), men vi må avvente større kontrollerte studier før vi kan trekke positive konklusjoner. Morris, Dobson og Bostock publiserte i 1993 en studie hvor tamoxifen ble benyttet etter kirurgi (39). Det ble ikke påvist noen svulsthemmende effekt av stoffet, men for få hunder (9) fullførte studiet til at sikre konklusjoner kan trekkes. Det som imidlertid kom frem var en rekke bivirkninger som nok vil kunne være en begrensende faktor for tamoxifens bruk. Bivirkningene omfattet: vulva-opphovning, vulva-flytninger, endret oppførsel med økt tiltrekning på hannhunder, og redebygging tilsvarende som ved falsk drektighet. Foreløpig er altså den svulsthemmende virkningen hos hund skuffende sammenlignet med hos menneske.

4.6 Andre behandlingsmetoder

To terapiformer skal omtales; antiangiogen terapi og fototerapi.

4.6.1 Antiangiogen terapi

Angiogenesen står sentralt i tumorpatogenesen (45). Bl.a. er antallet blodkar og mitosefrekvensen i tumorvev høyere enn i normalt jurvev. Dette kan benyttes prognostisk da høyt antall blodkar henger sammen med dårlig prognose. Til tross for dette høye antallet blodkar, er tumorvevet mer hypoksisk enn normalt vev.

De forskjellige formene for angiogen terapi som det forskes på er bl.a. antiangiogene medisiner (BB94 - en kollagenase inhibitor), venstre-dreining av oksygen-dissosiasjonskurven som kan gi selektiv hypoksi i tumorvevet og aktivering av hypoksi-aktiverbare medisiner, genterapi med hypoksi-promotorer og pro-medisin aktiveringsgener; gener for hypoksi-aktiverede transkripsjonsfaktorer som kan kobles til pro-medisin gener (som for bl.a. erythropoietin-genet) og selektivt uttrykke disse genene i de hypoksiske tumorene. Denne terapiformen er fremdeles på det eksperimentelle stadiet i humanmedisinen, og foreløpig lite aktuell for hund.

4.6.2 Fotodynamisk terapi

Fototerapi (el. FDT- Foto-Dynamisk Terapi) baserer seg på at enkelte kjemiske stoffer (f.eks. HpD-Hematoporphyrin Derivat-Photofrin II) er fotoreaktive (46). Det betyr at de gjennomgår en kjemisk omdannelse ved belysning. Reaksjonsproduktene kan være toksiske for celler. Den kliniske nytten er helt avhengig av at stoffet akkumuleres i tumoren i høyere grad enn i normalt vev. Årsaken til at visse stoffer konsentreres ulikt i ulike vev er ikke fullt ut kjent.

HpD reagerer på belysning med to forskjellige reaksjoner; for lokalisering av tumoren benytter man seg av at stoffet fluorescerer ved 405 nm, mens den terapeutiske effekten beror på at det dannes oksygenradikaler ved 632 nm. Sannsynligvis gjør oksygenradikalene skade på mikrosirkulasjonen, i tillegg til at de virker direkte cytotoxisk på de maligne cellene.

Da penetrasjonsevnen til lyset i jurvevet som regel bare er 1(-2) cm, setter dette begrensninger for bruken av terapiformen. Man kan benytte lyskilden på hudoverflaten etter barbering, eller direkte på svulsten etter kirurgisk innsnitt. Jursvulster kan være en passende tumor-type for denne terapiformen dersom behandlingen startes før prosessene blir for store.

Moe et al. oppnådde positive resultater ved bruk av fotodynamisk terapi (aminolevulinsyre) mot adenokarsinomer i juret hos hund (47), mens Thoma et al. fikk god respons mot adenokarsinomer i juret hos katt i fem av fem tilfeller (46), noe som er lovende resultater for videre forskning på området.

De eneste bivirkningene rapportert ved fototerapi er forbigående fotosensitivitet. For HpD kan den vare i opp til fire uker etter intravenøs injeksjon, mens den for aminolevulinsyre kun

varer få timer/dager. Hundene må da holdes innendørs slik at de kjemiske substansene får tid til å fjernes fra huden.

5 MAMMATUMOR HOS HUND OG MENNESKE

I løpet av de siste tiårene med kreftforskning har utviklingen av nye preparater til humant bruk vært basert på dyremodeller. Disse forsøksdyrmodellene har også vært retningsgivende for kreftforskningen på hund. Dette vil nok i stor grad fortsette i samme spor, men stadig flere forskere får øynene opp for hunden som modell for mennesket. Grunnen til at denne vinklingen kan benyttes, er de mange likhetene mellom de to artenes brystkreft (48).

Brystkreft-insidensen hos tisper er ca tre ganger høyere enn hos kvinner, og ca en tredel av tilfellene er karsinomer som ligner på humant bryst-karsinom (invasivt tubulært adenokarsinom og invasivt solid karsinom). Når forskjellen i livslengde tas med i beregningene, er alder ved inntreden av jursvulsten omtrent den samme. Den metastatiske spredningen er noenlunde lik bortsett fra at den hos kvinner oftere enn hos hund også går til leveren og skjelettet. Østrogen- og progesteronreseptorer er påvist i mammatumorer hos begge. Fjerning av ovariene hos kvinner som hos hund fører til senket risiko for brystkreft. Studier med monoklonale antistoffer har vist at brystkreften hos de to artene har en sammenlignbar antigen fenotype (49).

Den korte levealderen hos hund, gjør også at mulige langtids-bivirkninger av nye terapimetoder vil oppdages mye raskere. Eksempler på dette er enkelte rapporter hos beagle-hunder som tyder på at jursvulster opptrer tidligere hos hunder som mottar store doser med progesteron (48), samt det tidligere nevnte epidemiologiske studium (37). Dagens utstrakte bruk av p-piller blir dermed et tankekor.

Et annet interessant forskningsfelt hvor hunden så absolutt kan bidra med informasjon, er brystkreftens etiologi. I og med at hunden befinner seg i det samme miljøet som mennesket og spiser noenlunde den samme maten, er det naturlig å tenke seg at miljø og ernæring er viktige bidragsfaktorer. Det vil derfor være av stor interesse å undersøke hvorvidt de samme forskjellene i risiko for, patologi og metastasering av brystkreft som foreligger mellom befolkningene i enkelte land i Asia og Nord Amerika/Europa (50,51,52), også gjør seg gjeldende i de respektive hundepopulasjonene.

Til slutt kan det nevnes at raseforskjellene som finnes hos hunder med hensyn til jursvulst-insidens, kan representere et verdifullt bidrag til kunnskapen om den genetiske betydningen ved utvikling av lidelsen.

6 KONKLUSJON / ETISKE BETRAKTNINGER

Innen både human- og veterinærmedisinen er det fremdeles kirurgisk fjerning av tumoren som er førstevalget, uansett jursvulsttype. Strålingsterapi benyttes også til en viss grad mot primærtumoren innen humanmedisinen som et brystsparende behandlingsalternativ, mens de andre terapimulighetene først og fremst er rettet mot å ta seg av lokale og fjerne spredninger av svulsten. Det er fremdeles en begrenset bruk av bestråling, cytostatika, immunterapi og hormonell terapi innen veterinærmedisinen, mye p.g.a. få dokumenterte positive resultater, høye utgifter og mangel på utstyr.

Det er i veterinærmedisinen ikke noe behov for å behandle de benigne tumorene med noe annet en kirurgisk terapi. For de maligne tumorene bør det vurderes postoperativ tilleggsbehandling alt etter tumorens aggressivitet. Dersom det etter histologisk undersøkelse blir avdekket at det er en invasiv tumor (stadium-1 til 3 for epiteliale svulster), bør tilleggsbehandling gis dersom den er tilgjengelig. Selv om sannsynligheten for full helbredelse med tilleggsbehandlingen ikke er særlig høy, vil den i mange tilfeller kunne forlenge den sykdomsfrie perioden, samt øke livskvaliteten for hunden. For svulster som inflammatoriske karsinomer og muligens også sarkomer, bør det neppe innledes noen behandling i det hele tatt.

Et veldig viktig moment i avgjørelsen om behandling skal innledes eller ikke, er de etiske betraktningene. Bør en hund utsettes for den påkjenning en operasjon vil medføre dersom prognosen er dårlig? Er det akseptabelt at hunden gjennomgår de bivirkningene som kan oppstå ved bruk av tilleggsterapi som stråling og kjemoterapi? Er disse bivirkningene verre enn virkningen selve lidelsen (tumoren) har på hunden? Når er livskvaliteten til en hund så redusert at vi som eiere/veterinærer må ta ansvar og la hunden slippe ytterligere lidelser? Disse vurderingene må settes i sammenheng med hundens alder og helsetilstanden forøvrig. Dersom det er en middelaldrende og frisk hund, med utsikt til mange gode leveår, kan det kanskje tolereres mer enn hos en gammel og svak hund. Det er ingen fasitsvar på noen av disse betraktningene, og behandling, ikke-behandling og type behandling må vurderes i hvert enkelt tilfelle.

7 REFERANSER

1. MacEwen EG, Withrow SJ. Tumors of the mammary gland. MacEwen EG, Withrow SJ, eds. *Clinical Veterinary Oncology*. Philadelphia : Lippincott, 1989; 292-303.
2. Arnesen K, Gamlem H, Glattre E, Moe L, Nordstoga K. Registrering av kreft hos hund. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115(6): 714-17.
3. Slatter DH. Mammary neoplasia. Slatter DH, ed. *Textbook of Small Animal Surgery-2nd ed*. Philadelphia : Saunders, 1993; 2185-90.
4. Gorman NT. The mammary glands. White RAS, eds. *Manual of small animal oncology*. Cheltenham : British Small Animal Veterinary Association, 1991; 201-5.
5. Kurzman ID, Gilbertson SR. Prognostic factors in canine mammary tumors. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small animal)* 1986; 1: 25-32.
6. Nordstoga K, Glattre E, Arnesen K, Grøndalen J, Gamlem H, Moe L. Kreft hos hund. *Norsk veterinærtidsskrift* 1995; 107: 411-20.
7. Allen SW, Mahaffey EA. Canine mammary neoplasia: prognostic indicators and response to surgical therapy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1989; 25: 540-46.
8. Yamagami T, Kobayashi T, Takahashi K, Sugiyama M. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J Vet Med Sci* 1996; 58: 1079-83.
9. Hellmén E, Bergström R, Holmberg L, Spångberg IB, Hansson K, Lindgren A. Prognostic factors in canine mammary tumors: A multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet Pathol* 1993; 30: 20-27.
10. Sartin EA, Barnes S, Kwapien RP, Wolfe LG. Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs. *Am J Vet Res* 1992; 11: 2196-2200.
11. Allen SW, Prasse KW, Mahaffey EA. Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumor. *Vet. Pathol.* 1986; 23: 649-55.
12. Shofer FS, Sonnenschein EG, Goldschmidt MH, Laster LL, Glickman LT. Histopathologic and dietary prognostic factors for canine mammary carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 49-60.
13. White RAS. Oncologic surgery. White RAS, ed. *Manual of small animal oncology*. Cheltenham : British Small Animal Veterinary Association, 1991; 113-25.
14. Straw R. *Klinisk onkologi. Kurs ved Norges veterinærhøgskole* 1997. *Surgical oncology*. 5s.

15. Harvey HJ. Mammary glands. Bojrab MJ, ed. *Current Techniques in Small Animal Surgery*-4th edition. Baltimore, Md : Williams & Wilkins, 1998; 579-84.
16. Hedlund CS. Mammary neoplasia. Fossum TW, ed. *Small Animal Surgery*. St. Louis : Mosby, 1997; 539-44.
17. Theilen GH, Madewell BR, Carter SK. Chemotherapy. Theilen GH, Madewell BR, eds. *Veterinary Cancer Medicine*-2nd ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1987; 157-96.
18. Skipper HE. Experimental Adjuvant Chemotherapy: An Overview. *Recent Results in Cancer Research* 1986; 103: 6-29.
19. Ogilvie GK, Obradovich JE, Elmslie RE, Vail DM, Moore AS, Straw RC, Dickinson K, Cooper MF, Withrow SJ. Efficacy of mitoxantrone against various neoplasms in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 1618-21.
20. Riley JH, Riley GI. Metastatic mammary carcinoma treated with cytotoxic drugs. *Vet Rec* 1992; 111: 8-11.
21. Knapp DW, Richardson RC, Bottoms GD, Teclaw R, Chan TC. Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 29: 214-18.
22. Ogilvie GK, Reynolds HA, Richardson RC, Withrow SJ, Norris AM, Henderson RA, Klausner JS, Fowler JD, McCaw D. Phase II evaluation of doxorubicin for treatment of various canine neoplasms. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 195: 1580-83.
23. Straw R. Klinisk onkologi. Kurs ved Norges veterinærhøgskole 1997. *Chemotherapy*. 9s.
24. Ogilvie GK, Richardson RC, Curtis CR, Withrow SJ, Reynolds HA, Norris AM, Henderson RA, Klausner JS, Fowler JD, McCaw D. Acute and short-term toxicoses associated with the administration of doxorubicin to dogs with malignant tumors. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 195: 1584-87.
25. Ogilvie GK, Obradovich JE, Elmslie RE, Vail DM, Moore AS, Curtis CR, Straw RC, Dickinson K, Cooper MF, Withrow SJ. Toxicoses associated with administration of mitoxantrone to dogs with malignant tumors. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 1613-17.
26. Tham P, Dougherty W, Latrapoulos MJ, Gordon G, James VC, Hall C, Noble JF. The effect of mitoxantrone treatment in Beagle dogs previously treated with minimally cardiotoxic doses of doxorubicin. *Am Journ of Pathol* 1987; 128: 121-30.
27. Fletcher GH, McNeese MD, Oswald MJ. Long-range results for breast cancer patients treated by radical mastectomy and postoperative radiation without adjuvant chemotherapy: An update. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989; 17: 11-14.

28. Gillette EL. Principles of radiation therapy. Gillette EL, Madewell BR, eds. *Veterinary Cancer Medicine*-2nd ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1987; 137-56.
29. Gillette EL. Cancer therapy: Radiation and hyperthermia. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)* 1986; 1: 21-24.
30. Dewhirst MW. Hyperthermia. Gillette EL, Madewell BR, eds. *Veterinary Cancer Medicine*-2nd ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1987; 197-214.
31. Kaidoh T, Yasugi T, Uehara Y. The microvasculature of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-induced rat mammary tumor. I. Vascular patterns as visualized by scanning electron microscopy of corrosin casts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 418: 111-17.
32. Theilen GH, Madewell BR. Cancer immunotherapy. Gillette EL, Madewell BR, eds. *Veterinary Cancer Medicine*-2nd ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1987; 219-29.
33. Rutten VPMG, Misdorp W, Gauthier A, Estrada M, Mialot JP, Parodi AL, Rutteman GR, Weyer K. Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: A survey including own studies and pertinent literature. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1990; 26: 211-25.
34. Sedlacek HH, Hagmayer G, Seiler FR. Tumor therapy of neoplastic diseases with tumor cells and neuraminidase. *Cancer Immunol Immunother* 1986; 23: 192-99.
35. Sedlacek HH, Meesmann H, Seiler FR. Regression of spontaneous mammary tumors in dogs after injection of neuraminidase-treated tumor cells. *Int J Cancer* 1975; 15: 409-16.
36. Shahar R, Harmelin A, Shamir MH, Schneebaum S. Immunoreactivity of canine mammary neoplasms with monoclonal antibody CC49. *Zentralbl Veterinarmed A* 1997; 44: 317-23.
37. Stovring M, Moe L, Glattre E. A population-based case-control study of canine mammary tumors and clinical use of medroxyprogesteron acetate. *APMIS* 1997; 105: 590-96.
38. Rutteman GR, Misdorp W. Canine mammary tumor disease: role of hormones in pathogenesis and treatment. *Tijdschr Diergeneeskd* 1989; 114: 34S-35S.
39. Morris JS, Dobson JM, Bostock DE. Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. *Vet Rec* 1993; 133: 539-42.
40. Cappelletti V, Granata G, Miodini P, Coradini D, Di Fronzo G, Cairoli F, Colombo G, Nava A, Scanziani E. Modulation of receptor levels in canine breast tumors by administration of tamoxifen and etretinate either alone or in combination. *Cancer Research* 1988; 8: 1297-1302.

41. Smith LL, White IN. Antiestrogen therapy: Uncertainties and risk assessment. *Oncology (Huntingt)* 1998; 12: 14-22.
42. Ruben J. Use of tamoxifen in control of canine mammary neoplasia. *Vet Rec* 1993; 133: 602.
43. Singleton P. The use of tamoxifen in control of canine mammary neoplasia. *Vet Rec* 1993; 133: 602.
44. Baker RW. The use of tamoxifen in control of canine mammary neoplasia. *Vet Rec* 1994; 134: 24.
45. Harris AL. Breast cancer angiogenesis: Therapy target and prognostic factor. *Eur J cancer*. 1995; 31A: 831-32.
46. Hetzel FW. Phototherapy. Gillette EL, Madewell BR, eds. *Veterinary Cancer Medicine*-2nd ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1987; 215-18.
47. Moe L, Warloe T, Skancke E, Heyerdahl H, Peng Q. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic-acid induced porphyrins in dogs. 4thESVIM Annual Congress-Brussels 1994. 115-16.
48. Owen LN. A comparative study of canine and human breast cancer. *Invest Cell Pathol* 1979; 2: 257-75.
49. Mottolese M, Morelli L, Agrimi U, Benevolo M, Sciarretta F, Antonucci G, Natali PG. Spontaneous canine mammary tumors. A model for monoclonal antibody diagnosis and treatment of human breast cancer. *Lab Invest* 1994; 71: 182-87.
50. Ursin G, Wu AH, Hoover RN, West DW, Nomura AM, Kolonel LN, Pike MC, Ziegler RG. Breast cancer and oral contraceptive use in Asian-American women. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 561-67.
51. Rosen PP, Ashikari R, Thaler H, Ishikawa S, Hirota T, Abe O, Yamamoto H, Beattie EJ Jr, Urban JA, Mike V. A comparative study of some pathologic features of mammary carcinoma in Tokyo, Japan and New York, USA. *Cancer* 1977; 39: 429-34.
52. Friedell GH, Soto EA, Kumaoka S, Hirota T, Hayward JL, Bulbrook RD. Pathology of primary tumors and axillary lymph nodes in British and Japanese women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1983; 3: 165-69.