Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
Fakultet for veterinærmedisin og biovitenskap
Institutt for sports- og familiedyrmedisin
Seksjon for smådyrsykdommer

Fordypningsoppgave 2014, 15 stp
Fordypning smådyr

# Forekomst og årsaksfaktorer ved overgangsepitelkarsinom hos hund i Norge

## En kasus-kontrollstudie

## Prevalence and etiology of transitional cell carcinoma in Norwegian dogs

A case-control study

Forfattere: Charlotte R. Ulstad og Sunniva Venås
Kull 09/08

Veiledere: Lars Moe, Kristin Prestrud og Gjermund Gunnes

# Innhold

Forord ... 3

Sammendrag ... 4

Definisjoner ... 6

Innledning ... 7

Del 1 - Litteraturstudie ... 9

- Etiologiske faktorer ... 9
- Patologiske funn ... 12
- Kliniske funn ... 13
- Laboratoriefunn og bildediagnostikk ... 14
- Klassifisering av blærekreft ... 16
- Behandling ... 17
- Prognose ... 21

Del 2: Kasus-kontrollstudie ... 23

- Materiale og metoder ... 23
- Resultater ... 26
- Diskusjon ... 30

Konklusjon ... 35

Tabell 6 ... 36

Tabell 7-10 ... 37

Takk til bidragsytere ... 38

Summary ... 38

Referanser ... 40

Vedlegg ... 44

# Forord

Etter 5 år ved Norges veterinærhøyskole falt valget på smådyrmedisin som differensiering. Dette var naturlig siden vi begge har hatt stor interesse for diagnostikk og behandling av selskapsdyr. Valg av fordypningsoppgave var i utgangspunktet vanskelig fordi det er mange områder innen smådyrmedisin som interesserer oss begge. Forslaget fra Lars Moe om å velge en oppgave om årsaksfaktorer ved blærekreft hos hund fanget interesse. Oppgaven belyser en diagnose som ikke veldig ofte blir stilt, og setter fokus på kastrasjonens betydning for forekomst.

# Sammendrag

*Tittel*: Overgangsepitelkarsinom (TCC) hos hund

*Forfattere:* Charlotte R. Ulstad og Sunniva Venås

*Veiledere:* Lars Moe, Institutt for sports- og familiedyrmedisin. Seksjon for smådyrsykdommer, Kristin Prestrud, veterinærkonsulent i Norsk Kennel Klub, Gjermund Gunnes, Institutt for basalfag og akvamedisin. Seksjon for anatomi og patologi.

Oppgaven bestod av en litteraturoversikt over blæretumor hos hund og en kasus kontrollstudie med hovedvekt på overgangsepitelkarsinom (TCC). Studien var retrospektiv og omfattet 45 kasus og 70 kontroller. Tidligere studier fra USA fant at blærekreft utgjorde 1-2 % av maligne svulster. I Norge utgjør TCC 0,43 % av maligne svulster (ekskludert hud) ved PatLab ved seksjon for klinisk patologi, NMBU-Veterinærhøgskolen. Kjønnsfordelingen i denne studien lå på 2,8:1 tisper i forhold til hannhunder. En relativ forekomst av TCC ble beregnet ved hjelp av Norsk Kennel Klub sitt fødselsregister. Sykdommen TCC forekom hos mange ulike raser. Det var 6 raser med høy relativ risiko (RR). Gjennomsnittlig RR ble satt til 100. Curly coated retriver og australsk cattledog hadde en RR på 766 som er nesten 8 ganger høyere enn gjennomsnittet. Kerry blue terrier hadde en RR på 328, korthåret dvergdachs hadde en RR på 191, norfolk terrier hadde en RR på 164, og briard hadde en RR på 153. Shetland sheepdog hadde en RR på 20 som er lavere enn forventet, mens schæferhund hadde en tydelig lav RR på 3 som stemmer overens med tidligere studier. Kasus-kontrollstudien hadde som mål å undersøke om kastrasjon påvirker forekomst av TCC hos tisper og hannhunder. Kontrollhundene var matchet på alder, rase og kjønn, og ble tilfeldig utvalgt fra NKK sine register. Eiere fikk tilsendt spørreskjema for å finne forekomsten av kastrasjon. Odds ratio

(OR) for kastrasjon ble benyttet for å sammenligne hunder diagnostisert med TCC med hunder uten diagnosen. Hunder kastrert i en alder av 3 år eller tidligere hadde en OR på 0,63 (95 % konfidensintervall (KI) på 0,12 til 3,28) for å utvikle TCC. Hunder eksponert for kastrasjon i 5 år eller mer har en OR på 0,50 (95 % KI på 0,13 til 1,93) for å utvikle TCC. Hunder eksponert for kastrasjon i 1 år eller mer har en OR på 0,48 (95 % KI på 0,16 til 1,43) for å utvikle TCC. Når vi ekskluderte de 5 rasene med høyest RR, fikk vi ingen signifikant endring i OR, bortsett fra OR for hunder kastrert i en alder av 3 år eller yngre. For denne gruppen gikk OR fra 0,63 til 0,37 (95 % KI på 0,04 til 3,34) når de 5 rasene med høyest RR ble ekskludert. Tidligere studier antyder at kastrasjon øker forekomsten av overgangsepitelkarsinom. Vi fant ikke denne effekten av kastrasjon. Resultatene våre peker i retning av at kastrasjon kan ha en beskyttende effekt mot å utvikle TCC. Dette er et overraskende resultat, og det kreves mer forskning på området for å konkludere i den retningen.

# Definisjoner

TCC – Transitional cell carcinoma eller overgangsepitelkasinom

Kastrert hund – En hund som har fått fjernet ovarier og livmor (hunn) eller testikler (hann) kirurgisk.

Odds ratio (OR) – Brukes til å beskrive forskjell i risiko for to ulike grupper. En OR større enn 1 betyr at gruppen man ser på (for eksempel kastrerte hunder) har et større utfall enn sammenligningsgruppen. En OR mindre enn 1 viser at gruppen har færre utfall enn sammenligningsgruppen. En OR på 1 viser at det ikke er forskjell mellom gruppene.

Relativ risiko (RR) – Et forholdstall som angir hvor mye større sannsynlighet det er for en hendelse (for eksempel TCC) i én gruppe i forhold til en annen.

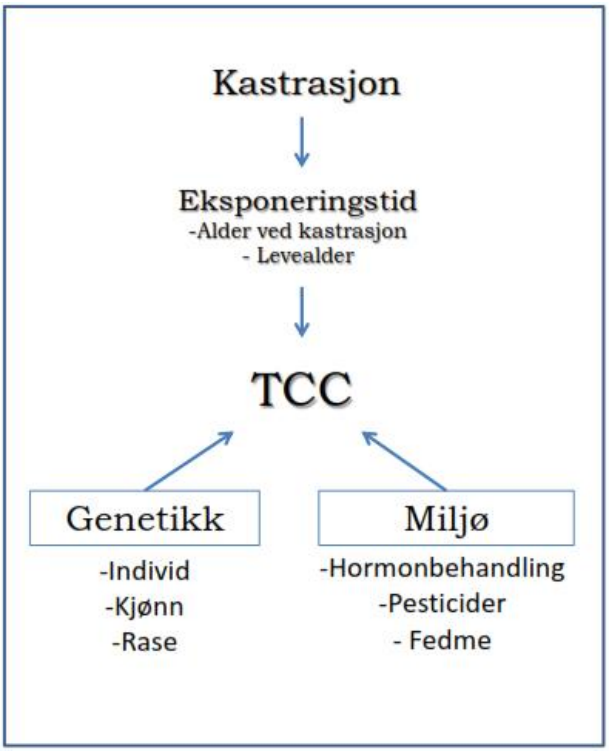
Konfidensintervall (KI) – Intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (for eksempel 95 %) inneholder den sanne (men vanligvis ukjente) verdien av variabelen som er målt.

Eksempel: Det er 95 % sannsynlighet for at den sanne verdien ligger et sted mellom øvre og nedre grense.

# Innledning

Overgangsepitelkarsinom eller transitional cell carcinoma (TCC) er den vanligste krefttypen i urinblæra hos hunder. TCC er likevel en sjelden sykdom, og diagnosen kan være vanskelig å stille. Det kan være vanskelig å gjennomføre sikre etiologiske studier på TCC. Hundene utvikler sykdommen sent i livet og er dermed utsatt for en rekke miljøfaktorer. De fleste publiserte studier av blærekreft er gjort i USA. Det er kjent at flere faktorer kan gi økt forekomst. Enkelte har funnet indikasjoner på at kastrasjon av hund kan gi en økt risiko for å utvikle blærekreft i høy alder. Det er ikke sikre tall på hvor stor andel kastrerte hunder utgjør av hundepopulasjonen i Norge. Vi mistenker at andelen er lav i forhold til land som USA og Storbritannia. I disse landene er det vanlig med rutinemessig kastrasjon av tisper og hannhunder, gjerne i ung alder. Disse hundene vil dermed ha «lang eksponeringstid for kastrasjon». I Norge er det lovpålagte restriksjoner mot kastrering av tisper og hannhunder. Vår hypotese er at forekomsten av blærekreft i Norge er lav fordi få hunder kastreres rutinemessig i ung alder. Dersom en hund først kastreres gjøres dette i en høyere alder på grunn av for eksempel uønsket atferd eller sykdom som prostatahypertrofi eller pyometra. Dette kan ha betydning for eksponeringstiden, og muligens risikoen for å utvikle TCC.

Formålet med denne studien er se på etiologiske faktorer som kan påvirke forekomsten av TCC, med vekt på kastrasjon, hunderase, kjønn og alder (Figur 1). Første del av denne fordypningsoppgaven omhandler etiologi, patologi, symptomer, diagnostikk, behandling og prognose. Andre del omhandler resultater fra kasus-kontrollstudien, og diskusjon rundt de etiologiske faktorene som kan påvirke forekomsten av TCC. Vår hypotese er at kastrasjon gir en økt forekomst av TCC hos hund i Norge.




Figur 1: Kausaldiagram for utvikling av Transitional cell carcinoma (TCC). Vår hypotese er at kastrasjon gir økt forekomst av TCC. I tillegg kan en del andre etiologiske faktorer ha betydning, som genetikk og miljø.

# Del 1 - Litteraturstudie

Kreft i urinblæren utgjør mellom 1-2 % av alle kreftdiagnoser hos hund i USA.(1-3) I 97 % av tilfellene er tumoren ondartet. Overgangsepitelkarsinom eller transitional cell carcinoma (TCC) er den vanligste blæretumoren, og utgjør 87 % av alle formene for blærekreft hos hund. De resterende består av adenokarsinom, plateepitelcellekarsinom, udifferensiert karsinom, adenom, mesenchymale tumorer, leiomyom og leiomyosarkom.(1)

## *Etiologiske faktorer*

Årsaken til TCC er som regel ukjent hos det enkelte kasus. Studier har belyst flere faktorer som kan påvirke forekomsten av TCC hos hund, blant annet kjønn, rase, alder og pesticider (Figur 1). Det ser ut til at både genetisk disposisjon og andre faktorer kan øke risikoen for utvikling av blæretumor.

### *Alder*

De fleste hundene som diagnostiseres med TCC er eldre hunder, men dette gjelder for kreftsykdommer generelt. Gjennomsnittsalderen for utviklingen av TCC ligger mellom 9 og 11 år.(1,3)

### *Rase*

Enkelte raser antas å være predisponert for å utvikle TCC. Mye tyder på at det finnes en genetisk komponent som er knyttet til rase selv om TCC ikke er uvanlig hos blandingshunder. Sammenlignet med blandingshunder har studier indikert at skotsk terrier, airedale terrier og beagle har en signifikant høyere risiko for å utvikle blærekreft. Noen raser er imidlertid mindre predisponert enn blandingshunder, spesielt schæferhund, men også golden retriver, labrador retriver og dobermann. Det er ingen sikre studier på hvordan genetikken spiller inn.

Man kan for eksempel tenke seg at mutasjoner i ulike gener kan være involvert i evnen til aktivere karsinogene stoffer, eller i avgiftningen av karsinogene eller andre toksiske stoffer.(1,3)

*Kjønn*

Blant hunder med TCC i USA er det en klar overvekt av tisper, hovedsakelig kastrerte. I en studie fra 80-tallet med 115 kasus var forholdet mellom tisper og hannhunder 2:1. Det ble likevel konkludert med at tisper ikke hadde signifikant forhøyet risiko for å utvikle blærekreft, men at alder representerte en konfunderende faktor.(1) Av 102 kasus som ble behandlet ved Purdue Veterinary Teaching Hospital, var forholdet mellom forekomsten av TCC hos tispe og hannhund 1,7:1.(3) I studien til *Glickman et al* var forholdstallet 1,2:1.(4)

*Hormonstatus*

Det er få studier som har undersøkt sammenhengen mellom kastrasjon og utviklingen av TCC. I en retrospektiv studie fra 80-tallet hadde kastrerte hunder en odds ratio på 3,76 for å utvikle blærekreft i forhold til intakte hunder.(1) *Knapp et al* fant at kastrerte tisper hadde 4,52 ganger større risiko for å utvikle TCC sammenlignet med intakte tisper. Kastrerte hannhunder hadde 4,08 ganger større risiko. Alder ved kastrasjon var i denne studien ikke kjent.(3) *Jeffrey et al* fant at kastrerte hannhunder hadde en odds ratio på 3,56 for å utvikle TCC sammenlignet med intakte hunder. I denne studien er det ikke spesifisert når kastrasjonen ble foretatt, eller om det er tatt hensyn til eksponeringsperiode. Kontrollene som ble plukket ut i denne studien var minst 4 år og fri for TCC. Det er en risiko for at flere av kontrollene kunne ha utviklet TCC på et senere tidspunkt og vil da utgjøre en klassifikasjonsfeil.(5) I en studie av etiologiske faktorer for utvikling av TCC hos skotsk terrier var det en signifikant (P=0,04) høyere andel intakte hunder blant kontrollene sammenlignet med kasusene. I denne studien var kontrollene matchet på rase og kjønn.

Kasusene var signifikant eldre enn kontrollene. Kontrollene måtte være minst 6 år for å bli inkludert i studien.(6)

*Karsinogener*

Studier fra 70- og 80-tallet fant at insekticider og kjemoterapi med cyklofosfamid utgjorde en risikofaktor for utvikling av TCC. Det var ikke uvanlig å behandle hunder mot ektoparasitter ved å dyppe dem i insekticidbad.(4,7) *Glickman et al* fant at insekticiddypping økte risikoen for å utvikle blærekreft med en odds ratio på 1,6 for 1-2 bad i året, og 3,5 dersom hunden ble badet mer enn 2 ganger i året.(4) Det var tidligere kjent at de vanligste virkestoffene i pesticidene var svakt kreftfremkallende hos mus og rotter. Alene kan ikke det forklare hvorfor dypping av hunder gav en markant økning i risiko. Over 95 % av pesticidløsningen bestod av andre komponenter enn selve virkestoffet.(4) Et eksempel på en slik komponent var benzen, som vi vet har karsinogene egenskaper hos mennesker og dyr.(8) Det kan derfor tenkes at det var hjelpestoffene som bidro til økningen av risiko for TCC.(4) *Glickman et al* så også på overvekt som en risikofaktor. En overvektig hund hadde en odds ratio på 3,0 for å utvikle TCC sammenlignet med en tynn hund.  En tynn eller normal hund hadde en odds ratio på 1,9 for å utvikle TCC, ved 1-2 dypp i insekticidbad i året. Ble hunden dyppet over 2 ganger i året økte odds ratio til 4,2. Hvis hunden var overvektig økte odds ratio for utvikling av TCC til 5,7 for 1-2 dypp i året, og til 12,4 ved mer enn 2 dypp i året. Årsaken til økningen i risiko kan henge sammen med at flere av komponentene i insekticidet var lipofile, og dermed akkumulerte i fett.(4)

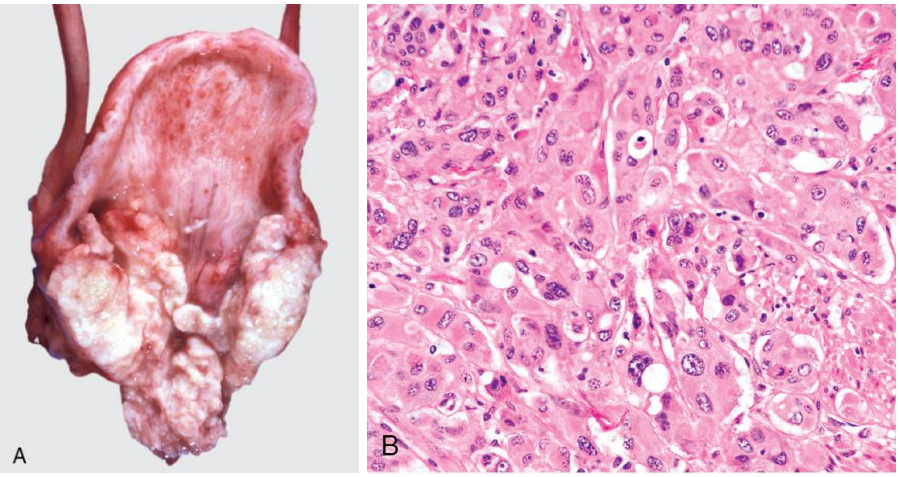
På 2000-tallet ble sammenhengen mellom herbicider, topikale spot-on preparater og utviklingen av TCC studert. Skotske terriere som bodde i husholdninger hvor hagen regelmessig ble med behandlet med phenoxy-herbicider hadde en odds ratio på 4,4 for å utvikle TCC.(9) I Norge benyttes phenoxy-herbicider mot ugress i plen, de vanligste

virkestoffene er MCPA og diklorprop-P.(10) I motsetning til eldre preparater mot ektoparasitter, var ikke bruken av nyere spot-on preparater forbundet med økt risiko for utviklingen av TCC hos skotske terriere.(6) Forurensning fra industri er satt i sammenheng med utviklingen av TCC både hos mennesker og hunder. *Hayes et al* fant en positiv korrelasjon mellom ratioen for morbiditet ved blærekreft, og den industrielle aktiviteten i området hundene kom fra. Den samme korrelasjonen fant de også for menn og kvinner fra samme område.(2)

## *Patologiske funn*

TCC vokser lokalt invasivt og kan påvirke funksjonen til blæra og uretra. Tumormassen er ofte lokalisert i trigoneregionen (Figur 2A), og kan dermed gi partiell eller fullstendig obstruksjon av urin.(11) Av maligne tumorer i nedre urinveier hos hund affiserer 54 % både blære og uretra, 32 % involverer bare blære og 13 % bare uretra.(1) TCC kan ha ulikt utseende histologisk (Figur 2B). De fleste har en flat eller en laminær arkitektur (65 %), eller en papillær arkitektur (34 %). TCC graderes fra 1 til 3 etter histologiske trekk på malignitet. Grad 1 er veldifferensierte overgangsepitelceller, grad 2 består av moderat differensierte celler, mens grad 3 består av celler med stor variasjon i cellestørrelse og kjernestørrelse. De fleste hundene med TCC har grad 2 (57 %) eller grad 3 (21 %).(12)

TCC kan metastasere til mange ulike vev. Av 102 hunder hadde 14 % metastaser da de ble diagnostisert, mens 49 % hadde metastaser ved dødstidspunktet. De fleste metastasene ble funnet i lunger, regionale lymfeknuter og lever, men det ble også funnet metastaser i nyre, milt og prescapulære lymfeknuter.(3) *Norris et al* fant liknende resultater, men fant også metastaser i lumbar vertebral, pelvis og caudale abdominale masser.(1)




Figur 2A: Bildet viser en blære med transitional cell carcinoma i trigoneområdet. Svulsten blokkerer for uretra og ureter.(13)
Figur 2B: Bildet er et histologisk snitt av lamina propria fra blæreveggen med neoplastiske celler i klaser. Cellene er anaplastiske og har vesikulære og anisokaryotiske cellekjerner med tydelig nukleoler. Bildene er hentet fra Pathologic Basis of Veterinary Disease.(13)

## *Kliniske funn*

De fleste symptomer på TCC angår nedre urinveier. Symptomene kan være intermitterende i uker til måneder, og bruk av antibiotika kan gi midlertidig symptomfrihet. I en retrospektiv studie av 115 hunder med tumor i nedre urinveier, hadde 88 % tegn på hematuria, pollakiurina eller dysuria. Mindre vanlige symptomer var inkontinens, polyuri og polydipsi.(1) *Knapp et al* fant liknende resultater ved undersøkelse av 102 TCC kasus ved Purdue University Veterinary Teaching Hospital. I tillegg forekom stranguri hyppig. Halthet, letargi og vekttap ble også rapportert.(3)

De vanligste funnene ved klinisk undersøkelse av hunder med TCC er palperbare uretrale eller abdominale masser, prostatamegali, forstørret blære eller magesmerter. Det er viktig å merke seg at ca 30 % av hundene er klinisk friske. En undersøkelse uten kliniske symptomer er ikke forenlig med utelukkelse av blærekreft.(1)

## *Laboratoriefunn og bildediagnostikk*

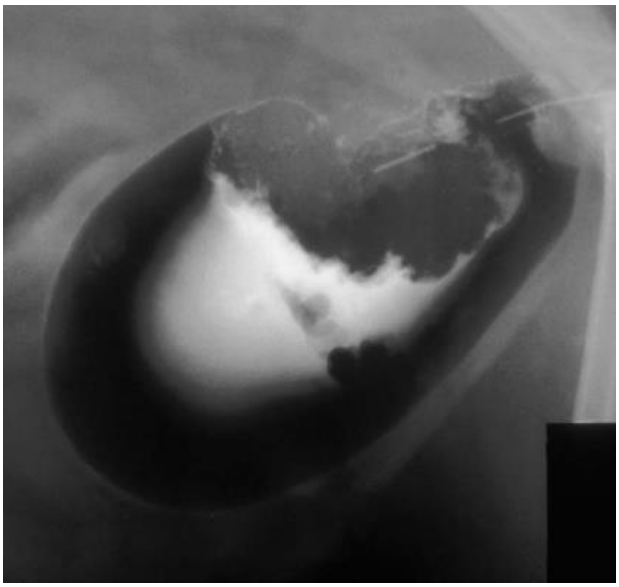
Fordi de fleste hunder med TCC har symptomer fra urinveiene er en urinanalyse og dyrkning av urin indisert. Hematuri, pyuri, proteinuri og bakterieuri er de vanligste funnene ved urinanalyse. Hos 93 % av hundene med TCC vil man finne avvik på urinprøve.(1) Det anbefales å analysere sediment fra skålurin eller kateterurin for å vurdere cytologi.(14) Kun 30 % av hundene med TCC ha maligne celler i urinsediment.(1) Dersom overflaten på tumoren er nekrotisk eller området som er i kontakt med blærelumen er lite, vil det være få diagnostiske celler i urinen.(12) I tillegg kan neoplastiske celler være vanskelig å skille fra reaktive epitelceller ved inflammasjon.(1,15) Nytteverdien av cytologi anses likevel som stor, og øker med graden av TCC. Hos mennesker er det funnet en cytohistologisk korrelasjon på 20 % for grad 1, 62 % for grad 2, og 93 % for grad 3 ved analyse av urinsediment.(16)

Metoder for å sikre diagnostisk materiale fra tumoren er traumatisk kateterisering, cystoskopi eller cystotomi.(3) Transkutan finnålsaspirat av tumormassen er forbundet med en økt risiko for spredning av TCC og bør helst unngås.(14,17) Traumatisk kateterisering krever lite utstyr men noe erfaring for å være vellykket. Carl Osborne har hatt god erfaring med bruk av denne teknikken for å bekrefte diagnosen TCC. Teknikken beskrives i detalj i Canine and Feline Nephrology and Urology av Carl Osborne.(18) Transuretral cystoskopi er en effektiv metode for å hente vevsprøver fra hunder med TCC. Dette gjelder spesielt tisper. Biopsier tatt med transuretral cystoskopi vil i 96 % av tilfellene være diagnostisk for tisper og 65 % for hannhunder.(19) En av utfordringene ved cystoskopi av hannhund er liten diameter på uretra. Det krever spesialutstyr med begrenset størrelse på cystoskopet og biopsiinstrumentet, og gir dermed små vevsprøver.(20) Utstyr for å fjerne små blæresteiner ved hjelp av cystoskopi kan brukes for å hente ut større biopsier.(19) Kirurgisk cystotomi kan brukes til å hente ut biopsier

av TCC, og er diagnostisk i 100 % av tilfellene. Fordelene med kirurgi er at man kan hente ut større og mer representativt vevsmateriale, og samtidig redusere tumormassen.(19)

Det er utviklet en tumorantigen screening test (Bard BTA) for diagnostikk av blærekreft. Sensitiviteten for denne testen er 90 %, mens spesifisiteten er 78 %. Hunder med glukosuri, proteinuri og pyuri eller hemtaturi kan gi falske positive resultater.(21) Testen er sensitiv for å detektere sykdom i urinveiene, men den er ikke spesifikk nok til å differensiere TCC fra andre sykdommer i urinveiene.(22)

Radiologisk undersøkelse av abdomen er viktig i diagnostikken av TCC. For å diagnostisere blæretumor kan man bruke ultralyd, eventuelt røntgen med kontrast. En systematisk ultralydundersøkelse og/eller røntgenundersøkelse med dobbelt kontrast cystogram (Figur 3), er en meget god metode for å evaluere masser i blæra. Røntgen er i tillegg et viktig hjelpemiddel for vurdering av metastaser.(23)



Figur 3. Bildet viser et lateralt dobbel kontrast cystogram av en hund. En stor irregulær masse kan ses dorsalt i blæra i området for trigonen.(15)

Ved mistanke om TCC bør man evaluere hematologi og serum biokjemi for å utelukke andre systemiske sykdommer. Nøytrofili (20 %), høye nivåer av leverenzymer (45 %) og azotemi (13 %) er de vanligste avvikene ved TCC.(1)

## *Klassifisering av blærekreft*

World Health Organization har utviklet et eget klassifiseringssystem for blærekreft basert på klinikk og histologi. TNM systemet består av T: utbredelse av primærtumor, N: Fravær eller tilstedeværelse av tumorvev i regionale lymfeknuter og M: Fravær eller tilstedeværelse av fjernmetastaser.(24) Klassifiseringen gjennomføres ved hjelp av en fullstendig klinisk undersøkelse, røntgen av thorax og abdomen, ved bildediagnostikk av blæra og ved cytohistologisk eller histologisk undersøkelse av urinen eller ved en tumorbiopsi.(23)

Tabell 1: TNM-klassifiseringssystem for blærekreft.(24)

| | |
|---|---|
| **T: Primær tumor** | |
| Tis | Carcinoma in situ* |
| T0 | Ingen tegn til primærtumor |
| T1 | Overflatisk papillær tumor |
| T2 | Tumor som invaderer blæreveggen med indurasjon |
| T3 | Tumor som invaderer nærliggende organer (prostata, uterus, vagina, pelvis kanalen) |
| **N: Regionale lymfeknuter (*Lnn iliaca interna et externa*)** | |
| N0 | Ingen regionale lymfeknuter involvert |
| N1 | Regional lymfeknute involvert |
| N2 | Regional lymfeknute og nærliggende lymfeknuter involvert |
| **M: Distale metastaser** | |
| M0 | Ingen tegn til metastaser |
| M1 | Distale metastaser tilstede |

* Carcinoma in situ er et tidlig stadium av kreft. I dette stadiet befinner tumorcellene seg på sitt opprinnelsessted, før de penetrerer basalmembranen og invaderer omliggende vev.

## *Behandling*

Det finnes ulike metoder for behandling av TCC. Kjemoterapi benyttes ofte og denne metoden gir ulik respons avhengig av hvilke medikamenter som tas i bruk (Tabell 2). Fordi TCC ofte fører til en sekundær obstruksjon av urinveiene er flere metoder blitt utprøvd for å fjerne eller redusere tumormassen. Respons på behandling kan vurderes med ultralyd eller røntgen. Det er viktig at tumormassen måles med samme systematiske metode hver gang.(23) Tumorresponsen klassifiseres som fullstendig remisjon (CR), delvis remisjon (PR, ≥ 50 % reduksjon av tumormasse), stabil sykdom (SD, < 50 % reduksjon av tumormasse) eller progredierende sykdom (PD, ≥ 50 % økning av tumormasse eller utvikling av nye tumorer).(25)

### *Kirurgi*

Kirurgisk fjerning av TCC byr på flere utfordringer. Fordi tumoren ofte er lokalisert i trigoneområdet vil en total fjerning være umulig uten å skade ureter og/eller uretra. Tumorcellene sitter i tillegg løst, noe som gjør det vanskelig å unngå spredning inn til bukhule og i snittlinjen.(26) Formålet med kirurgisk fjerning er blant annet å hindre at tumoren blokkerer uretra. En mindre invasiv teknikk enn bukoperasjon går ut på å fjerne obstruksjonen transuretralt, ved transuretral reseksjon. Tumorvevet fjernes ved hjelp av cystoskopi. Metoden fjerner tumorvev effektivt, men er forbundet med enkelte alvorlige komplikasjoner. Det er ikke uvanlig med ruptur av uretra ved reseksjon av tumorvev. Hunder under 15 kg og hunder hvor tumoren har ført til redusert elastisitet i uretra er spesielt utsatt for ruptur under inngrepet. Disse hundene vil være avhengig av kateter og eventuelt cystostomi for å evakuere urin. Andre komplikasjoner forbundet med inngrepet er blødninger og urinveisinfeksjoner. Hunder som i tillegg behøver urinkateter over lengre tid er spesielt utsatt for bakteriell cystitt.(27)

I tilfeller hvor det er akutt behov for å evakuere urin grunnet obstruksjon kan cystostomi være et aktuelt alternativ. Et lite snitt settes i den ventrale midtlinjen, og et mushroom-kateter eller Foley-kateter plasseres i den ventrale delen av blæra. Kateteret festes med «tobakkspung-sutur» i huden. Dermed kan eieren selv tømme blæra med en sprøyte 3-4 ganger daglig. Det er få rapporterte komplikasjoner knyttet til selve inngrepet, og hundene ser ikke ut til å være spesielt plaget av kateteret. Det er viktig å sende inn urinprøve til bakteriologi grunnet økt risiko for utvikling bakteriell cystitt. Plassering av kateter motvirker ikke hydronefrose ved obstruksjon av ureter, det er derfor viktig å kartlegge tumorens plassering i forhold til ureter på forhånd.(28)

Det er i senere tid skrevet flere artikler om plassering av uretral stent. Stenten er selvekspanderende og holder seg dermed på plass i uretra som gjør det mulig for hunden å evakuere urin. Plassering av selv-ekspanderende metall stent fjernet obstruksjonen hos 98 % av kasusene. Imidlertid utviklet 26 % av hundene alvorlig inkontinens.(29) Plassering av selv-ekspanderende nitinol stent fjernet obstruksjonen hos 89 % av kasusene. I denne studien utviklet 39 % alvorlig eller moderat inkontinens. Hannhunder utviklet inkontinens oftere enn tisper.(30) Andre komplikasjoner forbundet med plassering av stent var migrering, stranguri og reobstruksjon grunnet tumorvekst. Plassering av stent er likevel at godt alternativ, og kan øke overlevelsestid med 78 dager i gjennomsnitt.(29,30) Prosedyren reduserte hyppig urinering hos 41 % av kasusene, mens de fleste hundene ikke lengre viste tegn til stranguri. Av de 17 hundeeiere som deltok i studien, ville 16 anbefalt denne prosedyren til andre eiere.(30)

*Kjemoterapi*

Piroksikam er en selektiv cox-2 hemmer. Medikamentet ble tidlig utprøvd på hunder med TCC, og det ble funnet at piroksikam alene gav en responsrate på 17 %.(31) Piroksikam har

trolig ikke en direkte cytotoxisk effekt. Virkningsmekanismen er enda ikke fullstendig klarlagt. *Knapp et al* fant at nivåene av $PGE_2$ i blodet gikk ned hos hundene som responderte på piroksikam. Hos hundene hvor sykdommen progredierte så de en økning av $PGE_2$ i blodet. Høye nivåer av $PGE_2$ produsert av tumorceller kan ha immundempende effekt. Som en cox-2 hemmer vil piroksikam kunne hemme denne immundempende effekten slik at immunapparatet håndterer tumorcellene mer effektivt. Behandling med piroksikam gir hovedsakelig bivirkninger fra gastrointestinaltraktus.(31)

Cisplatin er et medikament som er blitt brukt til å behandle kreft hos mennesker og hunder, og har en cytotoksisk effekt på tumorceller. Behandling av TCC med cisplatin alene gav en responsrate på 16 %, og stabil sykdom hos totalt 39 %.(32) Cisplatin gis i høye doser og gir ofte alvorlige bivirkninger. Ved bruk av cisplatin ble det rapportert azotemi hos over 20 % av kasusene sekundært til nefrotoksikose.(32)

Cisplatin kombinert med piroksikam har ført til god respons ved behandling av TCC. *Knapp et al* satte 14 hunder med TCC på dette regimet. Av disse 14 var det 2 hunder med CR, 8 med PR og 2 med SD. Det gir en responsrate på 71 %. Dessverre var det ofte alvorlige bivirkninger forbundet med denne behandlingen. Doseringen av cisplatin ble redusert hos 71 % av pasientene grunnet nefrotoksikose. Gastrointestinale bivirkninger som kunne tilskrives piroksikam var generelt milde.(33) På grunn av de alvorligste bivirkningene har det vært behov for utprøving av andre medikamenter, men ingen har vist like stor responsrate som kombinasjonen mellom cisplatin og piroksikam.

Mitoxantron kombinert med piroksikam er et alternativ som gir mindre bivirkninger.(25) Av 48 hunder med TCC som ble satt på dette regimet fikk en hund CR, 16 hunder PR, 22 hunder

SD og 9 hunder PD. Det gir en responsrate på 35 %. Bivirkningene var hovedsakelig gastrointestinale, men disse kunne kontrolleres med syreregulerende og slimhinnebeskyttende medikamenter. Av 48 hunder i forsøket fikk 10 % neutropeni og 6 % nyresvikt. Hundene som utviklet neutropeni var avhengig av en dosereduksjon, men ingen utviklet sepsis under forsøket.

Kombinasjonen av gemcitabin og piroksikam er et regime som er bedre tolerert enn de andre behandlingsregimene, og det er sjelden at dosen må reduseres på grunn av bivirkninger. Responsraten er forventet å ligge på rundt 27 %.(34)

Behandling av TCC vil i de fleste tilfeller ikke kurere sykdommen, men være livsforlengende og bedre livskvaliteten. En ny studie fra USA har testet ut cytostatika i tablettform til pasienter med TCC som ikke har respondert på tidligere cytostatikabehandling, eller hvor eier ikke har hatt ressurser nok til å betale for behandling ved dyrehospital. Av 31 hunder behandlet med klorambucil hadde 3 % PR og 67 % stabil sykdom. Tatt i betraktning at 94 % av hundene i studien ikke hadde respondert på tidligere behandling er dette et lovende resultat. Klorambucil har få alvorlige bivirkninger hos hund.(35)

Tabell 2. Oversikt over noen medikamenter som er benyttet for behandling av TCC.

| Medisin | Antall hunder i studien | Antall CR/PR | Respons | Dosering | Referanse |
|---|---|---|---|---|---|
| Piroksikam | 34 | 2/4 | 17 % | 0,3 mg/kg q24h | (31) |
| Cisplatin | 25 | 0/3 | 12 % | 60mg/m$^2$ hver 3. uke | (32) |
| Cisplatin+Piroksikam | 14 | 2/8 | 71 % | 60mg/m$^2$ hver 3. uke + 0,3 mg/kg q24h | (33) |
| Mitoxantron | 6 | 0/1 | 17 % | 5 mg/m$^2$ hver 3. uke | (36) |
| Mitoxantron+Piroksikam | 48 | 1/16 | 35 % | 5 mg/m$^2$ hver 3. uke + 0,3 mg/kg q24h | (25) |
| Carboplatin+Piroksikam | 29 | 0/11 | 40 % | 300mg/m$^2$ hver 3. uke | (37) |
| Gemcitabin+Piroksikam | 37 | 2/8 | 27 % | 800mg/m$^2$ hver uke | (34) |
| Klorambucil | 30 | 0/1 | 3 % * | 4 mg/m$^2$ q24h | (35) |

* Hundene i denne studien ikke hadde respondert på tidligere cytostatikabehandling.

*Radioterapi*

Radioterapi i form av ekstern stråling har foreløpig ikke gitt økt responsrate i kombinasjon med kjemoterapi.(38)

*Laserbehandling*

Ultralydguidet endoskop diode laser ablasjon er en ny kirurgisk teknikk under utvikling for behandling av TCC hos hunder.(39) Teknikken ble først beskrevet i 2012. I denne studien ble 38 hunder med TCC i stadium T1 eller T2 behandlet med laser. De fleste gjennomgikk kun en behandling, mens enkelte måtte ha flere behandlinger. En til to behandlinger var nok til å fjerne obstruksjonen i 74 % av tilfellene. De pasientene med TCC som ikke involverte uretra kunne utskrives samme dag. Pasienter med TCC av større omfang hvor dypere lag av uretra var involvert, hadde behov for plassering av kateter postoperativt. Komplikasjoner som oppstod postoperativt var arrvevsdannelse med påfølgende stenose og reobstruksjon grunnet tumorvekst.

## *Prognose*

Klinisk er TNM-klassifiseringen et godt klinisk verktøy for å gjøre en prognostisk vurdering.(3) Det er en klar sammenheng mellom hvor invasiv tumoren er, om den har metastasert og hundens overlevelsestid. (Tabell 3) Klassifiseringen gjennomføres ved hjelp av en fullstendig klinisk undersøkelse, røntgen av thorax og abdomen og ved bildediagnostikk av blæra.(23) Ultralyd er en vanlig brukt modalitet i klassifiseringen, og vil alene kunne være nyttig prognostisk hjelpemiddel. Kasus der blæreveggen er involvert har kortere levetid enn kasus der blæreveggen ikke er involvert.(40)

Tabell 3. T: utbredelse av primærtumor, N: Fravær eller tilstedeværelse av tumorvev i regionale lymfeknuter og M: Fravær eller tilstedeværelse av fjernmetastaser.(3)

| TNM | Antall hunder | Overlevelsestid (Median dager) |
|---|---|---|
| T1 eller T2 | 82 | 218 |
| T3 | 20 | 118 |
| N0 | 86 | 234 |
| N1 | 16 | 70 |
| M0 | 88 | 203 |
| M1 | 14 | 105 |

I tillegg kan en histopatologisk gradering være veiledende. Hunder med TCC grad 1 har signifikant lengre overlevelsestid enn hunder med grad 2 og 3. De fleste hundene med grad 2 og 3 dør i løpet av den første måneden. Stor variasjon i cellemorfologi innenfor samme lesjon kan gjøre det vanskelig å gradere tumoren entydig, dermed blir en slik klassifikasjon mindre avgjørende for prognosen.(12)

Rundt 60 % av hundene med TCC dør som følge av obstruksjon, 14 % dør av metastaser, mens 25 % dør av andre årsaker. Kirurgisk reduksjon av tumormassen har vist en klar økning i overlevelse. I en studie økte kirurgisk reduksjon overlevelsestiden med 122 dager i forhold til hunder som kun ble behandlet medisinsk.(3)

# Del 2: Kasus-kontrollstudiet

## *Materiale og metoder*

### *Materiale*

Materialet bestod av 45 kasus diagnostisert med TCC (Vedlegg 1: Tabell 11). Tilfellene ble hentet fra databasene til seksjon for patologi og seksjon for radiologi ved NMBU-Veterinærhøgskolen. Jæløya Dyreklinikk bidro med syv av kasusene. Hundene hadde fått diagnosen TCC ut ifra tre kriterier, både a) kliniske symptomer, b) ultralydfunn og c) cytologiske funn eller obduksjonsfunn. Kontrollene ble hentet ut fra Norsk Kennel Klub (NKK) sitt valperegister. Registreringstall per år for de ulike hunderasene i NKK ble hentet fra NKKs nettsider. Det ble innhentet informasjon om kastrasjonsstatus fra kasus og kontroller via spørreskjema til eiere. (Vedlegg 3)

### *Metoder*

Hvert kasus ble matchet med fire kontroller. Det viste seg vanskelig å gjennomføre dette innenfor tidsrammen for fordypningsoppgaven. Styrken av kasus kontrollstudien er lavere enn ønskelig av denne grunn. Resultatene vil bli presentert slik de foreligger.

Det ble gjort separate søk etter kontroller for hvert kasus i søkemotoren Dogweb på NKK sine nettsider. Søkekriteriene matchet hvert kasus med rase, kjønn og fødselsår. Enkelte raser er sjeldne i Norge, og for å gjøre utvalget stort nok ble hunder født årene før og etter fødselsåret til de sjeldne rasene inkludert. For australsk cattledog måtte vi inkludere hunder som var født 7 år etter kasuset. For blandingshundene måtte vi inkludere hunder født 8 år etter kasuset. Alle hundene fra hvert enkelt søkeresultat ble satt inn i databasen og nummerert. Det ble plukket ut 10 kontroller for hvert kasus ved hjelp av randomisering. For å randomisere kontrollene

benyttet vi et elektronisk program (http://www.random.org/). Utvalget ble justert ved å regulere minimum/maksimum i samsvar med hvor mange registrerte hunder det var for det aktuelle kasuset. Ved hjelp av tallet som ble gitt av programmet, gikk vi inn i databasen og plukket ut kontrollen. Nye randomiseringer ble foretatt dersom kontrollen ikke hadde registreringsnummer. Eiers adresse ble hentet fra Dogweb ved å søke opp registreringsnummeret til hver kontroll. Adressene ble kontrollert mot www.1881.no. Dersom eier til kontrollhunden ikke var mulig å finne eller hadde flyttet til utlandet, foretok vi et nytt randomisert utvalg.

Det ble sendt ut spørreskjema til eiere av kontroller og kasus. Eierne ble ikke informert om hypotesen for studien, og flere av spørsmålene omhandlet forhold utenfor denne studien, for eksempel vaksinasjonsstatus. Kontroller ble ikke inkludert dersom eier hadde skrevet om feil hund, hunden hadde hatt blærekreft eller gjentatte problemer med nedre urinveier. Total svarprosent ved henvendelse per brev var 21 %. Mange av brevene kom i retur på grunn av feil adresse.

Spørreskjema ble også sendt til eiere av kasus med tilsvarende spørsmål som for kontrollene. Svarprosenten blant eierne til kasusene var 40 % ved henvendelse per brev. De som ikke hadde svart per brev ble ringt opp. Total svarprosent ble 67 %.

Forekomsten av TCC for hver rase ble uttrykt som relativ risiko i forhold til rasepopulasjonens størrelse i NKK. Rasepopulasjonen ble basert på gjennomsnittlig registrering av valper per år fra 1998 til 2013. Raser representert blant TCC-kasusene dannet grunnlaget for bakgrunnspopulasjonen. Videre benyttet vi NKKs gruppering av raser og fant relativ risiko for hver gruppe 1-9. (Tabell 6)

*Statistiske metoder*

Data fra spørreundersøkelsen ble sammenlignet ved bruk av kji-kvadrat. Forholdet mellom antall kastrerte og ikke-kastrerte i kasusgruppen ble målt opp mot forholdet mellom antall kastrerte og ikke-kastrerte i kontrollgruppen. Assosiasjonen mellom kastrasjon og utviklingen av TCC ble uttrykt som odds ratio. En odds ratio > 1 indikerer en økt risiko for TCC ved kastrasjon, en odds ratio < 1 indikerer en redusert risiko for TCC ved kastrasjon. En odds ratio = 1 indikerer ingen statistisk sammenheng mellom kastrasjon og TCC. Odds ratio ble regnet ut for tre ulike grupper. (Tabell 7-10) I den ene gruppen ble hunder kastrert i en alder av 3 år eller yngre inkludert som kastrert. I den andre gruppen ble hunder med eksponering for kastrasjon i 1 eller flere år uavhengig av kastrasjonsalder inkludert som kastrert. I den tredje gruppen ble hunder med eksponering for kastrasjon i 5 eller flere år uavhengig av kastrasjonsalder inkludert som kastrert.

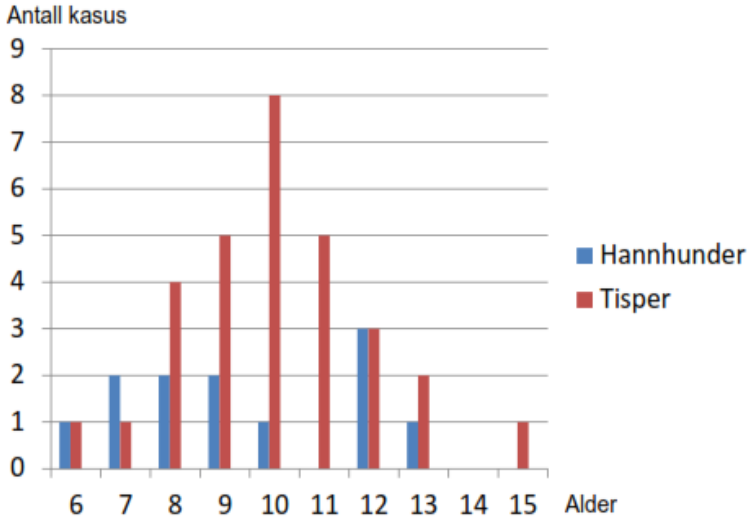
Relativ risiko (RR) for å utvikle blærekreft ble regnet ut for hver enkelt rase representert blant kasusene. Antall TCC hos hver enkelt rase ble regnet som n, og bakgrunnspopulasjonen som N.

$$RR = \frac{n_s}{N_s} / \frac{n_t}{N_t} \, x\, 100$$

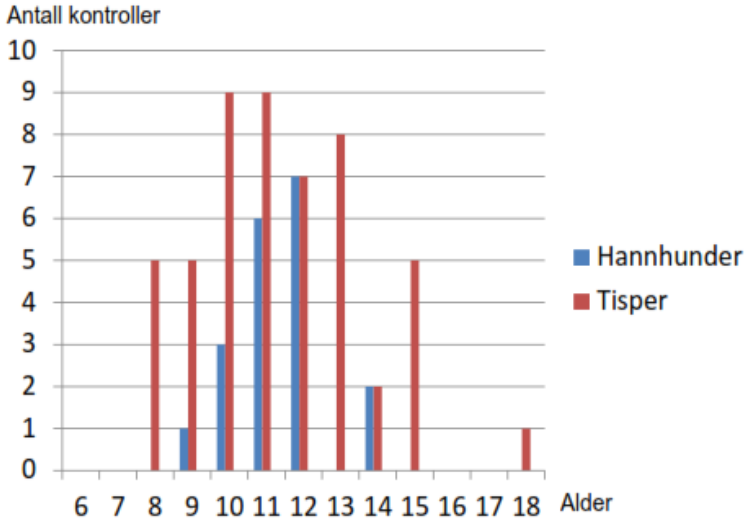
$n_s$ = antall TCC kasus registrert for rasen, $N_s$ = NKKs gjennomsnittlige registreringstall per år fra 1998 til 2013 for rasen, $n_t$ = antall TCC kasus for alle raser, og $N_t$ = NKKs gjennomsnittlige registreringstall per år fra 1998 til 2013 for alle rasene. Gjennomsnittlig relativ risiko blant rasene i denne studien ble satt til 100. Relativ risiko (RR) lik 100 indikerte at det ikke var statistisk forskjell i risiko mellom de ulike rasene, RR < 100 indikerte at det var en lavere risiko for å utvikle TCC enn gjennomsnittet, og RR > 100 indikerte en forhøyet risiko for å utvikle TCC. Alle dataene ble bearbeidet i dataprogrammet Excel®.

## *Resultater*

Tabell 11 og 12 i vedlegg 1 og 2 gir en oversikt over alle kasushundene og kontrollhundene som ble inkludert i studien. Studien bestod av til sammen 45 kasus og 70 kontroller. Blant kasusene var 33 tisper og 12 hannhunder. Det gir et forhold mellom tispe og hannhund på 2,8:1. (Tabell 11) Gjennomsnittsalderen blant kasusene var 9,9 år, og 11,4 år blant kontrollene. Figur 4 og 5 viser fordelingen av alder og kjønn blant kasus og kontroller.




Figur 4. Figuren viser alder ved diagnose av transitional cell carcinoma (TCC), og hvordan tisper og hannhunder er fordelt.




Figur 5. Figuren viser alder ved avlivning/død, og hvordan tisper og hannhunder blant kontrollene er fordelt.

Kasusene hadde en gjennomsnittlig levetid fra diagnose til avliving på 98 dager, og 177 dager ekskludert de hundene som ble diagnostisert post mortem. (Tabell 11)

Eiere ble bedt om å gradere hundens ernæringstilstand på en skala fra 1 til 6. (Tabell 11 og 12) Både eiere av hunder diagnostisert med TCC og eiere av kontroller graderte hundens hold til 3,5 i gjennomsnitt.

Rasefordelingen av kasusene er vist i Tabellene 11 og 6. Blant kasusene var det fem blandingshunder. Kasus 5 bestod av rottweiler og gordonsetter, kasus 23 var en engelsk setter blanding, og kasus 31 var en blanding av collie og harehund. Blandingen til kasus 18 og 48 var ikke kjent.

De renrasede kasusene ble sortert inn i grupper etter NKKs rasegruppering. Gruppe 1 (bruks-, hyrde og gjeterhunder) bestod av 8 kasus, to shetland sheepdog, en border collie, en langhåret collie, en bearded collie, en shæferhund, en briard, og en australsk cattledog. Gruppe 2 (pinscher-, schnauzer-, molosser-, og sennenhund) bestod av 4 kasus, to sankt bernard, en dvergpincher og en schnauzer salt/pepper. Gruppe 3 (terriere) bestod av 4 kasus, en kerry blue terrier, en airedale terrier, en west highland white terrier og en norfolk terrier. Gruppe 4 (dachshunder) bestod av 3 kasus, en dvergdachshund korthåret, en langhåret dachs og en strihåret dachs. Gruppe 6 (drivende- og sporhunder) bestod av 2 kasus, en rhodesian ridgeback og en beagle. Gruppe 7 (stående fuglehunder) bestod av 7 kasus, tre engelsk settere, en irsk setter, en gordon setter, en vorstehhund korthåret og en pointer. Gruppe 8 (apporterende hunder) bestod av 8 kasus, tre cocker spaniel, to curly coated retrivere, to labrador retrivere og en flat coated retriver. Gruppe 9 (selskapshunder) bestod av 4 kasus, to

bichon frise, en papillon og en mellompuddel. Gruppe 5 (spisshunder) og gruppe 10 (mynder) hadde ingen kasus.

Det var 6 raser med høy relativ risiko (RR) som vist i Tabell 6. Curly coated retriver og australsk cattledog hadde en RR på 766 som er nesten 8 ganger den gjennomsnittlige forventningen. Kerry blue terrier hadde en RR på 328, korthåret dvergdachs hadde en RR på 191, norfolk terrier hadde en RR på 164, og briard hadde en RR på 153. Shetland sheepdog hadde en RR på 20 som er lavere enn forventet gjennomsnitt på 100, mens schæferhund hadde en tydelig lav RR på 3 som stemmer overens med tidligere studier. Gruppe 3 hadde den høyeste RR på 321, og gruppe 2 hadde en RR på 150. Gruppe 1, 4, 6, 7, 8 og 9 hadde en RR på under 100.

Under 30 % av hundene i studien var kastrert. Tabell 4 og 5 og Tabell 7-10 viser at blant kasusene var 6 % av hundene kastrert i en alder av 3 år eller mindre, 9 % hadde en eksponeringstid for kastrasjon på 5 år eller mer, og 14 % hadde en eksponeringstid for kastrasjon på 1 år eller mer. Totalt ble 22 % av kasusene kastrert i løpet av livet. To av kasusene ble kastrert grunnet pyometra, en på grunn av prostatasykdom, en på grunn av lyskebrokk og to for å unngå løpetid og paring. Blant kontrollene var 9 % av hundene kastrert i en alder av 3 år eller mindre, 16 % hadde en eksponeringstid for kastrasjon på 5 år eller mer og 26 % hadde en eksponeringstid på 1 år eller mer. Totalt ble 26 % av kontrollene kastrert i løpet av livet. Vanligste årsaker for kastrasjon blant kontrollene var pyometra og uønsket atferd.

Tabell 4 viser en odds ratio på 0,63 (95 % KI på 0,12 til 3,28) for å utvikle TCC for hunder kastrert i en alder av 3 år eller tidligere. Tabell 5 viser at hunder eksponert for kastrasjon i 5 år

eller mer har en odds ratio på 0,50 (95 % KI på 0,13 til 1,93) for å utvikle TCC. Tabell 7 viser at hunder eksponert for kastrasjon i 1 år eller mer har en odds ratio på 0,48 (95 % KI på 0,16 til 1,43) for å utvikle TCC.

Når vi ekskluderte de 5 rasene med høyest relativ risiko, fikk vi ingen signifikant endring i odds ratio bortsett fra for hunder kastrert i en alder av 3 år eller yngre. For denne gruppen gikk odds ratio fra 0,63 til 0,37 (95 % KI på 0,04 til 3,34) når de 5 rasene med høyest relativ risiko ble ekskludert. (Tabell 4 og 5)

Tabell 4. 2x2 tabell. Odds ratio for å utvikle transitional cell carcionma (TCC) for hunder kastrert i en alder av 3 år eller tidligere.

| | **Kasus** | **Kontroll** | **Odds ratio** | **95 % Konfidensintervall** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Kastrert** | 2 | 6 | 0,63 | Nedre KI | Øvre KI |
| **Ikke-kastrert** | 34 | 64 | | 0,12 | 3,28 |
| **Sum** | 36 | 70 | | | |
| **Prosent kastrert** | 5,6 % | 8,6 % | | | |

Tabell 5. 2x2 tabell. Odds ratio for å utvikle transitional cell carcionma (TCC) for hunder kastrert i en alder av 3 år eller yngre ekskludert raser med høy relativ risiko for å utvikle TCC (briard, australsk cattle dog, kerry blue terrier, norfolk terrier, dvergdachs korthåret og curly coated retriver).

| | **Kasus** | **Kontroll** | **Odds ratio** | **95 % Konfidensintervall** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Kastrert** | 1 | 5 | 0,37 | Nedre KI | Øvre KI |
| **Ikke-kastrert** | 28 | 52 | | 0,04 | 3,34 |
| **Sum** | 29 | 57 | | | |
| **Prosent kastrert** | 3,4 % | 8,8 % | | | |

## *Diskusjon*

Overgangsepitelkarsinom (TCC) utgjør 0,23 % av alle svulstdiagnoser (ekskludert hud) ved PatLab (seksjon for klinisk patologi, NMBU), og 1,7 % av svulstdiagnoser ved obduksjon (seksjon for anatomi og patologi, NMBU). Av maligne svulster (ekskludert hud) ved PatLab utgjorde TCC 0,43 %. Tidligere studier fra USA fant at blærekreft hos hund utgjorde 1-2 % av maligne svulster. Det ser ut til at andelen blærekreft i Norge er lavere enn i USA, men det er flere faktorer kan påvirke sammenlikningsgrunnlaget for tallene. Det er mulig at TCC er underdiagnostisert og at vevsprøver/cytologi fra blæra ikke sendes inn til PatLab i like stor grad som andre svulster. Dette kan ha sammenheng med at TCC er en sjelden sykdom som ofte er langt fremskreden, noe som resulterer i at færre norske veterinærer sender inn prøver til histopatologisk undersøkelse. Flere av de større klinikkene i Norge der det er større sannsynlighet for at TCC blir diagnostisert, benytter utenlandske histologiske laboratorier fremfor PatLab og vil ikke komme med i undersøkelsen vår. Flere av studiene fra USA har i tillegg hentet materiale fra henvisningsklinikker, og antall kasus med TCC kunne være overrepresentert. Det samme gjelder andelen TCC ved seksjon for patologi ved NMBU-Veterinærhøgskolen.  Antall kreftdiagnoser generelt i USA og i Norge vil påvirke sammenligningsgrunnlaget. Dersom det stilles flere kreftdiagnoser i Norge vil det føre til en lavere andel blærekreft. For eksempel vet vi at forekomsten av mammatumorer i USA er lavere på grunn av rutinemessig kastrasjon.(41,42)

I denne studien fant vi en høy relativ risiko for TCC hos enkelte raser og tilsvarende lav hos andre raser. De fleste av disse rasene er kun representert med et kasus hver, og den høye relative risikoen kan være tilfeldig for noen av rasene. Curly coated retriver er representert med to TCC kasus, til tross for at det bare er gjennomsnittlig 6 nyregistreringer hvert år i NKK. I motsetning til tidligere studier fant vi ikke en økt forekomst av TCC blant shetland

sheepdog, men vi fant en tydelig lav relativ risiko hos schæfer. Våre resultater kan støtte hypotesen om at arvelige faktorer knyttet til rase spiller en viktig rolle for utviklingen av TCC. Det kan være arvelige faktorer som involverer tumoronkogener, eller tumorsuppressorgener. En genetisk predisposisjon kan overskygge andre forhold, for eksempel miljøfaktorer som kunne tenkes å øke risikoen. Av TCC kasusene var det i alt 5 blandingshunder. Vi kunne ikke beregne en relativ risiko for blandingshundene, da registreringstallene i NKK ikke er representative for blandingshunder i Norge. Mange av blandingshundene i NKK er registrert fordi de skal delta i konkurranser, og de fleste av kontrollene i denne studien var en blanding av border collie. For 3 av de 5 blandingshundene blant kasusene, bestod blandingene av rottweiler og gordonsetter, engelsk setter blanding, og collie og harehund blanding. De to siste kasusene hadde ukjente foreldre. Det er derfor ikke sikkert at kontrollene er genetisk representative for disse kasusene med TCC. Antallet blandingshunder blant kasusene utgjøre 11 % (5 av 45), og vi antar at det trolig er en mindre andel enn i den norske hundepopulasjonen.

Gjennomsnittlig alder ved diagnose av TCC var forenelig med tidligere studier. Kontrollene i denne studien hadde en gjennomsnittlig levetid som var representativ for kasusene, og sånn sett var matchingen vellykket. Det er derfor liten sannsynlighet at kontrollene kommer til å utviklet TCC etter studien, og risikoen for denne typen klassifikasjonsfeil vil derfor være lav. Aldersfordelingen av tisper var normalfordelt med en median på 10 år. Hannhundene var ikke like jevnt fordelt, og hadde en median alder på 9 år (Figur 4). De fire hannhundene som fikk diagnosen i en alder av 12 og 13 år var en strihåret dachs, en langhåret dachs, en shetland sheepdog og en flatcoated retriver. Disse rasene hadde en relativ risiko (RR) for å utvikle TCC på 20 eller mindre (gjennomsnittlig RR er satt til 100, Tabell 6). En kan derfor tenke seg at alder har hatt en større betydning enn rase for utviklingen av TCC hos disse kasusene.

Alternativ forklaring er at noen raser har en beskyttende genetisk sammensetning, eller er mindre mottagelige for uheldige miljømessige påvirkninger.

Kjønnsfordelingen i denne studien lå på 2,8:1 tisper i forhold til hannhunder, mot 2:1 i andre studier studier.(1,3,4) Kjønnsfordelingen vil kunne variere fra studie til studie, men tisper synes klart å være overrepresentert. *Norris et al* fant at alder var en konfunderende faktor som førte til at tisper var overrepresentert blant kasusene med TCC. Vi har ikke funnet denne sammenhengen i vår studie.

Hvis vi ser bort fra gruppen på fire hannhunder som fikk diagnosen i en alder av 12 år og 13 år (Figur 4), er gjennomsnittsalderen blant hannhundene diagnostisert med TCC 8 år, mot 10 år blant tispene. Det er derimot ingen forskjell på gjennomsnittlig alder mellom tisper og hannhunder blant kontrollene. Det er verdt å merke seg at blant stående fuglehunder var 7 av 7 kasus tisper, og to av engelsk setterene var i tillegg helsøsken. Forklaringen til at TCC synes å forekomme hyppigere hos tisper er ikke klarlagt. Både arvelige og miljømessige årsaksfaktorer kan tenkes å spille en rolle.

Eierne til kasusene og eierne til kontrollene hadde i gjennomsnitt rangert holdet til hundene likt. Tidligere studier har rapportert at overvekt gav en odds ratio på 3,0 for å utvikle TCC sammenlignet med tynne hunder.(4) Det ser ikke ut til at vekt har spilt like stor rolle for utviklingen av TCC blant kasusene som var inkludert i denne studien. I studien til *Glickman et al* forklarte de den økte forekomsten av TCC blant overvektige hunder med opphopning av pesticider i fett. Bruken av dypping i pesticidbad i Norge kan ha vært lavere enn i den studien. Vi kan kanskje anta at herbicider på plengress er mindre benyttet i Norge på grunn av en kortere sesong. Den norske hundepopulasjonen vil dermed være mindre eksponert for

pesticider og herbicider enn den amerikanske. Dette kan være en mulig forklaring på at overvekt har mindre betydning i vårt materiale.

I nyere faglitteratur er det rapportert at kastrasjon synes å øke forekomsten av TCC, noe som dannet grunnlag for hypotesen i denne fordypningsoppgaven. Overraskende nok var våre resultater for kastrasjon og utviklingen av TCC motsatt av det vi forventet. I vår studie lå odds ratio for å utvikle TCC blant kastrerte hunder mellom 0,37 og 0,63. Hypotesen om at kastrasjon gir en økt forekomst av TCC i den norske hundepopulasjonen må derfor forkastes. Det ser i tillegg ut til at kastrasjon kan ha en beskyttende effekt. Det var ikke stor forskjell mellom odds ratio for hunder som ble kastrert i en alder av 3 år eller tidligere, hunder eksponert for kastrasjon i minst 1 år, og hunder eksponert for kastrasjon i minst 5 år. Når vi ekskluderte de fem rasene med høyest relativ risiko, sank odds ratio for hunder kastrert i en alder av 3 år eller yngre. Dette kan bety at rase har en større betydning som etiologisk faktor i utvikling av TCC enn tidligere antatt, og at det har kamuflert den mulige effekten av kastrasjon. Denne mulige effekten av rase har ikke vært studert i tilstrekkelig grad i de refererte artiklene, og det har i tillegg vært gjennomgående for unge kontroller.

I en studie hadde kastrerte hunder en odds ratio på 3,8 for å utvikle TCC.(1) En mulig forklaring på at våre resultater skiller seg fra andre studier kan være at TCC har en annen sykdomsutvikling i Norge. En annen mulighet er at de publiserte studiene har tatt feil angående kastrasjon og utviklingen av TCC. I mange land er rutinemessig kastrasjon vanlig, noe som resulterer i få intakte hunder i studiene. Dette gjør det vanskeligere å finne en sammenheng mellom økt forekomst av TCC blant intakte hunder. Dersom man i tillegg ikke tar hensyn til rase, alder og kjønn risikerer man at kontrollgruppen ikke er representativ. En slik seleksjonsfeil vil kunne gi en falsk positiv korrelasjon. Imidlertid har ikke vår studie nådd

det antallet kontroller som vi ønsket. Med små tall vil noen hunder kunne vippe OR i en annen retning. På grunn av relativt få kasus og kontroller, har vår studie en statistisk styrke på 70 % for å finne en odds ratio på 3,0. Det vil si at det er 70 % sannsynlighet for at vi klarer å påvise sammenhengen mellom TCC og kastrasjon. Det er derfor en kanskje stor sannsynlighet for at vi konkluderer feil når forkaster hypotesen. For å oppnå en statistisk styrke på 80 % må vi ha 4 kontroller per kasus. Dersom odds ratio fremdeles ligger rundt 1 kan vi med større sikkerhet forkaste hypotesen om at kastrasjon gir økt forekomst av TCC.

For å minimere klassifikasjonsfeil har vi kontaktet klinikker og eiere for å bekrefte diagnosen TCC og en eventuell kastrasjonsstatus. Kasus 24 ble tatt ut av studien da det viste seg at hunden var feildiagnostisert. I utgangspunktet var målet å skaffe 4 kontroller per kasus. På grunn av lav svarprosent fikk vi kun 2 kontroller per kasus. Enkelte kasus fikk ingen kontroller, mens andre hadde 4. Eiere der kontrollene fremdeles var i live hadde høyere svarprosent enn hos eiere der kontrollene var døde for en tid siden. Dette resulterer i at studien foreløpig ikke er fullstendig matchet. Dersom eiere av kastrerte hunder er flinkere til å svare på spørreskjema får vi en seleksjonsfeil som fører til falske resultater.

Problemer med NKK sine nettsider kan ha påvirket utplukkingen av kontroller. I noen søk ble hunder fra Finland og Sverige også inkludert. Enkelte hunder var registrert to ganger, noe som økte sannsynligheten for at disse ble plukket. Dersom rasen var sjelden, måtte vi plukke ut kontroller født før og etter kasuset. Disse kontrollhundene ville dermed ikke ha levd i samme periode, med samme miljøpåvirkning som kasuset.  Vi anser likevel utvalget av kontroller som representativt for den norske hundepopulasjonen.

# Konklusjon

På bakgrunn av nyere publikasjoner ser det ut til at kastrasjon øker forekomsten av overgangsepitelkarsinom (TCC). Vi fant ikke denne effekten av kastrasjon i vår studie. Resultatene peker i retning av at kastrasjon kan ha en beskyttende effekt mot å utvikle TCC, men ytterligere studier er nødvendig for å konkludere. Dersom vår konklusjon er sann når det gjelder betydningen av kastrasjon, kan det bety at de publiserte studiene som viser et annet resultat er feil. En gjennomgående svakhet ved de publiserte studiene er at alderen til kontrollene er lavere enn for kasusene, og at kontrollene ikke nødvendigvis er representative for populasjonen som TCC kasusene er rekruttert fra.

Curly coated retriver og australsk cattledog var blant rasene som hadde spesielt høy relativ risiko. Schæferhund og shetland sheepdog hadde lav relativ risiko. Rase ser ut til å ha større betydning som risikofaktor for utviklingen av TCC enn først antatt.

# Tabell 6

Tabell 6. Tabellen viser relativ risiko (RR) fordelt på de ulike rasene representert med kasus med diagnosen transitional cell carcinoma (TCC). Grupperingen er basert på rasegrupperingen i Norsk Kennel Klub. Gruppe 1: Bruks-, hyrde-, og gjeterhunder. Gruppe 2: Pinscher, schauzer, molosser og sennenhunder. Gruppe 3: Terriere. Gruppe 4: Dachshunder. Gruppe 5: Spisshunder. Gruppe 6: Drivende og sporhunder. Gruppe 7: Stående fuglehunder. Gruppe 8: Apporterende hunder. Gruppe 9: Selskapshunder. Gruppe 10: Mynder. n: antall kasus for rasen. N: gjennomsnittlig nyregistreringer per år fra 1998 til 2013 for hver rase.

| Gruppe | Raser | TCC | | RR |
|---|---|---|---|---|
| | | n | N | |
| **1** | Schäfer | 1 | 1408 | 3 |
| | Border collie | 1 | 953 | 5 |
| | Langhåret collie | 1 | 248 | 19 |
| | Bearded collie | 1 | 57 | 81 |
| | Shetland sheepdog | 2 | 459 | 20 |
| | Briard | 1 | 30 | 153 |
| | Australsk cattledog | 1 | 6 | 766 |
| | Sum gruppe 1 | 8 | 3161 | 34 |
| **2** | St Bernardshund | 2 | 150 | 61 |
| | Dvergpincher | 1 | 149 | 31 |
| | Schnauzer salt/pepper | 1 | 55 | 84 |
| | Sum gruppe 2 | 4 | 354 | 150 |
| **3** | Kerry blue terrier | 1 | 14 | 328 |
| | Airdale terrier | 1 | 64 | 72 |
| | West highland white terrier | 1 | 60 | 77 |
| | Norfolk terrier | 1 | 28 | 164 |
| | Sum gruppe 3 | 4 | 166 | 321 |
| **4** | Dvergdachshund korthåret | 1 | 24 | 191 |
| | Langhåret dachs | 1 | 221 | 21 |
| | Strihåret dachs | 1 | 443 | 10 |
| | Sum gruppe 4 | 3 | 688 | 58 |
| **6** | Rhodesian ridgeback | 1 | 117 | 39 |
| | Beagle | 1 | 282 | 16 |
| | Sum gruppe 6 | 2 | 399 | 67 |
| **7** | Engelsk setter | 3 | 897 | 15 |
| | Irsk setter | 1 | 463 | 10 |
| | Gordon setter | 1 | 751 | 6 |
| | Vorstehhund korthåret | 1 | 247 | 19 |
| | Pointer | 1 | 258 | 18 |
| | Sum gruppe 7 | 7 | 2616 | 36 |
| **8** | Curly coated retriver | 2 | 12 | 766 |
| | Labrador retriver | 2 | 671 | 14 |
| | Flat coated retriver | 1 | 471 | 10 |
| | Cocker spaniel | 3 | 458 | 30 |
| | Sum gruppe 8 | 8 | 1612 | 66 |
| **9** | Papillon | 1 | 216 | 21 |
| | Mellompuddel | 1 | 172 | 27 |
| | Bichon frise | 2 | 388 | 24 |
| | Sum gruppe 9 | 4 | 776 | 69 |
| | Sum alle grupper | 40 | 9772 | 100 |

# Tabell 7-10

Tabell 7. 2x2 tabell. Odds ratio for å utvikle transitional cell carcionma (TCC) for hunder eksponert for kastrasjon i 1 år eller mer uavhengig av kastrasjonsalder.

| | **Kasus** | **Kontroll** | **Odds ratio** | **95 % Konfidensintervall** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Kastrert** | 5 | 18 | 0,48 | Nedre KI | Øvre KI |
| **Ikke-kastrert** | 30 | 52 | | 0,16 | 1,43 |
| **Sum** | 35 | 70 | | | |
| **Prosent kastrert** | 14,3 % | 25,7 % | | | |

Tabell 8. 2x2 tabell. Odds ratio for å utvikle transitional cell carcionma (TCC) for hunder eksponert for kastrasjon i 5 år eller mer uavhengig av kastrasjonsalder.

| | **Kasus** | **Kontroll** | **Odds ratio** | **95 % Konfidensintervall** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Kastrert** | 3 | 11 | 0,50 | Nedre KI | Øvre KI |
| **Ikke-kastrert** | 32 | 59 | | 0,13 | 1,93 |
| **Sum** | 35 | 70 | | | |
| **Prosent kastrert** | 8,6 % | 15,7 % | | | |

Tabell 9. 2x2 tabell. Odds ratio for å utvikle transitional cell carcionma (TCC) for hunder eksponert for kastrasjon i 1 år eller mer uavhengig av kastrasjonsalder ekskludertraser med høy risiko for å utvikle TCC (briard, australsk cattle dog, kerry blue terrier, norfolk terrier, dvergdachs korthåret og curly coated retriver).

| | **Kasus** | **Kontroll** | **Odds ratio** | **95 % Konfidensintervall** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Kastrert** | 4 | 13 | 0,54 | Nedre KI | Øvre KI |
| **Ikke-kastrert** | 25 | 44 | | 0,16 | 1,84 |
| **Sum** | 29 | 57 | | | |
| **Prosent kastrert** | 13,8 % | 22,8 % | | | |

Tabell 10. 2x2 tabell. Odds ratio for å utvikle transitional cell carcionma (TCC) for hunder eksponert for kastrasjon i 5 år eller mer uavhengig av kastrasjonsalder ekskludert raser med høy risiko for å utvikle TCC (briard, australsk cattle dog, kerry blue terrier, norfolk terrier, dvergdachs korthåret og curly coated retriver).

| | **Kasus** | **Kontroll** | **Odds ratio** | **95 % Konfidensintervall** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Kastrert** | 2 | 7 | 0,53 | Nedre KI | Øvre KI |
| **Ikke-kastrert** | 27 | 50 | | 0,10 | 2,73 |
| **Sum** | 29 | 57 | | | |
| **Prosent kastrert** | 6,9 % | 12,3 % | | | |

## Takk til bidragsytere

Takk til Askøy dyreklinikk, Dyreklinikken på stend, Eiker dyreklinikk, Follo dyreklinikk Frogn smådyrpraksis, Gjøvik dyreklinikk, Grimstad dyreklinikk, Groruddalen dyreklinikk, Halden dyreklinikk, Lørenskog dyreklinikk, Molde dyreklinikk, Myrbø dyreklinikk og dyrepleiesenter, Nøtterøy dyreklinikk, Oslo dyreklinikk og Petvett som bidro med utfyllende informasjon om kasus fra PatLab og seksjon for patologi. Spesielt takk til veterinær Marianne Jensen Mandelin ved Jeløya dyreklinikk som bidro med 7 kasus, og radiologi Nina Ottesen ved NMBU-Veterinærhøgskolen som bidro med 4 kasus.

## Summary

*Title*: Transitional cell carcinoma in dogs

*Authors:* Charlotte R. Ulstad and Sunniva Venås

*Supervisor:* Lars Moe, Department of Companion Animal Clinical Sciences, Kristin Prestrud, Norwegian Kennel Club, Gjermund Gunnes, Department of Basic Sciences & Aquatic Medicine.

Our study consisted of a literature review on bladder cancer in dogs, and a case-control study focusing on the etiological factors such as the role of castration on transitional cell carcinoma (TCC). This was a retrospective study and consisted of 45 cases and 70 controls. In published studies, TCC constitutes 1-2% of malignancies. In Norway TCC constitutes 0.43 % of malignant tumours (excluded skintumoures) at PatLab, Section for Clinical Pathology, NMBU. The female:male ratio in the present student thesis was 2.8:1. Relative risk (RR) was calculated based on the dog register at the Norwegian Cennel Club (NKK). Among the cases there were many different breeds, and few dogs with TCC in each breed. There were six

breeds with high RR for developing TCC. Curly coated retriever and Australian cattledog had a RR of 766, almost 8 times the mean value of all breeds. Kerry blue terrier had a RR of 328, Shorthaired Dwarf Dachshound had a RR of 191, Norfolk terrier had a RR of 164 and Briard had a RR of 153. Some breeds had a RR of less than 100, which was set as the mean RR. Shetland sheepdog had a RR of 20, which is lower than expected compared to published risk rates, while German Shepherd Dog had a marked low RR of 3, consistent with other reports. The goal of this case-control study was to examine the association between castration and the development of TCC. We used odds ratio (OR) for the castration status to compare dogs with and without TCC. Dogs castrated at an age of 3 years or less had an OR of 0.63. Dogs exposed with castration for 5 years or more had an OR of 0.5. Dogs exposed with castration for one year or more had an OR of 0.48. When we excluded the breeds with the highest RR, the OR was 0.37 for dogs castrated at an age of 3 years or younger. Studies have indicated that castration increases the risk of developing TCC. We could not find this association in our study. Our results indicate that castration decreases the incidence of TCC. The results were surprising, and additional studies are needed to make final conclusions.

# Referanser

(1) Norris AM, Laing EJ, Valli VE, Withrow SJ, Macy DW, Ogilvie GK, et al. Canine bladder and urethral tumors: a retrospective study of 115 cases (1980-1985). J Vet Intern Med 1992 May-Jun;6(3):145-153.

(2) Hayes HM,Jr, Hoover R, Tarone RE. Bladder cancer in pet dogs: a sentinel for environmental cancer? Am J Epidemiol 1981 Aug;114(2):229-233.

(3) Knapp DW, Glickman NW, Denicola DB, Bonney PL, Lin TL, Glickman LT. Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder A relevant model of human invasive bladder cancer. Urol Oncol 2000 Mar-Apr;5(2):47-59.

(4) Glickman LT, Schofer FS, McKee LJ, Reif JS, Goldschmidt MH. Epidemiologic study of insecticide exposures, obesity, and risk of bladder cancer in household dogs. J Toxicol Environ Health 1989;28(4):407-414.

(5) Bryan JN, Keeler MR, Henry CJ, Bryan ME, Hahn AW, Caldwell CW. A population study of neutering status as a risk factor for canine prostate cancer. Prostate 2007 Aug 1;67(11):1174-1181.

(6) Raghavan M, Knapp DW, Dawson MH, Bonney PL, Glickman LT. Topical flea and tick pesticides and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. J Am Vet Med Assoc 2004 Aug 1;225(3):389-394.

(7) Watson NA, Notley RG. Urological Complications of Cyclophosphamide. Br J Urol 1973;45(6):606-609.

(8) McConnell ED. Benzene. Geneva: World Health Organization; 1993. (Environmental Health Criteria ; 150)

(9) Glickman LT, Raghavan M, Knapp DW, Bonney PL, Dawson MH. Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. J Am Vet Med Assoc 2004 Apr 15;224(8):1290-1297.

(10) Mattilsynet. Omsetningsstatistikk for plantevernmidler 2009-2013. 2013; Available at: http://www.mattilsynet.no/planter_og_dyrking/plantevernmidler/godkjenning_av_plantevernmidler/omsetningsstatistikk_for_plantevernmidler_20092013.13052/binary/Omsetningsstatistikk%20for%20plantevernmidler%202009-2013. Accessed 05/08, 2014.

(11) Knapp DW, Mcmillan SK. 29 - Tumors of the Urinary System. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition) Saint Louis: W.B. Saunders; 2013. p. 572-582.

(12) Valli VE, Norris A, Jacobs RM, Laing E, Withrow S, Macy D, et al. Pathology of canine bladder and urethral cancer and correlation with tumour progression and survival. J Comp Pathol 1995 Aug;113(2):113-130.

(13) Newman SJ. The Urinary System. In: Zachary JF, McGavin MD, editors. Pathologic Basis of Veterinary Disease. 5th ed. St. Louis: Elsevier; 2012. p. 589-648.

(14) Nyland TG, Wallack ST, Wisner ER. Needle-tract implantation following us-guided fine-needle aspiration biopsy of transitional cell carcinoma of the bladder, urethra, and prostate. Vet Radiol Ultrasound 2002 Jan-Feb;43(1):50-53.

(15) Knapp DW. Chapter 28 - Tumors of the Urinary System. In: Stephen J. Withrow A2DVM A2DACVS A2DACVIM (Oncology), David M. Vail, DVM,DACVIM (Oncology), editors. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (4th ed.). St Louis: W.B. Saunders; 2007. p. 649-658.

(16) DiBonito L, Musse MM, Dudine S, Falconieri G. Cytology of transitional-cell carcinoma of the urinary bladder: diagnostic yield and histologic basis. Diagn Cytopathol 1992;8(2):124-127.

(17) Higuchi T, Burcham GN, Childress MO, Rohleder JJ, Bonney PL, Ramos-Vara JA, et al. Characterization and treatment of transitional cell carcinoma of the abdominal wall in dogs: 24 cases (1985-2010). J Am Vet Med Assoc 2013 Feb 15;242(4):499-506.

(18) Osborne CA, Lulich JP. Catheter and Forceps Biopsy of the Urethra, Urinary Bladder, and Prostate Gland. In: Osborne CA, Finco DR, editors. Canine and Feline Nephrology and Urology Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 329.

(19) Childress MO, Adams LG, Ramos-Vara JA, Freeman LJ, He S, Constable PD, et al. Results of biopsy via transurethral cystoscopy and cystotomy for diagnosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and urethra in dogs: 92 cases (2003-2008). J Am Vet Med Assoc 2011 Aug 1;239(3):350-356.

(20) Messer JS, Chew DJ, McLoughlin MA. Cystoscopy: techniques and clinical applications. Clin Tech Small Anim Pract 2005 Feb;20(1):52-64.

(21) Borjesson DL, Christopher MM, Ling GV. Detection of canine transitional cell carcinoma using a bladder tumor antigen urine dipstick test. Vet Clin Pathol 1999;28(1):33-38.

(22) Billet JP, Moore AH, Holt PE. Evaluation of a bladder tumor antigen test for the diagnosis of lower urinary tract malignancies in dogs. Am J Vet Res 2002 Mar;63(3):370-373.

(23) Mutsaers AJ, Widmer WR, Knapp DW. Canine transitional cell carcinoma. J Vet Intern Med 2003 Mar-Apr;17(2):136-144.

(24) Owen L. Clinical Stages (TNM) of Canine Tumors of the Urinary Bladder. In: Owen L, editor. TNM Classificarion of Tumors in Domestic Animals Geneva: World Health Organization; 1980. p. 34.

(25) Henry CJ, McCaw DL, Turnquist SE, Tyler JW, Bravo L, Sheafor S, et al. Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. Clin Cancer Res 2003 Feb;9(2):906-911.

(26) Gilson SD, Stone EA. Surgically induced tumor seeding in eight dogs and two cats. J Am Vet Med Assoc 1990 Jun 1;196(11):1811-1815.

(27) Liptak JM, Brutscher SP, Monnet E, Dernell WS, Twedt DC, Kazmierski KJ, et al. Transurethral resection in the management of urethral and prostatic neoplasia in 6 dogs. Vet Surg 2004 Sep-Oct;33(5):505-516.

(28) Smith JD, Stone EA, Gilson SD. Placement of a permanent cystostomy catheter to relieve urine outflow obstruction in dogs with transitional cell carcinoma. J Am Vet Med Assoc 1995 Feb 15;206(4):496-499.

(29) Blackburn AL, Berent AC, Weisse CW, Brown DC. Evaluation of outcome following urethral stent placement for the treatment of obstructive carcinoma of the urethra in dogs: 42 cases (2004-2008). J Am Vet Med Assoc 2013 Jan 1;242(1):59-68.

(30) McMillan SK, Knapp DW, Ramos-Vara JA, Bonney PL, Adams LG. Outcome of urethral stent placement for management of urethral obstruction secondary to transitional cell carcinoma in dogs: 19 cases (2007-2010). J Am Vet Med Assoc 2012 Dec 15;241(12):1627-1632.

(31) Knapp DW, Richardson RC, Chan TC, Bottoms GD, Widmer WR, DeNicola DB, et al. Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. J Vet Intern Med 1994 Jul-Aug;8(4):273-278.

(32) Chun R, Knapp DW, Widmer WR, Glickman NW, DeNicola DB, Bonney PL. Cisplatin treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: 18 cases (1983-1993). J Am Vet Med Assoc 1996 Nov 1;209(9):1588-1591.

(33) Knapp DW, Glickman NW, Widmer WR, DeNicola DB, Adams LG, Kuczek T, et al. Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2000;46(3):221-226.

(34) Marconato L, Zini E, Lindner D, Suslak-Brown L, Nelson V, Jeglum AK. Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. J Am Vet Med Assoc 2011 Apr 15;238(8):1004-1010.

(35) Schrempp DR, Childress MO, Stewart JC, Leach TN, Tan KM, Abbo AH, et al. Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. J Am Vet Med Assoc 2013 Jun 1;242(11):1534-1538.

(36) Ogilvie GK, Obradovich JE, Elmslie RE, Vail DM, Moore AS, Straw RC, et al. Efficacy of mitoxantrone against various neoplasms in dogs. J Am Vet Med Assoc 1991 May 1;198(9):1618-1621.

(37) Boria PA, Glickman NW, Schmidt BR, Widmer WR, Mutsaers AJ, Adams LG, et al. Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Vet Comp Oncol 2005 Jun;3(2):73-80.

(38) Poirier VJ, Forrest LJ, Adams WM, Vail DM. Piroxicam, mitoxantrone, and coarse fraction radiotherapy for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder in 10 dogs: a pilot study. J Am Anim Hosp Assoc 2004 Mar-Apr;40(2):131-136.

(39) Cerf DJ, Lindquist EC. Palliative ultrasound-guided endoscopic diode laser ablation of transitional cell carcinomas of the lower urinary tract in dogs. J Am Vet Med Assoc 2012 Jan 1;240(1):51-60.

(40) Hanazono K, Fukumoto S, Endo Y, Ueno H, Kadosawa T, Uchide T. Ultrasonographic findings related to prognosis in canine transitional cell carcinoma. Vet Radiol Ultrasound 2013 Jul 26.

(41) Sorenmo K. Canine mammary gland tumors. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2003 May;33(3):573-596.

(42) Nordstoga K, Glattre E, Arnesen K, Grøndalen J, Gamlem H, Moe L. Kreft hos hund. Nor Vet Tidsskr 1995;107(4):411-420.

# Vedlegg

- Vedlegg 1: Tabell 11
- Vedlegg 2: Tabell 12
- Vedlegg 3: Brev til hundeeier
- Vedlegg 4: Spørreskjema tispe og hannhund

Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no