



NMBU Veterinærhøgskolen
Institutt for sports- og familiedyrmedisin
Veterinærhøgskolen Smådyrklivikken

Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

Fordypningsoppgave 2019
Differensiering i smådyrmedisin

Mastcelletumor hos engelsk setter- klinisk presentasjon og utfall

Mastocytoma in English Setter – Clinical Presentation
and Outcome

Christiane Henriette Othilie Jarve Bjørnvold
Jørgine Neset
Håkon Dolva Sagedal

Veiledere Hege Brun-Hansen og Anita Haug Haaland

Innhold

Forord	5
Sammendrag	6
Definisjoner og forkortelser	8
Innledning.....	10
Introduksjon	10
Mastceller	11
Mastcelletumor.....	13
Etiologi og patogenese	13
Kliniske symptomer ved kutan mastcelletumor	14
Diagnostikk	15
Cytologisk vurdering.....	15
Histologisk vurdering	17
Malignitetsgradering	17
Patnaik tregradig klassifiseringssystem	17
Kiupel et als todelte klassifiseringssystem.....	18
Markører for proliferasjon.....	19
Stadiumsbestemmelse	20
Behandling	21
Prognostiske faktorer.....	23
Rasepredisposisjoner	24
Formål	25
Materiale og metoder	26

Studiepopulasjon	26
Klinikkdata	26
Data fra spørreskjema.....	27
Statistiske metoder	28
Resultater.....	29
Resultater fra spørreundersøkelse	29
Kjønnfordeling.....	29
Alder ved diagnose.....	29
Antall tumorer	30
Metastaser.....	31
Behandling	31
Ny tumor etter kirurgisk fjerning	32
Livskvalitet.....	33
Andre sykdommer	34
Dødsårsak	34
Levealder.....	35
Diskusjon.....	39
Kjønnfordeling.....	39
Alder og overlevelse.....	39
Levealder	39
Antall tumorer	42
Metastaser.....	42
Behandling	43

Ny tumor etter kirurgisk fjerning	43
Livskvalitet.....	44
Andre sykdommer	44
Mastcelletumor og atopi.....	44
Spørreundersøkelsen	45
Feilkilder	47
Tilfeldige feil.....	47
Systematiske feil	47
Generaliserbarhet	48
Konklusjon	51
Takk til bidragsyttere.....	52
Summary	53
Referanser.....	54
Vedlegg	58
.....	64

Forord

Mastcelletumor er en relativt vanlig forekommende krefttype i den norske engelsk setterpopulasjonen. Det er en oppfatning blant eiere av norske engelsk settere og veterinærer som mistenker at MCT på engelsk settere ikke er uttalt høygradig malign. Derfor ønsker vi å se om vi kan finne en sammenheng mellom den kliniske presentasjon av tumoren og utfall, som her vil være prognosen målt i livslengde til hunden. Vi har studert et utvalg av engelsk settere for å se på alder ved stilt diagnose, antall tumorer, livslengde og andre faktorer vi vurderte som relevante. Det var et ønske å se på om det finnes kjønnsforskjeller og hvilken behandling hundene fikk, og om dette hadde noen betydning for hundens levealder. Vi ønsket å få eieres mening om hvordan livskvaliteten til hunden var etter å ha mottatt behandling.

Bakgrunnen for vårt valg av oppgave er vår nysgjerrighet for mastcelletumorens komplekse biologi, og da spesielt på engelsk setter som er en rase vi kjenner godt fra klinikken. Onkologi er et av fagområdene som har fattet vår interesse gjennom studiene, og av den grunn falt valget vårt på nettopp dette, for å få dypere forståelse og kunnskap. I tillegg er onkologi generelt et fagområde som er relevant innenfor smådyrpraksis, siden husdyrene våre blir eldre og derved kreftbehandling stadig mer aktuelt.

Sammendrag

- Tittel:* Mastcelletumor hos engelsk settere – klinisk presentasjon og utfall
- Forfattere:* Christiane Henriette Othilie Jarve Bjørnvold, Jørgine Neset og Håkon Dolva Sagedal
- Veileder:* Hege Brun-Hansen og Anita Haug Haaland. Institutt for Sports- og familiedyrmedisin

I denne oppgaven ønsket vi å undersøke hvordan mastcelletumorer (MCT) arter seg hos engelsk setter, og hvordan det går med disse hundene etter at diagnosen er stilt. Bakgrunnen for denne undersøkelsen er at det er registrert store forskjeller i prognose for MCT mellom ulike hunderaser. Det er et inntrykk blant veterinærer, eiere og oppdrettere av norske engelsk settere at kutane MCT hos denne rasen er lavmalign og at en del MCT tilfeller forblir ubehandlet. Vi har derfor gjort denne retrospektive deskriptive studien hvor vi har sett på forløpet av kutane MCT hos engelsk settere i Norge. Studiepopulasjonen bestod av engelsk settere som enten er diagnostisert og/eller behandlet for MCT ved Norges Miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU) Veterinærhøgskolen Smådyrklinikken (tidligere Norges Veterinærhøgskole), eller som har fått diagnosen stilt på en vevsprøve som er sendt inn til NMBU Veterinærhøgskolens- og/eller Veterinærinstituttets patologer. Studieperioden var fra mars 1998 fram til august 2019. For å studere sykdommens forløp hos studiepopulasjonen sammenfattet vi informasjon fra patologirapporter og klinikkjournaler. I tillegg ble det utarbeidet en spørreundersøkelse som ble sendt ut via post. Registrerte eiere mottok et informasjonsark om forskning på engelsk settere som foregår på Smådyrklinikken, NMBU Veterinærhøgskolen, sammen med et spørreskjema som kunne besvares enten på papir og returneres per post, eller via en link til tilsvarende spørreskjema i Questback.

Svarprosenten var på 21,8% (31 svar av 142 utsendte eksemplarer). Resultatene fra denne retrospektive undersøkelsen presenteres senere i denne oppgaven.

Definisjoner og forkortelser

MCT	Mastcelletumor
cMCT	Kutan mastcelletumor
TNM	Et universelt stadiumsbestemmelsessystem for krefttilstander der T, N og M står for tumor, node og metastase
NK-celler	Natural killer celler
IgE	Immunoglobulin E
MI	Mitotisk index
MST	Mean survival time, gjennomsnittlig levealder.
FNA	Finnålsaspirat
FNB	Finnålsbiopsi
CT	Computertomografi
AgNOR	Argyrophilic nucleolar organizer regions, områder som kan ses på histologiske snitt med sølvfarging.
Ki-67	Et protein som er markør for proliferasjon, som kan påvises med immunhistokjemi.

C-kit	Et tyrosinkinasereseptorprotein som finnes på overflaten av mange celler, men som hvis de er flere enn normalt kan være assosiert med kreft.
TKI	Tyrosinkinasehemmer
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen, et protein som er nødvendig for DNA-syntese.
CCNU	Cyclohexylchloroethylnitrosourea/lomustine, et preparat brukt som kjemoterapi som behandling for MCT.

Innledning

Introduksjon

Tumorer ses ofte hos hunder, og er spesielt vanlig hos eldre hunder. Kreft er en vanlig årsak til at hunder dør eller blir avlivet(1, 2). En norsk studie viste at 55,4% av alle tumorer vurdert hos Veterinærhøgskolens og Veterinærinstituttets patologer fra hund er hudtumorer(1).

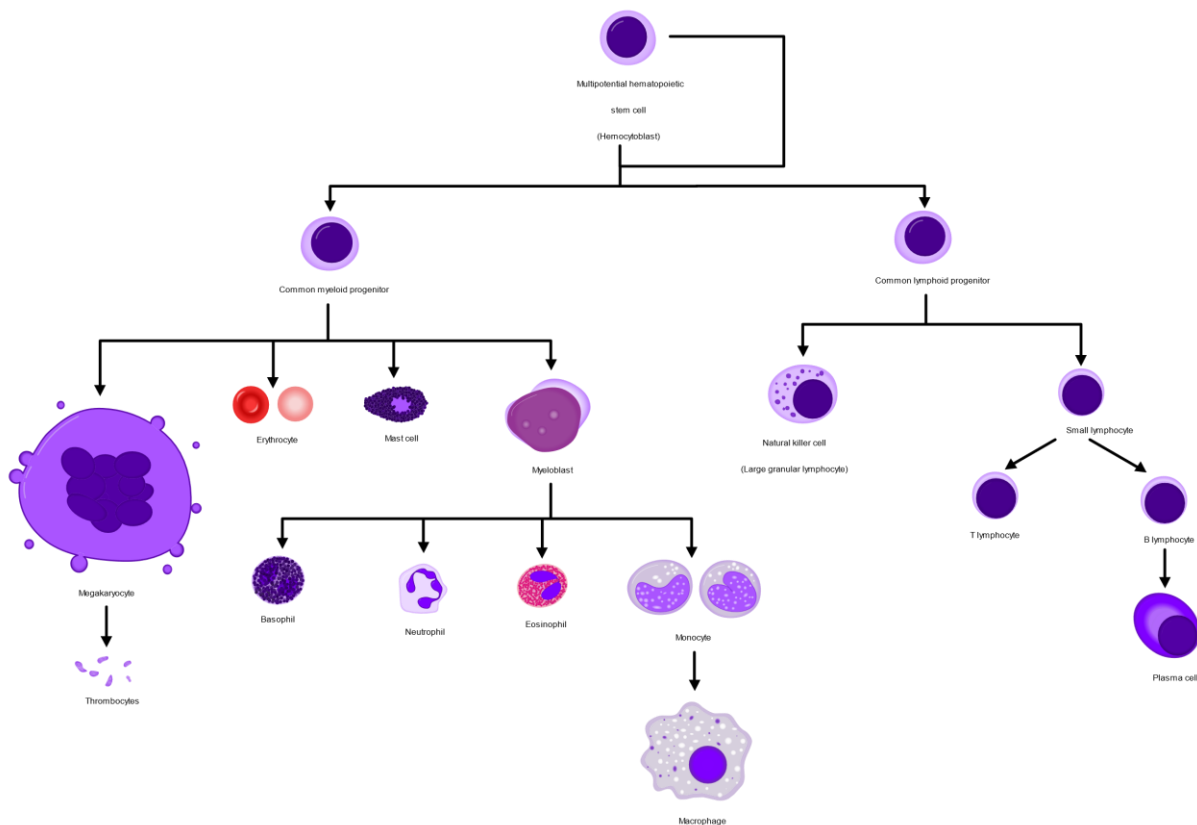
Mastcelletumor (MCT), er en av de vanligste formene for hudkreft med en insidens på 10-21% av alle tumorer i huden(3, 4). Mastcelletumorer opptrer oftest som solitære eller multiple tumorer i dermis og subkutis, men kan oppstå i alle vev der en finner mastceller (3, 4). De varierer fra å være lavgradig malign, med en benign oppførsel, til å være høygradig malign. Mastcelletumorer metastaserer først til den regionale lymfeknuten, deretter til milt og/eller lever. En ny norsk studie har funnet at engelsk settere i Norge har en høy forekomst av MCT sammenliknet med andre raser(3). Det er en oppfatning blant mange eiere og veterinærer at MCT hos engelsk settere i Norge opptrer lite malignt. Det er derfor også spekulert i om at MCT ofte ikke behandles, og at det ikke er en sykdom som er fatal hos denne rasen. Vi ønsker i denne oppgaven å belyse de fenotypiske trekkene og sykdommens forløp hos engelsk setter.



Foto:Sofie Søli Ottesen

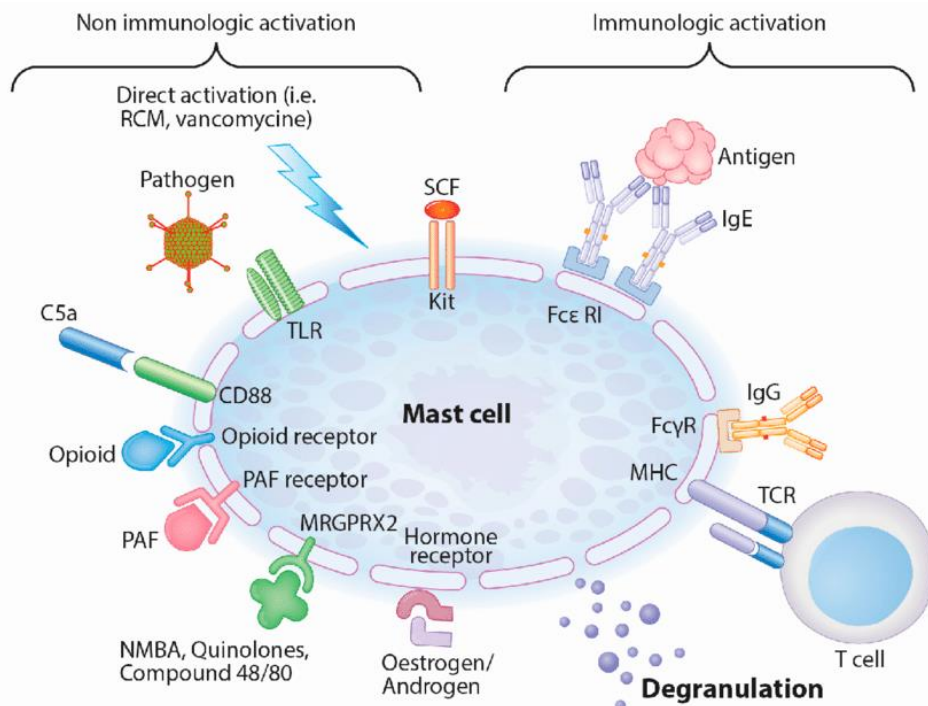
Mastceller

Mastcellene er bevegelige celler som migrerer fra beinmargen via blodbanen til ulike vev i kroppen. Figur 1 viser mastcellens nivå i hematopoesen. Etter å ha migrert ut i vevet differensieres de til modne mastceller. Mastcellene er mellomstore mononukleære rundceller karakterisert ved små granula i cytoplasma. Disse granula farges med alle Romanowsky fargeteknikker, og blir rødlilla i fargen. Vannbaserte fargemetoder kan gi svak eller ingen farging av granula. De granula som befinner seg i cytoplasma inneholder bioaktive substanser, som heparin, histamin, tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa) og flere proteaser. Disse substansene bidrar til ulike fysiologiske reaksjoner som eksempelvis sårheling, allergiske reaksjoner og antiparasittær aktivitet.



Figur 1:Häggröm, M (2014). "Medical gallery of Mikael Häggström 2014". WikiJournal of Medicine 1 (2). doi:10.15347/wjm/2014.008. ISSN 2002-4436. Creative Commons CC0 1.0 Universal Public Domain Dedication. Used with permission.

Mastcellene er komplekse med ulike biologiske mekanismer. Figur 2 viser noen av mekanismene som er involvert i aktivering av mastceller. Mastceller påvirker en rekke prosesser i kroppen som angiogenese, vasodilatasjon og respons mot parasitter og bakterier. I angiogenesen inngår mastcellene som en viktig faktor ved å skille ut substanser som er proangogentiske, som TNF-alfa, men også ved å skille ut substansen histamin som kan indukere angiogenese. Som nevnt tidligere er mastcellene å finne i de fleste vev i kroppen, og det er mange i hud og på slimhinner, hvor mastcellene utgjør en del av førstelinjeforsvaret mot mikrober. Bakterier kan elimineres ved at mastcellene frigjør betennelsesmediatorer som igjen gir økt karpermeabilitet, økt væskeakkumulering og rekruttering av andre betennesceller som nøytrofile granulocytter, eosinofile granulocytter og natural killer-celler (NK-celler). Mot virus fungerer mastcellene som forsvar ved å aktivere CD8+ T-lymfocytter, mens for bekjempelse av parasitter blir mastcellene aktivert av immunoglobulin E (IgE), som fører til at det skilles ut substanser som gir økt vaskulær permeabilitet og kontraksjon av glatt muskulatur som bidrar til å fjerne parasitter fra gastrointestinaltraktus(5).



Figur 2: Lånt fra: https://www.researchgate.net/figure/Immunologically-and-non-immunologically-induced-mast-cell-degranulation-adapted-from_fig1_317396408

Mastcelletumor

Mastcelletumorer kan oppstå i alle vev mastcellene migrerer til. MCT forekommer oftest som solitære lesjoner i dermis og subkutis(6), men kan også forekomme i eksempelvis ureter, gastrointestinaltraktus eller beinmarg(7, 8). Mastcelletumor hos hund er relativt vanlig, mens hos menneske forekommer denne tumortypen relativt sjeldent. Hos menneske forekommer to typer av MCT, kutan mastocytose og systemisk mastocytose. Den kutane formen hos barn har normalt spontan regresjon(4). Hos katt forekommer en kutan form og en visceral form. Den viscerale formen er mer vanlig hos katt enn hos hund(9). Mastcelletumor i milt er den vanligste differensialdiagnosen for miltsykdommer hos katt. Videre i denne oppgaven vil det være den kutane og subkutane formen for mastcelletumor hos hund som diskuteres.

Etiologi og patogenese

Etiologien til MCT hos hund er i stor grad ukjent, og antas å være multifaktoriell. Det var tidligere en antatt sammenheng mellom kronisk inflammasjon i huden og MCT, men det har ikke vært mulig å påvise topikale karsinogener som gir MCT. Virus har heller ikke blitt påvist som underliggende faktor til utvikling av tumoren. Senere har det vært sett på en arvelig komponent basert på at det forekommer hyppigere hos enkelte raser(4). Mastcelletumoren utgjør en viktig komponent i immunforsvaret, og det er spørsmål om det er slik at det er økt forekomst av MCT hos raser som også er predisponerte for immunmedierte lidelser, eksempelvis er både kutane mastcelletumor og atopi relativt vanlig hos engelsk setter(10).

Kliniske symptomer ved kutan mastcelletumor

Mastocytom har fått kallenavnet «The great pretender» fordi den kan forekomme overalt og ligne andre tumorer. I hud kan MCT ha særdeles varierende presentasjon (Figur 4).



Figur 3: Variasjoner av fenotypisk uttrykk MCT, lånt fra powerpoint av Anita Haalands forelesninger i onkologi for veterinærstudenter.

Symptomene kan ses som ødematøse områder i huden, små faste forhøyninger i området rundt tumoren, ha varierende grad av alopeci, og i noen tilfeller tumoren gi ulcerasjoner(4).

Dersom man manipulerer tumoren under undersøkelsen, kan man få histaminfrigjøring som igjen gir ødem, kløe og rødme i huden over og rundt tumoren (se figur 5, bilde til høyre).

Denne reaksjonen kalles Dariers signs. Dariers signs kan oppleves hos eier som at tumoren «kommer og går» eller går opp og ned i størrelse.

En veldifferensiert, lavgradig, cMCT er ofte solitær, liten og vokser sakte.

Den vil normalt ikke være ulcerert, men kan i større eller mindre grad ha alopeci.



Figur 4: Bildene viser degranulering, bilde til venstre cytologisk bilde på degranulering, mens bilde til høyre viser degranulering i huden.

Til sammenligning vil en udifferensiert, høygradig cMCT, kunne fremstå ulcerert og rasktvoksende. Den kan da være til ubehag for hunden. Den udifferensierte tumoren vil også kunne affisere huden i områder rundt tumoren, som kan bli ødematøst og inflammet.

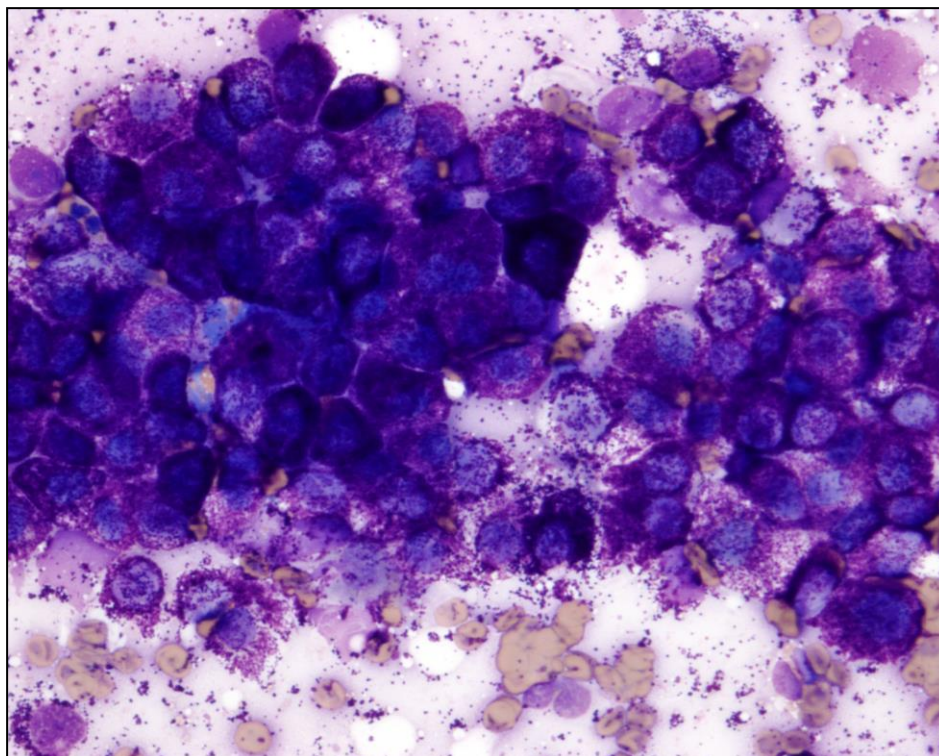
Multiple cMCT er relativt vanlig, og det er oppgitt at 11% - 14% av hunder med MCT har multiple tumorer(4) . Her finnes det rasevariasjoner, der mops ofte får multiple benigne MCT(11). Det har også vist seg at multiple svulster er vanlig hos engelsk setter(3).

Diagnostikk

Cytologisk vurdering

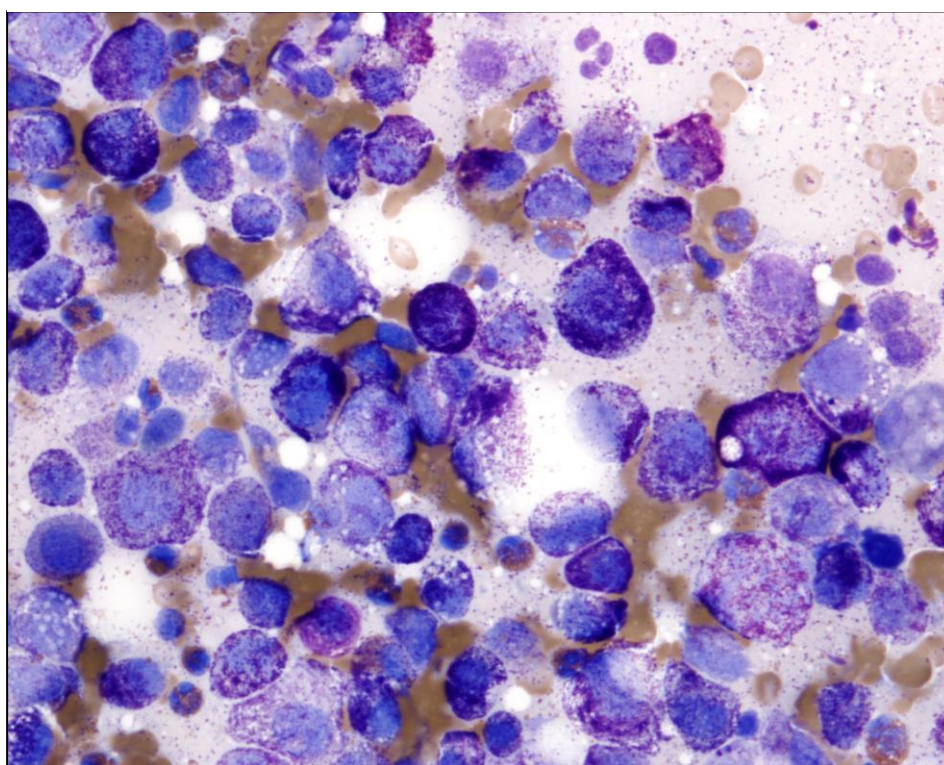
Da mastceller eksfolierer lett, og ofte er lett gjenkjennelige ved cytologisk undersøkelse, er finnålsbiopsi (FNB) eller -aspirat (FNA) ofte tilstrekkelig for å stille diagnosen.

Cytologisk undersøkelse kan identifisere celletype involvert, og si noe om maligne trekk ved tumoren. En lavgradig MCT (Figur 6) kjennetegnes av høyt antall rødlilla granula i cytoplasma, relativt uniform i cellestørrelsen og få til ingen mitoser. Den høygradige MCT (Figur 7) kjennetegnes av varierende antall granula, og at granula varierer i størrelse. Det er også en markert variasjon i celle- og kjernestørrelse. Man kan finne flere mitosefigurer, og binuklære og multinuklære celler.



Figur 5: Cytologi av en lavgradig malign MCT

Foto: Hege Brun-Hansen



Figur 6: Cytologi av en høygradig malign MCT

Foto: Hege Brun-Hansen

Histologisk vurdering

Histologisk vurdering kan brukes for å stille diagnosen cMCT på lik linje som cytologi. Den histologiske vurderingen kan i tillegg til å stille diagnose og vurdere maligne trekk, også observere tegn på invasiv vekst.

Malignitetsgradering

For å vurdere den enkelte cMCT iboende malignitetsgrad, ofte forkortet til bare grad, må svulsten klassifiseres systematisk etter oppsatte kriterier. Ved å vurdere de maligne trekkene sammen med vevsarkitektur, har det historisk sett forkommet en rekke histologiske klassifiseringssystemer der man prøver å fastslå cMCTs malignitetsgrad, altså svulstens maligne potensiale. Antall systemer som finnes gjenspeiler hvor vanskelig det har vært for patologene å finne et universelt system som sammenfaller godt med klinisk utfall.

Patnaik tregradig klassifiseringssystem

Patnaiks graderingssystem ble publisert så tidlig som 1984, og har siden vært det dominerende klassifiseringssystemet for malignitetsgrad hos cMCT hos hund. Dette systemet klassifiserer cMCT i gradene I, II og III basert på cellestruktur, morfologi, invasivitet, mitotisk indeks (MI) og stromal reaksjon. I korte trekk kan dette beskrives som følgende: Grad I kjennetegnes ved veldifferensierte mastceller, der cellene er klart avgrensede med en regulær, sfærisk eller oval kjerne, få til ingen mitoser og det er rikelig med store mørke granula i cytoplasmaet. Grad I er kjent for å ha god prognose og er normalt kurert ved kirurgisk fjerning alene.

Grad II er en mellomkategori, som er vanskeligere å forutsi hvordan arter seg. Dette fordi den kan gi et bilde som befinner seg på et spekter hva det gjelder differensiering av cellene, antall granula og celleavgrensning. Tumorer av grad II er ofte kurert med kirurgisk reseksjon med store marginer, men Patnaik fant at mellom 5-22% metastaserer.

Grad III karakteriseres av udifferensierte celler med kjerner som er irregulære i form og størrelse, få granula i cytoplasma og med høy MI. Av disse fant forskergruppen til Patnaik at mellom 55%-96% metastaserer, og de fleste hundene som får disse tumorene dør innen det er gått ett år(4).

Patnaik gradering:	
Grad I:	Lavgradig. Tilnærmet benign, vokser sakte. < 10% vil metastasere.
Grad II:	Intermediær.
Grad III:	Høygradig. 55%-96% metastaserer

Tabell 1: Patnaiks graderingssystem

Kiupel et als todelte klassifiseringssystem

Kiupel graderingssystem er et nyere system som kun har to kategorier; lavgradig og høygradig, basert på histologisk vurdering. Denne ble foreslått i 2011 av Kiupel *et al* for å få et system der man får samme resultat uavhengig av hvilken patolog som har vurdert prøven.. I tillegg var det ønskelig å få en mer sikker identifisering av høymaligne cMCT. Lavgradige maligne cMCT karakteriseres av veldifferensierte celler, med lav MI, og lite eller ingen invasjon i omkringliggende vev. Tumorer som vurderes som høygradige karakteriseres av lite differensierte til udifferensierte celler, høy MI og invasjon i omkringliggende vev. Dersom en tumor skal vurderes som høygradig må ett av følgende kriterier foreligge; minst 7 mitotiske figurer på 10 synsfelt i mikroskopet med 400 ganger forstørrelse, minst 3 multinukleære celler, som innebærer at cellen har mer enn 3 kjerner, på 10 synsfelt i mikroskopet, minst 3 atypiske kjerner i 10 synsfelt i mikroskopet med 400 ganger forstørrelse og/eller karyomegali. Tumorer som vurderes som høygradige tenderer til å ha kortere tidsintervall fra de oppstår til de metastaserer. Mean survival time (MST) ble vurdert til mindre enn 4 måneder for høygradige, sammenlignet med lavgradige cMCT, som hadde en MST på 2 år. (4, 12) Det har vist seg at et togradig system reduserer sannsynligheten for subjektive vurderinger, og gir mer sammenfallende avlesninger av ulike patologer(12).

Rådende anbefalinger for å vurdere kutan mastcelletumorerers malignitetsgrad

Det har vist seg at om lag 80 % av MCT som graderes til grad II, også graderes videre som lavgradig eller høygradig grad II på bakgrunn av MI. Grad II kan videre inndeles i lavgradig grad II som har en $MI \leq 5$ og høygradig grad II som har en $MI \geq 5$, der det er lenger MST hos de med $MI \leq 5$ sammenlignet med tumorer med en $MI \geq 5$ (13).

Siden det ikke finnes et optimalt klassifiseringssystem for å vurdere prognose og utfall, er det anbefalt at både Patnaiks og Kiupel et als system brukes og tolkes sammen når man skal vurdere malignt potensiale for en cMCT.

Markører for proliferasjon

Til tross for at det i dag kombineres to histologiske klassifiseringssystemer for å vurdere malignitetsgrad og videre prognose for cMCT, har det vist seg at dette også kan være utilstrekkelig. I tillegg er det ofte aktuelt å benytte ulike markører for proliferasjonen. De mest aktuelle er mitotisk indeks (MI), prolifererende cellekjerneantigen (PCNA), Ki-67, argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNOR) og protooncogenet c-kit. Mitotisk indeks angir antall mitoser i et vevssnitt av tumoren i 10 synsfelt, på 400 ganger forstørrelse. Det er sett en sammenheng mellom høyere MI og kortere MST (4). Prolifererende cellekjerneantigen, PCNA, er et antigen som ved økt ekspresjon er assosiert med økt mortalitet(9). Ki-67 er et antigen som dersom det uttrykkes i stor grad er assosiert med rask celleproliferasjon. Det er videre funnet at gjennomsnittet av Ki67 er signifikant høyere for hunder som dør av MCT enn for de som overlever(14). Argyrophilic nucleolar organizer regions, AgNOR, er proteiner som finnes i kjernen til celler som er i aktiv celledeling. Det er vist en korrelasjon mellom økt forekomst av AgNOR, histologisk grad og postoperativt utfall(4). C-kit er en mutasjon som koder for et protein som finnes på overflaten av mange celler, og noen kreftformer gir økt antall av disse(15). Forekomst av C-kit har også blitt korrelert med høyere sannsynlighet for postoperativt residiv, metastaser og død for

cMCT(16). At det er korrelert betyr at to utfall forekommer samtidig, men hvilket som er årsak til det andre, altså kausalitet, kan man ikke si noe om. Enkelt forklart, om det er forekomsten av C-kit som gjør at tumoren metastaserer og pasienten dør, eller om det er metastasene som gjør at det blir økt forekomst av C-kit kan man ikke si noe om.

Stadiumsbestemmelse

Tumor-Node-Metastases (TNM) er et klassifiseringssystem for stadiumsbestemmelse av kreft. Det er et universelt system som benyttes for å undersøke hvor langt fremskredet krefttilstanden er. Denne tar for seg å søke etter fenotypiske trekk hos tumorer som identifiserer kritiske maligne trekk. Slike trekk kan være størrelse på tumor, og tegn til invasivitet som arter seg som diffus vekst, alopeci eller ulcerasjoner.

Videre søker man etter regional spredning i drenerende lymfeknuter. Metastaser fra MCT til regional lymfe kan være vanskelig å vurdere da det er normalt å se noen mastceller i lymfeknuten ved ulcerasjoner og betennelser, som begge kan foreligge som symptomer på en MCT(4). Til slutt så ser man etter fjernspredning.

Dersom det er metastase til andre lymfeknuter enn den som drenerer primærtumoren, vil det anses som fjernmetastase. Generelt ved stadiumsbestemmelser vil man gjøre et forsøk på å lete etter metastaser i hele kroppen med de verktøy man har, og med spesielt vekt på predileksjonsstedene for metastase til den enkelte tumor. Det er derfor ofte aktuelt med røntgen eller CT av thorax og ultralyd av abdomen. For cMCT er milt og lever predileksjonssteder, mens lunger ikke er et predileksjonssted for metastaser. Ved å fastslå stadiet krefttilstanden er i kan man gi en prognose og finne adekvat behandling for hver enkelt pasient. Det er egne TNM-tabeller for de ulike kreftformene. Figur 7 viser TNM klassifiseringstabell for cMCT hos hund. Felles for alle tabellene er at høyere stadium gir

dårligere prognose, men dette er litt misvisende for MCT i stadium III da antall svulster er likegyldig her, gitt at alle er lavmaligne.

Klinisk stadiumsbestemmelse for mastocytetumor, World Health Organisation (WHO):	
Stage	Description
0	One tumor incompletely excised from the dermis, identified histologically, without regional lymph node involvement. 1. Without systemic signs 2. With systemic signs
I	One tumor confined to the dermis, without regional lymph node involvement. 1. Without systemic signs 2. With systemic signs
II	One tumor confined to the dermis, with regional lymph node involvement. 1. Without systemic signs 2. With systemic signs
III	Multiple dermal tumors; large infiltrating tumors with or without regional lymph node involvement. 1. Without systemic signs 2. With systemic signs
IV	Any tumor with distant metastasis, including blood or bone marrow involvement.

Tabell 2: Klinisk stadiumsbestemmelse for MCT

Behandling

Førstevalget for behandling av cMCT i Norge er kirurgisk fjerning av tumor. Det kan dog nevnes at cMCT er svært stråleterapi-sensitive, men da denne behandlingen ikke tilbys i Norge, vil dette alternativet ikke beskrives videre. Anbefalt lokal behandling gjelder både for solitære og multiple tumorer og tumorer med regionale metastaser. Tumorer som graderes til grad III bør behandles systemisk i tillegg da 55% - 96 % metastaserer(11, 17-22). Ved cMCT har det tidligere vært operert med 3 cm marginer ved fjerning av tumoren, men det har vist seg at 2 cm kan være tilstrekkelig i sårkantene(21). Det må også fjernes et facieplan i dybden, da cMCT er en mesenchymale tumor som danner pseudokapsel. Dette innebærer at det vil finnes enkelte neoplastiske celler også utenfor en tilsynelatende kapsel. Dette kan være utfordrende dersom tumor er plassert på en anatomisk lokalisasjon med lite hud eller

underliggende vev å ta av. Eksempler på dette er MCT lokalisert subinguinalt, inguinalt, distalt på ekstremiteter eller i mukokutane overganger som i perineum, eller lepper/munnhule. Ved kirurgisk fjerning skal man være bevisst på peroperativ degranulering av MCT, som gir en histaminfrigjøring som kan gi alvorlig hypotensjon under operasjon. Koagulopatier er også sett, mest sannsynlig på grunn av heparinfrigjøringen(4).

Hvor omfattende behandlingen skal være avhenger av graden til tumoren. Dersom det er en lavgradig tumor på en lokalisasjon hvor man kan fjerne tumoren med tilstrekkelige marginer, er kirurgisk fjerning optimal behandling. Dersom det er en intermediær til høygradig malign tumor, vil en multimodal behandlingsprotokoll bestående av enten kirurgi og strålebehandling eller kirurgi og cytostatika være anbefalt. Det er nødvendig å påpeke at dersom en høygradig malign MCT sitter distalt på ben vil også amputasjon være et behandlingsalternativ. Dette kan være en løsning dersom den er inoperabel eller det er umulig å få tilstrekkelige marginer.

Medikamentell behandling består enten av tyrosinkinasehemmere (TKI) eller cytostatika, og brukes på MCT som vurderes som høygradig maligne, grad III. Tyrosinkinasehemmere benyttes først og fremst ved MCTs hvor kirurgi utelukkes, eksempelvis ved utfordrende anatomisk plasseringer, eller dersom kirurgi er blitt gjort uten adekvate marginer. De vanligste cytostatikaprotokollene som er brukt i dag inneholder prednisolon, vinblastine, vinkristin og cyclohexylchloroethylnitrosourea (CCNU/lomustine) eller en kombinasjon av disse, (4, 23).

Glukokortikoider kan gis under behandling, for å dempe de betennelsessymptomene som ofte foreligger ved en høygradig malign MCT.

Utover dette kan det være nødvendig med støttebehandling i forbindelse med behandling som protonpumpehemmere, eksempelvis omeprazol og/eller H2-blokkere, som ranitidin og famotidin, som profylakse mot ulcerasjoner i gastrointestinaltraktus, som kan oppstå på grunn

av degranulering av mastceller. Dersom det oppstår ulcerasjoner i gastrointestinaltraktus kan det også være nødvendig med behandling med sukralfat.

Prognostiske faktorer

Prognostiske faktorer er faktorer som kan fortelle noe om utfallet for en gitt tumor. Det vil være nødvendig å se på alle prognostiske faktorer i sammenheng for å kunne si noe om prognosen, og en faktor i seg selv er ikke nok til å gi en presis prognose.

Histologisk gradering anses å være den mest presise prognostiske faktoren for MCT(4). En høy andel av MCT med veldifferensierte celler har god prognose med kirurgisk fjerning(19). Klinisk stadium har prognostisk verdi der stadium 0 og I har en bedre prognose enn de høyere gradene, II-IV, (tabell 2: WHO Klinisk stadiumsbestemmelse for mastcelletumor), men det er viktig å påpeke at klinisk stadium grad III ikke har dårligere prognose dersom det er multiple lavmaligne tumorer(19). Lokalisasjon til MCT ser ut til å være av betydning for prognosen. Det er noen lokalisasjoner som kan ha dårligere prognose. Dette gjelder subunguale, orale, slimhinneassosierte preputiale og scrotale MCT. Av disse er subunguale MCT, orale MCT, og MCT på slimhinner ofte også vurdert som høygradige maligne(4). Ulike studier har ulike resultater når det gjelder malignitetsgrad og lokalisasjon. Den subkutane varianten av MCT har mulig en noe bedre prognose(3, 16, 24, 25). Vekstraten kan brukes som et prognostisk verktøy da langsomt voksende MCT ofte er benigne. DNA-ploidy, hvor man undersøker kromosomene i tumoren, har vært diskutert som prognostisk faktor, med inkonklusive resultater(26). Økt mikrovaskularisering til tumoren er forbundet med høygradige tumorer som er mer invasive, og som igjen er assosiert med dårligere prognose.(27). Dersom tumoren kommer tilbake samme sted gir dette også en mer avventende prognose. Systemiske symptomer, som oppkast, diare, anoreksi, melena og/eller gastrointestinale ulcerasjoner er oftere sett hos hunder med høygradige maligne MCT(4). Det er sett en tendens til at det er

dårligere prognose jo eldre hunden er, og at hannhunder har kortere overlevelsestid etter kjemoterapi sammenlignet med tisper(28).

Rasepredisposisjoner

Rasepredisposisjoner peker mot en genetisk komponent da det er sett ulike utfall av MCT hos ulike raser både når det gjelder malignitetsgrad og hvilke raser som får MCT hyppigere sammenlignet med andre (4). Brachycephale raser har ofte multiple MCT som opptrer relativt benignt, mens Shar Pei ser ut til å ha en mer malign utgave, der flere tumorer blir gradert som høygradige(3, 29).

Det var hos eiere av engelsk settere, veterinærer og oppdrettere lenge en oppfatning om at cMCT forekom hyppig hos rasen, men studier var manglende eller inkonklusive(3). En ny norsk studie kan dog bekrefte at rasen er predisponert for cMCT generelt, og at det er vanlig med multiple cMCT(3).

Formål

Formålet med fordypningsoppgaven var å undersøke om den sammenhengen det er mellom klinisk presentasjon og utfall av cMCT hos andre hunderaser avviker for den norske populasjonen av engelsk settere. Bakgrunnen for dette er at det er et inntrykk blant veterinærer og engelsk setter-eiere at cMCT hos denne rasen er lavgradig malign, og igjen da har en bedre prognose enn hos andre raser. For å få en bredere forståelse er det derfor ønskelig å gå i dybden på den kliniske presentasjonen ved å se på aldersfordeling, kjønnsfordeling, antall tumorer og gradering. Det har også vært spørsmål om det er en sammenheng mellom atopi og cMCT, da begge er immunmedierte sykdommer. Ved å ha et spørsmål om kløe med i spørreundersøkelsen beveger vi oss så vidt inn på temaet.

Materiale og metoder

Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen i denne undersøkelsen er engelsk settere i Norge som er diagnostisert med MCT. Inkludert i studieutvalget var engelsk settere i Norge som enten var blitt diagnostisert og/eller behandlet for MCT ved NMBU Veterinærhøgskolens Smådyrklinikk (tidligere Norges Veterinærhøgskole), eller som hadde fått diagnosen stilt på en vevsprøve tilsendt NMBU Veterinærhøgskolens- og/eller Veterinærinstituttets patologer i perioden fra mars 1998 frem til august 2019. Ekskludert fra studieutvalget var tilfeller hvor adressen til eier(e) ikke lenger stemmer, dødsfall blant eier(e) eller tilfeller hvor eierne ikke husker tilbake til kasuset hvor hunden deres hadde MCT.

Klinikkdata

Kildene til eierinformasjon som ble brukt i denne undersøkelsen var tredelte. Den ene var en Excel-fil gitt fra veileder med data fra en retrospektiv studie om forekomst av cMCT hos engelsk settere som var blitt diagnostisert med MCT på bakgrunn av vevsbiopsier tilsendt patologer ved NMBU veterinærhøgskolen (tidligere NVH) eller Veterinærinstituttet, tidligere et samarbeidslaboratorium kalt VESO Patlab i perioden fra mars 1998 til desember 2011. Det var totalt 389 eiere i dette datasettet. Det andre datasettet inneholdt pasienter som var innrullert i en prospektiv studie med mål om å studere forløp, klinisk fenotype og genotype mot utfall av cMCT på engelsk setter. Den inneholdt totalt 28 eiere av engelsk settere som hadde gitt samtykke om å delta. Den tredje kilden var journaler funnet i søkeregisteret i NMBU veterinærhøgskolens journalsystem (Profvet), hvor det er brukt søkeord som «Mastcelletumor» og «Mastocytom».

Deretter ble det opprettet et felles datasett med nødvendige data om eiere og deres hunder. Databasen inkluderer eiers navn og adresse, hvilken by/sted de kommer fra og hvilken dyreklinikk vevsprøven er sendt inn fra. Videre er hundens navn, rase (her engelsk setter), alder, kjønn, status over kastret/ikke kastret, og histopatologisk/cytologisk diagnose og gradering registrert. Enkelte eiere hadde ikke registrert adresse i dokumentet de opprinnelig ble hentet ut fra, slik at dette er søkt opp i forkant av utsendelsen av spørreskjemaet. Dersom det var stor usikkerhet om det var riktig person knyttet opp til adressen, ble disse ekskludert. Der det var manglende eller uklar informasjon, ble det forsøkt å innhente denne informasjonen i journalsystemet til NMBU Veterinærhøgskolen. I materialet hvor det er hentet ut eierinformasjon, har disse på forhånd skrevet under samtykke om å bli kontaktet ved senere anledning etter at hunden deres har blitt behandlet for MCT ved NMBU Veterinærhøgskolen i samsvar med den prospektive studien som ble gjort i 2013. Det ble også sendt ut samtykkebrev i forbindelse med denne undersøkelsen hvor eierne kunne krysse av for om de godtok å bli kontaktet ved senere anledning i forbindelse med undersøkelsen. Det totale antallet eiere som fikk tilsendt spørreskjemaet var 142.

Patologisvarene som ble benyttet på første datasett hadde blitt revurdert og gradert på nytt hos patologer på NMBU veterinærhøgskolen i forbindelse med den retrospektive studien. De ble først revurdert ut ifra Patnaiks graderingssystem for så å bli vurdert ut fra Kiupels graderingssystem. Disse to vurderingene ble gjort uten å vite graderingen som ble gjort i utgangspunktet(3).

Data fra spørreskjema

I denne fordypningsoppgaven ble det benyttet en retrospektiv deskriptiv studie der spørreskjema, i tillegg til kliniske journaldata, ble brukt som verktøy til datainnsamling. Det ble sendt ut spørreskjemaer til 142 eiere, både i form av brev og en link til en elektronisk

versjon av spørreskjemaet (Questback). Brevet inneholdt informasjonsbrev om MCT, samtykkebrev, spørreundersøkelsen og frankert svarconvolutt. Spørreundersøkelsen inneholdt spørsmål som angikk generell informasjon om hunden, diagnosen MCT, og eierens vurdering av hundens livskvalitet. Innsamlet data inkluderte navn på eier, hundens navn, hundens fødselsdato, tidspunkt ved diagnostisert MCT, hundens alder ved diagnosetidspunkt, metode for påvisning av MCT, antall tumorer, eventuelle metastaser, gradering av tumorene, behandlingsmetode(r), eventuelle tilbakefall av tumoren(e), hundens levetid, livskvalitet etter diagnose/behandling og eventuelle andre sykdommer.

Statistiske metoder

Svarene fra spørreundersøkelsen ble lagt inn i Microsoft Excel. Figurer ble utarbeidet i Microsoft Excel. Resultatene er presentert enten med tekst og/eller figurer. Det er regnet gjennomsnitt der det er aktuelt, samt minimum og maksimum alder. Tallene er presentert med 1 desimal der det er mulig. Det er ikke gjort statistiske analyser på datamaterialet.

Resultater

Av 142 utsendte spørreskjema ble 31 besvart med tilstrekkelige data. Dermed var det 111 eiere som av ulike årsaker ikke svarte, eller hvor svarene av ulike årsaker ikke var brukbare. Blant disse var det en av eierne som kun hadde lagt ved ett ark i svarkonvolutten, som medførte til at denne hunden ble ekskludert fra spørreundersøkelsen grunnet manglende data fra resterende ark. Hos 5 av eierne hadde ikke posten kommet fram. En eier hadde aldri hatt en engelsk setter, og må derfor ha kommet med ved en feil. En annen oppgitt årsak hos 3 eiere var at eierne mente deres engelsk settere aldri hadde blitt diagnostisert med MCT, derav ble disse også ekskludert fra undersøkelsen. Det var en eier som svarte at han ikke hadde mulighet til å delta, og ble derfor ikke inkludert. Alle de 31 svarene kom på papir, og ingen svar på Questback. Dette gir en svarprosent på 21,8 %.

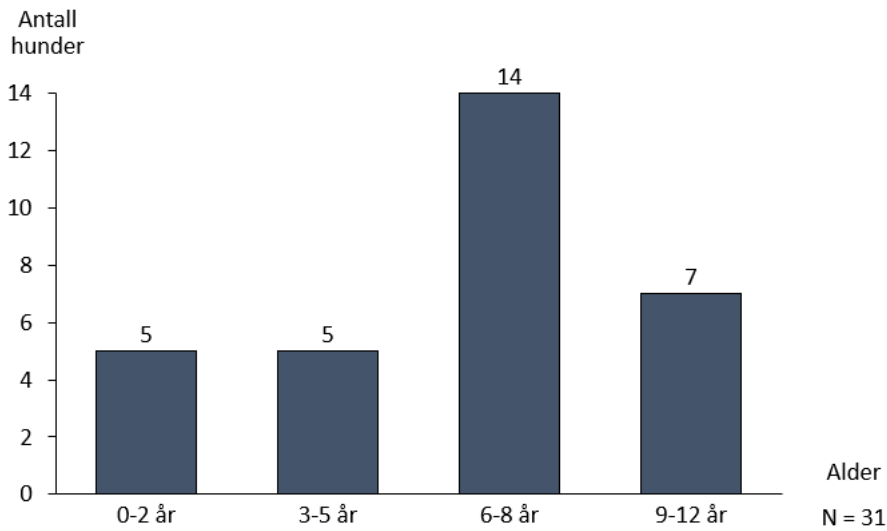
Resultater fra spørreundersøkelse

Kjønnsfordeling

Av de 31 som svarte på spørreundersøkelsen var det 15 (48,4%) hannhunder, 15 (48,4%) tisper og 1 (3,2%) var kastret tisper.

Alder ved diagnose

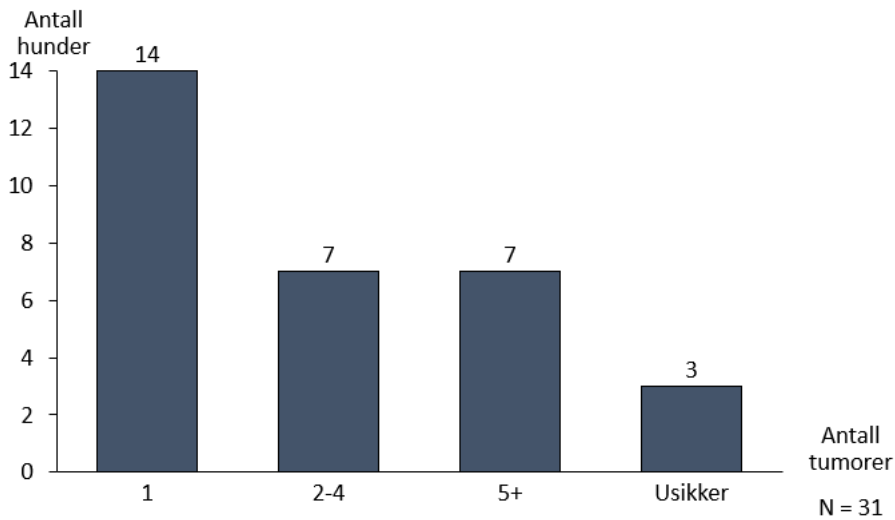
Ved spørsmål om hundens alder ved førstegangsdiagnose ble eierne bedt om å oppgi alderen innenfor aldersgruppeintervall. Det var 31 av 31 (100%) av eierne som besvarte dette spørsmålet.



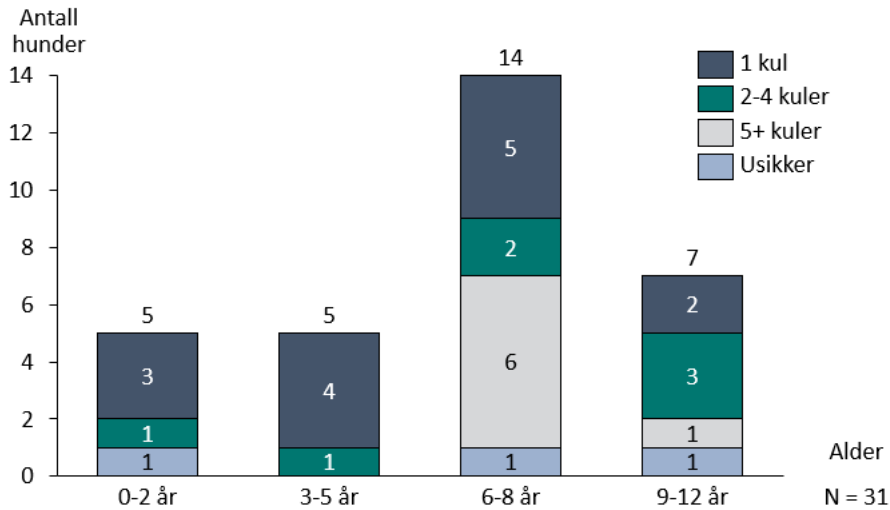
Figur 7: Antall hunder i oppgitt aldersgruppeintervall ved første tilfelle av MCT diagnose .

Antall tumorer

På spørsmål om antall tumorer ved førstegangsdiagnose svarte 31 av 31 (100%) av eierne.



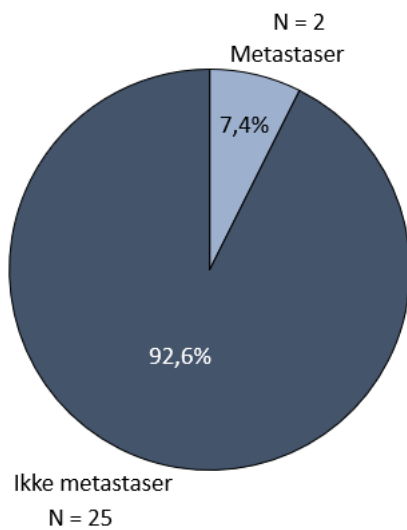
Figur 8: Antall hunder, og hvor mange tumorer de hadde, ved førstegangsdiagnose.



Figur 9: Antall tumorer hundene hadde i de forskjellige aldersgruppeintervallene.

Metastaser

På spørsmål om metastaser svarte 31 av 31 (100%) av eierne.



Figur 10: Antall hunder som hadde kjent status om det var metastaser eller ikke fra primærtumor.

Behandling

Det var 27 av 31 (87%) av eierne som oppga at hunden deres ble behandlet mot MCT, og 4 av 31 (13%) av eierne som oppga at hunden ikke ble behandlet mot MCT.

Av de 27 hundene som ble behandlet mot MCT, ble alle behandlet kirurgisk.

Av de 27 som ble behandlet kirurgisk ble alle tumorene fjernet hos 23 (85,2%) av hundene. Hos de 4 siste (14,8%) hundene ble ikke alle tumorene fjernet.

Av de 4 som ikke fikk fjernet alle tumorene var det 2 av eierne som oppga at hunden hadde 1 tumor som ikke ble fjernet, mens de 2 resterende eierne oppga at de var usikre på antallet tumorer som ikke ble fjernet.

Ny tumor etter kirurgisk fjerning

På spørsmål om hundene fikk nye tumorer etter stilt diagnose første gang stod eierne fritt til å skrive antallet nye tumorer.

Det var 11 av 31 (35,4%) eiere som oppga at det kom nye tumorer etter at hunden var diagnostisert første gang, 19 (61,3%) eiere har oppgitt at det ikke kom flere tumorer, mens 1 (3,2%) eier ikke visste om det kom nye tumorer.

Av de 27 hundene som ble behandlet var det 10 (37,0%) eiere som ble oppgitt at fikk ny tumor etter behandling. Det var 1 (3,7%) eier som oppga at den ikke visste om hunden fikk nye tumorer. Det var 1 eier (3,7%) som oppga at hunden ikke hadde fått ny tumor etter behandling, men obduksjonen av denne hunden utført ved NMBU veterinærhøgskolen viste at den hadde en MCT da den ble avlivet av annen årsak. Hvis denne hunden inkluderes får vi at 11 av 27 (40,7%) fikk ny tumor etter behandling.

Av de 27 hundene som hadde fått kirurgisk fjernet en tumor var det 26 (96,3%) av eierne som besvarte spørsmålet om det kom ny tumor tilbake samme sted. Av disse 26 var det 4 (15,4%) eiere som svarte at det kom ny tumor tilbake samme sted som en MCT ble kirurgisk fjernet, 21 (80,8%) eiere oppga at det ikke kom tumor tilbake samme sted som en MCT var kirurgisk fjernet, mens 1 (3,8%) eier ikke visste om det kom tumor tilbake samme sted.

På spørsmål om hunden ble behandlet med cytostatika besvarte 31 av 31 (100%)eiere. Av disse 31 oppga 27 (87%) eiere at hunden ikke ble behandlet med cytostatika, 3 (9,7%) eiere oppga at hunden ble behandlet med cytostatika, mens 1 (3,2%) eier oppga det som usikkert om hunden ble behandlet med cytostatika.

Det var 30 av 31 (96,8%) av eierne som besvarte spørsmålet om hunden hadde blitt behandlet stråleterapi. Av disse 30 var det ingen av eierne som oppga at hunden hadde blitt behandlet med stråleterapi, 22 (73,3%) av eierne oppga at hunden ikke hadde blitt behandlet med stråleterapi, mens 8 (26,7%) ikke visste om hunden var behandlet med stråleterapi.

Det var 31 av 31 (100%) eiere som besvarte spørsmålet om hunden fikk annen behandling mot MCT enn de som var spesifisert i spørreskjemaet. Av disse 31 var det 2 (6,5%) eiere som oppga at hunden hadde fått annen type behandling mot MCT enn de behandlingsformene som var spesifisert.

Av de 2 eierne som hadde svart at hunden fikk annen behandling hadde begge spesifisert hvilken behandling. Det var 1 eier som svarte akupunktur, shakra, ernæring og kosttilskudd, og 1 eier svarte at hunden ble behandlet med hydroksyzinhydroklorid (Atarax®).

Livskvalitet

Av de 31 hundene som deltok i undersøkelsen var det 27 (87,1%) av eierne som besvarte spørsmålet om livskvalitet. Av disse 27 var det 1 (3,7%) eier som oppga at livskvaliteten var bedre enn før behandling, 21 (77,8%) eiere oppga at hunden hadde lik

livskvalitet som før behandling og 1 (3,7%) eier oppga at hunden hadde dårligere livskvalitet enn før behandling. De 4 siste eierne svarte at hunden ikke ble behandlet.

Andre sykdommer

Det var 31 av 31 (100%) eiere som besvarte spørsmål om hunden hadde andre sykdommer da de fikk diagnosen MCT. Av disse 31 var det 24 (77,4%) eiere som oppga at hunden ikke hadde andre sykdommer, og 6 (19,4%) eiere som oppga at hunden hadde andre sykdommer i tillegg til MCT. Den siste (3,2%) eieren var usikker på om hunden hadde flere sykdommer.

Av de 6 hundene som hadde andre sykdommer var det 2 (33,3%) som ble oppgitt at hadde 2 sykdommer.

Sykdommene som ble oppgitt er hypotyreose (2 av 6), artrose (1 av 6), hofteladdsdysplasi (1 av 6), hjertesvikt (1 av 6), vepseallergi (1 av 6), spondylose (1 av 6) og progressiv retinalatrofi (1 av 6).

På spørsmål om hunden hadde kløe besvarte 31 av 31 (100%) eiere spørsmålet. Av disse 31 var det 4 (12,9%) eiere som oppga at hunden hadde kløe, 2 (6,5%) eiere oppga at de ikke visste om hunden hadde kløe, mens 25 (80,6%) eiere oppga at hunden ikke hadde kløe.

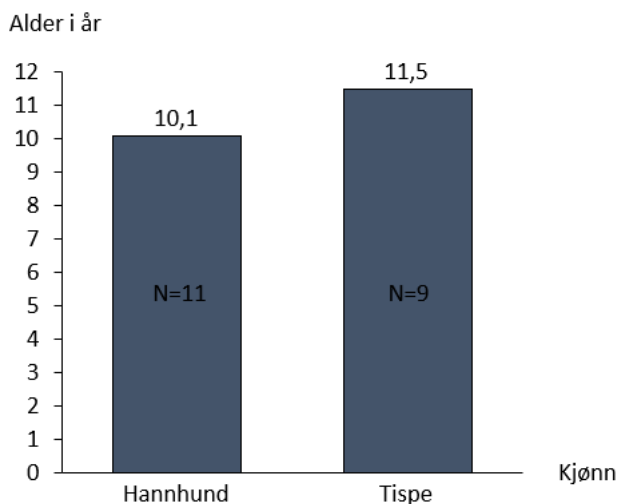
Dødsårsak

Av de 31 eierne som besvarte undersøkelsen, oppga 20 av 31 (64,5%) at hunden er død. Av disse 20 var det 5 (25%) eiere som hadde oppgitt MCT som eneste grunn til avlivning, og 2 (10%) eiere som hadde oppgitt MCT som en av grunnene til at hunden ble avlivet.

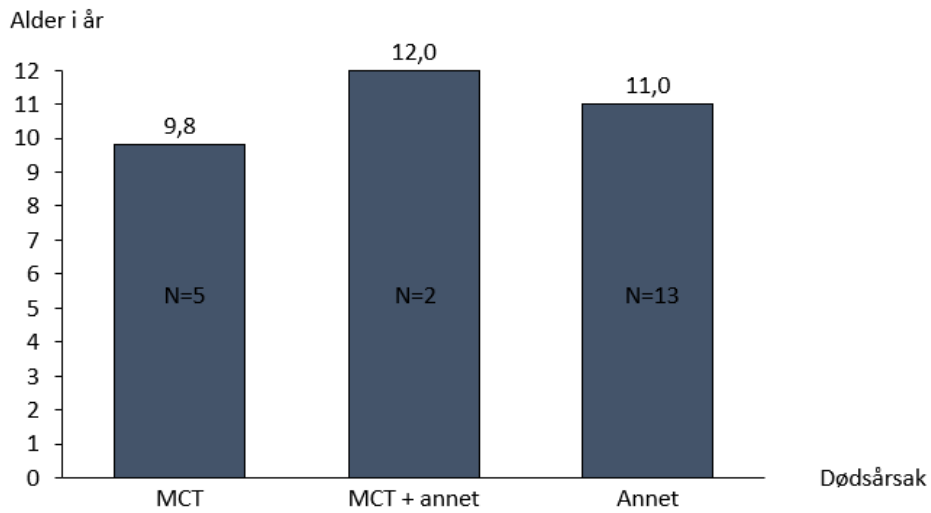
Levealder

Alderen til hundene var oppgitt på 27 av 31 (87,1%) individer, hvorav 8 lever i dag og 19 er døde. Alderen til 1 av hundene som ikke var oppgitt er funnet i journal og tas med her. Derfor er det kjent alder på 28 av 31 (90,3%) hunder, hvorav 8 lever og 20 er døde.

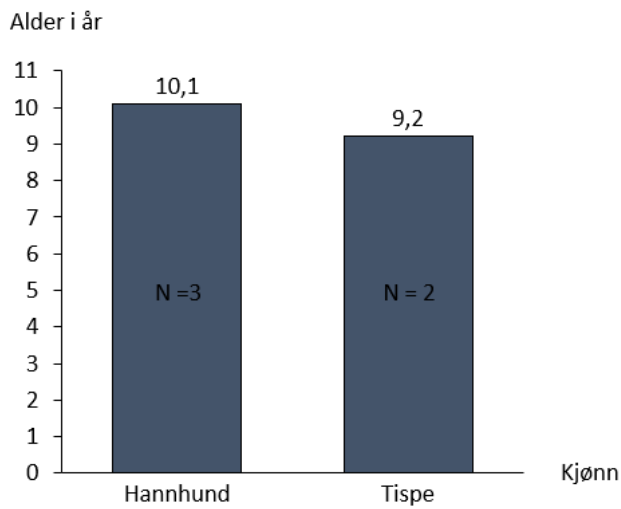
Den gjennomsnittlige levealderen til hundene som er døde er 10,8 år, med en laveste og høyeste alder på henholdsvis 5,5 år og 14 år. Av hundene som lever i dag er gjennomsnittsalderen 8,4 år, med en laveste og høyeste alder på henholdsvis 5 år og 12,3 år.



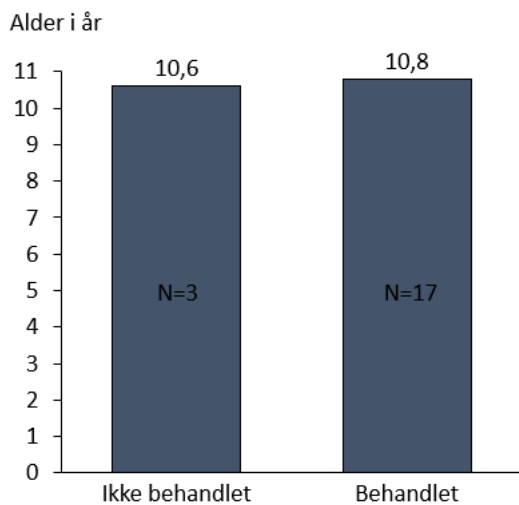
Figur 11: Gjennomsnittlig levealder fordelt på kjønn



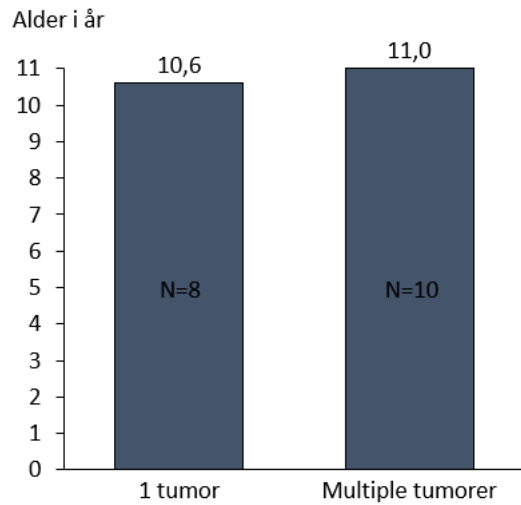
Figur 12: Gjennomsnittlig levealder med de ulike dødsårsakene.



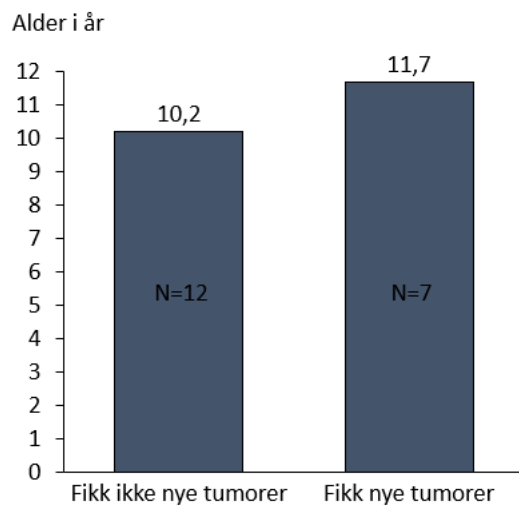
Figur 13: Gjennomsnittlig levealder på hundene som døde av MCT fordelt på kjønn.



Figur 14: Gjennomsnittlig levealder for hundene som ble behandlet og for de som ikke ble behandlet.



Figur 15: Gjennomsnittlig levealder til hundene som hadde 1 tumor og til hundene multiple tumorer ved førstegangsdiagnose.

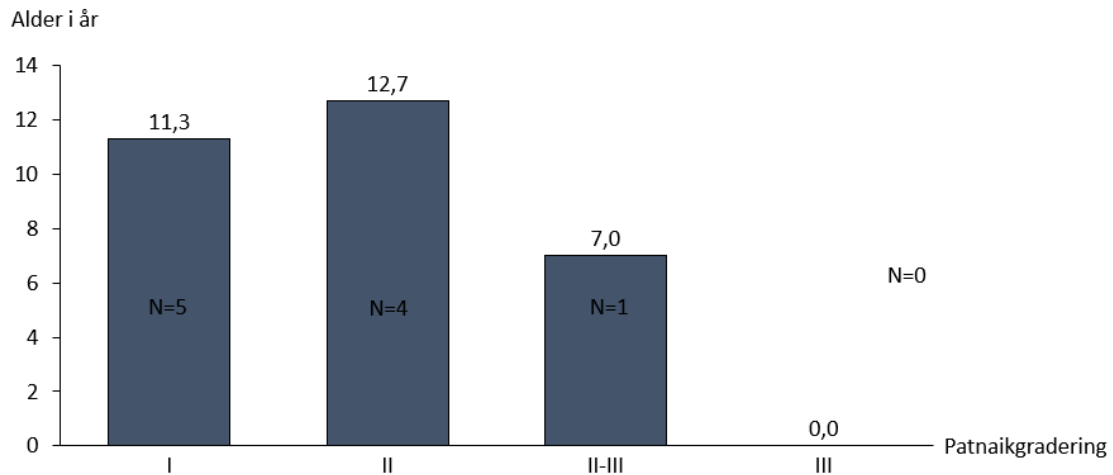


Figur 16: Gjennomsnittlig levealder for hundene som ikke fikk nye tumorer og for hundene som fikk nye tumorer.

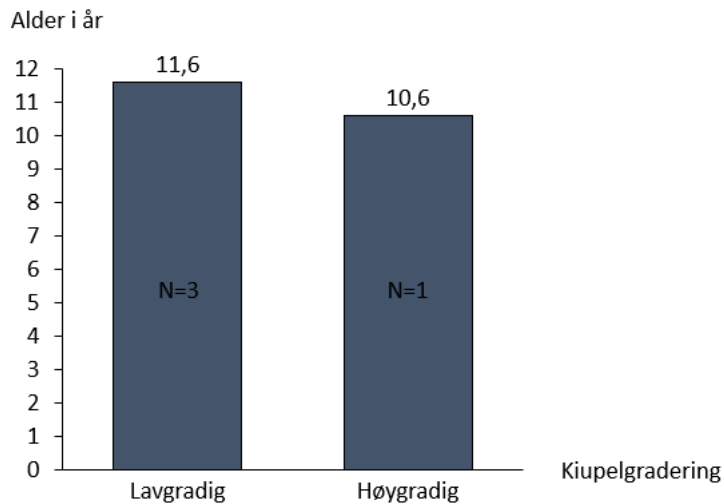
Av de 31 hundene som var med i undersøkelse har vi gradering etter Patnaiks graderingssystem for 3 hunder som er levende og for 5 hunder som er døde. Vi har gradering etter Kiupels graderingssystem for 3 hunder som er levende og for 4 hunder som er døde. Det var 5 av hundene der det både forelå Patnaik- og Kiupel-gradering, hvorav 2 lever og 3 er

døde. Det var ingen med Patnaik grad I som døde av MCT, 1 med Patnaik grad II som døde av MCT + annet, og den ene som hadde en MCT grad II-III døde grunnet MCT.

Ingen av hundene med Kiupel lavgradig ble avlivet grunnet MCT. Hunden med Kiupel høygradig ble avlivet grunnet MCT.



Figur 17: Levealderen til hundene etter Patnaiks graderingsystem.



Figur 18: Levealderen til hundene etter Kiupelgradering.

Diskusjon

Kjønnsfordeling

Andelen tisper med MCT i forhold til hannhunder i studien vår er lik, med 15 tisper og 15 hannhunder, samt 1 kastrert tisper. Sammenlignet med andre studier ser vi at det er varierende funn. I en studie gjort av Haaland 2018 viser det seg at MCT forekommer hyppigere hos tisper (54,7%) enn hannhunder (45,3%), mens andre rapporter har vist ulik kjønnsassosiert risiko knyttet til MCT(3). Mulig årsak til jevn kjønnsfordeling i resultatene våre er den begrensede studiepopulasjonen. Det kan tenkes at en forskjell hadde oppstått dersom studieutvalget vårt var større. Kiupel 2005 fant at det var en sammenheng mellom kastrering og utvikling av MCT for begge kjønn(30). Her ble det beskrevet kortere overlevelsestid blant hannhunder og hos kastrerte hunder (30). I Norge er det forbudt med rutinemessig kastrering og hyppigheten av kastrerte dyr er derfor lav, jmfør Dyrevelferdsloven §9.

Alder og overlevelse

Aldersgrupper

MCT er vanligst forekommende hos middelaldrende til eldre hunder (4), noe som samsvarer med våre resultater da det var 14 av 31 hunder som var i aldersgruppeintervallet 6-8 år, og 7 av 31 var i aldersgruppeintervallet 9-12 år da de fikk diagnosen. Dette stemmer overens med annen litteratur, der studieutvalg bestående av flere hunderaser fant en spredning i alder fra 1 år til 15 år, med en topp i forekomst i løpet av midtlivet (6-8 år) for de fleste raser (2, 3, 30-32).

Levealder

Videre er det interessant å se på forskjellen i levealder mellom kjønn, hvor gjennomsnittlig levealder på hannhund var 10,1 år, med laveste og høyeste alder på henholdsvis 5,5 og 12,5

år. Gjennomsnittlig levealder hos tisper var 11,5 år, med laveste og høyeste alder på henholdsvis 7 og 14 år.

En kunne tenke seg at levealder og patologisk malignitetsgradering fulgte hverandre slik at de med en høyere malignitetsgrad har kortest levetid, siden det er kjent at overlevelsestiden etter diagnose blir kortere med høyere malignitetsgrad. Levealderen ville avhenge av hvor gamle hundene var da de fikk diagnosen, om de fikk behandling og andre helsefaktorer. I studieutvalget vårt var levealderen til de med Patnaik grad II høyere enn de med grad I, noe som ikke følger levealder i forhold til malignitetsgrad. I gjennomsnitt var de som fikk Patnaik grad II eldre da de fikk diagnosen enn de som fikk Patnaik I, noe som kan være med på å forklare levealderen. Samtidig er levealder multifaktorielt, og det ville vært mye mer presist hvis vi kunne sammenliknet overlevelsestid fra diagnosetidspunkt noe vi ikke kan ut fra våre data.

Ut fra vår undersøkelse kan vi ikke regne overlevelsestid etter stilt diagnose. Det vi vet fra vår undersøkelse er at 35% av hundene som er døde, har MCT som minst en av de oppgitte årsakene til at de ble avlivet. Sammenlikner vi våre funn med litteraturen ligger mortaliteten som følge av alle cMCT på 39% etter 6 måneder (17), og 46% etter 1500 dager(33). Det viste seg at en dårlig differensiert tumor hadde en større effekt på lengre overlevelse, siden 50% av hundene som døde 3 måneder etter operasjon hadde en dårlig differensiert MCT. Hele 80% døde til slutt av den dårlig differensierte tumoren, mens et mindretall ble kurert etter kirurgi. Etter en 6 måneders periode var nesten alle hundene døde, hvorav det ble konkludert med at de som overlevde trolig var kurerte(11). Angående den intermediære graden er det observert varierende grad av dødelighet, fra 12-56% (12, 24, 33). Våre resultater viser at 7 av 20 (35%) av hundene har hatt MCT som minst en av avlivingsårsakene. I vår undersøkelse var det 0 av

5 hunder med Patnaik grad I som døde grunnet MCT, mens 1 av 4 (25%) hunder med Patnaik grad II hadde MCT som en av grunnene til at hunden ble avlivet. Den ene med Patnaik grad II til III døde som følge av MCT. Graderingen i Patnaiks graderingssystem til de 5 andre hundene som døde av MCT er ukjent. I studien til Haaland som omfatter engelsk setter så er 95,5% av MCT vurdert til Kiupel lavgradig(3). En studie viser en dødelighet på 4,5% på Kiupels lavgradig MCT(24). Bakgrunnen for at mortaliteten er så høy i vårt utvalg har vi ikke data på. Mulige årsaker kan være at vi har et studieutvalg som avviker fra populasjonen av engelske settere med mastcelletumor, at vi har eiere som avliver og ikke ønsker videre behandling pga. nye tumorer, paraneoplastiske syndrom eller andre symptomer fra MCT som gjør at eier ønsker å avlive.

Mange studier har vist at majoriteten av MCT tumorer blir vurdert som grad II, som gjør at det blir en mangfoldig gruppe når det kommer til klinisk oppførsel og prognose(16, 33-36). Tidligere studier av cMCT hos ulike hunderaser viser en fordeling i Patnaiks graderingssystem på henholdsvis 6-36% grad I, 37-78% grad II og 11-26% grad III MCT(16, 24, 25, 27, 33).

Studier viser at fordelingen av tumorer etter Kiupels graderingssystem er 65% lavgradig malign, og 35% høygradig malign. Mortaliteten for lavgradig malign er 4,5%, mens for høygradig malign er den 75% etter 12 måneder (24). Av de 7 hundene i vårt utvalg som hadde gradering etter Kiupels graderingssystem så var det 6 (85,6%) som var lavgradig og 1 (14,3%) som var høygradig. Ingen av de med lavgradig MCT er døde som følge av tumoren, mens den som hadde høygradig malign cMCT døde som følge av tumoren.

Antall tumorer

Det var 28 hunder hvor det var oppgitt antall tumorer ved førstegangsdiagnose. Av disse var det 50% hver av singulære og multiple tumorer.

Det var 4 hunder hvor det var oppgitt at det var 1 tumor ved førstegangsdiagnose som fikk flere MCT i ettertid. Tumorer som vurderes som tilbakevendende fra en tidligere kirurgisk fjernet MCT kan ha blitt forvekslet med en nydannelse av MCT.

Det er av interesse å stille levealder opp mot antall tumorer for å se om de har en sammenheng. Ifølge stadiumsbestemmelsen til WHO tilhører multiple tumorer stadium III av IV, som kan være noe misvisende. Resultatene fra Mullins *et al* kan indikere at multiple MCT er korrelert med få metastaser og god prognose(19). Det ble i denne studien funnet at 85% av hundene med multiple MCT levde etter 5 år. Ut fra våre resultater lever hundene som hadde multiple tumorer ved førstegangsdiagnose 0,4 år lengre enn de som hadde kun 1 tumor. Det er i tillegg 1,5 år høyere levealder hos hundene som fikk nye tumorer etter kirurgisk behandling enn for de som ikke fikk nye tumorer. Hvis en sammenlikner med andre raser så ser vi at mops ofte får flere MCT med en mindre malign opptreden(31). Dette kan indikere at det kan være en sammenheng mellom antall tumorer og levealder, og at flere tumorer kan være et tegn på lavere grad av malignitet. Ser vi de to hundene i vår undersøkelse som hadde tumor med høyest grad av malignitet hadde en av hundene 1 tumor, mens den andre hadde ukjent antall tumorer.

Metastaser

Det var kun 2 hunder, hvorav begge hadde MCT som dødsårsak, der det var kjent at det forelå metastaser. Det kan tenkes at de 5 siste hundene som døde hadde metastaser som ikke var oppdaget. Det er vanskelig å tenke seg at kutane tumorer, som vi tenker utgjør de aller fleste

tumorene i vårt datamateriale, er årsaken til avlivning. Det kan være tilfeller der for eksempel en kutan tumor har ulcerert som har ført til en blødning, og mulig dødsfall eller avlivning, men dette anses som lite sannsynlig. Om de resterende hundene fikk metastaser er ikke mulig å vite med de data vi har tilgjengelig. Vi vet heller ikke i hvilken grad det er gjort diagnostikk for å undersøke om det forelå metastaser.

Behandling

Resultatene våre viser at hundene som ble behandlet mot MCT levde i gjennomsnitt 0,2 år lengre enn de som ikke ble behandlet. Det var totalt 4 hunder som ikke ble behandlet, og for 3 av disse vet vi alderen ved diagnosetidspunktet. Det var 2 av disse 3 hundene som var i aldersgruppen 9-12 år da de fikk diagnosen.

I vår undersøkelse ser vi at hundene i hovedsak ble behandlet, og at alle hundene som fikk behandling ble kirurgisk behandlet. Det var ingen hunder som ble oppgitt at ble strålebehandlet. Siden det krever at hunden må til utlandet for å få strålebehandling, er det naturlig å tenke at de hundene som det ble oppgitt at eier ikke visste om hunden ble behandlet med stråleterapi, ikke fikk denne typen behandling. Det er i så fall ingen hunder i vårt utvalg som ble strålebehandlet.

Kirurgisk behandling kan være belastende for eldre hunder, og dette kan være mulig årsak til at eier, og eventuelt veterinær, utelukket dette. Samtidig var den tredje hunden i aldersgruppeintervallet 0-2 år da den fikk diagnosen. Det blir vanskelig å konkludere siden svært få hunder ikke fikk behandling.

Ny tumor etter kirurgisk fjerning

Det var 11 av 27 (40,7%) hunder som fikk ny(e) tumor(er) etter kirurgisk behandling, og 1 av 4 (25%) hunder som fikk nye tumorer uten å bli behandlet. Av de 11 hundene var det 3 (27,3%) som fikk tumor tilbake samme sted. Av disse 3 hundene var det 2 (66,7%) som kun

fikk 1 ny tumor. Det kan da tenkes at det kun var 8 av 27 (29,6%) som fikk tumor på ny lokasjon, mens 3 av 27 (11,1%) fikk tumor tilbake samme sted.

Det var 19 av 31 (61,3%) hunder som fikk ikke ny tumor og 1 (3,2%) som var usikker. Det kunne tenkes at grunnen til at hundene som ikke fikk ny tumor kunne vært at hundene var såpass gamle at de ikke rakk å få nye før de døde av andre årsaker. Våre resultater viser at hundene som fikk nye tumorer i gjennomsnitt var eldre ved diagnosetidspunktet enn de som ikke fikk ny tumor hvis vi ser på gjennomsnittet av aldersgruppeintervallene.

Livskvalitet

Eierne oppga i stor grad at hundene hadde like bra eller bedre livskvalitet etter kirurgi, og det var kun en som oppga dårligere livskvalitet. Det blir naturlig å tenke at hundene i utgangspunktet ikke hadde særlige plager før diagnosen ble stilt, og deretter hadde et tilsynelatende normalt liv etter behandling. Dette kan tyde på at cMCT hos engelsk setter er en sykdom som for mange hunder ikke gir store plager.

Andre sykdommer

Mastcelletumor og atopi

Mastceller fins flere steder i kroppen, og er sentral innenfor allergiske reaksjoner, det humorale og adaptive immunforsvaret, immunresponser mot patogener og ved angiogenese. Den har også evnen til å påvirke miljøet i og rundt et tumorvev (37, 38). Det er interessant å se på om det er en sammenheng med predisponeringen av atopisk dermatitt blant engelsk setter og eventuell risiko for MCT. Atopi forekommer hos 3-15% av hundepopulasjonen (39). Videre er det sett at 27% av hunder med multiple MCT også har atopi (40). Disse hundene hadde alle hadde lavgradig MCT, hvor tumoren ikke hadde videre progresjon. Det er ikke

funnet studier som kan styrke denne teorien, og videre undersøkelser kreves for å kunne si om det er en signifikant sammenheng. I våre resultater var det 4 av 31 (12,9%) hunder det var oppgitt at hadde kløe, noe som samsvarer med litteratur om andel atopiske hunder(24, 39). Det vi ikke vet er om disse hundene hadde atopi, eller om de hadde kløe av andre grunner som for eksempel degranulering av mastceller med frisetting av histamin. Noe som er interessant er at 3 av disse 4 (75%) hundene er døde, og alle 3 er oppgitt å ha MCT som minst en av grunnene til at hunden er død. Dette viser at 3 av 7 (42,9%) av hundene som døde av MCT hadde kløe.

Spørreundersøkelsen

I spørreundersøkelsen var det flere variabler som var ønskelige å se på. Først og fremst var det interessant å se på antallet MCT hundene hadde ved førstegangs diagnose, samt hundens alder. Videre ble det sett på fordelingen av metastaser blant besvarelsene, og hvilke behandlingsstrategier som var benyttet blant de ulike kasusene. Her var det ønskelig å få frem om det var en sammenheng mellom behandlingsmetode og eventuelt residiv, samt overlevelse etter behandling for kunne si noe om effekten av gitt behandling. Livskvalitet var en faktor som ble tatt med, for å få med eiernes personlige mening, og knytte denne opp mot effekt av eventuell behandling. Om hunden hadde andre sykdommer var ønskelig å få med, da dette kunne påvirke de andre variablene som ble tatt med i undersøkelsen, samt å kunne diskutere om det finnes en sammenheng mellom sykdommen og utviklingen av MCT, eller motsatt. En interessant variabel var om hundene enten lever i dag eller ikke, og dersom de ikke levde om MCT var årsaken til avliving/dødsfall. Levealder ble tatt med for å se på gjennomsnittsalderen til de som døde av MCT sammenlignet med de som døde av andre dødsårsaker enn MCT.



Foto: Sofie Sjøli Ottesen

Feilkilder

Tilfeldige feil

De biologiske faktorene som alder og kjønn i vår oppgave er etter vårt syn av mindre betydning for resultatene da det ikke har vært utvalg på bakgrunn av disse faktorene. Det er lite tenkelig at det foreligger tilfeldige feil i vår populasjon.

Systematiske feil

Vårt studieutvalg er relativt lite sammenlignet med studiepopulasjonen vår, dette innebærer at den enkelte hund vil utgjøre en større andel, hvilket igjen gjør at det kan foreligge systematiske feil i denne oppgaven.

Seleksjonsfeil

Innsamlet data i studien er hentet fra 3 ulike kilder. Alle de tre er en blanding av gammel data helt fra 1998, noe som vil påvirke resultatene våre, da dette mest sannsynlig har vært medvirkende årsak til de få svarene vi fikk i spørreundersøkelsen. Trolig ville det hjulpet å ha et nyere datasett som kunne gjenspeile dagens situasjon blant norske engelsk settere med MCT. I tillegg ville det muligens vært flere av eierne i spørreundersøkelsen som hadde brukt annen og/eller flere behandlingsmetoder enn de som ble oppgitt i denne studien, da det har kommet bedre hjelpemiddel og utstyr på markedet, samt mer vanlig å behandle dyrene sine, og at den generelle alderen i hundepopulasjonen øker.

Materialet vi har brukt er fra 1998 frem til i dag, som er et langt tidsspenn. Dette innebærer at noen av hundene som har vært med i undersøkelsen er døde for over 10 år siden. At materialet er gammelt innebærer også at det er varierende hvor mye eier husket, og noen av spørreskjemaene som ble besvart kunne ikke inkluderes i materialet da eier ikke husket detaljene omkring hundens diagnose.

Vi har tatt utgangspunkt i datasett over hunder med mastcelletumorer der diagnosen er stilt på Veterinærinstituttet, Norges Veterinærhøgskole (NVH), NMBU Veterinærhøgskolen. Disse listene hadde ikke oppdaterte adresser, hvilket gjorde at vi fikk tilbakesendt en del spørreskjema som aldri kom frem i posten.

Hundene i vårt utvalg er hunder som har kommet inn til veterinær, fordi eier har ønsket å få undersøke hunden for en tumor i huden eller tumor har blitt oppdaget ved veterinær undersøkelse. Kjøpekraften i Norge har vært oppadgående de siste 20 årene, hvilket medfører at eiere er mer villige til å gjøre kostbare inngrep nå enn tidligere(41).

Man kan anta at ikke alle vil oppsøke veterinær, og heller ikke sende inn tumor for vurdering, spesielt med tanke på det eldste materialet med patologisk vurdering, da det er et 20 års tidsintervall materialet er tatt fra. Man kan muligens anta at det heller ikke da var normen innad i veterinærstanden å sende alle kuler som ble fjernet inn til patologisk vurdering i like stor grad som det er i dag.

Det vil være hunder som får stilt diagnosen der eier ønsker å avlive uten å gå videre i diagnostikken. Denne gruppen er ikke en del av vårt utvalg, og må regnes som en feilkilde som er av betydning.

Klassifikasjonsfeil

Da vi har hatt med alternativet «vet ikke» i spørreundersøkelsen skaper dette en klassifikasjonsfeil. Utover dette kan det blir feil i klassifikasjon av data dersom eier skal ha krysset av på feil sted på spørreskjemaet.

Generaliserbarhet

Generaliserbarhet angir om den eksterne validiteten er god, og om studiepopulasjonen er representativ for referansepopulasjonen. Referansepopulasjonen vår er engelsk setter i Norge

med MCT. En retrospektiv deskriptiv studie derimot vil være vanskeligere å generalisere fra fordi så mange av parameterne ikke er standardiserte. Eksempelvis for en studie som estimerer prevalens i et område: Vanskelig å trekke slutninger om prevalensen i resten av landet.

Intern validitet

Hele studieutvalget vårt har fått histologisk vurdering av patologer ved NMBU Veterinærhøgskolen, og tidligere Veterinærinstituttet (VI). Vi hadde relativt lav svarprosent, som muligens kan være negativt for den interne validiteten.

Det er viktig å få fram at størrelsen på studieutvalget vårt er begrenset og at vi ikke fikk høy svarprosent. Dette medfører at svarene ikke nødvendigvis vil gjenspeile tilstanden i studiepopulasjonen eller generelt for den norske engelsk setteren, da vi blant annet ikke fikk så mange ulike behandlingsmetoder som vi hadde håpet på. Og vi får ikke vist bredden av behandlingsmetoder og hvordan dette eventuelt påvirker overlevelsen i studiepopulasjonen. Det var 2 eiere som svarte at hunden deres hadde gjennomført alternativ behandling.

Ekstern validitet

Det er interessant å vurdere om studiepopulasjonen er representativ for norske engelsk settere med MCT (referansepopulasjonen). Studiepopulasjonen vår er hentet fra engelsk settere som enten er diagnostisert og/eller behandlet for cMCT ved Norges Miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU) Veterinærhøgskolen Smådyrkliviken (tidligere Norges Veterinærhøgskole), eller som har fått diagnosen stilt på en vevsprøve som er sendt inn til NMBU Veterinærhøgskolens patologer. Dette kan ha påvirket sammensetningen av studiepopulasjonen vår. Man kan anta at det er større fokus på cMCT på NMBU Smådyrskliviken grunnet en pågående studie av cMCT og dermed har det blitt diagnostisert

flere hunder med cMCT her sammenlignet med andre klinikker. På den annen side var det mulig for alle klinikker i Norge å sende inn tumorer til VESO Patlab i perioden 1998-2011.

Konklusjon

MCT er en tumortype som har vært utfordrende å gradere og predikere prognose for klinikere og histopatologer. Ulike graderingssystemer som Patnaik *et al.*, Bostock *et al.* og Kiupel *et al.* har blitt opprettet i håp om å kunne forstå tumorens biologiske oppførsel. Alene er ikke metodene gode nok for å kunne si med sikkerhet hvilken grad MCT en har med å gjøre, men sammen utgjør de et sikrere grunnlag for å kunne trekke konklusjoner. Det har i denne oppgaven blitt sett på sammenhengen mellom klinisk presentasjon av cMCT og prognose målt i levealder blant engelsk settere i Norge ved å benytte spørreskjema som verktøy. Grunnet få besvarelser (totalt 31) på spørreundersøkelsen ble det benyttet fagartikler for å supplere innholdet, som har hjulpet til med å forstå omfanget av denne tumorens ulike måter å oppføre seg på. Generelt er det en oppfatning at ulike malignitetsgrader ofte medfører ulike symptomer og klinisk oppførsel. Antallet av graderingssystemer brukt skildrer variasjonen i sykdommen og utfordringer knyttet til histopatologiske kriterier som nøyaktig kan prognostisere klinisk utfall. Det er sett en hyppigere forekomst av norske engelsk settere med lavgradig maligne MCT på klinikker, men at det også forekommer høygradige, aggressive MCT i populasjonen(3). Det er gjort flere studier på MCT blant ulike hunderaser, men få som har spesifikt sett på engelsk settere. Det er derfor behov for ytterligere studier på dette feltet for å kunne kartlegge med større sikkerhet tumorens biologiske oppførsel og utvikling.

Takk til bidragsyttere

Våre eminente veiledere.

Eiere av engelsk settere som har gitt sitt bidrag ved å delta i spørreundersøkelsen.

Klinikker som har bidratt med å sende inn pasientdata.

Camilla Jarve-Hotvedt for hjelp med språklige formuleringer, Tina Margrethe Bøe for hjelp med Excel og grafer.

Summary

Title: Mastocytoma in English Setters – Clinical presentation and outcome

Authors: Christiane Henriette Othilie Jarve Bjørnvold, Jørgine Neset og Håkon Dolva Sagedal

Supervisors: Hege Brun-Hansen and Anita Haug Haaland. Companion Animal Clinical Sciences.

In this study, we wanted to explore how mast cell tumors (MCT) develop in English Setters, and how the dogs' condition develops after they are diagnosed with MCT. The background for this study is differences within the registered prognoses among different dog breeds. Some owners and veterinarians have the opinion that MCTs in English Setters are low grade malignant, hence, some MCTs stay untreated. Considering this, we wanted to perform a retrospective descriptive study to see how cutaneous MCTs develop in English setters. We studied a population of English Setters that had been treated or/and diagnosed with MCT at the Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Small Animal Clinic (former Norwegian School of Veterinary Science), or by the pathologists at NMBU or the Veterinary Institute. The period of the study is from 1998 to August 2019. The pathology reports and the patient's journals from the clinic were used to gather information and study this disease. Furthermore, we made a survey that was sent by mail to owners of the registered dogs, who received information about the research of MCTs that is currently ongoing at the NMBU Small Animal Clinic. They received a survey that could be answered by paper or electronic through Qustback. We received 31 out of 141 responses to our survey (21.8%). The results of this retrospective study are presented in this paper.

Referanser

1. Arnesen K GH, Glattre E, Grondalen J, Moe L, Nordstoga K. The Norwegian Canine Cancer Register 1990–1998: report from the project “Cancer in the Dog” *European Journal of Companion Animal Practice*. 2001;11:159–169.
2. Gamlem H. NK, Glattre E. . Canine neoplasia – Introductory paper. *APMIS*. 2009;116(s125):5-18.
3. Haaland A. Mast cell tumors in Norwegian English Setters. 2018:36.
4. London CA, Thamm DH. 20 - Mast Cell Tumors. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, editors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition)*. Saint Louis: W.B. Saunders; 2013. p. 335-55.
5. Krystel-Whittemore M, Dileepan, K. N., & Wood, J. G. (2016). Mast Cell: A Multi-Functional Master Cell. *Frontiers in immunology*, 6, 620. doi:10.3389/fimmu.2015.00620.
6. O'Keefe DA, Couto CG, Burke-Schwartz C, Jacobs RM. Systemic mastocytosis in 16 dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. 1987;1(2):75-80.
7. Ozaki K, Yamagami T, Nomura K, Narama I. Mast cell tumors of the gastrointestinal tract in 39 dogs. *Vet Pathol*. 2002;39(5):557-64.
8. Steffey M, Rassnick KM, Porter B, Njaa BL. Ureteral mast cell tumor in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2004;40(1):82-5.
9. Blackwood L, Murphy S, Buracco P, De Vos JP, De Fornel-Thibaud P, Hirschberger J, et al. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet Comp Oncol*. 2012;10(3):e1-e29.
10. Gough A TA. *Breed predispositions to disease in dogs and Cats*. Blackwell Publishing Ltd. 682004.
11. Bostock DE. Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *The British veterinary journal*. 1986;142(1):1-19.
12. Kiupel M, Webster JD, Bailey KL, Best S, DeLay J, Detrisac CJ, et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet Pathol*. 2011;48(1):147-55.
13. Romansik EM, Reilly CM, Kass PH, Moore PF, London CA. Mitotic Index Is Predictive for Survival for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Veterinary Pathology*. 2007;44(3):335-41.

14. Abadie JJ, Amardeilh MA, Delverdier ME. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1999;215(11):1629-34.
15. Institute NC. NCI Dictionary of Cancer Terms USA [Hentet 23.11.2019]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/c-kit>.
16. Thompson JJ, Yager JA, Best SJ, Pearl DL, Coomber BL, Torres RN, et al. Canine Subcutaneous Mast Cell Tumors: Cellular Proliferation and KIT Expression as Prognostic Indices. *Veterinary Pathology*. 2011;48(1):169-81.
17. Bostock DE. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. *J Small Anim Pract*. 1973;14(1):27-41.
18. Hume CT, Kiupel M, Rigatti L, Shofer FS, Skorupski KA, Sorenmo KU. Outcomes of dogs with grade 3 mast cell tumors: 43 cases (1997-2007). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2011;47(1):37-44.
19. Mullins MN, Dernell WS, Withrow SJ, Ehrhart EJ, Thamm DH, Lana SE. Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2006;228(1):91-5.
20. Murphy S, Sparkes AH, Smith KC, Blunden AS, Brearley MJ. Relationships between the histological grade of cutaneous mast cell tumours in dogs, their survival and the efficacy of surgical resection. *The Veterinary record*. 2004;154(24):743-6.
21. Schultheiss PC, Gardiner DW, Rao S, Olea-Popelka F, Tuohy JL. Association of histologic tumor characteristics and size of surgical margins with clinical outcome after surgical removal of cutaneous mast cell tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2011;238(11):1464-9.
22. Simoes JP, Schoning P, Butine M. Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods. *Vet Pathol*. 1994;31(6):637-47.
23. North SM, Banks TA. CHAPTER 19 - Mast cell tumours. In: North SM, Banks TA, editors. *Small Animal Oncology*. Edinburgh: W.B. Saunders; 2009. p. 183-96.
24. Sabattini S, Scarpa F, Berlato D, Bettini G. Histologic grading of canine mast cell tumor: is 2 better than 3? *Veterinary pathology*. 2015;52(1):70-3.
25. Stefanello D, Buracco P, Sabattini S, Finotello R, Giudice C, Grieco V, et al. Comparison of 2- and 3-category histologic grading systems for predicting the presence of metastasis at the time of initial evaluation in dogs with cutaneous mast cell tumors: 386 cases (2009–2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2015;246(7):765-9.

26. Ayl RD, Couto CG, Hammer AS, Weisbrode S, Ericson JG, Mathes L. Correlation of DNA Ploidy to Tumor Histologic Grade, Clinical Variables, and Survival in Dogs with Mast Cell Tumors. *Veterinary Pathology*. 1992;29(5):386-90.
27. Preziosi R, Sarli G, Paltrinieri M. Multivariate survival analysis of histological parameters and clinical presentation in canine cutaneous mast cell tumours. *Veterinary research communications*. 2007;31(3):287-96.
28. Gerritsen RJ, Teske E, Kraus JS, Rutteman GR. Multi-agent chemotherapy for mast cell tumours in the dog. *The veterinary quarterly*. 1998;20(1):28-31.
29. Miller DM. The occurrence of mast cell tumors in young Shar-Peis. *J Vet Diagn Invest*. 1995;7(3):360-3.
30. Kiupel M, Webster JD, Miller RA, Kaneene JB. Impact of Tumour Depth, Tumour Location and Multiple Synchronous Masses on the Prognosis of Canine Cutaneous Mast Cell Tumours. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 2005;52(6):280-6.
31. Peters JA. Canine Mastocytoma: Excess Risk as Related to Ancestry. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1969;42(3):435-43.
32. Villamil JA, Henry CJ, Bryan JN, Eilersieck M, Schultz L, Tyler JW, et al. Identification of the most common cutaneous neoplasms in dogs and evaluation of breed and age distributions for selected neoplasms. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2011;239(7):960-5.
33. Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol*. 1984;21(5):469-74.
34. Thamm DH, Mauldin EA, Vail DM. Prednisone and Vinblastine Chemotherapy for Canine Mast Cell Tumor—41 Cases (1992–1997). *Journal of veterinary internal medicine*. 1999;13(5):491-7.
35. Vascellari M, Baioni E, Ru G, Carminato A, Mutinelli F. Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC veterinary research*. 2009;5(1):39.
36. Takeuchi Y, Fujino Y, Watanabe M, Takahashi M, Nakagawa T, Takeuchi A, et al. Validation of the prognostic value of histopathological grading or c-kit mutation in canine cutaneous mast cell tumours: a retrospective cohort study. *The Veterinary Journal*. 2013;196(3):492-8.
37. Khazaie K, Blatner NR, Khan MW, Gounari F, Gounaris E, Dennis K, et al. The significant role of mast cells in cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2011;30(1):45-60.

38. Liu J, Zhang Y, Zhao J, Yang Z, Li D, Katirai F, et al. Mast cell: insight into remodeling a tumor microenvironment. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2011;30(2):177-84.
39. Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2001;81(3):147-51.
40. O'connell K, Thomson M. Evaluation of prognostic indicators in dogs with multiple, simultaneously occurring cutaneous mast cell tumours: 63 cases. *Veterinary and comparative oncology*. 2013;11(1):51-62.
41. Eldring L. JB, Nymoen R., Skjærvø K. . LØNN, KJØPEKRAFT, FORDELING OG VELFERD 2000 – 2014: Fellesforbundet; 2015 [Available from: <https://www.fellesforbundet.no/globalassets/dokumenter/om-fellesforbundet/landsmotet-2015/lonn-kjopekraft-fordeling-og-velferd-2000-2014.pdf>].

Vedlegg

Vedlegg 1: Spørreskjemaet som ble sendt ut til eiere av engelsk settere som er brukt i denne oppgaven.

Vedlegg 2: Informasjonsskriv til eiere i forbindelse med spørreundersøkelsen.

Vedlegg 3: GDPR-erklæring.

Vedlegg 4: Medforfattererklæring.

Vedlegg 1

Mastcelletumor hos engelsk setter - spørreundersøkelsen



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Oslo 29.05.2019

Dette er en undersøkelse der vi stiller deg noen spørsmål om din engelsk setter som er diagnostisert med Mastcelletumor.

Formålet er å kunne gi en mer presis prognose for denne kreftformen hos engelsk settere, og dermed også kunne øke kunnskapen omkring denne typen kreft.

Vi setter veldig stor pris på dine svar.

OBS! Undersøkelsen har spørsmål på begge sider av arket.

1) Personalia

Navn:

Hundens navn:

Adresse:

E-post:

Telefon:

2) Hvor gammel var hunden din da den fikk diagnosen mastcelletumor?

- 0-2
- 3-5
- 6-8
- 9-12
- 13-15
- 15 +
- Husker ikke

3) Hvor mange kuler hadde hunden din da diagnosen mastcelletumor ble stilt?

- 1
- 2-4
- 5 +
- Usikker

4) Hadde hunden din mastcelletumor med spredning/metastaser til andre organer da den fikk diagnosen?

- Ja
- Nei
- Ikke undersøkt
- Vet ikke

5) Fikk hunden din behandling mot mastcelletumor?

- Ja
- Nei
- Vet ikke

6) Ble hunden din behandlet kirurgisk?

- Ja
- Nei
- Vet ikke

7) Hvis ja på forrige spørsmål, ble alle kulene diagnostisert som mastcelletumor fjernet kirurgisk?

- Ja
- Nei
- Vet ikke

8) Dersom IKKE alle kuler diagnostisert som mastcelletumor ble fjernet kirurgisk angi antall:

kuler fjernet kirurgisk: _____

kuler IKKE fjernet kirurgisk: _____

9) Fikk hunden din nye kuler diagnostisert som mastcelletumorer etter gjennomgått operasjon? Hvis ja, hvor mange? Hvis nei, gå videre til neste spørsmål.

Antall:

10) Kom det en kul/kuler tilbake samme sted som hunden din tidligere hadde fått fjernet kul diagnostisert som mastcelletumor?

- Ja
- Nei
- Vet ikke

11) Fikk hunden din behandling med cytostatika/cellegift?

- Ja
- Nei
- Vet ikke

Strålebehandling tilbys ikke ved NMBU Veterinærhøgskolen. Dersom hunden har fått strålebehandling er dette ved en annen klinikk i utlandet.

12) Fikk hunden din strålebehandling ved en annen klinikk enn NMBU Veterinærhøgskolen?

- Ja
- Nei
- Vet ikke

13) Fikk hunden din annen behandling mot mastcelletumor enn tidligere nevnt i dette spørreskjema?

- Ja
- Nei
- Vet ikke

14) Hvordan opplever/opplevde du livskvaliteten til hunden var etter at den fikk behandling for mastocytom/mastcelletumor?

- Bedre enn før behandling
- Som før behandling
- Dårligere enn før behandling
- Hunden min ble ikke behandlet

15) Hvis ja på forrige spørsmål, utdyp behandlingsalternativer utover de som er nevnt tidligere

16) Hadde hunden andre kjente sykdomstilstander da den fikk diagnosen mastcelletumor?

- Ja
- Nei
- Vet ikke
- Ikke sjekket

17) Hvis ja på forrige spørsmål, noter andre sykdommer hunden hadde da diagnosen mastcelletumor ble stilt

18) Hadde/har hunden kløe i huden?

- Ja
- Ja, har bekreftet diagnosen atopi hos veterinær
- Nei
- Vet ikke

19) Hva var årsaken til at hunden døde eller ble avlivet?

- Hunden lever i dag
- Mastcelletumor
- Vet ikke
- Annet

20) Hvor gammel er/ble hunden din? Vennligst skriv år og måneder

21) Kommentarer og tilbakemelding på spørreundersøkelsen

22) * Samtykke

- Jeg samtykker med dette at jeg kan bli kontaktet i forbindelse med forskningsprosjektet "Mastocytom hos engelsk setter" ved en senere anledning.
- Jeg ønsker IKKE å bli kontaktet i forbindelse med forskningsprosjektet "Mastocytom hos engelsk setter" ved en senere anledning.

Tusen takk for deltagelsen, vi og fremtidige settere setter stor pris på dette!

Vedlegg 2



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Oslo 29.05.2019

Mastcelletumor på engelsk settere – informasjonsskriv

Mastocytom (også kalt mastcelletumor) er en vanlig forekommende hudsvulst hos hund. Den kan ha svært variert utseende og forløp. Ved NMBU Veterinærhøgskolen har i flere år hatt fokus på denne sykdommen hos engelsk setter. Vi har funnet ut at rasen har mer av denne svulsttypen enn mange andre raser, og ofte flere enn en svulst. Som oftest dreier det seg om lite aggressive svulster hos engelsk setter, men denne svulsttypen kan også ha et aggressivt og dødelig forløp. Dette på tross av behandling som både kirurgi, strålebehandling og påfølgende medisinsk behandling.

Det er mye vi ikke vet om mastocytom hos hunder. **Formålet med undersøkelsen** er å få bedre kunnskap om utvikling av mastocytom hos engelsk settere, for å kunne gi bedre råd og oppfølging av disse pasientene enn vi har i dag. Vi utfører derfor en spørreundersøkelse der vi ønsker å kartlegge hvordan det har gått med engelske settere som har fått stilt denne diagnosen. Denne spørreundersøkelsen er også en del av et fordypningsarbeid for avgangsstudenter på veterinærstudiet.

Vi sender *deg* dette spørreskjemaet da du står som eier av en engelsk setter som er enten diagnostisert eller behandlet for mastocytom på NMBU Veterinærhøgskolen Smådyrklinikken (tidligere Norges Veterinærhøgskole), eller som har fått diagnosen stilt på en vevsprøve som er sendt inn til NMBU Veterinærhøgskolens patologer, i perioden 1999 fram til i dag. Vi vil sette veldig stor pris på om du vil delta i denne spørreundersøkelsen. Resultatene vil brukes som grunnlag for vår fordypningsoppgave, og kan bli brukt i videre publikasjoner av forskningsresultater på mastocytom hos engelsk setter. **Svarene vil bli anonymisert.**

Vi ønsker at du svarer så presist som mulig. Dersom det er spørsmål hvor ingen av alternativene passer for deg, kan du gjerne gi din egen forklaring under.

Spørreundersøkelsen vil ta ca. 5-10 minutter å gjennomføre. Svaret returneres i ferdig frankert og adressert konvolutt. Hvis du heller ønsker å svare digitalt skriver du inn denne linken i nettleseren din eller bruke kameraet på mobilen din til å lese av QR-koden:

<https://response.questback.com/norgesveterinrhgskole/w26rrckvwg>

QR-kode:



Fristen for å sende inn spørreskjema i svarkonvolutt eller svare på Questback på internett er 1. juli.

Har du spørsmål angående spørreundersøkelsen, ta kontakt med oss på følgende epost: jorneset@nmbu.no , hsagedal@nmbu.no eller chbjornv@nmbu.no

Tusen takk for at du hjelper oss og fremtidige engelsk settere!

Med vennlig hilsen

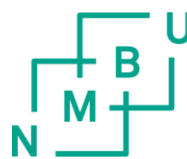
Jørgine Neset, Håkon Dolva Sagedal og Christiane Jarve Bjørnvold
Veterinærstudenter ved NMBU Veterinærhøgskolen.

Anita Haug Haaland
Førsteamanuensis, Smådyrklubben, NMBU Veterinærhøgskolen.

Vedlegg: spørreundersøkelse, svarkonvolutt, informasjonsbrosjyre om mastocytomprosjekt hos engelske setter

Vedlegg 3

Mastcelletumor hos engelsk setter



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Oslo 29.05.2019

Informasjon om databehandling

Hvordan kontakte oss

NMBU Veterinærhøgskolen
Navn: Anita Haug Haaland
E-post: anita.haug.haaland@nmbu.no
Adresse: Ullevålsveien 72, 0454 Oslo, Norway

Dersom du ønsker mer informasjon om behandlingen av dine personopplysninger ta kontakt med oss på e-post, anita.haug.haaland@nmbu.no

Fra og med 25. mai 2018 setter EUs Personvernforordning (GDPR) nye krav til gjennomføring av spørreundersøkelser. Brukere som innhenter opplysninger ved å lage spørreundersøkelser, må følge de nye reglene når de behandler respondenters personopplysninger. Denne spørreundersøkelsen blir gjennomført i tråd med de nye kravene.

Personopplysningene vil behandles i inntil 10 år. Personopplysninger innsamlet er navn, adresse, e-post og telefonnummer.

Jeg godtar behandlingen av mine personopplysninger i henhold til informasjonen gitt her.

Ja

Underskrift: _____

Dato og sted : _____

Vedlegg 4

Som medforfattere for følgende oppgave:

Mastcelletumor hos Engelsk setter - Klinisk presentasjon og utfall

Skrevet av:

Christiane Henriette Othilie Jarve Bjørnvold, Jørgine Neset, Håkon Dolva Sagedal

Bekrefter vi at følgende student:

Håkon Dolva Sagedal

har bidratt i arbeidet med over nevnte oppgave som angitt i tabellen under:

Vancouver-kriterier*		Er dette kriteriet oppfylt for denne studenten? (Ja eller Nei)	Denne studentens bidrag i denne delen av oppgaven er (omtrentlig %andel)
1 (a, b eller c) og 2 (a eller b) og 3 må være oppfylt for å kvalifisere til forfatterskop for en vitenskapelig artikkel			
1a	Vesentlig bidrag til ide og planlegging av oppgaven	Ja	33%
1b	Vesentlig bidrag til å framskaffe de data oppgaven bygger på	Ja	33%
1c	Vesentlig bidrag i analyse og tolkning av data	Ja	33%
2a	Vesentlig bidrag i skriveprosessen	Ja	33%
2b	Kritisk evaluering av innholdet i oppgaven	Ja	33%
3	Gjennomlesing og godkjenning av den endelig versjon av oppgaven	Ja	33%

Merknader:

Dato, navn, signatur og mobiltelefon til alle forfatterne:			
Dato:	Navn:	Signatur:	Mob:
01.12.19	Christiane Henriette Othilie Jarve Bjørnvold	<i>Christiane Jarve Bjørnvold</i>	45240277
01.12.19	Jørgine Neset	<i>Jørgine Neset</i>	97762759
01.12.19	Håkon Dolva Sagedal	<i>Håkon Dolva Sagedal</i>	97779940

*Medforfattererklæringen er laget med utgangspunkt i *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (<http://www.icmje.org/index.html>)

Som medforfattere for følgende oppgave:

Mastocytetumor hos Engelsk setter - Klinisk presentasjon og utfall

Skrevet av:

Christiane Henriette Othilie Jarve Bjørnvold, Jørgine Neset, Håkon Dolva Sagedal

Bekrefter vi at følgende student:

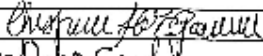
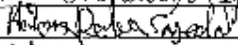

Jørgine Neset

har bidratt i arbeidet med over nevnte oppgave som angitt i tabellen under:

Vancouver-kriterier*		Er dette kriteriet oppfylt for denne studenten? (Ja eller Nei)	Denne studentens bidrag i denne delen av oppgaven er (omtrentlig %andel)
1 (a, b eller c) og 2 (a eller b) og 3 må være oppfylt for å kvalifisere til forfatterskap for en vitenskapelig artikkel			
1a	Vesentlig bidrag til ide og planlegging av oppgaven	Ja	33%
1b	Vesentlig bidrag til å framskaffe de data oppgaven bygger på	Ja	33%
1c	Vesentlig bidrag i analyse og talkning av data	Ja	33%
2a	Vesentlig bidrag i skriveprosessen	Ja	33%
2b	Kritisk evaluering av innholdet i oppgaven	Ja	33%
3	Gjennomlesing og godkjerking av den endelig versjon av oppgaven	Ja	33%

Merknader:

Date, navn, signatur og mobiltelefon til alle forfatterne:

Date:	Navn:	Signatur:	Mob:
01.12.19	Christiane Henriette Othilie Bjørnvold		45240277
01.12.19	Håkon Dolva Sagedal		97779960
01.12.19	Jørgine Neset		97762759

*Medforfattererklæringen er laget med utgangspunkt i *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (<http://www.icmje.org/index.html>)

Som medforfattere for følgende oppgave:

Mastcelletumor hos Engelsk setter - Klinisk presentasjon og utfall

Skrevet av:

Christiane Henriette Othilie Jarve Bjørnvold, Jørgine Neset, Håkon Dolva Sagedal

Bekrefter vi at følgende student:


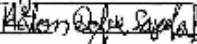

Christiane Henriette Othilie Jarve Bjørnvold

har bidratt i arbeidet med over nevnte oppgave som angitt i tabellen under:

Vancouver-kriterier*		Er dette kriteriet oppfylt for denne studenten? (Ja eller Nei)	Denne studentens bidrag i denne delen av oppgaven er (omtrentlig %andel)
1 (a, b eller c) og 2 (a eller b) og 3 må være oppfylt for å kvalifisere til forfatterskap for en vitenskapelig artikkel			
1a	Vesentlig bidrag til ide og planlegging av oppgaven	Ja	33%
1b	Vesentlig bidrag til å framskaffe de data oppgaven bygger på	Ja	33%
1c	Vesentlig bidrag i analyse og tolkning av data	Ja	33%
2a	Vesentlig bidrag i skriveprosessen	Ja	33%
2b	Kritisk evaluering av innholdet i oppgaven	Ja	33%
3	Gjennomlesing og godkjenning av den endelig versjon av oppgaven	Ja	33%

Merknader:

Dato, navn, signatur og mobiltelefon til alle forfatterne:

Dato:	Navn:	Signatur:	Mob:
01.12.19	Jørgine Neset		97762759
01.12.19	Håkon Dolva Sagedal		97779960
01.12.19	Christiane H.O. Jarve Bjørnvold		45240977

*Medforfattererklæringen er laget med utgangspunkt i *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (<http://www.icmje.org/index.html>)



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

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