

Onkologi, Neutralisation af hund

Ved neutralisering skal der skelnes mellem fordele ved tidlig neutralisation og sen neutralisation (N).

Fordel ved tidlig N:

Mamma tumorer

Neutralisation påvirker signifikant risikoen for mamma tumorer, både benigne og maligne (typisk carcinomer).

Et tidligt studie fra 1968-69 viste lavest risiko for maligne mamma tumorer (0.5% af den intakte tæve) for hunde neutraliseret inden 1. løbetid, og ingen effekt for tæver neutraliseret efter cirka 4. løbetid. Studiet var lille (case-control med 89 cases) og racefordelingen skæv ¹.

Der findes en håndfuld tidlige studier som har cirka samme konklusion, men samtlige tidlige studier er af relativ dårlig kvalitet ifølge et review gennemført efter Cochrane guidelines ².

To nyere studier af god kvalitet viser effekt ved neutralisation af ældre tæver for benigne tumorer ³, og for en mindre undergruppe af tæver med maligne tumorer ⁴.

Forekomsten af mamma tumorer (benigne og maligne) generelt er med kraftige race-variationer, hvilket anbefalinger omkring neutralisation i forhold til mamma tumorer hos de forskellige racer bør afspejle.

De største undersøgelser er foretaget på det forsikringselskabet Agrias informationer på over 80.000 svenske hunde, og har undersøgt prævalensen hos diverse hunderacer mellem 3-10 år gamle. Det kan anbefales at læse disse to artikler. En generel forekomst på 11% fordelt på alle intakte tæver, og 13% på alle hunde 10år gamle. ^{5,6}

Meget få studier har undersøgt hvor stor en del af mamma tumorer hos hund er carcinomer (maligne tumorer). En undersøgelse fra 1974 nævner 40% ⁷. Man dør ikke nødvendigvis af maligne tumorer, størstedelen har et godartet forløb, særligt hvis de fjernes tidligt.

Der findes to studier som viser dødligheden for mamma tumorer, et svensk Agria-studie for benigne og maligne tumorer samlet set, med en case-fatalitet på 6% for alle tæver i alle aldre, og 8 % for 10 årige tæver ⁶. Det andet studie er et Rottweiler-specifikt studie, med en casefatalitet for tæver med carcinomer på 37% ⁸.

Fordel ved N generelt:

Ingen forekomst af tumorer i reproduktionsorganer som ikke findes, eksempelvis uterine tumorer, ovarie tumorer, testikel tumorer.

Ved at fjerne gonaderne eliminerer man desuden risikoen for størstedelen **vaginal tumorer**, og **perineal adenomer** hos hanhund, eftersom begge typer er kraftigt hormonafhængige.

Frekvensen af tumorer i reproduktionsorganerne er ukendt for uterine, vaginale og perineale tumorer.

Ovarie tumorer:

Frekvensen af *klinisk* indberettede ovarie tumorer var 0.4%/10 female DY i en italiensk population af intakte og steriliserede (!) hunhunde ⁹. DVS sandsynligvis højere i en intakt population.

Testikel tumorer:

Frekvensen af *klinisk* indberettede testikeltumorer er mellem 1.15/10 male DY i en italiensk population af både intakte og kastrede hunde (!) ⁹, og 7 % i en norsk studie på intakte han hunde ¹⁰. I et obduktionsstudie var frekvensen 26% ¹¹.

Ulempe ved Neutralisation:

Øget forekomst af blære tumorer, prostata tumor, mast celle tumor (MCT), lymfom (LSA), hæmangiosarkom (HSA) og osteosarkom (OSA).

MCT er en af de mest almindelige hudtumorer, og en estimeret case-fatality på 5-15% ifølge studier, afhængigt af lokaliseringen ^{12,13}.

De øvrige sygdomme er alle relativt sjældent forekommende, men med en case-fatality som nærmer sig 100 %.

Visse racer er særligt disponerede for forskellige cancertyper

Blæretumorer (TCC):

TCC udgør <1%- 2% af alle neoplasier hos hund ^{14,15}, hvilket groft regnet svarer til en årlig incidensrate på 0.05-0.1%. Visse racer er overdisponerede, eksempelvis Skotsk Terrier, Fox Terrier, WHWT (West Highland White Terrier) og Beagle ¹⁶.

Neutralisation øger risikoen hos begge køn, med en odds ratio 3-4.5 på tværs af racer ¹⁵⁻¹⁸.

Prostata tumorer:

Incidensen for kliniske prostata tumorer er 0.03-0.11% i et fransk studie ¹⁹, og 3.5-4% i et obduktionsstudie ²⁰. Overforekomst hos forskellige racer er beskrevet men er ej entydigt (foruden Skotsk Terrier og Shetland Sheepdog).

Neutralisation øger risikoen med en odds ratio 2.8-4.3 på tværs af racer ^{18,19,21}.

MCT

Incidensen for MCT er mellem 1-1.5 % i to europæiske populationer/10DY (hundear) ^{9,22}, men dette er overordentligt race-afhængigt. Racer med øget risiko er Golden Retriever, Labrador Retriever, Viszla, Mops, Staffordshire Bullterrier, Boxer, Rhodesian Ridgeback, Weimeraner, Shar-Pei, Boston Terrier ^{23,24}. Eksempelvis er incidensen mellem 2.5-3.5% hos intakte, amerikanske Golden og Labrador Retriever. Generelt set er store racer overdisponerede (²⁴).

Neutralisation øger risikoen for MCT. I visse studier (både racespecifikke og på tværs af racer) er dette kun/mest udtalt for tæver ^{24,25}, i andre studier er det hos begge køn ²⁶⁻²⁹. At give en generel faktor for begge køn vil være misvisende men de fleste studier beskriver en odds ratio mellem 2-4.

LSA

Incidensen for lymfom i to europæiske populationer er mellem 0.15-1% /10DY på tværs af racer og køn^{22,30}, men med raceafhængighed. I en tvær-europæisk undersøgelse er Doberman, Rottweiler, Boxer og Berner Sennen nævnt med overforekomst, medens der ses en høj forekomst hos Golden Retriever i USA^{28,31}.

Neutralisation øger risikoen for LSA hos begge køn, i store europæiske og amerikanske studier på tværs af racer, odds ratio 1.2-2.3,^{26,29} og i race-specifikke studier, eksempelvis amerikanske Golden Retriever af hunkøn²⁸.

HSA

Incidensen af HSA er lav, mellem 0.1-0.25%/10DY i 2 europæiske populationer^{9,22}. Der er beskrevet overforekomst hos Schæfer, Golden Retriever og Labrador Retriever.

Neutralisation øger risikoen for HSA hos begge køn i et stort amerikansk studie, men mest udtalt for tæver(odds ratio 3.2)²⁹. Ligeledes øget risiko for neutraliserede tæver at diagnosticeres med HSA i hjertet³²

OSA

Incidensen af OSA i en engelsk population var 0.5%/10DY²².

En raceafhængighed er beskrevet for en del store racer, eksempelvis Rottweiler, Skotsk hjortehund, Irsk Ulvehund, Greyhound. Hos Rottweiler er incidensen beskrevet til 2.3% hos intakte dyr³³, for Greyhound 6% i en population af overvejende neutraliserede dyr³⁴.

Neutralisation øger risikoen hos begge køn, set både racespecifikt hos Rottweiler³³ med en odds ratio på 4.5, og på tværs af racer i et stort amerikansk studie med odds ratio 1.6-2.5²⁹. I det racespecifikke studie så man, at desto tidligere hunden neutraliseredes, desto højere var risikoen for at udvikle OSA.

Samlet kan derfor siges omkring neutralisering og cancer;

At indenfor racer med høj forekomst af mamma tumorer er det en fordel at neutralisere tidligt, hvis de ikke samtidigt har høj forekomst af sygdomme som forværres med neutralisation, det være sig cancer, ledsygdomme, inkontinens osv.

Der findes god evidens for at VISSE cancerformer øger i frekvens med neutralisation, medens det for andre ikke er påvist denne sammenhæng. Det er ønskværdigt med flere racespecifikke studier, men desværre bør det også være racespecifikke og regions-specifikke studier, da det ej er sikkert at man kan finde samme kobling hos nordamerikanske hunde som europæiske/danske hunde. Til disse studier findes, BØR man oplyse en ejer om at der findes evidens for at neutralisation kan øge risikoen for visse cancersygdomme, medens det beskytter mod andre.

Herefter må ejer selv tage beslutning om hvad der vejer tungest på deres vægtskål, i forhold til race, størrelse hund og ønskemålet med neutralisation.

Der er flere studier som viser at neutraliserede dyr lever længere, og man har derfor tidligere konkluderet at det er årsagen til at flere neutraliserede dyr får cancer.

Det er helt korrekt at jo længere tid man lever, desto større er risikoen for at udvikle cancer, og mange studier har vist at neutraliserede dyr lever længere. Der kan være flere årsager til at neutraliserede dyr lever længere, og for at vi med sikkerhed kan sige at det samme gør sig gældende i Danmark, bør der laves et danskt/skandinavisk studie, da måden at være dyreejer på kan skille sig meget mellem regioner.

Et stort amerikansk studie viste at intakte dyr først og fremmest døde af infektioner og traume, medens neutraliserede dyr døde oftere af immunmedierede sygdomme og cancer³⁶. I to nyere racespecifikke studier (Rottweiler og Vizsla) så man ingen fordel af at være neutraliseret i forhold til levetid.^{8,27} Muligvis kan også levealder i forhold til neutralisation være racespecifikt.

1. Schneider, R., Dorn, C. & Taylor, D. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *1249–61* (1969).
2. Beauvais, W., Cardwell, J. & Brodbelt, D. The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs – a systematic review. *J. Small Anim. Pract.* **53**, 1–9 (2012).
3. Kristiansen, V. M. *et al.* Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Benign Mammary Tumors and Hyperplastic Lesions: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J. Vet. Intern. Med.* **27**, 935–942 (2013).
4. Kristiansen, V. M. *et al.* Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Mammary Carcinomas: A Randomized Controlled Trial. *J. Vet. Intern. Med.* **30**, 230–241 (2016).
5. Jitpean, S. *et al.* Breed Variations in the Incidence of Pyometra and Mammary Tumours in Swedish Dogs. *Reprod. Domest. Anim.* **47**, 347–350 (2012).
6. Egenvall, A. *et al.* Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Prev. Vet. Med.* **69**, 109–127 (2005).
7. Hampe, J. F. & Misdorp, W. IX. Tumours and dysplasias of the mammary gland. **112**, 241–256 (1974).
8. Waters, D. J., Kengeri, S. S., Maras, A. H., Suckow, C. L. & Chiang, E. C. Life course analysis of the impact of mammary cancer and pyometra on age-anchored life expectancy in female Rottweilers: Implications for envisioning ovary conservation as a strategy to promote healthy longevity in pet dogs. *Vet. J.* **224**, 25–37 (2017).
9. Baioni, E. *et al.* Estimating canine cancer incidence: Findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy. *BMC Vet. Res.* **13**, 1–9 (2017).
10. Nødtvedt, A. *et al.* Breed differences in the proportional morbidity of testicular tumours and distribution of histopathologic types in a population-based canine cancer registry. *Vet. Comp. Oncol.* **9**, 45–54 (2011).
11. Grieco, V. *et al.* Canine Testicular Tumours: a Study on 232 Dogs. *J. Comp. Pathol.* **138**, 86–89 (2008).
12. Murphy, S., Sparkes, a H., Blunden, a S., Brearley, M. J. & Smith, K. C. Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous mast cell tumours. *Vet. Rec.* **158**, 287–291 (2006).

13. Thompson, J. J. *et al.* Canine subcutaneous mast cell tumors: Cellular proliferation and kit expression as prognostic indices. *Vet. Pathol.* **48**, 169–181 (2011).
14. Priester, W. & McKay, F. The occurrence of tumors in domestic animals. *Natl. cancer Inst. nov*, 1–210 (1980).
15. Norris, A. M. *et al.* Canine Bladder and Urethral Tumors : A Retrospective Study of 115 Cases (1980-1985). 145–153 (1992). doi:10.1111/j.1939-1676.1992.tb00330.x
16. Knapp, D. W. *et al.* Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder A relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol. Oncol.* **5**, 47–59 (2000).
17. Raghavan, M., Knapp, D. W., Bonney, P. L., Dawson, M. H. & Glickman, L. T. Evaluation of the effect of dietary vegetable consumption on reducing risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **227**, 94–100 (2005).
18. Bryan, J. N. *et al.* A Population Study of Neutering Status as a Risk Factor for Canine Prostate Cancer. *Prostate* **1181**, 1174–1181 (2007).
19. Polisca, A., Troisi, A., Fontaine, E., Menchetti, L. & Fontbonne, A. A retrospective study of canine prostatic diseases from 2002 to 2009 at the Alfort Veterinary College in France. *Theriogenology* **85**, 835–840 (2016).
20. Mukaratirwa, S. & Chitura, T. Canine subclinical prostatic disease: histological prevalence and validity of digital rectal examination as a screening test. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* **78**, 66–68 (2007).
21. Teske, E., Naan, E. C., M, E., Garderen, E. Van & Schalken, J. A. Canine prostate carcinoma : epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. *Mol Cell Endocrinol* **197**, 251–255 (2002).
22. Dobson, J., Samuel, S., Milstein, H., Rogers, K. & Wood, J. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *JSAP* **43**, 240–46 (2002).
23. Warland, J. & Dobson, J. Breed predispositions in canine mast cell tumour: A single centre experience in the United Kingdom. *Vet. J.* **197**, 496–498 (2013).
24. White, C. R., Hohenhaus, A. E., Kelsey, J. & Procter-Gray, E. Cutaneous MCTs: Associations with Spay/Neuter Status, Breed, Body Size, and Phylogenetic Cluster. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **47**, 210–216 (2011).
25. Torres de la Riva, G. *et al.* Neutering Dogs: Effects on Joint Disorders and Cancers in Golden Retrievers. *PLoS One* **8**, (2013).
26. Grüntzig, K. *et al.* Swiss Canine Cancer Registry 1955-2008: Occurrence of the Most Common Tumour Diagnoses and Influence of Age, Breed, Body Size, Sex and Neutering Status on Tumour Development. *J. Comp. Pathol.* 1–15 (2016). doi:10.1016/j.jcpa.2016.05.011
27. Zink, M. C. *et al.* Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavioral disorders in gonadectomized Vizslas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **244**, 309–319 (2014).
28. Hart, B. L., Hart, L. A., Thigpen, A. P. & Willits, N. H. Long-term health effects of neutering dogs: Comparison of labrador retrievers with golden retrievers. *PLoS One* **9**, (2014).
29. Belanger, J. M., Bellumori, T. P., Bannasch, D. L., Famula, T. R. & Oberbauer, A. M. Correlation of neuter status and expression of heritable disorders. *Canine Genet. Epidemiol.* **4**, 6 (2017).
30. Merlo, D. *et al.* Cancer Incidence in pet dogs: findings of the animal tumor registry of Genoa, Italy. *J Vet Intern Med* **22**, 976–984 (2008).
31. Comazzi, S. *et al.* Breed-associated risks for developing canine lymphoma differ among

- countries : an European canine lymphoma network study. 1–7 (2018).
32. Ware, W. A. & Hopper, D. L. Cardiac Tumors in Dogs: 1982–1995. *J Vet Intern Med* **13**, 95–103 (1999).
 33. Cooley, D. M. *et al.* Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **11**, 1434–1440 (2002).
 34. Ru, G., Terracini, B. & Glickman, L. T. Host related risk factors for canine osteosarcoma. *Vet. J.* **156**, 31–39 (1998).
 35. Hart, B. L., Hart, L. A., Thigpen, A. P. & Willits, N. H. Neutering of German Shepherd Dogs: associated joint disorders, cancers and urinary incontinence. *Vet. Med. Sci.* **2**, 191–199 (2016).
 36. Hoffman, J. M., Creevy, K. E. & Promislow, D. E. L. Reproductive Capability Is Associated with Lifespan and Cause of Death in Companion Dogs. *PLoS One* **8**, 1–7 (2013).