



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Etiologi och morfologi för neoplastiska prostataförändringar hos hund

Martin Uhrenfeldt

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp
Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 13
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Uppsala 2010



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Etiologi och morfologi för neoplastiska prostataförändringar hos hund

Etiology and morphology of neoplastic changes in the canine prostate

Martin Uhrenfeldt

Handledare:

Fredrik Södersten, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: VM0068

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2010

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 13
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: neoplasi, prostata, carcinom, tumör, cancer, etiologi, morfologi, hund

Key words: neoplasia, prostate, carcinoma, tumor, cancer, etiology, morphology, dog

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Syfte och frågeställningar.....	3
Fysiologi, anatomi och histologi för prostata.....	3
Material och metoder	3
Litteraturöversikt	4
Etiologi för prostatatumörer på hund.....	4
Ålder.....	4
Kastration.....	4
Östrogen i höga doser.....	6
Cyklooxygenas-2.....	6
Näring.....	6
Genetiska faktorer.....	7
PIN.....	7
Benign prostatahyperplasi.....	8
Morfologiska skillnader mellan normal och neoplastisk prostatavävnad..	8
Adenocarcinom.....	8
Övriga tumörer.....	10
Diskussion	10
Etiologi för prostatatumörer på hund.....	10
Ålder.....	10
Kastration.....	10
Östrogen i höga doser.....	11
Cyklooxygenas-2.....	12
Näring.....	12
Genetiska faktorer.....	12
PIN.....	13
Benign prostatahyperplasi.....	13
Morfologiska skillnader mellan normal och neoplastisk prostatavävnad..	13
Behövs mer forskning?.....	14
Litteraturförteckning	14

SAMMANFATTNING

Denna uppsats är en litteratursammanställning baserad på utförd forskning rörande etiologi och morfologi hos prostatacarinom hos hund. Litteratursökningen har utförts i databaserna Web of Knowledge och PubMed.

Prostataproblem ses ofta hos äldre män och äldre hanhundar. Antalet individer som utvecklar prostatatumörer ökar med åldern, men tillståndet förekommer inte alls lika frekvent som andra prostatasjukdomar. Hos hund antas prevalensen av prostatacarinom vara ungefär 0,6 %.

Etiologin till prostatacarinom hos hund är inte helt kartlagd och flertalet hypoteser har presenterats. Möjliga förklaringar är ålder, kastration, östrogen, cyklooxygenas-2 (COX-2), näring, genetiska faktorer, prostate intra-epithelial neoplasia (PIN) och benign prostatahyperplasi (BPH). Dessa hypoteser beskrivs och diskuteras i denna uppsats. Det är möjligt att flera av faktorerna är av betydelse för tumörutvecklingen, men resultaten från utförd forskning är inte entydiga.

Mer forskning krävs för att kunna förklara varför tumörer uppstår i prostata hos hund. Förståelsen av mekanismerna bakom utvecklingen av prostatacarinom skulle kunna möjliggöra utformningen av preventiv behandling. Detta skulle resultera i minskad incidens och en friskare hundpopulation. Eftersom hunden länge agerat modelldjur för människans prostatasjukdomar vore en fastställd etiologi användbar även inom humanmedicinen.

SUMMARY

This composition is a compilation of literature based on research on etiology and morphology of prostatic carcinomas in dogs. The literature search was performed in the databases Web of Knowledge and PubMed.

Prostate-related problems are often seen in older men and older male dogs. The number of individuals developing prostate cancer also increases with age, but the condition doesn't occur as frequently as other prostate diseases. In the dog, the prevalence of prostatic carcinoma is believed to be approximately 0.6 %.

The etiology of prostatic carcinomas in dogs is not fully understood and several hypotheses have been presented. Possible explanations are age, castration, estrogen, COX-2, nutrition, genetic factors, PIN and benign hyperplasia. These hypotheses are described and discussed in this composition. It's possible that several factors are important in tumor development, but results from performed research are inconclusive.

More research is needed to explain why tumors arise in the prostate in dogs. If we understand the mechanisms underlying the development of prostatic carcinoma we may be able to design preventive treatment. This would result in decreased incidence and a healthier dog population. Since the dog functions as an animal model for human prostatic diseases, a determined etiology also would be of great use in human medicine.

INLEDNING

Syfte och frågeställningar

Syftet är att skriva en litteraturbaserad sammanställning av möjliga orsaker till neoplastiska förändringar hos hund, samt beskriva morfologiska skillnader mellan normal prostatavävnad och de vanligaste neoplastiska tillstånden.

Fysiologi, anatomi och histologi för prostata

Prostatan är en hanlig accessorisk könskörtel som producerar ett sekret vilket utgör en del av sädesvätskan. Sekretet förser spermier med näring och utgör en skyddande miljö under vandringen mot befruktning av ägget.

Hundens prostata har två ovala lobber och ligger retroperitonealt i bukhålan. Körteln omsluter urinblåsehalsen och proximala delen av uretra (LeRoy & Northrup, 2009). Normalt är hundens prostata mellan en ärtä och en valnöt i storlek, beroende på ras och ålder (Zuckerman & Groome, 1937).

Prostatan är en exokrin körtel som består av tubuloalveolära körtlar omgivna av det prostatiska stromat, som utgörs av glatt muskulatur och ett bindvävslager (LeRoy & Northrup, 2009). I prostatas körtelacini hos en okastrerad unghund ses luminära, sekretoriska epitelceller av cylindrisk eller kubisk form. I HE-färgning har dessa sekretoriska celler en ljus eosinofil cytoplasma med mycket granula (LeRoy & Northrup, 2009). Hos hundar är basalcellslagret i en frisk prostata osammanhängande (Leav et al., 2001) medan ett osammanhängande basalcellslager hos människor är ett starkt indicium på prostatacarcinom. Prostatans stroma är sammansatt av glatta muskelceller och fibroblaster inbäddade i ett kollagent matrix. I stromat finns också kapillärer, lymfkärl och nervvävnad (LeRoy & Northrup, 2009).

Prostatacarcinom verkar uppkomma mindre frekvent hos hundar än hos människor (Leav et al., 2001). Carcinom är tumörbildningar som utgår från epitelceller medan sarkom har sitt ursprung i mesenkymala celler. Då prostatacarcinom är väldigt ovanligt hos hund (Hayden et al., 1999) kommer fokus i denna uppsats att läggas på prostatacarcinom. Obduktionsstudier föreslår att prevalensen av prostatacarcinom hos hund ligger mellan 0,2 och 0,6 % (Bell et al., 1991).

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökning utfördes initialt i databaserna Web of Knowledge och PubMed. Sökorden som användes var dog/dogs/canine, prostate, neoplasia, prostatic neoplasia/prostatic diseases/cancer/prostatic neoplasm. Denna sökning gav 98 träffar varefter tiotalet relevanta artiklar valdes ut. Valen av artiklar baserades på dess titel, abstract, tillgänglighet och publikationsår. Från dessa tio artiklars referenslistor hittades ytterligare källor. Några artiklar erhöles från gruppmedlemmar.

LITTERATURÖVERSIKT

Etiologi för prostatatumörer på hund

Bakgrunden till prostatacancer hos hund är inte helt kartlagd. Flertalet studier har utförts på området med efterföljande hypoteser som försöker förklara orsakerna till sjukdomen. Här följer några av de möjliga förklaringar som framlagts för etiologin till prostatacancer. Sannolikt spelar flera faktorer in.

Alder

Faktumet att äldre hundar oftare får prostatacancer än unga hundar har länge varit känt. Leav & Ling (1968) såg att 90 % av hundarna i deras studie med adenocarcinom var 8 år eller äldre. Enligt en studie av Teske et al. (2002) var hundar med adenocarcinom signifikant äldre (medelålder 9,9 år) än hundar med andra prostatabesvär (medelålder 8,4 år). Dock har det visats att det inte är någon större åldersskillnad på hundar med prostatacancer och hundar med tumörer härstammande från andra hormonberoende körtlar (Leav & Ling, 1968).

Ett annat väldokumenterat fenomen är att många äldre hundar utvecklar spontan benign prostatahyperplasi (McGavin & Zachary, 2007). Tillväxt och upprätthållande av prostata är androgenberoende. Det manliga könshormonet testosteron omvandlas i prostata till den mest potenta formen dihydrotestosteron (DHT) av enzymet 5 α -reduktas (Shidaifat, 2009). Androgener binder in till androgenreceptorer (AR) och reglerar prostatans tillväxt, men har också visats vara inblandade i utvecklingen av benign prostatahyperplasi och prostatacancer. Efter könsmognad ses en signifikant nedreglering av uttrycket av 5 α -reduktas-genen medan uttrycket av AR inte ändras (Shidaifat, 2009). Uttryck av AR har associerats med cellproliferation och överlevnad hos prostatacancer (Amirghofran et al., 2004).

Bell et al. (1991) fann ingen signifikant åldersskillnad mellan intakta och kastrerade hundar vid diagnostisering av prostatacancer.

Kastration

Huruvida kastration är en predisponerande faktor till prostatacancer hos hund eller inte har varit ett hett debattämne bland forskare. Dock tyder senare forskning på att så nog är fallet.

Resultaten från en studie (Obradovich et al., 1987) visar att ingen större skillnad mellan kastrerade och intakta hundar förelåg i utvecklandet av prostatacancer. I studien uppträder prostatacancer hos hundar kastrerade både före och efter könsmognad, vilket pekar på att tumörerna uppkommer oberoende av influenser av testikulära androgener. Att kastrerade hundar drabbas kan enligt Obradovich et al. (1987) ha två möjliga förklaringar: att etiologin inte är hormonellt medierad eller att nontestikulära hormoner medierar. Prolaktin är ett nontestikulärt hormon som i

artikeln föreslås ha betydelse. Prolaktin stimulerar 5α -reduktas som omvandlar testosteron till dihydrotestosteron i prostata (Obradivich et al., 1987).

I en retrospektiv studie (Cornell et al., 2000) återfanns en majoritet av prostatacarcinomfallen i äldre sexuellt intakta hundar eller hundar som kastrerats kirurgiskt efter könsmognad. Adenocarcinom var den vanligaste histologiska typen, även om fler än hälften visade på heterogenitet inom tumören. Exponeringstiden för testikelhormoner var signifikant längre för hundar med adenocarcinom än hundar med morfologiska blandtumörer (Cornell et al., 2000).

En omfattande ny studie visar dock på hög statistisk signifikans mellan kastration och utvecklandet av samtliga typer av prostatacancer och flera andra cancerformer i urinvägarna (Bryan et al., 2007). Enligt studien nära tredubblas den sammanlagda risken att utveckla prostatacarcinom och urinvägstumörer efter kastrering kontra motsvarande risk för intakta hundar. Den cancertyp i prostata som kastrerade hundar löper minst ökad risk att utveckla i förhållande till okastrerade är adenocarcinom (relativ risk: 1,76) (Bryan et al., 2007). En studie utförd av Bell et al. (1991) tyder också på att kastrerade hundar löper större risk för prostatacarcinom. Deras resultat säger att kastrerade hundar har 2,68 gånger högre risk att utveckla prostatacarcinom än sexuellt intakta hundar, men resultaten är inte statistiskt signifikanta (CI 95 %, 0,995-5,617). Teske et al. (2002) ser en ökad risk för prostatacarcinom hos hundar som kastrerats mer än 100 dagar före cancerdiagnosen, oberoende av vilka prostataproblem som var anledningen till kastrationen. Dessa carcinom utvecklas vid olika tider efter kastrationen men vid samma ålder hos både kastrerade och intakta.

Det kan vara så att carcinogeniteten varierar mellan kastrerade och intakta hundar. Leav & Ling (1968) skriver att utvecklingen av prostatacancer hos kastrerade hundar är av mer malign typ. Om så vore fallet borde sjukdomen uppträda olika hos de två grupperna, men inga signifikanta skillnader iaktogs mellan kastrerade och intakta hundar förutom att de kastrerade visade fler lungmetastaser (Bell et al., 1991). Några icke statistiskt signifikanta resultat från samma studie visade dock att fler kastrerade hundar (100 %) än intakta hundar (85 %) hade metastaser. Hos kastrerade hundar var 50 % av tumörerna lågt differentierade medan motsvarande siffra hos intakta hundar var 19 %.

Kastration leder till signifikant uppreglering av uttrycket av Transforming growth factor β -mRNA (TGF- β -mRNA) (Shidaifat et al., 2007). Proteinet TGF- β binder i normala celler in och påverkar celcykeln i G1 på olika sätt: stannar proliferation, inducerar differentiering och initierar apoptos (Blobe et al., 2000). När en normal cell tumöromvandlas förändras delar av dess signaleringsväg vilket gör att TGF- β tappar kontrollen över cellen. Detta leder till proliferation av cellen och omkringliggande fibroblaster. Båda dessa celltyper ökar därefter sin produktion av TGF- β som påverkar omkringliggande fibroblaster, immunceller, endotelceller och

glattmuskulatur. Effekten av detta blir immunosuppression och ökad vaskularisering vilket gör cancer mer invasiv. TGF- β gör också om T-hjälparceller, som normalt attackerar cancercellerna, till regulatoriska T-celler vilket stänger av den inflammatoriska reaktionen (Blobe et al., 2000).

Östrogen i höga doser

Bryan et al. (2007) skriver att östrogen i höga doser ger metaplasi av epitelceller samt uttryck av COX-2, vilka är potentiella pre-neoplastiska förändringar. Borttagandet av androgen stimulering och potentiell ökning av relativ östrogenpåverkan kan spela en roll i neoplastiska förändringar (Bryan et al., 2007).

Epigenetiska förändringar, ärftliga men reversibla förändringar i DNA, har setts i samband med stimulationsändringar av androgenreceptorer. Sådana förändringar där genuttryck stängs av ("gene silencing") har visats förekomma i human prostatacancer (Bryan et al., 2007). Liknande förändringar verkar spela en roll även för cancer hos hund (Bryan et al., opublicerad data).

Cyklooxygenas-2

Cyklooxygenas (COX), även kallat Prostaglandin G/H syntetas (PGHS), är ett enzym bestående av två isoformer som bl.a. katalyserar produktionen av prostaglandiner (Trembley et al., 1999). Enligt samma artikel är dessa prostaglandiner involverade i många fysiologiska och patologiska processer i kroppen. Tidigare studier har föreslagit ett samband mellan COX-2 och cancerbildning hos hundar (Trembley et al., 1999). Trembley et al. (1999) visade att COX-1 finns uttryckta i bindvävsstråkens fibroblaster och i endotelceller i normal prostatavävnad hos hundar. COX-2 däremot ses inte alls i den normala prostatan. Hos hundar med adenocarcinom visade emellertid 75 % (18/24) av de studerade fallen uttryck av COX-2 hos tumörcellerna.

Flera studier stödjer teorin att prostaglandiner spelar en roll i progressionen av cancer (Trembley et al., 1999) men den exakta bakomliggande mekanismen är inte känd. En studie in vitro (Tsujii et al., 1995) visade att tarmceller som överuttryckte COX-2 uppvisade ökad adhesion till extracellulärt matrix och visade sig vara resistent mot inducerad apoptos. Dessa två fenotypiska förändringar skulle kunna öka cellernas benägenhet att canceromvandlas. Tsujii et al. (1998) visade att tumörceller i colon som överuttryckte COX-2 producerade höga nivåer av angiogena faktorer. Dessa faktorer bidrar till vaskularisering av tumören, vilket är ett nödvändigt steg för tumörväxt. Ytterligare studier har visat att prostaglandiner kan bidra till utvecklingen av cancer bl.a. genom att stimulera till cellväxt och genom att undertrycka immunsvaret (Trembley et al., 1999).

Näring

Waters et al. (2005) testade och jämförde selens inverkan på DNA-skada i prostata- och hjärnvävnad i en hundmodell. Resultatet visade på en U-formad dos-responskurva

där DNA-skadan varierade med selenintaget. För litet selenintag såväl som för stort ökar alltså riskerna för cancerutveckling. Liknande U-kurva har noterats för fler mineraler och ämnen, såsom zink som vid brist resulterar i ökad DNA-skada och störning av tumörsuppressorgen p53. Studier har även visat att överintag av zink signifikant dubblar riskerna för prostatacancer (Waters et al., 2005).

Genetiska faktorer

Mycket lite är känt om prostatacarcinoms molekylära patogenes och definitiva ursprung hos hund (LeRoy & Northrup, 2009). Kromosomal abnormaliteter i prostatacarcinom hos hund innefattar bl.a. polysomi av kromosom 13, vilket beskrivs i en artikel av Winkler et al. (2006). Där skildras en hund med prostatacarcinom med polysomi av kromosom 13 som enda cytogenetiska abnormalitet. Kromosomal polysomi innebär att cellen har minst en kromosom för mycket. Flera studier har visat på närvaro av polysomi av kromosom 13 i lymfom och lymfosarkom (Winkler et al., 2006). Författarna skriver även att hundens kromosom 13 delar homologi med den terminala delen av den humana kromosomen 8q. Denna kromosomdel är involverad i aktiveringen av flera humana sjukdomar såsom akut leukemi, lymfom men också i tillväxt och progression av human bröst- och prostatacancer (Winkler et al., 2006). Mutationer i somatiska celler har inte identifierats som en riskfaktor hos hund och till skillnad från human prostatacancer finns inga bevis för att sjukdomen är ärftlig hos hund (LeRoy & Northrup, 2009).

Den relativa risken (RR) att utveckla prostatacancer hos kastrerade hundar är signifikant högre hos vissa raser bl.a. dobermann, shetland sheepdog, skotsk terrier, airedaleterrier och blandraser (Bryan et al., 2007). En högre RR för att utveckla prostatacancer återfinns även hos sexuellt intakta hundar av raserna dobermann och airedaleterrier (Bryan et al., 2007). Tax, dvärgpudel och amerikansk cockerspaniel är raser som enligt samma undersökning löper minskad risk att utveckla prostatacancer. Det faktum att risken varierar med ras tyder på att genetiska faktorer spelar in i utvecklingen av dessa sjukdomar. Även Teske et al. (2002) fann en signifikant ökad risk att utveckla prostatacarcinom hos vissa raser (95 % CI). Skotsk terrier (OR= 7,43), bouvier des flandres (OR= 8,44), berner sennen (OR= 2,41).

Cornell et al. (2000) kunde inte finna någon extra utsatt ras hos hundar med kliniskt synlig prostatacancer. Dock visade de att hundar med adenocarcinom vägde mer än de med blandtumörer (p=0.02). Bell et al. (1991) fann inte heller någon predisponerad ras i sin adenocarcinomstudie.

PIN

Tidiga stadier av human prostatacancer kännetecknas av ett histologiskt mönster kallat prostate intra-epithelial neoplasia (PIN). Vid PIN ses proliferation av celler innanför basalmembranen i körtelvävnad och gångar, vilka uttrycker olika grad av malignitet (LeRoy & Northrup, 2009). Vid PIN ses osammanhängande

basalcellslager, förhöjd mitos samt ökad mängd av små blodkärl (McGavin & Zachary, 2007).

Enligt Waters et al. (1997) är high-graded PIN (HGPIN) morfologiskt lika hos hund och människa och ses hos den senare som en direkt prekursor till prostatacarcinom. I studien sågs HGPIN hos 66 % (19/29) av hundarna med prostatacarcinom. Splittring av basalcellslagret sågs i 72 % av hundfallen med PIN, att jämföras med 56 % hos människa. Total splittring av basalcellslagret är karaktäristiskt för carcinom (Waters et al., 1997).

Aquilina et al. (1998) gjorde en studie för att undersöka prevalensen av HGPIN hos militärhundar med och utan adenocarcinom. Resultaten visade att 3 % (6/199) av hundarna utan adenocarcinom hade PIN och 72 % (18/25) med adenocarcinom hade utvecklat PIN.

Enligt Waters & Bostwick (1997) hittades HGPIN endast i 8 % (1/11) hos äldre kastrerade hundar medan 55 % (6/11) av de äldre intakta hundarna visade samma förändringar.

Benign prostatahyperplasi

Benign prostatahyperplasi (BPH) innebär en godartad förstoring av prostatan. BPH uppkommer i nästan alla äldre hanhundar och andelen som får prostatacarcinom är under 0,6 % (Bell et al., 1991). Flertalet studier visar på ökade cancerrisker för kastrerade hundar och dessa får inte BPH spontant eftersom den utvecklingen är androgenberoende (Teske et al., 2002).

Morfologiska skillnader mellan normal och neoplastisk prostatavävnad

I en retrospektiv studie (Cornell et al., 2000) ingick 76 fall av prostatacarcinom hos hund. Där visade sig adenocarcinom vara den vanligaste histologiska typen och stod för 36 % av cancerfallen. Mer än hälften av prostatacarcinomen i samma studie innehöll histologisk heterogenitet inom tumören. Enligt två andra studier är adenocarcinom, övergångsepitel-carcinom och odifferentierade carcinom de vanligaste histologiska typerna (Leav & Ling, 1968; Bell et al., 1991).

Trots att prostatomegali är ett frekvent fynd vid prostatasjukdomar, verkar en neoplastiskt förändrad prostata vara större än den hos hundar med bakteriell prostatit eller benign prostatahyperplasi (Bell et al., 1991).

Adenocarcinom

Den vanligaste histologiska typen i flertalet studier är ett intraalveolärt proliferativt mönster, vilket uppkommer hos både intakta och kastrerade hundar (Leav & Ling, 1968; Leav et al., 2001). De adenocarcinom som ingick i en studie av Cornell et al. (2000) visade prov på glandulär differentiering i form av varierande storlek, form och

utspridning hos acini. Acini var linjerade av kubiska eller cylindrisk celler med förstörade cellkärnor och framträdande nukleoler.

I en studie av Leav & Ling (1968) beskrevs olika typer av adenocarcinom på hund. Studien baserades på obduktioner från 20 fall av adenocarcinom och resulterade i en kategorisering av deras fynd. Indelningen gjordes efter det dominerande histologiska mönstret. De som bildade acini eller alveoli kallades adenocarcinom och de som inte gjorde det kallades odifferentierade adenocarcinom. Adenocarcinomen delades upp i intraalveolärt proliferativt mönster (typ 1) och små alveolära (typ 2). De odifferentierade delades upp i syncytietyper (typ 3) och diskret epitelial typ (typ 4). Typ 1, stod för mer än hälften av fallen i studien (11/20). De karakteriserades av multipla foci av oregelbundet formade alveoli som innehöll ormbunkslika formationer av neoplastiska celler som sträckte sig från ett tätt basallager upp mot lumen. Dessa celler saknade polaritet och var inte belägna på ett basalmembran. Den näst vanligaste typen i studien var typ 2 (5/20), där tumörcellerna bildade små acini, inbäddade i prolifererande fibrös bindväv. Dessa glandulära foci liknade ofta de i atrofierade, icke-neoplastiska körtlar. För att differentiera tumörtyp 2 från dessa strukturer tittade man bl.a. på cellernas pleomorfism. Adenocarcinom typ 3, syncytietyper, sågs i tre fall och dessa cellers utseende skiljde sig mycket från normalt prostataepitel. Tumörerna bestod av pleomorfa, ofta fusiforma celler, ibland ordnade i lager såsom hos vissa sarkom. Hos typ 4 (1/20) sågs enstaka diskret runda till polygonala celler som var inbäddade i bindväv. De neoplastiska cellerna innehöll vanligtvis en stor vakuol i cytoplasman vilket gav ett fettcellsliknande utseende ("signet ring").

Leav & Ling (1968) beskrev vidare de cellulära skillnaderna mellan normal och neoplastisk prostatavävnad. Cellkärnan hos normala och hyperplastiska prostataceller är basalt belägen, basofil till färgen och något oval i formen. Cellkärnan upptar i dessa celler en tredjedel till hälften av volymen och de innehåller en eller flera mörklila nukleoler. Cytoplasman är ljus eosinofil och granulerad. De neoplastiska cellerna varierar, i motsats till normala och hyperplastiska, i form, storlek och färg. Maligna prostataceller får en större cellkärna vilken upptar 50 – 75 % av cellvolymen. Cellkärnan är i neoplastiska celler även ofta belägen mer centralt än hos normala celler. Celler klassade som "signet rings" kan också ses. Signet rings finns i de flesta adenocarcinom oavsett histologisk typ. Dock förekommer de inte lika frekvent i odifferentierade typer.

Bell et al. (1991) såg fokala till multifokala områden av ökad echogenicitet i prostata hos 67 % av hundarna med adenocarcinom. En ökad echogenicitet innebär att vävnaden är lättare att urskilja från andra vävnader vid ultraljud. Detta tillstånd ses även hos hundar med prostatit men är allra vanligast i samband med adenocarcinom (Bell et al., 1991).

Övriga tumörer

Utöver körtelepitel kan bl.a. övergångsepitelceller (urotel) i uretras pelvisdel canceromvandlas (Cornell et al., 2000). Av de 76 fall med prostatacarcinom hos hund som Cornell et al. (2000) inkluderade i sin studie hade 8 % sitt ursprung i urotel och 5 % härstammade från plattepitel. 53 % av prostatacarcinomen var av blandad morfologisk typ, vilket innebär att tumören visade prov på minst två histologiska mönster av olika ursprung i samma sektion.

Det kan även förekomma olika typer av sarkom i prostata hos hund (McEntee, 2002). Sarkom är elakartade tumörer och utgår från olika typer av mesenkymal vävnad såsom bindväv (fibrosarkom), blodkärl (hemangiosarkom) och glatt muskulatur (leiomyosarkom). Dock är det extremt ovanligt med sarkom i prostata på hund (Hayden et al., 1999) och väldigt lite står skrivet om hur de ser ut morfologiskt. Enligt Veterinary Medical Database diagnostiserades 1397 fall av prostatacancer på hund under perioden 1977-1997 (McEntee, 2002). Av dessa stod mesenkymala tumörer för 1,9 % (27/1397).

DISKUSSION

Etiologi för tumörbildning hos hund

Alder

Äldre hundar får prostatacarcinom i mycket högre utsträckning än unga hundar (Leav & Ling, 1968). En eller flera faktorer spelar in i denna process som gör att äldre individer är mer benägna att utveckla tumörer. Shidaifat (2009) visar att uttrycket av androgenreceptorn (AR) inte minskar efter hanhundens könsmognad. Amirghofran et al. (2004) associerar AR med proliferation och överlevnad av prostatacancer. Sammanslaget pekar resultaten från dessa artiklar på att AR skulle kunna bidra till utvecklingen av prostatacancer hos äldre hundar. Enligt Bell et al. (1991) är det ingen signifikant ålderskillnad mellan intakta och kastrerade hundar vid diagnostisering. Detta tyder dock på att androgeners bindning till AR kanske inte har så stor betydelse för cancerprogressionen.

Kastration

Det har pågått en tvist mellan forskare om huruvida kastration leder till ökad benägenhet att utveckla prostatacarcinom eller inte. Vissa menar att de inte ser några skillnader medan andra säger att skillnaden är stor. Den stora andelen kastrerade hundar som utvecklar prostatacarcinom pekar dock på att testikulära könshormoner inte är den orsakande faktorn. En annan möjlighet är att nontestikulära androgener, producerade i binjurebarken, utövar samma effekt hos kastrerade hundar.

I en studie (Obradovich et al., 1987) var 84 % av dem som utvecklade prostatacarcinom sexuellt intakta eller kastrerade i vuxen ålder. Resultaten stämmer bra överens med dem från en studie av Cornell et al. (2000) som visade att

majoriteten av prostatacarcinomfallen drabbade samma patientkategorier. Resultaten tyder således på att kastration inte predisponerar för prostatacarcinom. 20 år senare publicerades en artikel av Bryan et al. (2007) som visade raka motsatsen. Resultaten från denna stora studie visade på att kastration leder till en nästan tredubblad risk för att utveckla prostatacarcinom och urinvägstumörer. Teske et al. (2002) såg också ökad risk för hundar kastrerade minst 100 dagar före cancerdiagnosen. Dessa carcinom utvecklades vid olika tidpunkter efter kastrationen men vid samma ålder hos både kastrerade och intakta. Forskarlagets slutsats var att kastration inte initierar tumören, men möjligen kan gynna dess utveckling. Bell et al. (1991) visade också att kastrering troligen innebär en ökad risk för prostatacarcinom, men resultaten var inte statistiskt signifikanta.

Cornell et al. (2000) visade att exponeringstiden för testikulära androgener är starkt kopplad till den histologiska tumörbilden. De såg att hundar med adenocarcinom exponerats längre för testikulära androgener än hundar med morfologiska blandtumörer. Studien visade bl.a. att intakta hundar drabbades av adenocarcinom i större utsträckning (57 %) än hundar kastrerade vid mindre än 12 månaders ålder (23 %). Bell et al. (1991) visade däremot att adenocarcinom oftast uppkommer hos äldre intakta hundar och hundar kastrerade tidigt i livet. Dock talar detta emot all övrig forskning som presenterats och därför bör dess relevans ifrågasättas.

Leav & Ling (1968) har lagt fram hypotesen att kastrerade hundar har mer maligna tumörer än intakta hundar. De resultat som presenterades visade på ökad metastasverksamhet hos kastrerade hundar. Detta tyder på att sjukdomen är mer aggressiv hos kastrerade hundar än hos icke kastrerade. Bell et al. (1991) såg också tendenser till ökat malignt beteende hos carcinomen hos kastrerade hundar. De kastrerade hundarnas tumörer visade mer metastasbenägenhet och lägre differentiering, dock var resultaten i denna studie inte statistiskt signifikanta. I en studie (Shidaifat et al., 2007) visades att uttrycket av TGF- β -mRNA, som normalt bl.a. styr cellulär tillväxt, uppregleras signifikant vid kastration. I tumöromvandlade celler har TGF- β tappat kontrollen över tillväxten, vilken därför tilltar. Som svar på tillväxten producerar tumörcellerna och omkringliggande fibroblaster ännu mer TGF- β , vilket leder till hämning av omkringliggande celler. Resultatet blir ökad vaskularisering och immunosuppression vilket gynnar tumörväxten. TGF- β gör också om T-hjälparceller till regulatoriska T-celler, vilket stänger av den inflammatoriska processen (Shadaifat et al., 2007). Kanske kan detta vara orsaken till den eventuella ökningen i malignitet hos tumörer på kastrerade hundar.

Östrogen i höga doser

Östrogen i höga doser ges inte till hanhundar under normala förhållanden, varför relevansen av denna hypotes relevans bör diskuteras. Det rör sig nog snarare om förhållandet i stimulans av östrogener och androgener. Det enda tillfället då detta teoretiskt sätt skulle kunna inträffa normalt är vid en eventuell kastration då den

androgena stimulansen går ner. Då testiklarna har avlägsnats återstår endast binjurebarken som producent av androgener.

Cyklooxygenas-2

Cyklooxygenas-2 (COX-2) deltar vid produktionen av prostaglandiner, vilka är involverade i en mängd fysiologiska och patologiska processer i kroppen. Forskare har visat på ökat uttryck av COX-2 av cellerna i ett adenocarcinom (75 %) jämfört med normala prostataceller där de inte ses alls (Trembley et al., 1999). Prostaglandiner har associerats med cancerprogression genom att bl.a. stimulera tillväxt och undertrycka immunsvaret. Flera studier visar att långtidsbehandling med NSAID, som hämmar effekten av COX-2, verkar ha en skyddande effekt mot colorektal cancer hos människa (Trembley et al., 1999).

Näring

Hundens näringsstatus har enligt flertalet studier visat sig vara viktigt för hälsan. T.ex. visar en studie av Waters et al. (2005) att både brist och överintag av zink kan leda till DNA-skada och ökade risker för prostatacancer. Alltså är det väldigt viktigt att hunden ges en balanserad kost baserad på vetenskap.

Genetiska faktorer

Vad gäller genetiska faktorer är forskarna inte heller överens. I vissa studier ses ingen skillnad mellan raser medan andra forskarlag presenterar utsatta raser i sina studier. En orsak till att många inte finner någon predisponerad ras kan vara för litet antal hundar inkluderade i studien. Är rasspridningen för stor i studien kan inga slutsatser om rasers benägenhet att utveckla carcinom dras.

Flera studier har visat på närvaro av polysomi av kromosom 13 i lymfom och lymfosarkom (Winkler et al., 2006). Av detta är det nära till hands att dra slutsatsen att hundens kromosom 13 innehåller en gen eller en grupp av gener som kan vara inblandade i tumörutvecklingen (Winkler et al., 2006). Att hundens kromosom 13 delar homologi med den terminala delen av den humana kromosomen 8q pekar också på att den kan vara inblandad i carcinogenesen. Den humana kromosomdelen är nämligen bl.a. inblandad i tillväxt och progression av human bröst- och prostatacancer (Winkler et al., 2006). Mutationer i somatiska celler har inte identifierats som en riskfaktor hos hund och till skillnad från human prostatacancer finns inga bevis för att sjukdomen är ärftlig hos hund (LeRoy & Northrup, 2009).

Bell et al. (1991) såg ingen extra benägenhet att utveckla adenocarcinom hos någon specifik ras. Däremot var det fler medelstora och stora hundar beskrivna.

I en studie av Bryan et al. (2007) sågs däremot mer utsatta raser. Denna studie var väldigt mycket större än många andra och baserades på resultat från 2219 hundar med urinblåsecancer eller prostatacancer. Med tanke på studiens storlek verkar det troligt

att det faktiskt förekommer raser med ökad benägenhet att utveckla prostatacarcinom, trots att många andra studier inte visar några skillnader. De flesta av de raser som nämnts som extra utsatta är stora hundar, vilket stärker resultaten från Bell et al. (1991).

PIN

Human prostatacancer föregås av ett histologiskt mönster som kallas intra-epithelial neoplasia (PIN) (LeRoy & Northrup, 2009). Waters et al. (1997) slog fast att HGPIN (high-graded PIN) är morfologiskt lika hos hund och människa och visade att HGPIN fanns hos 66 % av hundarna med prostatacarcinom. Aquilina et al. (1998) visade i sin studie att PIN förekom i 72 % av fallen med adenocarcinom medan endast 3 % av de utan adenocarcinom hade utvecklat PIN. Prevalensen för var och en av dessa tros vara högre p.g.a. variation i vävnaderna samt att de endast tittade på en slumpvis histologisk sektion av prostata. Waters et al. (1997) och Aquilina et al. (1998) visade samma resultat trots skillnader i ras, livsstil och diet hos hundarna. Slutsatsen av detta skulle kunna betyda att det antingen kan vara delad genetisk benägenhet eller liknande miljöfaktorer som orsakar PIN och cancer. Resultaten från dessa två kohortstudier tyder på att PIN är en gemensam väg för cancer, vilket stärker hypotesen där PIN ses som prekursor till cancer även hos hund.

Waters & Bostwick (1997) fann att HGPIN endast hittades i 8 % hos äldre kastrerade hundar medan 55 % av de äldre intakta hundarna visade samma förändringar. Att kastrerade hundar har lägre frekvens av HGPIN samt löper större risk att utveckla prostatacarcinom talar dock emot teorin om att HGPIN är en prekursor till prostatacarcinom hos hund.

55 % av äldre intakta hanhundar utan kliniska tecken på prostatacancer har histologiska förändringar i form av PIN (Waters & Bostwick, 1997). Trots att morfologiska skador liknande PIN har identifierats på hund är det svårt att veta värdet av det som prekursor till prostatacancer (LeRoy & Northrup, 2009). Det är inte så ofta det tas biopsier på så tidigt utvecklade tumörer, då hundarna är till synes helt friska individer. Detta försvårar forskningen kring PIN och dess betydelse för carcinogenesen.

Benign prostatahyperplasi

Det framgår tydligt att BPH troligen inte är en predisponerande faktor för prostatacarcinom hos hund. Detta eftersom mer eller mindre 100 % av alla äldre hanhundar utvecklar BPH medan bara ungefär 0,6 % utvecklar prostatacarcinom.

Morfologiska skillnader mellan frisk och neoplastisk prostatavävnad

Cornell et al. (2000) visade att exponeringstiden för testikulära androgener är starkt kopplad till den histologiska tumörbilden. De såg att hundar med adenocarcinom exponerats längre för testikulära androgener än hundar med morfologiska

blandtumörer. Studien visade bl.a. att intakta hundar drabbades av adenocarcinom i större utsträckning (57 %) än hundar kastrerade vid mindre än 12 månaders ålder (23 %).

Maligna tumörer är generellt lägre differentierade än benigna tumörer. Morfologiskt liknar högt differentierade maligna tumörer ursprungsparenkymet och har lägre metastaspotential än de lågt differentierade. De senare kan anta fler differentieringsriktningar och utgör därför en större metastasrisk. Maligna tumörer vars ursprung är svåra att fastställa kallas odifferentierade tumörer. Förlust av morfologiska karakteristika för vävnadsmognad följs ofta av förlust av funktion och utveckling av aggressivt beteende (McGavin & Zachary, 2007).

Behövs mer forskning?

Mer forskning krävs för att kunna förklara varför tumörer uppstår i prostata hos hund. Förstår vi mekanismerna bakom utvecklandet av prostatacarcinom kan kanske preventiv behandling utformas vilket skulle resultera i minskad incidens och en friskare hundpopulation. Eftersom hunden länge agerat modelldjur för människans prostatasjukdomar vore en fastställd etiologi användbar även inom humanmedicinen.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Amirghofran, Z., Monabati, A., Gholijani, N. (2004). Androgen receptor expression in relation to apoptosis and the expression of cell cycle related proteins in prostate cancer. *Pathology Oncology Research*, 10, 37-41.
- Aquilina, J.W., McKinney, L., Pacelli, A., Richman, L.K., Waters, D.J., Thompson, I., Burghardt, W.F. Jr, Bostwick, D.G. (1998). High grade prostatic intraepithelial neoplasia in military working dogs with and without prostate cancer. *The Prostate*, 36, 189-193.
- Bell, F.W., Klausner, J.S., Hayden, D.W., Feeney, D.A., Johnston, S.D. (1991). Clinical and pathologic features of prostatic adenocarcinoma in sexually intact and castrated dogs: 31 cases (1970-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 199, 1623-1630.
- Blobe, G.C., Schiemann, W.P., Lodish, H.F. (2000). Role of transforming growth factor beta in human disease. *The New England Journal of Medicine*, 342, 350-358. Review.
- Bryan, J.N., Keeler, M.R., Henry, C.J., Bryan, M.E., Hahn, A.W., Caldwell, C.W. (2007). A population study of neutering status as a risk factor for canine prostate cancer. *The Prostate*, 67, 1174-1181.
- Cornell, K.K., Bostwick, D.G., Cooley, D.M., Hall, G., Harvey, H.J., Hendrick, M.J., Pauli, B.U., Render, J.A., Stoica, G., Sweet, D.C., Waters, D.J. (2000). Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine prostate carcinoma: A retrospective analysis of 76 cases. *The Prostate*, 45, 173-183.
- Hayden, D.W., Klausner, J.S., Waters, D.J. (1999). Prostatic leiomyosarcoma in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 11, 283-286.
- Leav, I. & Ling, G.V. (1968). Adenocarcinoma of the canine prostate. *Cancer*, 22, 1329-1345.
- Leav, I., Schelling, K.H., Adams, J.Y., Merk, F.B., Alroy, J. (2001). Role of canine basal

- cells in postnatal prostatic development, induction of hyperplasia, and sex hormone-stimulated growth; and the ductal origin of carcinoma. *The Prostate*, 48, 210-224.
- LeRoy, B.E., & Northrup, N. (2009). Prostate cancer in dogs: comparative and clinical aspects. *The Veterinary Journal*, 180, 149-162. Review.
- McEntee, M.C. (2002). Reproductive oncology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 17, 133-149. Review.
- McGavin, M.D., Zachary, J.F. (2007). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 4th Edition, Mosby, 253-260, 1340-1343.
- Obradovich, J., Walshaw, R., Goullaud, E. (1987). The influence of castration on the development of prostatic carcinoma in the dog. 43 cases (1978-1985). *The Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1, 183-187.
- Shidaifat, F., Gharaibeh, M., Bani-Ismael, Z. (2007). Effect of castration on extracellular matrix remodeling and angiogenesis of the prostate gland. *Endocrine Journal*, 54, 521-529.
- Shidaifat, F. (2009). Age-dependent expression of 5alpha-reductase and androgen receptors mRNA by the canine prostate. *Physiological Research*, 58, 155-158.
- Teske, E., Naan, E.C., van Dijk, E.M., van Garderen, E., Schalken, J.A. (2002). Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197, 251-255.
- Tremblay, C., Doré, M., Bochsler, P.N., Sirois, J. (1999). Induction of prostaglandin G/H synthase-2 in a canine model of spontaneous prostatic adenocarcinoma. *The Journal of the National Cancer Institute*, 91, 1398-1403.
- Tsujii, M. & DuBois, R.N. (1995). Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell*, 83, 493-501.
- Tsujii, M., Kawano, S., Tsuji, S., Sawaoka, H., Hori, M., DuBois, R.N. (1998). Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell*, 93, 705-716.
- Waters, D.J. & Bostwick, D.G. (1997). Prostatic intraepithelial neoplasia occurs spontaneously in the canine prostate. *Journal of Urology*, 157, 713-716.
- Waters, D.J., Hayden, D.W., Bell, F.W., Klausner, J.S., Qian, J., Bostwick, D.G. (1997). Prostatic intraepithelial neoplasia in dogs with spontaneous prostate cancer. *The Prostate*, 30, 92-97.
- Waters, D.J., Shen, S., Glickman, L.T., Cooley, D.M., Bostwick, D.G., Qian, J., Combs, G.F. Jr, Morris, J.S. (2005). Prostate cancer risk and DNA damage: translational significance of selenium supplementation in a canine model. *Carcinogenesis*, 26, 1256-1262.
- Winkler, S., Reimann-Berg, N., Murua Escobar, H., Loeschke, S., Eberle, N., Höinghaus, R., Nolte, I., Bullerdiek, J. (2006). Polysomy 13 in a canine prostate carcinoma underlining its significance in the development of prostate cancer. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 169, 154-158.
- Zuckerman, S. & Groome, J.R. (1937). The aetiology of benign enlargement of the prostate in the dog. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 44, 113-124.