

Livmodercancer hos kanin - diagnos, behandling & profylax

**Uterine cancer in rabbits - diagnosis,
treatment & prevention**

Victoria Saxe



Foto: Simona Robová. Pixabay.com

*Uppsala
2019*

Livmodercancer hos kanin - diagnos, behandling & profylax

Uterine cancer in rabbits - diagnosis, treatment & prevention

Victoria Saxe

Handledare: Carl-Gustaf Thulin, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator: Maria Löfgren, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kursansvarig institution: Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kurskod: EX0862

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2019

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Kanin, *Oryctolagus cuniculus*, livmodercancer, adenokarcinom, cancer, kastrering.

Key words: Rabbit, *Oryctolagus cuniculus*, uterine cancer, adenocarcinoma, cancer, castration.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Bakgrund	3
Syfte	3
Frågeställning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt	4
Livmoderns fysiologi	4
Cancer	4
<i>Livmodercancer</i>	5
<i>Kombination av tumörer</i>	6
Symptom	7
Diagnosticering.....	7
<i>Differentialdiagnoser</i>	10
Förebyggande åtgärder.....	10
Behandling.....	10
Diskussion	11
<i>Jämförelse med andra djurslag</i>	11
<i>Kastration som profylax</i>	12
<i>Hormon-behandling</i>	13
<i>Avel och olika raser</i>	14
Slutsats	14
Referenslista	16

SAMMANFATTNING

Idag är den domesticerade kaninen ett populärt sällskapsdjur, men den används även som produktionsdjur för dess välsmakande kött och mjuka päls. Kaninen har varit ett försöksdjur sedan länge och det finns många studier som gjorts på dem. Därför finns mycket kunskap om arten. En sjukdom som har upptäckts vara mycket vanlig på kaninhonor över fyra års ålder är livmodercancer. Kaniner över två år löper också risk att utveckla andra livmodersjukdomar såsom inflammationer. Därför rekommenderas kastrering av kaniner som inte ska gå i avel, i förebyggande syfte. Det ger även andra fördelar att kastrera sin kaninhona som att undvika oönskade beteenden och skendräktighet som kan vara stressande för kaninen.

Kaninen är ett bytesdjur som är känsligt för stress och den visar ogärna tecken på smärta och/eller skada, utan snarare tvärtom, den är duktig på att dölja det. Detta gör det svårt för djurägare att upptäcka skada/sjukdom i tid om hen inte känner sin kanin väldigt bra.

I denna litteraturstudie beskrivs sjukdomen livmodercancer, med främst fokus på adenokarcinom som är en mycket invasiv sorts cancertumör och den vanligaste formen av livmodercancer på kanin. Detta arbete syftar även till att beskriva diagnos, behandling och profylax av sjukdomen.

Livmodercancer kan vanligen diagnosticeras efter palpation av buken tillsammans med röntgen och/eller ultraljudsundersökning. Adenokarcinom sprider sig mycket snabbt till andra organ i kroppen, ofta till lungorna, hjärtat och levern. Därför kan det vara bra, för djurägare som väljer att inte kastrera sin honkanin, att ta in den till veterinär för regelbunden undersökning, så att en eventuell tumör kan hittas i tid.

Behandlingen som görs, liksom profylax av livmodercancer hos kanin är borttagning av livmoder och äggstockar. Detta ska då göras innan tumören metastaserat, vilket som tidigare nämnt kan vara svårt att veta för en djurägare, -hur långt sjukdomen har gått. En annan behandlingsmetod som diskuteras i arbetet är hormoner, men det är oklart huruvida de har effekt och i så fall vilken.

Som veterinär är det bra att känna till hur vanligt livmodercancer är på kanin för att kunna ha det i åtanke vid vård av okastrerade kaninhonor. Det är även viktigt att som veterinär kunna ge bra råd som bidrar till bättre hälsa hos kaninen. Vad gäller produktionskaniner så görs inte någon behandling av livmodercancer.

SUMMARY

The rabbit is today a popular pet and it is also used for production because of its tasty meat and soft fur. For a long time, it has been used as a laboratory animal, therefore many studies have been made with rabbits. Hence there is a lot of knowledge about the species. A disease discovered to be very common among the female rabbits over four years of age is uterine cancer. Rabbits over the age of two is also in the risk zone of developing other uterine diseases, such as inflammations. This is why castration of rabbits that are not in breeding is strongly recommended as prevention. Castration of a rabbit also gives other benefits such as prevention of unwanted behaviours and pseudopregnancy which can be stressful for the rabbit.

The rabbit is naturally a prey animal and it is very sensitive to stress. Since it is a prey animal, it is also very good at hiding its pain and/or injury. This makes it harder for owners to discover an injury or disease in the rabbit, in time, unless the owner knows their rabbit very well.

In this literature study, the disease uterine cancer is described, with the main focus on adenocarcinoma which is a very invasive sort of cancer tumour and the most common one amongst all sorts of cancers in the rabbit. This study also aims to describe the diagnosis, treatment and prevention of the disease.

Uterine cancer can usually be diagnosed after palpation of the abdomen together with x-ray and/or ultrasonography. Adenocarcinoma is spreading very fast to other organs in the body, often the lung, heart and liver is smitten. This is why it can be good for animal owners that choose not to castrate their female rabbit, to go and visit a vet for regular screening, so that a possible tumour may be found in time.

The treatment, as well as the prophylaxis of uterine cancer in the rabbit, is removal of the uterus and ovaries. This should be done before metastasis of the tumour, which, as mentioned earlier, could be hard for the owner to know, -how far the disease has gone. Another treatment option which is discussed in this study is the treatment of hormones. It is still not clear though, if they have effect on the disease and if so, exactly which effect they might have.

As a veterinarian it is good to know how usual uterine cancer is in rabbits, to be able to keep it in mind when having uncastrated rabbits as patients. As a vet, it is also very important to be able to give good advices that contributes to a better health for the rabbit. When it comes to production rabbits, there is no treatment made for uterine cancer.

INLEDNING

Bakgrund

Den Europeiska kaninen (*Oryctolagus cuniculus*) är ett däggdjur av ordningen lagomorpha (hardjur) som har sin naturliga utbredning i sydvästra Europa (sydvästra Frankrike, Spanien och Portugal) (Thulin *et al.*, 2017). Från forntidens romarrike finns den första beskrivningen av domesticerade kaniner, där de hölls i inhägnader för kött och päls. Under medeltiden togs kaniner med ombord på skepp av sjömän som källa till mat. På så vis blev kaninen introducerad till andra platser världen över som besöktes av sjömännen (McNitt *et al.*, 2013). Från 1700-talet och framåt avlades flera olika raser fram för att passa olika syften (Irving-Pease *et al.*, 2018).

Den domesticerade kaninen används idag som produktionsdjur för kött och päls, försöksdjur samt som sällskapsdjur (Abrantes *et al.*, 2013). Året 2012 gick ungefär 400 000 kaniner till slakt i Sverige (Thulin, 2012). År 2016 användes 1447 stycken kaniner som försöksdjur i Sverige (Ljung & Bornestaf, 2018).

Kaninens status som sällskapsdjur ökar inte minst i Sverige, därför syns de mer och mer på veterinärkliniker och djursjukhus (Persson, 2012). Antalet kaninägare som söker kirurgisk vård på djursjukhus ökar (Saito *et al.*, 2002). De vanligaste problemen som djurägare med kaniner åker till veterinär för är mag- och tarmbesvär, nedsatt allmäntillstånd, ögonproblem och tumörer (Olsson, 2017). Den vanligaste dödsorsaken hos kaninhonor är cancer i livmodern (Agria djurförsäkring, 2015).

Syfte

Syftet med detta arbete är att beskriva sjukdomstillståndet associerat med livmodercancer hos kanin och undersöka hur det kan behandlas och förebyggas.

Frågeställning

Hur kan livmodercancer diagnostiseras, behandlas och förebyggas på kaniner?

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningar gjordes i framför allt Web of science via SLUs bibliotek, men även databaserna GoogleScholar och Pubmed användes. Vid sökning av vetenskapliga artiklar och litteratur användes orden: ”rabbit”, ”oryctolagus cuniculus”, ”uterine cancer”, ”adenocarcinoma”, ”cancer”, ”endometrial cancer” i olika kombinationer.

Kopfleisch och Bertram kontaktades via mail för att få tillgång till studie (Bertram *et al.* 2018) då den inte kunde nås på internet.

LITTERATURÖVERSIKT

Livmoderns fysiologi

Livmodern består av en blodförsedd, inre slemhinna, så kallat endometrium vilken är uppbyggd av epitelceller. Cellagret under slemhinnan består av bindväv och livmoderkörtlarna med enskiktat cylindriskt epitel. Nästa lager i livmoderväggen består av glatt muskulatur. Kaninen har två livmoderhalsar som förbinder varsitt livmoderhorn med vaginan (Törrönen, 2006).

Till skillnad från många andra djurslag har kaninen en hemoendotelial placenta. Detta anses vara den i djurriket med djupast kontakt foster och livmoder emellan. Detta är tack vare villi (fingerlika projektioner) som utvecklas från chorion (embryots yttersta lager) och penetrerar livmoderväggen (DeSesso *et al.*, 2012).

Utvecklingen av placenta och förloppet när livmoder och embryo skapar kontakt kallas för placentation. Invasionen av tumör och placentation har många liknande biologiska processer. Det som krävs för däggdjurens placentaceller vid placentationen är att de ska bli invasiva, bryta ner extracellulärt matrix, bilda nya blodkärl, migrera och undvika moderns immunförsvar (Murray & Lessey, 1999). Murray & Lessey föreslår att cancerceller kan återanvända dessa mekanismer och egenskaper som placentacellerna använder under implantationen.

Cancer

Cancer kan förekomma i alla organ och är ett samlingsnamn på sjukdomar relaterade till okontrollerad celldelning (Générale de Santé, 2017). En tidigare frisk cell förlorar förmågan att stoppa sin delning och de fortsätter att dela sig utan kontroll. Neoplasia är en nybildning/tillväxt av celler utan fysiologisk funktion. Onkologi är läran om tumorsjukdomar (Rivera, 2017). Det finns elakartade (maligna) och godartade (benigna) tumörformer. En tumör som kallas malign utmärker sig av att den är invasiv (tränger in i andra vävnader), kommer i kontakt med blodkärl och/eller lymfkärl och metastaserar. Metastasering betyder att dess celler sprider sig via antingen blod eller lymfa från primärtumören och en dottersvulst börjar växa någon annanstans i kroppen. Cancerceller (maligna tumörer) kan även börja försörja sig själva med blod genom angiogenes (nybildning av blodkärl). Andra kriterier som utmärker cancerceller och ska uppfyllas är: Oförmågan att dö (som många celler normalt ska göra), stimulans av egen tillväxt och att de är okänsliga för signaler utifrån om att sluta växa (Hanahan & Weinberg, 2011; Andersson, 2019).

Benigna tumörer sprider sig inte, däremot kan de växa sig stora och orsaka skada genom att trycka på omkringliggande vävnad. Varför cellen börjar dela sig okontrollerat är på grund av förändringar i genomet som gör att cellen inte fungerar som den ska. Till exempel kan gener som styr cellens tillväxt och delning drabbas. Förändringarna i arvsmassan kan vara en följd av mutationer, (Hanahan & Weinberg, 2011).

Cancersjukdomarna går under olika namn beroende på vilket ursprung tumören har. Carcinom är benämningen på en elakartad tumör som uppkommit från epitelceller och uppträder på ytor eller i hålrum av organ. Sarkom är namnet på maligna tumörer som uppkommit ur stödjevvnader (Teppo, L). Nedan visas en tabell som beskriver namn på några av de olika sorters tumörerna:

Tabell 1. Några tumörbenämningar på tumörer relaterade till livmodern

Vävnadstyp	Godartad	Elakartad
Ytepitel	Papillom	Karcinom
Epitel i körtlar & kanaler	Adenom	Adenokarcinom
Bindväv	Fibrom	Fibrosarkom
Glatt muskulatur	Leiomyom	Leiomyosarkom
Placenta	-	Koriokarcinom

Livmodercancer

Hos kaninhonor är endometrie-hyperplasi och uterint adenokarcinom de vanligaste livmodersjukdomarna. Dessa problem är relaterade till kaninens ålder och anses uppkomma när kaninen är runt 4-5 år gammal (Saito *et al.*, 2002). Hyperplasi är då cellerna delat sig och blivit många fler än normalt. Dessa celler kan med tid och förändring ge upphov till benigna tumörer såsom adenom, alternativt maligna tumörer som adenokarcinom (Ewringmann, 2005). Ewringmann föreslår ett samband mellan endometrie-hyperplasi och adenokarcinom men det saknas studier som bekräftar detta (Baba & von Haam, 1972; Asakawa *et al.*, 2008). Ibland förekommer adenokarcinom samtidigt som endometrie-hyperplasi (Walter *et al.*, 2010).

När kaninhonan blir äldre genomgår endometriet progressiva förändringar som kan associeras med cancer (Vinci *et al.*, 2009). Ett exempel på en sådan förändring är en ökning av kollageninnehåll i livmoderväggen (Sharma *et al.*, 2013). Enligt en studie av Bertram *et al.* (2018) var prevalensen för neoplasier i livmodern < 3% på sällskapskaniner under 3 år och ökade med åldern. Hos kaniner över 7 år hade så många som 48,1% uterina neoplasier. De fann även att de flesta tumörer (82,4%) var maligna och några (17,6%) var benigna och väldifferentierade (lätta att känna igen -liknar ursprungscellen). En studie på 849 stycken försökskaniner som ej var i avel visade att 4,2% hade tumörer i livmodern vid 3 års ålder och 75% hade tumörer i livmodern när de blivit 7 år gamla (Greene, 1940).

Adenokarcinom är den vanligaste formen av spontant uppkomna neoplasier i livmodern hos kaninen. Eftersom det är en malign tumör uppkommen från körtelvävnad kan den ha sitt ursprung från livmoderkörtlarna (uterint), livmoderslemhinnan (endometriet) eller till exempel äggstocken (ovarie). Adenokarcinom är en långsamt växande tumör som invaderar lokala vävnader som livmodermuskulaturen och organ i bukhålan tidigt. Ibland kan tumören växa sig så pass stor att det börjar läcka ut vätska i buken. Detta är ett allvarligt tillstånd som kan leda till infektion i bukhålan (septisk peritonit) och död (Hreiz, 2013). Den motsvarande benigna tumörformen adenom och har ännu ej beskrivits på kanin (Vinci *et al.*, 2009).

Leiomyosarkom kan uppkomma från glatt muskulatur i livmoderväggen. Metastaser till äggstock, tunntarm och skelettmuskulatur har setts (Bertram *et al.*, 2018). Äggstockstumör har beskrivits på kanin men det verkar vara mycket ovanligt (Saito *et al.*, 2002). I studien av Walter *et al.* (2010) fann de att 4 av 59 kaninhonor hade äggstockstumör.

Livmodercancer kan vara en så kallad hormonkänslig form av cancer, det gäller även äggstockscancer där vissa typer kan växa till av progesteron och östrogen, samt juvertumörer som kan påverkas av östrogen (WebMD, 2017). Det är känt att östrogen och progesteron spelar en viktig roll i regleringen av endometriets tillväxt. Hos kaninen verkar det som att hormoner från äggstocken sköter balansen mellan celldöd och cellproliferation. Både östrogen och progesteron orsakar cellproliferation och motverkar celldöd i livmodern normalt. Störningar i mekanismer som reglerar cellproliferation och celldöd kan leda till patologiska tillstånd som endometrie-hyperplasi och karcinom (Nawaz *et al.*, 1987).

Koriokarcinom är en malign neoplasia av trofoblastceller (embryots yttre cellager). Det är en mycket ovanlig tumör som växer mycket snabbt och invasivt. Metastaser till lungan och vissa bukorgan på den dräktiga kaninhonan observerades i det första beskrivna, spontana fallet på kanin. Ovariehysterektomi (kirurgisk avlägsning av äggstockar, ägglödare & livmoder) utfördes och vävnadsprover togs för histopatologisk undersökning. Tre olika sorters neoplastiska celler från livmodern kunde urskiljas. En av celltyperna visade positivt svar för humant koriongonadotropin vilket tyder på aktivt hormonbildande celler (Kaufmann-Bart & Fischer, 2008).

Kombination av tumörer

Greene & Strauss (1949) undersökte kaniner som hade två eller fler tumörer av olika slag och såg att kaniner som hade livmodercancer ofta även hade någon form av juversjukdom. Kaniner med juvertumör visade ofta ett misstänkt förstadium till cancer i livmodern. Det troddes vara vanligt med juverpapillom som varade i flera månader utan större förändring. En förändring från papillom till adenokarcinom kunde äga rum efter 6-8 månader och de metastaserade vanligen 4-6 månader senare. Det fanns ett fall där kaninen hade livmodercancer, juvercancer och cancer i vaginans vägg, samtidigt. Livmodercanceren var då den först uppkomna neoplasin och juvercanceren den andra. Greene & Strauss (1949) drog slutsatsen av sin studie att den ena tumören hämmar utvecklandet av en annan tumör till cancer.

Symptom

Livmodercancer är en sjukdom som tyvärr kan gå långt innan symptom ses. Som många andra sjukdomar på kanin kan livmodercancer misstänkas om kaninens allmäntillstånd och normala beteende ändras. Depression och anorexi är dock, om det inte handlar om en annan sjukdom, ett tecken på långt gången cancer. På produktions- och avelskaniner märks adenokarcinom i livmodern oftast i första hand genom reproduktiva störningar (Hablolvarid *et al.*, 2006) som aborter, dödfödslar, minskad kullstorlek och dystoki (Hreiz, 2013) samt förändringar i juvret (Saito *et al.*, 2002). Walter *et al.* (2010) visade att juverproblem och adenokarcinom hade ett starkt samband.

Tiden från att en tumör upptäcks till kaninens död på grund av metastaser kan vara 12-24 månader (Saito *et al.*, 2002). Kaniner kan leva i flera månader med en växande tumör utan att det märks. Maligna tumörer som adenokarcinom metastaserar ofta till lungan (80% av fallen i kohort-studien av Bertram *et al.* (2018)) och troligtvis söker djurägaren då vård för lungproblem. Metastaser har även hittats i alla bukhåle-organ, benmärgen, sköldkörteln och hjärnan. Multipel organsvikt kan då orsaka död hos kaninen (Sharma *et al.*, 2013).

Blodig urin (hematuri) sammanfaller ofta med endometrie-hyperplasi och adenokarcinom men kan även tyda på tromber i endometriet eller adenom (Saito *et al.*, 2002). En annan studie (Walter *et al.*, 2010) framhäver i diskussionen att endast 10 av de 59 kaninerna med livmodersjukdomar visade hematuri och att det därför inte kan betraktas som ett alltför typiskt tecken på sjukdom i livmodern hos kanin.

I en studie av Saito *et al.* (2002) hade 10% av kaninerna med livmodercancer en ökad omkrets och det var det tredje vanligaste symptomet, efter blödning (62%) och onormalt juver (12%). En svullen buk beror ofta på vätska i bukhålan (ascites) och gör buken onormalt stor, detta kan vanligen kännas vid palpation (Hreiz, 2013).

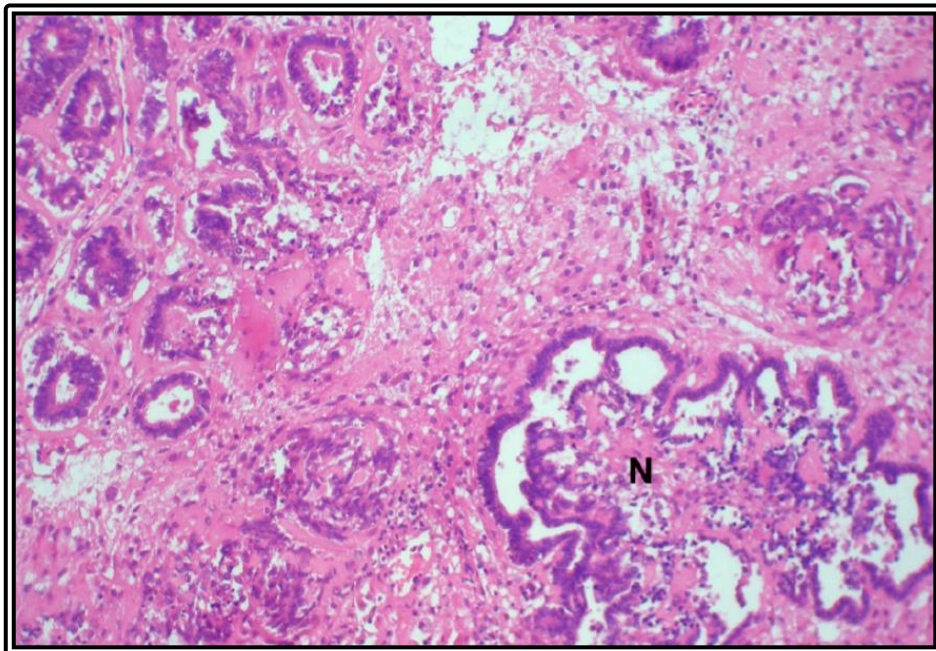
Diagnosticering

Palpation av livmoderns bakre del är en viktig och bra diagnostisk metod som liknar metoden att känna om honan är dräktig eller ej. I en dräktig hona kan ofta foster, cirka 2 centimeter stora kännas i livmoderhornen vid varsam palpation. Honor med cancer har däremot knölar som är mellan 1-5 centimeter i diameter och det kan vara smärtsamt för kaninen vid palpering (Hreiz, 2013).

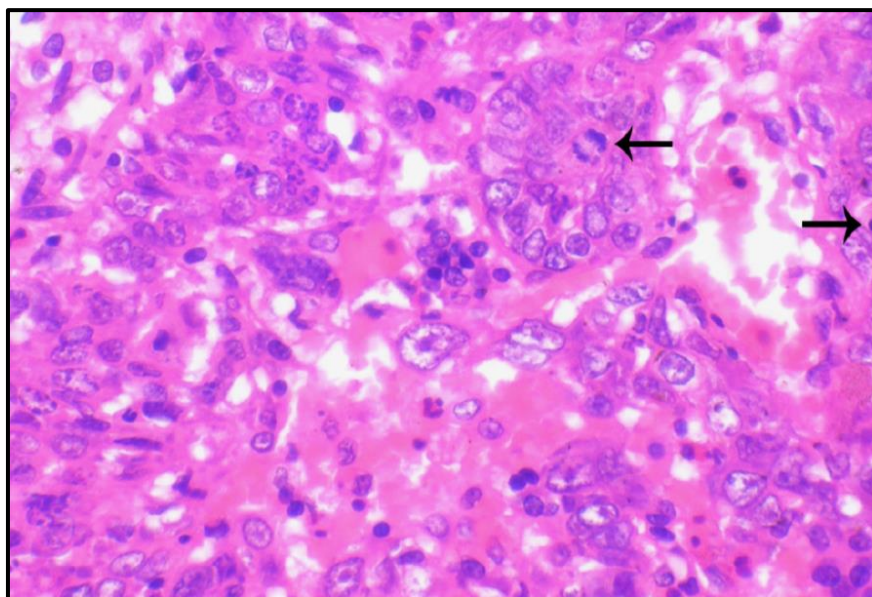
Röntgen kan visa en förstorad livmoder som kan tyda på exempelvis endometrie-hyperplasi, adenokarcinom, pycnoetra eller adenom (Walter *et al.*, 2010). Walter *et al.* (2010) hittade liksom andra i tidigare studier att endometrie-hyperplasi och adenokarcinom var vanligast förekommande. Med röntgen kan också vissa metastaser ses, till exempel i lungan. Författarna hänvisar till Streicher & Hach (2006) som drog slutsatsen att bukpalpation tillsammans med slätröntgen skulle vara en mycket passande metod för att ställa diagnosen uterint adenokarcinom.

Ultraljudsundersökning kan visa förändringar som neoplastiska tillväxter i livmodern. Enligt Walter *et al.* (2010) ska detta vara en utomordentlig metod för att diagnostisera livmodersjukdomar. Walter *et al.* skriver att i deras fall var slätröntgen av buk mindre känsligt än ultraljudsundersökning. Ultraljud och slätröntgen bör användas till hjälp vid diagnostik av kaninhonor med icke-specifika, kliniska symptom (Walter *et al.* 2010).

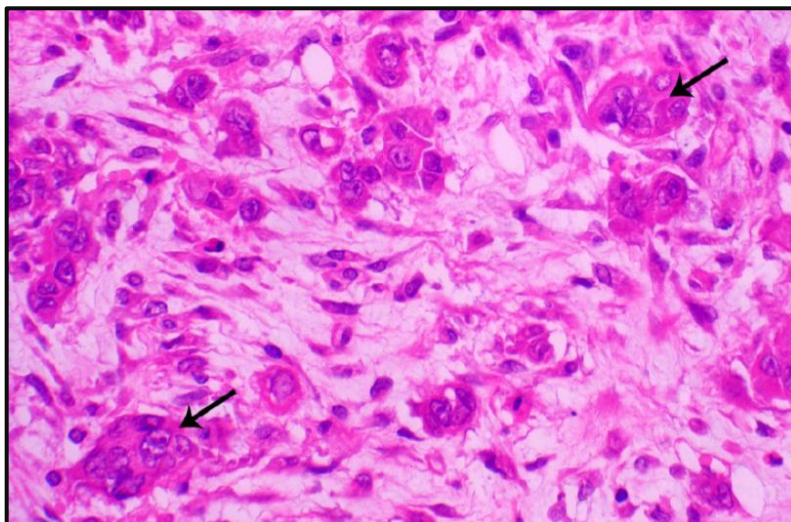
För histopatologisk undersökning tas biopsi av vävnad som sedan undersöks i mikroskop. Tecken på neoplasi är exempelvis celler med ovanligt formad kärna (anisokaryos), ovanligt många mitoser, felutvecklade celler (dysplasi) och celler som ser olika ut jämfört med varandra (pleomorfism) (Elsinghorst *et al.*, 1984; Sharma *et al.*, 2013). Döda celler och blödningar kan även ses, samt olika stora blodkroppar (anisocytos). Invasion av neutrofiler, lymfocyter, plasmaceller och makrofager har noterats (Sharma *et al.*, 2013). Några av dessa typiska cellförändringar kan ses i figurerna 1-3 nedan. Tillstånd att få använda bilderna har erhållits av Rinku Sharma den 5 mars 2019.



Figur 1. Detta är en primär tumör i livmodern som visar tubulo-papillära former av neoplastiska celler och framträdande fibrös vävnad runtom. Vid bokstaven N syns ett område med nekroser. Sharma *et al.*, 2013.



Figur 2. Detta är en neoplasi i lungan som visar anisocytos, anisokaryos, mörka kärnos som indikerar en ökad mängd DNA-innehåll och mitoser som pilarna pekar på. Sharma et al., 2013



Figur 3. Här ses en tarm med celler som visar på maligna egenskaper som anisocytos, anisokaryos, döda celler och jätteceller (pilar). Sharma et al., 2013.

En makroskopisk bild av uterint adenokarcinom kan vara gråa, svullna livmoderhorn (Hreiz, 2013). I en kanin med uterint adenokarcinom sågs vid obduktion: förstörade livmoderhorn med nodulärt utseende. Ytan på livmodern och hjärtat var vit och blomkålsliknande. Stora områden med nekros sågs och histologiskt kunde mitoser observeras och tumören såg ut att växa mot underliggande lager. Inga metastaser förutom i hjärtat sågs. I hjärtat var det mesta av myokardiet (hjärtmuskulaturen) utbytt mot tumörvävnad, man såg acinära och tubulära strukturer tillsammans med anaplastiska (omogna/ospecialiserade) epitelceller (Hablolvarid *et al.*, 2006).

Blodprover kan visa låga hematokritvärden, monocytos och lymfopeni. Förhöjda värden av glukos och kolesterol kan ses (Kaufmann-Bart & Fischer, 2008). En studie från 1978 beskriver att mätning av ceruloplasmin (CP) -nivåer i blodet har visat sig ha ett samband med cancer och tumörers tillväxt. CP-nivåerna i blodet ökade innan palpation av tumören var möjlig. CP-nivåerna har även visat sig öka vid andra sjukdomstillstånd som till exempel reumatism (på människa). Metoden att mäta CP-nivåer i blodet ansågs i detta experiment som en bra och tillförlitlig markör för mätning av såväl primärtumör-tillväxt som metastaser. Författarna rekommenderar inte användning av detta som ett primärt diagnostik-verktyg kliniskt, utan snarare som en uppföljningsmetod efter behandling (Ungar-Waron *et al.*, 1978).

Differentialdiagnoser

En differentialdiagnos som kan antas vid förstorad buk och buksmärta är hydrometra (vätskefylld livmoder). Hos en kanin med juverproblem eller som väldigt ofta urinerar ska även andra livmodersjukdomar misstänkas (Saito *et al.*, 2002). En annan differentialdiagnos på kaninpatienter med hematuri, förstorad buk eller livmoderproblem är venöst aneurysm (utvidgning av ven) i endometriet eller vaginan (Reimnitz *et al.*, 2017).

Förebyggande åtgärder

Livmodercancer förebyggs genom kastrering av kaninhonor, gärna när de är mellan sex månader och 2 år gamla. Kastreringen innebär en operation med borttagning av kaninens livmoder och äggstockar (Agraria Djurförsäkring, 2015).

Walter *et al.* (2010) hävdar att alla, även unga kaniner kan få livmoderproblem och att dessa sjukdomar kan vara subkliniska i tidigt stadium. Därför bör kaninhonor som ej ska användas för avel, kastreras innan de fyller ett år. Djurägare som inte väljer att kastrera sina kaninhonor, bör utföra ultraljudsundersökning av kaninens genitalia regelbundet. Dr. Hreiz (2013) rekommenderar också regelbundna undersökningar av kaninhonor. Han tillägger att de som avlar på kaniner även bör palpera sina 2-åriga eller äldre honors buk, för att känna efter eventuell tumör.

Behandling

Behandlingen som görs på kaniner med livmodercancer är ovariehyserektomi. Om tumören ej hunnit metastasera till andra organ är prognosen god (Walter *et al.*, 2010).

Kemoterapi (cellgifter som slår mot alla snabbt delande celler) har inte visat sig vara effektivt på kanin (Hreiz, 2013). Hormoner skulle däremot kunna vara en möjlig behandlingsmetod. Östrogen har i en studie, getts till äldre kaniner och canceren i endometriet minskade från 17 till 3% (Baba & von Haam, 1972). Syntetiskt progesteron tycktes hämma canceren i en annan studie från 1963 (Griffiths *et al.*). En tredje studie visar dock att östrogen orsakade proliferation av epitelet i livmodern och minskade celldöden (apoptos) drastiskt. Progesteron visade sig också öka antalet celldelningar i livmoderns epitel vilket ledde till nybildningar av livmoderkörtlar (Nawaz *et al.*, 1987). Det är inte fastställt om progesteron är relaterat till neoplastiska förändringar, men enligt Vinci *et al.* (2009) kan progesteron spela en viktig roll i en tumörs proliferativa aktivitet. Det behöver dock inte betyda att tumören som uttrycker progesteron är malign.

Behandling med anti-telomeras hämmar cancercellers förmåga att växa eftersom anti-telomeras inhiberar ett enzym (transkriptas) som verkar vara nödvändigt för cellers odödlighet och onkogenes (tumörbildning) (Agrawal *et al.*, 2012). Hormonell och anti-proliferativ behandling kan dock vara en mer passande metod för hantering av livmodercancer på kanin än behandling med anti-telomeras. Detta eftersom det i en studie inte hittades telomerasuttryck i något av adenokarcinomen (Vinci *et al.*, 2009). På människa finns det däremot studier som visar att ju mer telomerasuttryck -desto mer malign eller långt gången är livmodercancer-tumören (Ebina *et al.*, 1999).

Åtta av 21 kaniner med adenokarcinom, som det utfördes ovariehysterektomi-operation på levde vidare i cirka två år eller längre, efter operationen. Avlivning av kaniner med uterint adenokarcinom är därför inte nödvändigt, om det ej är bekräftat att tumören har metastaserat. (Walter *et al*, 2010).

Saito *et al.* (2002) beskriver i en artikel om 47 olika kaniner med livmodersjukdomar hur mortaliteten var efter kirurg-ingreppet på de drabbade kaninerna. Mortaliteten var 13,6% på tumör-relaterade sjukdomar och 28% på icke-tumör-relaterade sjukdomar (såsom pyometra, hydrometra och tromber i endometriet).

DISKUSSION

De flesta sjukdomstillstånden som finns beskrivna i studier är på försökskaniner eller avelskaniner för produktion och inte sällskapskaniner (Bertram *et al.*, 2018). Det finns betydande skillnader mellan sällskapskaniner och produktionskaniner vad gäller förekomsten av sjukdomar i genitalia (Harcourt-Brown, 2016). Bertram *et al.* har gjort en kohort-studie med syfte att finna samband mellan ålder och patologiska fynd i sällskaps-kaninhonors genitalia. Hos sällskapskaniner var medelåldern för adenokarcinom 6 år och 5 månader, vilket är högre än tidigare beskrivna studier (4-5 år). Sällskapskaniner som inte används för avel kan leva i upp till 15 år och anses gamla först vid 8 års ålder (Harcourt-Brown, 2016).

På svenska gårdar med produktionskaniner hålls avelshonor i ungefär 4 år, vilket brukar vara då de börjar få mindre kullstorlekar (Persson, 2010). Köttkaniner slaktas vanligen vid 16 veckors ålder. Det är inte lönsamt för en djurägare med många produktionskaniner att uppsöka veterinär för enstaka honor. Honor med reproduktionsproblem går förmodligen till slakt direkt i stället. Detta eftersom en avelshona inte har något individuellt värde på en storskalig kaninproduktionsgård (Harcourt-Brown, 2016).

Försökskaninerna som används i experiment är ofta inte ämnade att leva längre än några år. Livslängden på den typiska kaninrasen för försök, -New Zealand White, är 5-8 år (Charles River Laboratories, 2013). Det är bra för försöksledaren att ha kunskap om kaninhonors tendens att bli sjuka i livmodercancer, så att resultaten av försöken ej riskeras att bli påverkade. När ett test avslutats avlivs ofta försöksdjuren. Om det planeras ordentligt och inte innebär lidande för djuret så får det omplaceras efter försöket. Detta är dock mycket ovanligt (Jordbruksverket, 2009). Ämnet livmodercancer på kanin är därför mer relevant hos sällskapskaniner, som lever längre än både produktions- och försökskaniner.

Jämförelse med andra djurslag

Hos andra djurslag är livmoderinflammation vanligare än livmodercancer (Agria Djurförsäkring, 2013). Skillnaden för andra djurslag jämfört med kanin vad gäller livmodersjukdomar kan förklaras av olika anatomiska och/eller fysiologiska egenskaper hos kaninens livmoder (Saito *et al.*, 2002). I kaninens livmoderhals saknas delningen med både skivepitel och kubiskt epitel (squamocolumnar junction), som kvinnan har i livmoderhalsen. Kaninens epitel förblir istället kubiskt över livmoderhalsarna och ner i vaginans vägg. I kaninens vagina övergår det kubiska epitelet till skivepitel ungefär vid urethras öppning. En studie rapporterar tre fall av cancer i den urethrala öppningen hos kaniner, där övergången av

skivepitel till kubiskt epitel finns. Med detta fynd menar författarna att det är denna övergång av olika epitelceller som verkar predisponera för cancer (Greene *et al.*, 1947).

Livmodercancer som är en typisk sjukdom hos kvinnan verkar inte vara vanlig i något djurslag, litet som stort (Cotchin, 1962). Livmodercancer hos kvinna orsakas av ett humant papillomavirus (HPV). På kanin orsakar viruset CRPV (Cottontail Rabbit Papilloma virus) istället kutana lesioner, närmare bestämt keratintumörer. Detta virus tros vara källan till myterna om jackalopen (kanin med antilophorn) som det talades om runt 1780-talet (Kreider & Bartlett, 1981).

På människa spelar hormonerna en stor roll för utvecklandet av onormala, proliferativa lesioner i endometriet. Steroidreceptorers mängd har studerats på kvinnor med uterint adenokarcinom och har visat sig ha betydelse för cellernas differentiering och överlevnad. Östrogen inducerar proliferation av endometriet. Väldifferentierade adenokarcinom uttryckte många receptorer medan mer utvecklade adenokarcinom uttryckte färre receptorer (McCarty, 1979). Därför anses steroidreceptorer i neoplastiska celler kunna mätas och vara ett viktigt verktyg för att ställa prognos hos kvinnor. Hormonell behandling har ofta fungerat bra på kvinnor (Asakawa *et al.*, 2008).

Det är fortfarande oklart huruvida hormoner har någon stark påverkan på kaniners utvecklande av livmodercancer. Endometrie-hyperplasi kan ha ett samband med östrogensstimulering. I studien av Asakawa *et al.* (2008) hade över 80% av kaninerna med endometrie-hyperplasi en hög mängd östrogenreceptorer. Detta resultat liknar det som setts på kvinnor (Amant *et al.*, 2005). Inga bevis för samband mellan stor mängd östrogen-/progesteronreceptorer och adenokarcinom har hittas. Detta visar på att prognosen för uterint adenokarcinom hos kaniner inte är beroende av uttrycket av könssteroidhormon-receptorer. Asakawa *et al.*, 2008).

Kastration som profylax

Nedan följer en lista på fördelar med att kastrera din honkanin:

- Undvika dräktighet, vilket är den vanligaste anledningen till kastrering av sällskapskaniner idag. Det är ett stort ansvar att avla fram djur och hitta passande hem till dem.
- Undvika livmodercancer, det är det säkraste sättet att förebygga cancer i livmodern.
- Undvika andra livmodersjukdomar. Även om cancer är den vanligaste livmodersjukdomen på kanin så förekommer andra också.
- Undvika skendräktighet. Hormoner från äggstocken kan göra att kaninen känner sig dräktig fast hon inte är det. Då börjar hon bygga bo, producera mjölk och kan agera aggressivt för att skydda sitt revir.
- Förebygga juversjukdomar som juvercancer. Det är inte vanligt hos kaninhonor men mycket svårt att behandla.
- Undvika aggressivt beteende som kaninen annars kan utöva mot andra kaniner och/eller ägare, under tiden hon är fertil. Det är därför bra att kastrera kaninen precis innan eller strax efter hon blir fertil (vanligen vid 3-9 månaders ålder).
- Undvika urinstänkande, som kaniner utövar för att markera revir (Brown, 2004).

Till hund finns idag så kallad kemisk kastrering, men denna har inte visat sig fungera på kanin. Detta kan vara på grund av att kaniner har inducerad ägglossning och ej löper i hormoncykler som tikar gör. Vid kemisk kastrering av tik får hunden hormoner som skjuter upp eller eliminerar den naturliga löpcykeln (Evidensia, 2016). Eftersom kaninen inte har en naturlig hormoncykel, finns det ingen hormonbalans att störa på samma sätt. Kaninen är naturligt ett djur som föder många ungar och honans hormoner går regelbundet upp och ner. Jag tänker att även om kaninen får ett hormon som skjuter upp eller hämmar ägglossning så håller det förmodligen inte tillräckligt länge för att det (kemisk kastrering) skulle fungera i praktiken. Dessutom kan det misstänkas att om mer hormoner (progesteron) ges, påbörjas celledelning i livmodern (Nawaz *et al.*, 1987) och det kunde ju eventuellt predisponera eller underlätta för livmodercancer (Murray & Lessey, 1999).

En forkare vid namn Zipper, har år 1969 funnit att implantering av koppartråd i livmodern på kaniner hindrade dem från att bli dräktiga (Göthlin, 2017). Koppartråden hindrar bland annat spermernas rörelseförmåga. En studie från 1975 påstår att kopparjoner blockerar progesteronet så att kaninen ej kan behålla embryot (Nutting & Mueller). Detta görs förmodligen inte på kaniner eftersom det innebär en buköppning.

Nackdelen med kastrering och operation av kanin är att de kan vara känsliga för narkosen. Kaniner löper åtta gånger högre risk än hund att dö inom 48 timmar i samband med anestesi och sedering. Dödsfallen sker då oftast post-operativt och dödsorsakerna är mestadels okända men respiratoriska och kardiovaskulära orsaker har misstänkts (Brodbelt *et al.*, 2008). Apné (andningsstillstånd) och andningsdepression är vanligt (Winnberg, 2016). Det bästa är att söva dem på gas, eftersom gasen är lättare att styra än injicerade ämnen. Dock kan kaninen bli stressad av gaslukten och hålla andan, vilket kan vara skadligt för kaninen. Det är därför ett bra förslag att inducera narkosen med injektionsanestetika (Wenger, 2012).

Vården av en kanin efter operation är mycket viktig. Kaniner har en känslig mag-tarmkanal och eftersom sövningar och operativa ingrepp påverkar funktionen i mage och tarm är det viktigt att se till att djuret kommer igång med födointag och fekalieproduktion ordentligt efter operation. Om djurets mag- tarmkanal inte kommer igång är det viktigt att stödmata och gärna kontakta veterinär. Alla typer av djur lägger lättare på sig i vikt efter en kastration och speciellt kaniner som lätt lägger på sig vikt även som okastrerade, eftersom de intar föda under en stor del av dygnet. Därför är det viktigt att som djurägare vara noga med kosten till kaninen efter operation och utfodra nästan bara hö (Mälaren smådjursklinik, 2009).

Hormon-behandling

En tanke om behandling med hormoner är att det skulle kunna ge olika resultat i olika fall. Eftersom en livmodercancer-sort inte behöver vara hormonkänslig eller hormonbildande, utan endast kan vara det, behöver det heller inte vara så att hormoner har någon påverkan på tumören. Det har påvisats att beroende på i vilket stadie livmodertumören är, uttrycks olika sorters hormon-receptorer. Väldifferentierade adenokarcinom uttrycker många receptorer (Östrogen och progesteron) medan lågt differentierade adenokarcinom uttrycker färre receptorer (Asakawa *et al.*, 2008).

En studie skriver att eftersom kaniner är inducerade ovulatorer, är de ständigt i en östrus-fas, om de inte reproducerar / får stimulans att ovulera, till skillnad från djurslag med spontan

ägglossning (Elsinghorst *et al.*, 1984). Denna hormon-fördelning där östrogen är dominant, menar vissa forskare skulle kunna bidra till cancer-utvecklingen, dock är studierna motsägande, som tidigare beskrivits. En kanin som däremot är i avel och får genomgå hormonfluktationerna som ingår i de olika faserna av dräktigheten får då en jämnare balans av hormonerna övertid. Om nu hormonernas obalans skulle spela en avgörande roll för utvecklingen av livmodercancer, skulle det kunna tänkas att det utgör en mindre risk för kaninen att utveckla livmodercancer, om den får reproducera. Jag ställer mig dock frågandes till detta då studierna visar såpass olika resultat.

Vidare kan individer vara olika känsliga mot hormoner och deras restprodukter, och påverka individen i sig olika. Detta skulle eventuellt kunna förklara varför så olika resultat kan ses i de olika studierna som undersöker just hormoners påverkan. Det skulle behövas mer forskning i området angående hormonbehandling på kaniner med (och utan) livmodercancer, för att få klarhet i detta.

Avel och olika raser

En annan aspekt som skulle vara intressant att vidare undersöka är om någon avel har gjorts i syfte att försöka bli av med livmodercancer-problemen hos kaninhonan. Kaninen har först på senare år börjat få en högre status som husdjur och har länge varit ett jämförelsevis billigt husdjur. Därför har kanske inte intresset att få bukt med detta problem varit så stort. Vissa studier som beskriver livmodercancer har varit i syfte att jämföra med människans livmodercancer (Elsinghorst *et al.*, 1984). Det är eventuellt billigare att köpa en ny kanin, om den insjuknar, än att låta kastrera sin friska honkanin. Men på senare tid har kaniners värde som individer ökat. Detta påstående baseras på att fler och fler väljer att lägga pengar på, genom att försäkra (och kastrera) sina kaniner (Olsson, 2017).

I de studier som har undersökts i detta arbete har olika kaninraser använts. Det verkar som att livmodercancer är ett problem hos många olika, om inte alla, kaninraser. Fokus i detta arbete har dock inte varit på att jämföra sjukdomens förekomst mellan de olika kaninraserna.

På produktionskaniner sker ingen behandling av livmodercancer (Kaninproducenterna). Vad gäller privat avel så är det upp till djurägaren att bedöma om hur denne önskar gå tillväga med sin kaninhona. Förslagsvis kan de gå på regelbundna ultraljudsundersökningar för att detektera en eventuell tumör i tid. Detta blir något av en tids- och kostnadsfråga för djurägaren men i och med att sjukdomen är så vanlig så kan det vara bra att göra rutinkontroller, för att minska oro och lidande för både kanin och ägare.

Slutsats

Diagnosticering av livmodercancer hos kanin görs genom palpation, röntgen och ultraljudsundersökning. Behandlingen som görs är ovariehyserectomi och återbesök. Andra behandlingsmetoder är dåligt beskrivna i studier. Förebyggande åtgärd görs i form av kastration.

Som veterinär är det viktigt att ha med differentialdiagnosen livmodercancer och speciellt adenokarcinom i åtanke vid vård av okastrerad kaninhona. Det är även viktigt att som veterinär

kunna ge bra råd som bidrar till bättre hälsa hos kaninen. Att rekommendera kastration av honkanin till djurägare som vill att kaninen ska leva ett långt liv är mycket lämpligt. Detta förutsatt att djurägaren får veta riskerna som finns med ingreppet och en utförlig beskrivning av den postoperativa vården av kaninen.

För produktionskaniner är behandling av livmodercancer sällan relevant då de i allmänhet har en kort livstid. Detsamma gäller Försöksdjurskaniner.

Det är i dagsläget oklart hur mycket könshormoner påverkar förekomsten av livmodercancer hos kanin och exakt hur i så fall. Det finns ett behov av att närmare utreda sambandet mellan endometrie-hyperplasi och livmodercancer.

REFERENSLISTA

- Abrantes, J., Areal, H. & Esteves, P. J. (2013). Insights into the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) innate immune system: genetic diversity of the toll-like receptor 3 (TLR3) in wild populations and domestic breeds. *BMC Genetics* 14: 73.
- Agrawal, A., Dang, S. & Gabrani, R. (2012). Recent Patents on Anti-Telomerase Cancer Therapy. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 7: 102-117.
- Agria Djurförsäkring. (2013). *5 vanligaste diagnoserna hos hunden*.
<https://www.agria.se/hund/artiklar/sjukdomar-och-skador/5-vanligaste-diagnoserna-hos-hunden/>
[2019-03-11]
- Agria djurförsäkring (2015). *Sjukdomar och veterinärvård hos kaniner*.
<https://www.agria.se/smadjur/artiklar/sjukdomar-och-skador/sjukdomar-hos-kaniner/> [2019-03-11]
- Amant, F., Moerman, P., Neven, P., Timmerman, D., Van Limbergen, E. & Vergote, I. (2005). Endometrial cancer. *The Lancet*, 366: 491-505.
- Andersson, H. T. (2019). *Så utvecklas cancer*. https://www.cancerfonden.se/om-cancer/vad-ar-cancer?gclid=Cj0KCQjwjpjkBRDRARIsAKv-vOIYidiQ5Exx0INZ5t6oWTcNK_PIN05DTWD5ouUL-eDPiOvleMcLY7QaAuC0EALw_wcB
[2019-03-11]
- Asakawa M. G., Goldschmidt, M. H., Une, Y. & Nomura, Y. (2008). The immunohistochemical Evaluation of Estrogen Receptor- α and Progesterone Receptors of Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Endometrium in 88 Pet Rabbits. *Vet Pathol*, 45: 217-225.
- Baba, N. & von Haam, E. (1972). Animal model: Spontaneous Adenocarcinoma in Aged Rabbits. *American Journal of Pathology*, 68: 653-656
- Bertram C. A., Müller, K & Klopfleisch, R. (2018). Genital Tract Pathology in Female Pet Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): a Retrospective Study of 854 Necropsy Examinations and 152 Biopsy Samples. *Journal of Comparative Pathology*, 164: 17-26.
- Broadbelt, D. C., Blissitt, K. J., Hammond, R. A., Neath, P. J., Young, L. E., Pleiffer, D. U. & Wood, J. L. N. (2008). The risk of death: the Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35: 365-373.
- Brown, S. (2004). To Neuter or Not to Neuter <http://rabbitresource.org/care-and-health/spay-neuter/to-neuter-or-not-to-neuter/> [2019-03-12]
- Charles River Laboratories international, Inc. (2013). *New Zealand White Rabbits*.
https://www.criver.com/sites/default/files/resources/rm_rm_d_NZW_rabbit.pdf [2019-03-16]
- Cotchin, E. (1962). Problems of Comparative Oncology with special reference to the veterinary aspects. *Bulletin of the World Health Organization*, 26: 633.
- DeSesso, J. M., Williams, A. L., Ahuja, A., Bowman, C, J. & Hurtt, M. E. (2012). The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. *Critical reviews in Toxicology*, 42: 185-210.
- Ebina, Y., Yamada, H., Fujino, T., Furuta, I., Sakuragi, N., Yamoto, R., Katoh, M., Oshimura M. & Fujimoto, S. (1999). Telomerase activity correlates with histo-pathological factors in uterine endometrial carcinoma. *International Journal of Cancer, (Predictive Oncology)*: 84: 529-532.
- Ewringmann, A. (2005). Vaginalausfluss. In Leitsymptome beim Kaninchen I: Ewringmann, A, *Leitsymptome beim Kaninchen Diagnostischer Leitfaden und Therapie*. Stuttgart. Enke Verlag, ss. 125-136.

- Elsinghorst, A. M., Timmermans, H. J. F. & Hendriks, H. G. Ch. J. M. (1984). Comparative pathology of endometrial carcinoma. *Veterinary Quarterly*, 6: 200-208.
- Evidensia, Djurvårdguiden. (2016). *Kastrera kanin*. <https://www.djurvardguiden.se/artikel/kastrera-kaninen/> [2019-03-12]
- Générale de Santé, R. (2017). *Cancer – en av de vanligaste folksjukdomarna*. <https://capio.se/hittavard/cancer/> [2019-03-11]
- Greene, H. S. (1940). Uterine adenomata in the rabbit. *Medical research*, 273-292.
- Greene, H. S. N., Newton, B. L. & Fisk, A. A. (1947). Carcinoma of the Vaginal Wall in the Rabbit. *Cancer Research*, 7: 502-510.
- Greene, H. S. N & Strauss, J. S. (1949). Multiple primary tumors in the rabbit. *Cancer*, s. 673-691.
- Griffiths, C. T., Tomic, M., Craig, J. M. & Kistner, R. W. (1963). Effects of progestins, estrogens, and castration on induced endometrial carcinoma in the rabbit. *Surgical Forum*, 14: 399-401.
- Göthlin, M. (2018). *Tidslinjen: Preventivmedel* <https://ki.se/forskning/tidslinjen-preventivmedel> [2019-03-16]
- Hablolvarid, M. H., Golami, M. R. & Moharami, M. (2006). Uterine Adenocarcinoma in a Rabbit. *Archives of Razi institute*, 61: 179-181.
- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144, Doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
- Harcourt-Brown, F. M. (2016). Disorders of the Reproductive Tract of Rabbits. *Veterinary Clinic of North America: Exotic Animal Practice*, 20: 555-587.
- Hreiz, J. E. (2013) Uterine Adenocarcinoma in Rabbits. Veterinarian in Charlotte, NC area. Jan-Feb.
- Irving-Pease, E. K., Frantz, L. A. F., Sykes, N., Callou, C. & Larson, G. (2018). Rabbits and the Specious Origins of Domestication. *Trends in Ecology & Evolution*. Vol. 33(3).
- Jordbruksverket. Avdelningen för djurskydd och hälsa. (2009). Vägledning för kontrollmyndigheter m. fl. Bilaga Försöksdjur. Åtgärder i samband med avslutandet av ett djurförsök. Försök 9. Version 1.1. 30 Juni.
- Kaninproducenterna. *Hur kan man se om en kanin är sjuk? -övriga sjukdomar*. <http://kaninproducenterna.se/sjukdomar/index.html> [2019-03-12]
- Kaufmann-Bart, M., & Fischer I. (2008). Choriocarcinoma with Metastasis in a Rabbit (*Oryctolagus Cuniculus*), *Veterinary Pathology* 45: 77-79.
- Kreider J. W. & Bartlett, G. L. (1981). Shope papilloma-carcinoma complex of rabbits: a model system of neoplastic progression and spontaneous regression. *Advances in cancer*, 35. https://books.google.se/books?id=4ouZM4xIZqEC&pg=PA81&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false [2019-03-16]
- Ljung, P. E & Bornestaf, C. (2018). *Användning av försöksdjur i Sverige under 2016*. <http://www.jordbruksverket.se/download/18.1d05d363162420a0ca112dac/1521541834027/Rapport%20f%C3%B6rs%C3%B6ksdjursstatistik%202016%20klar.pdf> Sid 6. [2019-03-15]
- McCarty, K. S. Jr, Barton, T. K., Fetter. F. B., Creasman, W. T. & McCarty, K. S. Sr. (1979). Correlation of Estrogen and Progesterone Receptors with Histologic Differentiation in Endometrial Adenocarcinoma, *American Journal of Pathology*, 96: 171-183.

- McNitt James I., Lukefahr, Steven D., Cheeke, Peter R. & Patton, Nephi M. (2013). (I: Kap 1. Sid. 4.) *Rabbit production* 9. uppl. Croydon: CPI Group (UK) Ltd.
- Murray, M. J. & Lessey, B. A. (1999). Embryo implantation and tumor metastasis: common pathways of invasion and angiogenesis. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, 17: 275-90.
- Mälaren smådjursklinik. (2009). *Kastration av kanin*. <http://www.malarensmadjur.se/Kastrering-2.htm> [2019-03-13]
- Nawaz, S., Lynch, M., Galand, P. & Gerschenson, L. E. (1987). Hormonal Regulation of Cell Death in Rabbit Uterine Epithelium. *American Journal of Pathology*, 127: 51-59.
- Nutting, E. F. & Mueller, M. R. (1975). The Effect of a Copper Intrauterine Device on the Uterine Histology and Progestational Response in Pregnant and Immature Rabbits. *Fertility and sterility*, 26: 845-856, doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)41302-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)41302-6)
- Olsson, P. Agria djurförsäkring. (2017). *Fler försäkrar kaniner, marsvin och fåglar*. <https://www.agria.se/pressrum/pressmeddelanden-2017/okad-trygghet-for-kaniner-marsvin-och-faglar/> [2019-03-11]
- Persson, B. Via Glindell, L. (2010). *Ett framtida stall för kaninproduktion*. SLU, Fakulteten för Landkapsplanering, trädgårds- och jordbruksvetenskap. Självständigt arbete vid LTJ-fakulteten.
- Persson, D. Statistiska centralbyrån (SCB). (2012). *Hundar, katter och andra sällskapsdjur 2012* <https://www.skk.se/globalassets/dokument/om-skk/scb-undersokning-hundar-katter-och-andra-sallskapsdjur-2012.pdf> [2019-03-11]
- Reimnitz, L., Guzman, D. S-M, Alex, C., Summa, N., Gleeson, M. & Cissel, D., D. (2017). Multiple Endometrial Venous Aneurysms in a Domestic Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Exotic Pet Medicine*, 26: 230-237.
- Rivera, P. (2017). Vettris veterinärklinik, Sundsvall. *Välkommen till djurcancer.se; Information om cancer hos hund och katt*. <http://www.djurcancer.se/> [2019-03-11]
- Saito K., Nakanishi, M. & Hasegawa, A. (2002). Uterine Disorders Diagnosed by Ventrotomy in 47 Rabbits, *Internal Medicine, J. Vet. Med. Sci.*, 64: 495-497.
- Sharma, R., Patil, R. D., Parimoo, H. A. & Sharma, B. N. (2013). Histopathology of metastatic uterine adenocarcinoma in a rabbit. *Indian Journal of Veterinary Pathology*, 37: 210-212.
- Streicher, M. & Hach, V. (2006). Uterine adenocarcinoma in the rabbit. *Kleintierpraxis* 51: 305-314.
- Thulin, C-G. (2012). Konferensrapport Kaniner, kaniner kaniner Ett seminarium om... kaniner! *Kaninen som produktionsdjur*. Sid 5. Centrum för vilt- och fiskforskning.
- Thulin, C-G., Alves, P. C., Djan, M., Fontanesi, L., & Peacock, D., (2017). Wild opportunities with dedomestication genetics of rabbits. *Restoration Ecology*, 25: 330-332.
- Teppo, L. Cancerorganisationerna. *Allt om cancer. Cancerterminologi*. <https://www.alltomcancer.fi/information-om-cancer/cancerterminologi/> [2019-03-15]
- Törrönen, K. (2006). *Livmoder, Kohtu, Uterus*. <http://www.solunetti.fi/se/histologia/kohtu/1/> [2019-03-07]
- Ungar-Waron, H., Gluckman, A., Spira, E., Waron, M. & Trainin, Z. (1978). Ceruloplasmin as a Marker of Neoplastic Activity in Rabbits Bearing the VX-2 Carcinoma. *Cancer research*, 38: 1296-1299.

Vinci, A., Bacci, B., Benazzi, C., Caldin, M. & Sarli, G. (2009). Progesterone Receptor Expression and Proliferative Activity in Uterine Tumours of Pet Rabbits. *Journal of Comparative Pathology*, 142: 323-327.

Walter, B., Poth, T., Böhmer, E., Braun, J. & Matis, U. (2010). Uterine disorders in 59 rabbits. *Veterinary Record*, 166: 230-233.

WebMD. (2017). *What Are Hormone-Sensitive Cancers?* <https://www.webmd.com/breast-cancer/hormone-sensitive-cancers> [2019-03-15]

Wenger, S. (2012). Anaesthesia and Analgesia in Rabbits and Rodents. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 21: 7-16.

Winnberg, V. (2016). *Alternativ för anestesi av kanin*. Sveriges lantbruksuniversitet. Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap/veterinärprogrammet (2016:90)

Bilder:

Figur 1-3: Sharma, R., Patil, R. D., Parimoo, H. A. & Sharma, B. N. (2013). Histopathology of metastatic uterine adenocarcinoma in a rabbit. *Indian Journal of Veterinary Pathology*, 37: 210-212.

Bild på framsida: Simona Robová. Pixabay.com, sökord: rabbit, palm, hand.