



Malignt eller benignt?

Användbarhet av HT Vista som diagnostiskt hjälpmedel för juvertumörspatienter

Josefine Breeding Nilsson

Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet
Uppsala 2025



Malign eller benign? – Användbarhet av HT Vista som diagnostiskt hjälpmedel för juvertumörspatienter

Malignant or benign? – The use of HT Vista as a diagnostic tool for patients with mammary gland tumors

Josefine Breeding Nilsson

Handledare:	Henrik Rönnberg, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjurens biovetenskaper
Examinator:	Odd Höglund, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Omfattning:	30 hp
Nivå och fördjupning:	Avancerad nivå, A2E
Kurstitel:	Självständigt arbete i veterinärmedicin
Kurskod:	EX1003
Program/utbildning:	Veterinärprogrammet
Kursansvarig inst.:	Institutionen för kliniska vetenskaper
Utgivningsort:	Uppsala
Utgivningsår:	2025
Omslagsbild:	Privat
Upphovsrätt:	Bilder, figurer och illustrationerna i arbetet är författarens egna om inget annat anges
Nyckelord:	Juvertumörer, diagnostik, HT Vista, tumörkirurgi, preoperativ diagnostik, juvertumördiagnostik

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Sammanfattning

Juvertumörer är en av de vanligaste tumörsjukdomarna hos tikar, där ungefär 50 % är maligna och 50 % benigna. Idag saknas pålitliga och robusta diagnostiska metoder för att skilja mellan dessa preoperativt, vilket innebär att kirurgiska ingrepp ofta utförs med större marginaler än nödvändigt för att ta höjd för eventuell malignitet. HT Vista är ett AI-baserat, icke-invasivt diagnostiskt skanning-verktyg som registrerar skillnader i temperatur och avsvlningshastighet i normal och tumöromvandlad vävnad. Systemet har tidigare visat lovande resultat för att diagnostisera kutana och subkutana tumörer hos hundar. Syftet med denna studie var att undersöka HT Vistas eventuella potential som ett diagnostiskt hjälpmedel för juvertumörer hos hundar.

Studien inkluderade tio tikar med totalt 17 juvertumörer som skannades med HT Vista före kirurgisk extirpation. Varje tumör graderades med tekniken och fick ett HDI-värde mellan ett och tio. Ett HDI-värde över fem klassades som sannolikt benign medan värde på mindre än eller lika med fem klassificerades som en malign tumör. Därefter analyserades samtliga tumörer histopatologiskt för att bedöma dess eventuella malignitet. HT Vistas diagnos jämfördes därefter med PAD för att utvärdera systemets sensitivitet, specificitet, positiva prediktiva värde och negativa prediktiva värde.

Resultaten visade att HT Vista uppnådde 100 % sensitivitet och ett motsvarande negativt prediktivt värde på 100 %. Detta innebär att samtliga maligna tumörer identifierades korrekt och att alla sant benigna tumörer enligt PAD korrekt identifierades som benigna av HT Vista. Specificiteten och det positiva prediktiva värden var dock båda relativt låga, 25 % respektive 35,7 %, vilket resulterade i en hög andel falskt positiva resultat där tre av fyra benigna tumörer klassificerades som falskt maligna. Detta indikerar att HT Vista kan identifiera både maligna och benigna juvertumörer, men att systemet samtidigt har svårt att med säkerhet klassificera benigna tumörer som sant benigna. Dock diagnosticerades ingen malign tumör enligt PAD som benign vid HT Vista-skanning.

Studien visade att HT Vista har potential att i framtiden kunna användas som ett icke-invasivt verktyg för preoperativt diagnostik av juvertumörer som komplement till annan redan befintlig diagnostik. Framtida studier bör inkludera ett större urval och fokusera på optimering av algoritmen för att förbättra specificiteten vid diagnostik av just juvertumörer.

Nyckelord: Juvertumörer, diagnostik, HT Vista, tumörkirurgi, preoperativ diagnostik, juvertumörsdiagnostik

Abstract

Mammary gland tumors are the most common tumor diseases in female dogs, with approximately 50% of tumors being malignant and 50 % benign. Currently there are no available techniques for diagnosing these tumors before surgery as either malignant or benign. Because of this, the surgical intervention is often performed with larger margins to account for possible malignancy. HT Vista is a promising scanning tool that is AI-based and completely non-invasive. It's in use today for diagnosing cutaneous and subcutaneous neoplasia in dogs. The aim of this study was to investigate if HT Vista has potential to distinguish between malignant and benign mammary gland tumors in dogs.

The study included ten female dogs and a total of 17 individual mammary gland tumors. They were all scanned with the HT Vista-system preoperatively and each tumor was given an HDI-score between one and ten. An HDI score greater than five was considered as likely benign and an HDI-score of less than or equal to five was considered as malignant. The HDI-scores were thereafter compared to the histopathological diagnose. Lastly, the systems sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value was evaluated.

The results indicated that the HT Vista achieved a 100% sensitivity and a negative predictive value of 100%. That means that the system correctly identified all the malignant tumors as true malignant, and all benign tumors were given a benign diagnose by the HT Vista. However, the specificity was low (25%) as well as the positive predictive value (35.7%). This results in a high occurrence of false positives, which means that approximately 75% of malignant diagnoses by the HT Vista are truly benign. These findings suggests that the system can distinguish between malignant and benign tumors, but that it struggles with separating benign tumors from malignant ones, which results in a low specificity overall. No truly malignant tumors were misdiagnosed as benign by the HT Vista system.

The study suggests that the HT Vista-system has potential as a non-invasive tool for preoperative diagnosis of mammary gland tumors in dogs. Future research should include larger sample sizes and focus on enhancing the accuracy of the benign tumor diagnosis.

Keywords: Mammary tumor, diagnostics, HT Vista, tumor surgery, preoperative diagnostics, mammary tumor diagnostics

Innehållsförteckning

Tabellförteckning	9
Figurförteckning.....	10
Förkortningar	11
1. Inledning	13
2. Litteraturoversikt.....	15
2.1 Cancercellens unika egenskaper.....	15
2.1.1 Neoangiogenesens roll för tumörutvecklingen	15
2.2 Bakgrund.....	17
2.2.1 Juvrets anatomi och förekomst av juvertumörer.....	17
2.2.2 Lymfdränage	17
2.2.3 Receptoruttryck och prognostiska markörer	18
2.3 Klinisk och histologisk klassificering av juvertumörer	19
2.3.1 Utredningsgång	19
2.3.2 TNM-systemet	20
2.3.3 Finnålsaspirat och cytologi	21
2.3.4 Histologisk klassificering.....	22
2.4 Riskfaktorer	22
2.5 Behandling	25
2.5.1 Kirurgi.....	25
2.5.2 Kirurgisk dos och risk för recidiv	27
2.5.3 Strålning, cellgifter och hormonterapi	28
2.6 Principen bakom termografi och HT Vista	29
2.6.1 Artificiell intelligens inom medicinsk diagnostik	31
3. Material & metod	32
3.1 Patientunderlag	32
3.2 HT Vista och hur en mätning går till.....	32
3.2.1 Tekniken bakom HT Vista-systemet.....	32
3.2.2 Mätningförfarande.....	32
3.2.3 Djurägarmedgivande	35
4. Resultat	36
4.1 Studiedeltagare, tumörlokalisering och diagnosöversikt	36
4.2 Diagnostiska utfall och testnoggrannhet.....	37
5. Diskussion	38
5.1 Riskfaktorer & tidigare forskning.....	38

5.2	Överensstämmelse och användbarhet av HT Vista som diagnostiskt verktyg inför juvertumörskirurgi.....	39
5.3	Begränsningar.....	41
5.4	Framtiden.....	41
5.5	Slutsatser.....	42
	Referenser.....	44
	Populärvetenskaplig sammanfattning.....	51
	Tack.....	53
	Bilaga 1.....	54

Tabellförteckning

Tabell 1. Modifierat TNM-system för juverkarcinom hos hund enligt (Cassali et al. 2017).	21
Tabell 2. HDI-värde kopplat till sannolikhet att nybildningen är benign.	35
Tabell 3. HT Vista-gradering med korresponderande histologisk diagnos	37
Tabell 4. Sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde samt negativt prediktivt värde för HT Vista för juvertumörer.....	37

Figurförteckning

Figur 1. Normalt lymfdränage markerat i svart. I rött möjliga förändringar av lymfflöde i och med tumöromvandling av juvret.	18
Figur 2. Till vänster ses HT Vista-systemets hårdvara i sin helhet. Till höger ses närbild av den del av proben som ligger dikt an huden vid mättillfället.	30
Figur 3. Exempel på hur en mätning kan se ut.	33
Figur 4. Inom den blå markeringen i bilden till vänster finns enbart tumöromvandlad vävnad omgiven av ljusgul buffertzoon. De blå strecken i huden är markeringar av tumörens yttre begränsningar gjorda med blå kulspetspenna. Röda zoner ses i bilden till höger.	34
Figur 5. Fördelning av juvertumörer i juverraderna för samtliga patienter med dess korresponderande HT Vista-gradering samt PAD.	36

Förkortningar

SLU	Sveriges lantbruksuniversitet
PAD	Patologisk anatomisk diagnos
SVA	Statens veterinärmedicinska anstalt
HDI	Heat diffusion imaging
FPA	Focal plane array
WHO	World Health Organisation
AI	Artificiell intelligens

1. Inledning

Juvertumörer är en av hundens vanligaste tumörtyper och drabbar omkring 50 % av alla intakta tikar. Sannolikheten att en juvertumör klassas som malign är 50 % och i dagsläget saknas robusta diagnostiska verktyg för att kunna skilja mellan maligna och benigna tumörer preoperativt (Sorenmo 2003; Lana *et al.* 2007; Cassali *et al.* 2011; Sleenckx *et al.* 2011). Med anledning av detta är den behandling som rekommenderas för majoriteten av juvertumörspatienter kirurgisk extirpation med efterföljande histopatologisk analys av juervävnaden (Lana *et al.* 2007; Sorenmo *et al.* 2009; Cassali *et al.* 2011; Papazoglou *et al.* 2014).

Omfattningen av den kirurgiska behandlingen, kirurgisk dos, som tillämpas vid tumörkirurgi kan skilja stort och är bland annat beroende av tumörens storlek, placering i juverraden och totalt antal juvertumörer som behöver avlägsnas. Omfattningen av kirurgin varierar från att avlägsna enskilda knölar med en enkel hudincision, till att avlägsna stora delar av, eller hela, juverraden. Maligna processer kräver i regel ett mer omfattande kirurgiskt ingrepp för att uppnå rena marginaler och därigenom minimera risken för spridning (Lana *et al.* 2007; Sorenmo *et al.* 2009; Cassali *et al.* 2011; Papazoglou *et al.* 2014). Det medför att juvertumörer ofta avlägsnas med större marginaler än vad tumörsjukdomen kräver, då malignitet i dagsläget inte kan uteslutas preoperativt (Ferguson 1985; Stratmann *et al.* 2008). Detta innebär i praktiken att omkring 50 % av juvertumörspatienter som utvecklat benigna tumörer riskerar att få en proportionerligt sett mer omfattande kirurgiskt ingrepp, högre kirurgisk dos, än vad som kan anses nödvändigt för att bota dem från sin tumörsjukdom.

HT Vista är ett icke-invasivt diagnostiskt hjälpmedel som idag används för att differentiera mellan maligna och benigna hudtumörer hos hund. Med hjälp av en handhållen skanner värms den misstänkta nybildningen och intilliggande frisk hud upp 6°C, för att sedan låtas svalna under tiden systemet registrerar temperatur och avsvlningshastighet (Dank *et al.* 2023a; Dank *et al.* 2023b; HT Vet 2024). Den biologiska principen som systemet bygger på att maligna tumörer har en ökad kärltäthet i jämförelse med normal vävnad och att det därför finns en skillnad i bland annat värmeledningsförmåga och avsvlningshastighet dem emellan. Med hjälp av en AI-baserad mjukvara har systemet idag visat sig kunna skilja maligna och benigna hudnybildningar åt med en sensitivitet och specificitet på 85 % respektive 67 % (Dank *et al.* 2023b). Denna teknik är dock idag ännu oprövad för just juvertumörer.

Genom att tillämpa en icke-invasiv diagnostisk metod i form av HT Vista finns potential att erbjuda en mer individanpassad kirurgisk behandling som i högre

utsträckning tar hänsyn till tumörsjukdomens allvarlighetsgrad. En preoperativ bedömning av juvertumörens eventuella malignitet skulle därmed kunna innebära stora vinster för djurvälståndet på individnivå såväl som på populationsnivå för juvertumörspatienter.

Syftet med denna uppsats är att undersöka om HT Vista-systemet korrekt klassificerar maligna juvertumörer som maligna och benigna juvertumörer som benigna. HT Vista-systemets använder sig av Heat Diffusion Imaging (HDI) vilket är en tiogradig skala som beskriver sannolikheten för att en nybildning är benign. I denna uppsats kommer ett HDI-värde över eller lika med fem klassas som en benign nybildning, medan ett värde under fem kommer klassas som en malign nybildning. HDI-värdet kommer att jämföras med dagens gold-standard metod för diagnostisering av juvertumörer, patologiskanatomisk diagnos (PAD) som genomförs rutinmässigt av den berörda vävnaden efter kirurgisk extirpation.

Uppsatsen kommer på ett översiktligt plan att beröra hur tumöromvandlad vävnad skiljer sig från normal vävnad, grundläggande anatomi av juvret i allmänhet och juverkarcinomets uppkomst och spridningsvägar i synnerhet. Därefter beskrivs utredningsgång och klassificering av juvertumörspatienter och juvertumörer tillsammans med olika behandlingsalternativ, med fokus på kirurgisk behandling och dess för- och nackdelar. Avslutningsvis ges en bakgrund till vad termografi är och hur tekniken använts inom den medicinska diagnostiken, samt en mer djupgående bakgrund till HDI-tekniken som tillämpas av HT Vista-systemet tillsammans med en översikt rörande användandet av AI inom den medicinska diagnostiken idag.

2. Litteraturöversikt

2.1 Cancercellens unika egenskaper

Cancer är en komplex grupp av sjukdomar som karaktäriseras av okontrollerad celledelning, invasion av omgivande vävnader och metastasering till andra delar av kroppen (Kandlikar *et al.* 2017). Denna progression från normal cell till cancercell utvecklas över tid, med den gemensamma nämnaren att samtliga celler ackumulerar mutationer som förändrar arvsmassan över tid, vilket ger cancercellen dess unika egenskaper (Weinberg 1996).

Hanahan och Weinberg (2011) beskriver sex centrala egenskaper som cancer-celler måste tillskansa sig för att kunna proliferera och spridas okontrollerat: Självförsörjning av tillväxtsignaler, resistens mot tillväxthämmande signaler, förmåga att invadera vävnader och metastasera, obegränsad replikation, möjlighet till att inducera angiogenes samt undvikande av apoptos. Vidare kan cancerceller uppvisa ytterligare egenskaper som bidrar till deras överlevnad så som induktion av inflammation som främjar tumörtillväxt, ökad mutationsfrekvens i genomet, omprogrammerad energimetabolism samt förmåga att undvika immunförsvaret (Hanahan & Weinberg 2000).

Produktion av egna tillväxtfaktorer, men även uppreglerande av tillväxtfaktorreceptorer på cellytan, är två mekanismer som utnyttjas av bland annat bröst-cancer-celler (Sorenmo 2003). Cancer-celler har vidare förmåga att inaktivera tumorsuppressorgener, vilket normalt reglerar celltillväxt och på så vis försvagar kontrollen över cellcykeln. Detta möjliggör upprepad celledelning även i de fall där celler normalt skulle ha gått in i vilofas eller apoptos (Weinberg 1996). Många cancer-celler har gemensamma mutationer i olika gener som kodar för kontrollsystem i cellcykeln. Ett sådant exempel är mutationer i gener som kodar för protein p53 som i normalfallet inducerar programmerad celledöd, men som vanligen är muterad och icke-funktionell i juvertumörsceller (Sorenmo 2003).

2.1.1 Neoangiogenesens roll för tumörutvecklingen

Vid utveckling av tumörer kommer kärlförsörjningen i vävnaden att förändras i och med tumör-cellernas ökade behov av näringsämnen, syre och behov av bortförsel av restprodukter (Kennedy *et al.* 2009). Denna process kan ses som helt central för tumörens möjlighet att utvecklas och i förlängningen även metastasera (Graham & Myers 1999). Tumör-cellerna har själva möjlighet att stimulera denna process genom frisättning av angiogenetiska faktorer, vilket leder till bildande av nya blodkärl i en process som kallas för neoangiogenes eller patologisk angiogenes (Folkman 1996).

Den stora skillnaden mellan kapillärer som bildas genom neoangiogenes är inte morfologisk, utan utgörs snarare av den stora mängden och intensiteten av kärlnybildning som sker lokalt, och att kroppens egna kontrollsystem saknar förmåga att förhindra detta (Folkman & Klagsbrun 1987; Folkman 1996).

Utöver själva neoangiogenesen finns andra viktiga mekanismer som cancer-cellerna utnyttjar för att öka sin egen näringsförsörjning. Studier har kunnat visa att bland annat bröstcancerceller har förmåga att frisätta kvävemonoxid (Kennedy *et al.* 2009). Kvävemonoxid verkar genom att dilatera den glatta muskulaturen i kärlväggen, vilket leder till lokal dilatation av kärlbädden (Sjaastad *et al.* 2010). På liknande sätt har man kunnat visa att pågående inflammation och östrogen kan bidra till vasodilatation genom att öka produktionen av kvävemonoxid (Kennedy *et al.* 2009).

Detta innebär att vissa typer av tumörer uppvisar en högre grad av vaskularisering och ökad kärldensitet i jämförelse med normal vävnad (Graham & Myers 1999; Sorenmo 2003). Hos människa, liksom hund, har forskningen kunnat visa att kärldensiteten i tumören korrelerar med malignitetsgrad, och att en ökad andel kärlnybildning och mikrovaskularisering har kunnat kopplas till ökad risk för metastasering, högre histologisk gradering och ökad återfallsrisk (Weidner *et al.* 1991; Graham & Myers 1999). Inom veterinärmedicinen har detta samband undersökts av bland annat Nyman *et al.* (2006) genom ultraljudsundersökning med färg- och spektraldoppler av ytliga hudnybildningar och juvertumörer hos hundar. Genom att mäta och visualisera flödes hastigheten av blodet inuti och runt tumören kunde studien visa att maligna tumörer var väl kärlförsörjda. Blodkärlen utgjordes dels av nybildade kärl inuti själva tumören, dels av kärl som anslutit till tumören perifert. De maligna tumörerna som diagnostiserades uppvisade även en blandad blodflödesbild, med flöden både i centrala och perifera delar av tumören. Benigna tumörer uppvisade inte samma mönster. Detta skulle kunna tyda på en mer aktiv neoangiogenesen i de maligna tumörerna, vilket även stöds av fynd från tidigare studier (Graham & Myers 1999; Sorenmo 2003).

Vävnad med högre metabol aktivitet och ökad blodgenomströmning kommer både att producera och avge mer värme till huden vilket ger en mätbar skillnad i yttemperatur mellan normal och tumöromvandlad vävnad (Kandlikar *et al.* 2017; Hakim & Awale 2020). Detta samband har påvisats för flera cancertyper, däribland bröstcancer hos kvinnor (YK Ng 2001), men även inom veterinärmedicinen i studier av kutana och subkutana nybildningar samt juvertumörer hos hundar (Dank *et al.* 2023a; Dank *et al.* 2023b; Cadena *et al.* 2024).

2.2 Bakgrund

2.2.1 Juvrets anatomi och förekomst av juvertumörer

Juvertumörer är den intakta tikens vanligaste tumörform (Sorenmo 2003; Cassali *et al.* 2011; Sleeckx *et al.* 2011). Av de intakta tikar som diagnostiseras med juvertumörer klassas upp till 50 % som maligna (Sorenmo 2003; Lana *et al.* 2007; North *et al.* 2009). Majoriteten av maligna juvertumörer klassas i sin tur som karcinom. Karcinom har epitelialt ursprung vilket innebär att juvertumörsmetastaser framför allt sprids via lymfsystemet och metastaser upptäckas därför framför allt i regionala lymfknotor och thorax. Metastaser kan även förekomma i inre organ i bukhålan som till exempel lever och mjälte (Patsikas *et al.* 2006; North *et al.* 2009; Polton 2009).

Hunden har normalt sett fem par juverdelar vilka delas in i två thorakala (M1, M2), en abdominal (M3) och två inguinala (M4, M5). De fem juverdelarna utgör tillsammans de två juverraderna (Silver 1966). Hundens juver växer till vid könsmognaden och kommer under resterande delar av den intakta tikens liv att stå under kontinuerlig påverkan av steroidhormoner under löpcykelns olika faser. Det innebär att juvret ömsom kommer att växa till för att möjliggöra mjölkproduktion och ömsom tillbakabildas. De olika faserna kontrolleras bland annat genom parakrin och autokrin frisättning av progesteron och östrogen (Chang *et al.* 2009; Sorenmo *et al.* 2011; Goldschmidt *et al.* 2016).

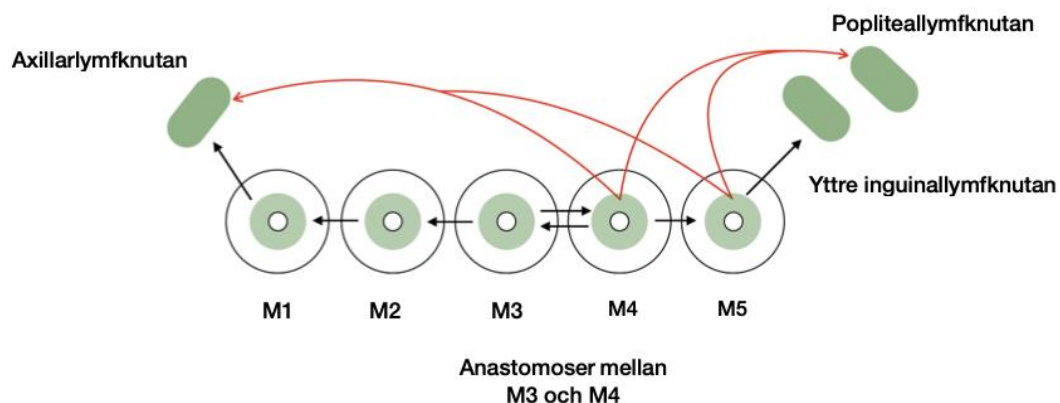
Tumörutvecklingen sker framför allt ur juverparenkymet och omkring 70 % av alla juvertumörer har sitt ursprung i de två mest kaudala juverparen. Detta beror på att dessa juverdelar proportionellt sett har en större andel körtelvävnad i jämförelse med de mer kraniala juverdelarna. Detta innebär i praktiken att det finns mer vävnad som kan svara på hormonella stimuli och därigenom mer vävnad som har potential att genomgå tumöromvandling (Baba & Cătoi 2007; Lana *et al.* 2007; Cassali *et al.* 2011; Sorenmo *et al.* 2011). Tumörens lokalisering i juverraden har inte kunnat kopplas till vare sig förlängd eller förkortad överlevnadstid efter tumörkirurgi (Sorenmo 2003). Flertalet studier har kunnat visa att omkring 60 % av tikar hade fler än en juvertumör vid tiden för diagnos (Benjamin *et al.* 1999; Sorenmo *et al.* 2009; Cassali *et al.* 2011). Dessa kan vara av varierande storlek, grad av differentiering och histologisk typ och det förekommer att en och samma nybildning innehåller både maligna och benigna komponenter samtidigt (Sorenmo *et al.* 2009).

2.2.2 Lymfdränage

Lymfsystemet är den primära spridningsvägen för karcinommetastaser sprungna ur juvervävnaden (Patsikas *et al.* 2006). I normalfallet kommer de två thorakala juverdelarna (M1, M2) att dränera till dess motsvarande axillarlymfknotna, medan

de två inguinala (M4, M5) på motsvarande sätt dränerar till den yttre inguinal-lymfknutan. Den abdominala juverdelen (M3) dränerar i huvudsak till den axillara lymfknutan, men det förekommer att den även kommunicerar med den yttre inguinala lymfknutan och det förekommer även att den dränerar till båda samtidigt (Pereira *et al.* 2003). Detta medför att tumörer som involverar den abdominala, tredje juverdelen har möjlighet att metastasera till både den axillara och inguinala lymfknutan (Pereira *et al.* 2003).

Den normala lymfkommunikationen förändras i och med tumöromvandlingen av juvervävnaden (Se Figur 1). Det finns studier som har visat på förekomst av lymfkommunikation mellan juverdelar framför allt ipsilateralt, men även i sällsynta fall, kontralateralt genom uppkomst av nya anastomoser mellan juverdelarna i och med tumöromvandlingen (Pereira *et al.* 2003; Patsikas *et al.* 2006). Detta gör lymfdränaget mindre förutsägbart i tumöromvandlade juverdelar, vilket i förlängningen kan ge en mer osäker klassificering preoperativt då metastaser kan sprida sig på mer oberäkneliga sätt (Cassali *et al.* 2011; Goldschmidt *et al.* 2016). Goldschmidt *et al.* (2016) beskriver att de neoplastiska kaudala juverdelarna kan ha lymfatisk kontakt med den motsvarande axillara lymfknutan, samt att det finns rapporterat att metastaser har kunnat spridas från de kaudala juverdelarna till insida lår och dess ipsilaterala popliteallymfknuta. Detta innebär att lymf-systemets kommunikationsvägar, och förändringar av dessa vid tumöromvandling, utgör en viktig biologisk variation som måste ges hänsyn vid planering och val av kirurgiskt angreppssätt.



Figur 1. Normalt lymfdränage markerat i svart. I rött möjliga förändringar av lymfflöde i och med tumöromvandling av juvret.

2.2.3 Receptoruttryck och prognostiska markörer

Såväl maligna som benigna juvertumörer uttrycker östrogenreceptorer. Studier har visat att tumörer som är östrogenreceptor-positiva i större utsträckning klassas

som benigna (Nieto *et al.* 2000). I en studie av Chang *et al.* (2009) fann forskargruppen att förekomsten av progesteron- och östrogenreceptorer var signifikant högre i benigna tumörer i jämförelse med maligna och att sambandet mellan receptoruttryck och malignitet var omvänt korrelerat (Chang *et al.* 2009). Detta innebär att det finns ett samband mellan minskat receptoruttryck och malignitet hos juvertumörer hos hund (Chang *et al.* 2009; Cassali *et al.* 2011).

COX-2 är ett enzym som kunnat kopplas till neoangiogenes och tumörutveckling i juvret hos hund. Vid analys av juvervävnaden genom immunhistokemi har ett högt uttryck av COX-2 kunnat kopplas till en kortare överlevnadstid och sämre prognos för den individuella patienten (Millanta *et al.* 2006; Lavallo *et al.* 2012).

Immunhistokemi för olika tumörmarkörer såsom receptor- och enzymuttryck används inte rutinmässigt för juvertumörer hos hund, vilket delvis har förklarats av dess relativt höga kostnad (Zuchi *et al.* 2021). Analys för immunhistokemi skulle dock kunna spela en viktig roll för att bedöma prognos på individnivå samt för att ge vägledning rörande lämplig fortsatt behandling och terapi med till exempel hormonpreparat, cytostatika, checkpointhämmare eller steroidreceptorblockerare (Cassali *et al.* 2011).

2.3 Klinisk och histologisk klassificering av juvertumörer

2.3.1 Utredningsgång

Patienter med juverkarcinom är vanligen medelålders till äldre tikar, utan systemisk påverkan och med ett gott allmäntillstånd. Enstaka nybildningar förekommer, men i över hälften av fallen kan multipla noduli palperas i ena eller båda juverraderna. Dessa kan vara av varierande storlek och grad av differentiering (Polton 2009; Sorenmo *et al.* 2009).

Utredningsgången inkluderar noggrann anamnestagning och klinisk undersökning. Båda juverraderna palperas igenom och tumörernas lokalisering och storlek bedöms och dokumenteras. Området för yttre inguinal- och axillarlymfknotorna palperas och en bedömning görs huruvida de anses vara förstorade eller ej (Cassali *et al.* 2011). Då mikrometastaser kan spridas till regionala lymfknotor i tidiga skeden av sjukdomen kan teoretiskt sett juvertumörspatienter ha normalstora lymfknotor vid klinisk undersökning, trots att spridning redan har skett (Cassali *et al.* 2020).

Preoperativa blodprover rekommenderas för analys av biokemi och hematologi. Thorax bör röntgas i tre projektioner (två lateral- samt en ventrodorsal projektion) för att undersöka tecken på metastaser i lungorna (Cassali *et al.* 2011). Med

röntgen är det möjligt att upptäcka metastaser av en storlek ner till sex till åtta millimeter i diameter. Datortomografi (DT) är en mer känslig metod för att upptäcka mindre metastaser, men ingår i regel inte som del i diagnostiken för juvertumörer (Cassali *et al.* 2011). Sveriges veterinärförbunds normgrupp rekommenderar thoraxröntgen som del i diagnostiken hos patienter med tumörer över tre centimeter i diameter, hos patienter med förstörade regionala lymfknotor, individer med allmänpåverkan och hos patienter där det föreligger misstanke om att det rör sig om en malign process (Sveriges veterinärförbund 2020). Kliniska tecken på malignitet innefattar bland annat snabb tumörtillväxt, oregelbunden form, fixering till underliggande vävnad eller hud samt ulcererad, rodnande eller ömmande yta (Lana *et al.* 2007).

Individer som är yngre än åtta år, med små nybildningar i juvret och som är vid gott allmäntillstånd behöver nödvändigtvis inte genomgå thoraxröntgen preoperativt (Djupsjöbacka & Eksell 2001; Sveriges veterinärförbund 2020).

Ultraljud kan vara aktuellt för att undersöka eventuella metastaser i inre organ, alternativt för att försöka identifiera förstörade lymfknotor i kaudala buken. Detta anses dock mest relevant postoperativt om den histopatologiska analysen av lymfknotor har visat på spridning eller om det finns tecken på tumörembolier i lymfkärlen (Sorenmo 2003; Sveriges veterinärförbund 2020).

2.3.2 TNM-systemet

TNM-systemet togs ursprungligen fram av WHO (World Health Organisation) för klassificering av juverkarcinom hos hund (Owen & WHO 1980). Idag används en modifierad version (Se Tabell 1) som har anpassats för att på ett mer korrekt sätt koppla tumörstorlek, metastasering och lymfknoteinvolvering till prognos (Sleeckx *et al.* 2011). Det innebär bland annat att vissa egenskaper hos tumören, som en större diameter och/eller tecken på metastasering till regionala lymfknotor, ges ett högre stadium än mindre tumörer utan tecken på spridning. Detta beror på att dessa egenskaper i flertalet studier har kunnat kopplas till en sämre prognos (Yamagi *et al.* 1996; Sorenmo 2003; Karayannopoulou *et al.* 2005). Enligt samma logik kommer metastasering till övriga delar av kroppen att ge det högsta stadiet, då denna egenskap på ett mycket tydligt sätt har kopplats till den sämsta prognosen (Yamagi *et al.* 1996; Karayannopoulou *et al.* 2005; Cassali *et al.* 2011). Inom ramen för klassificeringssystemet bedömer ansvarig veterinär tumörstorlek (T), om det finns tecken på spridning till dränerande lymfknotor (N) samt tecken på avlägsen metastasering (M) (Owen & WHO 1980). Varje enskild tumör ska bedömas och det är den tumör som ger högst stadium som avgör prognosen (Cassali *et al.* 2011).

Tabell 1. Modifierat TNM-system för juverkarcinom hos hund enligt Cassali *et al.* (2017).

Tumörstorlek	Lymfknoteinvolvering	Avlägsna metastaser	Stadium
T1: < 3cm	N0	M0	1
T2: 3–5 cm	N0	M0	2
T3: > 5cm	N0	M0	3
T1, T2 eller T3	N1	M0	4
T _x	N _x	M1	5

2.3.3 Finnålsaspirat och cytologi

Cytologi är en vanlig diagnostisk metod för att undersöka cellinnehåll i olika typer av nybildningar inom veterinärmedicinen (Simon *et al.* 2009). Inom diagnostiken för juvertumörer är dess användbarhet dock omdiskuterad.

Cellpopulationen i juvertumören är ofta heterogen och cellmorfologin kan skilja stort mellan olika delar av en och samma tumör. Detta mönster återfinns i såväl maligna som benigna juvertumörer (Goldschmidt *et al.* 2011; Zuchi *et al.* 2021). Flertalet studier har påvisat svårigheter med denna diagnostiska metod för just juvertumörer. Det inkluderar bland annat svårigheter att erhålla representativa prover samt problem med hypocellulära prover som inte kan bedömas alls (Allen *et al.* 1986; Simon *et al.* 2009). I enstaka studier av bland annat Simon *et al.* (2009) kunde både en hög sensitivitet (88 %) och specificitet (96 %) rörande överensstämmelse mellan cytologisk undersökning och histopatologisk diagnos påvisas. Andra studier har dock visat på det motsatta, med en sensitivitet och specificitet på omkring 20 % respektive 60 % (Allen *et al.* 1986). Finnålsaspirat för cytologi rekommenderas därför inte som del i utredningsgången av juvertumörspatienter idag enligt rådande behandlingsriktlinjer från Sveriges veterinärförbund (2020). Metoden anses inte vara tillräckligt robust för att skilja maligna och benigna nybildningar åt (Lana *et al.* 2007).

Finnålsaspirat för cytologi kan dock med fördel användas för att differentiera olika typer av förändringar i juvret från just juvertumörer, såsom cystor, mastcellstumörer, juverinflammationer, lymfom och lipom. Detta är särskilt användbart då dessa typer av förändringar kommer att kräva en annan typ av handläggning, utredning och behandling i jämförelse med juvertumörer (Cassali *et al.* 2011; Sveriges veterinärförbund 2020).

Finnålsaspirat för att upptäcka metastasering till regionala lymfknotor har dock visat sig ha både en hög sensitivitet och specificitet vid tumörsjukdom hos hund

och katt (Langenbach *et al.* 2001). Idag rekommenderas att ta finnålsaspirat från palperbart förstörade axillar- och/eller inguinallymfknutor vid utredning och som del i att bestämma vilket stadium juvertumörspatienter är i enligt TNM-systemet (Sveriges veterinärförbund 2020).

2.3.4 Histologisk klassificering

Det klassificeringssystem som använts för juverkarcinom hos hund togs initialt fram av WHO (Owen & WHO 1980), men har med åren utvecklats och anpassats till nya rön rörande histologiskt utseende i relation till prognos hos hund.

Elston och Ellisssystemet är det dominerande histologiska graderingssystemet inom den humana bröstcancervården idag (Elston & Ellis 1991). Genom modifieringar och anpassningar av detta till veterinärmedicinen har Goldschmidt *et al.* (2011) utvecklat det numera dominerande Peña-klassificeringssystemet. Det är ett numerisk graderingssystem där tre morfologiska egenskaper poängsätts enligt en tregradig skala baserat på grad av malignitet. De morfologiska egenskaper som bedöms är; tubulär formation, kärnpolyorfism och andel mitoser i provet. En högre totalpoäng innebär en högre grad av malignitet, där en tumör som graderas som en grad III-karcinom räknas som höggradigt malign och är kopplat till en sämre prognos i jämförelse med tumörer som klassas som en grad I-karcinom (Elston & Ellis 1991; Goldschmidt *et al.* 2011; Peña *et al.* 2013).

2.4 Riskfaktorer

Ålder

Förekomsten av juvertumörer i hundpopulationen uppskattas till cirka 50 %, med rapporter om så hög förekomst som 70 % i vissa populationer (Allen *et al.* 1986; Merlo *et al.* 2008). I en studie av Egenvall *et al.* (2005) undersöktes incidensen av juvertumörer mellan 1995 och 2002 hos 80 000 försäkrade tikar i Sverige. Incidensen fastställdes till 111 fall per 10 000 hundar per år, vilket i sig innebar att 111 av totalt 10 000 tikar diagnostiserades med juvertumörer årligen. Liknande incidens har rapporterats i senare studier av brittiska tikar av bland annat Varney *et al.* (2023).

Juvertumörer debuterar vanligen hos hundar som är mellan åtta och elva år gamla (Sorenmo 2003; Dias *et al.* 2016). Risken för att utveckla juvertumörer ökar med stigande ålder, med en risk på i snitt 1 % vid sex års ålder och därefter med 6 % respektive 10 % vid åtta och tolv års ålder (Egenvall *et al.* 2005; Gundim *et al.* 2016). Äldre individer har även visat sig ha en ökad risk för metastasering, recidiv och kortare överlevnadstid till följd av sin tumörsjukdom i jämförelse med yngre hundar (Peña *et al.* 2013).

Raspre disposition

Forskningen har visat att det finns belägg för att vissa raser löper en ökad risk att utveckla juvertumörer. Detta inkluderar raser som tax, yorkshire terrier, malteser, brittany spaniel, cocker spaniel, engelsk springer spaniel, engelsk setter, pointer, storpudel, dobermann och schäfer (Sorenmo 2003; Egenvall *et al.* 2005; Sleeckx *et al.* 2011). Vilka raser som uppvisar en ökad risk varierar dock mellan olika länder. Detta indikerar att det med stor sannolikhet finns en genetisk, nedärvd komponent, som gör att vissa linjer drabbas i högre utsträckning än andra (Sorenmo *et al.* 2009). Utöver ras verkar det även finnas ett samband mellan hundens storlek och risk för malignitet, där större hundar löper en något ökad risk att utveckla maligna tumörer i jämförelse med mindre hundar (Lana *et al.* 2007).

Kost och övervikt

En foderstat innehållande en stor andel rött kött och hög fetthalt har visat sig vara predisponerande för juvertumörer (Sorenmo 2003; Sorenmo *et al.* 2011). På liknande sätt har forskare kunnat visa att individer som klassas som feta ett år innan juvertumör diagnos, eller vid ett års ålder, löpte en signifikant ökad risk att utveckla juvertumörer senare i livet i jämförelse med normalviktiga individer (Alenza *et al.* 1998; Santos *et al.* 2020). Överviktiga utgör även en riskfaktor för att patienter som genomgår tumörkirurgi drabbas av postoperativa komplikationer i jämförelse med normalviktiga hundar (Spåre *et al.* 2021).

Kastration

Huruvida kastration i tidig ålder minskar risken för juvertumörer är omdiskuterad. I tidiga studier utförda av Schneider *et al.* (1969) kunde forskargruppen visa att tidig kastration drastiskt minskade risken för utveckling av juvertumörer senare i livet. Vid kastration före första löpet uppgick risken till endast 0,5 %, med gradvis ökande risk efter andra respektive tredje löpet på 8 % och 26 %. Senare kastration kunde inte visa på samma skyddande samband mot maligna tumörer (Schneider *et al.* 1969). I en senare epidemiologisk studie av Varney *et al.* (2023) fann forskargruppen ett liknande samband mellan kastration och minskad risk för att utveckla juvertumörer, dock utan att med säkerhet kunna fastställa huruvida det fanns ett åldersrelaterat samband eller inte.

De tidiga studierna som påvisade ett samband mellan tidig kastration och minskad risk för juvertumörer har dock ifrågasatts av bland annat Beauvais *et al.* (2012). Forskarlaget analyserade 13 publicerade artiklar på området och kunde fastslå att samtliga löpte en hög risk för bias på grund av bland annat brister i studieupplägg. Forskargruppen menar därför att dessa studier, däribland Schneider *et al.* (1969), inte bör ligga till grund för eventuella rekommendationer rörande kastration som förebyggande åtgärd för att minska risken för juvertumörer hos hundar. Samtidigt

har andra studier av bland annat Kristiansen *et al.* (2013) kunnat påvisa att kastration i samband med juvertumörskirurgi minskar risken för att nya juvertumörer utvecklas. På liknande sätt finns det beskrivet i litteraturen att tikar som genomgått kastration upp till två år innan juvertumörskirurgi har en signifikant ökad överlevnadstid i jämförelse med tikar som kastrerades tidigare än så (Hershey *et al.* 2000). För att komplicera frågan ytterligare finns det även flertalet studier som inte kunnat koppla kastrationsstatus till varken förlängd överlevnadstid efter tumörkirurgi eller ökad livslängd för hundar med juvertumörer (Yamagi *et al.* 1996; Morris *et al.* 1998).

Mot bakgrund går det att slå fast att den hormonella exponeringen, och durationen av denna, spela en viktig roll i den normala utvecklingen av juvret såväl som för tumörutvecklingen ur densamma. Det saknas dock konsensus i dagsläget för vid vilken tidpunkt eller i vilken utsträckning kastration påverkar risken för utveckling av juvertumörer.

Kastrerade tikar riskerar att, trots frånvaro av steroidhormoner, utveckla juvertumörer. Studier har visat att dessa tumörer i högre utsträckning är maligna, vilket innebär att kastration i praktiken framför allt skulle kunna anses minska risken för utvecklingen av benigna juvertumörer (Lana *et al.* 2007; Polton 2009). Kastrerade tikar som opererats för juvertumörer har även visat sig löpa en högre risk för att drabbas av nya juvertumörer, samt att de har en högre risk för att utveckla metastaser i närliggande lymfknotor och andra delar av kroppen i jämförelse med intakta tikar (Peña *et al.* 2013).

I en konsensusartikel från Cassali *et al.* (2020) finns beskrivet att tidigt kastrerade tikar löper högre risk att drabbas av en rad olika typer av sjukdomar och tillstånd som anses vara hormonberoende. Detta inkluderar bland annat en ökad risk för inkontinens vid kastration i ung ålder och det finns även belägg för att risken för ortopediska lidanden såsom höftledsdysplasi och korsbandsruptur ökar. Andra studier har även kunnat visa att andra cancerformer som till exempel osteosarkom, lymfom och mastcellstumörer i högre utsträckning diagnostiseras i denna patientgrupp (de la Riva *et al.* 2013; Cassali *et al.* 2020; Pegram *et al.* 2024). Dock finns det studier som tyder på att kastrerade tikar i snitt lever längre än intakta, och att risken att utveckla olika typer av cancer ökar med stigande ålder (Kent *et al.* 2018).

Tumörstorlek

Tumörstorlek utgör en viktig prognostisk faktor för juvertumörspatienter. En tumörstorlek över tre centimeter i diameter kan kopplas till ett sämre utfall och prognos (Sleeckx *et al.* 2011; Sorenmo *et al.* 2011; Dias *et al.* 2016). Större tumörer har även kunnat kopplas till kortare överlevnadstid efter kirurgi, högre

histologisk gradering, ökad risk för recidiv och metastasering (Yamagi *et al.* 1996; Sorenmo *et al.* 2009; Peña *et al.* 2013). Detta tros ha ett samband med att maligna tumörer kan utvecklas från små, benigna tumörer i takt med att de växer och blir större (Sorenmo *et al.* 2009). Liknande storlekssamband har setts hos kvinnor med bröstcancer, där en större tumörstorlek har kunnat kopplas till förkortad överlevnadstid efter kirurgi (Dong *et al.* 2014).

Tumörer över fem centimeter i diameter är i hög utsträckning maligna och har en ökad risk för att ge upphov till lymfknutemetastaser (Chang *et al.* 2005; Cassali *et al.* 2011). Kurzman and Gilbertson (1986) och Yamagi *et al.* (1996) kunde i sina respektive studier visa att majoriteten av hundar med lymfknoteinvolvering drabbades av recidiv inom sex månader, medan de med negativ lymfknutestatus hade signifikant lägre recidivrisk på cirka 30 % under en tvåårsperiod (Kurzman & Gilbertson 1986).

2.5 Behandling

2.5.1 Kirurgi

Mot bakgrund av att juvertumörer med 50 % sannolikhet är maligna, tillsammans med vetskapen att benigna, små nybildningar kan genomgå histologiska förändringar och utvecklas till maligna med tiden, är kirurgisk extirpation den rekommenderade behandlingsmetoden för de flesta juvertumörspatienter. Detta undantaget juvertumörer som redan metastaserat eller inflammatoriska karcinom, då båda dessa anses ha en dålig prognos där operation inte i någon väsentlig mån ger en ökad livslängd efter operation (Lana *et al.* 2007; Sorenmo *et al.* 2009; Cassali *et al.* 2011; Papazoglou *et al.* 2014).

Målsättningen med kirurgi är att med minsta möjliga ingrepp avlägsna tumörer med rena marginaler. Omfattningen av den kirurgiska dosen avgörs med hänsyn till tumörernas lokalisering i juverraden, dess lymfatiska dränage, tumörstorlek, eventuell adhesion till underliggande vävnad eller hud samt möjligheterna för kirurgen att uppnå rena marginaler (Polton 2009; Papazoglou *et al.* 2014; Cassali *et al.* 2017). Vid förekomst av multipla tumörer i samma juverrad eller vid misstanke om malignitet rekommenderas ofta ett mer radikalt kirurgiskt tillvägagångssätt (Ferguson 1985; Stratmann *et al.* 2008). Vid misstanke om malignitet bör kirurgen tillämpa en marginal på minst två centimeter från tumören i alla plan för att öka sannolikheten att uppnå rena marginaler (Allen & Mahaffey 1989).

Alla tumörer bör skickas för PAD för att få ett utlåtande rörande typ av tumör, eventuell malignitet, tecken på spridning till blod- och lymfkärl samt för bedömning av om tumören avlägsnats med rena marginaler (Cassali *et al.* 2011). Detta är

nödvändigt för att bland annat bedöma om patienten kan anses botad, om det finns behov av ytterligare kirurgi eller om det är av värde att addera annan kompletterande behandling såsom cytostatika (Vazquez *et al.* 2023).

Idag finns i huvudsak fyra olika metoder vid kirurgisk extirpation av juvertumörer

Nodulektomi

Nodulektomi är den generella teknik som tillämpas för juvertumörer under en centimeter i diameter. Snittet anläggs över nybildningen som därefter trubbigt dissekeras loss från underliggande vävnad. Denna metod lämpar sig inte för misstänkt maligna nybildningar med hänsyn till recidivrisk och svårigheten att uppnå tillräckligt stora marginaler i alla led (Lana *et al.* 2007; Papazoglou *et al.* 2014).

Enstaka mastektomi

Metoden tillämpas för tumörer som endast omfattar en juverdel och har en diameter över en centimeter. Juverdelen avlägsnas i sin helhet. Denna metod rekommenderas även för nybildningar som är fästa till huden eller underliggande muskel. I vissa fall förekommer sammanväxningar mellan juverdelarna M1 och M2 samt mellan M4 och M5, varför det kan vara lämpligt att avlägsna respektive par tillsammans om tumören innefattar den ena eller andra juverdelen (Lana *et al.* 2007; Papazoglou *et al.* 2014).

Regional mastektomi

Regional mastektomi tillämpas vid förekomst av multipla noduli i olika juverdelar eller vid tumörförekomst mellan två juverdelar. Kirurgen måste då ta särskild hänsyn till juvrets blodförsörjning och lymfdränage, då olika juverdelar har olika grad av kommunikation sinsemellan. Mot bakgrund av detta kan till exempel M1, M2 och M3 eller M3, M4 och M5 avlägsnas samtidigt, tillsammans med respektive dränerande lymfknuta (Chang *et al.* 2005; Lana *et al.* 2007). I de fall tumörer förekommer i juverdel fem avlägsnas i regel alltid den yttre inguinala lymfknutan samtidigt. Den axillara lymfknutan, i de fall detta är aktuellt, avlägsnas endast om den är förstörd, positiv för metastaser vid cytologisk provtagning eller om den är fäst till underliggande vävnad (Lana *et al.* 2007).

Uni- och bilateral mastektomi

Unilateral mastektomi genomförs vid multipla nybildningar i flera juverdelar, men som enbart omfattar den ena juverraden. Kirurgen avlägsnar i detta fall samtliga juverdelar i den berörda juverraden (Lana *et al.* 2007). Bilateral mastektomi övervägs vid förekomst av multipla noduli i båda juverraderna, men

genomförs då i två etapper där två på varandra följande unilaterala mastektomier utförs med fyra till sex veckors mellanrum (Ferguson 1985).

2.5.2 Kirurgisk dos och risk för recidiv

Trots kirurgisk behandling är metastasering och recidiv vanligt förekommande hos tikar med juverkarcinom. Flertalet studier har kunnat visa att 35–80 % av alla tikar som genomgår tumörkirurgi utvecklar nya tumörer och därigenom även riskerar att dö till följd av sin tumörsjukdom (Misdorp & Hart 1979; Yamagi *et al.* 1996; Baba & Catoi 2007; Stratmann *et al.* 2008). Att nya tumörer utvecklas, trots kirurgiskt avlägsnande, kan delvis förklaras av att den intakta tikens juvervävnad fortsatt står under konstant exponering av steroidhormoner som driver tumörutvecklingen. De stimulerande faktorerna försvinner därigenom inte, vilket möjliggör fortsatt tumörutveckling i den kvarvarande juvervävnaden (Sorenmo *et al.* 2009).

Återfallsrisken i tumörsjukdom kopplat till malignitet och kirurgisk dos har undersökts av bland andra MacEwen *et al.* (1985) och även senare av Allen and Mahaffey (1989). Båda dessa studier kunde visa att det inte fanns någon signifikant skillnad i återfallsrisk mellan tikar som genomgått unilateral mastektomi i jämförelse med dem som enbart behandlats med enstaka mastektomi. Dessa fynd stödjer tesen att omfattningen av kirurgin är av mindre betydelse, så länge tumören eller tumörerna avlägsnas i sin helhet och med rena marginaler (Yamagi *et al.* 1996; Lana *et al.* 2007; Cassali *et al.* 2011; Dias *et al.* 2016; Zuchi *et al.* 2021; Hörnfeldt & Mortensen 2023). Prognosen avgörs istället i stor utsträckning av tumörens stadium enligt TNM-systemet samt histologiska klassificering vid tiden för kirurgisk extirpation (Yamagi *et al.* 1996). Detta skulle kunna indikera att det saknas stöd i forskningen i dagsläget för att genomföra mer radikal kirurgi än vad det preoperativa stadiet ger belägg för, då prognos och överlevnad i stort beror på den enskilda tumörens kliniska och histologiska stadium och klassifikation och inte omfattningen av kirurgin.

I en prospektiv observationsstudie av Horta *et al.* (2015) undersöktes 36 tikar avseende skillnader i kirurgisk stress och förekomst av postoperativa komplikationer mellan patienter som genomgick unilateral mastektomi och enstaka mastektomi. Forskargruppen kunde visa att tikar som genomgick den mer radikala kirurgin även uppvisade högre nivåer av stress under själva ingreppet, och att graden av postoperativa komplikationer som sårinfektioner och sår-läkningskomplikationer var högre i jämförelse med den gruppen som genomgått enstaka mastektomi. I en senare, svensk studie, av Spåre *et al.* (2021) undersöktes förekomsten av postoperativa komplikationer för 135 juvertumörspatienter som genomgick tumörkirurgi. Förekomsten av sårkomplikationer var signifikant högre i de grupper som opererat bort fler än en juverdel i jämförelse med dem som

enbart genomgått en enstaka mastektomi. Studien ger dessutom stöd för att det föreligger en ökad risk att de patienter som får en högre kirurgisk dos även löper en ökad risk att drabbas av andra typer av komplikationer såsom lokala reaktioner mot suturmaterialet och serombildning.

I en retrospektiv kohortstudie av Stratmann *et al.* (2008) fann forskargruppen att 58 % av tikar som tidigare hade opererats för maligna juvertumörer genom regional mastektomi senare utvecklade nya maligna juvertumörer i samma juverrad. Detta talar för att även om det kirurgiska ingreppet utförs med rena marginaler, inte finns några garantier om att återfall eller spridning uteblir till intilliggande juvervävnad. Författarna menar att en initialt mer radikal kirurgi skulle kunna förhindra behovet av ytterligare operationer och på så sätt gynna den enskilda patientens välfärd (Stratmann *et al.* 2008). Mot bakgrund av detta skulle dock 42 % av tikar få en högre kirurgisk dos än vad som skulle vara nödvändigt för att bota dem, då 50 % av juvertumörer trots allt är benigna. Dessa patienter skulle även utsättas för en högre risk för komplikationer och smärta i samband med operationen, trots att TNM-stadiet inte har givit belägg för ett större ingrepp (Sorenmo 2003; Lana *et al.* 2007; Stratmann *et al.* 2008; North *et al.* 2009).

Mot bakgrund av detta kan den kirurgiska dosen ses som en komplex avvägning mellan att utföra minsta möjliga kirurgiska intervention, samtidigt som risken för återfall minimeras i den mån det är möjligt. Båda dessa faktorer kan ses som helt centrala för att optimera såväl överlevnad som livskvalitet hos den enskilda patienten.

2.5.3 Strålning, cellgifter och hormonterapi

Kompletterande behandling rekommenderas i första hand till patienter som inte botas från sin tumörsjukdom genom kirurgisk intervention. Detta gäller till exempel patienter med lokalt avancerad sjukdom, metastaserade juvertumörer eller juvertumörer med en hög histologisk gradering. Kompletterande behandling kan hos dessa patienter ses som del av en form av palliativ vård (Sleeckx *et al.* 2011).

I en studie av Lavallo *et al.* (2012) undersöktes adjuvant behandling med cytotatika hos tikar med en eller flera lymfknutemetastaser till följd av juvertumörer. Totalt 29 tikar ingick i studien och de delades in i fyra grupper. En grupp som enbart behandlades kirurgiskt, medan de tre andra grupperna behandlades dels kirurgiskt, dels med efterföljande cytostatikabehandling med COX-2-hämmare. Studien visade att samtliga grupper som behandlades med COX-2-hämmare uppvisade en signifikant ökad överlevnadstid i jämförelse med de patienter som enbart behandlades kirurgiskt. Detta indikerar att det finns patientgrupper med

långt gången tumörsjukdom som kan dra stor nytta av kompletterande behandling efter kirurgiskt avlägsnande av juvertumörer.

Det finns även studier som beskriver användande av strålningsbehandling och olika former av hormonterapi. Idag saknas dock säkra och standardiserade protokoll för användandet av dessa behandlingsmetoder (Sorenmo 2003; Vazquez *et al.* 2023). Mer forskning krävs inom dessa områden för att kunna ge denna patientgrupp en ökad överlevnadslängd och livskvalitet efter operation (Vazquez *et al.* 2023).

2.6 Principen bakom termografi och HT Vista

Sambandet mellan temperaturökning och malignitet har bland annat studerats inom bröstcancerdiagnostiken med hjälp av värmekameror genom så kallade termografiska mätningar. I en retrospektiv studie av Guidi and Schnitt (1996) kunde forskargruppen finna stöd för att temperaturen dels skilde sig mellan tumöromvandlad och normal vävnad, dels att en temperaturskillnad på över 1 °C indikerade en ökad risk för att nybildningen var malign. I samma studie undersöktes kärldensiteten från vävnadsprover från kvinnor med misstänkt bröstcancer med immunhistokemi. Forskargruppen kunde då visa att kvinnor med ökad mängd mikrokärlbildning löpte upp till sju gånger högre risk att utveckla bröstcancer i jämförelse med kvinnor med normal kärldensitet (Guidi & Schnitt 1996). Detta samband har även undersökts på senare år inom veterinärmedicinsk forskning av Cadena *et al.* (2024). I studien undersöktes tolv tikar som genomgick juvertumörskirurgi med värmekameror för att notera temperaturavvikelser i normal juvertvävnad och juvertumörer. Forskargruppen kunde visa att det fanns en signifikant skillnad i temperatur mellan malign, tumöromvandlad vävnad och frisk juvertvävnad, vilket bekräftades genom PAD av respektive tumör. Dessa fynd stärker kopplingen mellan att ökad temperatur, vaskularisering och malignitet även kan tillämpas inom veterinärmedicinen på juvertumörer hos hundar.

En av de senaste teknologierna som utnyttjar denna princip på veterinärsidan är HT Vista. HT Vista använder sig av en så kallad HDI-teknik (Heat diffusion imaging technology) vilket är en teknik som har sin grund i antagandet att malign vävnad är varmare än normal vävnad och att detta faktum även påverkar vävnadens värmeledande egenskaper och avsvälningshastighet. Det innebär att malign vävnad, utöver att ha en högre yttemperatur än intilliggande normal vävnad, även har en större kapacitet att både leda och avge värme efter att huden har värms upp (Dank *et al.* 2023a; HT Vet 2024).

HT Vista består av en hårdvara med en pekskärm, en handhållen prob innehållande en värmediod, kamera samt en datorenhet (Se Figur 2). Tillsammans med en AI-baserad mjukvara möjliggörs därmed analys av värmespridnings-

mönster i kutana och subkutana nybildningar i huden hos hundar (Dank *et al.* 2023b).



Figur 2. Till vänster ses HT Vista-systemets hårdvara i sin helhet. Till höger ses närbild av den del av proben som ligger dikt an huden vid mättillfället.

I en prospektiv studie av Dank *et al.* (2023a) undersöktes 69 ytliga och djupa nybildningar i huden hos 45 hundar med HT Vista. Forskargruppen jämförde det uppmätta HDI-värdet från HT Vista-systemet med PAD för respektive nybildning. Forskargruppen kunde visa att systemet kunde skilja mellan maligna och benigna nybildningar med en sensitivitet och specificitet på 90 % respektive 93 %. I en uppföljande studie undersöktes 431 hudnybildningar hos totalt 248 hundar där systemet presterade en motsvarande sensitivitet och specificitet på 85 % respektive 67 %. I samma studie erhöles ett negativt prediktivt värde på 97 %, vilket i praktiken innebär att de nybildningar som systemet själv klassar som benigna med mycket stor sannolikhet kommer identifieras som sant benigna vid histopatologisk undersökning (Dank *et al.* 2023b).

Inom humanvården har termografiska mätningar visat sig känsliga för störningar som kan påverka mätningarnas noggrannhet negativt. Det inkluderar bland annat omgivningens temperatur, värmestrålning från fönster och drag från luftkonditioneringssystem (Kennedy *et al.* 2009). Genom att den handhållna proben placeras dikt an huden på patienten skapas ett kontrollerat mikroklimat omfattande värmekällan, kamera och hud. Enligt forskargruppen bakom HT Vista ger detta mer stabila mätförhållanden och risken för yttre störningar minimeras, vilket förbättrar analysens tillförlitlighet (Dank *et al.* 2023b).

På humansidan finns studier som har visat att tumörer som ligger på ett djup över tre centimeter ger en mindre förändring i yttemperatur än mer ytliga tumörer. Detta innebär att dessa tumörer kan ge ett falskt negativt resultat vid termografisk undersökning (Kandlikar *et al.* 2017). Utöver att mer djupliggande tumörer kan ge falskt negativa resultat, kan andra förändringar i huden ge ökade temperaturer som inte är direkt kopplade till malignitet och därigenom ge falska positiva resultat. Dessa förändringar inkluderar bland annat inflammation, infektion och

trauma. Liknande diagnostiska utmaningar har rapporterats inom veterinärmedicinen vid användning av HT Vista-systemet (Dank *et al.* 2023b).

2.6.1 Artificiell intelligens inom medicinsk diagnostik

Artificiell intelligens (AI) har sin grund i datorvetenskapen och kan sägas ha till uppgift att utföra arbetsuppgifter som i normalfallet skulle kräva mänsklig intelligens (Appleby & Basran 2022; Rattan *et al.* 2022).

Maskininlärning kan ses som en gren inom AI och är i hög utsträckning den typen av AI som används inom den medicinska diagnostiken idag på humansidan (Appleby & Basran 2022). Maskininlärning utgör även den AI-baserade grunden för HT Vistas mjukvara (Dank *et al.* 2023a). Principen bakom maskininlärning är att AI-systemet matas och tränas med stora mängder data, till exempel röntgenbilder, tillsammans med dess korresponderande klassifikation eller diagnos. Därefter identifierar systemets algoritmer mönster i denna data, vilket i slutändan har som mål att göra det möjligt för AI-systemet att koppla ihop en viss typ av mönster i data eller bilder med en klassifikation eller diagnos (Appleby & Basran 2022). Stora data-set av hög kvalitet ger en välfungerande algoritm och i förlängningen ett välfungerande AI-system. Detta innebär i praktiken att ju mer algoritmen används och tränas med data och ges en korresponderande diagnos, desto bättre blir algoritmen (Appleby & Basran 2022; Rattan *et al.* 2022).

Inom bilddiagnostiken inom humanvården finns ett stort intresse för AI-baserade diagnostiska verktyg. I en studie av McKinney *et al.* (2020) undersökte forskargruppen skillnader i bröstcancerdiagnoser från mammografibilder mellan AI-system och radiologer i USA och Storbritannien. Resultatet visade att AI-systemet presterade bättre än mänskliga radiologer och minskade både andelen falskt positiva och falskt negativa diagnoser i båda länderna. Detta indikerar att AI-baserade system kan ha en nyckelroll i framtidens diagnostik, som komplement till redan befintlig diagnostik i allmänhet och genom att minska arbetsbelastningen för radiologer i synnerhet (McKinney *et al.* 2020). Veterinärmedicinen skulle på liknande sätt kunna dra nytta av AI-tekniken inom diagnostiken för att underlätta bland annat triagering av patienter och för avläsning av röntgen eller DT-bilder. AI har därigenom en stor potential att effektivisera arbetsflödet och minska arbetsbelastningen för enskilda veterinärer (Appleby & Basran 2022).

3. Material & metod

Studien är godkänd i etikprövning (Dnr. 5.8.18-11462/2024).

3.1 Patientunderlag

De hundar som ingick i studien utgjordes av intakta och kastrerade tikar som diagnostiserats med en eller flera juvertumörer i en eller flera juverdelar i ena eller båda juverraderna. Patientunderlaget innefattade hundar som opererades på Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) Universitetsdjursjukhus och inkluderade såväl hundar som remitterats från andra djursjukhus och kliniker som de som diagnostiserats på SLU Universitetsdjursjukhusets smådjursklinik. Hundarna som omfattades av studien opererades mellan 2024-10-01 och 2024-11-25.

3.2 HT Vista och hur en mätning går till

3.2.1 Tekniken bakom HT Vista-systemet

HT Vista-systemet utgörs av en kontrollenhet, en datorenhet med internetuppkoppling, en pekskärm, specialanpassad mjukvara samt en handhållen prob (6,5 x 4 cm). Inuti proben finns en kameraenhet innehållande en sensor, även kallad Focal plane array (FPA), en ljuskälla som verkar som värmekälla och en infraröd värmekamera som registrerar temperaturen under skanningens gång. Det är med hjälp av FPA som värmeavvikelser mellan benign och malign vävnad registrerades och det är denna registrering som ligger till grund för den bild som visualiseras på pekskärmen och som används i analysen av AI-systemet.

Inför varje skanning utförde systemet en så kallad Flat field correction vilket är en form av kalibrering som genomförs för att säkerställa att sensorn kan registrera bilder av hög, jämn kvalitet med låg förekomst av artefakter. Kalibreringen genomfördes inför varje mätning, både mellan olika patienter och mellan individuella juvertumörer hos en och samma patient.

3.2.2 Mätningförfarande

Båda juverraderna palperades igenom av kirurgen före ingreppet och området för de berörda juverdelarna rakades noggrant. Den yttre konturen av den eller de tumörer som skulle opereras bort markerades vid behov med blå kulspetspenna för att underlätta visualisering på pekskärmen.

Skanningen ägde rum efter premedicinering och rakning av berörda områden av buken, före induktion och intubering. Skanningen genomfördes med patienten placerad antingen på sidan eller på rygg, beroende på tillgängligheten till nybild-

ningen. Mycket små nybildningar, upp till cirka fem millimeter stora, analyserades inte på grund av deras ringa storlek och därigenom svårighet att på ett exakt sätt kunna märka ut tumörområdet på pekskärmen. På liknande sätt skannades inte mycket stora nybildningar som inte fick plats i probens fält.

Exempel på hur en mätning kan se ut ses i Figur 3. Proben lades dikt an huden och på pekskärmen visualiserades hudytan i realtid. Probens placering justerades så att maximalt halva området i skärmen innehöll synligt tumöromvandlad vävnad, medan den andra halvan enbart innehöll frisk vävnad. Med hjälp av probens ljuskälla värmdes huden därefter upp 6 °C innan den tilläts svalna. Under tiden hölls proben stadigt mot huden. Skanningsmomentet tog totalt cirka 40 sekunder, uppvärmning och mätning under avsvälning inkluderat. Efter avslutad skanning placerades proben i konsolen för kalibrering av sensorn och en bild av tumören och dess intilliggande normala vävnad laddades upp på pekskärmen.

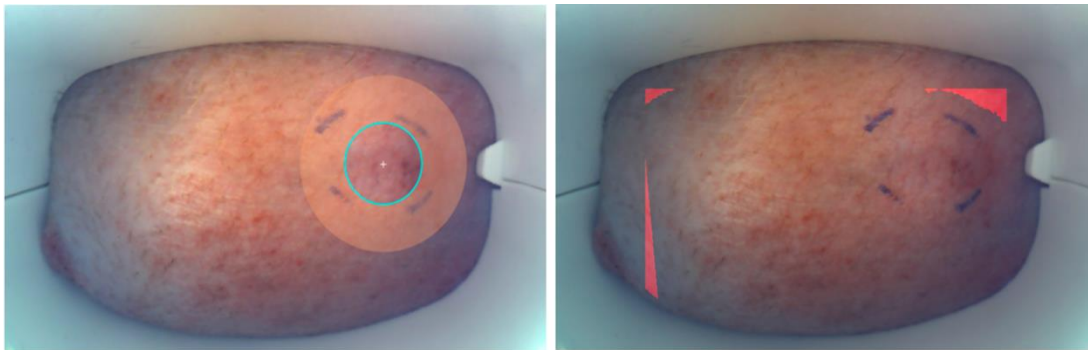


Figur 3. Exempel på hur en mätning kan se ut.

Initialt visades en bild med så kallade "röda zoner" (Se Figur 4) vilka motsvarar områden där uppvärmningen inte hade kunnat ske korrekt, vilket kunde påverka analysen av vävnaden. Röda zoner kunde till exempel uppstå om patienten rörde på sig under mätningen eller om proben inte låg dikt an huden under skanningens gång. Endast bilder med få röda zoner och där de röda zonerna ej överlappade den tumöromvandlade vävnaden inkluderades i studien. I och med att alla patienter var sederade vid tiden för mätning uppträdde inga problem med för stora röda zoner.

På pekskärmen visualiserades därefter (Se Figur 4) samma bild på den tumöromvandlade vävnaden och den normala vävnaden. Ett område som motsvarade enbart tumöromvandlad vävnad markerades ut med en blå cirkel. Den blå cirkeln

skulle enbart omfatta misstänkt tumöromvandlad vävnad. I den blå cirkelns ytterkant markerades en så kallad "bufferzon". Den användes för att säkerställa att det fanns en säkerhetsmarginal mot intilliggande vävnad och denna markering omfattade bland annat tumörens yttre marginaler och eventuella markeringar med blå kulspetspennan. Bufferzonen exkluderades från den data som bearbetades av algoritmen. Både den blå cirkeln och buffertzonen var möjliga att placera fritt i hela bildens fält med hjälp av pekskärmen och dess diameter kunde ökas och minskas i flera steg efter behov.



Figur 4. Inom den blå markeringen i bilden till vänster finns enbart tumöromvandlad vävnad omgiven av ljusgul buffertzona. De blå strecken i huden är markeringar av tumörens yttre begränsningar gjorda med blå kulspetspenna. Röda zoner ses i bilden till höger.

Med hjälp av HDI-tekniken behandlades de mätvärden som proven samlade in utifrån markeringarna i bilden. AI-mjukvara bearbetade datan och resultatet kunde ses på pekskärmen cirka två minuter senare. Tumören poängsattes och fick ett så kallat "HDI-score" mellan ett och tio, där en högre poäng indikerade en högre sannolikhet att nybildningen var benign och vice versa (Se Tabell 2). Patientens HDI-värde registrerades därefter i Microsoft Excel tillsammans med dess placering i juverraden. På detta sätt kunde varje analyserad juvertumör och dess individuella HDI-värde kopplas samman med respektive PAD när detta resultat registrerades i journalen mellan en och två veckor senare.

Tabell 2. HDI-värde kopplat till sannolikhet att nybildningen är benign.

HDI-värde	Sannolikhet att nybildningen är benign (%)
1	39 %
2	55 %
3	73 %
4	81 %
5	90 %
6	91 %
7	93 %
8	95 %
9	97 %
10	99 %

Enligt rutin skickades återkoppling från mätningarna via mejl från HT Vista-support rörande kvaliteten av skanningen som utförts. Detta inkluderade bland annat hur väl skannern placerats mot huden, om märkning med kulspetspenna gjorts korrekt, om den blå cirkeln enbart omfattade tumöromvandlad vävnad, om buffertzonen markerats rätt så att endast frisk hud låg utanför samt om bilden innehöll för många röda zoner.

Efter kirurgisk extirpation fixerades den bortopererade vävnaden i 10 % formalin och skickades därefter för PAD till avdelningen för patologi på Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) eller till avdelningen för patologi på SLU. Provsvarerna återfanns därefter i respektive patientjournal och noterades som malign eller benign för respektive juvertumör i Microsoft Excel.

Resultaten från HT Vista-mätningen påverkade inte kirurgens val av operationsteknik.

3.2.3 Djurägarmedgivande

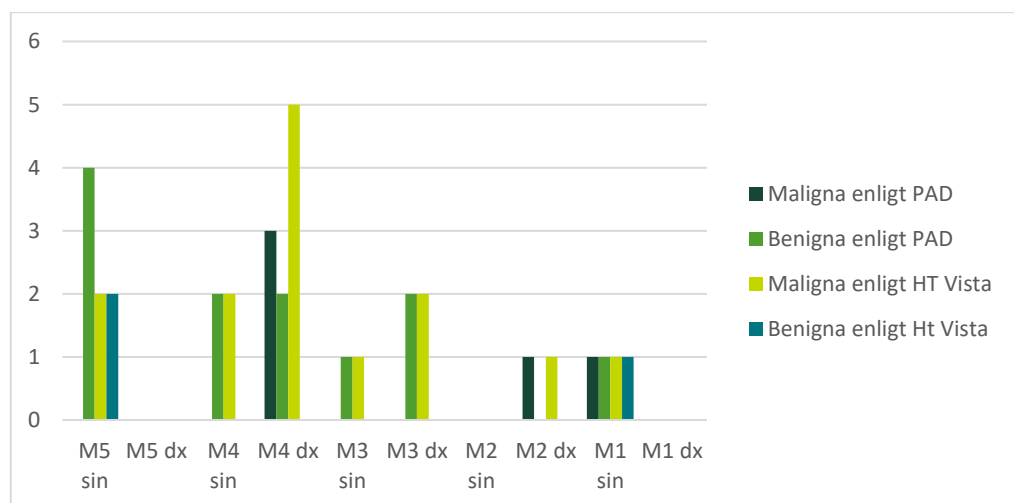
Djurägarmedgivande (Bilaga 1) samlades in antingen i samband med operationsintag samma morgon som operationen skulle äga rum eller muntligt över telefon där underskrift samlades in vid hemgång. Djurägarmedgivandet innebar i detta fall att mätning med HT Vista fick genomföras inför juvertumörsoperation och att korresponderande PAD fick ingå i studien. Djurägaren fick signera med sitt namn och datum. Samma dokument signerades även av ansvarig veterinär/kirurg.

4. Resultat

4.1 Studiedeltagare, tumörlokalisering och diagnosöversikt

I studien ingick tio tikar (två kastrerade, åtta intakta) med totalt 17 enskilda juvertumörer. Tumörantalet hos patienterna varierade från en till fem juvertumörer per patient med ett medelvärde på 1,7 tumörer per hund. Medelåldern för de deltagande hundarna var 9,8 (6–13) år. Medianvärdet för de deltagande tikarnas ålder var 10 år. I studien ingick både renrasiga hundar (n=6) och blandrashundar (n=4). Av renrasiga hundar förekom raserna storpuddel (n=1), bordercollie (n=1), rhodesian ridgeback (n=1), lancashire heeler (n=1), labrador retriever (n=1) och engelsk springerspaniel (n=1). Alla djurägare som tillfrågades om deras tik hade möjlighet att delta i studien svarade ja. Alla skannade juvertumörer i studien kunde följas och kopplas samman med korrekt PAD i respektive journal.

Totalt diagnostiserades fem juvertumörer som maligna och tolv som benigna vid histopatologisk undersökning. På motsvarande sätt diagnostiserade HT Vista 14 juvertumörer som maligna och tre som benigna. Maligna juvertumörer förekom i juverdel M1, M2 och M4. En sammanfattning av dessa resultat illustreras i Figur 5. Två av dessa diagnostiserades som höggradigt maligna (grad III) och tre som låggradigt maligna (Grad I) enligt kriterier från Goldschmidt *et al.* (2011). Åldern på de tikar som diagnostiserades med maligna juvertumörer enligt PAD var åtta år (n=1), nio år (n=1), tio år (n=2) och 13 år (n=1). M4 på höger sida hade högst förekomst av juvertumörer följt av vänster sida M5. Inga juvertumörer skannades i M5 på höger sida eller M2 på vänster sida.



Figur 5. Fördelning av juvertumörer i juverraderna för samtliga patienter med dess korresponderande HT Vista-gradering samt PAD.

4.2 Diagnostiska utfall och testnoggrannhet

I Tabell 3 ses en sammanställning av antal sant positiva, sant negativa, falskt positiva och falskt negativa diagnoser vid jämförelse av HT Vistas diagnos och korresponderande PAD av respektive juvertumör. I Tabell 4 redovisas beräknade värden för HT Vistas prestanda i form av dess sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde och negativt prediktivt värde för juvertumörsdiagnostik hos hund.

Tabell 3. HT Vista-gradering med korresponderande histologisk diagnos

Tumörtyp	PAD malign	PAD benign	Totalt
HT Vista malign	5	9	14
HT Vista benign	0	3	3
Totalt	5	12	17

Tabell 4. Sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde samt negativt prediktivt värde för HT Vista för juvertumörer

	Antal	%
Sensitivitet	5/5	100
Specificitet	3/12	25
PPV/positivt prediktivt värde	5/14	35,7
NPV/Negativt prediktivt värde	3/3	100

5. Diskussion

5.1 Riskfaktorer & tidigare forskning

De riskfaktorer som diskuterats i litteraturöversikten utgörs bland annat av ålder och ras. Medelåldern för de tikar som deltog i denna studie var knappt tio år med en lika hög medianålder. Detta stämmer väl överens med fynd från tidigare forskning där medelåldern ligger mellan åtta och elva år och att risken ökar med stigande ålder (Sorenmo 2003; Dias *et al.* 2016).

Två av de dokumenterade riskraserna förekom i studien, engelsk springer spaniel samt storpuddel (Sorenmo 2003; Egenvall *et al.* 2005; Peña *et al.* 2013). Värt att notera i detta sammanhang är att storpuddeln var den av deltagarna som hade högst förekomst av juvertumörer (n=5). Den deltagande engelska springer spanielns enda tumör diagnostiserades histologiskt som ett grad III-karcinom och hon var även kastrerad. Det kan tolkas som att denna individ haft två riskfaktorer som båda ökat sannolikheten för utveckling av juvertumörer i allmänhet, men maligna tumörer i synnerhet (Lana *et al.* 2007; Polton 2009).

I studien deltog totalt tio tikar med en eller flera juvertumörer i ena eller båda juverraderna. Medelvärde för antal juvertumörer var 1,7 per hund och 40 % av hundarna hade mer än en juvertumör vid mättillfället. Tidigare forskning visar att cirka 60 % av tikar har fler än en juvertumör samtidigt vid tiden för diagnos (Benjamin *et al.* 1999; Cassali *et al.* 2011; Peña *et al.* 2013). Skillnaden rörande antal juvertumörer som upptäcks vid klinisk undersökning kan bland annat förklaras av den enskilda djurägarens tidigare erfarenheter och kännedom om juvertumörer hos hund samt kunskap och möjlighet att palpera igenom juverraderna. Även ras, storlek och pälslängd kan utgöra viktiga faktorer i vilket stadium som djurägare hittar juvertumörerna, vilket också kan bidra till att resultaten kan skilja sig åt i detta fall (Egenvall *et al.* 2005). Detta innebär att djurägaren i detta fall har en stor påverkan på i vilket skede som juvertumörer upptäcks och att utbildningen av dem är av stor vikt för att kunna upptäcka juvertumörer i tid. Tidig upptäckt förbättrar prognosen för den enskilda hunden i och med att sannolikheten är större att små juvertumörer är benigna, och tidig upptäckt minskar risken för att metastasering redan skett.

Elva av 17 juvertumörer, det vill säga 64 %, återfanns i de två mest kaudala juverparen. Detta stämmer väl överens med tidigare forskning som visat att det är dessa två som drabbas i högst utsträckning på grund av dess relativt sett högre andel juverparenkym (Baba & Catoi 2007; Lana *et al.* 2007; Cassali *et al.* 2011; Sorenmo *et al.* 2011).

5.2 Överensstämmelse och användbarhet av HT Vista som diagnostiskt verktyg inför juvertumörskirurgi

Den biologiska mekanismen som utnyttjas vid termografiska mätningar är att tumöromvandlad vävnad är rikligt vaskulariserad i jämförelse med intilliggande frisk vävnad och att denna därför har en signifikant högre yttemperatur (Weidner *et al.* 1991; Folkman 1996; Graham & Myers 1999). Detta faktum ger mätbara skillnader i både yttemperatur, värmeledande förmåga och avsvalningshastighet i jämförelse med normal vävnad (Kandlikar *et al.* 2017; Hakim & Awale 2020; Dank *et al.* 2023a; Dank *et al.* 2023b). Detta samband har bland annat kunnat påvisas för juvertumörer hos hund av Cadena *et al.* (2024), men även i studier av kutana och subkutana tumörer hos hundar (Dank *et al.* 2023a; Dank *et al.* 2023b).

Syftet med denna uppsats var att undersöka om HT Vista-systemet korrekt kunde identifiera maligna juvertumörer som maligna och benigna juvertumörer som benigna. I förlängningen skulle en korrekt klassificering kunna leda till att den kirurgiska dosen i högre utsträckning kan anpassas efter huruvida tumören diagnostiseras som malign eller benign preoperativt. I praktiken innebär detta att de hundar som diagnostiseras med benigna tumörer skulle kunna få en relativt sett lägre kirurgisk dos än de patienter som diagnostiseras med maligna tumörer, vilket i förlängningen skulle minska risken för postoperativa komplikationer och stress under själva ingreppet (Horta *et al.* 2015; Spåre *et al.* 2021).

De slutsatser som har dragits av det presenterade resultatet är att maligna tumörer i mycket hög utsträckning diagnostiseras som sant maligna av HT Vista (sensitivitet: 100 %) och att en benign HT-Vista diagnos med mycket stor sannolikhet innebär att juvertumören är sant benign (negativt prediktivt värde: 100 %). De svagheter som har identifierats inom ramen för denna studie är att cirka tre fjärdedelar av maligna diagnoser med HT Vista är falskt maligna (specificitet: 25 %). Det innebär att cirka en tredjedel av maligna diagnoser senare visar sig vara sant maligna vid histopatologisk undersökning av juvertumören (positivt prediktivt värde: 35,7 %). Genom att jämföra resultatet med tidigare presenterade värden från den senaste studien som genomförts rörande diagnostisering av hudtumörer hos hund med HT Vista av Dank *et al.* (2023b) kan en liknande trend noteras för sensitivitet (85 %), specificitet (67 %), positivt prediktivt värde (26 %) samt negativt prediktivt värde (97 %). Systemet kan alltså med en hög säkerhet identifiera både maligna och benigna tumörer, medan andelen falskt positiva resultat är en av de större svagheterna både gällande hud- och juvertumörer.

De faktorer som kan påverka andelen falskt positiva resultat utgörs bland annat av trauma mot huden, inflammation eller infektion i huden där mätningen äger rum. Dessa faktorer ökar hudens yttemperatur utan att vara kopplade till malignitet

(Dank *et al.* 2023b). Inga av de deltagande patienterna uppvisade några kliniska tecken som skulle kunna förklara den höga andelen falskt positiva resultat inom ramen för denna studie. Det innebär att det sannolikt finns andra faktorer som påverkar resultatet som inte utgörs av en biologisk förändring i själva huden. En möjlig sådan faktor är att AI-algoritmen som används av HT Vista är tränad på, och framtagen för, hudtumörer hos hund och att tumörens komposition skiljer sig något mellan hudtumörer och juvertumörer.

Den relativt låga specificiteten för HT Vista förklaras i Dank *et al.* (2023b) som godtagbar i och med att syftet är att veterinärer och andra kliniskt verksamma ska kunna använda systemet som en del i en screening-process, där alla tumörer som får ett HDI-värde under eller lika med fem kräver vidare utredning. Vid hudtumörer hos hund är då nästa steg i utredningsgången finnålsaspirat för cytologisk undersökning. Detta rekommenderas dock inte för juvertumörer på grund av metodens låga sensitivitet och specificitet (Lana *et al.* 2007; Sveriges veterinärförbund 2020). För hudtumörer kan denna form av screening leda till att färre patienter behöver utsättas invasiva provtagningar, medan det i fallet med juvertumörer är oundvikligt mot bakgrund av det faktum att små, benigna juvertumörer med tiden kan utvecklas till maligna tumörer och rekommendationen om kirurgiskt avlägsnande därför kvarstår för majoriteten av alla juvertumörspatienter (Sorenmo *et al.* 2009). Här är det av stor vikt att utvärdera om HT Vista i någon väsentlig mån ersätter eller kompletterar annan rutinmässig diagnostik som till exempel klassificering enligt TNM-systemet som idag är praxis vid utredning av denna patientgrupp inför planering av den kirurgiska omfattningen.

Detta blir i förlängningen en komplex fråga rörande huruvida det går att godta att systemet i dagsläget har en relativt liten förmåga att sålla ut de benigna nybildningarna från de maligna, varför tre fjärdedelar av patienter med benigna nybildningar fortfarande kommer ges, för den enskilda patienten, en för hög kirurgisk dos. Å andra sidan kommer HT Vista-systemet bidra till att fler patienter får en mer individanpassad kirurgisk behandling än i dagsläget, vilket på individnivå skulle innebära stora vinster för djurväl-färden.

Systemet diagnostisera inga maligna tumörer som benigna, vilket är en stor styrka då ett falskt negativt resultat potentiellt skulle kunna få allvarliga konsekvenser i form av till exempel reoperation, ökat lidande och i värsta fall även att patienten dör till följd av sin tumörsjukdom.

På ett generellt plan är det väl belagt att hur väl en AI-modell fungerar i stor utsträckning har att göra med mängden och kvaliteten på den data och korresponderande diagnoser som den tränas på (Basran & Appleby 2022). Det innebär att HT Vista-algoritmen i någon mån extrapoleras från att analysera hudtumörer, till

att även gälla juvertumörer i denna studie. Hur stor betydelse det har för resultatet är dock svårt att fastställa mot bakgrund av studiens ringa omfattning. I framtiden finns dock möjlighet att anpassa AI-modellen och dess algoritm genom att ge den annan, ny data att träna på och då anpassa denna efter juvertumörens specifika egenskaper i flera mer omfattande studier.

5.3 Begränsningar

Då alla mätningar utfördes av samma operatör minskade variationen mellan mätningar, samtidigt som detta faktum ökade risken för systematiska fel rörande mätningsförfarandet. Denna risk minimerades i och med rutinmässig återkoppling från HT Vista support för varje enskild mätning via mejl. Under studiens gång uppstod inga problem som påverkade mätningarnas kvalitet såsom värmeläckage eller rörelseartefakter som påverkade analysen. Detta troligen till stor del tack vare att patienten var sederad och helt stilla under hela mätningsförloppet.

En begränsning rörande hårdvaran utgjordes av storleken på själva proben (6,5 x 4 cm) som fysiskt har begränsat hur stora nybildningar som har varit möjliga att mäta. För ett korrekt mätningsförfarande ska kunna genomföras måste både nybildningen samt angränsande frisk hud få plats inom probens fält. Under studiens gång uppstod detta problem med en nybildning som var för stor för att skannas. Det finns solida belägg inom forskningen för att en större tumördiameter innebär en ökad risk för att juvertumören är malign (Sorenmo 2003; Sorenmo *et al.* 2009). Detta innebär att tumörer över tre centimeter i diameter redan kan antas vara malign, och att ytterligare diagnostik med HT Vista inte skulle påverka omfattningen av det kirurgiska ingreppet. En annan aspekt rörande storleken på proben är den stora skillnaden i kroppsstorlek mellan patienter, där det kan uppstå utmaningar att få proben att ligga korrekt på mycket små patienter utan att luftfickor bildas. I framtiden kan det vara aktuellt att utveckla utbytbara prober som på ett enklare sätt kan anpassas efter patientens storlek.

På grund av studiens ringa omfattning om tio hundar och 17 tumörer krävs mer omfattande studier för att med större säkerhet kunna dra slutsatser rörande HT Vistas användbarhet som del i diagnostiken av juvertumörer preoperativt på populationsnivå. För att uppnå mer generaliserbara resultat som kan tillämpas på populationsnivå är det även aktuellt att inkludera fler tikar av varierande ras och en högre andel kastrerade tikar.

5.4 Framtiden

Med hänsyn till att juvertumörer drabbar 50 % av tikar i hundpopulationen är det fortsatt centralt att i framtiden fortsätta att undersöka möjligheter till preoperativ

diagnostik för juvertumörspatienter. Utöver juvertumörsdiagnostik är det även på ett generellt plan av stort intresse att fortsätta driva på utvecklingen av icke-invasiv diagnostik som komplement till de klassiska, mer invasiva, för att minska risken för obehag och stress i samband med veterinärbesök och utredning.

En viktig aspekt rörande HT Vista systemet är att den är uppbyggt av modeller som i sin tur bestämmer hur väl algoritmen kan klassificera tumörer. Genom att träna algoritmen på juvertumörscentrerade, stora dataset finns det goda möjligheter att det i framtiden bli möjligt att anpassa systemet för att även kunna användas för juvertumörspatienter. Med hänsyn till tidigare forskning rörande potentialen av AI-stödd diagnostik inom såväl human- som veterinärvården, kan system som HT Vista, eller annan AI-baserad diagnostik, anses vara av stort intresse för vidare forskning inom veterinärmedicinen.

5.5 Slutsatser

HT Vista-systemet kan med hög sannolikhet korrekt identifiera maligna tumörer som sant maligna (sensitivitet: 100 %) och de tumörer som klassificeras som benigna av HT- Vista är med stor sannolikhet sant benigna (negativt prediktivt värde: 100%). Detta innebär i förlängningen att HT Vista delvis korrekt identifierar maligna och benigna nybildningar, men att en stor del av tumörerna felaktigt klassas som maligna.

Huruvida en juvertumör är malign eller inte går i dagsläget inte att fastställa preoperativt med tillgängliga diagnostiska metoder. Detta medför att många tikar med benigna tumörer får en proportionerligt sett högre kirurgisk dos än nödvändigt vid avlägsnande av juvertumörer för att ta höjd för en eventuell malign process. Målsättningen med användandet av HT Vista som del i diagnostiken för juvertumörer hos hundar var att kunna ställa en sannolik preoperativ diagnos rörande eventuell malignitet av tumören, vilket skulle kunna leda till en mer individanpassad kirurgisk behandling för juvertumörspatienter.

Samtliga maligna tumörer identifieras korrekt av systemet, varvid ingen av patienterna riskerar att få en för låg kirurgisk dos baserat på dess preoperativa diagnos. En låg andel falskt negativa resultat är en viktig aspekt, då ett falsk negativt diagnos i förlängningen skulle leda till upprepad kirurgisk behandling och därigenom ökad risk att dö till följd av sin tumörsjukdom, vilket inte på något sätt skulle kunna anses som en vinst för djurvården på vare sig individ- eller på populationsnivå.

Mot bakgrund av det erhållna resultatet kommer tre av fyra hundar få en oförändrad kirurgisk behandling baserat på HT Vistas analys och en av fyra hundar får en korrekt benign diagnos av sin juvertumör. Juvertumörer hos hund är mycket

vanliga i hundpopulationen och ger därför upphov till ett stort antal operationer årligen. Om en fjärdedel av dessa patienter skulle genomgå ett relativt sett mindre kirurgiskt ingrepp, som ger en lägre nivå av stress under själva ingreppet och en minskad risk för postoperativa komplikationer, skulle detta kunna ge stor positiv inverkan på djurvälståndet så väl på individ- som på populationsnivå.

I framtiden är det därför helt centralt att försöka förbättra specificiteten för systemet för att anpassa och förbättra möjligheterna för användning som komplement inom preoperativ diagnostik för juvertumörspatienter.

Referenser

- Alenza, D.P., Rutteman, G.R., Pena, L., Beynen, A.C. & Cuesta, P. (1998). Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(3), 132-139. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02108.x>
- Allen, S.W. & Mahaffey, E.A. (1989). Canine mammary neoplasia: prognostic indicators and response to surgical therapy. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 25(5), 540–546.
- Allen, S.W., Prasse, K. & Mahaffey, E. (1986). Cytologie differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, 23(6), 649-655.
- Appleby, R.B. & Basran, P.S. (2022). Artificial intelligence in veterinary medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260(8), 819-824.
- Baba, A.I. & Câtoi, C. (2007). Mammary gland tumors. I: *Comparative Oncology*. The Publishing House of the Romanian Academy.
- Basran, P.S. & Appleby, R.B. (2022). The unmet potential of artificial intelligence in veterinary medicine. *American Journal of Veterinary Research*, 83(5), 385-392.
- Beauvais, W., Cardwell, J. & Brodbelt, D. (2012). The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs—a systematic review. *Journal of Small Animal Practice*, 53(6), 314-322.
- Benjamin, S., Lee, A. & Saunders, W. (1999). Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. *Veterinary Pathology*, 36(5), 423-436.
- Cadena, S.M.R., Cabral, P.G., Santos, S.O.D., Alves, J.E.O., Leandro, H.J., Dos Santos, M.B., Silva, S.J.Q., Ribeiro, M.S., Amaral, L.G. & Sheffer, J.P. (2024). Intraoperative thermal mapping of mammary tumors in dogs. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 96(1), e20200570.
- Cassali, G.D., Damasceno, K.A., Bertagnolli, A.C., Estrela-Lima, A., Lavalle, G.E., Santis, G.D., de Nardi, A.B., Fernandes, C.G., Cogliati, B., Sobral, R. & Nakagaki, K.Y.R. (2017). Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 10(3), 87-99.
- Cassali, G.D., Jark, P.C., Gamba, C., Damasceno, K.A., Lima, A.E., Nardi, A.B.d., Ferreira, E., Horta, R.S., Firmo, B.F., Sueiro, F.A., Rodrigues, L.C.S. & Nakagaki, K.Y.R. (2020). Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors-2019. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 13(3), 555-574
- Cassali, G.D., Lavalle, G.E., Nardi, A.d., Ferreira, E., Bertagnolli, A.C., Estrela-Lima, A., Alessi, A.C., Daleck, C.R., Salgado, B.S., Fernandes, C.G. & Campos, C.B.

- (2011). Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 2011, 4(2), 153-180.
- Chang, C.-C., Tsai, M.-H., Liao, J.-W., Chan, J.P.-W., Wong, M.-L. & Chang, S.-C. (2009). Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4), 391-396.
<https://doi.org/10.2460/javma.235.4.391>
- Chang, S.-C., Chang, C.-C., Chang, T.-J. & Wong, M.-L. (2005). Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(10), 1625-1629. <Go to ISI>://WOS:000268818700017
- Dank, G., Buber, T., Polliack, G., Aviram, G., Rice, A., Yehudayoff, A. & Kent, M.S. (2023a). A pilot study for a non-invasive system for detection of malignancy in canine subcutaneous and cutaneous masses using machine learning. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1109188.
- Dank, G., Buber, T., Rice, A., Kraicer, N., Hanael, E., Shasha, T., Aviram, G., Yehudayoff, A. & Kent, M.S. (2023b). Training and validation of a novel non-invasive imaging system for ruling out malignancy in canine subcutaneous and cutaneous masses using machine learning in 664 masses. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1164438.
- de la Riva, G.T., Hart, B.L., Farver, T.B., Oberbauer, A.M., Messam, L.L.M., Willits, N. & Hart, L.A. (2013). Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in golden retrievers. *PloS One*, 8(2), e55937.
- Dias, M.L.d.M., Andrade, J.M.L., Castro, M.B.d. & Galera, P.D. (2016). Survival analysis of female dogs with mammary tumors after mastectomy: epidemiological, clinical and morphological aspects. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 36, 181-186.
- Djupsjöbacka A. & Eksell P. (2001). Frekvensen påvisade lungmetastaser hos tikar med diagnosen juvertumör. *Svensk Veterinärtidning*, 53(11), 557–563.
- Dong, G., Wang, D., Liang, X., Gao, H., Wang, L., Yu, X. & Liu, J. (2014). Factors related to survival rates for breast cancer patients. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(10), 3719.
- Egenvall, A., Bonnett, B.N., Öhagen, P., Olson, P., Hedhammar, Å. & von Euler, H. (2005). Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Preventive Veterinary Medicine*, 69(1-2), 109-127.
- Elston, C.W. & Ellis, I.O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19(5), 403-410.
- Ferguson, H.R. (1985). Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 15(3), 501-511.
- Folkman, J. (1996). Fighting cancer by attacking its blood supply. *Scientific American*, 275(3), 150-154.

- Folkman, J. & Klagsbrun, M. (1987). Angiogenic factors. *Science*, 235(4787), 442-447.
- Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R. & Zappulli, V. (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, 48(1), 117-131.
- Goldschmidt, M.H., Peña, L. & Zappulli, V. (2016). Tumors of the mammary gland. I: Meuten, D.J. red.) *Tumors in Domestic Animals*. 723-765.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119181200.ch17>
- Graham, J.C. & Myers, R.K. (1999). The prognostic significance of angiogenesis in canine mammary tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 416-418.
- Guidi, A.J. & Schnitt, S.J. (1996). Angiogenesis in preinvasive lesions of the breast. *The Breast Journal*, 2(6), 364-369.
- Gundim, L.F., De Araujo, C.P., Blanca, W.T., Guimarães, E.C. & Medeiros, A.A. (2016). Clinical staging in bitches with mammary tumors: Influence of type and histological grade. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 80(4), 318-322.
- Hakim, A. & Awale, R. (2020). Thermal imaging-an emerging modality for breast cancer detection: a comprehensive review. *Journal of Medical Systems*, 44(8), 136.
- Hanahan, D. & Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70.
- Hershey, A.E., Sorenmo, K.U., Hendrick, M.J., Shofer, F.S. & Vail, D.M. (2000). Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986–1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(1), 58-61.
- Horta, R.S., Figueiredo, M.S., Lavalle, G.E., Costa, M.P., Cunha, R.M. & Araújo, R.B. (2015). Surgical stress and postoperative complications related to regional and radical mastectomy in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 57, 1-10.
- HT Vet (2024). *An Explanation of Heat Diffusion Imaging (HDI) Technology and Its Applications in Canine Cancer Detection*. [Blogg] <https://blog.ht-vet.com/blog/an-explanation-of-heat-diffusion-imaging-hdi-technology-and-its-applications-in-canine-cancer-detection> [2024-09-23]
- Hörnfeldt, M.B. & Mortensen, J.K. (2023). Surgical dose and the clinical outcome in the treatment of mammary gland tumours in female dogs: a literature review. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 65(1), 12.
- Kandlikar, S.G., Perez-Raya, I., Raghupathi, P.A., Gonzalez-Hernandez, J.-L., Dabydeen, D., Medeiros, L. & Phatak, P. (2017). Infrared imaging technology for breast cancer detection—Current status, protocols and new directions. *International Journal of heat and Mass Transfer*, 108, 2303-2320.
- Karayannopoulou, M., Kaldrymidou, E., Constantinidis, T. & Dessiris, A. (2005). Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. *Journal of Comparative Pathology*, 133(4), 246-252.
- Kennedy, D.A., Lee, T. & Seely, D. (2009). A comparative review of thermography as a breast cancer screening technique. *Integrative Cancer Therapies*, 8(1), 9-16.

- Kent, M.S., Burton, J.H., Dank, G., Bannasch, D.L. & Rebhun, R.B. (2018). Association of cancer-related mortality, age and gonadectomy in golden retriever dogs at a veterinary academic center (1989-2016). *PloS One*, 13(2), e0192578.
- Kristiansen, V., Nødtvedt, A., Breen, A., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M., Jonasdottir, T., Grotmol, T. & Sørenmo, K. (2013). Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(4), 935-942.
- Kurzman, I.D. & Gilbertson, S.R. (1986). Prognostic factors in canine mammary tumors. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, 1(1), 25-32.
- Lana, S.E., Rutteman, G.R. & Withrow, S.J. (2007). Tumors of the mammary gland. I: Withrow, S.J. (red.) *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Elsevier. 619-636. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-072160558-6.50029-0](https://doi.org/10.1016/B978-072160558-6.50029-0)
- Langenbach, A., McManus, P.M., Hendrick, M.J., Shofer, F.S. & Sorenmo, K.U. (2001). Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(9), 1424-1428.
- Lavalle, G.E., De Campos, C.B., Bertagnolli, A.C. & Cassali, G.D. (2012). Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. *In Vivo*, 26(3), 375-379.
- MacEwen, G.E., Harvey, J.H., Patnaik, A.K., Mooney, S., Hayes, A., Kurzman, I. & Hardy Jr, W.D. (1985). Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer. *Journal of Immunotherapy*, 4(4), 418-426.
- McKinney, S.M., Sieniek, M., Godbole, V., Godwin, J., Antropova, N., Ashrafiyan, H., Back, T., Chesus, M., Corrado, G.S. & Darzi, A. (2020). International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*, 577(7788), 89-94.
- Merlo, D.F., Rossi, L., Pellegrino, C., Ceppi, M., Cardellino, U., Capurro, C., Ratto, A., Sambucco, P., Sestito, V. & Tanara, G. (2008). Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 976-984.
- Millanta, F., Citi, S., Della Santa, D., Porciani, M. & Poli, A. (2006). COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic fmolecular markers. *Breast Cancer Research and Treatment*, 98, 115-120.
- Misdorp, W. & Hart, A. (1979). Canine mammary cancer: II. Therapy and causes of death. *Journal of Small Animal Practice*, 20(7), 395-404.
- Morris, J., Dobson, J., Bostock, D. & O'Farrell, E. (1998). Effect of ovariohysterectomy in bitches with mammary neoplasms. *Veterinary Record*, 142(24), 656-658.
- Nieto, A., Peña, L., Pérez-Alenza, M., Sánchez, M., Flores, J. & Castano, M. (2000). Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors:

- clinical and pathologic associations and prognostic significance. *Veterinary Pathology*, 37(3), 239-247.
- North, S., Banks, T. & Banks, T.A. (2009). *Small Animal Oncology*. Elsevier.
- Nyman, H.T., Kristensen, A.T., Lee, M.H., Martinussen, T. & Mcevoy, F.J. (2006). Characterization of canine superficial tumors using gray-scale B mode, color flow mapping, and spectral doppler ultrasonography—a multivariate study. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 47(2), 192-198.
- Owen, L.N. (ed.) & World Health Organization. (1980). *TNM Classification of Tumours in Domestic Animals*. WHO Veterinary Public Health Unit & WHO Collaborating Center for Comparative Oncology <https://iris.who.int/handle/10665/68618>
- Papazoglou, L., Basdani, E., Rabidi, S., Patsikas, M. & Karayiannopoulou, M. (2014). Current surgical options for mammary tumor removal in dogs. *Journal of Veterinary Science & Medicine*, 2(1), 6.
- Patsikas, M., Karayannopoulou, M., Kaldrymidoy, E., Papazoglou, L., Papadopoulou, P., Tzegas, S., Tziris, N., Kaitzis, D., Dimitriadis, A. & Dessiris, A. (2006). The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 35(4), 228-234.
- Pegram, C., Diaz-Ordaz, K., Brodbelt, D.C., Chang, Y.-M., Hall, J.L., Church, D.B. & O'Neill, D.G. (2024). Later-age neutering causes lower risk of early-onset urinary incontinence than early neutering—a VetCompass target trial emulation study. *PLoS One*, 19(7), e0305526.
- Peña, L., Andrés, P.D., Clemente, M., Cuesta, P. & Perez-Alenza, M. (2013). Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. *Veterinary Pathology*, 50(1), 94-105. <https://doi.org/10.1177/0300985812447830>
- Pereira, C., Rahal, S., de Carvalho Balieiro, J. & Ribeiro, A.A.C.M. (2003). Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered? *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 32(5), 282-290.
- Polton, G. (2009). Mammary tumours in dogs. *Irish Veterinary Journal*, 62(1), 50-56.
- Rattan, P., Penrice, D.D. & Simonetto, D.A. (2022). Artificial intelligence and machine learning: what you always wanted to know but were afraid to ask. *Gastro Hep Advances*, 1(1), 70-78.
- Santos, T.R., Castro, J.R., Andrade, J.C., Silva, A.C., Silva, G.M., Ferreira, F.A., Headley, S.A. & Saut, J.P.E. (2020). Risk factors associated with mammary tumors in female dogs. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 40(6), 466-473. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-Pvb-6360>
- Schneider, R., Dorn, C.R. & Taylor, D.O.N. (1969). Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *Journal of the National Cancer Institute*, 43(6), 1249-1261. <https://doi.org/10.1093/jnci/43.6.1249>
- Silver, I.A. (1966). Symposium on mammary neoplasia in the dog and cat—I The anatomy of the mammary gland of the dog and cat. *Journal of Small Animal*

- Practice*, 7(11), 689-696 [9th Annual B.S.A.V.A. Congress, London, 1966].
<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1966.tb04394.x>
- Simon, D., Schoenrock, D., Nolte, I., Baumgärtner, W., Barron, R. & Mischke, R. (2009). Cytologic examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. *Veterinary Clinical Pathology*, 38(4), 521-528.
- Sjaastad, O.V., Hove, K. & Sand, O. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. I: 3 uppl. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. 96-97.
- Sleeckx, N., De Rooster, H., EJ, V.K., Van Ginneken, C. & Van Brantegem, L. (2011). Canine mammary tumours, an overview. *Reproduction in Domestic Animals*, 46(6), 1112-1131. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2011.01816.x>
- Sorenmo, K. (2003). Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33(3), 573-596.
- Sorenmo, K., Kristiansen, V., Cofone, M., Shofer, F., Breen, A.M., Langeland, M., Mongil, C., Grondahl, A., Teige, J. & Goldschmidt, M. (2009). Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(3), 162-172. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x>
- Sorenmo, K.U., Rasotto, R., Zappulli, V. & Goldschmidt, M.H. (2011). Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland Neoplasms. *Veterinary Pathology*, 48(1), 85-97. <https://doi.org/10.1177/0300985810389480>
- Spåre, P., Ljungvall, I., Ljungvall, K. & Bergström, A. (2021). Evaluation of post-operative complications after mastectomy performed without perioperative antimicrobial prophylaxis in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 63, 1-6.
- Stratmann, N., Failing, K., Richter, A. & Wehrend, A. (2008). Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Veterinary Surgery*, 37(1), 82-86.
- Sveriges veterinärförbund (2020). *Riktlinje angående rutinmässig thoraxröntgen inför kirurgi av tumor mammae hos tik*.
https://www.svf.se/media/wvrfr2q/rutinmässig-thoraxröntgen-info-r-kirurgi-av-tumor-mammae-hos-tik_2020.pdf [2024-09-25]
- Varney, D., O'Neill, D., O'Neill, M., Church, D., Stell, A., Beck, S., Smalley, M.J. & Brodbelt, D. (2023). Epidemiology of mammary tumours in bitches under veterinary care in the UK in 2016. *Veterinary Record*, 193(5), e3054.
- Vazquez, E., Lipovka, Y., Cervantes-Arias, A., Garibay-Escobar, A., Haby, M.M., Queiroga, F.L. & Velazquez, C. (2023). Canine mammary cancer: State of the art and future perspectives. *Animals*, 13(19), 3147.
- Weidner, N., Semple, J.P., Welch, W.R. & Folkman, J. (1991). Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 324(1), 1-8.
- Weinberg, R.A. (1996). How cancer arises. *Scientific American*, 275(3), 62-70.

- Yamagi, T., Kobauashi, T., Takahashi, K. & Sugiyama, M. (1996). Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *Journal of Veterinary Medical Science*, 58(11), 1079-1083.
- YK Ng, L.U., FC Ng, LSJ Sim, E (2001). Statistical analysis of healthy and malignant breast thermography. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 25(6), 253-263.
- Zuchi, T.L.V.L., Lopatini, C.L. & Faria, J.L.M. (2021). Veterinary approaches to canine mammary tumors and knowledge of the consensus statement in Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 14(1), 24-28.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Juvertumörer är tikens vanligaste tumörsjukdom. Omkring 50 % av alla tikar kommer någon gång att drabbas av juvertumörer och 50 % av dessa diagnostiseras i sin tur som elakartade. Anledningen till att juvertumörer är så vanligt förekommande i hundpopulationen beror delvis på tikens normala hormoncykel som påverkar juervävnaden, delvis till följd av andra riskfaktorer såsom ras, ålder, kosthållning och storlek.

Den vanliga utredningsgången för juvertumörspatienter innefattar klinisk undersökning och klassificering av samtliga tumörer enligt det så kallade TNM-systemet. Detta innebär att veterinären bedömer tumörstorlek (T), om spridning skett till närliggande lymfknutor (N) samt om det finns tecken på avlägsna metastaser till lungorna (M). Analys av blodprover ingår i regel också som del i utredningsgången. Det finns idag ingen enskild diagnostisk metod som före operation kan bedöma huruvida juvertumören är elakartad eller godartad som det gör för andra tumörtyper.

Den behandling som rekommenderas för juvertumörspatienter är i huvuddelen av fallen operation. Det beror dels på att det på förhand inte går att säga om tumören är god- eller elakartad, dels på att godartade tumörer i studier har visat sig kunna utvecklas till elakartade tumörer i takt med att de växer och blir större. Operationen kan göras i mindre eller större omfattning av delar av, eller hela, juverraden beroende på totalt antal tumörer, hur de är placerade sinsemellan, deras storlek samt huruvida det föreligger misstanke om att en eller flera av dem är elakartade. Bristen på preoperativ diagnostik får som konsekvens att kirurgen opererar bort tumören utan att säkert veta hur stora marginaler som är nödvändiga för att avlägsna tumören i sin helhet. I regel leder detta till att kirurgen utgår från att tumören är elakartad och därför opereras dessa patienter med väl tilltagna marginaler för att inte riskera att lämna tumörvävnad. Detta skulle i värsta fall kunna leda till att eventuell tumörutveckling kan fortgå och risken för spridning till andra delar av kroppen fortsatt föreligger.

Under de senaste åren har AI börjat användas mer och mer inom den medicinska diagnostiken inom humanvården inom bland annat bildavläsning. Det finns studier som visar att AI-system till och med presterat bättre än mänskliga radiologer rörande avläsning av mammografibilder. AI spås spela en viktig roll i att effektivisera arbetet för kliniskt verksamma läkare och veterinärer i framtiden, bland annat genom att användas som komplement och stöd inom diagnostiken. Ett tidigt exempel på ett AI-baserat diagnostiskt system inom veterinärmedicinen är HT Vista.

HT Vista används idag som diagnostiskt verktyg vid undersökning av misstänkta tumörer i huden hos hundar. Systemet har givit relativt goda resultat rörande att skilja mellan elakartade och godartade tumörer, men med en relativt hög frekvens av falskt positiva resultat. Teorin bakom denna teknik är att tumöromvandlad, elakartad vävnad, är rikligt kärlförsörjd till skillnad från normal vävnad, och att detta gör att värme avleds snabbare från huden. Analysen genomförs genom så kallad värmeavledningsteknik där tumören värms upp under ett antal sekunder för att sedan tillåtas svalna. Algoritmen analyserar därefter mätresultaten och tumören får ett så kallat HDI-värde som anger hur stor sannolikhet det är att tumören är godartad. Skalan går från ett till tio, där ett värde på tio innebär att det föreligger en hög sannolikhet (99 %) för att knölen är godartad. Ett lägre HDI-värde indikerar på liknande sätt att tumören troligen inte är godartad och att vidare utredning krävs. Metoden är helt utan nålar, relativt snabb och skapar minimalt med obehag för patienten.

Syftet med studien var att undersöka om HT Vista kunde användas på misstänkta tumörer i juvret på hundar, då en preoperativ diagnos skulle kunna ge kirurgen en bättre bild av hur stora marginaler som är nödvändiga att tillämpa vid operationen. Tio tikan och 17 juvertumörer skannades med hjälp av HT Vista och systemets diagnos jämfördes med motsvarande diagnos av den bortopererade juvervävnaden. I enlighet med tidigare studier kunde systemet i samtliga fall identifiera alla elakartade tumörer korrekt och alla godartade tumörer bedömds som sant godartade. Detta innebär att ingen elakartad tumör felaktigt diagnostiserades som godartad och vice versa. Dock bedömde HT Vista tre av fyra godartade tumörer som falskt elakartade. I praktiken innebär detta att systemet med viss säkerhet kan diagnostisera juvertumörer korrekt, men att det finns utvecklingspotential rörande diagnostisering av godartade knölar, då systemet hellre faller än friar dessa.

Utifrån studiens resultat kommer en av fyra tikan att gynnas av HT Vista vid skanning av juvertumörer, vilket kommer leda till ett mindre kirurgiskt ingrepp och i förlängningen en minskad risk för stress och postoperativa komplikationer under och efter operationen. Ytterligare en styrka är att HT Vista korrekt identifierar alla elakartade tumörer. Detta innebär att alla knölar som potentiellt sett skulle kunna fortsätta växa och spridas, opereras bort enligt gängse normer.

Genom att systemet använder sig av en AI-baserad mjukvara finns potential att i framtiden anpassa algoritmen ytterligare till just juvertumörer, då det i dagsläget uteslutande är utvecklat för hudtumörer hos hund. Det innebär att det finns goda indikationer på att HT Vista, eller liknande AI-baserade system, skulle kunna spela en viktig roll inom den veterinärmedicinska diagnostiken i framtiden.

Tack

Jag vill rikta ett stort tack till Henrik Rönnerberg som med stort engagemang och aldrig svikande entusiasm stöttat mig i mitt arbete. Varmt tack till Anders Brännström för värdefull hjälp med disposition och korrektur. Jag vill även tacka Olov Oskarsson för ovärderligt stöd under hela arbetets gång.

Slutligen vill jag rikta ett stort tack till personalen på operationsavdelningen på UDS och till de hundar och hundägare som gjort studien möjlig.

Bilaga 1



Prof Henrik Rönnberg, DiplECVIM-CA (oncology)
Specialist i onkologi, hund och katt
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjurens biovetenskaper (HBIO)

Djurägarinformation

Juvertumörer är den intakta tikens vanligaste tumörsjukdom och orsakar många operationer årligen i Sverige. Ungefär 50% av juvertumörerna hos hund är elakartade. Av dessa är ca hälften spridningsbenägna och orsakar många ggr stort lidande och även att hunden dör av sin tumörsjukdom. Vid själva operationstillfället är det flera faktorer som påverkar vilken teknik/omfattning av kirurgi som tillämpas. Då man inte regelmässigt provtar juvertumörer innan operation vet inte kirurgen om tumören är godartad eller elakartad. Det leder till att man många gånger opererar "för mycket" med tanke på att tumören sedan visar sig vara godartad och hade egentligen bara krävt en betydligt mindre kirurgi. I andra fall gör en för liten kirurgi initialt, vilket leder till att hunden behöver sövas igen och genomgå ytterligare ett kirurgiskt ingrepp.

HT Vista är den första AI-applikationen för hudcancerscreening för hundar, utförd av veterinärer och djursjuksköterskor. Det är en 40-sekunders skanning utan nålar; resultatet tar två minuter. För att genomföra skanningen måste man klippa pälsen runt området som ska skannas. Vid operation av hundens juvertumör kommer detta område ändå behöva klippas, vilken gör att vi inte klipper päls endast för denna skanning av tumören. HT Vista använder värmediffusionsavbildningsteknik (HDI) för att avgöra om en massa sannolikt är godartad. Enheten värmer tumören med 6 grader och får svalna. Enheten övervakar sedan den termiska aktiviteten och speciella egenskaper hos vävnaden. Uppgifterna skickas till ett program för artificiell intelligens för analys och resultaten returneras på två minuter.

Enheten kan göra detta eftersom olika typer av hud reagerar olika vid uppvärmning. Till exempel håller frisk hud temperaturen bra och patologiskt förändrad gör det inte. Detta beror på att frisk och skadad/förändrad hud har olika strukturer, ämnesomsättning och blodtillförsel.

Vid frågor om din hund eller om din hunds blir akut sjuk efter undersökningen vänligen kontakta följande:

Henrik Rönnberg, Leg vet; 018-671363; 070-6909601

Under vardagkvällar samt helger **Universitetsdjursjukhusets (UDS) jour**; 018-672680

Hundens tumör kommer att få en poäng mellan 1-10 och en procentandel av hur sannolikt det är att den är godartad. Till exempel, en 10 HDI poäng tyder på att massan är 99% godartad, och en 4 HDI poäng tyder på att den är 89% godartad. Resultaten är redan vetenskapligt publicerade och apparaten används på veterinärkliniker runt om i hela världen. Då ingen data ännu redovisats på juvertumörer, vill vi genomföra en undersökning i samband med att hunden skall genomgå rutinmässig operation. Därefter tänker vi jämföra de uppmätta värdena med den histopatologiska diagnosen och se om HT-Vista kan användas för preoperativ bedömning av juvertumörer hos hund. Det skulle potentiellt innebära att operationen omfattning framöver blev bättre anpassade för den faktiska allvarlighetsgraden hos tumören.

<i>Adress</i>	<i>Besöksadress</i>	<i>Telefon</i>	<i>Mobil</i>	<i>E-Mail</i>
Box 7023 750 07 Uppsala	Ulls väg 26 Uppsala	018-671363	070-6909601	henrik.ronnberg@slu.se



Prof Henrik Rönnberg, DiplECVIM-CA (oncology)
Specialist i onkologi, hund och katt
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjurens biovetenskaper (HBIO)

Detta skulle leda till att hundar oftare får en LÄGRE kirurgisk dos, som fortfarande är tillräcklig för att bli fri sin tumörsjukdom. De hundar som sannolikt har en clakartad tumör skulle redan från början opereras mer adekvat och oftare slippa genomgå ytterligare en kirurgi. Dessutom tidigare få korrekt behandling av sin cancer och eventuellt minska risken för komplikationer/spridning.

Det har inte rapporterats några större besvär från de studier som hittills är utförda och vi bedömer att detta inte kommer påfresta hundarna nämnvärt.

Det står dig som djurägare helt fritt att när som helst avsluta ditt deltagande i studien.

.....
Ansvarig veterinär

.....
Datum

.....
Djurägare

<i>Adress</i>	<i>Besöksadress</i>	<i>Telefon</i>	<i>Mobil</i>	<i>E-Mail</i>
Box 7023 750 07 Uppsala	Ulls väg 26 Uppsala	018-671363	070-6909601	henrik.ronnberg@slu.se

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU kan publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver i sådana fall godkänna publiceringen. I samband med att du godkänner publicering kommer SLU även att behandla dina personuppgifter (namn) för att göra arbetet sökbart på internet. Du kan närsomhelst återkalla ditt godkännande genom att kontakta biblioteket.

Även om du väljer att inte publicera arbetet eller återkallar ditt godkännande så kommer det arkiveras digitalt enligt arkivlagstiftningen.

Du hittar länkar till SLU:s publiceringsavtal och SLU:s behandling av personuppgifter och dina rättigheter på den här sidan:

- <https://libanswers.slu.se/sv/faq/228316>

JA, jag har läst och godkänner avtalet för publicering samt den personuppgiftsbehandling som sker i samband med detta

NEJ, jag ger inte min tillåtelse till att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.