

KANKER BIJ HONDEN

Dr. G.R. Rutteman *

In 2007 nam de auteur contact op met de Algemene Begeleidingscommissie (ABC) van de NLV. Dit omdat een nog zeer jonge Labrador op zeer jonge leeftijd was overleden aan een zeer agressieve vorm van kanker.

De ABC ziet het als haar verantwoordelijkheid alles in het werk te stellen de verspreiding van 'ziekmakende genen' in ons ras te voorkomen c.q. te vertragen. Het verleden heeft ons geleerd dat een tijdige signalering van afwijkingen voor de fokkerij van levensbelang kan zijn. In Artikel 2 van onze Statuten staat niet voor niets: 'De vereniging heeft ten doel de gezondheid en het welzijn van het ras te bevorderen'.

Op 19 januari 2008 verzorgde de heer Rutteman een lezing tijdens het 'ABC-fokkerijberaad'.

Wat is kanker?

Een kwaadaardige tumor of kanker wordt gekenmerkt door de groei van cellen die schade aanrichten, door ingroei en vernieling van normaal weefsel, en in sommige gevallen ook door de vorming van uitzaaiingen. Aan het optreden van kanker gaat altijd schade vooraf aan het erfelijk materiaal (de genen, bestaande uit DNA die liggen op chromosomen). Dergelijke DNA-schade kan worden veroorzaakt door invloeden van buiten (UV-straling, röntgenstraling, rook, sommige virussen) maar ook spontaan voorkomen. In het laatste geval wordt bij een celdeling een fout gemaakt bij de verdubbeling van het DNA. Er ontstaat een spontane mutatie (=verandering). Zie het als een verkeerd geplaatste baksteen in het stationsgebouw van Amsterdam. Meestal worden dergelijke mutaties gerepareerd. Soms blijven ze onopgemerkt voor de in de cel aanwezige 'bewakingscamera's. Als dergelijke mutaties dan ook nog op een kritische plek liggen, is het risico groot dat de cel ontspoot en zich tot tumorcel ontwikkelt.

De meeste mutaties ontstaan in lichaamscellen van een individu na de geboorte, spontaan of door factoren van buiten veroorzaakt. Denk aan gevolgen voor nakomelingen van mensen en – niet te vergeten – dieren in bijvoorbeeld Tsjernobyl na het ongeluk met de kerncentrale aldaar (26 april 1986) toen zich een enorme radioactieve wolk over de omgeving verspreidde.

Af en toe ontstaan mutaties in kiemcellen bij een individu. Als dit individu, mens of dier, zich gaat voortplanten, zal hij/zij aan de nazaten de helft van de chromosomen leveren, voorzien van deze fout. De andere helft komt van een partner waarbij deze fout meestal niet in het genetisch materiaal zit.

Erfelijke aanleg

En dan komt weer de klassieke regel uit de genetica: als een eigenschap (hier dus de mutatie) dominant is, komt de aanleg tot ontwikkeling van kanker onverbiddelijk naar voren. Maar er zijn weinig gen-mutaties betrokken bij kanker, die dominant zijn: de ontwikkeling van de nakomelingen zou al tijdens de zwangerschap spaak lopen, en leiden tot abortus / sterfte. En toch is er een groot risico verbonden aan een kiemcelmutatie op een chromosoom van één van beide ouders, ook als de chromosomen van de andere ouder foutloos zijn. Tijdens de groei van mens en dier, vinden er duizenden en duizenden celdelingen plaats. En de kans dat er ergens 'weer een baksteen verkeerd wordt ingemetseld' in één van de gevormde dochtercellen is huizenhoog. En dan komt er trammelant: zo'n cel is dus dubbelfout, en kent een groot risico zich tot tumorcel te ontwikkelen. Bij de mens wordt geschat dat zo'n 5-10%

van alle tumoren op een erfelijke aanleg berust, door een mutatie in een kiemcel, die bij de helft van de nakomelingen terecht komt. Bij de hond zou dat percentage bij sommige rassen wel eens een stuk hoger kunnen zijn.

Ga mee terug in de tijd: met regelmaat is er al in het verre verleden sprake van het ontstaan van kiemcelmutaties, in een voorouder van nu rondlopende honden. Tumoren zullen er zelden het gevolg van zijn geweest, want deze voorouders werden niet oud. In de moderne tijd worden honden aanmerkelijk ouder. Deze factor alleen zou leiden tot een beperkt percentage tumoren, dat ontstaat als gevolg van een erfelijke aanleg. Een werkelijk probleem ontstaat pas, als een dier duchtig de kans heeft gekregen om zich voort te planten.

Matadoren

Dit geldt met name de reu, die in potentie de meeste nakomelingen kan krijgen, vergeleken met de teef. Frequent gebruik van een beperkt aantal reuen voor de fok levert altijd gevaren op, soms terug te voeren op een 'flessenhals' in de populatie. Als door oorzaken als oorlog of ziekte de populatie van een ras is ingestort, en bij het weder opbouwen gebruik wordt gemaakt van, bijvoorbeeld, 5-8 reuen, is er een grote kans op het optreden van rasgebonden ziekten. Dat kan zijn een hartziekte of oogaandoening, maar ook kanker.

Maligne Histiocytair sarcomen bedreigt sommige rassen

Bij verscheidene hondenrassen komt kanker meer voor dan bij de 'gemiddelde' hond. Vaak betreft dit één type kanker. Bekend is dit bij de Boxer, de Flatcoated Retriever en de Berner Sennenhond.

Bij de laatste twee rassen zijn de – bij andere rassen vrij zeldzame histiocytair sarcomen (kwaadaardige tumor van opruimcellen) – tot een plaag geworden, waar 10% of meer van de dieren mee te maken zal krijgen. Een bijzondere vorm van dit histiocytair sarcoom (HS) blijkt bij de eerste symptomen al in meer organen (milt, lever, longen, etc. aanwezig te zijn, en wordt dan maligne histiocytose (MH) genoemd.

Minder vaak dan bij de Berner Sennenhond en de Flatcoated Retriever, maar vaker dan bij overige rassen, wordt HS/MH ook bij Rottweilers en Golden Retrievers gezien.

Is zwijgen wel goud?

In 2006 was er een Golden Retriever reu op de kliniek van de Faculteit voor Diergeneeskunde in Utrecht met een sterke verdenking op aanwezigheid van MH, en die - naar zeggen- honderden nakomelingen had. Tegen MH is tot op heden bijna geen kruid gewassen, al wordt wel onderzocht of nieuwe medicijnen wat kunnen bereiken. De eigenaar zag af van verder onderzoek bij leven van de hond. Om zeker te weten of er werkelijk sprake was van MH of van een ander type tumor, met een aantal overeenkomsten in het uiterlijk, werd de eigenaar dringend geadviseerd na overlijden van de hond snel sectie te laten verrichten. Helaas werd later bij navraag gemeld, dat de hond in het buitenland was gestorven, zonder dat sectie was gedaan. En dus kunnen we niet uitsluiten dat er in de komende jaren vele tientallen nakomelingen van deze reu MH gaan ontwikkelen. En mogelijk is er al een aantal ingezet bij de fokkerij, voordat zichtbaar wordt dat ze de aanleg doorgeven aan hún nakomelingen.

Registratie in database zeer belangrijk

Voor ziekten, inclusief tumorziekten, waarbij de kans bestaat dat het optreden berust op een erfelijke aanleg, is het goed waakzaamheid in acht te nemen, en het instellen van een centraal

registratiesysteem, zoals door sommige rasverenigingen ingevoerd, is daarbij van grote waarde. En daarnaast wordt aandacht gevraagd van fokkers, de vereniging, eigenaars en dierenartsen voor bijzondere kenmerken (zie verderop genoemde kenmerken bij een tumorziekte).

Casus: op jonge leeftijd al melkklierkanker

Bella, Labrador teef (geboren op 10 februari 2003) is een vrolijke, speelse huisgenoot vanaf het moment dat ze als pup in huis komt. Eind oktober 2006 werd door oplettende gezinsleden gevoeld, dat ze een bultje in de melkklieren had. Verder viel er niets aan haar te merken. Omdat het bultje niet binnen korte tijd verdween, werd binnen enkele weken een bezoek gebracht aan de dierenarts. Deze dierenarts draalde niet en opereerde Bella enkele dagen later. Hierbij werd de tumor ‘op het oog’ ruim weggehaald. Let wel, op een leeftijd van onder de 4 jaar is het voorkomen van melkkliertumoren een zeldzaamheid, en de kans dat deze op een dergelijk jonge leeftijd kwaadaardig zijn, is uitzonderlijk. In eerste instantie was er dus geen reden tot grote zorg, te meer, daar de familie en de dierenarts snel en zeer zorgvuldig hadden gehandeld.

Helaas, de uitslag van weefselonderzoek gaf aan dat het bultje een kwaadaardige tumor was (carcinoom) met groei in vaten (‘invasief’), en jammer genoeg, ‘niet radicaal verwijderd’.

Op grond van dit tegenvallende bericht, werd – na het maken van foto’s van de borstholte om de aanwezigheid van uitzaaiingen uit te sluiten (dat pakte gelukkig in eerste instantie goed uit) een uitgebreide operatie gepland. Hierbij werden de drie achterste klierpakketten aan de rechter zijde, in één blok, verwijderd, samen met de lymfklier in het gebied.

Weefselonderzoek gaf aan, dat de verwijdering van de tumor nu wel compleet leek te zijn, maar ook dat de tumor was uitgezaaid naar de lymfeklier.

Een paar maanden ging het goed, en toen viel op dat Bella veel ging drinken, tot 2.5 liter per dag, en steeds slechter ging eten. Bij onderzoek bleek er toch weer een tumor aanwezig, dit keer aan de linker kant in de liesstreek: het bleek dat de tumor was overgestoken naar de tegenoverliggende lymfeklier. Dit is ook al een ontwikkeling, die zelden plaats vindt.

Aanvullend onderzoek bij de specialist oncologie, waar de familie met Bella naar werd verwezen, bracht verdere ramspoed aan het licht. In het bloed bleek de hoeveelheid calcium te hoog. Dit molecuul speelt een uiterst belangrijke rol bij overdracht van prikkels in zenuwen en in spieren, en ook bij de signaaloverdracht in cellen van de nier. Bij verhoging van de concentratie calcium in het bloed en de weefsels (‘hypercalcemie’), kunnen de nieren hun werk niet goed meer doen, en de patiënt gaat veel plassen en daardoor veel drinken. Eén van de belangrijke taken van de nieren is, dieren te helpen zuinig met water omgaan: ze concentreren de urine. Hypercalcemie brengt nog grotere risico’s met zich mee, namelijk een verdere beschadiging van de nieren, waardoor deze hun tweede taak niet meer goed uitvoeren: het verwijderen van afvalstoffen. En daarmee was voor Bella nog niet al het leed geleden. Bloedonderzoek liet ook zien dat er een verhoging van de hoeveelheid enzymen afkomstig uit de lever bestond, dat leek te wijzen op uitzaaiingen naar de lever.

Alles bij alles moest wel worden geconcludeerd dat Bella niet te redden viel met verdere operaties. Een dergelijke agressieve tumor, met groei in vaten, uitzaaiingen naar lymfeklieren aan beide kanten en de aangegeven bloedsuitslagen, daar valt niet meer tegenop te opereren.

Uiteraard wordt dan bekeken, of er andere behandelingen zijn die soelaas kunnen bieden. Helaas is hormoontherapie, bij 1: 3 mensen met borstkanker werkzaam, bij honden hoogst ineffectief, en geeft ook – anders dan bij de mens - ernstige bijwerkingen. Datzelfde geldt ook voor chemotherapie. Bij mensen is dit geen sinecure, maar in ieder geval bij ongeveer de helft van de patiënten wel effectief in vertragen of voorkomen van uitzaaiingen. Zo niet bij de hond, blijkt een aantal recente studies.

Pas op voor Internet

Wees kritisch bij het halen van informatie van het internet: op sommige websites – ook uit Nederland - wordt beweerd dat chemotherapie bij invasief mammacarcinoom wel werkt: dat berust niet op feiten. En zonder bewezen werkzaamheid en wel de kans op bijwerkingen, - ook al is die kans kleiner dan bij de mens -, is er momenteel geen indicatie voor chemotherapie bij dit type tumor.

Een laatste therapievorm, immunotherapie ('oppeppen van de afweer') is tot op heden bij dit type tumor bij honden niet werkzaam gebleken. Verscheidene medicijnen die de activiteit van afweercellen kunnen stimuleren, bleken ineffectief in het tegenhouden van tumor-recidieven (hergroei op de plek, of groei van uitzaaiingen).

Omdat het onhaalbaar leek om met één of meer van de boven beschreven behandelvormen de tumor weg te krijgen, werd besloten medicijnen te geven. Doel hiervan was om de verhoging van het calcium te niet te doen, om de last daarvan te verminderen. Dat werkt niet altijd, maar Bella wist zich hiermee wel goed staande te houden, voor een periode van 2 maanden. Toen ging ze ineens snel achteruit. De eetlust viel weg, ze was misselijk, en kon nauwelijks meer staan. Dit alles wijst erop dat de middelen die het calcium moesten corrigeren, niet meer voldoende werking hadden.

Eerder had de specialist gevraagd, om in het belang van wetenschappelijk onderzoek, sectie te mogen verrichten, op het moment dat euthanasie noodzakelijk was geworden. Nog in het weekend werd de moeilijke reis naar Utrecht gemaakt, en werd euthanasie uitgevoerd, om verder lijden te voorkomen.

Bij sectie werd vastgesteld dat er uitzaaiingen waren in inwendige lymfeklieren en in de longen. Een paar kleine stukjes tumor zijn binnen 30 minuten na het overlijden ingevroren voor verder onderzoek.

Erfelijk of pure pech?

Enkele weken later kwam een uitslag van onderzoek uit Engeland: in het bloedplasma van Bella was een verhoging vastgesteld van het 'paraathormoon-achtig peptide' (Engels: PTH-related peptide). Dit is een eiwit, dat bij sommige tumoren als lymfeklierkanker en kanker van de anaalzak hypercalcemie kan geven, maar tot op heden was dit niet aangetoond bij melkklierkanker ('mammacarcinoom') bij de hond.

Samen met monsters van een groot aantal andere honden met tumoren, zal onderzocht worden of er veranderingen in het DNA van Bella zijn vast te stellen, die een rol spelen bij het ontstaan van dit of andere types kanker. Bij Bella gold als extra reden de bijzonder jonge leeftijd en de relatief hoge agressiviteit van de tumor, die de kans vergroot dat er een erfelijke achtergrond speelt, zoals aangegeven in het volgende kader. *Let wel, dat hoeft niet, want altijd is er de kans op 'pure pech'.*

Wat zijn kenmerken bij een tumorziekte, die de kans vergroten dat er een erfelijke, overdraagbare achtergrond bestaat:

- jongere leeftijd van optreden dan gemiddeld
 - relatief hoge agressiviteit
 - meer leden in de familie die een dergelijke tumor ontwikkelen en
 - meer tumoren van het zelfde of een verwant type bij één en dezelfde patiënt
- Momenteel krijgen tumoren die relatief vaak voorkomen bij een bepaald ras (grote familie!) veel aandacht van onderzoekers.

Onderzoek naar de achtergrond en naar betere behandeling van tumoren bij dieren, kan alleen plaats vinden met medewerking van:

- ‘baasjes en bazinnetjes’, die toestemmen in onderzoek ‘voor de wetenschap’
- van oplettende dierenartsen.

Onderzoek naar de oorzaken van kanker bij de hond

Al een aantal jaren vindt er op de Universiteitskliniek in Utrecht onderzoek plaats naar de oorzaken van verscheidene tumorziekten. Op dit moment zijn er zijn voluit voorbereidingen gaande om dit wetenschappelijk onderzoek - in internationaal verband – uit te breiden. Speciale aandacht zullen krijgen bindweefsel tumoren (sarcomen), melanomen, lymfklierkanker (maligne lymfoom), en melkklierkanker.

Er is een groot samenwerkingsverband opgezet van onderzoeksinstituten in de VS, en uit verscheidene Europese landen, waaronder Nederland, met het doel tot uitwisseling te komen van gegevens en weefsels.

Onderzoek ook belangrijk voor de mens

Het doel is om rasgebonden aanleg in het optreden van bepaalde tumoren te karakteriseren en oorzakelijke genen in kaart te brengen. Dit kan helpen bij het opzetten van preventieprogramma's, maar ook bij het ontwikkelen van betere behandelingen.

Tevens kan - door analyse van spontane tumorziekten, voortvloeiend uit de reguliere patiëntenzorg voor dieren -, dergelijk onderzoek het proefdiergebruik doen minderen. Nieuwe inzichten kunnen de diergeneeskundige zorg verbeteren, en ook waardevolle informatie opleveren voor kanker bij de mens.

Europese Unie steunt onderzoek

Er liggen op dit moment aanvragen voor subsidie bij de EU en specifieke fondsen die onderzoek van ziekten bij de hond bevorderen. De EU zal bovengenoemd (en aanverwant) onderzoek steunen (periode 2008 t/m 2011). De verwachting is dat hiermee kan worden voorzien in een aanmerkelijk deel van de kosten van dergelijk onderzoek, maar dat voor zeker 40% nog extra financiën nodig zullen zijn.

Meld kanker

Uit de NLV-database blijkt, dat kanker ook bij Labrador Retrievers voorkomt. De vereniging houdt de meldingen hiervan nauwgezet bij en deze kunnen zeer belangrijke informatie bieden voor onderzoek.

Toch weten wij dat niet iedereen die een hond in het verleden heeft verloren aan kanker, dit aan de NLV heeft gemeld. Vaak omdat men niet beseft hoe belangrijk dit was of omdat het verdriet gewoon te groot was.

Toch doe ik een dringend beroep op u om het meldingsformulier in te vullen indien dit op uw hond van toepassing was of is. Het moet voor de eigenaren van Belle indirect een troost zijn

als zij zien dat de ziekte van Bella heeft geleid tot meldingen, waardoor het onderzoek verder geholpen wordt.

** Dr. G.R. Rutteman is specialist veterinaire oncologie en verbonden aan de Universiteitskliniek Gezelschapsdieren, Utrecht en Veterinair Specialisten Centrum De Wagenrenk, Wageningen*