

Incidentie van maagcarcinomen bij de Nederlandse Tervuerense herders geboren tussen 1991 en 2002

Danielle Lubbes¹, Paul J.J. Mandigers^{1, II}, Henri C.M. Heuven¹ en Erik Teske¹

.....

Tijdsch Diergeneeskd 2009; 606-610

Oorspronkelijk artikel

SAMENVATTING

DOEL: Het doel van dit onderzoek was om door middel van retrospectief onderzoek bij Nederlandse veterinaire pathologische laboratoria, specialisten interne geneeskunde van gezelschapsdieren en fokkers aangesloten bij de Nederlandse Vereniging voor Belgische Herdershonden, een inschatting te maken van de incidentie van maagcarcinoom bij de Nederlandse Tervuerense herder-populatie gedurende de afgelopen tien jaar. Tevens werd op basis van deze gegevens een erfelijkheidsgraad berekend.

RESULTATEN: Er zijn 92 casuïstieken verzameld. De gemiddelde leeftijd van deze honden ten tijde van de diagnose was $9,5 \pm 1,9$ jaar. Van dieren die in de periode 1991 tot 2002 zijn geboren, leed 1,18 procent aan maagcarcinoom, wat hoger is dan kan worden verwacht bij een gemiddeld hondenras. De erfelijkheidsgraad is $0,09 \pm 0,02$. Mannelijke dieren lijken gepredisposeerd ($P = 0,04$).

CONCLUSIE: Maagcarcinoom lijkt bij de Nederlandse Tervuerense herder vaker voor te komen dan gemiddeld en heeft een erfelijke component. Mannelijke dieren lijken gepredisposeerd.

SUMMARY

Incidence of gastric carcinoma in Dutch Tervueren shepherd dogs born between 1991 and 2002

OBJECTIVE: The aim of this study was to estimate the incidence of gastric carcinoma in the Dutch Tervueren shepherd dog population in the last 10 years. To this end, a retrospective study was performed involving several Dutch veterinary pathology laboratories, veterinary specialists in internal medicine, and breeders of the Dutch Society for Belgian Shepherd dogs. Heritability was calculated on the basis of these data.

RESULTS: Ninety-two cases were collected. Mean age at the time of diagnosis was 9.5 ± 1.9 years. Of Tervueren dogs born in the period 1991 to 2002, 1.18% was diagnosed with a gastric carcinoma. This percentage is much higher than that reported for the whole dog population. Heritability (h^2) was 0.09 ± 0.02 ;

male dogs were predisposed to gastric carcinoma ($P=0.04$).

CONCLUSION: Dutch Tervueren shepherd dogs have a higher than average incidence of gastric carcinoma and the disease has a heritable component. Male dogs are predisposed.

INLEIDING

Tumoren van het gastro-intestinale stelsel komen relatief weinig voor en vertegenwoordigen minder dan 1 procent van alle tumoren bij gezelschapsdieren (5). Bij de hond komen in de maag met name de volgende tumoren voor: adenocarcinomen, maligne lymfomen, leiomyo(sarco)men en fibrosarcomen. Bij de kat wordt vooral het maligne lymfoom gezien en is het adenocarcinoom zeldzamer. Af en toe komen ook poliepen voor in de maag. Goedaardige maagtumoren worden bij honden vaker gezien dan bij katten, maar de meeste maagtumoren zijn maligne.

Bij de hond is het adenocarcinoom de meest voorkomende maagtumor; dit type tumor behelst namelijk 60 tot 70 procent van de in de literatuur beschreven casuïstieken. Het adenocarcinoom komt het meest voor bij honden met een leeftijd van zeven tot tien jaar. Mannelijke dieren lijken gepredisposeerd voor deze tumor (8, 9). Klinische verschijnselen worden pas evident als de tumor in een vergevorderd stadium is. Hierbij zijn vermagering, anorexie en braken met bloed de meest voorkomende verschijnselen. Chirurgische excisie is momenteel de enige potentieel curatieve methode (1). De effecten van chemotherapie zijn nog onbekend. Het adenocarcinoom groeit infiltratief en metastaseert vaak naar onder andere lymfeknopen, de lever of de longen (6, 8, 9). Doordat de klachten veroorzaakt door de tumor pas zo laat optreden, is chirurgische excisie bijna altijd moeilijk tot onmogelijk. Daarbij komt dat de tumor, die zich bijna altijd in de curvatura minor bevindt, puur technisch niet meer is te verwijderen omdat de bloedvoorziening van de maag haar entree kent via de curvatura minor en chirurgische verwijdering van delen van de curvatura minor vaak resulteert in sterk geremde motiliteit van de maag. Dit alles maakt dat de prognose in de regel infaust is (8, 9). Endoscopie en het nemen van endoscopische bipten is de te prefereren diagnostische test, omdat hiermee bijna alle maagtumoren en eventuele andere mucosale ziekten kunnen worden vastgesteld. Histologisch onderzoek is noodzakelijk om een maagcarcinoom te kunnen diagnosticeren (1, 5). Amerikaanse data vermeldt voor maagcarcinoom een incidentie van 0,1 procent bij honden (4). Bij bepaalde rassen komt maagcarcinoom echter beduidend vaker voor. Eén van deze rassen is de Tervuerense herder (1-4). Andere rassen die worden genoemd zijn de

¹ Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren, faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht, Postbus 80154, 3508 TD Utrecht.

^{II} Veterinair Specialistisch Centrum De Wagenrenk (Wageningen).



Figuur 1. Endoscopiebeeld van een maagcarcinoom in de curvatura minor in de maag van een Tervuerense herder.

langharige Schotse herder, Staffordshire, chow chow, shar pei, Groenendaeler en Mechelse herder (1, 4, 10). Een erfelijk verband voor maagcarcinoom bij de Tervuerense herder werd eerder al gesuggereerd op basis van Italiaans onderzoek (2, 3) en Amerikaans onderzoek (4, 6).

Het doel van het huidige onderzoek was om door middel van retrospectief onderzoek bij Nederlandse veterinaire pathologische laboratoria, specialisten interne geneeskunde van gezelschapsdieren en fokkers aangesloten bij de Nederlandse Vereniging voor Belgische Herdershonden (NVBH), een inschatting te maken van de incidentie van maagcarcinoom bij de Nederlandse Tervuerense herderpopulatie geboren tussen 1991 en 2002. Tevens werd op basis van deze gegevens een erfelijkheidsgraad berekend.

MATERIALEN EN METHODEN

Door middel van retrospectief onderzoek bij Nederlandse veterinaire pathologische laboratoria, specialisten interne geneeskunde van gezelschapsdieren en fokkers aangesloten bij de NVBH, zijn cases van Tervuerense Herders met een maagcarcinoom geïdentificeerd. Als tijdperiode is gekozen voor 1998 tot 2008.

Er is informatie opgevraagd bij de volgende Nederlandse veterinaire pathologische laboratoria: Veterinair Pathologisch Diagnostisch Centrum (Utrecht), Gezondheidsdienst voor Dieren (Deventer), Vetipath (Westervoort) en Valuepath (Hoensbroek). Bij hen werden gegevens opgevraagd van alle Tervuerense herders waarbij zij de laatste tien jaar maagcarcinoom hebben vastgesteld. Verder zijn er gegevens van Tervuerense herders met maagcarcinoom verzameld bij de volgende specialisten-klinieken: Universiteitskliniek Gezelschapsdieren (Utrecht), Veterinair Specialistisch Centrum De Wageningen (Wageningen), Dierenarts Specialisten Amsterdam (Amsterdam) en Specialistengroep Gezelschapsdieren De Kompaan (Ommen). Aan hen werd gevraagd bij hoeveel Tervuerense herders zij een maagcarcinoom hebben gediagnosticeerd en op welke manier deze diagnose tot stand was gekomen. Tevens is er via de NVBH patiëntmateriaal verzameld. Via de Raad van Beheer werden stamboomgegevens opgevraagd om erfelijkheidsonderzoek te kunnen uitvoeren.

Van alle casuïstieken werden de volgende gegevens

achterhaald: naam van de hond, jaar van diagnose, geboortedatum, leeftijd ten tijde van de diagnose, sekse, stamboeknummer en officiële naam, wijze van diagnose, naam van kliniek/laboratorium waar de diagnose is gesteld, identificatienummer bij de betreffende kliniek/laboratorium en adresgegevens van de eigenaar.

Voor het berekenen van de erfelijkheidsgraad werd gebruik gemaakt van het programma *ASreml* (7). Verschillen in incidentie binnen en tussen families (fenotypische variantie), gecorrigeerd voor geslacht en jaar van geboorte met behulp van een lineair model, werden opgesplitst in een genetische component en een residuele component. De erfelijkheidsgraad (h^2) werd vervolgens berekend door de genetische component te delen door de totale gecorrigeerde fenotypische variantie. De erfelijkheidsgraad geeft aan welk deel van de verschillen tussen dieren/families het gevolg is van verschillen in genetische aanleg tussen dieren/families. Het verschil tussen de geslachten werd getoetst met een F-test met 5903 vrijheidsgraden.

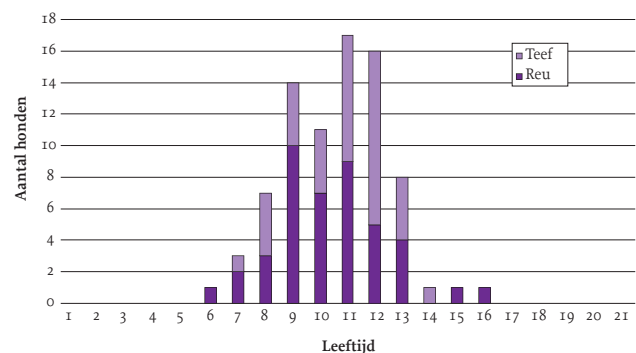
RESULTATEN

Populatie beschrijving

In totaal werden er 92 Tervuerense herders met de diagnose maagcarcinoom geïdentificeerd. Van vijftig honden was de afstamming bekend. 11 van de 92 casuïstieken zijn langer dan 10 jaar geleden gediagnosticeerd en vallen dus eigenlijk buiten het raam van de opgevraagde informatie. Deze honden zijn echter wel nuttig voor het berekenen van de erfelijkheid.

De diagnose maagcarcinoom is bij de gevonden casuïstieken op verschillende wijzen gesteld: bij 67 honden door middel van histologisch onderzoek, bij 16 honden op basis van het endoscopisch beeld (figuur 1), bij 2 honden op basis van klinische verschijnselen en bij 7 honden was de informatie over de diagnostiek niet meer te achterhalen.

Van tachtig honden is de leeftijd ten tijde van de diagnose exact bekend. De gemiddelde leeftijd van deze honden is 9,5 jaar \pm 1,9 (gemiddelde \pm standaarddeviatie) met een spreiding van 5 tot 15 jaar (zie figuur 2). Het gevonden percentage reuen met maagcarcinoom was significant hoger dan het percentage teven (55,4 procent reu, 44,6 procent teef; $P=0,04$).



Figuur 2. De leeftijd van de Nederlandse Tervuerense herders ($n=80$) ten tijde dat de diagnose maagcarcinoom gesteld werd.

Geboortejaar	Geen maagcarcinoom			Wel maagcarcinoom			% maagcarcinoom per geboortejaar	
	reu	teef	Totaal	reu	teef	Totaal	Compleet Totaal	
1991	309	294	603	3	1	4	607	0,65
1992	274	303	577	5	3	8	585	1,34
1993	301	271	572	5	3	8	580	1,38
1994	350	319	669	3	6	9	678	1,34
1995	282	280	562	7	6	13	575	2,26
1996	242	281	523	5	4	9	532	1,69
1997	251	250	501	3	1	4	505	0,79
1998	232	226	458	5	2	7	465	1,51
1999	201	187	388	2		2	390	0,51
2000	159	167	326	1	1	2	328	0,61
2001	198	166	364	2	1	3	367	0,82
2002	174	149	323	1		1	324	0,31
Totaal	2973	2893	5866	42	28	70	5936	

Tabel 1. Het aantal Nederlandse Tervuerense herders met een maagcarcinoom per geboortejaar.

In tabel 1 is het aantal honden met en zonder maagcarcinoom weergegeven per geboortejaar. Het aantal geregistreerde honden was gedurende de afgelopen tien jaar vrij constant. Het percentage van het aantal gevonden honden met maagcarcinoom ten opzichte van het totaal aantal geboren dieren in dat geboortejaar is berekend. Er is gekozen deze tabel te laten starten in 1991, omdat voor dat jaar de registratie door de Raad van Beheer niet compleet is. De tabel eindigt bij 2002, het laatste geboortejaar van de honden met maagcarcinoom van de verzamelde casuïstieken. De geschatte incidentie op jaarbasis varieert tussen 0,31 tot 2,26 procent. De incidentie over de gehele periode 1991 tot 2002 is 1,18 procent.

ERFELIJKHEID

Er is een erfelijkheidsgraad (h^2) gevonden van 0,09 met een standaard 'error' van 0,02. Een erfelijkheidsgraad zich kan bevinden tussen 0 en 1 (tussen 0 procent en 100 procent). Dit betekent dat 9 procent van de verschillen tussen dieren met betrekking tot de kans op het ontwikkelen van maagcarcinoom het gevolg is van verschillen in genetische aanleg.

DISCUSSIE

Er is geen referentie voor de incidentie van maagcarcinoom bij honden in Nederland, maar op basis van Amerikaanse data zou de incidentie van maagcarcinoom bij honden 0,1 procent moeten zijn (4). Uit het huidige onderzoek blijkt dat de jaarlijkse incidentie bij de Nederlandse Tervuerense herder varieert tussen de 0,31 tot 2,26 procent. Als de incidentie over de hele periode 1991 tot 2002 wordt berekend, komt dit uit op 1,18 procent. Dit wil zeggen dat van alle Tervuerense herders die in de periode 1991 tot 2002 in Nederland zijn geboren, 1,18 procent een maagcarcinoom heeft ontwikkeld. De incidentie die in dit onderzoek is bepaald bij de Nederlandse Tervuerense herder, blijkt dus maar liefst tien keer hoger te zijn dan kan worden verwacht voor honden. Tevens wijst dit onderzoek op een erfelijke factor voor het ontwikkelen van een maagcarcinoom. Een erfelijkheidsgraad van 0,09 met een standaard 'error' van 0,02 is een waarde die kan worden verwacht bij een dergelijk mogelijk complex overerfbaar ziektebeeld.

Er dienen bij dit onderzoek echter wel enkele kanttekeningen te worden geplaatst. Het was helaas niet bij alle casuïstieken mogelijk alle gegevens te achterhalen (naam van de hond, jaar van diagnose, geboortedatum, afstamming et cetera), omdat bijvoorbeeld de adresgegevens van de eigenaar verouderd bleken te zijn waardoor contact niet meer mogelijk was. Hierdoor waren niet alle gegevens compleet en konden niet alle gevonden casuïstieken worden gebruikt in alle berekeningen. Zo was bijvoorbeeld van twaalf honden de geboortedatum onbekend waardoor deze dieren niet konden worden gebruikt in de berekening van de gemiddelde leeftijd waarop een maagcarcinoom werd gediagnosticeerd. Verder was van slechts vijftig honden de afstamming bekend, waardoor alleen deze casuïstieken konden worden gebruikt voor het berekenen van de erfelijkheidsgraad. Bij zeven honden kon niet meer worden achterhaald op welke manier het maagcarcinoom precies was gediagnosticeerd.

De incidenties die worden genoemd, kunnen onderschat zijn. Ten eerste worden in de praktijk niet alle honden met maagcarcinoom daadwerkelijk gediagnosticeerd. Deze honden zijn dus niet te traceren voor een dergelijk inventariserend onderzoek. Ten tweede is de incidentie berekend per geboortejaar, maar moet er rekening mee worden gehouden dat nog niet alle honden die in de latere jaren geboren zijn en lijder kunnen zijn, reeds klinische beelden hebben ontwikkeld die een maagcarcinoom suggereren. Een hond die is geboren in 2002 is nu immers 7 jaar oud, en de gemiddelde leeftijd waarop maagcarcinoom wordt gediagnosticeerd is 9,5 jaar. Verder is het mogelijk dat honden waarbij langer dan tien jaar geleden op relatief jonge leeftijd maagcarcinoom werd gediagnosticeerd, en die dus niet zijn opgevraagd bij de verschillende klinieken en laboratoria, wel na 1991 zijn geboren en nu dus ontbreken. Ten derde zijn tijdens dit onderzoek waarschijnlijk niet alle honden getraceerd waarbij wél een diagnose is gesteld: (1) het is veelal niet mogelijk om in de programma's die dierenartsen en laboratoria gebruiken voor hun administratie, een zoekopdracht te starten om alle patiënten met maagcarcinoom in één keer terug te vinden. Vaak kost het veel tijd en moeite alle casuïstieken terug te vinden en het is

mogelijk dat daarbij een aantal casuïstieken wordt gemist; (11) niet alle bronnen konden informatie terugzoeken die tien jaar oud was. Vaak kon men slechts gegevens leveren tot vijf jaar terug; (111) voor dit onderzoek zijn niet alle dierenartsen in Nederland gecontacteerd, maar een selectie van specialistische klinieken en laboratoria. Hierdoor zullen ook veel maagcarcinoomlijders gemist zijn.

Anderzijds zijn er ook enkele redenen waardoor de incidentiecijfers óverschát kunnen zijn. Allereerst is er voor de berekening van de incidentie gebruik gemaakt van de populatie Nederlandse Tervuerense herders zoals die in het stamboek ingeschreven staat. Er zijn echter ook veel Tervuerense herders zónder stamboom. De populatiegrootte is hierdoor dus onderschat, waardoor de incidentie misschien overschat is. Verder zijn niet alle gegevens van alle gevonden honden even betrouwbaar. Om de diagnose maagcarcinoom met zekerheid te stellen is histologisch onderzoek nodig. Bij 18 van de 92 honden is geen histologie gedaan, waardoor de diagnose maagcarcinoom bij deze dieren niet met zekerheid is vastgesteld. In veel van deze gevallen heeft de internist de diagnose maagcarcinoom gesteld op basis van het endoscopiebeeld en geen histologie meer laten doen. Veel van deze honden werden op basis van de slechte prognose direct geëuthanaseerd. Verder kon van zeven honden de methode van diagnostiek niet worden getraceerd, waardoor ook van deze honden niet zeker is dat ze aan maagcarcinoom hebben geleden.

Tevens is het op basis van bovenstaande argumenten mogelijk dat de berekende geslachtsprevalentie een vertekend beeld geeft: de inventarisatie is immers niet geheel compleet. Uit ons onderzoek bleek een kleine, maar significante, geslachtsprevalentie voor reuen. Deze uitkomst bevestigt wel de mannelijke geslachtsprevalentie die eerder werd vermeld in de literatuur (8, 9).

Ondanks het feit dat de inventarisatie van het aantal casuïstieken verre van compleet is, geeft dit onderzoek een duidelijke aanwijzing dat maagcarcinoom bij de Nederlandse Tervuerense herder meer dan gemiddeld voorkomt.

CONCLUSIE

Ondanks de beperkte inventarisatie van het aantal casuïstieken, geeft dit onderzoek een duidelijke aanwijzing dat maagcarcinoom bij de Nederlandse Tervuerense herder meer voorkomt dan te verwachten zou zijn op basis van de bekende literatuur. Van de Nederlandse Tervuerense herders die in de periode 1991 tot 2002 zijn geboren, leed minstens 1,18 procent aan maagcarcinoom. Dit is veel meer dan de eerder gepubliceerde incidentie van maagcarcinoom bij de hond van 0,1 procent. Reuen lijken gepredisponerd te zijn voor de aandoening. Het maagcarcinoom komt gemiddeld tot uiting op een leeftijd van $9,5 \pm 1,9$ jaar. Lijders hebben dus ruim vóór deze tijd al gelegenheid gehad zich voort te planten waardoor de aanleg voor de ziekte in de populatie blijft. Vervolgonderzoek zal noodzakelijk zijn om het (de) oorzakelijke gen(en) te kunnen vaststellen.

Nader onderzoek

Een probleem van de relatief hoge leeftijd waarop de diagnose gemiddeld gesteld wordt van 9,5 jaar, is dat lijders ruim vóór deze tijd al gelegenheid hebben gehad zich voort te planten waardoor de aanleg voor de ziekte in de populatie in stand blijft. Het laat optreden van klinische verschijnselen bemoeilijkt het eventueel aanpassen van het fokbeleid om de ziekte te elimineren. Mogelijk kunnen met behulp van moleculaire genetica, door grote aantallen genetische merkers (meer dan 20.000 SNPs) te testen op lijders en controledieren, regio's op het genoom worden geïdentificeerd die geassocieerd zijn met het ontwikkelen van maagcarcinomen. Nadat deze associatie is vastgesteld, kunnen jonge honden worden gescreend op hun aanleg voor maagcarcinomen en kan worden beslist dieren al dan niet in te zetten voor de fokkerij. Via vervolgonderzoek op de bovengenoemde associatiestudie is het wellicht mogelijk belangrijke genen met betrekking tot maagcarcinomen te identificeren. Voor ziekten met een complexe achtergrond zijn honderd cases en honderd controle dieren nodig (11)¹.

DANKBETUIGING

Dit onderzoek is tot stand gekomen door een subsidie van het Nederlands Kankerfonds voor Dieren. Wij danken de Nederlandse Vereniging voor Belgische Herdershonden en de veterinaire pathologische laboratoria (Veterinair Pathologisch Diagnostisch Centrum Utrecht, GD Deventer, Vetipath en Valuepath), Universiteitskliniek Gezelschapsdieren (Utrecht), Veterinair Specialistisch Centrum DeWagenrenk (Wageningen), Dierenarts Specialisten Amsterdam (Amsterdam) en Specialistengroep Gezelschapsdieren De Kompaan (Ommen) voor hun medewerking.

REFERENTIES

- Gualtieri M, Monzeglio MG and Scanziani E. Gastric neoplasia. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1999; 29 (2): 415-440.
 - Scanziani E, Giusti AM, Gualtieri M and Fonda D. Gastric carcinoma in the Belgian shepherd dog. Journal of Small Animal Practice 1991; 32 (9): 465-469.
 - Fonda D, Gualtieri M and Scanziani E. Gastric carcinoma in the dog: A clinicopathological study of 11 cases. Journal of Small Animal Practice 1991; 30 (6): 353-360.
 - McNiell E and Leitkam H. Stomach Cancer study in the Belgian Malinois. Michigan state university. <http://cvm.msu.edu/>.
 - The Merck Veterinary Manual. www.merckvetmanual.com.
 - Swann HM and Holt DE. Canine Gastric Adenocarcinoma and Leiomyosarcoma: A Retrospective Study of 21 Cases (1986-1999) and Literature Review, Journal of the American Animal Hospital Association 2002, 38: 157-164.
 - Gilmour AR, Gogel BJ, Cullis BR and Thompson R. ASReml User Guide Release 2.0, 2006.
- 1 Er is reeds een inzameling van bloed van lijders en controledieren in gang gezet. Als controledieren worden honden gebruikt die reeds dertien jaar of ouder zijn en nog steeds gezond zijn. De kans dat zij nog een maagcarcinoom zullen ontwikkelen, is zeer klein, aangezien bij lijders over het algemeen eerder maagcarcinoom wordt gediagnosticeerd. Per dier is 4 tot 8 milliliter EDTA-bloed nodig. Dat is vol bloed in een EDTA-buis geschikt voor minimaal 4 milliliter. Het bloed wordt vervolgens inclusief kopie van de stamboom verstuurd naar Veterinair Specialisten Centrum De Wagenrenk, Wageningen.

WETENSCHAP

8. Nelson RW and Guillermo Couto C. Small Animal Internal Medicine. 3rd edition. Mosby 1992.
9. Welch Fossum T et al. Small Animal Surgery. 3rd edition. Mosby 1997.
10. Sullivan M, Lee R, Fisher EW, Nash AS and McCandlish IA. A study of 31 cases of gastric carcinoma in dogs. Vet Rec 1987; 120 (4): 79-83.
11. Karlsson EK, Baranowska I, Wade CM, Salmon Hillbertz NHC, Zody MC, Anderson N, Biagi TM, Patterson N, Rosengren Pielberg G, Kulbokas III EJ, Comstock KE, Keller ET, Mesirov JP, Von Euler H, Kämpe O, Hedhammar A, Lander ES, Andersson G, Andersson L and Lindblad-Toh K. Efficient mapping of mendelian traits in dogs through genome-wide association. Nature Genetics 2007; 39 (11): 1321-1328.

Artikel ingediend: 2 maart 2009

Artikel geaccepteerd: 9 juni 2009
