# Tilstedeværelse af ctDNA i hunde med aggressiv mammacancer.

## Projektansvarlig: Sophie Agger

## Baggrund

Hunde er gode modeller for kræft-sygdomme i mennesker. Det skyldes at de 1) spontant udvikler mange af de samme typer kræft som mennesker og 2) bor sammen med os og derfor bliver udsat for mange af de samme miljøpåvirkninger som os. Det betyder at forskning i kræft i hund ikke kun vil komme hundene til gode, men at det potentielt kan være til gavn for mennesker.

Vi leder altid efter nye, bedre og mere sikre metoder til at diagnosticere og behandle kræft. Mange af de undersøgelser vi rutinemæssigt foretager invasive og har en relativt lav sensitivitet.

Man har for flere kræfttyper vist at man kan genfinde DNA fragmenter fra tumoren i det perifære blod (ctDNA) og det vil give os en unik mulighed for at følge sygdommen uden at skulle lave gentagne billeddiagnostiske undersøgelser. På nuværende tidspunkt er det ikke vist at ctDNA kan findes i det perifære blod hos tæver med aggressiv mammacancer og det ønsker vi at undersøge hvorvidt ctDNA findes i disse hunde. Såfremt vi kan påvise dets tilstedeværelse vil vi desuden undersøge hvordan det korrelerer med det kliniske forløb og om mutationerne der findes evolverer over tid. Ud over at kunne følge sygdommen vil det også give os mulighed for at forbedre vores behandlingsgrundlag. På nuværende tidspunkt til- eller fravælges yderligere terapi på baggrund af risikofaktorer, men det er ikke en sikker metoder. Således vil der være patienter som ikke modtager adjuverende terapi, som burde have haft det og patienter som pga. dårlige prognostiske faktorer bliver tilbudt unødig adjuverende behandling, som har sine egne risici.

Hvis ctDNA kan påvises i blodet efter en operation er det indikativt for residualsygdom og at adjuverende terapi er indikeret. På samme måde vil det give mulighed for at finde metastaser tidligere end billeddiagnostiske modaliteter og terapi kan opstartes tidligere.

## Hypoteser:

1. Der findes ctDNA i det perifære blod i hunde med aggressiv mammacancer
2. Der genfindes ctDNA ved tilbagefald af canceren.

## Materialer og metoder

### Patient population og rekruttering

10 tæver med aggressiv mammatumor vil blive rekrutteret via Universitetshospitalet for Familiedyr og henvisende praksis. Henvisende praksis vil nås vha. direkte kontakt og sociale medier.

### Undersøgelser/procedurer

Inden inklusion vil langt de fleste hunde have fået foretaget en staging. Det vil typisk være cytologi fra tumor, røntgen thorax og evt. ultralyd abdomen. Såfremt det ikke er foretaget, anbefaler vi at de som minimum får foretaget et røntgenbillede af thorax på operationsdagen.

**Operationsdag**

* Fuld klinisk undersøgelse
* 4 ml blod udtaget i edta
* Kirurgiske fjernelse af tumor
  + Biopsi fra tumor

**Kontrolbesøg**

* Fuld klinisk undersøgelse med grundig palpering af mælkelisten og tilhørende lymfeknuder
* 4 ml blod i edta
* Undersøgelser ved indikation
  + Hæmogram + biokemi
  + Røntgen thorax
  + Ultralyd abdomen
  + Biopsi af tumor/metastaser

## Inklusions og eksklusionskriterier

### Inklusionskriterier

* Tæver med mammatumor som forventes at være maligne baseret på det samlede kliniske billede

### Eksklusionskriterier

* Benign histopatologisk diagnose
* Hunden tolererer ikke håndtering og prøvetagning
* Anden primær neoplasi
* Såfremt der ikke kan påvises ctDNA i prøven der tages på operationsdagen ekskluderes den

### Etiske tilladelser

Godkendt af lokal eau – ansøgning 16 2019

## Metode

4 ml edta blod (liquid biopsy) og 0.3 cm Ø vævsprøve udtages i forbindelse med kirurgisk fjernelse af mammatumoren. Plasma separeres og spindes yderligere for at fjerne celledebris. Det oprensede plasma og resten af blodprøven fryses hver for sign ved -80˚C (figur 1).

Hundene vil komme til kontrol hver 2. måned i et år og en sidste gang ved 18 mdr..

Til hvert kontrolbesøg vil der blive udtaget en liquid biopsy i form af 4 ml edta blod, som vil blive behandlet som den første liquid biopsy (figur 1). Desuden vil hunden få lavet en klinisk undersøgelse inkl. en grundig palpation af mammavæv mhp. vurdering af genvækst eller nyopståede tumorer. Såfremt der er tegn på genvækst eller metastaser, vil vi anbefale ejer at få lavet opfølgende prøver for egen regning. Det vil typisk være cytologi af tumor og/eller lymfeknuder eller røntgen af thorax.

# Budget

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Post** | **Antal** | **Pris** | **Bevillimg** |
| Lønmidler |  |  | Dækkes af universitetet |
| Udtagelse af væv til sekvensering | 10 |  | Dækkes af NIH |
| Operation | 10 |  | Dækkes af ejer |
| Plasma udtagelse og behandling | 80 |  | Dækkes af NIH |
| ***Parakliniske tests*** |  |  | Ansøges |
| Rtg | 10 |  | Ansøges |
| Hæmogram | 20 |  | Ansøges |
|  |  |  |  |
| Samlet |  | 20k | Ansøges |