Kan man detektere KRÆFT på en blodprøve?



Markedet for mindre invasive kræfttests er i hastig udvikling. Men hvad kan de nye tests egentlig fortælle – og hvad kan de ikke? Forståelse af, hvad der måles, er afgørende for at kunne fortolke resultaterne og bruge dem rigtigt i klinikken.

TEKST MAJA ARENDT / DYRLÆGE, PH.D., DIP. ECVIM-CA (ONC.), PROFESSOR I VETERINÆR OG KOMPARATIV ONKOLOGI, INSTITUT FOR KLINISK VETERINÆRMEDICIN, KU

Blodprøver bliver brugt som et led i både diagnostik og sundhedsscreening i familiedyrsklinikken. De kan vise hæmatologiske og/eller biokemiske forandringer, som kan belyse underliggende sygdomme samt til at overvåge sygdomsudvikling over tid.

Med nogle få undtagelser, som fx leukæmi og multipelt myelom, har blodprøver tidligere ikke vist sig at være særligt sensitive eller specifikke, når det kommer til at detektere kræft hos en veterinær patient. Dette er dog ved at ændre sig, da man, i takt med at nye metoder og teknologier udvikles, er blevet i stand til at kunne opdage og påvise markører fra kræftceller i blod, urin og andre kropsvæsker[1].

Kræft er en af de førende dødsårsager hos hunde og katte, og det kan nogle gange være svært at opdage sygdommen i tide [2]. Derfor er der en stor markedsefterspørgsel for tests, som er nemme at bruge, og som giver både hurtige og klare svar.

Hvad adskiller kræftceller fra normale celler?

For at forstå, hvordan det er muligt at detektere kræft på en blodprøve, er det vigtigt at have indsigt i, hvordan kræftceller opstår, og hvad som adskiller kræftceller fra kroppens normale celler. Kræftceller er i grunden almindelige celler fra kroppen, som har akkumuleret mutationer i deres DNA. Disse mutationer leder til en ændring i genudtryk, som i sidste ende medfører forandring i cellernes fænotyper og interaktion med omkringliggende væv [3, 4].

Når vi kigger på cellerne cytologisk og histologisk, kan vi se, at cellerne ser forandrede ud, de såkaldte malignitetstegn. Kigger vi på en vævsprøve, kan vi desuden se, at cellerne ikke respekterer almindelige vævsgrænser. Forandringer i cellernes genudtryk fører til en ændring i cellernes delingsaktivitet, og modsat normale celler, som har et begrænset delingspotentiale, har kræftceller potentiale for at dele sig næsten ubegrænset [5]. I en tumor produceres der derfor hele tiden nye celler, men der er også en øget celledød sammenlignet med sundt væv. Dette skyldes blandt andet, at blod og iltforsyninger er kompromitteret, og at der kan opstå intolerable fejl i kræftcellerne, da deres cellecyklus er mere kaotisk [6].

Mutationer driver kræftudvikling

I takt med at man har kunnet sekventere kræftcellers DNA hos både hunde og mennesker, har vi lært, at der er specifikke mutationer, som er fordelagtige for, at kræftceller skal kunne etablere sig. Dette ses ved, at der er mutationer, som opstår igen og igen i de samme gener på tværs af kræftceller fra forskellige patienter. Nogle gange opstår mutationerne endda i de præcis samme basepar i det samme gen [7, 8]. Sidst nævnte benævner man hotspotmutationer, eftersom de forekommer igen og igen samme sted.

Interessant nok er mutationsmønstre ofte konserverede på tværs af arter. Det vil sige, at vi kan se nogle af de samme hotspotmutationer i kræftceller fra både mennesker og hunde [7, 8]. Det fortæller, at der er et kraftigt selektionspres på kræftceller, og at der skal være nogle helt specifikke forudsætninger på plads, for at de kan etablere sig.

Ud over mutationer kan man også se større ændringer i cellernes DNA, hvor hele kromosomer tabes eller forekommer i ekstra kopier, hvilket betegnes aneuploidi. Derudover kan der opstå mindre strukturelle DNA-forandringer. Mutationer kan bruges som markører for kræft, om end mutationerne ikke altid er



FOTO SHUTTERSTOCK

specifikke for en enkelt kræftform. Når vi kigger på tværs af benigne og maligne tumorer, kan vi nogle gange se, at de samme mutationer kan findes i begge typer, men generelt set har de maligne tumorer oftere flere mutationer, aneuploidi samt forandringer, som medfører tab af funktion af tumorsuppressorgener [7, 9]. Sammenlignet har benigne tumorer færre mutationer og sjældnere større kromosomale forandringer[10].

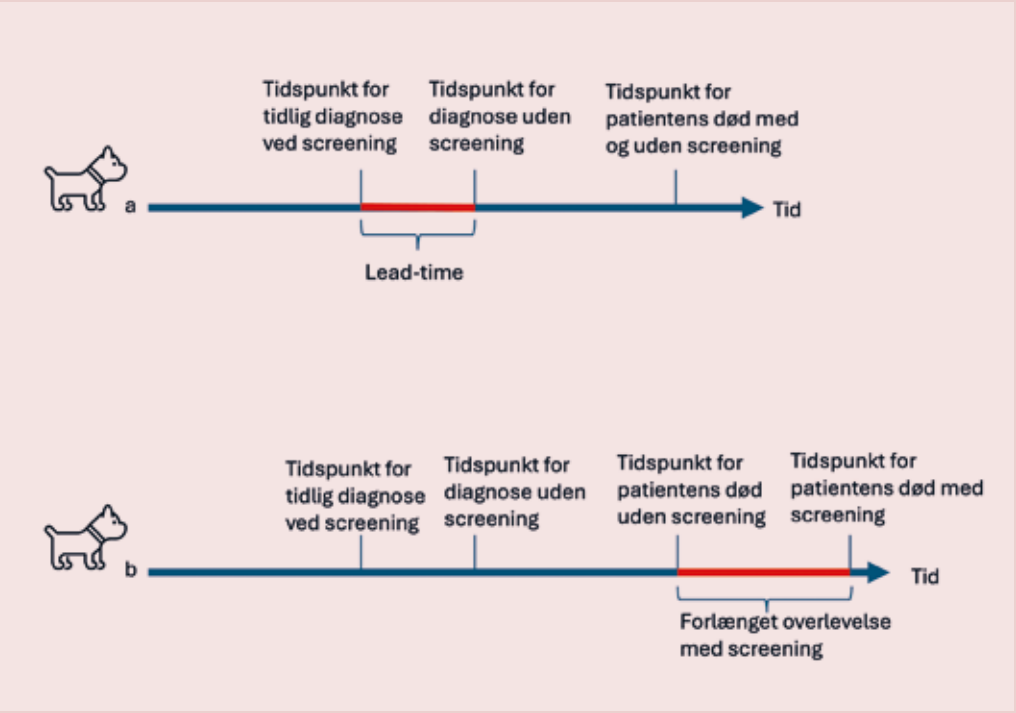
Hvordan kan kræftcellernes karakteristika bruges til diagnostik?

Tumorer har en blodforsyning, som tilfører ilt, næring og signalmolekyler og fjerner celledebris. Via blodet er der derfor kræftceller og molekyler fra kræftceller, som afsondres, og som kan detekteres og fungere som biomarkører for diagnostik, monitorering eller målrettet behandling. Fx kan man på blodprøver detektere både cirkulerende kræftceller, DNA, proteiner, RNA, vesikler og andre typer af molekyler, som stammer fra kræftcellerne [11].

Der er meget stor forskel på, hvor sensitiv eller specifik en given markør er, og hvor behændig den er at applicere i praksis. Som udgangspunkt er cirkulerende kræftceller i blod svære at isolere, eftersom der er ganske få, og de har en kort overlevelse [12]. I stedet er det enklere at detektere molekyler, som udskilles fra kræftcellerne, eller restprodukter fra kræftceller, som undergår apoptose eller nekrose.

Cellefrit DNA (cfDNA) er en betegnelse for DNA, som udskilles fra celler, når de dør, og i nogle tilfælde også udskilles aktivt. Eftersom der er en stor cellulær turnover i tumorer, udskilles der derfor tumorspecifikt cfDNA i blodbanen, som også betegnes som cirkulerende tumor DNA (ctDNA) [13]. Da kræftcellernes DNA er muteret, og der ofte er store kromosomale forandringer, kan man ved brug af PCR eller sekventeringsteknikker lede efter specifikke tumormutationer, duplikationer eller tab af kromosomale regioner i ctDNA [1, 14]. Dette er en relativt specifik metode, om end det ikke altid fortæller noget om, hvilken tumortype der er tale om, så vil et fund af større genetiske forandringer være relativt specifikt for neoplasi.

OncoK9® blev for nogle år siden lanceret som en diagnostisk screeningstest for kræft hos hunde. Testen bestod i at



Figur 1. Illustration af bias i forhold til fortolkningen af forlænget overlevelse ved brug af screeningstests. I figur a) ses det, at tidspunktet for patientens død er uforandret ved tidlig screening, men at patienten lever med diagnosen i længere tid (lead-time bias). I figur b) ser man både, at diagnosen stilles tidligere, og at patienten lever længere, hvilket illustrerer en konkret forlænget overlevelse ved brug af screeningstests.

detektere og karakterisere ctDNA i blodprøver fra hunde med høj risiko for at udvikle kræft. Testen viste sig at have høj specificitet på 98,7 % med en lav risiko for falsk positive. Dog var sensitivitet kun 71,3 % og varierede mellem forskellige kræftformer og studier [15, 16].

Testen tilbydes ikke længere, da firmaet bag produktet løb tør for finansiering, men der er andre firmaer, som arbejder på lignende testmuligheder, der er under udvikling [1, 17]. En mindre specifik og mindre bekostelig metode er at kvantificere den totale mængde cfDNA, eller at kvantificere nukleosomer, som består af DNA viklet om histonproteiner.

NuQ®-testen, som udbydes veterinært, er et eksempel på en test, som kvantificerer nukleosomer ved at undersøge mængden af histonvarianten H3.1 i blodet [18]. Hverken kvantificering af cfDNA eller nukleosomer er specifikt for kræft og kan være øget på grund af andre typer af fysiologisk stress som fx igangværende infektioner, svær inflammation, traume eller kirurgi [19-22]. Dette er vigtigt at forstå i forhold til testens indikation og fortolkning. Testen er af firmaet anbefalet som tillæg til en sundhedsundersøgelse af hunde, som er klinisk raske, og som undersøgelse for tilbagefald af hæmangiosarkom og multicentrisk lymfom. Testen kan ikke stå alene. Et positivt fund skal derfor bekræftes af yderligere diagnostik, ligesom et negativt fund ikke frikender patienten for kræft [18].

Fortolkning af testresultater

Netop det at forstå, hvad man tester for, og hvad et givent testresultat betyder, er vigtigt for, at man kan fortolke testresultater og give ejer og patient den bedste rådgivning og behandling. Lovgivningen på det veterinære marked er ikke reguleret på samme måde, som det humane marked [23, 24]. Derfor er der lige nu ikke krav om, at man offentligt skal redegøre for metoden bag en given screeningstest. IDEXX har lanceret screeningstesten Cancer Dx til screening for lymfom hos hunde [25]. Da den offentligt tilgængelige dokumentation for metoden er begrænset, er det vanskeligt som dyrlæge at vurdere, hvad testen måler, og hvordan resultaterne bør fortolkes. Man skal derfor være opmærksom på, at dette begrænser mulighederne for faglig vurdering af testens anvendelsesområde og diagnostiske egenskaber.

Blodprøver erstatter ikke en god klinisk undersøgelse

Sensitiviteten og specificiteten for screeningtest for kræft kan give en falsk tryghed, da mange typer af kræft ikke detekteres ved en given test. Det kan også give anledning til unødig diagnostik eller overbehandling, da man måske i højere grad vil tillægge incidentielle fund en større værdi, hvis de forekommer samtidig med en positiv screeningstest for kræft.

Derfor er det vigtigt, at dyrlæger bibeholder et systematisk klinisk fokus. Det kan også forhale den kliniske udredning, hvis man fx ved markant forstørrede lymfeknuder vælger at tage en screeningstest i stedet for at bekræfte en mulig lymfomdiagnose med en nålebiopsi.

Tidlig diagnose - længere overlevelse?

Det kan lyde plausibelt, at en tidlig diagnose vil føre til bedre behandling eller længere overlevelse. Det er dog ikke altid tilfældet. Man taler om lead time bias (figur 1), hvilket betyder, at det ser ud som om, at tidlige diagnoser eller detektion af recidiv leder til længere overlevelse, men når man kigger på tallene, betyder de blot, at patienten lever med en diagnose i længere tid, uden at den overordnede overlevelse er forbedret [26]. Vi ved fra mennesker, at eksempelvis pap smear og undersøgelser for papillomavirus markant har reduceret forekomst af livmoderhalskræft [27]. Ligeledes kan mammografi detektere brystkræft på et tidligt stadie, hvor det er enklere at behandle [28]. Derimod har blodprøvemarkøren for prostatakræft PSA (prostate specific antigen) givet anledning til diskussion. Selvom markøren har medført en markant reduktion i antallet af dødsfald grundet prostatakræft, har den overordnede effekt på levetid og livskvalitet været debatteret [29].

Veterinært har vi ikke på nuværende tidspunkt valide data, som viser, at kommercielle screeningstests for kræft kan øge overlevelsen for patienterne. Der er dog en forventning om, at screeningstest vil være gavnlige for nogle sygdomme. Fx vil en test, som kan påvise hæmangiosarkom på et tidligt stadie, kunne føre til, at man kan operere patienten på et tidspunkt, hvor operationen ikke skal

udføres akut med de dertilhørende risici. Er testen dog uspecifik, kan man risikere gentagne operationer af patienter med godartede hyperplastiske forandringer, som måske ikke havde behøvet en kirurgisk intervention. Der findes yderligere risiko for overdiagnostik af kræftformer, som måske ikke ville have været et problem i hundens levetid. Fremtiden må vise, hvilken rolle screeningstest for kræft har på patientoverlevelse og behandling i familiedyrsklinikken.

Markedet er under udvikling

Markedet for mindre invasive diagnostiske og screeningstests for kræft og andre sygdomme er lige nu under heftig udvikling. Med tiden vil både mere og mindre specifikke screeningstests for kræft blive tilgængelige på det veterinære marked. Vi kan også forvente, at der kommer tests målrettet dyreejere til hjemmebrug. Hundeejere i USA kan bestille en Oncotect-test, som er baseret på en urinprøve, som ejeren selv opsamler hjemme og sender direkte til laboratoriet. Denne teknologi adskiller sig lidt fra de fleste andre molekylære testmetoder, da den er baseret på C. elegans larvens tiltrækning til urin fra kræftpatienter [30].

Derudover kan man forvente, at der kommer flere diagnostiske tests, for at man kan bekræfte en diagnose under mistanke eller igangsætte målrettet behandling baseret på mutationsprofiler. I dag anvendes BRAF-testen på urin allerede som et led i at bekræfte diagnosen urotelcellekarcinom [31]. Hos mennesker indgår mutationsprofiler, som en del af klassificeringen af flere kræfttyper [32, 33]. Det må forventes, at dette med tiden også vinder ind på det veterinære felt i stigende grad, særligt med tanke på de mange fællestræk mellem kræft hos hunde og mennesker. Nogle af disse vil kunne forbedre vores arbejdsgange og måske i det lange løb give os mulighed for bedre at forudsige prognose og vælge behandling. Molekylær screening og diagnostik er kommet for at blive. Fokus bør være at sikre, at det bliver brugt på den bedste måde til gavn for patienterne. ■

Hent artiklens referencer på dvt.ddd.dk

LÆS MERE PÅ
DVT.DDD.DK

ASSISTANCEHUNDE

Assistancehunden hjælper mennesket – men hvem hjælper assistancehunden?



FOTO SHUTTERSTOCK

Resultater fra nyt dansk forskningsstudie

En spørgeskemaundersøgelse fra 2025 gennemført af Center for Menneske-Dyr-Psykologi ved Aalborg Universitet har for første gang systematisk kortlagt danske assistancehundes velfærd og trivsel. Undersøgelsen inkluder 156 assistancehundemodtagere samt 75 kommunale sagsbehandlere fordelt over alle fem regioner (Glintborg & Kunzendorf, 2026). En supplerende kvalitativ undersøgelse inkluderer uddybende interviews med henholdsvis 16 assistancehundemodtagere og 12 kommuner repræsenteret af sagsbehandlere.

Assistancehundemodtagere, der indgik i undersøgelsen, havde en gennemsnitsalder på 36 år og en median på tre samtidige diagnoser. De hyppigste diagnoser var angst, PTSD og autisme, tilstande der alle er kendetegnet ved særlige krav til omgivelsers forudsigelighed og til samspillet med andre levende væsener.

Denne diagnostiske kompleksitet er ikke uden betydning for vurderingen af assistancehundenes egnethed og funktion: Jo mere kompleks den psykiske funktionsnedsættelse er, jo større er kravet til hundens stabilitet, robusthed og til borgerens evne til at aflæse og reagere adækvat på hundens stresssignaler. Resultaterne tyder på, at disse sammenhænge endnu ikke har sat sig igennem i tilstrækkelig grad i bevillings- og opfølgningspraksis.

Assistancehundemodtagere viser omsorg for assistancehundene

Modtagernes egne beskrivelser tegner et billede af, at hunden har haft en stor betydning for deres situation. De fortæller blandt andet, at assistancehunden hjælper dem med at håndtere angstanfald og selvskade, giver advarsler ved forestående anfald og udgør en støtte i sociale situationer.

LÆS HELE ARTIKLEN ONLINE

TEKST CHALOTTE GLINTBORG[1] OG IDA KUNZENDORF[2] - [1]LEKTOR, CENTER FOR MENNESKE-DYR-PSYKOLOGI, INSTITUT FOR KOMMUNIKATION OG PSYKOLOGI, AALBORG UNIVERSITET. [2]VIDENSKABELIG ASSISTENT, DYREFONDET & INSTITUT FOR KOMMUNIKATION OG PSYKOLOGI, AALBORG UNIVERSITET