

Untersuchung von BRAF-mutierten Karzinomen des Hundes im unteren Harntrakt und der Prostata mittels Künstlicher Intelligenz und Immunhistochemie

Krebsarten der Harnblase, Harnröhre und Prostata (Karzinome) gehören bei Hunden zu den häufigsten Tumorerkrankungen im Bereich der Harn- und Geschlechtsorgane. Tumoren dieses Typs metastasieren oft, das heisst sie streuen und verbreiten sich dadurch im Rest des Körpers. Die Behandlungsmöglichkeiten sind derzeit noch begrenzt. Deshalb ist die Sterblichkeitsrate betroffener Hunde leider hoch.

Bestimmte Rassen, wie zum Beispiel Scottish Terrier, West Highland White Terrier oder Shelties, erkranken deutlich häufiger an solchen Karzinomen. Das deutet darauf hin, dass es eine genetische Veranlagung gibt. In den letzten Jahren wurde entdeckt, dass bei diesen Krebsarten häufig das BRAF-Gen verändert (mutiert) ist. Diese Veränderung findet sich nur in Tumorgewebe, nicht aber in gesundem Gewebe. Daher kann der Nachweis einer BRAF-Mutation einerseits als Beweis für das Vorliegen eines Tumors gelten. Er ermöglicht ausserdem die Unterscheidung zwischen gesundem und befallenem Gewebe.

Aber wie erkennt man, ob eine solche Mutation überhaupt vorliegt? Bisher kam die sogenannte PCR-Untersuchung zum Einsatz. Das ist ein Laborverfahren zur Erkennung von Erbgutveränderungen. Untersucht werden dabei meist Urin- oder Gewebeproben (Biopsien). Andere Diagnosemethoden, wie sie beim Menschen schon genutzt werden, standen für Hunde bisher nicht zur Verfügung.

In meiner Dissertation habe ich mich mit zwei verschiedenen Methoden beschäftigt, um die BRAF-Mutation beim Hund zuverlässig zu diagnostizieren.

Im ersten Teil meiner Arbeit habe ich untersucht, ob Künstliche Intelligenz (KI) dabei helfen kann, bei Hunden mit Harnblasenkrebs die fragliche Genveränderung, also die BRAF-Mutation, direkt im Gewebe zu erkennen. Dazu wurden Harnblasen-Tumorgewebeschnitte (Biopsien) digitalisiert und mit einer speziellen Software ausgewertet. 81 Tumoren mit bekanntem Mutationsstatus (mutiert oder nicht-mutiert, basierend auf PCR-Ergebnis) wurden verwendet, um die Software zu trainieren. Die KI sollte anhand dieser 81 Gewebeschnitten lernen, anhand der Gewebestruktur und dem korrespondierenden PCR-Ergebnis vorherzusagen, ob eine BRAF-Mutation vorliegt oder nicht.

Anschliessend habe ich 96 Tumoren mit der trainierten Software geprüft und die Resultate mit dem entsprechenden PCR-Ergebnis verglichen. Das Ergebnis war vielversprechend: In rund 60 % der Fälle stimmte das KI-Ergebnis mit dem PCR-Test überein. Wenn man sehr kleine und qualitativ minderwertige Proben ausschloss, erreichte die Methode sogar eine Genauigkeit von fast 90 %. Damit zeigte sich, dass KI ein nützliches Diagnosewerkzeug sein kann – und je besser die Gewebeprobe ist, desto treffsicherer ist dieses Diagnosewerkzeug.

Im zweiten Teil meiner Dissertation habe ich eine weitere Nachweismethode entwickelt, die sogenannte Immunhistochemie (IHC). Dabei wird ein spezifischer Antikörper eingesetzt, der gezielt an das veränderte BRAF-Protein bindet und es durch eine Färbung sichtbar macht. Damit lässt sich direkt im Gewebe erkennen, welche Zellen die Mutation tragen (tumorös) oder nicht (gesund). Die IHC wurde an über 140 Tumoren getestet und mit dem Ergebnis aus der PCR-Untersuchung verglichen. Die Ergebnisse beider Untersuchungen stimmten in 99 % der Fälle überein – das ist ein hervorragendes Resultat. Außerdem konnte man mit der IHC-Untersuchung sehr gut erkennen, an welcher Stelle im Gewebe der Übergang von gesundem zu krebsartigem Gewebe liegt (Abbildung 1). Meine Studie hat gezeigt, dass die IHC eine sehr zuverlässige und gleichzeitig kostengünstige Methode ist, um die BRAF-Mutation bei Hunden mit Harnblasen-, Harnröhren- und Prostatakrebs nachzuweisen. Dieser neue Test ist inzwischen am Institut für Tierpathologie verfügbar und wird in der Diagnostik angewandt.

Neben der Diagnose hilft diese Nachweismethode auch dabei festzustellen, ob ein Tumor bei einer Operation vollständig entfernt wurde – ein entscheidender Faktor für die weitere Behandlung und die Heilungschancen des Hundes.

Inzwischen wurde diese Methode, kurz «BRAF-IHC», bereits erfolgreich auf viele weitere Krebsarten beim Hund angewendet. Damit leistet meine Dissertation einen wichtigen Beitrag zur Tierkrebsforschung und Diagnostik: Sie ermöglicht eine genauere und frühere Erkennung von Tumoren und schafft die Grundlage für individuell angepasste Therapien (BRAF-hemmende Medikamente), die den betroffenen Hunden bessere Überlebenschancen bieten.

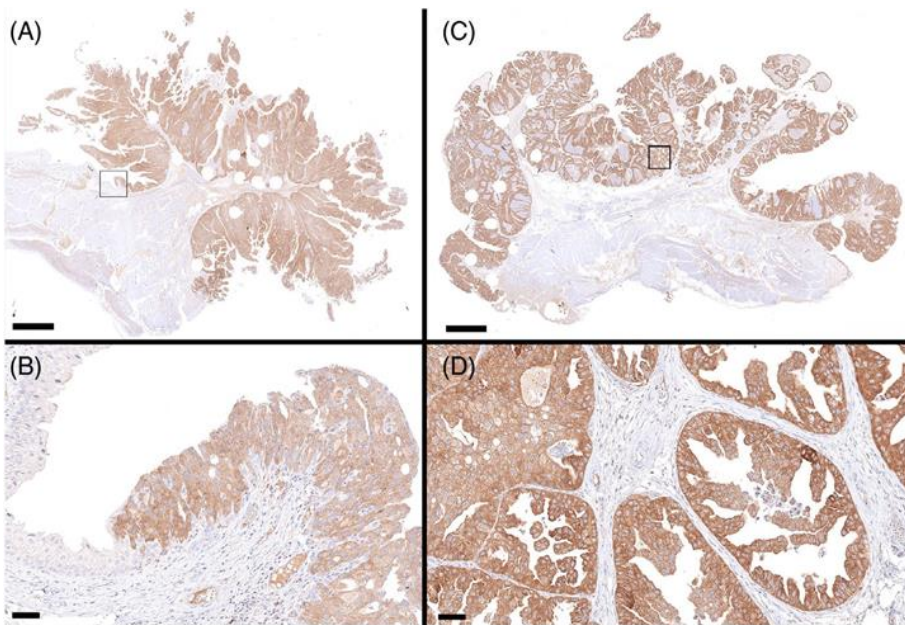


Abbildung 1:

Zwei Fälle von BRAF-mutiertem Harnblasenkarzinom beim Hund mit starker Färbung in der Immunhistochemie.

(A) Übersicht des ersten Falls; Maßstabsbalken = 2,5 mm.

(B) Vergrößerung von (A); hier ist der Übergang von Tumor- zu gesundem Gewebe deutlich erkennbar: Tumorzellen färben sich stark braun an, während nicht-tumoröse Zellen der Blasenschleimhaut ungefärbt bleiben. Maßstabsbalken = 50 μ m.

(C) Übersicht des zweiten Falls; Maßstabsbalken = 2,5 mm.

(D) Vergrößerung von (C); Maßstabsbalken = 50 μ m.



Leonore Aeschlimann mit Hund Nala und Sohn Louis