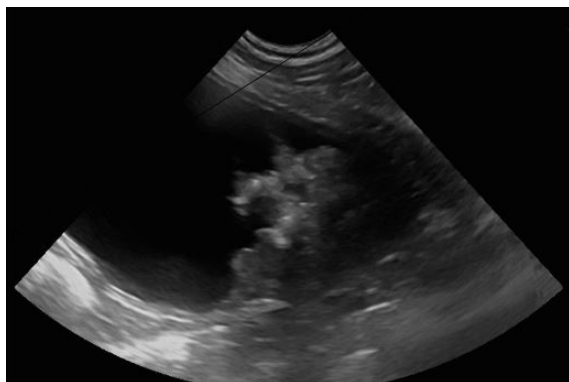


Info 10/2019

BRAF mutace u karcinomu přechodného epitelu a karcinomu prostaty psů

Karcinom přechodného epitelu a karcinom prostaty

Karcinom přechodného epitelu- (KPE, obrázek 1), stejně jako karcinom prostaty (KP) u psa jsou vysoce maligní tumory (Griffin a kol. 2018). Oba typy tumorů jsou často diagnostikovány pozdě (Bryan a kol.2007; Pantke 2018). Prognóza u psů s tímto onemocněním je proto špatná (Cornell a kol. 2000; Henry 2003). Medián přežití u psů s KPE je zhruba 1 rok, resp. 30 dnů u psů s KP (Henry 2003; Cornell a kol. 2000). Postižení psi mají v průměru 10 (KPE) a 11 (KP) let (Cornell a kol. 2000; Knapp a kol. 2000). Dlouhou dobu neexistoval spolehlivý screeningový test pro odhalení onemocnění KPE, především u plemen se zvýšeným genetickým rizikem (určité druhy teriérů).



Obr. 1: Sono močového měchýře. Papilární bujení zasahuje výrazně do lumina močového měchýře. ©veter.klinika Rupphübel

Mutace BRAF

V roce 2015 Mochizuki a kol. poprvé vyšetřili množství tumorů u psů na přítomnost BRAF varianty V595E, známé z humánní medicíny.

Na rozdíl od lidí, u kterých se tato mutace vyskytuje hlavně u maligních melanomů, ovariálních tumorů a kolorektálních karcinomů, zjistil Mochizuki a kol. (2015), že tato mutace se u psů nejčastěji vyskytuje u **karcinomů přechodného epitelu a karcinomu prostaty**. Jedná se přitom o somatickou **mutaci v genu BRAF**, která se vyskytuje pouze u **buněk tumoru**. Vychází se z toho, že tato mutace probíhá přes permanentní aktivaci MAP-kinázové cesty.

BRAF mutace u psího karcinomu přechodného epitelu

Laboklinu se podařilo v roce 2018 etablovat postup průkazu mutace BRAF u karcinomu přechodného epitelu (Aupperle-Lellbach a kol. 2018). Jelikož mutace BRAF nebyla prokázána u žádného psa s cystitidou, s polypem v MM, resp. bez klinických a patologických symptomů, pohybuje se **specifita** kolem **100 %**. **Senzitivita** tohoto testu u KPE je zhruba **71 %**.

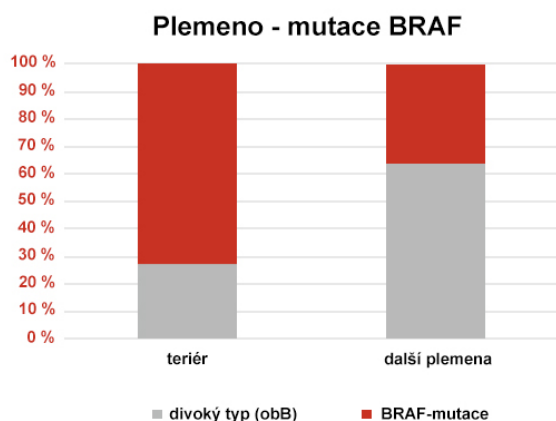
Materiál vhodný k vyšetření mutace:

- . tkáň (např. biopsie)
- . cytologické nátěry (např. FNA)
- . moč bohatá na buňky (ranní moč)

V odborné literatuře byl tento test popsán zatím pouze u vzorků tkáně a u vzorků moči. V rámci našich studií se podařilo etablovat tento test také pro cytologické nátěry z tenkojehelných aspirátů a z močového sedimentu.

Díky vyšetření moči ze spontánní mikce se tak můžeme **vyhnout invazivnímu odběru vzorku** nebo v případě nejednoznačných **patohistologických a cytologických diagnóz** (špatná kvalita vzorku, obraz zánětu překrývající neoplazii) opakovanému invazivnímu odběru vzorku.

Predispozice ke vzniku **KPE** byla popsána u **plemene** skotský teriér, foxteriér a WHW teriér (Fulkerson a Knapp 2015). V další studii byla prokázána predispozice k mutaci **BRAF** u různých druhů větších a menších teriérů (Aupperle a Lellbach a kol. 2019). Z toho vyplývá, že test na **mutaci BRAF** u těchto druhů teriérů není pouze **vysoce specifický** pro existenci KPE, ale i **velmi senzitivní** (obrázek 2) a je vhodný jako **screeningový test** pro KPE.



Obr. 2: Souvislost mezi mutací **BRAF** a plemenem psa. U teriérů byl výskyt mutace **BRAF** v karcinomu přechodného epitelu **signifikantně vyšší** než u jiných plemen.

V této studii nebyla prokázána **žádná** věková predispozice ani predispozice určitého pohlaví k **mutaci BRAF**. Nebyla nalezena ani **souvislost** mezi průkazem mutace **BRAF** a **invazivitou**, resp. **agresivitou** KPB u psa (Grassinger a kol. 2019).

V jedné menší studii (n=10) nevykazovaly karcinomy renálních tubulů žádnou mutaci **BRAF**, ovšem dva ze šesti karcinomů buněk přechodného epitelu ledvinné pánvičky byly pozitivní (Aupperle-Lellbach a kol. 2019).

Mutace **BRAF** u karcinomu prostaty (KP) psa

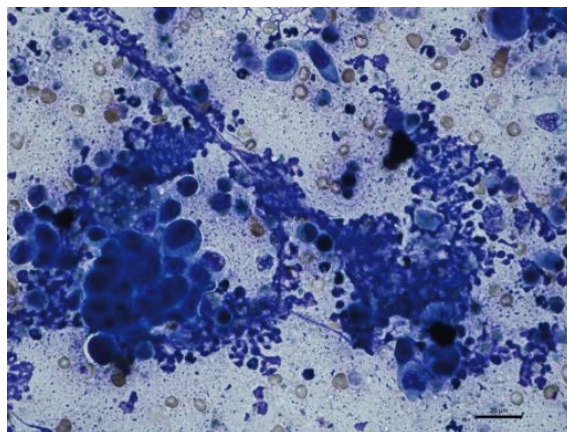
Také u KP psa (obrázek 3) byl etablován průkaz mutace **BRAF** z rozdílných vzorků (Grassinger a kol. 2019)

Materiál vhodný k vyšetření mutace:

- tkáň (např. biopsie)
- cytologické nátěry (např. FNA)

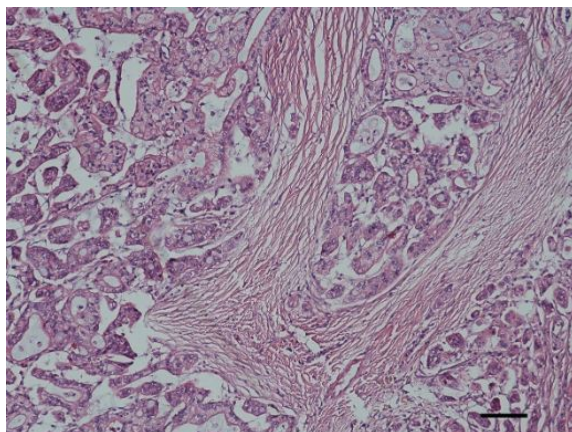
Specifita je taktéž kolem **100 %**, protože mutace nebyla nalezena ani u hyperplazie prostaty, ani u metaplazie dlaždicového epitelu, ani u atrofie prostaty nebo v normální tkáni prostaty.

Senzitivita průkazu mutace **BRAF** u KP psa činí asi **61 %**.



Obr. 3: Cytologický obraz karcinomu prostaty se zánětem prostaty; početné, částečně degenerované neutrofilní granulocyty a shluky pleomorfních epitelálních buněk prostaty s velkými jádry různých velikostí (rychlobarvení, bar = 25µm)

Karcinomy prostaty vyvolané **mutací BRAF** byly podle histologického skóre (obrázek 4) výrazně **agresivnější** než ty, které mutací vyvolané nebyly (Grassinger a kol. 2019).



Obr. 4: Histologický obraz vysoce agresivního, infiltrativně rostoucího tubulopapilárního karcinomu prostaty (vzorec dle Gleasona typ 3, skóre 8, měřítko 100µm)

Shrnutí

Vyšetření na mutaci BRAF je vysoce specifické (**100 %**) pro průkaz karcinomu přechodného epitelu a karcinomu prostaty.

Senzitivita je variabilní v závislosti na lokalizaci (ledviny, MM, uretra, prostata) a ev. na plemeni:

Karcinomy přechodného epitelu:

- 86 % velcí a malí teriéři
- 44 % další plemena

karcinomy prostaty: 60 %

Indikace pro vyšetření mutace BRAF:

- případy, kdy není vhodný invazivní odběr vzorku
- případy, kdy není jednoznačné cytologické/histologické vyšetření

Pouze **pozitivní výsledek** je prokazatelný pro karcinom.

Není-li ve vzorku prokazatelná mutace BRAF, může být důvodem:

- nejedná se o KPE/KP (např. polyp, benigní hyperplazie)
- karcinom nebyl vyvolán genetickou mutací BRAF
- ve vzorku nejsou obsažené žádné mutované buňky, přestože se jedná o karcinom (nereprezentativní vzorek, málobuněčná cytologie/moč)

Mutace BRAF u karcinomu MM kočky

Vyšetřili jsme biopsie od 25 koček s KPE (n=19), polypem MM (n=2) nebo cystitidou (n=4) na přítomnost mutace BRAF (Hochloch a kol. 2019). U žádného z vyšetřovaných vzorků nebyla prokázána mutace BRAF!

Vyšetření mutace BRAF proto není vhodné pro diagnostiku karcinomu přechodného epitelu u koček.

Literatura:

AUPPERLE-LELLBACH H, GRASSINGER J, HOHLOCH C, KEHL A, PANTKE P (2018): Diagnostische Aussagekraft der BRAFMutation V595E in Urinproben, Ausstrichen und Biopaten beim kaninen Harnblasen-karzinom. Tieraerztliche Praxis Kleintier. 46: 289–295.

AUPPERLE-LELLBACH H, KEHL A, MERZ S, GRASSINGER J, HOHLOCH C, PANTKE P (2019): Die BRAF-Mutation V595E im Übergangszellkarzinom – Untersuchungen zur Rassedisposition bei Terriern. Kleintiermedizin. 1: 30–33.

AUPPERLE-LELLBACH H, GRASSINGER J, ERHARD H, KEMPKER L, MERZ S, PANTKE P (2019): BRAF-mutation in carcinomas of various sites in the canine urinary tract. Abstract ECVIM 2019 in Mailand, Italien

BRYAN JN, KEELER MR, HENRY CJ, BRYAN ME, HAHN AW, CALDWELL CW (2007): A population study of neutering status as a risk factor for canine prostate cancer. Prostate. 67: 1174–1181.

CORNELL KK, BOSTWICK DG, COOLEY DM, HALL G, HARVEY HJ, HENDRICK MJ, PAULI BU, RENDER JA, STOICA G, SWEET DC, WATERS DJ (2000): Clinical and pathologic aspects of

spontaneous canine prostate carcinoma: A retrospective analysis of 76 cases. *Prostate*. 45: 173–183.

FULKERSON CM, KNAPP DW (2015): Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: a review. *Veterinary Journal*. 205: 217–225.

GRASSINGER JM, MERZ S, AUPPERLELELLBACH H, ERHARD H, KLOPFLEISCH R (2019): Correlation of BRAF Variant V595E, Breed, Histological Grade and Cyclooxygenase-2 Expression in Canine Transitional Cell Carcinomas. *Veterinary sciences*. 6: doi: 10.3390/vetsci6010031.

GRASSINGER JM, AUPPERLE-LELLBACH H, ERHARD H, MERZ S, KLOPFLEISCH R (2019): Nachweis der BRAF-Mutation bei kaninen Prostataerkrankungen. *Tieraerztliche Praxis Kleintier*. 2019; 47: 1–8

GRIFFIN MA, CULP WTN, REBHUN RB (2018): Lower Urinary Tract Neoplasia. *Veterinary sciences*. 5: doi:10.3390/vetsci5040096

HENRY CJ (2003): Management of transitional cell carcinoma. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 33: 597–613.

HOHLOCH C, KEHL A, AUPPERLELELLBACH H (2019): BRAF Variant V637E is not detectable in biopsies of feline transitional cell carcinoma. Abstract ESVCP-ECVP Congress, Arnheim, Niederlande

KNAPP DW, GLICKMAN NW, DENICOLA DB, BONNEY PL, LIN TL, GLICKMAN LT (2000): Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder, a relevant model of human invasive bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 5: 47–59.

MOCHIZUKI H, KENNEDY K, SHAPIRO SG, BREEN M (2015): BRAF Mutations in Canine Cancers. *PloS one*. 10: e0129534.

PANTKE P (2018): Diagnostik und Therapie des Übergangszellkarzinoms des unteren Harntraktes beim Hund. *Kleintierpraxis*. 63: 76–92.