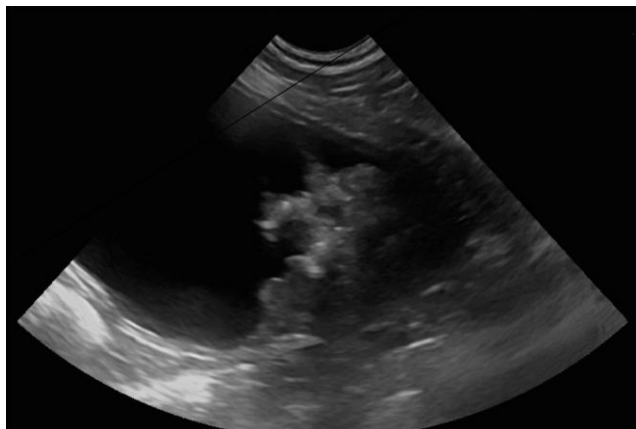


## BRAF mutácia v karcinóme prechodného epitelu a v karcinóme prostaty u psov

### Karcinóm prechodného epitelu a prostaty

Karcinóm prechodného epitelu (KPE, obr.1), ako aj karcinóm prostaty (KP) psa sú vysoko malígne neoplázie (GRIFFIN et al. 2018). Obidva typy tumorov sú často diagnostikované **relatívne neskoro** (BRYAN et al. 2007; PANTKE 2018). Z toho vyplýva zlá prognóza chorých psov (CORNELL et al. 2000; HENRY 2003). **Mediálny čas prežitia** psov s KPE je jeden rok, psov s KP 30 dní (HENRY 2003; CORNELL et al. 2000). Medián veku postihnutých psov je 11 (KPE) resp. 10 (KP) rokov (CORNELL et al. 2000; KNAPP et al. 2000). Dlhý čas neexistoval spoľahlivý skriningový test (hlavne pre plemená so zvýšeným genetickým rizikom - niektoré teriéry) na prítomnosť karcinómu prechodných buniek.



Obr. 1: USG močového mechúra. Papilárna masa vyčnieva výrazne do lumen mechúra.

©Tierklinik Rupphübel

### BRAF mutácia

BRAF variant V595E je známy z ľudskej medicíny. Jeho prítomnosť vo veľkom počte tumorov u psov prvýkrát zisťovali MOCHIZUKI et al. v roku 2015. Na rozdiel od ľudí, u ktorých sa mutácia vyskytuje v malígnych melanómoch, tumoroch ovárií a kolorektálnych karcinómoch,

našli MOCHIZUKI et al. (2015) mutáciu u psa najčastejšie v **karcinómoch prechodného epitelu a prostaty**. Ide o somatickú **mutáciu v BRAF géne**, ktorá sa vyskytuje len v **nádorových bunkách**. Predpokladá sa, že táto mutácia vedie k **vzniku nádorov** permanentnou aktiváciou dráhy MAP kinázy.

### BRAF mutácia v karcinóme prechodného epitelu psov

V Labokline v Nemecku sa podarilo v roku 2018 etablovať postup dôkazu BRAF mutácie pre karcinóm prechodného epitelu psov (AUPPERLE-LELLBACH et al. 2018). Špecifita bola 100%, nakoľko BRAF mutácia nebola dokázaná u žiadneho psa s cystitídou, polypmi močového mechúra resp. bez klinickej a patologickej symptomatológie. Senzitivita dôkazu BRAF mutácie v KPE bola 71%.

Materiál vzorky:

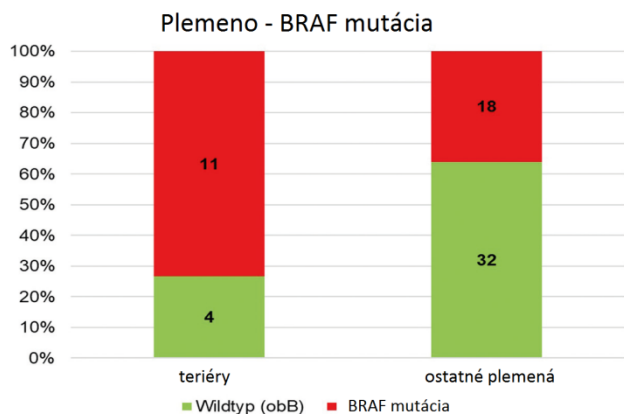
- tkanivá (napr. biopsie)
- cytologické nátery (napr. FNA)
- moč bohatý na bunky (ranný)

V literatúre bol test doposiaľ popísaný len pre vzorky tkaniva a moču. V rámci štúdie v Labokline sa podarilo test **etablovať** aj pre **cytologické preparáty** z tenkoihlovej aspirácie a močového sedimentu.

Test umožňuje **nahradiť invazívny odber vzorky** vyšetrením spontánneho moču, alebo v prípadoch s **nejasnou patohistologickou a cytologickou diagnózou** (zlá kvalita vzorky, prekrývajúci sa obraz zápalu a neoplázie) **sa vyhnúť opakovanému invazívnemu odberu**.

U plemien škótsky teriér, foxteriér a West Highland White teriér je popísaná rasová predispozícia pre KPE (FULKERSON et KNAPP

2015). V ďalšej štúdií sa ukázala aj dispozícia pre BRAF mutáciu u rozličných teriérov (AUPPERLE-LELLBACH et al. 2019). Z toho vyplýva, že dôkaz BRAF mutácie u týchto plemien nie je len **vysoko špecifický** pre prítomnosť KPE, ale aj **veľmi senzitivny** (obr.2) a je u nich použiteľný ako **skriningový test** pre KPE.



Obr.2: Vzťah medzi BRAF mutáciou a plemenom psa. Teriéry vykazujú v karcinómoch prechodného epitelu BRAF mutáciu signifikantne častejšie ako ostatné plemená.

Pohlavnú alebo vekovú predispozíciu pre BRAF mutáciu táto štúdia neukázala. Taktiež **nebola dokázaná** súvislosť medzi dôkazom BRAF mutácie a **invazivitou resp. agresivitou** nádorov prechodného epitelu psov (GRASSINGER et al. 2019).

**Karcinómy tubulov obličiek** v jednej malej štúdií (n=10) vôbec neobsahovali BRAF mutáciu. Ale dva zo šiestich karcinómov prechodného epitelu obličkovej panvičky boli pozitívne (AUPPERLE-LELLBACH et al. 2019).

### BRAF mutácia v karcinóme prostaty (KP) psov

Aj pre KP (obr. 3) psov sa podarilo etablovať dôkaz BRAF mutácie z rôznych materiálov (GRASSINGER et al. 2019).

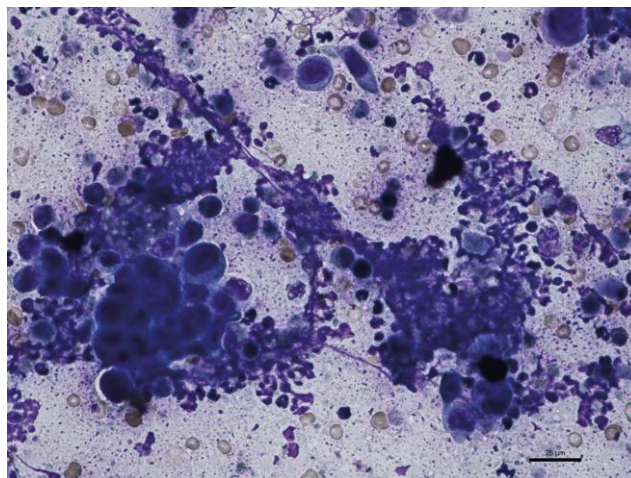
Materiál vzorky:

- tkanivá (napr. biopsie)
- cytologické nátery (napr. FNA)

**Špecifita** bola taktiež **100%**, nakoľko mutácia nebola dokázaná ani vo vzorkách z benígnej hyperplázie prostaty, metaplázie dlaždicového

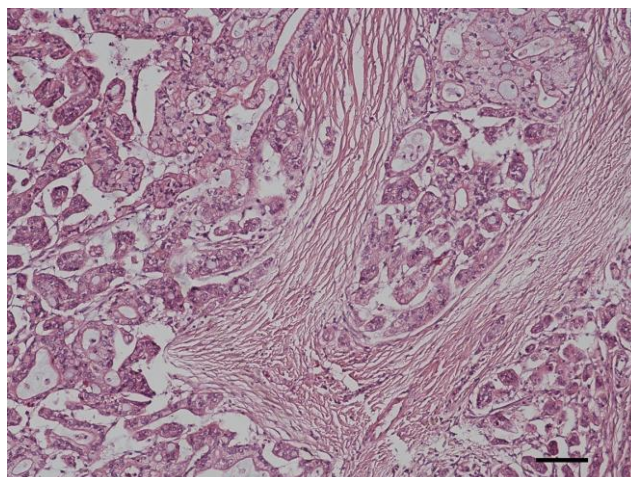
epitelu, atrofickej prostaty, ani z normálneho tkaniva prostaty.

**Senzitivita** dôkazu BRAF mutácie pre KP psov bola **61%**.



Obr.3: Cytologický obrázok karcinómu prostaty s prostatitídou: početné, z časti degenerované neutrofilné granulocyty a zhluky pleomorfných epitelových prostatických buniek s veľkými bunkovými jadrami rôzneho tvaru (rýchle Haema farbenie, úsečka =25 µm)

Karcinómy prostaty zapríčinené BRAF mutáciou boli (na základe histologického skóre (obr.4)) výrazne agresívnejšie ako tie, ktoré neboli spôsobené touto mutáciou (GRASSINGER et al. 2019).



Obr. 4: Histologický obrázok vysoko agresívneho, infiltratívneho rastúceho tubulopapilliformného karcinómu prostaty (Gleason Pattern 3, Score 8, úsečka = 100 µm)

## Zhrnutie

Vyšetrenie BRAF mutácie je **vysoko špecifická** metóda (100%) dôkazu karcinómu prechodného epitelu a prostaty psov.

**Senzitivita** sa mení v závislosti od lokalizácie (obličky, močový mechúr, uretra, prostata) a prípadne od plemena:

*karcinóm prechodného epitelu*

86% teriéry a

44% ostatné plemená

*karcinómy prostaty 60%*

**Indikácie** pre BRAF vyšetrenie sú prípady, v ktorých

- sa potrebujeme vyhnúť invazívnemu odberu vzorky
- cytologický/histologický výsledok nie je jednoznačný.

Iba **pozitívny výsledok** je preukazný pre karcinóm.

Pokiaľ **BRAF mutácia nebola** vo vzorke **dokázaná**, môže to mať nasledujúce dôvody:

- KPE/ KP nie je prítomný (napr. polyp, benígna hyperplázia),
- karcinóm nie je spôsobený BRAF génovou mutáciou,
- vo vzorke nie sú prítomné mutované bunky, aj keď ide o karcinóm (reprezentatívnosť vzorky, cytologický preparát / moč chudobný na bunky).

## **BRAF mutácia v karcinóme močového mechúra u mačiek**

V LABOKLINE testovali biopsie 25 mačiek: s KPE (n=19), s polypom močového mechúra (n=2) alebo s cystitídou (n=4) na prítomnosť BRAF mutácie (HOCHLOCH et al. 2019). Mutácia nebola nájdená ani v jednom prípade! **BRAF mutácia teda nie je vhodná** pre diagnostiku karcinómu prechodného epitelu u **mačiek**.

## Literatúra

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- karcinom. *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.