

## Die BRAF-Mutation im Übergangszell- & Prostatakarzinom des Hundes

### Übergangszell- und Prostatakarzinom

Sowohl das Übergangszell- (ÜZCa, Abb. 1) als auch das Prostatakarzinom (PCa) des Hundes sind hochmaligne Neoplasien (GRIFFIN et al. 2018). Beide Tumorarten werden oft erst verhältnismäßig **spät diagnostiziert** (BRYAN et al. 2007; PANTKE 2018). Die Prognose für erkrankte Hunde ist dementsprechend schlecht (CORNELL et al. 2000; HENRY 2003). Die **mediane Überlebenszeit** für Hunde mit ÜZCa liegt bei einem Jahr bzw. bei 30 Tagen für Hunde mit PCa (HENRY 2003; CORNELL et al. 2000). Betroffene Hunde sind im Median 11 (ÜZCa) bzw. 10 Jahre (PCa) alt (CORNELL et al. 2000; KNAPP et al. 2000). Einen zuverlässigen Screeningtest auf das Vorliegen eines ÜZCa, v.a. für Rassen mit erhöhtem genetischem Risiko (bestimmte Terrier-Rassen), gab es lange Zeit nicht.

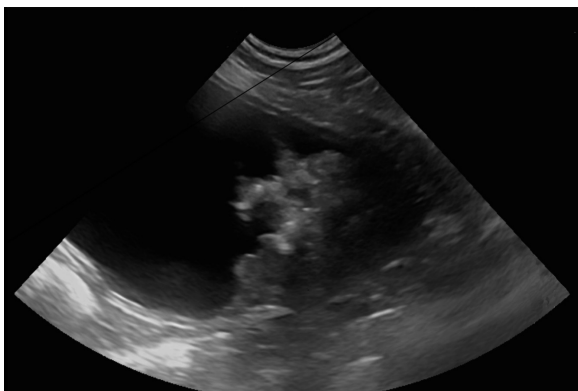


Abb. 1: Sonographisches Bild der Harnblase. Eine papilläre Umfangsvermehrung ragt deutlich in das Lumen der Harnblase hinein.  
©Tierklinik Rupphübel

### Die BRAF-Mutation

Das Vorhandensein der aus der Humanmedizin bekannten BRAF-Variante V595E wurde 2015 erstmals von MOCHIZUKI et al. an einer Vielzahl von Tumoren des Hundes untersucht. Im Gegensatz zum Menschen, bei dem die Mutation v.a. in malignen Melanomen, Ovarialtumoren und kolorektalen Karzinomen vorkommt, fanden MOCHIZUKI et al. (2015) die Mutation beim Hund am häufigsten in **Übergangszell- und Prostatakarzinomen**. Es handelt sich hierbei um eine somatische **Mutation** im **BRAF-Gen**, die nur in den **Tumorzellen** auftritt. Man geht davon aus, dass diese Mutation über eine permanente Aktivierung des MAP-Kinasewegs zur **Tumorentstehung** führt.

### Die BRAF-Mutation im kaninen Übergangszellkarzinom

In unserem Haus gelang es 2018, das Verfahren des Nachweises der BRAF-Mutation für das ÜZCa zu etablieren (AUPPERLE-LELLBACH et al. 2018). Die **Spezifität** lag bei **100%**, da die BRAF-Mutation in keinem der Hunde mit Zystitis, Harnblasenpolyp bzw. ohne klinische und pathologische Symptomatik nachgewiesen werden konnte. Die **Sensitivität** des Nachweises der BRAF-Mutation im ÜZCa lag bei **71%**.

### Mögliche Probenmaterialien:

- Gewebe (z.B. Biopsien)
- zytologische Ausstriche (z.B. FNA)
- zellreicher Harn (Morgenerin)

In der Literatur wurde der Test bisher nur für Gewebeproben und Urin beschrieben. Im Rahmen unserer Studien gelang es zudem, ihn auch für **zytologische Ausstriche** von Feinnadelaspiraten und Harnsedimenten zu **etablieren**.

So kann eine **invasive Probenentnahme** durch die Untersuchung von Spontanurin **vermieden** werden oder in Fällen mit **fraglichen pathohistologischen und zytologischen Diagnosen** (schlechte Probenqualität, überlagernde Bilder einer Entzündung und Neoplasie) eine **wiederholte invasive Probenentnahme umgangen** werden.

Für Scottish, Fox und West Highland White Terrier ist eine **Rassedisposition** für das kanine **ÜZCa** beschrieben (FULKERSON und KNAPP 2015). In einer weiteren Studie konnte bei verschiedenen hoch- und niederläufigen Terriern auch eine Disposition für die BRAF-Mutation gezeigt werden (AUPPERLE-LELLBACH et al. 2019). Daraus ergibt sich, dass der Nachweis der **BRAF-Mutation** bei diesen Terrier-Rassen nicht nur **hochspezifisch** für das Vorliegen eines ÜZCa ist, sondern auch **sehr sensitiv** (Abb. 2) und als **Screeningtest** auf das Vorliegen eines ÜZCa einsetzbar ist.

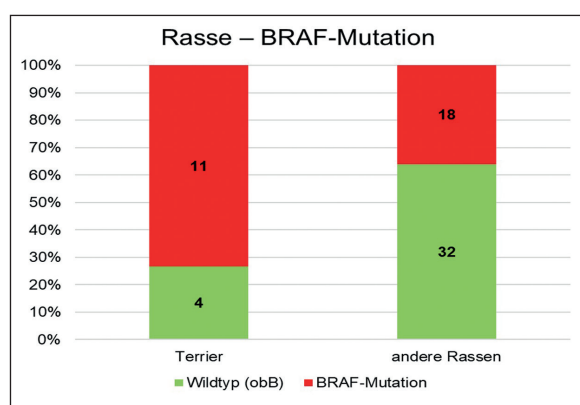


Abb. 2: Zusammenhang zwischen der BRAF-Mutation und der Hunderasse. Terrier wiesen in Übergangszellkarzinomen signifikant häufiger die BRAF-Mutation auf als andere Rassen.

Eine Geschlechts- oder Altersdisposition für die BRAF-Mutation konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Auch fand sich **kein Zusammenhang** zwischen dem Nachweis der **BRAF-Mutation** und der **Invasivität** bzw. **Aggressivität** im ÜZCa des Hundes (GRASSINGER et al. 2019).

**Karzinome der Nierentubuli** wiesen in einer kleinen Studie (n=10) keine BRAF-Mutation auf. Aber zwei von sechs Karzinomen des Übergangsepithels des Nierenbeckens waren positiv (AUPPERLE-LELLBACH et al. 2019).

### Die BRAF-Mutation im Prostatakarzinom (PCa) des Hundes

Auch für das PCa (Abb. 3) des Hundes konnte der Nachweis der BRAF-Mutation aus verschiedenen Materialien etabliert werden (GRASSINGER et al. 2019).

Mögliche Probenmaterialien:

- Gewebe (z.B. Biopsien)
- zytologische Ausstriche (z.B. FNA)

Die **Spezifität** lag ebenfalls bei **100%**, da die Mutation weder in Proben mit benigner Prostatahyperplasie, Plattenepithelmetaplasie, Atrophie der Prostata noch in normalem Prostatagewebe nachgewiesen werden konnte.

Die **Sensitivität des Nachweises** der BRAF-Mutation für das PCa des Hundes lag bei einem Wert von **61%**.

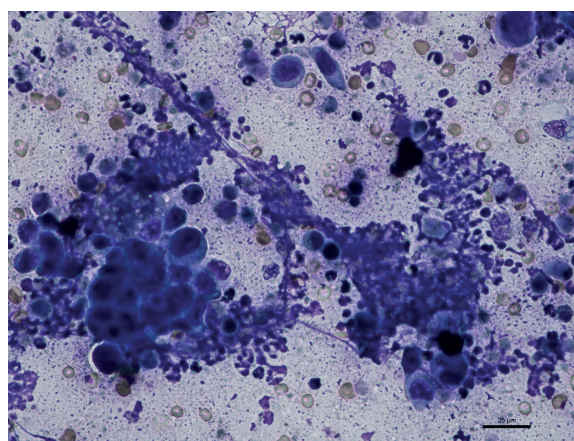


Abb. 3: Zytologisches Bild eines Prostatakarzinoms mit Prostatitis: zahlreiche, teils degenerierte neutrophile Granulozyten und Verbände von pleomorphen Prostataepithelzellen mit großen, unterschiedlich geformten Zellkernen (Haema-Schnellfärbung, bar = 25 µm)

Durch die **BRAF-Mutation verursachte Prostatakarzinome** waren, basierend auf einem histologischen Score (Abb. 4), deutlich **aggressiver** als solche, die nicht durch diese Mutation bedingt waren (GRASSINGER et al. 2019).

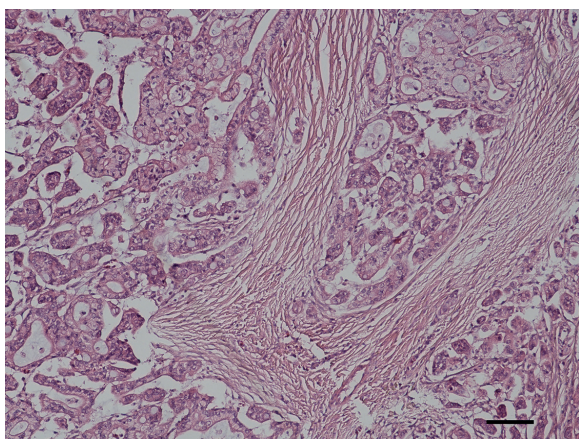


Abb. 4: Histologisches Bild eines hochaggressiven, infiltrativ wachsenden tubulopapilliformen Prostatakarzinoms (Gleason Pattern 3, Score Summe 8, bar = 100 µm)

## Fazit

Die Untersuchung auf die BRAF-Mutation ist ein **hochspezifisches** Verfahren (**100%**) für den Nachweis kaniner Übergangszell- und Prostatakarzinome.

Die **Sensitivität** variiert jedoch in Abhängigkeit von der Lokalisation (Niere, Harnblase, Urethra, Prostata) und ggf. der Rasse:

### Übergangszellkarzinome:

86% hoch- und niederläufige Terrier

44% andere Rassen

**Prostatakarzinome:** 60%

**Indikationen** für die BRAF-Untersuchung sind die Fälle, in denen

- eine invasive Probenentnahme vermieden werden soll,
- das zytologische/histologische Ergebnis nicht eindeutig ist.

Nur das **positive Ergebnis** ist beweisend für ein Karzinom.

Falls keine **BRAF-Mutation** in der Probe nachweisbar ist, kann das folgende Gründe haben:

- Es liegt **kein ÜZCa / PCa** vor (z.B. Polyp, benigne Hyperplasie).
- Das Karzinom ist nicht durch die BRAF-Genmutation verursacht.
- Es sind keine mutierten Zellen in der Probe vorhanden, obwohl ein Karzinom vorliegt (Repräsentativität der Probe, zellarme Zytologie / Harn).

## BRAF-Mutationen im Harnblasenkarzinom der Katze

Wir haben Biopsien von 25 Katzen mit ÜZCa (n=19), Harnblasenpolyp (n=2) oder Zystitis (n=4) auf das Vorliegen einer BRAF-Mutation untersucht (HOHLOCH et al. 2019). In keinem Fall wurde die Mutation nachgewiesen!

Die BRAF-Mutationsanalyse ist also **nicht für die** Diagnostik der Übergangszellkarzinome bei der **Katze geeignet**.

## Literatur

AUPPERLE-LELLBACH H, GRASSINGER J, HOHLOCH C, KEHL A, PANTKE P (2018): Diagnostische Aussagekraft der BRAF-Mutation V595E in Urinproben, Ausstrichen und Biopsaten beim kaninen Harnblasenkarzinom. *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, AUPPERLE-LELLBACH 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, AUPPERLE-LELLBACH 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.