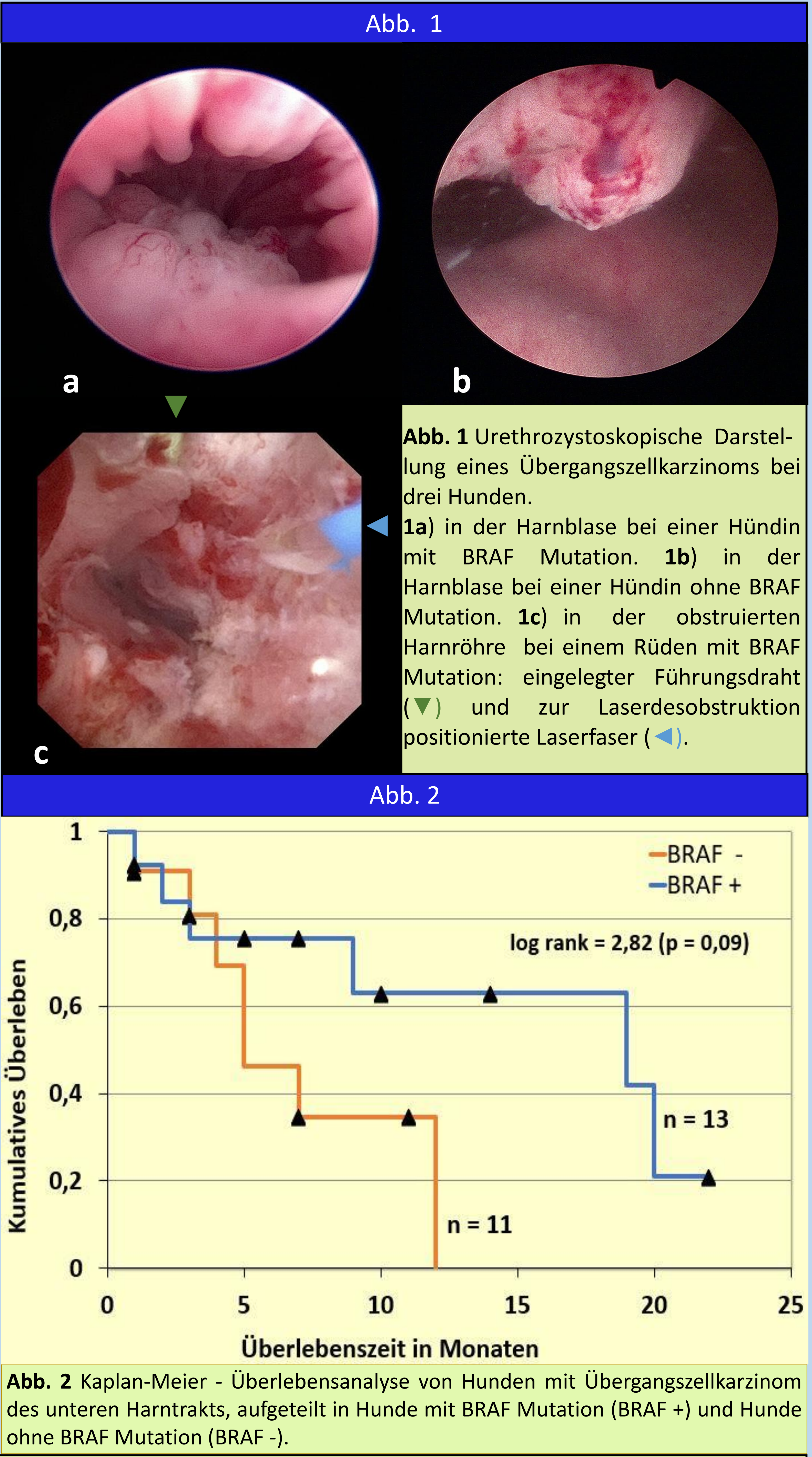


Einleitung		
In einer amerikanischen Arbeitsgruppe konnte in kaninen Übergangszellkarzinomzellen eine Mutation des BRAF (eine B-Isoforme des Rapidly Accelerated Fibrosarcoma) - Gens nachgewiesen werden, welches für Signalproteine kodiert, die am normalen Zellwachstum beteiligt sind. Eine solche BRAF- Mutation führt zu einer abnormen Proliferation und Dedifferenzierung betroffener Übergangsepithelzellen (2). In der vorliegenden Studie sollen bei Hunden mit Übergangszellkarzinom (ÜZK) Prävalenz und klinische Relevanz einer solchen BRAF - Mutation untersucht werden.		
Material und Methoden		
Zu diesem Zweck wurden Krankenakten von Hunden durchgesehen, die zwischen 2016 - 2018 in der AniCura Tierärztlichen Klinik Bielefeld mit Erkrankungen des unteren Harntrakts vorgestellt wurden. Davon gelangten 24 Fälle in die Auswertung, bei denen histopathologisch ein ÜZK des unteren Harntrakts nachgewiesen wurde und von denen noch bioptisches Material für eine Gensequenzierung zur Verfügung stand. Klinisches Staging erfolgte nach TNM – Klassifikation (3). Histopathologisches Grading und Gen-Analyse erfolgten nach (1). Harnblasen- oder Harnröhrenbiopsien von weiteren 19 zufällig ausgewählten Hunden mit benignen Urothelveränderungen wurden ebenso sequenziert. Hunde mit ÜZK und BRAF Mutation (BRAF+) wurden dann hinsichtlich Signalement, endoskopischem und pathohistologischem Befund, Therapie und Überleben Hunden mit ÜZK, aber ohne BRAF Mutationsnachweis (BRAF-), gegenübergestellt.		
Ergebnisse		
Alle 19 Hunde mit benignen Erkrankungen des unteren Harntrakts waren BRAF negativ. Bei 24 Hunden mit ÜZK ergaben sich folgende Merkmale (n):		
Mutationsanalyse	BRAF +	BRAF –
Zahl der Hunde mit ÜZK	13 (54 %)	11 (46 %)
Alter im Median in Jahren (Spannbreite)	10,4 (8-14)	10,3 (8-13)
Geschlecht w/wk/m/mk	2/9/1/1	1/6/3/1
ÜZK der Harnblase / Harnröhre / beides	5/1/7	4/4/3
Obstruktiv / nicht obstruktiv (Abb. 1)	7/6	3/8
Tumorstadium T1 / T 2 / T3	0/12/1	0/10/1
NO, M0 / N1, M0 / N1, M1	6/4/2	6/2/3
High grade / low grade	10/3	6/5
Die Behandlung der Hunde (BRAF+/BRAF-) bestand in einer NSAID Therapie (13/9), einer Laserablation (7/3), einer systemischen Chemotherapie (2/5), einer Blasenteilresektion (1/1), einer lokalen Interleukin 2 – Therapie (1/1), einer Rücküberweisung in die haustierärztliche Behandlung (9/11) oder in einer Kombination der genannten Maßnahmen. Zwei Hunde (1/1) wurden unmittelbar euthanasiert. Abb. 2 zeigt das kumulative Überleben.		
Diskussion		



Der BRAF Mutationsnachweis hat sich in dieser Studie als 100 % spezifisch erwiesen. Er stellt ein neues, sehr vielversprechendes diagnostisches Hilfsmittel bei Erkrankungen der unteren Harnwege dar. Ein Mutationsnachweis in Urothelzellen aus Urinsediment ist dieser Arbeitsgruppe bereits gelungen (1), um die nicht-invasive Diagnostik zu verbessern. Ist dabei keine Mutation nachweisbar, kann bei entsprechend klinischem und sonographischem Verdacht auf eine invasive Diagnostik jedoch nicht verzichtet werden. Signifikante klinische Unterschiede zwischen Hunden mit Übergangszellkarzinom, die die BRAF Mutation tragen und solchen, die BRAF negativ sind, haben sich in dieser Studie nicht ergeben. Ob sich aus einem BRAF Mutationsnachweis therapeutische oder prognostische Konsequenzen ableiten lassen, werden weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven mit vergleichbaren Behandlungsansätzen zeigen.

- Aupperle-Lellbach H., Grassinger J., Hohloch C., Weiss M., Heusinger A., Kehl A., Pantke P. (2018): Diagnostische Aussagekraft der BRAF - Mutation V595E in Urinproben, Ausstrichen und Biopaten beim kaninen Harnblasenkarzinom. Tierärztliche Praxis. Im Druck.
- Mochizuki H., Breen M. (2016): Sequence analysis of RAS and RAF mutation hot spots in canine carcinoma. Vet Comp Oncol 15: 1598-1605.
- Patrick DJ., Fitzgerald SD., Sesterhenn IA., Davis CJ., Kuipel M. (2006): Classification of canine urinary bladder urothelial tumors based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification. J. Comp Path 135: 190-199.