



College Update by Cerba Vet

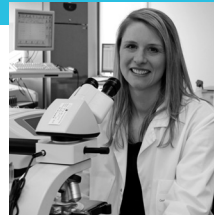
La lettre médicale du Cerba Vet College Décembre 2019

Votre cas clinique

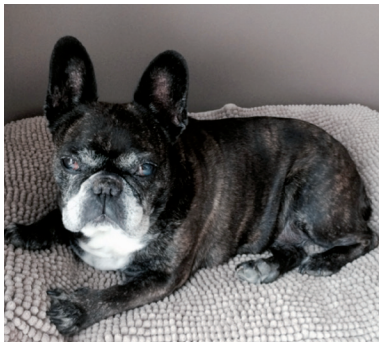
UN CAS DE CARCINOME TRANSITIONNEL DE LA VESSIE DIAGNOSTIQUÉ AVEC LA MUTATION BRAF V595E



Dr Vét. Lise-Marie RAVELET
Vétérinaire praticien
à Sainte-Luce sur Loire
Clinique vétérinaire du Guette-Loup



Dr Vét. Kristina MUSEUX
Conseil médical chez Cerba Vet
DVM, CES HBAC



MOTIF DE CONSULTATION

Assia, une Bouledogue français femelle stérilisée, de 14 ans est présentée pour une nouvelle rechute d'une **cystite récidivante** en septembre 2019.



ANAMNÈSE

Assia présente régulièrement des signes de **dysurie** et **d'hématurie**.

Plusieurs **ECBU**s ont été effectués tous les 2 à 3 mois qui mettaient à chaque fois en évidence des *Escherichia coli* ou des streptocoques avec différentes sensibilités aux antibiotiques.

En novembre 2018, une **échographie** réalisée chez Oniris ne montre pas d'anomalie.

Le dernier examen **bactériologique** sur urine réalisé en août 2018 se révèle **négatif** malgré de nouveaux signes de cystite.



EXAMEN CLINIQUE ET SUIVI

Assia présente un **bon état** général. Elle présente une **hématurie**.



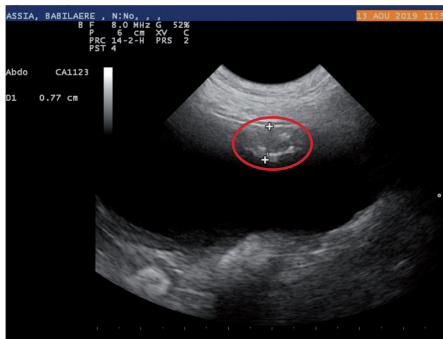
HYPOTHÈSES DIAGNOSTIQUES D'HÉMATURIE ET DE DYSURIE

- Cystite primaire ou secondaire
- Calcul urinaire
- Tumeur ou polype



EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Une **échographie abdominale** est réalisée. Elle montre une **masse papillaire** dans la vessie.



Un culot urinaire est envoyé pour une **analyse PCR** : recherche de la **mutation BRAF**



Résultat de l'équipe du laboratoire vétérinaire Cerba Vet :



PCR

- Mutation BRAF V595E

Valeurs de référence

Résultat positif :

La mutation BRAF a été détectée et confirme ainsi la suspicion clinique d'un **carcinome transitionnel** de la vessie ou d'un carcinome prostatique.

Le résultat de la PCR pour la mutation BRAF V595E est **positif** et confirme ainsi la suspicion clinique d'un **carcinome transitionnel de la vessie**.



TRAITEMENT ET SUIVI

Une **chimiothérapie** à base de **mitoxantrone** et de **piroxicam** ou un traitement au **piroxicam** seul sont proposés au propriétaire.

La **survie** moyenne lors de traitement au **mitoxantrone** et **piroxicam** est autour de 10 mois, avec une **rémission** complète dans un tiers de cas.

La survie moyenne lors de traitement au piroxicam est autour de 6 mois, avec peu de rémission complète mais une maladie stable dans 60% de cas.

La propriétaire décline la chimiothérapie, car elle nécessite l'hospitalisation de l'animal pendant 24h.

Elle choisit le traitement au piroxicam seul (0.3 mg/kg par voie orale une fois par jour).

Assia supporte bien le piroxicam et l'état clinique **s'améliore** significativement avec ce traitement.



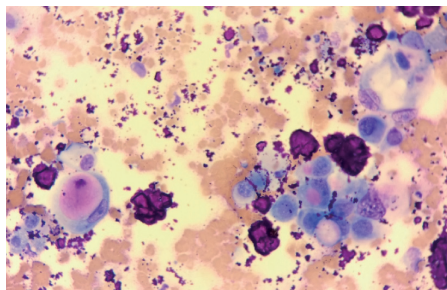
DISCUSSION

Le **gold standard** pour diagnostiquer un carcinome transitionnel de la vessie est un examen **histologique**.

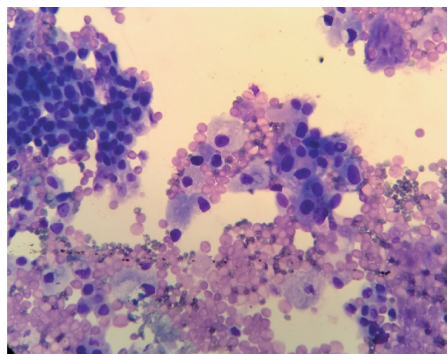
C'est un test **invasif**, qui nécessite soit une **cystoscopie** avec **biopsie**, soit une **laparotomie** avec le risque de disséminer la tumeur.

Pour cette raison, la **cytologie** est souvent préférée à l'histologie, avec le désavantage de devoir **sonder** l'animal (il existe une prédisposition du carcinome transitionnel chez les **femelles**) afin de ne pas disséminer la tumeur lors de cytoponction.

Il faut aspirer les urines en **grattant** la masse avec la sonde ; cette manipulation reste difficile à réaliser. Malheureusement, la cytologie est souvent **douteuse** et peut même se révéler **faussement positive** en raison de la présence de cellules **dysplasiques** parfois présentes lors de cystite.



Cytologie en **faveur** d'un carcinome transitionnel (photo Hpf x 50, Julie Charpentier, Cerba Vet).



Cytologie **douteuse**
(photo Hpf x 50, Julie Charpentier, Cerba Vet).

Il existe un **autre** moyen diagnostique : la détection de l'**antigène** de carcinome transitionnel.

Ce test présente malheureusement de **faux positifs** lors d'**hématurie** ou de **cystite**.

Or, le carcinome transitionnel est souvent accompagné d'hématurie ou de cystite ; la détection de cet antigène n'est donc pas le test de choix.

En 2015, Decker *et al* et Mochizuki commencent à s'intéresser à la **mutation BRAF**, spécifique du **cancer** et présente dans différentes tumeurs chez l'homme, dont le mélanome, le carcinome thyroïdien et surtout certaines leucémies. Ils arrivent à démontrer une mutation **homologue** du gène BRAF (la mutation BRAF V595E) dans un grand nombre de carcinomes transitionnels de la vessie et de carcinomes prostatiques chez le **chien**.

La mutation BRAF joue un rôle dans la voie **MAP-Kinase** qui est responsable de la survie, la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses. Cette voie inclut une **tyrosine kinase** qui pourrait être ciblée par un inhibiteur de tyrosine kinase disponible en médecine humaine (le vemurafenib) et pourrait ainsi ouvrir des nouvelles **perspectives** de traitement dans le futur.

La mutation BRAF est **spécifique du cancer** ; elle n'a jamais été positive lors de cystites, de polypes ou de tumeurs bénignes de la vessie/prostate.

Un résultat **positif** est **définitif** et ne nécessite pas de confirmation par un examen histologique.

La **sensibilité** de la recherche de la mutation BRAF sur les urines varie entre 67 et 87%.

Un résultat **négatif** signifie :

- Soit l'**absence** de carcinome transitionnel/prostatique,
- Soit la présence d'une tumeur BRAF **négative**,
- Soit un prélèvement **trop peu cellulaire** pour pouvoir détecter la mutation BRAF.

Le diagnostic de carcinome transitionnel de la vessie et de la prostate est malheureusement souvent posé trop **tardivement** ; 20 à 37% des carcinomes transitionnels de la **vessie** ont en effet déjà métastasé au moment du diagnostic versus 80% des carcinomes **prostatiques**.

Le test de la mutation BRAF pourrait être utilisé comme outil pour diagnostiquer un carcinome plus **précocement** par simple recherche sur urine (lors de cystite récidivante par exemple).

À RETENIR

- La mutation BRAF V595E offre un moyen diagnostique **non-invasif** et **précoce** du carcinome transitionnel de la vessie ou de la prostate, réalisable sur **culot urinaire**.
- La **spécificité** de la mutation BRAF V595E pour diagnostiquer un carcinome transitionnel de la vessie ou de la prostate est de **100%** : il n'y a jamais de faux positif dû à une cystite, un polype ou une tumeur bénigne.
- La **sensibilité** varie entre 67 et 87 % ; elle augmente chez les races de type terrier.
- La mutation BRAF ouvre des **perspectives** pour de nouveaux traitements (inhibiteurs de la tyrosine kinase disponible en humaine = vemurafenib par exemple).
- Ce test permet de détecter une **rechute** après chimiothérapie simplement sur culot urinaire.

RÉFÉRENCES

- ◆ Mutsaers, A.J.; Widmer, W.R.; Deborah, W.; Knapp, D.W. Canine Transitional Cell Carcinoma. *J. Vet. Intern Med.* 2003, 17, 136–144. Mochizuki, H.; Kennedy, K.; Shapiro, S.G.; Breen, M. BRAF Mutations in canine cancers. 2015.
- ◆ Mochizuki, H.; Shapiro, S.G.; Breen, M. Detection of BRAF Mutation in urine DNA as a molecular diagnostic for canine urothelial and prostatic carcinoma. 2015.
- ◆ Mochizuki, H.; Breen, M. Comparative aspects of BRAF mutations in canine cancers. *Vet. Sci.* 2015, 2,231–245.
- ◆ Mochizuki, H.; Breen, M. Sequence analysis of RAS and RAF mutation hot spots in canine carcinoma. *Vet. Comp. Oncol.* 2017, 15, 1598–1605.
- ◆ Decker, B.; Parker, H.G.; Dhawan, D.; Kwon, E.M.; Karlins, E.; Davis, B.W.; Ramos-Vara, J.A.; Bonney, P.L.; McNiel, E.A.; Knapp, D.W.; et al. Homologous mutation to human BRAF V600E is common in naturally occurring canine bladder cancer Evidence for a relevant model system and urine-based diagnostic test. *Mol. Cancer Res.* 2015, 13, 993–1002.