



## TERAPIA DE PRECISÃO PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR EM CÃO – RELATO DE CASO

### PRECISION THERAPY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN A DOG – CASE REPORT

Natália Santos de Carvalho<sup>1</sup>

Isabella Barbosa Ferreira da Silva<sup>2</sup>

Victor José Vieira Rossetto<sup>3</sup>

**INTRODUÇÃO:** Oncomapa é um exame que avalia a expressão gênica dos tumores por meio da análise de alguns genes responsáveis pela proliferação, progressão e resistência de células tumorais. A partir de tal análise é possível realizar o estabelecimento de metas terapêuticas com maior eficácia, visto que o exame fornece sugestões de fármacos de ação específicas e de agentes antineoplásicos (McConaill et al., 2014). A realização de oncomapa é sugerida em diversos quadros, como nos casos de carcinoma hepatocelular (CHC). O CHC apresenta três tipos morfológicos distintos, maciço; nodular e difuso (Patnaik, Hurvitz e Lieberman, 1980). Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi relatar o uso do exame oncomapa para melhor escolha de um fármaco específico para tratamento de carcinoma hepatocelular. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi atendido no Centro Veterinário da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas) – Poços de Caldas/MG, um cão macho, 12 anos, Golden Retriever, não castrado, para a realização de exames de rotina. Na ocasião do exame ultrassonográfico abdominal, foram visualizados nódulos hepáticos, circunscritos e delimitados, com maior nódulo medindo 2,24 x 0,79cm sugestivo de processo neoplásico, além da presença de massa de aspecto arredondado e delimitado medindo 6,01 x 3,03 cm. Sugerida tomografia computadorizada, na qual foi observada alteração hepática de caráter similar ao achado ultrassonográfico. O paciente foi submetido a procedimento cirúrgico e na ocasião da cirurgia foram visualizados nódulos de aspecto difuso pelo parênquima hepático. Optou-se pela realização de biópsia incisional de três nódulos distintos, obtendo o resultado de carcinoma hepatocelular difuso. Em virtude disso, optou-se pela realização de oncomapa

<sup>1</sup> Residente em Clínica Médica e Cirúrgica PUC Minas – Campus Poços de Caldas/MG.

<sup>2</sup> Discente do curso de Medicina Veterinária PUC Minas – Campus Poços de Caldas/MG.

<sup>3</sup> Docente do curso de Medicina Veterinária PUC Minas – Campus Poços de Caldas/MG.

para melhor estabelecimento do protocolo quimioterápico do paciente, tendo como sugestão mediante ao resultado deste a utilização de cloridrato de gentamicina ou inibidor de tirosinoquinase. Instituído, portanto, o toceranib (Palladia®), na dose de 3,25mg/kg em dias alternados. O paciente passou a apresentar dispneia e vômito. Sugerido a realização de exame radiográfico para avaliação de possível metástase pulmonar, contudo o exame não apresentou alterações. Sugerido a realização de laringoscopia, onde foi diagnosticada paralisia de laringe, posteriormente corrigida cirurgicamente. Devido às alterações clínicas supramencionadas, foi realizado o reajuste da dose do fármaco de forma gradual, até a dose de 2,2mg/kg, alcançando a resolução dos sinais clínicos. Com isso o animal apresentou aproximadamente 270 dias de tempo de sobrevivência, desde a realização do oncomapa, e ainda se encontra em vida.

**RESULTADOS e DISCUSSÃO:** No exame do oncomapa o gene super expresso foi o FLT3 e os de baixa expressão AKT1, COX2, JAK1, KDR, MAP2K1 (MEK1), MAP2K2 (MEK2), PDGFRa, RB1, RRM2 e SRC. Considerando-se a alta expressão de FLT3, foi sugerido o uso de toceranib, um inibidor de tirosinoquinase. O FLT3 resulta na ativação constitutiva de tirosinoquinase, promovendo a fosforilação do receptor e outras vias celulares (LONDON, 2017). Outro inibidor de tirosinoquinase disponível inclui o tosilato de sorafenibe, porém o mesmo não foi considerado em virtude do maior número de estudos clínicos utilizando o primeiro para o tratamento de diferentes neoplasias em cães. Por fim, o cloridrato de gencitabina, um fármaco quimioterápico, foi sugerido em virtude da baixa expressão de RRM2 (FOSKETT, 2017; LONDON, 2017). O RRM2 é uma subunidade da enzima ribonucleotídeo sintetase que catalisa a formação do ribonucleotídeo em desoxirribonucleotídeo no ciclo celular. O cloridrato de gencitabina quando utilizado como monoquimioterapia pode não resultar em benefício do paciente canino com carcinoma hepatocelular (WANG et., 2015). Após as sessões com cloridrato de gencitabina recomenda-se a continuidade do tratamento com tosilato de sorafenibe e, em caso de resistência ao tosilato de sorafenibe, é indicado o uso do toceranib (RODRIGUES E SUEIRO, 2022). O protocolo combinado de cloridrato de gencitabina com inibidor de tirosinoquinase, contudo, não foi avaliado consistentemente para cães com carcinoma hepatocelular, e por este motivo, não foi considerado no presente relato. Os efeitos colaterais gastrointestinais são comuns na utilização de inibidores de tirosinoquinase sendo relatado por Elpiner; Brodsky; Hazzah e Post (2011) a ocorrência de vômito, anorexia e diarreia. Para casos onde há efeitos colaterais, a indicação se torna o tratamento dos sinais e reajuste da dose podendo variar entre a máxima 3,25mg/kg à mínima 2,2mg/kg, desde que cesse os efeitos colaterais. Tais efeitos, contudo, não impossibilitaram a terapia prescrita no presente relato. O tempo de sobrevivência de

270 dias do animal do presente relato encontra-se dentro do tempo estimado pela literatura. De acordo com trabalhos realizados, o tempo de sobrevivência para os cães submetidos à tratamento para CHC foi de 983 dias. O paciente ainda se encontra vivo (ELPINER, BRODSKY, HAZZAH e POST, 2011). **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Conclui-se que com a utilização do oncomapa o animal apresentou aproximadamente 270 dias de tempo de sobrevida, desde a realização do oncomapa, encontrando-se ainda em vida, o que demonstra que essa terapia (o oncomapa indica a terapia a ser usada - reformular) pode ser eficaz para o tratamento de carcinoma hepatocelular difuso.

**Palavras-chave:** Neoplasia hepática; Oncomapa; Protocolo quimioterápico.

**Keywords:** Liver noplasm; Oncommap; Chemotherapy protocol.

## REFERÊNCIAS

- ELPINER, A. K.; BRODSKY, E. M.; HAZZAH, T. N.; POST, G. S. **Single-agent gemcitabine chemotherapy in dogs with hepatocelular carcinomas.** *Veterinary and Compative Oncology*, 9, 4, p. 260-268.
- FOSKETT, A. C.; MANLEY, R.; NARAMORE, I. K.; GORDON, B. M.; STEWART, C. KHANNA. **Tolerability of oral Sorafenib in pet dogs with a diagnosis of câncer.** *Vet Med (Auckl)*, Volume 8, Issue 8, Dec 2017, p. 97-102.
- LONDON, C. A. **Small molecule inhibitors in veterinary oncology practice.** *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014. p. 893-908. Pellin, M. A., et al., Safety evaluation of combination doxorubicin and Toceranib phosphate (Palladia(R)) in tumour bearing dogs: a phase I dose-finding study. *Vet Comp Oncol*, 2017. p. 919-931.
- MACCONAILL, L. E., et al. **Prospective enterprise-level molecular genotyping of a cohort of câncer patients.** *J. Mol. Diagn.* 2014.
- PATNAIK, A. K. H.; HURVITZ, A. L.; LIEBERMAN, P. H. **Neoplasias hepáticas caninas: Um estudo clínico-patológico.** *Patol veterinário*. 1980.
- RODRIGUES, L. SUEIRO, F. A. R. **Oncomapa.** *Patologia Biologia Molecular Banco de Sangue Veterinário. VetPat.* 2022.
- WANG C, ZHANG W, FU M, YANG A, HUANG H, XIE J. **Establishment of human pancreatic cancer gemcitabineresistant cell line with ribonucleotide reductase overexpression.** *Oncol Rep*, v. 33, n. 1, p. 383-90, Jan 2015.