



OncoTarget

Medico Solicitante: Dr. Alchemypet
Data da Coleta: 10/10/2021
Número do Pedido: 01707400
Responsável: Achemypet

Informação do Paciente

Nome: ALCHEMYPET
Idade: NI
Sexo: Fêmea
Espécie: Canina
Raça: Golden Retriever



Histórico/Natureza do Material

Hipótese clínica: " Face, região supra orbital. Recidiva de sarcoma. Crescimento rápido".

Diagnóstico/Conclusão

Pele pilosa, Sarcoma pouco diferenciado? Hemangiossarcoma?

Diagnóstico Diferencial

Oncohistopatológico: Pele pilosa, Sarcoma de tecidos moles, grau II

Imunoistoquímica

PDGF - Negativo
VEGF - Positivo
EGFR - Positivo
HER-2 – Positivo
BRAF - Positivo

Resultado do Sequenciamento de Segunda Geração (NGS) do Exoma e Expressão Gênica

Sequencia de DNA encontradas (mutações)/Expressão gênica RNA-seq:

- BRAF (Mutação no Cromossomo 16) – Sem alteração gênica detectado por RNA-seq
- KDR (Mutação no Cromossomo 13) – **Aumento de expressão gênica detectado por RNA-seq**
- EGFR (Mutação no Cromossomo 18) – Sem alteração gênica detectado por RNA-seq
- ERBB2 (Mutação no Cromossomo 37) – **Aumento de expressão gênica detectado por RNA-seq**
- ERBB4 (Mutação no Cromossomo 37) – **Aumento de expressão gênica detectado por RNA-seq**
- MET (Mutação no Cromossomo 14) – Sem alteração gênica detectado por RNA-seq
- PTEN (Mutação no Cromossomo 26) – Sem alteração gênica detectado por RNA-seq
- ALK Mutação no Cromossomo 17) – **Aumento de expressão gênica detectado por RNA-seq**

Implicações Diagnósticas e Terapêuticas

- As alterações genéticas de maior incidência nos adenocarcinomas/sarcomas são em ordem decrescente: mutação em KRAS e em EGFR, rearranjo em ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), amplificação de MET, mutação em PIK3CA, mutação em HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor), mutação em BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homologue B1) e rearranjo de ROS1 (ROS proto oncogene 1). O papel da ativação aberrante do oncogene MET na condução da progressão maligna e doença

ISENÇÃO DE RESPONSABILIDADE: As apresentações terapêuticas realizadas pelo Alchemypet tratam-se de fármacos indicados para tratamento farmacológico aprovado pelo FDA para uso em humanos ou animais. O Alchemypet não faz indicações terapêuticas não padronizada para medicina veterinária. Ainda, reserva-se na segurança de não indicar concentrações terapêuticas de uso oncológico ou na terapia paliativa

©2020 - Alchemypet – Inovação em Diagnóstico Veterinário. Todos os direitos reservados.





metastática, está bem documentado. Os receptores MET ativados propagam um sistema intrincado de cascatas de sinalização que levam à aquisição de motilidade celular, proliferação e escape da morte celular por apoptose. Juntos, esses eventos biológicos recapitulam um programa biológico definido como crescimento invasivo e metastático. A mutação em BRAF é responsável pela hiperativação da via MAPK, e o conjunto de mutações frequentes de genes RAS, associado a presença de mutações da BRAF ressalta a importância da ativação da via MAPK como uma via molecular oncogênica comum, descrita em cães. A ativação da via MAPK permitindo que as células tumorais cresçam independentemente dos sinais de proliferação extracelular. A angiogênese é uma marca registrada do câncer. Os tumores em crescimento recrutam novas redes vasculares para atender à sua maior demanda por oxigênio e nutrientes, bem como para a remoção eficiente de produtos de resíduos metabólicos. A identificação de fatores de crescimento endotelial vascular difusíveis (VEGFs) e seus receptores de VEGF (VEGFRs) atuando como chave reguladora da angiogênese, favorecem o crescimento e metástase tumorais. Entre os VEGFRs, o VEGFR2 é o mediador primário da angiogênese fisiológica e patológica induzida por VEGF e demonstra a atividade mais potente da tirosina quinase. Consequentemente, sua cascata de sinalização é extensivamente estudada, e os inibidores de VEGFA, como o bevacizumabe e outros inibidores de **VEGFR2**, são agentes para terapia anti-angiogênese em uma série de tumores. No entanto, devido a mutação somática KDR/VEGFR2 poderá não ser satisfatória devido a mutação detectada. Curiosamente, as mutações PI3KCA representam uma das co-alterações mais frequentes identificadas em tumores com mutação ERBB2. A via PI3K / Akt / mTOR desempenha um papel importante potencial na resistência à terapia de direcionamento de ERBB2 com superexpressão de ERBB2. Além disso, estudos pré-clínicos indicaram que os inibidores dessa via podem atuar sinergicamente com o trastuzumabe em modelos de tumores resistentes. Esse achado deve ser levado em consideração para selecionar uma terapia direcionada a ERBB2 em tumores com mutação de ERBB2. Além disso, o membro da família de receptores Erb da tirosina quinase ERBB2, ou HER2 é considerado o gene mutado mais frequentemente afetado por mutações somáticas. Em uma avaliação funcional completa de oito mutantes de ERBB4 independentes mostrou que todas as mutações do gene ERBB4 examinadas conduzem a biologia de tumores e funcionam como um oncogene de "ganho de função"

- Alterações genéticas dos oncogenes **BRAF** e **MET** ocorrem frequentemente em tumores. O papel da ativação aberrante do oncogene MET na condução da progressão maligna e doença metastática, está bem documentado. Os receptores MET ativados propagam um sistema intrincado de cascatas de sinalização que levam à aquisição de motilidade celular, proliferação e escape da morte celular por apoptose. Juntos, esses eventos biológicos recapitulam um programa biológico definido como crescimento invasivo e metastático.
- A **BRAF** Ser/Thr quinase está mutada em 50% dos melanomas e cerca de 8% de todos os tumores. A mutação em BRAF é responsável pela hiperativação da via MAPK, e o conjunto de mutações frequentes de genes RAS, associado a presença de mutações da **BRAF** ressalta a importância da ativação da via MAPK como uma via molecular oncogênica comum, descrita em cães. A ativação da via MAPK permitindo que as células tumorais cresçam independentemente dos sinais de proliferação extracelular.
- O receptor do fator de crescimento epidérmico (**EGFR**) é uma proteína transmembrana com atividade citoplasmática do tipo quinase que transduz importante sinalização do fator de crescimento do meio extracelular. O EGFR tornou-se um importante alvo terapêutico para o tratamento de tumores sólidos. Os inibidores farmacológicos que têm como alvo o domínio da quinase do EGFR. Os inibidores da tirosina quinase (TKIs) são especialmente eficazes em pacientes cujos tumores abrigam mutações de ativação no domínio da tirosina quinase do gene EGFR. Tumores em estágios avançados com mutação em EGFR, requer a utilização inicial com um inibidor de TKI em vez de quimioterapia. Portanto, a detecção da mutação pode auxiliar o sucesso do tratamento.

Abordagem da Terapia Múltipla Oncológica

Indicação terapêutica descrita na literatura:

- Lapatinib (HER2 inibidor)
- Crizotinib (ALK inibidor)
- Everolimus (mTOR inibidor)
- Cetuximab (EGFR inibidor)
- Erlotinib (EGFR inibidor)
- Afatinib (EGFR-TKI de segunda geração)
- Vemurafenib (BRAF inibidor)

A indicação farmacológica do Alchemypet é realizada com base na assinatura molecular individual dos tumores de cada paciente. As mutações ou perfil dos

ISENÇÃO DE RESPONSABILIDADE: As apresentações terapêuticas realizadas pelo Alchemypet tratam-se de fármacos indicados para tratamento farmacológico aprovado pelo FDA para uso em humanos ou animais. O Alchemypet não faz indicações terapêuticas não padronizadas para medicina veterinária. Ainda, reserva-se na segurança de não indicar concentrações terapêuticas de uso oncológico ou na terapia paliativa

©2020 - Alchemypet – Inovação em Diagnóstico Veterinário. Todos os direitos reservados.



facebook.com/alchemypet



[@alchemypet](https://in.linkedin.com/company/alchemypet)



[linkedin.com/in/Alchemypet](https://in.linkedin.com/company/alchemypet)



genes resultante da análise molecular, traduzem informações do estado da arte dos pacientes. Os tratamentos poderão ser realizados de forma alvo-dirigido com o objetivo de aumentar a eficácia e sucesso terapêutico. Desta forma, a indicação do tratamento listado trata-se de uma indicação oriunda da literatura médico-científica com a finalidade de auxiliar o plano terapêutico final.

A interpretação do resultado deste(s) exame(s) e a conclusão diagnóstica são atos médicos; dependem da análise conjunta dos dados clínico e demais exames do(a) paciente

Referência Bibliográfica

Narayan P, Prowell TM, Gao JJ, et al., Alpelisib plus fulvestrant for patients with HR-positive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, advanced or metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2020 Nov 9;clincanres.3652.2020. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3652. Epub ahead of print. PMID: 33168657. 33168657

Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, et al., Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008 Oct 23;455(7216):1069-75. doi: 10.1038/nature07423. PMID: 18948947; PMCID: PMC2694412.

Yasuda H, Kobayashi S e Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e23-31. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70129-2. Epub 2011 Jul 19. PMID: 21764376

Wang Z. ErbB Receptors and Cancer. *Methods Mol Biol*. 2017;1652:3-35. doi: 10.1007/978-1-4939-7219-7_1. PMID: 28791631

Mochizuki H, Breen M. Comparative Aspects of BRAF Mutations in Canine Cancers. *Vet Sci*. 2015 Aug 24;2(3):231-245. doi: 10.3390/vetsci2030231. PMID: 29061943; PMCID: PMC5644641.

Mochizuki H, Kennedy K, Shapiro SG, Breen M. BRAF Mutations in Canine Cancers. *PLoS One*. 2015 Jun 8;10(6):e0129534. doi: 10.1371/journal.pone.0129534. PMID: 26053201; PMCID: PMC4460039.

Virzi AR, Gentile A, Benvenuti S, Comoglio PM. Reviving oncogenic addiction to MET bypassed by BRAF (G469A) mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Oct 2;115(40):10058-10063. doi: 10.1073/pnas.1721147115. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30224486; PMCID: PMC6176587.

Meuten D.J. Tumors in domestic animals, 5th edition, Wiley Blackwell, 2017.

MAXIE, Grant. JUBB, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals-E-Book: Volume 1. Elsevier Health Sciences, 2015.

Lopez S, Cocco E, Black J, et al. Dual ERBB2/PIK3CA targeting overcomes single-agent acquired resistance in ERBB2-amplified uterine serous carcinoma cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther*. 2015;14:2519-26.

Hanker AB, Brewer MR, Sheehan JH, Koch JP, Sliwoski GR, Nagy R, et al. An acquired ERBB2T798I gatekeeper mutation induces resistance to neratinib in a patient with ERBB2 mutant-driven breast cancer. *Cancer Discov*. 2017;7:575-85.

