



01

Biologia molecular do câncer de mama



1. INTRODUÇÃO

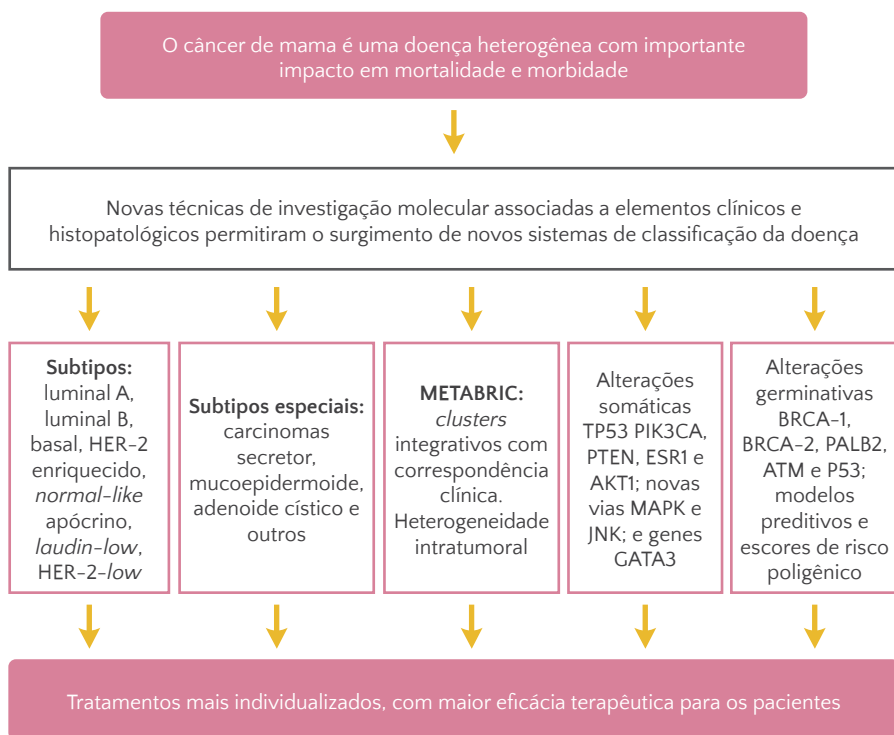
O câncer de mama é uma doença heterogênea e complexa, exibindo uma grande variedade de características clínicas, morfológicas e moleculares¹. Trata-se da neoplasia maligna de maior incidência entre mulheres no mundo, representando 24,2% do total de casos em 2018, com aproximadamente 2,1 milhões de casos novos. É a quinta causa de morte por câncer em geral (626.679 óbitos) e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres². No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões. Para 2020, foram estimados 66.280 casos novos, o que representava uma taxa de incidência de 43,74 casos por 100 mil mulheres³.

As classificações tradicionais para o câncer de mama incluem avaliação histopatológica e estadiamento clínico e são usadas para orientar o manejo clínico e cirúrgico dos pacientes. Nos últimos anos, contudo, houve um progresso exponencial na análise molecular, com profundas implicações para a nossa compreensão da biologia do câncer de mama e, consequentemente, da sua classificação. Existem agora modelos de classificação taxonômica e clínica baseados em alterações genômicas, para a categorização molecular do câncer de mama, incluindo o desenvolvimento de assinaturas prognósticas e preditivas, que permitem a individualização do tratamento⁴, bem como a identificação de mutações, o que pode orientar o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático.

Iniciativas recentes de análise molecular em grande escala conduzidas por consórcios, como o International Cancer Genome Consortium (ICGC), The Cancer Genome Atlas (TCGA) e o Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium (METABRIC), para catalogar alterações somáticas e perfis de expressão gênica, refletem o extenso trabalho realizado com o objetivo de refinar as classificações tradicionais usadas para orientar o manejo clínico e cirúrgico dos pacientes.

Neste capítulo, revisamos de forma breve o estado atual das classificações moleculares do câncer de mama, incluindo os subtipos histológicos especiais e suas inserções na prática clínica. A figura 1 faz um sumário dos tópicos abordados neste capítulo.

Figura 1. Cenário atual do câncer de mama



Fonte: Elaborado pelos autores.

2. SUBTIPOS MOLECULARES INTRÍNSECOS DO CâNCER DE MAMA

Os subtipos moleculares intrínsecos do câncer de mama surgiram como resultado dos trabalhos de Perou *et al*⁵ e Sørli *et al*⁶ há cerca de duas décadas por meio da análise de expressão gênica em carcinomas de mama. De forma breve, esses estudos analisaram, por meio da metodologia *microarrays*, a expressão dos genes mais ativamente transcritos. Genes que tiveram expressão mais semelhante entre duas amostras do mesmo paciente *versus* aqueles que variaram entre os tumores de diferentes pacientes foram selecionados para serem utilizados para a classificação hierárquica. Com esses critérios, um total de cerca de 550 genes foi identificado e chamado de “lista de genes intrínsecos”, porque esses genes refletiriam o fenótipo de tumores individuais.



O agrupamento hierárquico com base nos padrões de expressão desses genes em todas as amostras revelou dois *clusters* principais, estratificando, principalmente, de acordo com o status (positivo ou negativo) do receptor de estrogênio (RE) e um total de cinco *subclusters*, chamados de subtipos moleculares intrínsecos, evidenciando a correlação com a evolução clínica da doença.

Dentro dos cinco subtipos intrínsecos, o maior *cluster* é dominado por tumores RE positivos, os quais têm frequentemente dois *subclusters*, ambos dominados pela expressão de genes normalmente expressos por células epiteliais lumbais da mama (então chamados de cânceres lumbais da mama). Um desses *subclusters* foi denominado de luminal B, por exibir geralmente uma maior expressão de genes envolvidos com proliferação celular. Outro, em contrapartida, foi denominado de luminal A.

O segundo *cluster* principal é enriquecido para tumores RE negativos. Esse *cluster* tem dois *subclusters*. Um desses é representado por carcinomas de mama triplo-negativos, mostrando expressão de genes típicos de célula mioepitelial ou basal, como as citoqueratinas basais, e assim foram denominados como tumores do tipo basal ou *basal-like*. O segundo *subcluster* é frequentemente dominado por alta expressão de genes relacionados com o gene HER-2 e suas vias moleculares (chamados de HER-2 enriquecidos).

O quinto *subcluster* dos subtipos intrínsecos é representado por tumores que tiveram expressão gênica semelhante aos padrões encontrados em amostras de tecido mamário normal e foi, assim, chamado de *normal-like*. Números estudos subsequentes demonstraram que esse *subcluster* constitui um artefato de análise por *microarrays*, dado que simplesmente constitui um grupo de tumores cujas amostras continham uma quantidade substancial de tecido mamário normal.

Posteriormente, dentro dos tumores RE negativos dos subtipos intrínsecos do tipo basal ou *basal-like* e HER-2 enriquecido, outros subtipos surgiram, incluindo tumores com claudina baixa (*claudin-low*), dos quais 60% a 70% são de imunofenótipo triplo-negativo⁷, e o subtipo apócrino molecular, caracterizado pela expressão do receptor de andrógênio, pela ativação da via do receptor de andrógênio e pelo desfecho clínico insatisfatório^{8,9}.

Mais recentemente, o câncer de mama triplo-negativo foi subclassificado em seis subtipos (tipo basal I, tipo basal II, mesenquimal, mesenquimal *stem-like*, imunomodulador e receptor de andrógênio luminal)¹⁰ ou em quatro subtipos

(receptor de andrógeno luminal, mesenquimal, imunossuprimido tipo basal e imunoativado do tipo basal)¹¹. Estudos subsequentes demonstraram que o número de subtipos moleculares de tumores triplo-negativos é provavelmente quatro, dado que o subtipo mesenquimal *stem-like* constitui apenas amostras com uma quantidade desproporcional de células estromais, enquanto o subtipo imunomodulador apenas representava tumores triplo-negativos, nos quais a quantidade de células inflamatórias era muito grande¹². Essas subclassificações suscitam a possibilidade de correspondência de subtipos da doença com terapias direcionadas específicas¹³. Além disso, a classificação de seis subtipos mostrou estar associada com respostas distintas à quimioterapia neoadjuvante¹⁴.

Em outro experimento, METABRIC usou uma abordagem combinada para a descoberta de *clusters*. Genes cuja expressão em tumores estava na condição *cis* (situação na qual em um cromossomo existem apenas alelos dominantes – AB –, enquanto no outro encontramos apenas alelos recessivos – ab) por alterações recorrentes no número de cópias (CNAs), os quais, por definição, enriquecem para *drivers* genômicos (oncogenes, aqueles cuja superexpressão está associada com ganhos e com ampliações do número de cópias, e tumores genesupressores, aqueles cuja subexpressão está associada com a perda do número de cópias), foram identificados pela primeira vez usando uma análise de expressão modificada quantitativa de *trait loci*. Esses genes em *cis* foram, então, usados para agrupar os tumores em grupos, chamados de *clusters* integrativos¹⁵. A análise classificou os tumores em dez subtipos (*clusters* integrativos). De forma sucinta, esse experimento

VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:

<http://ocacademia.com>

