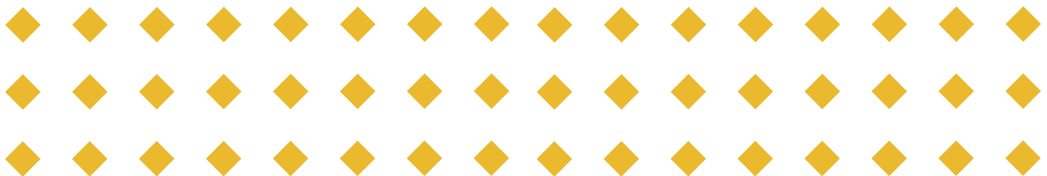


01



Biologia molecular do câncer de mama





INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença heterogênea e complexa, exibindo uma grande variedade de características clínicas, morfológicas e moleculares.¹ Essa doença é a 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. Ela é a quinta causa de morte por câncer em geral (626.679 óbitos) e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres.²

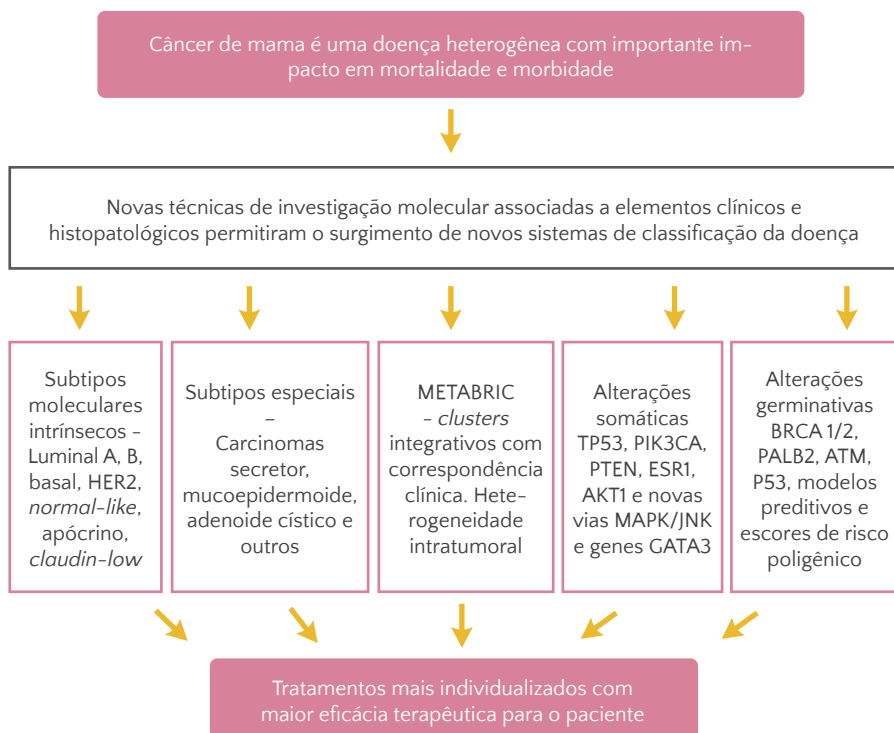
No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões. Para o ano de 2020, foram estimados 66.280 casos novos, o que representa uma taxa de incidência de 43,74 casos por 100 mil mulheres.³

As classificações tradicionais para o câncer de mama incluem a avaliação histopatológica e o 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/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 tratamento,⁴ bem como mutações que podem orientar o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático.

Iniciativas recentes de análise molecular em grande escala foram conduzidas por consórcios, como o *International Cancer Genome Consortium* (ICGC – <https://daco.icgc.org/>), *The Cancer Genome Atlas* (TCGA – <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>) e *Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium* (METABRIC – <https://ega-archive.org/studies/EGAS00000000083>), para catalogar alterações somáticas e perfis de expressão gênica, refletindo 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. Perspectivas gerais das classificações moleculares do câncer de mama, subtipos histológicos especiais e suas inserções na prática clínica



Fonte: Elaborado pelos autores.

OS SUBTIPOS MOLECULARES INTRÍNSECOS DE CÂNCER DE MAMA

Os subtipos moleculares intrínsecos de câncer de mama surgiram como resultado dos trabalhos de Perou *et al.*⁵ e Sørbye *et al.*⁶ há cerca de duas décadas, por meio de análise de expressão gênica em carcinomas de mama. De forma breve, esses estudos analisaram a expressão dos genes mais ativamente transcritos por meio da metodologia *microarrays*. 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 utilização na classificação hierárquica. Com esses critérios, cerca de 550 genes foram identificados e compuseram a



chamada 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 subtipos moleculares intrínsecos, que evidenciaram correlação com a evolução clínica da doença.

Entre os 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 luminais da mama, chamados de cânceres luminais da mama. Um desses *subclusters* foi denominado luminal B por exibir, geralmente, uma maior expressão de genes envolvidos com proliferação celular. O outro, em contrapartida, foi denominado luminal A.

O segundo *cluster* principal é enriquecido para tumores RE negativos. Esse *cluster* tem dois *subclusters*. Um destes é representado por carcinomas de mama triplos negativos, mostrando expressão de genes típicos de célula mioepitelial/basal, como as citoqueratinas basais, e assim foram denominados tumores do tipo basal/*basal-like*. O segundo *subcluster* é frequentemente dominado por alta expressão de genes relacionados com o gene HER2 e suas vias moleculares, chamados de HER2 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/*basal-like* e HER2 enriquecido, outros subtipos surgiram, incluindo tumores com claudina baixa (*claudin-low*), dos quais de 60% a 70% são de imunofenótipo triplo negativo⁷ e subtipo apócrino molecular, caracterizado por expressão do receptor de androgênio, ativação da via do receptor de androgênio e 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 androgênio luminal¹⁰ – ou quatro subtipos – receptor de androgênio luminal, mesenquimal, imunossuprimido tipo basal e imunoativado 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 representava somente tumores triplos negativos, nos quais a quantidade de células inflamatórias era muito grande.¹² Essas subclassificações suscitam a possibilidade de correspondência de subtipos da doença com terapias direcionadas de modo específico.¹³ Além disso, a classificação de seis subtipos mostrou estar associada a respostas distintas à quimioterapia neoadjuvante.¹⁴

Em outro experimento, o METABRIC usou uma abordagem combinada para a descoberta de *clusters*. Genes cuja expressão em tumores estava na condição *cis* (situação em que em um cromossomo existem apenas alelos dominantes AB, enquanto no outro encontramos apenas alelos recessivos – AB), por alterações recorrentes no número de cópias (CNAs) que, por definição, enriquecem para *drivers* genômicos (oncogenes cuja superexpressão está associada a ganhos/amplificações de número de cópias e tumor de genes supressores, cuja subexpressão está associada a perda de 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 separar os tumores em grupos chamados *clusters* integrativos.¹⁵ A análise classificou os tumores em dez subtipos. De forma sucinta, esse experimento evidenciou que seis *clusters* integrativos^{1-3,6-8} são dominados por amostras dos subtipos luminal A e luminal B, definidas pelo PAM50. As amostras no *cluster* integrativo 5 são RE positivas e RE negativas, e as alterações genômicas são dominadas pela amplificação de alto nível em 17q, centralizado e incluindo o gene HER2.

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:
<http://ocacademia.com>

