DOI: 10.5327/Z201600030001RBM

EDITORIAL

Heterogeneidade no câncer de mama

Daniel Guimarães Tiezzi[1]

O câncer de mama é uma doença heterogênea. Quantos artigos científicos publicados em revistas indexadas já citaram uma frase com o mesmo contexto no corpo do texto? Uma busca no Pubmed gerou mais de 22 mil citações com os termos ("*cancer*"[All Fields]) ou "*breast cancer*"[All Fields]) e "*heterogeneity*"[All Fields] ou "*genetic heterogeneity*"[MeSH Terms]). O primeiro manuscrito nessa lista foi o "*Biochemical uniformity and heterogeneity in cancer tissue (further discussion)*", publicado na Cancer Research em 1956[1]. O autor começa o texto descrevendo "*It gives me as a biochemist a great deal of humility to realize how little we actually know in a definitive way about the cancer cell after so many years of effort*". Em 1976, Peter Nowell publicou na Science o artigo "*The clonal evolution of tumor cell populations*"[2]. Ou seja, a noção da complexidade biológica das neoplasias malignas sólidas não é um fato recente.

O início da utilização de ferramentas conhecidas como "*high throughput technologies*" nos anos 1990 levou a descoberta de que a análise do transcriptoma pode identificar diferentes subtipos de neoplasias da mama[3]. Outros estudos tentaram refinar esta classificação ou associaram outros métodos para reclassificar os tumores da mama[4]. Alfredo Barros fez uma ampla revisão desta literatura há alguns meses neste periódico[5]. Embora tenhamos a impressão de que esta nova informação seja um avanço no entendimento da doença, a aplicação clínica deste conhecimento ainda é limitada e maleável. Resolvi fazer uma simulação rápida para termos uma ideia da flexibilidade do método.

Existem uma série de bancos de dados públicos disponíveis para análise. Selecionei o breastcancerNki[6]. Esse banco fornece os dados utilizados e publicados por van't Veer em 2002[7,8] e é composto por uma matriz de expressão de microarray com 24.481 probes e 337 pacientes e duas tabelas, uma com informações clínicas e patológicas dos pacientes e outra referente à anotação dos probes utilizado no array. Excluí os casos e os probes que não tinham informações completas, o que gerou um banco de dados final com 14 mil probes e 297 pacientes. Foi estimado a área sob a curva (AUC) para a expressão de cada probe e a acurácia em predizer a morte pela doença (ROC). Ao final, 43 probes podem predizer a morte pela doença com uma acurácia acima de 70%. Segundo a anotação, existem 40 genes referentes aos probes. Aplicando um método clássico de clusterização hierarquizada, podemos notar que a expressão destes 43 probes podem separar o câncer de mama em quatro grandes grupos (Figura 1A). A análise de sobrevida mostra que o grupo C1 tem um prognóstico muito melhor que o grupo C2 (Figura 1B). Em cerca de 30 minutos eu criei uma nova "assinatura genética" para o câncer de mama. Esta nova assinatura é baseada na expressão de 40 genes, sendo que 36 deles não são utilizados nos atuais métodos de análise de prognóstico para o câncer de mama, e poderia ser utilizada para criar um modelo matemático para classificação de amostras e para o desenvolvimento de um chip de microarray com aplicações comerciais.

Esta maleabilidade já foi apontada por outros[9]: demonstra-se que assinaturas genéticas geradas de forma aleatória podem selecionar casos com diferentes comportamentos biológicos. No meu entendimento, o que a análise do transcriptoma nos traz é apenas um reflexo da complexidade biológica da doença que vem sendo questionada há pelo menos 60 anos.

Com a redução dos custos e rapidez no processamento de amostras com as novas tecnologias de "*Next Generation Sequencing*" (NGS), estamos entrando em uma nova era. Agora a moda é gerar sequências genômicas para reclassificar os tumores de acordo com a sua clonalidade. Ou seja, estudar a evolução clonal da doença, apontada por Nowell em 1976. Ferramentas de análises de

[1]Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e *Center for Integrative Systems Biology* da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.
Endereço para correspondência: Daniel Guimarães Tiezzi – Avenida Bandeirantes, 3.900 – Monte Alegre – CEP: 14048-900 – Ribeirão Preto (SP), Brasil – E-mail: dtiezzi@usp.br

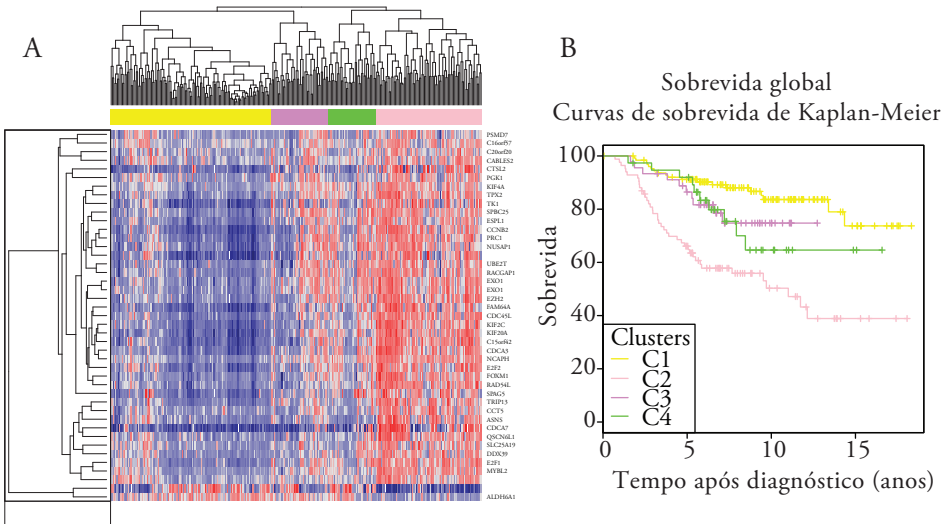

Figura 1. Análise por clusterização hierarquizada em 295 amostras do câncer de mama. Heatmap da expressão de 43 probes selecionados pela AUC e a classificações em quatro grupos (C1, C2, C3 e C4) (A). Curva de sobrevida global entre os quatros grupos selecionados pela clusterização (B).

dados com o PyClone trazem informações brilhantes sobre o número de clones em uma amostra e a análise prospectiva da evolução da doença pode trazer informações sobre a persistência ou aparecimento de clones letais. Essas informações podem ser obtidas por biópsia líquida. Ou seja, o DNA circulante do tumor pode ser identificado no sangue periférico e a clonalidade pode ser estimada sem que seja necessário uma intervenção invasiva para obter amostras do tumor[10]. Esta é a nova era. Estamos entrando em um novo ciclo na busca do entendimento da complexidade do câncer. Esperamos que as novas tecnologias possam refletir em aplicação clínica e implementação de terapias mais efetivas para o tratamento da doença. Mas, por enquanto, ainda podemos citar Tolstói "Apenas podemos saber que não sabemos nada. E este é o mais alto grau da sabedoria humana", em Guerra e Paz, publicado em 1869.

Referências

1. Potter VR. Biochemical uniformity and heterogeneity in cancer tissue (further discussion). Cancer Res. 1956;16(7):658-67.
2. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. Science. 1976;194(4260):23-8.
3. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(19):10869-74.
4. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. Nature. 2012;486(7403):346-52.
5. Dornellas de Barros ACS, Moreira Leite KR. Classificação molecular dos carcinomas de mama: uma visão contemporânea. Rev Bras Mastologia. 2015;25(4):146-55.
6. Schroeder M, Haibe-Kains B, Culhane A, Sotiriou C, Bontempi G, Quackenbush J (2011). breastCancerNKI: Genexpression dataset published by van't Veer et al. [2002] and van de Vijver et al. [2002] (NKI).. R package version 1.8.0, http://compbio.dfci.harvard.edu/.
7. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. 2002;415(6871):530-6.
8. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med. 2002;347(25):1999-2009
9. Venet D1, Dumont JE, Detours V. Most random gene expression signatures are significantly associated with breast cancer outcome. PLoS Comput Biol. 2011;(10):e1002240.
10. De Mattos-Arruda L, Caldas C. Cell-free circulating tumour DNA as a liquid biopsy in breast cancer. Mol Oncol. 2015; pii: S1574-7891(15)00237-9.