

Heterogeneidade genética intratumoral no câncer de pulmão de não pequenas células: biópsias únicas representam o tumor completo?

INTRODUÇÃO: Heterogeneidade genética intratumoral (ITH) descreve um conjunto variável de mutações gênicas dentro de um mesmo tumor. Nesse sentido, sabe-se que os tumores possuem padrões genéticos diferentes entre si, mas que podem, inclusive, possuir diferenciações dentro do mesmo organismo, fazendo com que subpopulações celulares desempenhem diferentes respostas. A eficácia medicamentosa é variável e ainda não conclusiva, o que leva, cada vez mais, a necessidade de aprofundamento em estudos na área. Para isso, destaca-se a seguinte questão sobre a ITH no que diz respeito ao câncer de pulmão, neoplasia responsável pelo maior número de óbitos em homens tabagistas: as biópsias únicas representam o tumor completo? O objetivo, portanto, do presente estudo é verificar se somente uma biópsia única é eficaz no diagnóstico e analisar a interferência da ITH no tratamento e no prognóstico do câncer de pulmão. **METODOLOGIA:** utilizou-se de estudos descritivos sobre o uso de biópsias para identificação de neoplasia dos seguintes bancos de dados: European Journal of Cancer, The Lancet Oncology, Journal of Geriatric Oncology, PUBMED e SCIELO. Os artigos utilizados foram encontrados a partir dos seguintes descritores: Heterogeneidade genética. Neoplasias pulmonares. Câncer de pulmão de não pequenas células. Biópsia. Marcadores genéticos. **RESULTADOS:** no câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) foi verificado a presença de mutações promotoras de resistência ao tratamento e de mau prognóstico clínico. Dentre elas podemos citar a expressão, amplificação e inversão/fusão dos genes EGFR, KRAS, BRAF, TP53, HER2, RH, MET e ALK. A biópsia é um método investigativo de coleta tecidual com suspeita neoplásica para avaliação laboratorial. No entanto, muitas vezes ela não analisa a ITH visto que um dos protocolos mais utilizados atualmente pelos oncologistas têm sido o de associar o seu uso ao método do sequenciamento genético de nova geração, que amplia a visão das variáveis genéticas dos tumores. Esse fato confirma as limitações da amostragem de regiões tumorais únicas e enfatiza a capacidade de sequenciação multi-regiões para definir a clonalidade dos eventos do tumor e personalizar os alvos terapêuticos. **DISCUSSÃO:** A utilização de métodos de biópsias para fatores investigativos em neoplasias de avaliações laboratoriais torna-se relevante a se constatar o CPNPC, em que mutações promotoras de resistência

ao tratamento e de mau prognóstico clínico como de expressão, amplificação e inversão/fusão de genes EGFR, KRAS, BRAF, TP53, HER2, RH, MET e ALK. Contudo, a metodologia de biópsias laboratoriais nem sempre analisa a ITH. Desse modo, o sequenciamento genético revela-se o procedimento de nova geração para analisar as variáveis genéticas tumorais; o que demonstra a falta de estudos e mapeamentos os mais autênticos possíveis no manejo clínico específico para CPNPC. **CONCLUSÃO:** Revela-se necessários mais estudos que aprofundem o mapeamento da variabilidade genética tumoral de modo a otimizar e a personalizar a escolha para o melhor tratamento intrínseco à identidade do tumor.

Palavras chaves: Heterogeneidade genética tumoral. Câncer de pulmão de não pequenas células. Mutações diversas.

INTRODUÇÃO

Heterogeneidade genética intratumoral (ITH) descreve um conjunto variável de mutações gênicas dentro de um mesmo tumor. Nesse sentido, sabe-se que os tumores possuem padrões genéticos diferentes entre si, mas que podem, inclusive, possuir diferenciações dentro do mesmo organismo, fazendo com que subpopulações celulares desempenhem diferentes respostas. A eficácia medicamentosa é variável e ainda não conclusiva, o que leva, cada vez mais, a necessidade de aprofundamento em estudos na área. Para isso, destaca-se a seguinte questão sobre a ITH no que diz respeito ao câncer de pulmão, neoplasia responsável pelo maior número de óbitos em homens tabagistas: as biópsias únicas representam o tumor completo? O objetivo, portanto, do presente estudo é verificar se somente uma biópsia única é eficaz no diagnóstico e analisar a interferência da ITH no tratamento e no prognóstico do câncer de pulmão.

A heterogeneidade genética intratumoral ocorre, invariavelmente, quando um tumor é composto por diversas subpopulações celulares, as quais apresentam manifestações de expressões gênicas em locais específicos que se apresentam exclusivamente nas células que sofreram mutações. Os altos níveis de ITH estão correlacionados com pior prognóstico e à resistência a diferentes tratamentos, como à radioterapia. Logo, buscar por ferramentas de fácil implementação, de baixo custo e de uma avaliação rápida da ITH podem tornar a medição desta característica tumoral uma rotina na clínica oncológica e, potencialmente, direcionar cada paciente para um tratamento mais preciso e efetivo.

MÉTODOS

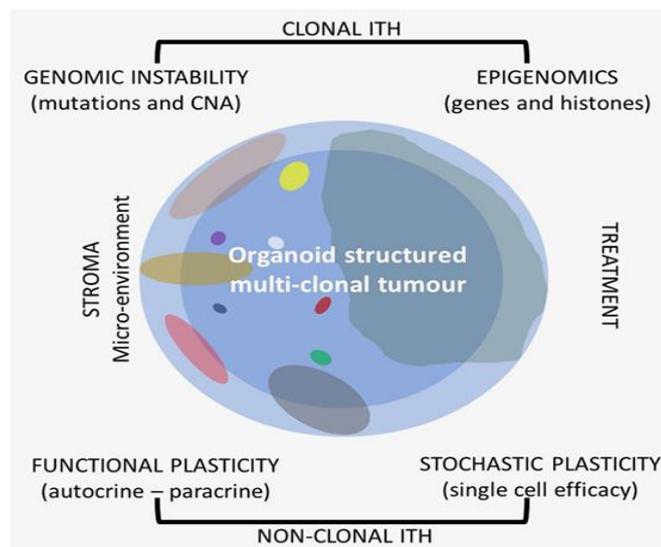
Utilizou-se de estudos descritivos sobre o uso de biópsias para identificação de neoplasia dos seguintes bancos de dados: European Journal of Cancer, The Lancet

Oncology, Journal of Geriatric Oncology, PUBMED e SCIELO. Os artigos utilizados foram encontrados a partir dos seguintes descritores: Heterogeneidade genética. Neoplasias pulmonares. Câncer de pulmão de não pequenas células. Biópsia. Marcadores genéticos. Estudos experimentais não entraram nos critérios de inclusão. Trabalhos que não abordaram a temática na íntegra e duplicatas foram excluídos. Foram, incluídos: relatos de caso, revisões bibliográficas e artigos de revisão sistemática.

RESULTADOS

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) foi verificado a presença de mutações promotoras de resistência ao tratamento e de mau prognóstico clínico. **FIGURA 1:** Diferentes tipos de heterogeneidade intra-tumoral (ITH) num tumor multiclonal estruturado organóide: o clone primário é azul (a zona periférica é azul claro e o central é mais escuro), os outros clones são de tamanho diferente e multicolor). Dentre elas podemos citar a expressão, amplificação e inversão/fusão dos genes EGFR, KRAS, BRAF, TP53, HER2, RH, MET e ALK. A biópsia é um método investigativo de coleta tecidual com suspeita neoplásica para avaliação laboratorial. No entanto, muitas vezes ela não analisa a ITH visto que um dos protocolos mais utilizados atualmente pelos oncologistas têm sido o de associar o seu uso ao método do sequenciamento genético de nova geração, que amplia a visão das variáveis genéticas dos tumores. Esse fato confirma as limitações da amostragem de regiões tumorais únicas e enfatiza a capacidade de sequenciação multi-regiões para definir a clonalidade dos eventos do tumor e personalizar os alvos terapêuticos.

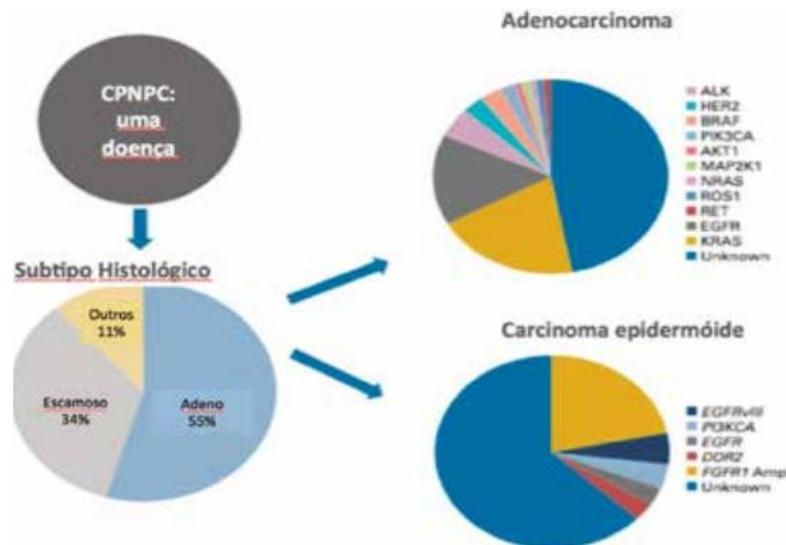
FIGURA 1: Diferentes tipos de heterogeneidade intra-tumoral (ITH) num tumor multiclonal estruturado organoide: o clone primário é azul (a zona periférica é azul claro e o central é mais escuro) os outros clones são de tamanho diferente e multicolor.



Fonte: Stanta G and Bonin S (2018) Overview on Clinical Relevance of Intra-Tumor Heterogeneity. Front. Med. 5:85. doi: 10.3389/fmed.2018.00085

A epidemiologia dos subtipos histológicos do CPNPC é descrita em um gráfico **FIGURA 2** que representa as porcentagens identificadas quanto às características das células em mutação: escamosa (34%), adenocarcinoma (55%) e outros tipos (11%). No que tange ao adenocarcinoma existe duas relações de distribuição que expressa a manifestação gênica tanto no adenocarcinoma quanto no carcinoma epidermóide.

Figura 2: Evolução da classificação histológica e molecular do câncer de pulmão não pequenas células.

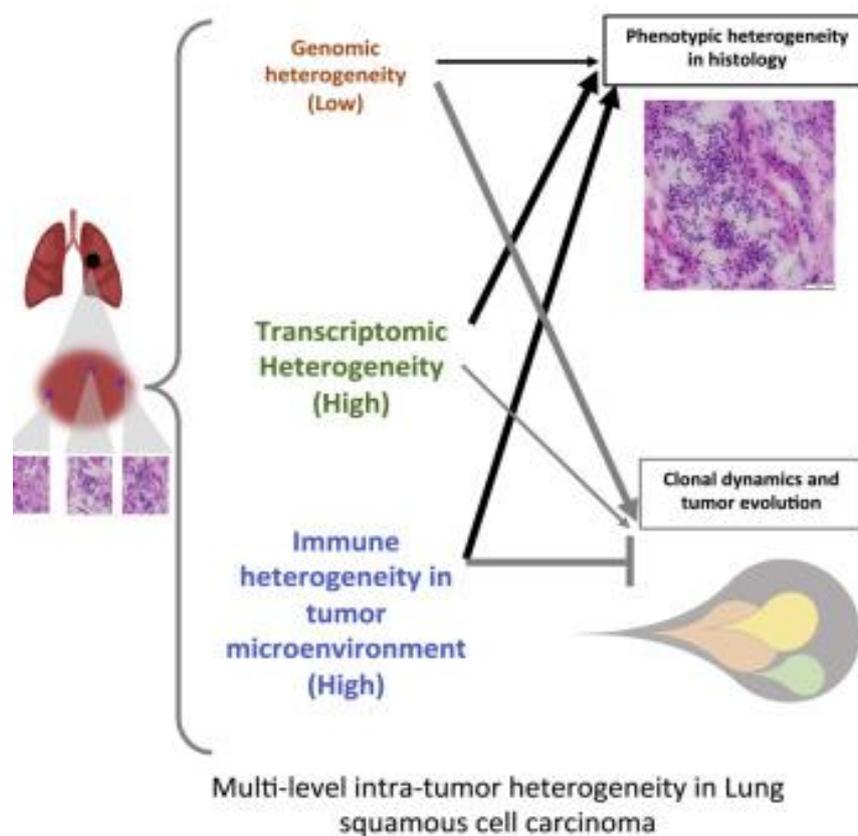


Fonte: Baldotto C, Masson P, Zukin M, Araujo LH Mutações drivers em câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC). Pulmão RJ 2016;25(2):23-28.

DISCUSSÃO

No CPNPC foi verificado a presença de mutações promotoras de resistência ao tratamento e de mau prognóstico clínico. A expressão, amplificação e inversão/fusão dos genes EGFR, KRAS, BRAF, TP53, HER2, RH, MET e ALK também foi descrita. Nesse sentido, a biópsia é um método investigativo de coleta tecidual com suspeita neoplásica para avaliação laboratorial. No entanto, muitas vezes ela não analisa a ITH Para melhor prognóstico e tratamento é importante associar o método do sequenciamento genético de nova geração para analisar as variáveis genéticas tumorais, o que requer, cada vez mais, estudo na área afim de que esse mapeamento seja o mais fidedigno possível devido ao manejo clínico cursar com maior especificada para o tipo de CPNPC apresentado. Na **FIGURA 3** observa-se a representação de um esquema que ilustra a HIT em três lâminas distintas em um CPNPC.

Figura 3: apresentação da Heterogeneidade Intratumoral em diferentes partes de um câncer de pulmão, apresentando variabilidade em carcinomas



Fonte: Sharma A, Hu X, Cruz A, Jiang C, et al. Non-Genetic Intra-Tumor Heterogeneity Is a Major Predictor of Phenotypic Heterogeneity and Ongoing Evolutionary Dynamics in Lung Tumors. Cell Reports. 2019;29(8): 2164-2174.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.045>

CONCLUSÃO

Torna-se relevante maiores estudos e métodos científicos que se aprofundem em análises de mapeamento de variabilidade genética tumoral, com o intuito de deixar mais esclarecedor e moldável a escolha de tratamentos inerentes à identidade tumoral. Nesse enlevo, consegue-se aferir de acordo com o estudo que a ITH genética e não genética no CPNPC apresenta diferenças regionais, muitas vezes dentro dos mesmos subclones. Assim, a heterogeneidade não genética é um dos fatores principais na caracterização e impacto histopatológico por heterogeneidade de maneira dinâmica e evolutiva no câncer de pulmão. E dessa maneira, vê-se que a heterogeneidade genômica sozinha apresenta baixo fator de heterogeneidade não genética e não tumoral intra-imune e atinge várias vias relacionadas ao câncer, sendo teores de proliferação e inflamação, os quais propiciam diferenças e classificações histopatológicas do subtipo tumoral.

REFERÊNCIAS

1. Stanta G and Bonin S (2018) Overview on Clinical Relevance of Intra-Tumor Heterogeneity. *Front. Med.* 5:85. doi: 10.3389/fmed.2018.00085.
2. Garattini S, Fuso Nerini I, D’Incalci M. Not only tumor but also therapy heterogeneity. *Ann Oncol* (2018) 29:13–9. doi:10.1093/annonc/mdx646.
3. Stanta G, Bonin S. A practical approach to tumor heterogeneity in clinical research and diagnostics. *Pathobiology* (2017). doi:10.1159/000477813.
4. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature* (2013) 501:338–45. doi:10.1038/nature12625.
5. Oh, B.Y., Shin, H., Yun, J.W. et al. Intratumor heterogeneity inferred from targeted deep sequencing as a prognostic indicator. *Sci Rep* 9, 4542 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41098-0>.
6. Andor, N. et al. Pan-cancer analysis of the extent and consequences of intratumor heterogeneity. *Nat Med* 22, 105–113 (2016).
7. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro:INCA; [cited 2016 Jan 2]. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil; 2015. Available from: <http://inca.gov.br>.
8. Ismael GF, Coradazzi AL, Neto FA, Abdalla KC, Milhomem PM, Oliveira JS, et al. Aspectos clínicos e histopatológicos em câncer de pulmão: análise dos dados de uma instituição no interior paulista entre 1997 e 2008. *J Bras Oncol Clin.* 2010;7(22):72-8.
9. Mascarenhas E, Lessa G. Perfil clínico e sócio-demográfico de pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células atendidos num serviço privado. *J Bras Oncol Clin.* 2010;7(22):49-54.
10. Pasi A, Janne, James Chih-Hsin Yang, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-99.
11. Ardeshir-Larijani et al., 2018.F. Ardeshir-Larijani, P. Bhateja, M.B. Lipka, N. Sharma, P. Fu, A. Dowlati KMT2D Mutation Is Associated With Poor Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer *Clin. Lung Cancer*, 19 (2018), pp. e489-e501