

Perfil transcricional e resposta à quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama

MARIA APARECIDA AZEVEDO KOIKE FOLGUEIRA¹, IGOR MOYSES LONGO SNITCOVSKY², PAULO ROBERTO DEL VALLE³, MARIA LUCIA HIRATA KATAYAMA⁴, MARIA MITZI BRENTANI⁵, RENÉ ALOISIO DA COSTA VIEIRA⁶

¹ Professora Associada do Departamento de Radiologia, Disciplina de Oncologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP

² Doutor em Oncologia; Médico-Assistente do Laboratório de Investigação Médica (LIM-24) do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo, SP

³ Biomédico; Mestrando em Ciências, Área de Concentração em Oncologia pela FMUSP, São Paulo, SP

⁴ Doutora em Biologia Molecular; Bióloga do Departamento de Radiologia, Disciplina de Oncologia, FMUSP, São Paulo, SP

⁵ Professora Associada; Livre-Docente; Departamento de Radiologia, Disciplina de Oncologia, FMUSP, São Paulo, SP

⁶ Doutor em Oncologia; Médico do Departamento de Mastologia e Reconstrução do Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP

RESUMO

Objetivo: Na tentativa de melhorar a acurácia dos modelos preditivos de resposta à quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama, utilizou-se a tecnologia de cDNA *microarray* para determinar o perfil transcricional dos tumores. A avaliação de assinaturas gênicas, associadas à predição de resposta à quimioterapia neoadjuvante, é o objeto desta revisão. **Métodos:** Foi realizada busca no banco de dados eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, usando as palavras “breast cancer” AND “neoadjuvant/primary chemotherapy” AND “gene expression profile/microarray”. Recuperaram-se 279 publicações, excluindo-se as repetições, selecionando-se para exposição aquelas consideradas mais relevantes pelos autores. **Resultados:** O número de publicações acerca desse assunto vem crescendo ao longo dos anos, chegando a mais de 50 em 2010, abordando resposta a diferentes quimioterápicos como antraciclinas, taxanos, isoladamente ou em associação. Os primeiros estudos são do início da década passada e utilizaram plataformas de *microarray* produzidas pelos pesquisadores. Trabalhos mais recentes utilizam plataformas de *microarray* comerciais, cujos dados são depositados em bancos públicos, permitindo análise de um número maior de amostras. Foram identificados vários perfis transcricionais associados à resposta patológica completa. Outros autores utilizaram como desfecho a resposta clínica ao tratamento, determinando, nesse caso, um painel preditivo de resistência ao esquema quimioterápico em questão. Essa questão também é fundamental, pois pode contribuir para individualizar o tratamento, permitindo que pacientes resistentes a determinado agente quimioterápico sejam submetidos a outro esquema terapêutico. **Conclusão:** A identificação de pacientes responsivos à quimioterapia é de fundamental interesse e, apesar de passos importantes terem sido dados, o assunto merece estudos adicionais em vista de sua complexidade.

Unitermos: Neoplasias da mama; terapia neoadjuvante; quimioterapia; prognóstico; biologia molecular.

SUMMARY

Transcriptional profile and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

Objective: To improve the accuracy predictive models of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, cDNA microarray technology was used to study tumor transcriptional profile. Gene signatures associated with predicting the response to neoadjuvant chemotherapy are the subject of this review. **Methods:** The data base <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> search was conducted by using the words “breast cancer” AND “neoadjuvant/primary chemotherapy” AND “gene expression profile/microarray”. After excluding the repeats and selecting the publications considered most relevant by the authors to be presented, 279 publications were retrieved. **Results:** The number of publications regarding this subject has been increasing over the years, reaching over 50 in 2010, including the response to different chemotherapeutic drugs, such as anthracyclines and taxanes either alone or in combination. The first studies are from early last decade and used microarray platforms produced by the investigators. Recent studies have used commercial microarray platforms whose data have been stored in public databases, allowing for the analysis of a higher number of samples. Several transcriptional profiles associated with the complete pathological response were identified. Other authors used the clinical response to treatment as an endpoint, and, in this case, a predictive panel of resistance to the chemotherapeutic regimen at issue was determined. This is also a key issue, as it can contribute to individualize treatment, allowing patients resistant to a certain chemotherapeutic agent to be offered another therapeutic regimen. **Conclusion:** Identifying patients responsive to chemotherapy is of essential interest and despite major steps have been taken, the issue warrants further studies in view of its complexity.

Keywords: Breast neoplasms; neoadjuvant therapy; drug therapy; prognosis; molecular biology.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Radiologia, Disciplina de Oncologia, São Paulo, SP

Artigo recebido: 04/06/2010
Aceito para publicação: 02/03/2011

Correspondência para:
Maria Aparecida Azevedo Koike
Folgueira
Avenida Dr. Arnaldo, 455,
sala 4112
São Paulo – SP
CEP: 01246-903
Tel: (11) 3061-7165; Fax: (11)
3081-6580
makoike@lim24.fm.usp.br

Conflito de interesse: Não há.

INTRODUÇÃO

A quimioterapia adjuvante reduz a mortalidade por câncer de mama, sendo a sua indicação realizada segundo características do paciente e do tumor. Estas incluem idade, estado menopausal, tamanho do tumor, comprometimento linfonodal, grau de diferenciação, expressão de receptores de estrógeno e HER2/neu. Um desafio a ser equacionado é que a vantagem de sobrevida associada à quimioterapia adjuvante é descrita em um grupo de pacientes, sendo avaliada em cada indivíduo particularmente, apenas como uma probabilidade. Dessa forma, devemos considerar o risco de um paciente individual sofrer toxicidade desnecessária, pois estaria curado após o procedimento cirúrgico isoladamente ou, por outro lado, não se beneficiaria da quimioterapia, sofrendo recidiva mesmo com sua utilização. Uma outra questão é se existe vantagem do uso de determinadas classes de quimioterápicos, como taxanos ou antraciclinas para cada paciente. Portanto, é altamente desejável a identificação de marcadores preditivos, com alta acurácia, do benefício da quimioterapia.

Nesse sentido, a quimioterapia neoadjuvante é uma excelente oportunidade para o estudo de biomarcadores, já que a resposta patológica completa (RPC) é um desfecho intermediário com alta correlação com sobrevida prolongada e, portanto, bom prognóstico¹⁻³. Isso facilita a realização de estudos translacionais, pois torna-se desnecessário o acompanhamento dos pacientes por longos períodos. A quimioterapia neoadjuvante é uma opção para o tratamento de doença localmente avançada irresssecável, carcinoma inflamatório da mama e também de doença em estágio inicial. Em pacientes com doença ressecável, T1-T3 e N0-2, esquemas de quimioterapia neoadjuvante, incluindo quatro ciclos de antraciclinas, associam-se a alta taxa de resposta clínica objetiva (resposta completa e parcial), que varia entre 49%-85%, mas baixa taxa de resposta patológica completa (4%-13%) e de progressão de doença (1%-3% das pacientes)¹⁻³. O uso sequencial de antraciclinas e taxanos (paclitaxel ou docetaxel) eleva a taxa de resposta objetiva, bem como de resposta patológica completa, esta última chegando a 26%-34%, além de associar-se a menor porcentagem de pacientes com comprometimento linfonodal com relação a esquema baseado em antraciclinas^{2,4,5}. Também, a administração concomitante de antraciclina e taxano (doxorubicina e paclitaxel) ou taxano e não antracíclico (paclitaxel e cisplatina) induz alta taxa de resposta clínica objetiva (89%-91%) e taxa de resposta patológica completa em 14% e 24% dos casos, respectivamente^{6,7}.

Raros são os marcadores tumorais isolados que são preditivos de resposta patológica completa. Dentre esses, podemos citar a expressão tumoral de HER2, no caso de terapia com trastuzumabe. Observa-se que, em tumores com hiperexpressão de HER2/neu, a associação de trastuzumabe com a quimioterapia neoadjuvante se traduz em alta taxa de resposta patológica completa, isto é, 65%⁸. Ou-

tros marcadores estão associados à taxa de resposta patológica completa (RPC), entre eles a ausência de expressão de ER, histologia anaplásica, alto índice de proliferação e menor tamanho do tumor⁵. Demonstrou-se, ainda, que a RPC ao tratamento neoadjuvante com doxorubicina e ciclofosfamida (AC) está correlacionada ao subtipo específico de câncer de mama e ocorre com maior frequência em tumores HER2(+) (36%) e *basal-like* (27%), em contraste a luminal B (15%) e luminal A (0). A taxa de resposta clínica objetiva (resposta completa e resposta parcial) também é variável de acordo com os subtipos, e em tumores ER(+) (receptor de estrógeno positivo) varia de 39% (luminal A) a 58% (luminal B), e em tumores ER(-) de 70% (HER2(+)) a 85% (*basal-like*)⁹.

Na tentativa de melhorar a acurácia dos modelos preditivos de resposta à quimioterapia neoadjuvante, foram conduzidas análises utilizando a tecnologia de cDNA *microarray*. A expectativa é de que esta metodologia, que permite a análise concomitante da expressão gênica global do tumor, ao contrário de exames imuno-histoquímicos convencionais, nos quais a expressão de apenas algumas proteínas pode ser analisada, traga avanços na identificação de pacientes responsivos à quimioterapia. A avaliação de assinaturas gênicas associadas à predição de resposta à quimioterapia neoadjuvante são o objeto desta revisão.

MÉTODOS

Realizou-se uma busca no banco de dados eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, usado as palavras-chave 1- “breast cancer” AND “neoadjuvant chemotherapy” AND “gene expression profile”, 2- “breast cancer” AND “neoadjuvant chemotherapy” AND “microarray” 3- “breast cancer” AND “primary chemotherapy” AND “microarray” 4- “breast cancer” AND “primary chemotherapy” AND “gene expression profile”. Um total de 279 publicações foi recuperado desta busca, excluindo-se as repetições, sendo selecionadas para a exposição aquelas consideradas mais relevantes pelos autores desta revisão. Vale observar que foram recuperadas várias publicações referentes à quimioterapia, de um modo geral, que não quimioterapia neoadjuvante, as quais não foram consideradas neste artigo.

RESULTADOS

O número de publicações acerca do tema abordado vem crescendo ao longo dos anos (Figura 1), chegando a mais de 50 em 2010. Os primeiros estudos são do início da década passada, e tentaram identificar padrões transcricionais preditivos de resposta a fármacos isolados (antraciclina ou taxano) ou em associações [AC; 5-fluorouracila, epirrubina e ciclofosfamida, FEC; paclitaxel + FAC (5-fluorouracila, doxorubicina e ciclofosfamida); gencitabina, epirrubina e docetaxel] (Tabela 1). Foram utilizadas amostras tumorais obtidas antes do início da quimioterapia para análise da expressão gênica, utilizando-se plataformas de

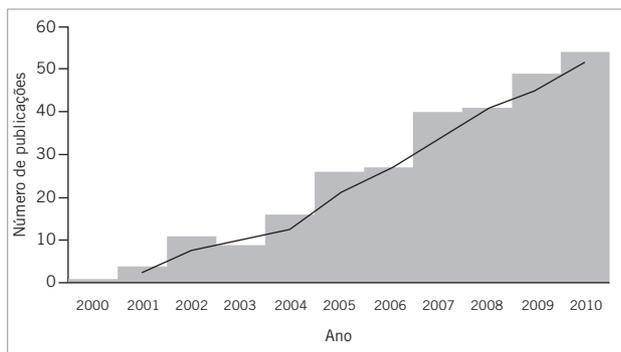


Figura 1 – Número de publicações anuais relacionadas com câncer de mama, perfil de expressão gênica (microarray), e quimioterapia primária/neoadjuvante (banco de dados PubMed).

microarray customizadas, isto é, produzidas pelos pesquisadores. Nesses estudos, analisavam-se amostras em um grupo de treinamento, que eram utilizadas para identificar um padrão de expressão gênica. A seguir, esse padrão transcricional era testado em um segundo grupo, denominado validação para avaliar a acurácia do modelo na predição de resposta. Nesse contexto, podemos citar os trabalhos pioneiros realizados por Sotiriou (2002)¹⁰, Chang (2003)¹¹, Zembutsu (2009)¹², Ayers (2004)¹³, Hess (2006)¹⁴ e Thuerigen (2006)¹⁵, que incluíram 10-81 pacientes em grupos treinamento e 6-51 pacientes em grupos de validação e identificaram diferentes perfis transcricionais associados à resposta, com acurácia de 78%-88%.

Tabela 1 – Estudos de perfil transcricional como fator preditivo de resposta à quimioterapia neoadjuvante

Autor/Ano	n (treinamento/validação)	Esquema	Assinatura genética	Acurácia
Sotiriou 2002 ¹⁰	10	Antraciclina	37G	–
Chang 2003 ¹¹	24/6	Docetaxel	92G	88%
Ayers 2004 ¹³	24/18	T + 4 FAC	74G	78%
Bertucci 2004 ²⁰	26	Doxorrubicina	–	–
Hannemann 2005 ²¹	31	AC ou AD	–	–
Hess 2006 ¹⁴	82/51	T/FAC	30G	95%
Thuerigen 2006 ¹⁵	5248	GE e Docetaxel	512G	88%
Folgueira 2006 ¹⁶	31/13	4 AC	Triplets	84,6%
Bonnefoi 2007 ²²	125	FEC ou TET	–	79-80%
Straver 2009 ²⁹	167	–	MammaPrint	–
Farmer 2009 ²⁸	63/51	FEC	Metagene estromal	AUC 0,7
Zembutsu 2009 ¹²	20	Docetaxel	9G	–
Williams 2009 ³⁴	275	FAC	GEM (modelo de expressão gênica)	S 71%, Sp 53%, PPV 32%, NPV 85%
Tabchy 2010 ³⁵	138 (T/FAC)	T/FAC	DLDA 30 (30 genes)	PPV 38%, NPV 88%
Korde 2010 ³⁶	21	TX	39 categorias	–
Ronde 2010 ³⁰	191	AC/TX ou Trastuzumab + T	Melecular subtyping	–
Lin 2010 ³⁷	37/13	ET/Ácido zoledrônico	23G	92%
Lee 2010 ³⁸	100	T/FAC	Nomograma/DLDA30/in vitro COXEN/in vivo COXEN	Nomograma/DLDA30 AUC 0,73
Rodriguez 2010 ²⁶	105/28	FEC ou AC ou TET	69G	AUC 0,79 (AC)
Bauer 2010 ³⁹	14	TE T/radioterapia	IG (MAP2)	–
Bianchini 2010 ²⁵	233	T/FAC	Alto MKS (escore de kinase associada a mitose)	RR 2,6 (associação com RPC)
Barros Filho 2010 ¹⁹	14	4AC	Triplets	71%
Chen 2011 ⁴⁰	55/55	T Cb	20G	80%
Naoi 2011 ⁴¹	50/34	T-FEC	106G	VPN > 90%
Fan 2011 ⁴²	150/75	T/FAC	–	AUC ~ 0.8

G, genes; n, número de pacientes; F, 5-fluorouracila; A, doxorrubicina; C, ciclofosfamida; T, paclitaxel; G, gencitabina; E, epirrubicina; Cb, carboplatina; X, capecitabine; RR, risco relativo; AUC, área sob a curva; RPC, resposta patológica completa; VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo; S, sensibilidade; Es, especificidade

Na população brasileira, nosso grupo tentou identificar padrões de expressão gênica que permitissem classificar tumores de acordo com sua agressividade¹⁶ e resposta à quimioterapia neoadjuvante¹⁷. Neste último estudo, foram incluídas 44 pacientes com doença estágio clínico II/III que receberam quatro ciclos de AC. A determinação de resposta clínica seguiu os critérios RECIST¹⁸; 35 pacientes foram classificadas como responsivas e nove (sete no grupo de treinamento e duas no grupo de validação) como não responsivas. Foram identificados dez trios de transcritos que separavam as amostras com alta acurácia. Entre eles, incluíam-se PRSS11 (serina protease 11 ou protease de proteína ligante 5 de fator de crescimento insulina-símile), MTSS1 (supressor de metástase 1) e CLPTM1 (proteína transmembrana associada à fenda palatina e lábio leporino), cuja expressão agrupou corretamente todas as amostras do grupo de treinamento. Como desdobramento deste estudo, procurou-se determinar se a expressão desses trios de genes poderia ser avaliada por RT-PCR quantitativo, um método muito mais acessível, mantendo seu poder preditivo de resposta ao tratamento. Analisou-se, então, a expressão de nove genes, incluídos em cinco trios de genes classificadores de resposta, em outro grupo de amostras de 14 pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante baseada em AC. A expressão de dois dos cinco trios conferiu classificação correta de 71% das amostras do grupo de validação biológica¹⁹ (Tabela 1), indicando que esses transcritos estão associados à resposta à quimioterapia.

Outros autores incluíram pacientes com características específicas, como por exemplo, Bertucci *et al.* (2004)²⁰, que determinaram um padrão transcricional associado à resposta patológica completa à doxorrubicina em pacientes com carcinoma inflamatório. Observou-se maior expressão de CDKN1B (p27), um inibidor da progressão do ciclo celular, em tumores com resposta patológica completa, bem como de genes que codificam quimiocinas, citocinas e receptores de citocinas, como CSF1R, CCL2, CCL3, MMP9, sugerindo papel para o sistema imune do hospedeiro na erradicação do tumor após a quimioterapia²⁰.

Nos casos anteriores, a preocupação foi a identificação de uma assinatura preditiva de resposta a um esquema de quimioterapia específico. Uma outra abordagem investigativa foi avaliar se os perfis de resposta seriam específicos ou compartilhados por diferentes esquemas de quimioterapia. Com esta finalidade, Hannemann *et al.* (2005)²¹ tentaram classificar o perfil gênico de 31 amostras tumorais de pacientes tratadas com AC ou AD (doxorrubicina e docetaxel); entretanto, não obtiveram sucesso. Seguindo esta hipótese, mas agora em subgrupo específico de tumores, isto é ER(-) (que, acredita-se, apresentem maior taxa de RPC que tumores ER(+)), Bonnefoi *et al.* (2007)²² tentaram estabelecer uma assinatura gênica preditiva de RPC à quimioterapia neoadjuvante consistindo de seis FEC

ou TET (três ciclos de docetaxel seguidos por três ciclos epirrubicina + docetaxel). Foram estudadas 125 amostras, que foram hibridizadas em *microarrays* Affymetrix X3P. A análise baseou-se na combinação do perfil de sensibilidade *in vitro* de culturas de células a um fármaco específico, dados estes previamente publicados²³. A assinatura preditiva mostrou acurácia para predição de resposta de 79% e 80% para os grupos FEC e TET, respectivamente. Entretanto, estudo semelhante realizado por outro grupo, levando em conta a mesma hipótese e utilizando painel de genes identificados por sua correlação com sensibilidade de linhagens de câncer de mama a quatro quimioterápicos isoladamente, não reproduziu os resultados de predição de resposta de pacientes tratados com a associação desses fármacos (paclitaxel seguido de FAC)²⁴.

Trabalhos mais recentes publicados em 2009-2011 utilizam plataformas de *microarrays* comerciais, como Mammaprint, Affymetrix HG-U133A, para análise da expressão gênica. A partir de resultados obtidos de modo mais homogêneo e depositados em bancos públicos, estudos foram gerados com análise bioinformática de um número maior de amostras presentes nos bancos de dados. Em geral, abordam-se vias que podem estar envolvidas em mecanismos associados ao processo de proliferação, reparo de DNA, resistência à quimioterapia, entre outros.

Em um desses estudos, Bianchini *et al.* (2010)²⁵ avaliaram o perfil da expressão de quinases associadas à mitose e observaram que um alto escore estava associado à maior probabilidade de RPC em tumores ER (+), mas, também, a pior prognóstico. É interessante observar que esse perfil, ao contrário do esperado, não relaciona a resposta patológica completa a bom prognóstico.

Valendo-se desse estratagema de análise de banco de dados, *in silico*, Rodriguez *et al.* (2010)²⁶ analisaram o perfil de tumores triplo negativo com relação ao padrão de expressão de genes de reparo de DNA associados à mutação de BRCA1. Nesse caso, foram incluídas pacientes tratadas com vários esquemas de quimioterapia (FEC, AC, TET) e um padrão defeituoso de expressão desse painel de genes de reparo associou-se a resposta à doxorrubicina e resistência a taxanos. Ainda em análise *in silico*, Iwamoto *et al.* (2010)²⁷, a partir da análise da expressão coordenada de conjuntos de genes, sugeriram que perfil associado à proliferação celular correlaciona-se resposta à quimioterapia em tumores ER(+), mas não nos ER(-). Além disso, Farmer *et al.* (2009)²⁸ demonstraram que a expressão de genes estromais associam-se à resistência de tumores ER(-) ao tratamento neoadjuvante com dois esquemas contendo antraciclina diferentes, FEC e T-FAC. É interessante observar que essa assinatura estromal não predisse sobrevida livre de recidiva em pacientes que não receberam quimioterapia, indicando que não seja fator prognóstico e sim fator preditivo de resposta ao tratamento²⁸.

Outro ataque experimental envolveu a análise de perfis já consagrados por sua relação com prognóstico da doença. Estudos, como o de Straver *et al.* (2010)²⁹, testaram a hipótese de que a assinatura prognóstica de 70 genes “Mammaprint” seria também preditiva de resposta à quimioterapia. Para isto, foram incluídas 166 pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante (vários esquemas), das quais 86% e 14% foram classificadas como de mau e bom prognóstico, respectivamente. Nenhuma paciente com assinatura de bom prognóstico (0/23) apresentou RPC, em contraste com 29/144 pacientes com mau prognóstico. Logo, a assinatura Mammaprint parece ser preditiva de benefício da quimioterapia.²⁹

Já Ronde *et al.* (2010)³⁰ analisaram se o perfil transcricional poderia trazer contribuição adicional em predição de resposta à quimioterapia nos subtipos histológicos definidos por imuno-histoquímica (tumores triplo negativos; HER2(+); luminais (ER+)/HER2(-)). Nesse estudo, 195 tumores foram comparados quanto aos subtipos definidos por imuno-histoquímica e por perfil de expressão de mRNA (Basal, HER2(+), Luminal A, Luminal B e normal-símile) e testado quanto ao poder de prever resposta completa à quimioterapia neoadjuvante. Os resultados demonstraram que tumores HER2(+), segundo exame imuno-histoquímico, podem não ser classificados como tal pelo perfil molecular e, quando isso ocorre, a taxa de resposta à quimioterapia é baixa (8%) *versus* 54% em tumores HER2(+), segundo análise de perfil gênico.

DISCUSSÃO

Observamos que o assunto “Perfil transcricional e resposta à quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama” é motivo de crescente interesse, em vista do número de trabalhos que vêm sendo produzidos; entretanto, inúmeras questões permanecem.

Alguns perfis de expressão gênica preditivos de resposta à quimioterapia neoadjuvante foram identificados, os quais podem contribuir para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na resistência ao tratamento. Contudo, estes perfis transcricionais são heterogêneos e provavelmente refletem a complexidade biológica da resposta à quimioterapia. Resta saber se os diferentes painéis são superponíveis e identificam os mesmos tumores com relação à resposta ao tratamento, e se padrões mais homogêneos existem em outros níveis de regulação transcricional e traducional. Vale lembrar que a assinatura gênica tumoral está fortemente associada ao prognóstico da doença,^{31,32} e a maioria dos perfis de expressão gênica preditivos de resposta à quimioterapia neoadjuvante já descritos está baseada em resposta patológica completa, logo, parcialmente associada ao prognóstico. Apesar disso, estudos recentes indicam que a assinatura transcricional preditiva de PRC pode não estar relacionada ao bom prognóstico da doença^{25, 28, 29}.

Por outro lado, alguns autores utilizaram como desfecho a reposta clínica ao tratamento^{11,17,28}. Como neste caso considera-se resposta objetiva *versus* não resposta (doença estável e progressão de doença), determina-se um painel preditivo de resistência ao esquema quimioterápico em questão. Essa questão também é fundamental, pois pode contribuir para individualizar o esquema de tratamento, permitindo que pacientes resistentes a determinado agente quimioterápico sejam submetidos a outro esquema terapêutico.

A resistência aos quimioterápicos parece complexa. Alguns mecanismos de resistência podem ser comuns a vários fármacos, como a expressão de genes MDR1 e MRP, que codificam glicoproteína de membrana, que provoca extrusão do fármaco. Outros exemplos são alterações do maquinário da apoptose, por hiperexpressão de BCL2, menor expressão de BAX, mutação de TP53, expressão do oncogene H-RAS, expressão de MDM2. Além disso, o próprio medicamento, ao interagir com o DNA, pode provocar mutações adicionais. Para estudar resistência tumoral intrínseca e adquirida em câncer de mama, utilizamos a estratégia de avaliar a expressão gênica diferencial entre amostras de pacientes resistentes ao tratamento (doença estável e progressão de doença) e amostras residuais consideradas inicialmente responsivas (resposta parcial). Nesse caso, observamos que vias reguladas são de JNK e apoptose, as quais podem contribuir para o processo de resistência, e que maior expressão de CTGF e DUSP1 em amostras residuais pode refletir a resistência a ciclos adicionais de AC³³.

CONCLUSÃO

Em suma, a identificação de pacientes responsivos à quimioterapia é de fundamental interesse e, apesar de passos importantes terem sido dados, o assunto merece estudos adicionais em vista de sua complexidade.

REFERÊNCIAS

1. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Namounas E, Brown A, Fisher ER *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2672-85.
2. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19:4224-37.
3. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B *et al.* Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24:2019-27.
4. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002;20:1456-66.
5. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF *et al.* Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol.* 2005;23:5983-92.

6. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, Namer M, Mauriac L *et al*. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4958-65.
7. Ezzat AA, Ibrahim EM, Ajarim DS, Rahal MM, Raja MA, Tulbah AM *et al*. Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally advanced breast cancer: analysis of 126 patients. *Br J Cancer*. 2004;90:968-74.
8. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL *et al*. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3676-85.
9. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F *et al*. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2329-34.
10. Sotiriou C, Powles TJ, Dowsett M, Jazaeri AA, Feldman AL, Assersohn L *et al*. Gene expression profiles derived from fine needle aspiration correlate with response to systemic chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002;4:R3.
11. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Elledge R *et al*. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 2003;362:362-9.
12. Zembutsu H, Suzuki Y, Sasaki A, Tsunoda T, Okazaki M, Yoshimoto M *et al*. Predicting response to docetaxel neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancers through genome-wide gene expression profiling. *Int J Oncol*. 2009;34:361-70.
13. Ayers M, Symmans WF, Stec J, Damokosh AI, Clark E, Hess K *et al*. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:2284-93.
14. Hess KR, Anderson K, Symmans WF, Valero V, Igrahim N, Mejia JA *et al*. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:4236-44.
15. Thuerigen O, Schneeweiss A, Toedt G, Warnat P, Hahn M, Kramer H *et al*. Gene expression signature predicting pathologic complete response with gemcitabine, epirubicin, and docetaxel in primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:1839-45.
16. Folgueira MA, Brentani H, Katayama ML, Patrão DF, Carraro DM, Mourão Netto M *et al*. Gene expression profiling of clinical stages II and III breast cancer. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39:1101-13.
17. Folgueira MA, Carraro DM, Brentani H, Patrão DF, Barbosa EM, Netto MM *et al*. Gene expression profile associated with response to doxorubicin-based therapy in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:7434-43.
18. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L *et al*. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines). *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-16.
19. Barros Filho MC, Katayama MLH, Brentani H, Abreu APS, Barbosa EM, Oliveira CT *et al*. Expression of gene trios as predictive markers of response to doxorubicin based primary chemotherapy in breast cancer patients. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43:1225-31.
20. Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, Charafe-Jauffret E, Nasser V, Loriod B *et al*. Gene expression profiling for molecular characterization of inflammatory breast cancer and prediction of response to chemotherapy. *Cancer Res*. 2004; 64:8558-65.
21. Hannemann J, Oosterkamp HM, Bosch CA, Velds A, Wessels LF, Loo C *et al*. Changes in gene expression associated with response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Clin Oncol*. 2005;23:3331-42.
22. Bonnefoi H, Potti A, Delorenzi M, Mauriac L, Campone M, Tubiana-Hulin M *et al*. Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2007;8:1071-8.
23. Potti A, Dressman HK, Bild A, Riedel RF, Chan G, Sayer R *et al*. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. *Nat Med*. 2006;12:1294-300. Erratum in: *Nat Med*. 2007;13:1388. *Nat Med*. 2008;14:889.
24. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA *et al*. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1275-81.
25. Bianchini G, Iwamoto T, Qi Y, Coutant C, Shiang CY, Wang B *et al*. Prognostic and therapeutic implications of distinct kinase expression patterns in different subtypes of breast cancer. *Cancer Res*. 2010;70:8852-62.
26. Rodriguez AA, Makris A, Wu MF, Rimawi M, Froehlich A, Dave B *et al*. DNA repair signature is associated with anthracycline response in triple negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:189-96.
27. Iwamoto T, Bianchini G, Booser D, Qi Y, Coutant C, Ya-Hui Shiang C *et al*. Gene pathways associated with prognosis and chemotherapy sensitivity in molecular subtypes of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:264-72.
28. Farmer P, Bonnefoi H, Anderle P, Cameron D, Wirapati P, Becette V *et al*. A stroma-related gene signature predicts resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Nat Med*. 2009;15:68-74. Erratum in: *Nat Med*. 2009;15:220.
29. Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, Linn SC, Loo CE, Wesseling J *et al*. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2411-8.
30. Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, Mulder L, Straver ME, Vrancken Peeters MJ *et al*. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119:119-26.
31. Sorlie 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 USA*. 2001;98:10869-10874.
32. 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;347:1999-2009.
33. Koike Folgueira MA, Brentani H, Carraro DM, Barros Filho MC, Hirata Katayama ML, Santana de Abreu AP *et al*. Gene expression profile of residual breast cancer after doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep*. 2009;22:805-13.
34. Williams PD, Cheon S, Havaleshko DM, Jeong H, Cheng F, Theodorescu D *et al*. Concordant gene expression signatures predict clinical outcomes of cancer patients undergoing systemic therapy. *Cancer Res*. 2009;69:8302-9.
35. Tabchy A, Valero V, Vidaurre T, Lluch A, Gomez H, Martin M *et al*. Evaluation of a 30-gene paclitaxel, fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy response predictor in a multicenter randomized trial in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:5351-61.
36. Korde LA, Lusa L, McShane L, Lebowitz PF, Lukes L, Camphausen K *et al*. Gene expression pathway analysis to predict response to neoadjuvant docetaxel and capecitabine for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119:685-99.
37. Lin Y, Lin S, Watson M, Trinkaus KM, Kuo S, Naughton MJ *et al*. A gene expression signature that predicts the therapeutic response of the basal-like breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:691-9.
38. Lee JK, Coutant C, Kim YC, Qi Y, Theodorescu D, Symmans WF *et al*. Prospective comparison of clinical and genomic multivariate predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:711-8.
39. Bauer JA, Chakravarthy AB, Rosenbluth JM, Mi D, Seeley EH *et al*. Identification of markers of taxane sensitivity using proteomic and genomic analyses of breast tumors from patients receiving neoadjuvant paclitaxel and radiation. *Clin Cancer Res*. 2010;16:681-90.
40. Chen Y, Chen C, Yang B, Xu Q, Wu F, Liu F *et al*. Estrogen receptor-related genes as an important panel of predictors for breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Lett*. 2011;302:63-8.
41. Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y *et al*. Prediction of pathologic complete response to sequential paclitaxel and 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide therapy using a 70-gene classifier for breast cancers. *Cancer*. 2011;Feb 8. [Epub ahead of print]
42. Fan C, Prat A, Parker JS, Liu Y, Carey LA, Troester MA *et al*. Building prognostic models for breast cancer patients using clinical variables and hundreds of gene expression signatures. *BMC Med Genomics*. 2011;4:3.