

Katia R. M. Leite, Gabriel Arantes, Karina Normílio da Silva, Sabrina T. Reis, Ruan Pimenta, Vanessa Guimarães, Iran A. Silva, Rafael Ferreira Coelho, Willian Nahas
Faculdade de Medicina da USP – LIM55
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Introdução e Objetivo

O padrão 5 de Gleason que compõe os carcinomas prostáticos (CaP) com escores 9 e 10, hoje classificados também como ISUP 5, têm comportamento agressivo, relacionado a altos índices de recidiva e mortalidade câncer específica (Figura 1). O padrão ductal (Figura 2) que frequentemente é graduado como Gleason ≥ 8 (ISUP 4 ou 5) tem se mostrado mais agressivo em estudos recentemente publicados. Raros estudos relacionam esse padrão com mutações específicas, principalmente em genes de reparo do DNA, do tipo recombinação homóloga e mismatch repair (BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM, PALB3 e MSH2) havendo um vácuo de informação que poderia ser aplicada no desenvolvimento de novos biomarcadores prognósticos e no desenho de novas drogas alvo-moleculares. Nosso objetivo foi a identificação de variantes genéticas específicas do padrão 5 de Gleason, particularmente do tipo ductal.

Método

Estudamos espécimes cirúrgicos de 14 pacientes com CaP, especificamente áreas representativas do padrão 5 de Gleason e do padrão ductal, comparando com 3 grupos controles, tecido prostático normal e tecido representativo dos padrões 3 e 4 de Gleason. A técnica utilizada foi o sequenciamento em equipamento Illumina MiSeq TruSeq com o uso do Cancer Panel (56 genes, 212 amplicons, cobertura $\geq 500\times$). Analisamos também as lâminas escaneadas, dados clínicos e de sequenciamento relativos ao CaP do estudo TCGA. Nessa casuística, 202 pacientes foram graduados Gleason 8 a 10, sendo 78 de padrão ductal. Todas as análises foram feitas no cBioportal.

Figuras

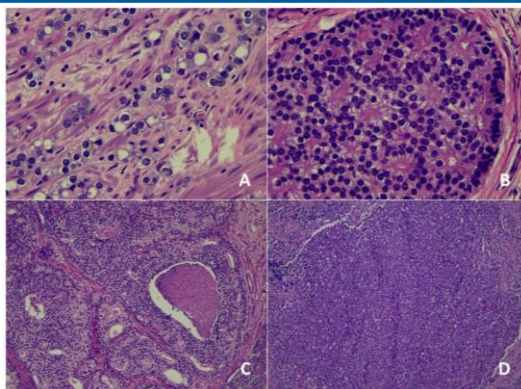


Figura 1. Padrões histológicos que caracterizam o padrão 5 de Gleason. (A) Células isoladas, (B) Rosetas, (C) Comedonecrose e (D) Blocos sólidos.

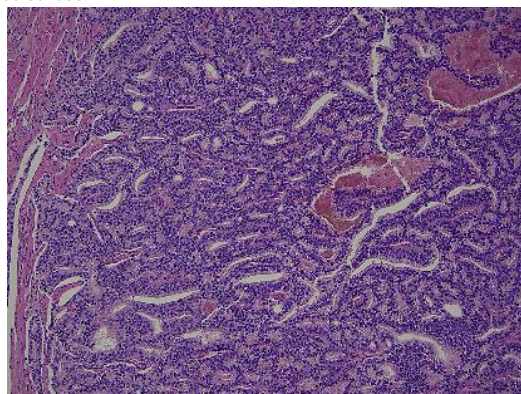


Figura 2. Carcinoma de padrão ductal cribriforme

Resultados

Variantes nos genes ATM, KIT, TP53, SMAD4, PIK3CA, FRG1BP e TTN foram comuns ao padrão 5 de Gleason e ao subtipo ductal. Na tabela 1 abaixo estão os genes diferencialmente expressos pelos tumores usuais e o padrão ductal.

Tabela 1. Mutações expressas no carcinoma Gleason ≥ 8 e no carcinoma ductal, encontradas na nossa casuística e descritas pelo TCGA no câncer de próstata.

Padrão 5 de Gleason	PTEN	ERBB2	FGFR3	KDR	CSF1R	MET	BRAF	KIT	PDGFRA
Ductal	SMARCB1	SPOP	MUC16	MUC17	KMT2C				

Conclusão

Identificamos variantes genéticas exclusivas no padrão 5 de Gleason e no carcinoma de padrão ductal, sabidamente mais agressivo, que devem ser validadas e constituem um potencial biomarcador prognóstico além de propiciar o desenho de novas drogas alvo-moleculares

Referências

- Ozsoy M. et al. Urologic oncology. 2017.
- Knipper S. et al. Clin Genitourin Cancer. 2019;17(3):231-7 e2.
- Seipel AH. Et al. Pathology. 2016;48(5):398-405.
- Chow K. et al. European Journal of Cancer. 2021;148:440-50.
- Bergamin S. et al. Clinical oncology. 2019;31(2):108-14.