

RELAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS NO GENE ABCB1 COM AS PRINCIPAIS TOXICIDADES INDUZIDAS POR CARBOPLATINA E PACLITAXEL EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO

Palavras-Chave: NEOPLASIAS PULMONARES, CARBOPLATINA, PACLITAXEL

Autores/as:

GIOVANA FERNANDA SANTOS FIDELIS [UNICAMP]

Prof.^a Dr.^a PATRICIA MORIEL¹ (orientadora), CECÍLIA SEGUIN¹, PEDRO VASCONCELOS¹, ARISTÓTELES BARBEIRO¹, LAIR ZAMBON¹, MAURÍCIO PERROUND JR¹, ÉDER PINCINATO²

¹UNICAMP,²UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE

INTRODUÇÃO:

O câncer de pulmão é o tipo de câncer mais prevalente no Brasil e que apresenta maior taxa de mortalidade. Dado o diagnóstico tardio da doença, as opções de tratamento se limitam a quimioterapia, a qual é aplicada como um tratamento paliativo nos casos mais avançados (Wintner, et al, 2013). Dentre os protocolos quimioterápicos, a associação de carboplatina à paclitaxel é a combinação mais indicada, visto que a sua associação configura uma opção terapêutica efetiva, bem tolerada e com um perfil de toxicidade favorável ao paciente, quando comparada com outros protocolos (Avelino, et. al, 2015). Entretanto, o tratamento apresenta diversos efeitos adversos, como a mielossupressão, que impactam diretamente na qualidade de vida do paciente e sua resposta ao tratamento (Mangal, et. al, 2017). O gene ABCB1 está envolvido no transporte de moléculas, como quimioterápicos, e polimorfismos neste gene podem estar relacionados a resposta e toxicidade de fármacos (Campa, et. al, 2012). A fim de melhorar o tratamento e, conseqüentemente, a qualidade de vida do paciente, espera-se que este estudo estabeleça uma relação entre a toxicidade induzida pelos quimioterápicos sobre genes específicos. Assim, possibilitando um tratamento mais efetivo e com uma menor taxa de efeitos adversos, através de um diagnóstico preditivo. Portanto, o objetivo deste trabalho é relacionar os polimorfismos no gene ABCB1 com as principais toxicidades induzidas por carboplatina e paclitaxel em pacientes com câncer de pulmão no primeiro ciclo de quimioterapia.

METODOLOGIA:

O estudo foi feito no ambulatório de oncopneumologia no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Foram incluídos pacientes com idades entre 18 a 80 anos, com diagnóstico histológico de carcinoma brônquico (carcinoma de não pequenas células ou carcinoma de pequenas células), com indicação de tratamento com quimioterapia baseada em carboplatina combinada com paclitaxel, independente do estadio TNM e de acordo com os protocolos do serviço e com termo de consentimento esclarecido escrito e assinado antes de ingressar no estudo. Este estudo e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (CAAE: 83196318.8.0000.5404).

Análise das toxicidades: Foram investigadas a nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidades gastrointestinais e a mielotoxicidade, induzidas pela carboplatina. A análise é feita através da comparação das coletas de sangue solicitados na primeira consulta (D0) e após 15 dias (D15) da quimioterapia. A toxicidade foi classificada em relação à gravidade de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE - versão 4). Em relação às toxicidades gastrointestinais, foram investigadas a náusea, vômito e diarreia por meio de ligação telefônica ou entrevista pessoalmente nos dias de retorno do paciente ao ambulatório.

Análise dos polimorfismos: Para determinação dos polimorfismos no gene ABCB1 foram coletados 4 mL de sangue, em tubos contendo EDTA, utilizados para genotipagem. A pesquisa de polimorfismos foi realizada pelo sistema de genotipagem TaqMan® Genotyping Assays.

Análise dos resultados: Foi realizada a análise descritiva com apresentação de frequências absolutas/percentuais para as variáveis categóricas e medidas de posição (média, mediana) e dispersão (desvio-padrão, range) para as variáveis numéricas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

Dados demográficos: Dentre os 71 pacientes incluídos, a maioria dos pacientes eram homens (41,0%) com idade média de $62,31 \pm 7,05$ anos, predominantemente brancos (60,0%). Em relação ao estado civil, a maioria eram casados (36,0%). A renda familiar média foi de $1,89 \pm 1,41$ salários mínimos e 28,0% encontram-se aposentados. Os pacientes apresentaram uma média de $6,23 \pm 4,53$ anos de estudo, sendo que a maioria deles possui ensino fundamental incompleto (35,0%).

Dados clínicos: Em sua maioria, os pacientes eram tabagistas acentuados (36,6%), sendo que 33,8% eram tabagistas discretos, 21,1% não eram tabagistas e 8,45% classificados como tabagistas moderados. Em relação ao etilismo, a maioria dos pacientes eram abstêmios (33,8%). O índice de massa corpórea (IMC) teve uma média de $24,52 \pm 5,62$ Kg/m². A maioria dos pacientes apresentaram KPS (Escala de Karnofsky) de 100% (88,7%), sendo que 8,45% de 90% e mesma porcentagem de 80% e 60% (1,4%). O tipo histológico predominante foi o adenocarcinoma (62,0%). Predominaram pacientes sem comorbidades (66,2%), como diabetes e hipertensão. Não houveram pacientes que necessitaram de sonda nasogástrica e traqueostomia antes e depois da quimioterapia. Nenhum deles passou por ressecção cirúrgica do tumor antes do tratamento.

AVALIAÇÃO DAS TOXICIDADES

Toxicidades gastrointestinais: Observou-se que, dentre os pacientes que apresentaram toxicidade gastrointestinal, a náusea em grau 1 foi a mais prevalente (24,0%), seguida por diarreia grau 1 (14,0%) e vômito grau 1 (5,6%). O maior grau de toxicidade observado foi vômito e náusea em grau 3, em 1,4% dos casos (tabela 1).

Tabela 1. Graus de reações adversas gastrointestinais após o primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina – frequência absoluta (frequência relativa) (n=71 pacientes)

Grau	Náusea (n, %)	Vômito (n, %)	Diarreia (n, %)
0	53 (74,6)	66 (93,0)	61 (86,0)
1	17 (24,0)	4 (5,6)	10 (14,0)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)
4	-*	0 (0,0)	0 (0,0)

Legenda: n= número absoluto de pacientes; náusea= desordem caracterizada por sensação de enjoo e estímulo ao vômito; vômito= desordem caracterizada por ato reflexivo e ejeção do conteúdo do estômago pela boca; diarreia= desordem caracterizada por frequentes evacuações líquidas. *Não há grau de toxicidade segundo o CTCAE (versão 4).

Toxicidades hematológicas: A maioria dos pacientes apresentaram um predomínio de grau 0 para anemia (67,6%), leucopenia (77,5%), neutropenia (93,0%), linfopenia (95,8%) e plaquetopenia (87,3%). A presença de anemia grau 1 foi observada em 31,0% dos pacientes, sendo a toxicidade mais prevalente (tabela 2).

Tabela 2. Graus de reações adversas hematológicas após o primeiro ciclo de quimioterapia com o protocolo carboplatina e paclitaxel (frequência absoluta e frequência relativa) (n=71 pacientes)

Grau	Anemia (n, %)	Leucopenia (n, %)	Neutropenia (n, %)	Linfopenia (n, %)	Plaquetopenia (n, %)
0	48 (67,6)	55 (77,5)	66 (93,0)	68 (95,8)	62 (87,3)
1	22 (31,0)	10 (14,1)	4 (5,6)	2 (2,8)	9 (12,7)
2	1 (1,4)	5 (7,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
3	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Legenda: n= número absoluto de pacientes

Toxicidades renais: A maioria dos pacientes apresentaram grau 0 para o aumento de creatinina (97,2%), redução do clearance de creatinina (74,6%), hiperuricemia (93,0%), hiponatremia (74,6%), hipomagnesemia (85,9%), hipocalcemia (94,4%), hipofosfatemia (100,0%) e hipocalcemia (85,9%). A toxicidade grau 1 mais prevalente observada foi a hiponatremia e redução do clearance de creatinina (ambas em 25,4%), seguidas por hipocalcemia (14,1%), hipomagnesemia (12,7%), hiperuricemia (7,0%) e hipocalcemia (4,2%). O maior grau de toxicidade observado foi hipocalcemia grau 3 (1,4%) (tabela 3 e 4).

Tabela 3. Graus de reações adversas renais após o primeiro ciclo de quimioterapia com o protocolo carboplatina e paclitaxel – aumento da creatinina e diminuição do *clearance* de creatinina - frequência absoluta (frequência relativa)(n=71 pacientes)

Grau	Aumento de Creatinina (n, %)	Redução do <i>clearance</i> de creatinina (n, %)
0	69 (97,2)	53 (74,6)
1	2 (2,8)	18 (25,4)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
3	0 (0,0)	0 (0,0)
4	0 (0,0)	0 (0,0)

Legenda: n= número absoluto de pacientes

Tabela 4. Graus de reações adversas renais após o primeiro ciclo de quimioterapia com o protocolo carboplatina e paclitaxel - hiperuricemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipocalcemia - frequência absoluta (frequência relativa)(n=71 pacientes)

Grau	Hiperuricemia (n, %)	Hiponatremia (n, %)	Hipomagnesemia (n, %)	Hipocalcemia (n, %)	Hipofosfatemia (n, %)	Hipocalcemia (n, %)
0	66 (93,0)	53 (74,6)	61 (85,9)	67 (94,4)	71 (100,0)	61 (85,9)
1	5 (7,0)	18 (25,4)	9 (12,7)	3 (4,2)	-*	10 (14,1)
2	-*	-*	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Legenda: n= número absoluto de pacientes. *Não há grau de toxicidade segundo o CTCAE (versão 4).

Toxicidades hepáticas: A maioria dos pacientes apresentaram grau 0 de hipoalbuminemia (80,3%), aumento de AST (97,2%), aumento de ALT (94,4%), aumento de FALC (85,9%) e aumento de BT (100,0%). A toxicidade hepática grau 1 mais observada nos pacientes foi a hipoalbuminemia (18,3%), seguida pelo aumento de FALC (11,3%). Houveram toxicidades grau 2 presentes na hipoalbuminemia (1,4%) e aumento de FALC (2,8%). O grau de toxicidade mais elevado observado foi aumento de ALT grau 3 (tabela 5).

Tabela 5. Graus de reações adversas hepáticas após o primeiro ciclo de quimioterapia com o protocolo carboplatina e paclitaxel - hipoalbuminemia, aumento de AST, aumento de ALT, aumento de FALC e aumento de BT - frequência absoluta (frequência relativa)(n=71 pacientes).

Grau	Hipoalbuminemia (n, %)	Aumento de AST (n, %)	Aumento de ALT (n, %)	Aumento de FALC (n, %)	Aumento de BT (n, %)
0	57 (80,3)	69 (97,2)	67 (94,4)	61 (85,9)	71 (100,0)
1	13 (18,3)	2 (2,8)	3 (4,2)	8 (11,3)	0 (0,0)
2	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,8)	0 (0,0)
3	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Legenda: n= número absoluto de pacientes; AST= Aspartato Aminotransferase; ALT= Alanina Aminotransferase; FALC= Fosfatase Alcalina; BT= Bilirrubina Total.

ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS

Dentre os 49 pacientes incluídos para avaliação dos polimorfismos pela técnica de PCR-*real time*, observou-se uma prevalência do genótipo heterozigoto para o polimorfismo rs1045642 do gene ABCB1 (43%), seguido pelo homozigoto variante (37%). O genótipo menos prevalente foi o homozigoto selvagem (20%).

Tabela 6. Definição do genótipo do polimorfismo rs1045642 da ABCB1.

Genótipos	Polimorfismos do gene ABCB1 rs1045642
Homozigoto Selvagem	AA
Heterozigoto	AG
Homozigoto Variante	GG

Tabela 7. Genótipo do polimorfismo rs1045642 do gene ABCB1 (n=49).

Genótipos	Polimorfismos do gene ABCB1 Número absoluto (porcentagem) Rs1045642
Homozigoto Selvagem	10 (20%)
Heterozigoto	21 (43%)
Homozigoto Variante	18 (37%)

Tabela 8. Comparação da frequência populacional do alelo variante dos polimorfismos do gene ABCB1, em pacientes com câncer de pulmão tratados com carboplatina em relação a dados mundiais (n=49).

SNP	Alelo ancestral > variante	Frequência populacional do alelo variante*	Frequência do alelo variante na população do estudo
rs1045642 3435T > C C3435T	G > A	Geral: A=40%	AG = 43%
		Africana: A=15%	
		Americana: A=43%	
		Asiática (leste): A=40%	
		Europeia: A=52%	
Asiática (sul): A=57%			

Fonte: Projeto 1000 Genomas (<http://www.ensembl.org/index.html>). Frequência do alelo polimórfico na população brasileira de acordo com Burim et al, 2004; Nishimoto et al, 2000; Rossini et al, 2006 e Fernandes et al, 2016.

CONCLUSÕES PRELIMINARES:

A partir da análise das toxicidades, foi possível observar que a toxicidade hematológica está presente em alto grau nos pacientes. A frequência do alelo variante do gene estudo está próxima a frequência da população geral. Devido ao número de pacientes pequenos ainda não foi possível fazer a correlação das reações adversas com os polimorfismos, mas o estudo ainda está incluindo pacientes.

BIBLIOGRAFIA:

AVELINO CUR, CARDOSO RM, AGUIAR SS, SILVA MJS. **Assessment of quality of life in patients with advanced non-small cell lung carcinoma treated with a combination of carboplatin and paclitaxel.** J Bras Pneumol 2015 Abr;41(2):133-142.

CAMPA D, MULLER P, EDLER L, KNOEFEL L, BARALE R, HEUSSEL CP, THOMAS M, CANIZAN F, RISCH A. **A comprehensive study of polymorphisms in ABCB1, ABCC2 and ABCG2 and lung cancer chemotherapy response and prognosis.** Int. J. Câncer 2012; 131:2920-2928.

MANGAL S, GAO W, LI T, ZHOU QT. **Pulmonary delivery of nanoparticle chemotherapy for the treatment of lung cancers: challenges and opportunities.** Acta Pharmacol Sin 2007 Jun;38: 782–797.

U.S Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U.S Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, (2010) Version 4.0.

Projeto 1000 Genomas [homepage na internet]. Frequência do alelo polimórfico na população brasileira de acordo com Burim et al, 2004; Nishimoto et al, 2000; Rossini et al, 2006 e Fernandes et al, 2016 [acesso em 15 de maio de 2021]. Disponível em: <<http://www.ensembl.org/index.html>>.

WINTNER LM, GIESINGER JM, ZABERNIGG A, SZTANKAY M, MERANER V, et. al. **Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines.** Br J Cancer 2013 Out;109(9):2301-2308.