



INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMO EM *ABCB1* NAS REAÇÕES ADVERSAS E SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO TRATADOS COM CARBOPLATINA E PACLITAXEL

Palavras-Chave: NEOPLASIAS PULMONARES, CARBOPLATINA, PACLITAXEL

Autores(as):

GIOVANA FERNANDA SANTOS FIDELIS, FCF – UNICAMP
Prof^a. Dr^a. PATRICIA MORIEL (orientadora), FCF – UNICAMP;
CECILIA SEGUIN, FCM – UNICAMP; PEDRO VASCONCELOS, FCM – UNICAMP;
ARISTÓTELES BARBEIRO, FCM – UNICAMP; LAIR ZAMBON, FCM – UNICAMP;
MAURÍCIO PERROUND JR, FCM – UNICAMP; ÉDER PINCINATO, FCF - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

O câncer de pulmão é o tipo de câncer mais prevalente no Brasil, com alto índice 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. 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, que impactam diretamente na qualidade de vida do paciente e sua resposta ao tratamento (Mangal, *et al.*, 2015).

Genes da família ABC estão envolvidos no transporte de moléculas, como quimioterápicos, e polimorfismos nestes podem estar relacionados a resposta e toxicidade de fármacos (Campa, *et al.*, 2012). O objetivo deste trabalho é relacionar o polimorfismo no gene *ABCB1* com as principais reações adversas induzidas por carboplatina e paclitaxel em pacientes com câncer de pulmão, visando possibilitar um diagnóstico preditivo para um tratamento mais efetivo desses pacientes; além disso, visa contribuir com o conhecimento acerca da influência de polimorfismos no tratamento antineoplásico.

METODOLOGIA:

O estudo foi feito no ambulatório de oncopneumologia no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). 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 estadió 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 UNICAMP (CAAE: 83196318.8.0000.5404).

Foram investigadas as reações adversas gastrointestinais, hematológicas, hepáticas e renais, induzidas pela carboplatina e paclitaxel. As reações adversas foram classificadas em relação à gravidade de acordo com os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE – versão 4) (*US Department of Health and Human Services, 2010*).

Para determinação dos polimorfismos, foram coletados 4mL de sangue dos pacientes, em tubos contendo EDTA, utilizados para genotipagem. A pesquisa de polimorfismos foi realizada pelo sistema de genotipagem TaqMan® Genotyping Assays. Para o estudo da associação farmacogenômica, o Equilíbrio de Hardy-Weinber (HWE) foi empregado para a validação dos polimorfismos (aceitável=HWE>0.05).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram incluídos 113 pacientes com idade média de 63,2 anos, a maioria do sexo masculino (53,1%) com idade média de 63,23 ± 7,31 anos, brancos (82,3%), casados (48,7%), aposentados (47,8%), etilistas discretos (34,5%), tabagistas acentuados (38,1%), com renda familiar de 1,96 ± 1,52 salários mínimos, 6,99 ± 4,55 anos de estudo, KPS (Escala de Karnofsky) de 100% (89,4%), sem comorbidades (57,5%), como diabetes e hipertensão, e tipo histológico adenocarcinoma (58,4%).

As reações adversas (RAMs) mais significativas foram anemia (38,1%), náusea (23,9%), redução do *clearance* de creatinina (25,2%), hipocalcemia (26,3%) e hiponatremia (20,5%), todas em grau 1. Foram consideradas significativas as RAMs com frequência maior que 20%.

Em relação ao genótipo, a prevalência foi de pacientes homozigotos GG para o rs1128503 do gene *ABCB1*. As Tabelas 1 e 2 apresentam as regressões logística para vômito e diarreia, e óbito, respectivamente.

Tabela 1 – Regressão logística para vômito e diarreia, a partir de genótipos de *ABCB1* (rs1128503)

Variável	Vômito					Diarreia				
	Grau 0 (N=97)	Grau 1 (N=16)	p-value ⁴	OR	IC 95%	Grau 0 (N=96)	Grau 1 (N=17)	p-value ⁴	OR	IC 95%
<i>ABCB1</i> (A>G) rs1128503										
AA	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0.2494	3.421	0.422;27.375	21 (100.0%)	0 (0.0%)	0.0383		
AG ou GG	76 (85.4%)	13 (14.6%)				73 (82.0%)	16 (18.0%)			
GG	49 (98.0%)	1 (2.0%)	0.0137	13.553	1.705;107.723	44 (88.0%)	6 (12.0%)	0.4912	1.467	0.493;4.363
AG ou AA	47 (78.3%)	13 (21.7%)				50 (83.3%)	10 (16.7%)			

Variável	Óbito (Não) (N=48)	Óbito (Sim) (N=65)	p-value ⁴	HR	IC 95%
ABCB1 (A>G) rs1128503					
AA	7 (33.3%)	14 (66.7%)	0.6699	1.138	0.627;2.066
AG ou GG	39 (43.8%)	50 (56.2%)			
GG	26 (52.0%)	24 (48.0%)	0.0361	1.725	1.036;2.871
AG ou AA	20 (33.3%)	40 (66.7%)			

Tabela 2 – Regressão logística para óbito, a partir de genótipos de ABCB1 (rs1128503)

A análise logística multivariada demonstrou que os genótipos AG+AA para o rs1128503 tiveram mais chance de desenvolverem náusea e vômito e os pacientes tiveram uma diminuição de sobrevida.

A Figura 1 esquematiza a influência do polimorfismo em pacientes sob tratamento com carboplatina e paclitaxel.

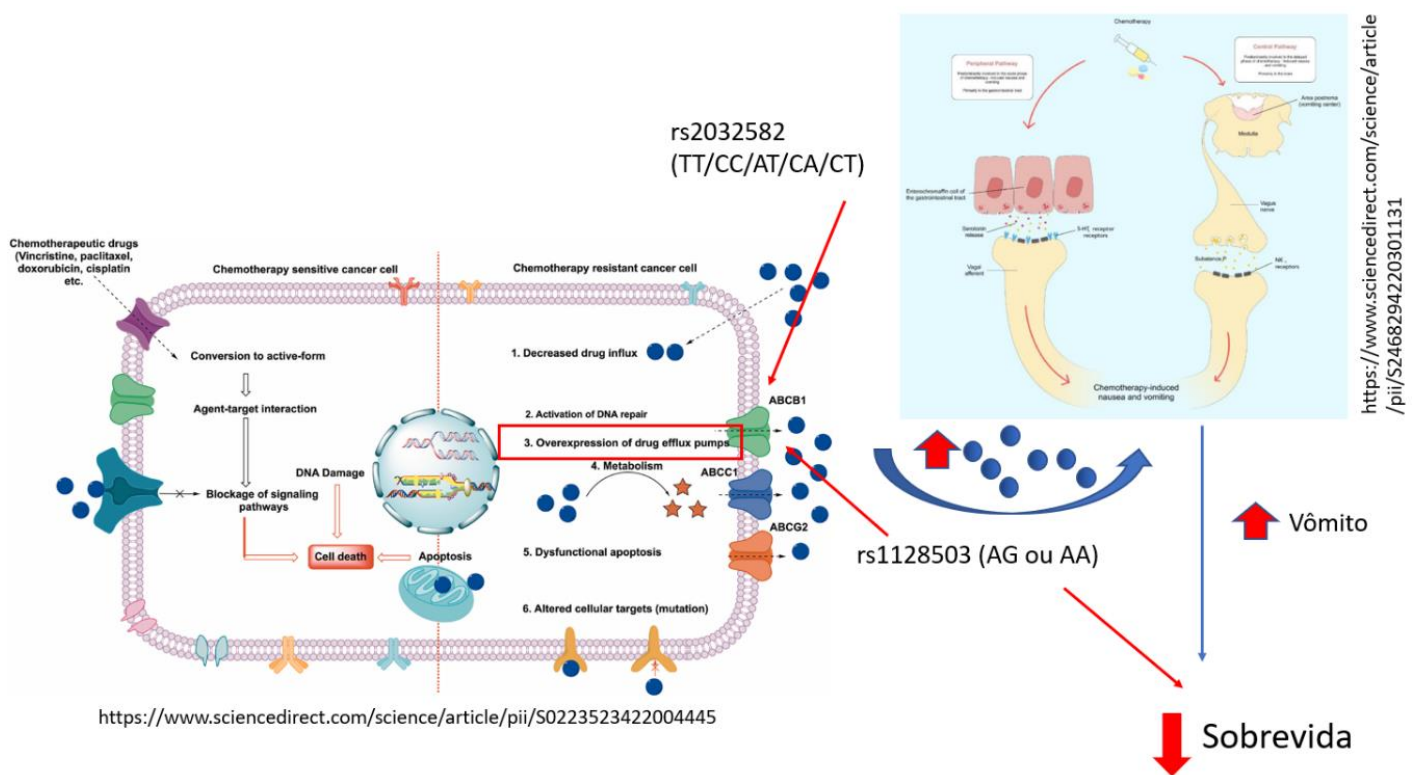


Figura 1. Influência do polimorfismo rs1128503 do gene ABCB1

A superexpressão do gene ABCB1 faz com que haja a retirada de quimioterápico do meio intracelular, podendo causar resistência ao quimioterápico. O genótipo é AA ou AG (rs1128503) causa uma superexpressão da ABCB1. O aumento da concentração deste fármaco extracelular induz o mecanismo de náuseas e vômitos, o que explica o porquê os pacientes com estes genótipos tiveram mais reações adversas gastrointestinais. Além disso, esse genótipo (rs1128503) se relaciona com a diminuição da sobrevida, provavelmente devido a presença da resistência ao fármaco pela diminuição da concentração do fármaco intracelular.

CONCLUSÕES:

Polimorfismo rs1128503 no *ABCB1*, gene responsável por atuar no efluxo de fármacos, pode influenciar nas RAMs gastrointestinais e na sobrevida de pacientes tratados com carboplatina e paclitaxel. Estudos de farmacogenômica podem prever RAMs e resistência aos fármacos, com isso realizar uma farmacoterapia e acompanhamento mais adequado destes pacientes.

AGRADECIMENTOS:

Agradecemos ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)[2020/06703-7] e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)[001] pelo apoio financeiro. Declaramos não haver conflito de interesse.

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**, 41(2):133-142 (2015).

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. Cancer**, 131:2920-2928 (2012).

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**, 38: 782–797 (2017).

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, Version 4.0, 2010.