

AVALIAÇÃO DE POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DO GENE *CYP2C8* COM REAÇÕES ADVERSAS GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM TUMORES GINECOLÓGICOS TRATADAS COM PACLITAXEL E CARBOPLATINA

Palavras-Chave: TUMORES GINECOLÓGICOS, CARBOPLATINA, PACLITAXEL

Autores(as):

**YASMIM GABRIELE MATOS, FCF - UNICAMP; NADINE DE GODOY TORSO, FCM - UNICAMP; CLARISSA LOURENÇO DE CASTRO, HOSPITAL DO CÂNCER II - INCA; LUIZ CARLOS DA COSTA JUNIOR, FM - USP/SP, CEMO - INCA; GIOVANA FERNANDA SANTOS FIDELIS, FCM - UNICAMP; PAULO CALEB JÚNIOR LIMA SANTOS, EPM - UNIFESP
Prof^(a). Dr^(a). PATRICIA MORIEL (orientadora), FCF - UNICAMP**

INTRODUÇÃO:

Os tumores ginecológicos, grupo de neoplasias que afetam o sistema reprodutor feminino, representam um dos principais cânceres que afetam as mulheres mundialmente (BENEDET et. al., 2000). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que as neoplasias de colo do útero (7,0%), corpo uterino (3,2%) e ovário (3,0%) sejam, respectivamente, o terceiro, sexto e o sétimo tumor mais comuns diagnosticados em mulheres no Brasil no ano de 2023 (INCA, 2022).

Os estágios mais avançados da doença são usualmente tratados com quimioterapia adjuvante de paclitaxel, fármaco estabilizante de microtúbulos, em combinação com carboplatina, agente derivado de platina, após cirurgia citorrredutora primária (KEHOE, 2015). Entretanto, apesar de eficaz, esta terapia combinada ainda possui limitações quanto a sua efetividade plena devido à ocorrência de reações adversas a medicamento (RAMs). Dentre elas, destacam-se por sua frequência e gravidade as neuropatias periféricas, mielotoxicidade, e reações gastrointestinais (DU BOIS et. al., 2003; BRAUN et. al., 2013).

Dentre uma população, é amplamente observável a variabilidade de resposta terapêutica, bem como da incidência de reações adversas para um mesmo esquema farmacológico (KATARA, 2014). A susceptibilidade a reações adversas em uma população é largamente relacionada à presença de polimorfismos em seu genoma, sobretudo os polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphisms*, SNP) (CASTRO et. al., 2019).

Sabendo disso, com base em busca na literatura, observou-se a influência dos polimorfismos do gene *CYP2C8*, enzima atuante na metabolização do paclitaxel, no aparecimento de reações

adversas em pacientes tratados com o medicamento. Logo, o objetivo principal do estudo é a avaliação de possíveis associações entre polimorfismos do gene *CYP2C8* e reações adversas em pacientes com neoplasias ginecológicas tratadas com paclitaxel e carboplatina.

METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, que incluiu 419 pacientes mulheres, com diagnóstico de câncer ginecológico e que receberam tratamento com paclitaxel (175 mg/m²) e carboplatina (AUC 5-6 usando a fórmula de Calvert). Todas as participantes foram atendidas no período de outubro/2013 a março/2017, pelo Hospital de Câncer II (HC II) pertencente ao Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), localizado na cidade do Rio de Janeiro.

Este projeto está contido em um projeto de uma aluna de doutorado, cujo protocolo foi aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP (CAAE: 20406413.6.3001.5404) e do INCA (CAAE: 20406413.6.0000.5274). Todos os participantes assinaram um tempo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) de maneira a autorizar o uso de suas amostras e seus dados.

Os dados demográficos e clínicos das pacientes foram coletados a partir de consulta a prontuário eletrônico e entrevistas pré e pós ciclos de quimioterapia. Os polimorfismos *CYP2C8**3 1196T>C (rs10509681) e *CYP2C8**1C 370A>C (rs17110453) foram selecionados a partir de revisão da literatura, que os indicou como mais relevantes frente a ocorrência de RAMs associadas ao tratamento alvo.

As amostras de DNA genômico foram isoladas a partir de leucócitos de sangue periférico e os polimorfismos estão sendo determinados a partir de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR, por meio do sistema *TaqMan*® *Genotyping Assays* - *AppliedBiosystem*, EUA), utilizando o termociclador *Rotor-Gene*™ Q (Qiagen, EUA). Os eventos adversos foram avaliados de acordo com os Critérios Terminológicos Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) (NCI, 2009). A comparação das frequências alélicas foi avaliada pelo teste exato de Fisher e o nível de significância adotado em todas as análises foi de 5% (p<0,05). O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi avaliado pelo teste Qui-quadrado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram inseridas ao total 419 participantes. Com base nas informações obtidas dos prontuários eletrônicos e das entrevistas, foi possível determinar que a coorte do estudo possui idade média de 57,2 ± 12,3 anos, com maioria branca (52,08%), diagnosticada com tumores de ovário (38,57%), colo de útero (33,57%), endométrio (27,14%), ou vulva e vagina (0,71%). Dentre elas, 63,79% apresentam alguma comorbidade, destacando-se a hipertensão (44,20%) e a obesidade (26,54%). Quanto ao estadiamento clínico, a maioria das participantes apresentavam câncer em estágios III e IV (84,18%), e realizavam tratamento paliativo (61,10%).

As RAMs gastrointestinais analisadas incluem náusea, vômitos, diarreia e constipação, classificadas de acordo com a versão 4.03 do CTCAE. A Tabela 1 exibe os dados disponíveis de

reações adversas gastrointestinais, e seus respectivos graus. Dentre estas, observa-se que a RAM mais frequente foi náusea (67,92%), seguida de diarreia (42,86%), constipação (42,02%), e vômitos (40,60%), com predomínio de grau 1 (leve).

Tabela 1. Reações adversas gastrointestinais apresentadas pelas participantes, de acordo com o CTCAE - versão 4.03.

Reação Adversa	Grau 0 (n, %)	Grau 1 (n, %)	Grau 2 (n, %)	Grau 3 (n, %)	Grau 4 (n, %)
Náusea (n = 399)	128 (32,08)	142 (35,59)	97 (24,31)	32 (8,02)	-
Vômitos (n = 399)	237 (59,40)	90 (22,56)	61 (15,29)	10 (2,51)	1 (0,25)
Diarreia (n = 399)	228 (57,14)	98 (24,56)	47 (11,78)	24 (6,02)	2 (0,50)
Constipação (n = 395)	299 (57,97)	94 (23,80)	62 (15,70)	9 (2,28)	1 (0,25)

Legenda: n, número absoluto de participantes; %, frequência relativa de participantes.

Das 419 amostras de DNA, 377 foram genotipadas com sucesso para o alelo *CYP2C8*3* e 332 para o alelo *CYP2C8*1C*, números atribuídos a questões de qualidade e quantidade de DNA disponível de cada amostra, bem como quantidade das respectivas sondas para realização da qPCR. A tabela 2 apresenta os genótipos obtidos e suas frequências.

Tabela 2. Genótipos dos polimorfismos *CYP2C8*3* 1196T>C (rs10509681) e *CYP2C8*1C* 370A>C (rs17110453).

Polimorfismo rs10509681	Número absoluto (%)	Polimorfismo rs17110453	Número absoluto (%)
Homozigoto Referência (TT)	311 (82,5)	Homozigoto Referência (AA)	274 (82,3)
Heterozigoto (TC)	47 (12,5)	Heterozigoto (AC)	56 (16,8)
Homozigoto Variante (CC)	19 (5,0)	Homozigoto Variante (CC)	3 (0,9)

A avaliação estatística foi feita a partir do teste exato de Fisher para as reações adversas selecionadas, tendo seus dados reportados na tabela 3. Os resultados que apresentaram significância estatística estão destacados em negrito.

Tabela 3. Associação estatística dos polimorfismos do gene *CYP2C8* com RAMs gastrointestinais.

Variáveis	Náusea		Vômitos		Diarreia		Constipação	
	G0 n	G1 - G3 n	G0 n	G1 - G4 n	G0 n	G1 - G4 n	G0 n	G1 - G4 n
rs10509681 - Avaliação 1								
TT	93	204	181	116	182	115	171	124
TC + CC	24	39	33	30	28	35	25	36
Valor de P	0,3031		0,2583		0,0167		0,0166	

OR (IC 95%)	0,7408 (0,4218 - 1,315)	1,418 (0,8118 - 2,452)	1,978 (1,146 - 3,350)	1,986 (1,134 - 3,471)
rs10509681 - Avaliação 2				
CC	4 13	5 12	10 7	7 9
TC + TT	113 230	209 134	200 143	200 140
Valor de P	0,597	0,0119	>0,9999	0,3008
OR (IC 95%)	0,6263 (0,2188 - 1,901)	3,74 (0,1026 - 0,7594)	1,021 (0,3668 - 2,649)	0,5444 (0,2089 - 1,402)
rs17110453 - Avaliação 1				
AA	86 179	156 109	140 125	119 145
AC + CC	12 44	31 25	33 23	41 18
Valor de P	0,1127	0,6564	0,4618	0,0008
OR (IC 95%)	1,762 (0,9151 - 3,372)	1,154 (0,6369 - 2,036)	0,7806 (0,4458 - 1,375)	2,78 (0,2025 - 0,6501)
rs17110453 - Avaliação 2				
CC	0 3	0 2	0 2	0 1
AC + AA	98 220	186 132	172 146	184 132
Valor de P	0,5558	0,1746	0,2131	0,4196
OR (IC 95%)	-	-	-	-

Legenda: n = valor absoluto; G = grau de reação adversa.

Devido à falta de pacientes homozigoto variante que não apresentaram reações adversas, não foi possível determinar o OR na comparação entre ele e os demais genótipos para o polimorfismo rs17110453.

Foi observado que pacientes com os genótipos TT e CT do alelo CYP2C8*3 apresentaram maior risco de vômitos, maior risco de diarreia e de constipação, enquanto pacientes com os genótipos CC e AC do alelo CYP2C8*1C apresentaram apenas maior risco de constipação. Essas reações adversas gastrointestinais constituem eventos de grande prevalência entre uma ampla gama de regimes quimioterápicos e de radiação (AKBARALI et al, 2002).

Náusea e vômitos são efeitos muito comuns no tratamento contra neoplasias, sendo estimado que aproximadamente 70-80% dos pacientes sob a terapia apresentam as reações (MITCHEL, 2006); a diarreia e a constipação também são RAMs com elevada incidência, sendo estimada sua ocorrência em, respectivamente, 50-80% e 40-90% dos pacientes (AKBARALI et al, 2002; LARKIN et al, 2018). Essas reações impactam significativamente na qualidade de vida dos pacientes e na aceitação do tratamento, além de afetarem a absorção de água e alimentos, podendo ocasionar estados de má nutrição (FIORE, et al, 2009).

CONCLUSÕES:

O estudo sugere que os genótipos TT e CT do rs10509681 do CYP2C8 podem favorecer a ocorrência de RAMs gastrointestinais, bem como os genótipos CC e AC do polimorfismo rs17110453. Desta forma, observa-se o potencial protetor do genótipo homozigoto variante e homozigoto ancestral para os alelos CYP2C8*3 e CYP2C8*1C, respectivamente, o que pode favorecer o encaminhamento e adequação do esquema quimioterápico de pacientes com diagnósticos de neoplasias ginecológicas,

uma vez que reações adversas, incluindo as inespecíficas como as gastrointestinais, tem grande potencial prejudicial, limitando a qualidade de vida e adesão ao tratamento.

BIBLIOGRAFIA

- AKBARALI, H. I.; MUCHHALA, K. H.; JESSUP, D. K.; CHEATHAM, S. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities. **Advances in cancer research**, p. 131–166, 1 jan. 2022.
- BENEDET, J. L.; BENDER, H.; JONES, H.; NGAN, H. Y.; PECORELLI, S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 70, n. 2, p. 209–262, ago 2000.
- BRAUN, R.; FINNEY, R; YAN, C. et. al. Discovery Analysis of TCGA Data Reveals Association between Germline Genotype and Survival in Ovarian Cancer Patients. **Plos One**, v. 8, n.3, mar. 2013.
- CASTRO, C. L. de; DA COSTA JUNIOR, L. C.; LOURENÇO, L. V. et. al. Impact of gene polymorphisms on the systemic toxicity to paclitaxel/carboplatin chemotherapy for treatment of gynecologic cancers. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 300, n. 2, p. 395–407, mai 2019.
- DU BOIS, A.; LÜCK, H.J.; MEIER, W. et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. **Journal of the National Cancer Institute**. v. 95, n.17, p. 1320-1330, set. 2003.
- Estimativa 2023: Brasil - estimativa dos casos novos. INCA - Instituto Nacional de Câncer, **Ministério da Saúde**, 2022. Disponível em <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>>. Acesso em: 22 jul 2024.
- FIORE, F. D.; VAN CUTSEM, E. Acute and long-term gastrointestinal consequences of chemotherapy. Baillière's best practice & research. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 23, n. 1, p. 113–124, 1 fev. 2009.
- KATARA, P. Single nucleotide polymorphism and its dynamics for pharmacogenomics. **Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences**, v. 6, n. 2, p. 85–92, jun. 2014.
- KEHOE, S.; HOOK, J.; NANKIVELL, M. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 386, n. 9990, p. 249–257, 1 jul. 2015.
- LARKIN, P. J.; CHERNY, N. I.; LA CARPIA, D. et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of oncology**, v. 29, p. iv111–iv125, 1 out. 2018.
- MITCHELL, E. P. Gastrointestinal Toxicity of Chemotherapeutic Agents. **Seminars in oncology**, v. 33, n. 1, p. 106–120, 1 fev. 2006.
- NCI, NIH, D. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03. **NIH Publication** v. 4, 2009.