

# Farmacogenética e Implicações Terapêuticas no Câncer de Mama

## *Pharmacogenetics and Therapeutic Implications in Breast Cancer*

### Farmacogenética y las Implicaciones Terapéuticas en el Cáncer de Mama

Diogo Nascimento Piranda<sup>1</sup>; Daniely Regina Freitas-Alves<sup>2</sup>; Rosane Vianna-Jorge<sup>3</sup>

#### O QUE É FARMACOGENÉTICA?

A farmacogenética (ou farmacogenômica) trata da influência dos fatores genéticos sobre a resposta aos medicamentos. Pacientes tomando uma dose padronizada de determinado medicamento podem não responder, responder apenas parcialmente ou experimentar reações adversas, e boa parte dessa variabilidade interindividual se deve a fatores genéticos ou hereditários. A farmacogenética busca identificar variações individuais que afetem o metabolismo ou o mecanismo de ação dos medicamentos, comprometendo sua eficácia ou segurança. Dessa forma, a contribuição terapêutica da farmacogenética é oferecer subsídios para a implementação da medicina personalizada, baseada nas características genéticas individuais<sup>1</sup>.

#### FARMACOGENÉTICA DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é uma doença heterogênea, com variações genéticas que afetam a tumorigênese e a progressão tumoral. Tais variações têm sido exploradas, a fim de permitir uma terapia mais direcionada e eficaz. Além disso, alguns pacientes desenvolvem resistência aos medicamentos ou efeitos tóxicos que limitam a efetividade terapêutica. A identificação das causas individuais para as reações adversas ou para a resistência ao tratamento é objeto de estudo farmacogenético.

#### ALVOS FARMACOGENÉTICOS NA TERAPIA DO CÂNCER DE MAMA

##### **Terapia Hormonal**

O primeiro grande avanço em busca da terapia individualizada do câncer de mama foi a possibilidade de identificação dos receptores de estrogênio (ER) e de progesterona (PR)<sup>2</sup>. Os tumores positivos para ER (ER+), cujo crescimento depende de estímulo hormonal, são eficazmente tratados com terapia antiestrogênio, seja pelo uso de antagonistas do ER, como o tamoxifeno, ou pela inibição da síntese endógena, com inibidores da aromatase, tais como: anastrozol e letrozol. Os inibidores de aromatase são uma opção ao tamoxifeno para pacientes em pós-menopausa<sup>3</sup> e a conduta atual sugere que, após cinco anos de terapia com tamoxifeno, as pacientes sejam transferidas para um inibidor de aromatase<sup>4</sup>.

Tumores negativos para ER (ER-) não apresentam proliferação dependente de estrogênio e, portanto, não apresentam indicação para terapia com tamoxifeno ou com inibidores de aromatase. Por outro lado, tais tumores são mais sensíveis às combinações de quimioterápicos de primeira linha, envolvendo antraciclinas e taxanos<sup>5</sup>.

Outro marcador tumoral bem caracterizado é o Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico 2 Humano (HER2). O HER2 foi identificado como um

<sup>1</sup> Biomédico. Doutorando em Farmacologia e Química Medicinal pela PPGFQM/ICB/UFRJ. Mestre em Oncologia pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Programa de Farmacologia da Coordenação de Pesquisa do INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail*: diogopiranda@outlook.com.

<sup>2</sup> Estudante de Biomedicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Estudante de Iniciação Científica do Programa de Farmacologia da Coordenação de Pesquisa do INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail*: danielyrfalves@gmail.com.

<sup>3</sup> Farmacêutica. Doutora em Química Biológica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora-Adjunta de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ. Líder de Grupo de Pesquisa do Programa de Farmacologia da Coordenação de Pesquisa do INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mails*: rosanevj@gmail.com; farmaco@inca.gov.br.

*Endereço para correspondência*: Dra. Rosane Vianna-Jorge. Rua André Cavalcanti, 37 - 3º andar. Programa de Farmacologia. Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP: 20231-050.

marcador de pior prognóstico e de maior agressividade do câncer<sup>6</sup>. O prognóstico dos tumores positivos para HER2 (HER2+) alterou-se significativamente com a inclusão de trastuzumab, um anticorpo monoclonal com especificidade para o receptor HER2. Trastuzumab tem sido usado desde 1998 em pacientes com tumores HER2+. A administração de trastuzumab é feita em combinação com regimes de quimioterapia, sendo usado como tratamento de primeira linha em combinação com taxanos, ou como agente único no tratamento de segunda linha dos pacientes que falharam na quimioterapia<sup>7</sup>. Apesar disso, apenas 25-30% dos tumores de mama HER2+ respondem ao tratamento com trastuzumab<sup>8</sup> e não se conhecem marcadores que possam prever tal resposta.

### **Tamoxifeno e CYP2D6**

O tamoxifeno é talvez o alvo mais atraente para a farmacogenômica do câncer de mama: foi aprovado pelo FDA em 1977 e, desde então, ainda é o medicamento com o efeito mais marcante sobre a sobrevida dos pacientes, reduzindo o risco anual de recorrência em 39% depois de cinco anos de tratamento<sup>9</sup>. Contudo, apesar da eficácia indiscutível e dos benefícios em longo prazo, existe uma variabilidade interindividual grande no grau de resposta, e cerca de metade dos tumores com receptor de estrogênio positivo não responde à terapia com tamoxifeno<sup>10</sup>. O tamoxifeno é considerado uma pró-droga, e suas ações farmacológicas são atribuídas a seus metabólitos, especialmente ao endoxifeno, principal metabólito ativo *in vivo*<sup>11</sup>. A geração do endoxifeno é mediada pela enzima CYP2D6<sup>12</sup>, cuja atividade metabólica pode ser afetada por diversos polimorfismos genéticos<sup>13</sup>. Estudos iniciais sugeriram que pacientes que apresentavam polimorfismos no gene *CYP2D6* responsáveis pela redução do metabolismo do tamoxifeno apresentavam pior sobrevida após terapia hormonal<sup>14</sup>. Esses resultados motivaram o desenvolvimento de testes comerciais para a identificação do genótipo *CYP2D6* individual.

Existem mais de 80 variantes alélicas descritas para o gene *CYP2D6*, que resultam em fenótipos com uma distribuição tetramodal de atividade metabólica: pobre, intermediário extenso (“normal”), e ultrarrápido. O alelo *CYP2D6\*4* resulta em ausência da proteína, caracterizando um perfil de metabolismo pobre, enquanto os alelos *CYP2D6\*10* e *CYP2D6\*17* resultam em fenótipo de metabolismo intermediário. Em contraste, metabolizadores ultrarrápidos podem apresentar duplicações de genes ou multiduplicações de alelos funcionais, resultando em aumento da atividade enzimática<sup>15</sup>.

Embora o FDA tenha aprovado o teste de genotipagem de *CYP2D6*, não há um algoritmo estabelecido, e não está claro se as mulheres que são metabolizadoras intermediárias ou pobres devem evitar completamente o tamoxifeno ou

receber uma dose mais elevada. De acordo com os dados mais recentes, parece claro que os polimorfismos *CYP2D6* podem realmente modificar os níveis plasmáticos de endoxifeno<sup>16</sup>. No entanto, o impacto de tais alterações no grau individual de resposta ao tamoxifeno é menos claro, e a caracterização de variações do gene *CYP2D6* não tem sido suficiente para prever desfechos clínicos em câncer de mama<sup>17-18</sup>. Parece, então, que as ações farmacológicas do tamoxifeno podem ser mais complexas do que se pensava inicialmente, com a sua atividade antiestrogênica sendo dependente não somente de um único metabólito, mas relativa a uma ação conjunta deles<sup>17</sup>.

Como consequência desse novo pressuposto, outros polimorfismos genéticos que afetam a farmacocinética do tamoxifeno podem ter influências adicionais sobre os desfechos de câncer de mama, e também devem ser considerados em estudos farmacogenômicos. Como potenciais exemplos de variações em outros alvos, os genótipos *SULT1A1\*2/\*2*, *UGT2B15\*1/\*2* ou *UGT2B15\*2/\*2* estão associados à menor sobrevida após terapia adjuvante com tamoxifeno<sup>19</sup>.

### **Inibidores de Aromatase**

A associação entre a farmacogenética e a eficácia ou toxicidade dos inibidores de aromatase ainda não está clara. O alvo dos inibidores de aromatase é a enzima CYP19A1. Ma et al.<sup>20</sup> identificaram 88 polimorfismos em CYP19 e sugeriram, com base em avaliações funcionais, que os polimorfismos Cys264, Thr364, e o duplo variante Arg39Cys264 resultam em diminuição da atividade metabólica. Não há ainda estudos farmacogenéticos avaliando o impacto clínico dessas variações.

### **Terapia Citotóxica**

A quimioterapia do câncer de mama inclui diferentes opções de combinações de fármacos. Os protocolos baseados em antraciclina (doxorubicina e epirubicina) e taxanos (paclitaxel e docetaxel) tornaram-se o esquema padrão de quimioterapia adjuvante e neoadjuvante para a maioria das pacientes, em vista da maior eficácia clínica, reduzindo o risco de recorrência<sup>21</sup>. Todos esses fármacos têm eliminação complexa, que envolve várias enzimas de metabolismo e transportadores, cujos genes codificantes são polimórficos, podendo contribuir para a variabilidade interindividual. O número de estudos farmacogenéticos envolvendo tais fármacos, no entanto, ainda é muito limitado, com apenas um ou muito poucos estudos para cada caso, sem confirmação de associações positivas. A única exceção parece envolver o gene de uma das isoenzimas Glutathione S-transferase (*GSTP1*) e o polimorfismo *GSTP1 Ile105Val*, já que três estudos diferentes sugerem maior risco de toxicidade hematológica grave (neutropenia ou leucopenia) para pacientes com genótipos variantes em uso de antraciclina<sup>22-24</sup>.

## DISCUSSÃO

O campo da farmacogenética (ou farmacogenômica) foi desenvolvido com o objetivo de identificar as causas genéticas das diferenças interindividuais na resposta farmacológica, e de promover o uso da informação genética para prever o perfil individual da segurança e eficácia dos medicamentos. Nesse sentido, os estudos de farmacogenética são desenvolvidos para avaliar a correlação entre genótipos e fenótipos, e, portanto, fornecer evidência científica para a implementação de prescrição individualizada de medicamentos, como parte de uma conduta de medicina personalizada. No entanto, a caracterização dos fenótipos pode não ser de fácil realização, especialmente em contextos clínicos, ou quando são requeridos procedimentos invasivos. Além disso, o objetivo terapêutico real é o desfecho clínico final, que é, portanto, geralmente tomado como o ponto final do estudo da farmacogenética. Uma limitação, contudo, é que os desfechos clínicos são muitas vezes o resultado de variáveis complexas e sobrepostas, que podem ter diferentes causas genéticas e não genéticas. Como consequência, a correlação entre genótipo-fenótipo pode ser comprometida, e os resultados dos estudos de farmacogenética podem ser difíceis de interpretar. Esse é exatamente o cenário do tratamento do câncer de mama: embora existam bases teóricas e evidências práticas de que influências genéticas possam afetar a resposta farmacológica, existe uma grande incerteza sobre a utilidade da informação genética para prever os desfechos clínicos e orientar a conduta terapêutica.

O primeiro alvo terapêutico que atraiu a atenção dos estudos farmacogenéticos para a terapia do câncer de mama foi a enzima CYP2D6, em virtude da correlação genótipo-fenótipo aparentemente forte. Embora vários relatos na literatura confirmem que os polimorfismos do gene CYP2D6 afetam a disponibilidade ou a atividade funcional da enzima correspondente, podendo levar a níveis alterados de metabólitos do tamoxifeno, a genotipagem para CYP2D6 não tem sido suficiente para prever desfechos clínicos em câncer de mama e, portanto, não se recomenda como estratégia de definição da conduta terapêutica.

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A aplicação da farmacogenética para prever o prognóstico terapêutico do câncer de mama ou orientar a conduta terapêutica individual ainda está longe da rotina clínica. Apesar de alguns resultados muito interessantes terem sido produzidos, nenhuma recomendação é reconhecida ainda<sup>25</sup>. O desafio atual é avaliar simultaneamente múltiplos genes e vias, incluindo variantes mais raras, e considerar os seus efeitos combinados sobre a eficácia do medicamento

e sua toxicidade. Tal esforço exigirá grandes estudos multicêntricos, e seguimentos clínicos mais longos e mais bem controlados, a fim de produzir informação confiável, visando a consequentes aplicações práticas para a terapia do câncer de mama.

## CONTRIBUIÇÕES

Diogo Nascimento Piranda trabalhou na revisão da literatura, análise e interpretação dos dados e na redação do texto. Daniely Regina Freitas-Alves trabalhou na revisão da literatura. Rosane Vianna-Jorge trabalhou na revisão crítica do texto e na redação final.

**Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.**

## REFERÊNCIAS

1. Shastry BS. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J.* 2006; 6(1):16-21
2. Fisher B, Redmond C, Brown A, Fisher ER, Wolmark N, Bowman D, et al. Adjuvant chemotherapy with and without tamoxifen in the treatment of primary breast cancer: 5-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial. *J Clin Oncol.* 1986; 4(4): 459-71.
3. Saad ED, Bromberg S, Katz A, Simon SD. Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante. *Rev bras cancerol.* 2002; 48(4):555-67
4. Lin NU, Winer EP. Advances in adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 2008; 26(5):798-805.
5. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol.* 2006; 24(7):1037-44.
6. Menard S, Fortis S, Castiglioni F, Agresti R, Balsari A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology* 2001; 61(Suppl 2):67-72.
7. Leveque D, Gigou L, Bergerat JP. Clinical pharmacology of trastuzumab. *Curr Clin Pharmacol.* 2008; 3(1):51-5.
8. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20(3):719-26.
9. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview. *Lancet* 2005; 365(9472):1687-717.

10. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol.* 1995; 13(2):513-29.
11. Lim YC, Desta Z, Flockhart DA, Skaar TC. Endoxifen (4-hydroxy- N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005; 55(5):471-478. Epub 2005 Feb 1.
12. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 310(3):1062-75. Epub 2004 May 24.
13. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(1):30-9.
14. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flushes. *J Clin Oncol.* 2005; 23(36):9312-8.
15. Rodriguez-Antona C, Ingelman-Sundberg M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. *Oncogene* 2006; 25(11):1679-91.
16. Mürdter TE, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L, Winter S, Heinkele G, Simon W, et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89(5):708-17.
17. Rae JM. Personalized tamoxifen: what is the best way forward? *J Clin Oncol.* 2011; 29(24):3206-08. Comment in: CYP2D6 and tamoxifen: awaiting the denouement. [*J Clin Oncol.* 2011].
18. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(6):441-51. Epub 2012 Mar 6.
19. Nowell SA, Ahn J, Rae JM, Scheys JO, Trovato A, Sweeney C, et al. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 91(3):249-58
20. Ma CX, Adjei AA, Salavaggione OE, Coronel J, Pellemounter L, Wang L, et al. Human aromatase: gene resequencing and functional genomics. *Cancer Res.* 2005; 65(23):11071-82.
21. Jacquin JP, Jones S, Magné N, Chapelle C, Ellis P, Janni W, et al. Docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with early stage breast cancer. Consistency of effect in dependent of nodal and biomarker status: a meta-analysis of 14 randomized clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(3): 903-13. Epub 2012 Jan 24.
22. Zárate R, González-Santigo S, de la Haba J, Bandres E, Morales R, Salgado J, et al. GSTP1 and MTHFR polymorphisms are related with toxicity in breast cancer adjuvant anthracycline-based treatment. *Curr Drug Metab.* 2007; 8(5):481-6.
23. Yao S, Barlow WE, Albain KS, Choi JY, Zhao H, Livingston RB, et al. Gene polymorphisms in cyclophosphamide metabolism pathway, treatment-related toxicity, and disease-free survival in SWOG8897 clinical trial for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(24): 6169-76.
24. Zhang BL, Sun T, Zhang BN, Zheng S, Lü N, Xu BH, et al. Polymorphisms of GSTP1 is associated with differences of chemotherapy response and toxicity in breast cancer. *Chin Med J.* 2011; 124(2):199-204.
25. Vianna-Jorge R, Festa-Vasconcellos JS, Goulart-Citrangulo SM, Leite MS. Functional polymorphisms in xenobiotic metabolizing enzymes and their impact on the therapy of breast cancer. *Front Genet.* 2013; 3: 329. doi: 10.3389/fgene.2012.00329. Epub 2013 Jan 22.