

ESTUDO FARMACOGENÉTICO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA DO SUL DO BRASIL TRATADAS COM INIBIDORES DA AROMATASE

SANGOI, Ana Paula¹; SCHWARTZ, Ida Vanessa².

1. Acadêmica da FAMED – UFRGS; 2. Departamento de Genética – IB – UFRGS.

INTRODUÇÃO

- A OMS estima que ocorram mais de 1 milhão casos novos de câncer de mama (CM) em todo o mundo por ano, o que o torna o câncer mais comum entre as mulheres.
- O CM é um problema de saúde pública mundial, sendo a primeira causa de óbito por câncer entre mulheres no Brasil.
- O CM é considerado hormônio-sensível quando existe expressão de receptores de estrogênio e/ou progesterona.
- A terapia endócrina (TE) – na qual os inibidores da aromatase (IA) estão incluídos - é componente importante da terapia adjuvante do CM-receptores hormonais positivos (que representam até 75% dos casos).
- Entre os efeitos adversos dos IA estão redução da densidade mineral óssea e artralgia em até 61% das pacientes.
- Acredita-se que a resposta e efeitos adversos dos IA possam estar relacionados ao seu metabolismo pela enzima aromatase, codificada pelo gene *CYP19A1*.

MATERIAIS E MÉTODOS



- Objetivo:** Avaliar a existência de variantes genéticas que possam estar associadas à resposta ao tratamento do câncer de mama com inibidores da aromatase, e fazer análise farmacoeconômica da sua aplicação na prática assistencial médica, avaliando o impacto econômico do incremento dessa nova tecnologia.
- Delineamento:** Estudo Longitudinal Prospectivo.
- Amostra:** Este projeto é multicêntrico, e tem tamanho amostral estimado em 200. O presente relato refere-se às 78 pacientes provenientes do ambulatório de Oncologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), segundo os seguintes critérios de inclusão:
 - Ter realizado ou estar em tratamento com IA há mais de 30 dias
 - Diagnóstico de CM primário (estágio I, II ou III): com positividade para receptores hormonais (receptores de estrogênio e/ou progesterona) confirmado por imunohistoquímica
- Análise laboratorial:** Foram colhidas amostras de DNA coletadas a partir dos casos com o kit de extração de DNA da Oragene, da *DNAGenotek*® para posterior análise dos polimorfismos do gene *CYP19A1* com sistema *TaqMan*® da *Applied Biosystems*.
- Dados clínicos:** Por meio de questionário aplicados às pacientes e revisão de prontuário foram coletados dados clínicos em ficha clínica padronizada.

RESULTADOS

- Entre as pacientes incluídas (n= 78), 94,8% declararam-se caucasianas e 5,2% afrodescendentes, com média de idade de 64,7 anos, sendo todas provenientes do Rio Grande do Sul (46,2% de Porto Alegre).
- A maior parte das pacientes fez uso prévio de tamoxifeno (84,6%), sendo que 96,1% realizaram quimioterapia previamente à TE.
- As pacientes eram menopausadas em 53% dos casos (média de idade da menopausa: 47,8 anos).
- O tipo histológico mais freqüente foi o Carcinoma Ductal Invasor (73,1%), com maior freqüência de tumores grau II (tabela 1) e positividade de receptores de estrogênio superior a 95% (tabela 2).
- A principal indicação de IA nas nossas pacientes (54,1%) foi esquema “switch” (3 anos de Tamoxifeno [T] seguidos de 2 anos de IA), seguido de progressão tumoral com T (13,2%), menopausa (7,4%) e efeitos adversos ou reações alérgicas ao T (7,4%).
- Entre os IA, a maioria das pacientes fez uso anastrozol (89,7%), e as demais estavam em uso de exemestano (7,7%) ou letrozol (2,6%); a média de tempo de uso de IA nessa amostra foi de 21,5 meses.
- Efeitos adversos foram referidos por 61,5% das pacientes, com uma média de 1,5 efeitos adversos por paciente, com a freqüência dos mesmos descritas na figura 1.

Tabela 1. Câncer de mama: Percentagem de cada grau histológico (78 pacientes)

Grau Histológico	Percentual
I	22,7%
II	53,3%
III	25%

Tabela 2. Câncer de mama: Imunohistoquímica (73/78 pacientes)

Positividade para receptores	Percentual
Estrógeno	95,8%
Progesterona	89%
HER2	5,1%

- A média de idade do diagnóstico foi de 59,4 anos, sendo o tipo histológico predominante o Carcinoma Ductal Invasor (73,1%).

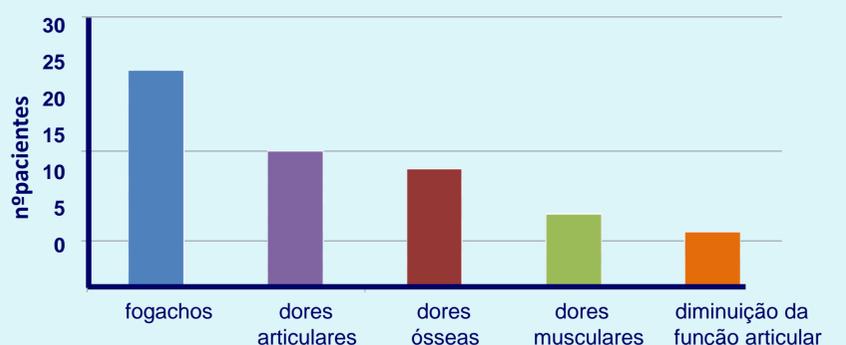


Figura 1. Freqüência dos efeitos adversos referidos nas 78 pacientes.

DISCUSSÃO

- O nosso trabalho mostra que o perfil das pacientes incluídas está de acordo com o publicado na literatura, com altos índices de efeitos adversos músculo-esqueléticos dos IA, resultando em interrupção ou descontinuação do tratamento com perda da efetividade e alto custo relacionado.
- O maior detalhamento clínico, bem como a relação com dados moleculares no decorrer do estudo, poderão vir a proporcionar informações que visem à individualização das doses e esquemas de uso, bem como melhor indicação e risco de efeitos adversos às pacientes.