

## Possível relação dos polimorfismos no gene ABCB1 com as toxicidades induzidas por cisplatina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço

Larissa B. Bastos\*, Júlia C. F. Quintanilha, Maria A. Cursino, Marília B. Visacri, Camila O. Vaz, Nadine G. Torso, Mário H. Hirata, Rosario D. R. C. Hirata, Carmem S. P. Lima, Patricia Moriel.

### Resumo

O objetivo deste estudo é verificar possível relação dos polimorfismos do gene ABCB1 com as toxicidades induzidas por cisplatina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Além de caracterizar os pacientes quanto à nefrotoxicidade, mielotoxicidade, hepatotoxicidade e toxicidades gastrointestinais à cisplatina após primeiro ciclo de quimioterapia. Foram incluídos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que realizaram tratamento antineoplásico com cisplatina (80-100 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias, por 3 ciclos; sendo considerado para a análise apenas o 1º ciclo) concomitante a radioterapia.

### Palavras-chave:

Cisplatina, polimorfismo, câncer cabeça e pescoço

### Introdução

O câncer de cabeça e pescoço corresponde aos tumores localizados no trato aerodigestivo superior. O tratamento mais efetivo consiste na radioterapia concomitante à quimioterapia com altas doses de cisplatina, entretanto, seu uso é limitado devido às suas reações adversas. O ABCB1 é uma proteína transportadora de fármacos pertencente à família dos transportadores ABC, está envolvido no efluxo de cisplatina na célula estando, portanto, relacionado com a concentração intracelular do quimioterápico. Um polimorfismo no gene ABCB1 pode interferir diretamente na eliminação da cisplatina na célula, alterando a concentração de cisplatina na mesma, e com isso podendo aumentar ou diminuir a toxicidade do medicamento. O objetivo deste estudo é verificar possível relação dos polimorfismos do gene ABCB1 com as toxicidades induzidas por cisplatina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Foram incluídos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que realizaram tratamento antineoplásico com cisplatina (80-100 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias, por 3 ciclos; sendo considerado para a análise apenas o 1º ciclo) concomitante a radioterapia.

### Resultados e Discussão

Vinte e quatro parâmetros de toxicidades foram analisados para 20 pacientes. As características e dados clínicos dos pacientes estão apresentadas nas tabelas 1 e 2. Entre os parâmetros analisados para as toxicidades nós vimos uma variação significativa em bilirrubina total, alanina transaminase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), creatinina, clearance de creatinina, sódio, fósforo inorgânico, ureia, ácido úrico e linfócitos, todos com  $p < 0,05$ . Em relação aos polimorfismos nós só observamos uma relação estatisticamente significativa do parâmetro ALT com o genótipo variante ABCB1 rs1045642. Um polimorfismo no gene ABCB1 pode interferir diretamente na eliminação da cisplatina na célula, alterando a concentração de cisplatina na mesma. Este gene codifica a glicoproteína P (Pgp), e está localizado no rim, fígado e intestino, portanto, a atividade aumentada determinada pelo genótipo variante rs1045642 deve estar relacionada ao nosso achado. Para os outros genótipos variantes ABCB1 rs1128503 e rs2032582 não foram encontrados valores significativos, uma vez que o projeto ainda está em andamento e não foram inseridos todos os pacientes ainda. Além disso, dos 20 pacientes incluídos no estudo, nem todos foram obtidos resultados, pois não houve amplificação de alguns genes.

**Tabela 1.** Genótipos dos polimorfismos rs1045642, rs1128503 e rs2031582 do gene da ABCB1 (n = 20).

	Polimorfismos da ABCB1			
	Número absoluto (Porcentagem)			
	rs1045642	rs1128503	rs2031582	
Homozigoto Selvagem	3 (15)	5 (25)	13 (65)	7(35)
Heterozigoto	13 (65)	10 (50)	0 (0,0)	2(10)
Homozigoto Variante	2 (10)	2 (10)	0 (0,0)	8(40)
Não amplificado	2 (10)	3 (15)	7 (35)	3(15)

**Tabela 2.** Características dos pacientes e dados clínicos (n = 20)

Pacientes e características clínicas	
<b>Idade (média ± desvio padrão, anos)</b>	57,35 ± 10,49
<b>Sexo (n, %)</b>	
Masculino	20 (100)
Feminino	0 (0,0)
<b>KPS (n, %)</b>	
100	4 (20)
90	12 (60)
80	4 (20)
<b>Localização do tumor</b>	
Orofaringe	15 (75)
Laringe	5 (25)
<b>Estadio do tumor (n, %)</b>	
I	0 (0,0)
II	1 (5)
III	1 (5)
IV	18 (90)

### Conclusões

Foi observado uma alta prevalência de toxicidades após a quimioterapia. Em relação aos polimorfismos estudados, acredita-se que com um N maior uma melhor correlação estatística poderá ser encontrada.

### Agradecimentos

Ao CNPQ pelo financiamento do projeto, à todos do laboratório LAFFAC e à todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa.