

# Importância do CYP2D6 em usuárias de tamoxifeno no câncer de mama

Importance of CYP2D6 in users of tamoxifen in breast cancer

Rodrigo Duart Martins Souza<sup>1</sup>  
Danielle Maya Fontes Martins<sup>2</sup>  
Maria Bethânia da Costa Chein<sup>3</sup>  
Luciane Maria Oliveira Brito<sup>4</sup>

## Palavras-chave

Tamoxifeno  
Neoplasias da mama  
Citocromo P-450 CYP2D6

## Keywords

Tamoxifen  
Breast neoplasms  
Cytochrome P-450 CYP2D6

## Resumo

O tamoxifeno é a terapia hormonal mais usada nas últimas três décadas no tratamento do câncer de mama (CM) hormônio-dependente e, mais recentemente, na prevenção de CM em mulheres de todas as idades. Sua atividade farmacológica depende da sua bioativação pelo citocromo P450 2D6. Os resultados clínicos da terapia com tamoxifeno são influenciados por diversos fatores, incluindo o genótipo metabolizador CYP2D6, aderência ao tratamento e o uso de comedições inibidoras, como os antidepressivos. Vários estudos sugerem que mulheres que transportam uma ou duas variantes alélicas do CYP2D6, que codificam enzimas com atividade reduzida ou nula podem ter um pior desfecho clínico quando tratadas com terapia adjuvante com tamoxifeno em comparação às mulheres portadoras de dois alelos com função normal. Este artigo de revisão visa resumir os dados disponíveis na literatura sobre a interação do genótipo CYP2D6 e os resultados clínicos de mulheres em terapia hormonal com tamoxifeno.

## Abstract

Tamoxifen is a hormone therapy used over the past three decades in the treatment of breast cancer hormone-dependent and, more recently, the prevention of breast cancer in women of all ages. Its pharmacological activity depends on its bioactivation by cytochrome P450 2D6. Clinical results of therapy with tamoxifen are influenced by several factors, including CYP2D6 metabolizer genotype, treatment adherence and use co-inhibitory drugs such as antidepressants. Multiple studies suggest that women who carry one or two variant CYP2D6 alleles that encode enzymes with null or reduced activity may have an inferior breast cancer outcome when treated with tamoxifen in the adjuvant setting compared to women carrying two alleles encoding an enzyme with normal activity. This review article will summarize the available published breast cancer data on the interaction between CYP2D6 genotype and clinical outcomes in women on hormone therapy with tamoxifen.

Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina da UFMA; Bolsista de Iniciação Científica do CNPq – São Luís (MA), Brasil.

<sup>2</sup> Especialista em Cancerologia Clínica pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Doutorado em Mastologia pela UNIFESP, Professora-Adjunta IV de Ginecologia da UFMA; Coordenadora do Programa de Pós-Graduação Saúde Materno-Infantil da UFMA – São Luís (MA), Brasil.

<sup>4</sup> Doutora em Mastologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Professora-Associada III de Ginecologia da UFMA; Coordenadora do Banco de Tumores e DNA do Maranhão – São Luís (MA), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Luciane Maria Oliveira Brito – Praça Gonçalves Dias, 21 – Prédio Medicina (ILA) – 2º andar – Centro – CEP: 65020-240 – São Luís (MA), Brasil – E-mail: rodrigoduart@uol.com.br, lucianebrito@ufma.br

## Introdução

O CM é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. As taxas mais elevadas são registradas na América do Norte e em regiões da América do Sul, como Brasil e Argentina. Apesar de ser considerado um câncer relativamente de bom prognóstico quando diagnosticado e tratado precocemente e também devido ao advento de terapêuticas mais modernas e eficazes, as taxas de mortalidade por CM continuam elevadas no Brasil e no mundo<sup>1,2</sup>(D).

Atualmente, três modalidades de tratamento sistêmico são usadas na adjuvância para CM em estágio inicial: a) terapia endócrina com TMX, inibidores da aromatase (IA), ou supressão ovariana hormonal ou cirúrgica, b) terapia anti-HER-2 com anticorpo monoclonal humanizado, o trastuzumabe e c) quimioterapia. A escolha da terapia adjuvante é determinada por achados biológicos do tumor. Pacientes com tumores que apresentem expressão dos receptores hormonais de estrogênio (ER) e/ou progesterona (PR) são elegíveis para terapia hormonal adjuvante, e aquelas com tumores com superexpressão de HER-2, para terapia com o trastuzumabe. A quimioterapia independente do *status* hormonal ou do HER-2 e tem sua escolha baseada na conjunção de achados, como o tamanho do tumor, acometimento de linfonodos e comorbidades do paciente<sup>3</sup>(D).

Após a mulher entrar na maturidade, os ER e PR são expressos em níveis basais muito baixos em células epiteliais mamárias humanas normais. Por outro lado, cerca de 2/3 dos cânceres de mama expressam níveis mais altos de ER que o tecido mamário normal e metade desses tumores ER positivos expressam também receptores para progesterona, ambos importantes fatores preditivos da resposta à hormonioterapia. Mesmo uma baixa expressão de ER alfa detectada por reação de imunohistoquímica, isto é, reatividade fraca em 1 a 10% das células tumorais, está associada à resposta à hormonioterapia, avaliada como maior sobrevida livre de doença<sup>4,5</sup>(B).

A hormonioterapia tem papel fundamental, pois tem bom perfil de toxicidade, elevada eficácia e diversas opções terapêuticas. Essa modalidade baseia-se no uso de moduladores seletivos de receptor de estrógeno (SERM), como o TMX, IA e análogos dos hormônios liberadores de hormônio luteinizante<sup>6,7</sup>(B).

O TMX tem sido considerado nas últimas três décadas padrão ouro no tratamento endócrino do CM. Os resultados clínicos dessa terapia são influenciados por diversos fatores, incluindo o genótipo metabolizador CYP2D6, aderência ao tratamento, comedicações que podem inibir a conversão do TMX em metabólitos ativos, além de outros mecanismos de resistência molecular<sup>8,9</sup>(C).

Neste artigo de revisão, analisam-se os dados atuais sobre o metabolismo do TMX, o papel da CYP2D6 nesse processo e a relação entre CYP2D6 e os resultados clínicos do CM, além de discutir o potencial da aplicação clínica dessas observações.

## Metodologia

Realizou-se uma revisão na literatura nacional e internacional nos últimos três anos nas bases de dados Medline (National Library of Medicine, USA, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e Scielo (Scientific Eletronic Library Online, <http://www.scielo.br/>) por meio do cruzamento dos descritores: TMX, CM e CYP2D6, no período de dezembro de 2010 a fevereiro de 2011, sendo selecionados 51 publicações envolvendo estudos de revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados, coortes e estudos de caso-controle e meta-análises que abrangiam o metabolismo do tamoxifeno e papel do CYP2D6 na resposta terapêutica ao TMX em mulheres com CM. Dos estudos retrospectivos e prospectivos foram selecionados aqueles publicados nos últimos três anos e que abordavam de maneira mais abrangente a associação entre o polimorfismo do CYP2D6 e a resposta terapêutica ao tamoxifeno em mulheres com CM.

## Metabolismo e farmacogenética do tamoxifeno

A farmacogenética estuda a relação e possíveis associações entre as variações genéticas individuais e as respostas aos fármacos e suas influências no metabolismo, transporte, toxicidade e eficácia de uma droga. Essa ciência oferece uma resposta parcial à variabilidade individual comumente observada nos tratamentos oncológicos<sup>10</sup>(B).

O TMX pertence à classe dos SERM, seu mecanismo de ação é mediado pela inibição competitiva do ER e pela indução à morte celular programada<sup>11</sup>(B). É usado como terapia endócrina adjuvante em mulheres com câncer de mama ER positivo, no tratamento de mulheres pré e pós-menopausa com CM metastático como quimioprevenção em mulheres de alto risco e em mulheres com carcinoma ductal *in situ*<sup>11,12</sup>(B). A resposta clínica ao tamoxifeno varia de paciente para paciente e aproximadamente 35% das pacientes com CM receptor estrogênio positivo não respondem ao uso do tamoxifeno<sup>13</sup>(D).

Apesar da ação antiestrogênica na mama, o TMX pode exibir um efeito agonista parcial do estrogênio, responsável pelos efeitos adversos maléficis ou benéficos. Mulheres que recebem TMX apresentam maior risco de desenvolver eventos tromboembólicos e câncer de endométrio, principalmente as obesas e

na pós-menopausa. Efeitos benéficos do tamoxifeno incluem a redução do colesterol total, preservação da densidade óssea em mulheres na pós-menopausa e a possibilidade de redução do risco de doenças cardiovasculares. Em mulheres pré-menopáusicas, no entanto, o uso de TMX mostra um efeito negativo no que se refere à densidade óssea. Outros efeitos adversos incluem: fogachos, catarata, menstruação irregular, corrimento vaginal, dentre outros<sup>14,15</sup>(B).

O TMX é uma pró-fármaco que requer ativação metabólica para realizar sua atividade farmacológica<sup>11</sup>(B). Seus metabólitos competem com o estrogênio endógeno pela ligação no domínio do ER. Sua biotransformação é mediada pela enzima citocromo P450, por desmetilação e hidroxilação, gerando vários metabólitos, principalmente o 4-OH-tamoxifeno, alfa-OH-tamoxifeno, N-desmetil-tamoxifeno, e 4-OH-N-desmetil-tamoxifeno<sup>16</sup>(B).

Dois de seus metabólitos, 4 hidroxitamoxifeno e 4-OH-N-desmetil-tamoxifeno (endoxifeno), têm afinidade com o ER marcadamente superior à do TMX. O endoxifeno é considerado o principal metabólito ativo do tamoxifeno, uma vez que tem 100 vezes mais afinidade com o ER do que o tamoxifeno e 3-10 vezes maior potência para suprimir a proliferação celular<sup>17,18</sup>(B).

A biotransformação do TMX em endoxifeno é dependente da subunidade 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6), cujo gene apresenta inúmeros polimorfismos que reduzem a atividade metabólica dessa via biológica, resultando em menores níveis de seu produto ativo e, possivelmente, da resposta terapêutica ao uso do TMX. A concentração plasmática do endoxifeno exhibe variabilidade interindividual alta, já descrita em pacientes com CM<sup>19-21</sup>(B).

## CYP2D6 e o tamoxifeno

O CYP2D6 está localizado no cromossomo 22q13.1, é um gene altamente polimórfico e existem mais de 100 alelos diferentes descritos até o momento<sup>20</sup>(D). Enquanto os alelos mais prevalentes são o CYP2D6\*1 e \*2 (ambos denominados selvagens ou *wild-type*), os quais produzem enzimas com atividade normal, o polimorfismo nesse gene pode afetar significa-

tivamente a atividade enzimática, influenciando a eficácia do tratamento endócrino com TMX. De acordo com sua função de enzima associada, cada alelo pode ser atribuído a uma das quatro categorias fenotípicas: pobre metabolizador (PM), intermediário metabolizador (IM), extenso metabolizador (EM) e ultra rápido metabolizador (UM)<sup>23</sup>(B), Tabela 1.

Indivíduos com dois alelos PM são classificados como pobres metabolizadores. Os indivíduos com genótipos EM/PM ou EM/EM têm metabolismo normal e são classificados como extensos metabolizadores. Genótipos IM/IM ou IM/PM têm atividade enzimática entre extensa e pobre e são referidos como metabolizadores intermediários<sup>23,24</sup>(B). Pacientes classificados como PMs apresentam baixos níveis plasmáticos de endoxifeno e resultados clínicos piores quando tratados com tamoxifeno<sup>25-27</sup>(B).

## Distribuição étnica do polimorfismo do CYP2D6

Há importantes diferenças étnicas em relação as frequências dos alelos do CYP2D6, anunciando a possibilidade de que diversos grupos étnicos respondem de forma desigual à terapia medicamentosa com substratos da CYP2D6. Cerca de 5-10% dos caucasianos são portadores de dois alelos nulos (PM), com uma frequência total de 0,26. O alelo PM mais comum nesse grupo étnico é o CYP2D6\*4, responsável por 75% dos PMs europeus<sup>28</sup>(B). Aproximadamente 95% destes alelos nulos são representados pelos CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5, e CYP2D6\*6<sup>29</sup>(B). Suas frequências alélicas são de 0,20 em europeus, 0,01-0,02 em asiáticos (incluindo coreanos, chineses e japoneses) e 0,02-0,07 nos africanos<sup>28</sup>(B). Nos afro-americanos e nos asiáticos a variante não funcionante mais comum é o alelo \*5, presente em pelo menos 6%; contudo, o genótipo homocigoto é extremamente raro nessa população<sup>30</sup>(D).

Embora a frequência dos metabolizadores fracos em asiáticos seja muito menor (< 1%), a presença do alelo CYP2D6\*10 (IM), que causa substituição de um aminoácido no produto do gene, resulta em instabilidade da proteína alterando sua função. A frequência desse alelo é maior em grupos do leste asiático

**Tabela 1** - Principais alelos do CYP2D6 e seus efeitos na atividade enzimática do citocromo P450 2D6

Alelos CYP2D6	Caracterização do alelo	Atividade enzimática
*1, *2, *27, *33, *35, *39, *48	Normal ou selvagem (EM)	Normal
*9, *10, *17, *29, *41, *49, *50, *54, *55, *59, *69, *72	Atividade reduzida (IM)	Diminuída
*3, *4, *5-8, *11-16, *18-21, *31 *36, *38, *40, *42, *44, *56A, *62	Nulo (PM)	Nenhuma proteína, inativo ou insignificante
*22-26, *28, *30, *32, *34, *37, *43, *45, *46, *52, *56B, *58, *60*61, *63-68, *70, *71, *73-80	Atividade desconhecida	Desconhecida

EM, extenso metabolizador; IM, metabolizador intermediário; PM, pobre metabolizador.  
Fonte: (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>)<sup>22</sup>

(China = 0.56, Coréia = 0.45 e Japão = 0.38) em relação à encontrada em europeus (<0,02). Na população africana, o alelo CYP2D6\*17, metabolizador intermediário, ocorre de moderadas a altas frequências (0,09-0,34). Outro alelo IM identificado, o CYP2D6\*29, também foi encontrado em uma relativa alta frequência em uma população da Tanzânia (0,20)<sup>28</sup>(B). No Brasil, as frequências alélicas ainda não são conhecidas.

## Fármacos inibidores do CYP2D6

O CYP2D6 está envolvido na metabolização de muitas drogas clinicamente importantes, incluindo os  $\beta$ -bloqueadores, antiarrítmicos, anti-hipertensivos, opóides, antipsicóticos, antidepressivos, dentre outros. Sua atividade pode também ser afetada pela coadministração de drogas que inibam a atividade metabólica do CYP2D6, reduzindo o benefício clínico do uso do TMX, particularmente quando essas drogas são usadas por um período prolongado<sup>31</sup>(B). Indivíduos PMs podem sofrer aumento dos efeitos adversos dessas drogas devido a reduzidas taxas de depuração associadas a elevados níveis plasmáticos da droga, enquanto outros podem sofrer redução do efeito dessas drogas devido à incapacidade de ativar pró-drogas<sup>23,31</sup>(B).

Estudos com inibidores da recaptção de serotonina mostram que esses inibem o CYP2D6 em graus variados. A fluoxetina e a paroxetina são os mais potentes inibidores e compostos como fluvoxamina e citalopram são inibidores fracos<sup>32</sup>. Reduzidas concentrações plasmáticas de endoxifeno e piores resultados clínicos têm sido relatados em mulheres que usaram paroxetina concomitantemente com tamoxifeno<sup>32-34</sup>(B).

No entanto, recentes estudos epidemiológicos<sup>35-37</sup>(B) que tentaram quantificar o impacto do uso concomitante de fortes e moderados inibidores do CYP2D6 nos resultados clínicos de indivíduos tratados com TMX apresentam conflitos de resultados.

Aubert et al.<sup>35</sup>(B), em um estudo nos EUA, encontraram um risco aumentado de recorrência do CM nas mulheres que realizaram o uso concomitante de TMX e potentes inibidores da enzima CYP2D6, tais como fluoxetina, paroxetina e sertralina, o que não foi encontrado entre aquelas que utilizavam os inibidores considerados mais fracos, como citalopram, escitalopram e fluvoxamina.

Siegelmann-Danieli et al.<sup>36</sup>(B), em uma coorte realizada em Israel em mulheres com CM tratadas com TMX, concluíram que o uso concomitante à terapia prolongada com fortes drogas que inibem CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina e sertralina) não prejudicam a sobrevida livre de doença e as taxas de recorrência. Outros estudos também não encontraram associação do uso

concomitante de fármacos inibidores do CYP2D6 nos resultados clínicos de indivíduos tratados com tamoxifeno<sup>37, 38,39</sup>(B).

## CYP2D6 e CM

Nos últimos anos diversos estudos têm analisado a associação entre o polimorfismo do CYP2D6 e a resposta terapêutica ao TMX em mulheres com CM. Em geral são estudos retrospectivos de pequena dimensão e os seus dados altamente variáveis. Na seção a seguir resumiu-se os principais estudos que abordam essa problemática nos últimos quatro anos (Tabela 2).

## Genótipos CYP2D6 e os resultados clínicos

Em estudo retrospectivo realizado no Japão, Toyama et al.<sup>40</sup>(B) realizaram a genotipagem para o alelo de função reduzida CYP2D6\*10, comum na população asiática, em 154 mulheres com CM, sem metástase e ER positivo, que receberam monoterapia adjuvante TMX. Esse estudo demonstrou que a evolução clínica de pacientes com genótipo CYP2D6\*10/\*10 (18%), PM, foi similar aquelas com outros genótipos e não houve associação com a sobrevida.

Goetz e Schroth et al.<sup>41</sup>(B) realizaram, uma análise retrospectiva de duas coortes, Alemã e Norte Americana, com 1.325 pacientes tratadas com TMX adjuvante, sem doença metastática no momento do diagnóstico, principalmente na pós-menopausa, com ER positivo e/ou PR positivo e sem quimioterapia que foram genotipadas para as variantes do CYP2D6\*3,\*4,\*5\*10,\*41. O DNA genômico foi extraído de tumor fresco congelado, sangue periférico e tumor incluídos em bloco de parafina. Foi encontrado um aumento significativo do risco de recorrência em metabolizadores intermediários (OR=1,40; IC95%=1,04-1,90) e pobres metabolizadores (OR=1,90; IC95%=1,10-3,28), comparados com extensos metabolizadores. Em relação aos EM, aqueles com a diminuição da atividade do CYP2D6 (IM e PM) tiveram pior sobrevida livre de evento (OR=1,33; IC95%=1,06-1,68; p=0,003) e sobrevida livre de doença (OR=1,29; IC95%=1,03-1,61; p=0,005), mas não houve diferença significativa na sobrevida global (OR=1,15; IC95%=0,88-1,51).

Em um estudo holandês, buscou-se a associação entre o mais prevalente alelo pobre metabolizador na população caucasiana, o CYP2D6\*4, e a mortalidade por CM. Das 105 mulheres que usaram TMX, 85 tiveram DNA coletado de sangue periférico e genotipado para o CYP2D6. Neste estudo, a mortalidade por CM foi significativamente maior nos pacientes com o genótipo CYP2D6 \*4/\*4 (OR=4,1; IC95%=1,1-15,9; p=0,041) em comparação com pacientes de tipo selvagem. A mortalidade

**Tabela 2** - Principais estudos que abordam a o impacto do CYP2D6 nos resultados clínicos de mulheres em tratamento com tamoxifeno

Referência	Número de Pacientes	País	Desenho do estudo	Alelos estudados	Principais achados
Toyama et al., 2009 <sup>40</sup>	154	Japão	Retrospectivo. Monoterapia-TMF	CYP2D6*10	Evolução clínica de pacientes PM, CYP2D6*10/*10, foi similar aqueles com outros genótipos e não houve associação com a sobrevida.
Goetz e Schroth et al., 2009 <sup>41</sup>	1.325	EUA e Alemanha	Principalmente retrospectivo, alguns prospectivos. 95% pós-menopausa	CYP2D6*3,*4,*5*10,*41	MI e PM apresentaram pior SLE (OR, 1,33; 95% CI, 1,06-1,68; P = 0,003) e SLD (OR, 1,29; 95% CI, 1,03-1,61; P = 0,005), mas não houve diferença significativa na SG (OR, 1,15; 95% CI, 0,88-1,51).
Bijl et al., 2009 <sup>42</sup>	85	Holanda	Retrospectivo	CYP2D6 *1, CYP2D6*4	Genótipo CYP2D6*4/*4 associado a maior mortalidade (OR, 4,1; IC 95%, 1,1-15,9; P = 0,041).
Kumar et al., 2010 <sup>43</sup>	140 com TMF 140 sem TMF 124 controles saudáveis.	Índia	Prospectivo, caso-controle. Pré e pós- menopausa. Monoterapia-TMF ou + Quimioterapia.	CYP2D6*4	IM (P = 0,03) e PM (P = 0,04) foram associados com o risco de CM. PM mostrou pobre resultado terapêutico.
Kiyotani et al., 2010 <sup>44</sup>	282	Japão	Retrospectivo. Monoterapia - TMF.	CYP2D6*4,*6,*10,*14,*18,*21,*36,*41 & ABCB1, ABCC2, ABCG2	Genótipo PM associado à menor SLR (OR, 9,52; IC 95%, 2,79-32,45; P = 0,000036)
Abraham et al., 2010 <sup>45</sup>	3155 com TMF 3485 sem TMF	Reino Unido	Principalmente retrospectivo, alguns prospectivo.	CYP2D6 *1,*4,*5,*6,*9,*10,*6b/c,*UM	Genótipo CYP2D6*6 apresentou menor SECM e SG em mulheres tratadas com TMF (OR, 1.95; IC 95%, 1.12 - 3.40; P = 0.02 e OR, 1.91; IC 95%, 1.18 - 3.11; P = 0.01, respectivamente).
Lammers et al., 2010 <sup>46</sup>	102	Holanda	Retrospectivo. Com metástase.	CYP2D6*3,*4,*5,*6,*10 e *41	Menor SG em pacientes com genótipo PM vs EM (OR, 2,09; IC 95%, 1,06-4,12; P = 0,034)
Stingl et al., 2010 <sup>47</sup>	493	Austria	Retrospectivo. Monoterapia- TMF ou + Quimioterapia	CYP2D6 *1, CYP2D6*4	Não houve diferença significativa no TPT e na SLP nos portadores do alelo CYP2D6*4.
Thompson et al., 2011 <sup>48</sup>	617	Reino Unido	Retrospectivo. Pré e pós-menopausa. Monoterapia-TMF ou + Quimioterapia	33 diferentes alelos do CYP2D6	Redução da SLR em PM e IM (OR 1,52, IC 95% 0,98-2,36, P = 0,06). No subgrupo de mulheres na pós-menopausa em monoterapia com TMF, a OR de recorrência em pacientes PM e IM foram de 1,96 (IC 1,05-3,66, P = 0,04).
Lash et al., 2011 <sup>49</sup>	1826 ER+, TMX 1808 ER-	Dinamarca	Retrospectivo, caso-controle estadios I,II e III	CYP2D6*4	A associação entre a presença de um alelo funcional (OR, 0,99; IC 95%, 0,76-1,3) e sem alelo funcional com a recorrência (OR, 1,4; IC 95%, 0,84-2,3) foi pequena ou nula.

ER: receptor de estrogênio; TMF: tamoxifeno; SLR: sobrevida livre de recidiva; PM: pobre metabolizador; IM: metabolizador intermediário; SECM: sobrevida específica de CM; SG: sobrevida global; EM: extenso metabolizador; SLE: sobrevida livre de evento; SLD: sobrevida livre de doença; TPT: tempo de progressão do tumor; SLP: sobrevida livre de progressão.

por CM aumentou com cada alelo variante adicional (OR=2,0; IC95% = 1,1-3,4; p=0,015)<sup>42</sup>(B).

Kumar et al.<sup>43</sup>(B), em um estudo de caso-controle realizado no Sul da Índia, trabalharam com 140 mulheres na pós-menopausa com CM tratadas com tamoxifeno, 140 mulheres na pré e pós-menopausa não tratadas com tamoxifeno; 124 do grupo controle foram genotipadas para o alelo CYP2D6\*4, sendo o DNA coletado do tecido tumoral congelado e do sangue periférico no grupo controle. Foi encontrado um maior risco de CM em portadoras do genótipo CYP2D6\*4\*4 ou wt/\*4 (OR=8.32; IC95% = 1,03–66,6; p=0,04 e OR=2,74; IC95% = 1,11-6,72; p=0,03, respectivamente), e a presença do gene polimórfico estava associado a estágios mais avançados da doença e a uma pobre resposta terapêutica ao tamoxifeno.

Em outra coorte japonesa, foram estudados 282 pacientes com CM invasivo em monoterapia com TMX. No sangue

periférico foram genotipadas as variantes do CYP2D6\*4,\*6,\*10,\*14,\*18,\*21,\*36,\*41 e verificadas as concentrações plasmáticas de metabólitos do tamoxifeno, correlacionando-as com o desfecho clínico. Variantes homocigotas para alelos PM foram associados com menor sobrevida livre de recidiva (OR=9,52; IC95% = 2,79-32,45; p=0,000036) em comparação a pacientes sem alelos PM. Portadores de variantes do CYP2D6, também foram associados a níveis plasmáticos mais baixos de endoxifeno e 4-hidroxi-tamoxifeno (p=0,000043 e 0,00052, respectivamente)<sup>44</sup>(B).

Abraham et al.<sup>45</sup>(B), em um grande estudo realizado no Reino Unido, investigaram a associação de variantes do CYP2D6 com os resultados clínicos de pacientes com CM sem metástase ao diagnóstico em 6.640 amostras de DNA extraídos de sangue periférico; 3.155 casos receberam terapia adjuvante com TMX e 3.485 casos não receberam qualquer

terapia hormonal adjuvante ou não relataram o tipo de terapia hormonal realizado. Foi encontrada alguma evidência de associação de uma variante PM, o *CYP2D6\*6*, com menor sobrevida específica de CM (SECM) e sobrevida global (SG) em mulheres tratadas com tamoxifeno (OR=1,95; IC95%=1,12-3,40; p=0,02 e OR=1,91; IC95%=1,18-3,11; p=0,01, respectivamente). De particular interesse neste estudo é a falta de associação entre o alelo PM, *CYP2D6\*4*, que tem sido mais comumente associado à pior evolução clínica em populações caucasianas (SECM: OR=1,01; IC95%=0,83-1,24; p=0,89 e SG: OR=1,06; IC95%=0,90-1,26; p=0,5).

Lammers et al.<sup>46</sup>(B), em uma coorte realizada na Holanda em mulheres com CM receptor de estrogênio positivo tratadas com TMX (n=102), obtiveram amostras de sangue para análise farmacogenética das variantes *CYP2D6\*3*, *\*4*, *\*5*, *\*6*, *\*10* e *\*41*. A SG foi significativamente menor nos pacientes com fenótipo PM em comparação com EM (OR=2,09; IC95%=1,06-4,12; p=0,034). Neste estudo avaliou-se que o uso concomitante de medicamentos inibidores do CYP2D6 estava associada a uma menor SG (OR=3,55; IC95%=1,59-7,96; p=0,002) e tempo de progressão da doença (OR=2,97; IC95%=1,33-6,67; p=0,008) comparados com pacientes sem uso de inibidores do CYP2D6.

Stingl et al.<sup>47</sup>(B), em uma coorte de 493 pacientes austríacas com CM, exploraram os efeitos do gene polimórfico *CYP2D6\*4* no resultado clínico da terapia com TMX. Mulheres com tumores ER positivo e em uso de tamoxifeno por mais de 6 meses foram genotipadas para *CYP2D6\*4*, incluindo pacientes com história de quimioterapia prévia. Foi observado que não houve diferença significativa no tempo de progressão do tumor e na sobrevida livre de progressão nos portadores do alelo *CYP2D6\*4*. Em um subgrupo de pacientes tratados com quimioterapia, portadores do *CYP2D6\*4* houve uma tendência a um menor tempo médio de progressão. Nesse grupo, o tempo médio de progressão do tumor e sobrevida livre de progressão foram 1,0 ano no grupo com *CYP2D6\*4*/*\*4*, 6,3 anos no grupo *\*1*/*\*4* e 4,97 anos no grupo *\*1*/*\*1* (p=0,104).

Em estudo recentemente publicado, Thompson et al.<sup>48</sup>(B) estudaram uma coorte de 617 mulheres do Reino Unido tratadas com TMX com CM invasivo que foram genotipadas para 33 alelos do CYP2D6 a partir de tumor congelado. Pacientes com pelo menos um alelo CYP2D6 de função reduzida (60%) ou alelos não funcionais (6%) tiveram uma não significativa tendência para redução da sobrevida livre de recorrência (OR=1,52; IC95%=0,98-2,36; p=0,06), e no subgrupo de mulheres na pós-menopausa em monoterapia com o TMX, a OR de recorrência em pacientes com alelos de função reduzida foi de 1,96 (IC=1,05-3,66; p=0,036).

Em um caso-controle realizado na Dinamarca, Lash et al.<sup>49</sup>(B) realizaram a genotipagem para o alelo *CYP2D6\*4* a partir da extração de DNA do tecido tumoral em parafina de mulheres com idade entre 35 e 69 anos com diagnóstico de CM em estágio de I a III. As mulheres foram distribuídas em dois grupos: ER positivo que usaram tamoxifeno por pelo menos um ano e mulheres com câncer ER negativo não tratadas com tamoxifeno. A frequência da *CYP2D6\*4* foi de 24% nas pacientes RE+, 23% entre os casos com tumores ER negativo, e 22% no grupo controle com tumores ER positivo e ER negativo. Em mulheres com tumores ER positivo, as associações de um alelo funcional à recorrência (OR=0,99; IC95%=0,76-1,3) e sem alelo funcional à recorrência (OR=1,4; IC95%=0,84-2,3) estavam perto de nula, bem como naquelas mulheres com tumores ER negativo.

Os achados de uma meta-análise com 10 estudos de avaliação de genótipos CYP2D6 observou que os indivíduos com função normal do CYP2D6 apresentaram uma tendência de maior sobrevida livre de doença (OR=2,07; IC95%=0,96-4,49; p=0,06), mas não na sobrevida global (OR=1,36; IC95%=0,73-2,52; p=0,34) comparados com pacientes transportadores de alelos de função reduzida. Porém, houve uma significativa heterogeneidade na definição de grupos de comparação entre os estudos selecionados<sup>50</sup>(A).

## Considerações finais

Estudos mundiais têm demonstrado fortes evidências de que a eficácia do tamoxifeno e os resultados clínicos obtidos dependem da bioativação pelo CYP2D6 e de suas interações farmacológicas. Em outras palavras, mulheres com CM que transportam um ou mais alelos com hipofunção do CYP2D6 ou que estão em uso de potentes inibidores do CYP2D6, como a fluoxetina e paroxetina, têm resultados inferiores à terapia com tamoxifeno.

É bem conhecido que a frequência de diferentes alelos do CYP2D6 é variável em diferentes grupos étnicos, sugerindo que pode haver diferenças étnicas nas respostas dos pacientes à terapia com tamoxifeno. No Brasil, as frequências alélicas ainda não são bem conhecidas. Dados de uma pequena coorte com 30 mulheres brasileiras com de CM revelaram que 27% destas eram IM e 3% PM; encontrou-se também uma alta prevalência de heterozigose do polimorfismo *CYP2D6\*10* (38%)<sup>51</sup>(D).

O comitê consultivo do Food and Drug Administration, na última revisão de rotulagem do Citrato de Tamoxifeno em outubro de 2006, recomendou modificações na bula para alerta do risco potencial de insucesso no tratamento em indivíduos

com atividade deficiente do CYP2D6, assim como naqueles em uso de inibidores do CYP2D6, como os antidepressivos, que reduzem de forma significativa os níveis plasmáticos do endoxifeno, metabólito mais ativo do TMX.

Os conflitos de resultados encontrados na literatura podem ser explicados pela heterogeneidade nos estudos em relação aos critérios de inclusão, doses e duração do tratamento, pelos regimes de quimioterapia e radioterapia adicionais, ou pela falta

de testes de RE consistentes. Deste modo, faz-se necessário o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados, coletados prospectivamente, que incluam a genotipagem para o CYP2D6 e a referência do uso concomitante ou não de drogas que apresentem potencial de inibição do CYP2D6. Esses estudos ajudarão a esclarecer o papel do uso da genotipagem para o CYP2D6 na prática clínica antes da instituição do protocolo terapêutico, assim como o uso de terapias hormonais alternativas.

## Leituras suplementares

- Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008. Geneva: World Health Organization; 2008.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer: Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
- De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg AS. Cancer: Principles & practice of Oncology. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
- Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Alfred DC. Estrogen receptor status by binding by imunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1474-81.
- Karn A, Jha AK, Shrestha S, Acharya B, Poudel S, Bhandari RB. Tamoxifen for breast cancer. *J Nepal Med Assoc*. 2010;49(177):62-7.
- Chebowski RT, Col N, Winer EP et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(15):3328-43.
- Leal JHS, Cubero D, Giglio AD. Palliative hormonal therapy for breast cancer: a practical review literature. *Rev Soc Bras Clin Med*.
- Sakr BJ, Dizon DS. Breast cancer: adjuvant modalities. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(1):150-6.
- Bryant J, Fisher B, Digmam J. Duration of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):56-61.
- Vetti HH, Molven A, Eliassen AK, Steen VM. Er farmakogenetisk CYP2D6-testing nyttig? *Tidsskr Nor Legeforen*. 2010;130(22):2224-8.
- Singh MS, Francis PA, Michael M. Tamoxifen, cytochrome P450 genes and breast cancer clinical outcomes. *Breast*. 2011;20(2):111-8.
- de Lima GR, Facina G, Shida JY, Chein MB, et al. Effects of low dose tamoxifen on normal breast tissue from premenopausal women. *Eur J Cancer*. 2003;39(7):891-8.
- Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1998;339:1609-18.
- Colleoni M, Giobbie-Hurder A. Benefits and adverse effects of endocrine therapy. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 7):107-11.
- Ashraf M, Biswas J, Majumdar S, Nayak S, Alam N, Mukherjee KK, Gupta S. Tamoxifen Use in Indian Women - Adverse Effects Revisited. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2009;10(4):609-12.
- Wegman P, Vainikka L, Stal O. Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2005;7(3):284-90.
- Gjerde J, Geisler J, Lundgren S, Ekse D et al. Associations between tamoxifen, estrogens, and FSH serum levels during steady state tamoxifen treatment of postmenopausal women with breast cancer. *BMC Cancer*. 2010;10:313.
- Sideras K, Ingle JN, Ames MM, Loprinzi CL et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2768-76.
- Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5187-93.
- Beverage JN, Sissung TM, Sion AM. CYP2D6 polymorphisms and the impact on tamoxifen therapy. *J Pharm Sci*. 2007;96(9):2224-31.
- De Gregori M, Allegri M, De Gregori S, Garbin G, et al. How and why to screen for CYP2D6 interindividual variability in patients under pharmacological treatments. *Curr Drug Metab*. 2010;11(3):276-82.
- Human cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature [Internet]. [cited 2011 Aug 09]. Available from: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>
- Higgins MJ, Stearns V. Pharmacogenetics of endocrine therapy for breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:281-93.
- Stearns V, Rae JM. Pharmacogenetics and breast cancer endocrine therapy: CYP2D6 as a predictive factor for tamoxifen metabolism and drug response? *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:34.
- Goetz MP, Knox SK, Suman VJ. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101:113-21.
- Borges S, Desta Z, Li L. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(1):61-74.
- Goetz MP, Rae JM, Suman VJ. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9312-8.
- Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(8):576-86.
- Kiyotani K, Mushiroda T, Sasa M. Impact of CYP2D6\*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Sci*. 2008;99(5):995-9.
- Bernard S, Neville KA, Nguyen AT. Interethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. population: clinical implications. *Oncologist*. 2006;11(2):126-35.
- Brauch H, Mürdter TE, Eichelbaum M, Schwab M. Pharmacogenomics of tamoxifen therapy. *Clin Chem*. 2009;55(10):1770-82.
- Zembutsu H, Sasa M, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakamura Y. Should CYP2D6 inhibitors be administered in conjunction with tamoxifen? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(2):185-93.
- Cronin-Fenton D, Lash TL, Sørensen HT. Selective serotonin reuptake inhibitors and adjuvant tamoxifen therapy: risk of breast cancer recurrence and mortality. *Future Oncol*. 2010;6(6):877-80.
- Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, Paszat LF. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*. 2010;340:c693.
- Aubert RE, Stanek EJ, Yao J et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *J Clin Oncol*. 2009; 27(18S): CRA508.
- Siegelmann-Danieli N, Kurnik D, Lomnicki Y, Vesterman-Landes J, Katzir I, Bialik M, Loebstein R. Potent CYP2D6 Inhibiting drugs do not increase relapse rate in early breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(2):505-10.
- Ahern TP, Pedersen L, Cronin-Fenton DP, et al. No increase in breast cancer recurrence with concurrent use of tamoxifen and some CYP2D6-inhibiting medications. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2009;18:2562-64.
- Dezentje VO, van Blijderveen NJ, Gelderblom, Putter H, et al. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2423-9.
- Azoulay L, Dell'aniello S, Huiart L, du Fort GG, Suissa S. Concurrent use of tamoxifen with CYP2D6 inhibitors and the risk of breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(3):695-703.
- Kiyotani K, Mushiroda T, Sasa M, Bando Y, Sumitomo I, Hosono N, et al. Impact of CYP2D6\*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Sci*. 2008;99(5):995-9.
- Toyama T, Yamashita H, Sugiura H, Kondo N, Iwase H, Fujii Y. No association between CYP2D6\*10 genotype and survival of node-negative Japanese breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39(10):651-6.
- Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*. 2009;302(13):1429-36.

43. Bijl MJ, van Schaik RH, Lammers LA, Hofman A, et al. The CYP2D6\*4 polymorphism affects breast cancer survival in tamoxifen users. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;118(1):125-30.
44. Kumar CK, Reddy M, Jamil K, Vamsy M, et al. Genotyping of tamoxifen metabolizing enzyme (CYP2D6\*4) and its clinical impact in breast cancer patients. *Int. J. Genet. Mol. Biol.* 2010;2(1):006-013.
45. Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, Hosono N, et al. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABC2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2010;10;28(8):1287-93.
46. Abraham JE, Maranian MJ, Driver KE, Platte R, et al. CYP2D6 gene variants: association with breast cancer specific survival in a cohort of breast cancer patients from the United Kingdom treated with adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):64.
47. Lammers LA, Mathijssen RH, van Gelder T, Bijl MJ, et al. The impact of CYP2D6-predicted phenotype on tamoxifen treatment outcome in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2010;103(6):765-71.
48. Stingl JC, Parmar S, Huber-Wechselberger A, Kainz A, et al. Impact of CYP2D6\*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(11):2535-42.
49. Thompson AM, Johnson A, Quinlan P, Hillman G, et al. Comprehensive CYP2D6 genotype and adherence affect outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen monotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(1):279-87.
50. Seruga B, Amir E. Cytochrome P450 2D6 and outcomes of adjuvant tamoxifen therapy: results of a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(3):609-17.
51. Jardim DLF, Calabrich AFC, Katz A. Determinação da frequência de polimorfismos de CYP2D6 em mulheres brasileiras e revisão de literatura. *Rev. Bras. Mastologia.* 2010;20(1):15-21.