

Prezados Leitores,

O tratamento do câncer de mama sempre foi basicamente fundamentado em características do tumor primário, tamanho da neoplasia, presença de metástases em linfonodos axilares, expressão de receptores hormonais, grau histológico e nuclear, embolização vascular e linfática e, mais recentemente, se inicia a sofisticação das assinaturas genéticas. Entretanto, nos últimos anos, vem crescendo um novo conceito terapêutico e prognóstico que considera características do “hospedeiro” da neoplasia. Dentro deste contexto, destacam-se duas linhas de pesquisa: o índice de massa corpórea do paciente e o status de metabolizador do tamoxifeno.

O citocromo P450 2D6 (CYP2D6) é responsável pelo metabolismo do tamoxifeno onde há evidências na literatura de que existem polimorfismos genéticos que caracterizam perfis metabólicos diferenciados entre os pacientes para o tamoxifeno, a saber, metabolizadores ultra-rápidos, metabolizadores extensivos (ou normais) e metabolizadores lentos ou pobres. Aqueles com perfil de metabolismo extensivo ou normal apresentam uma redução no risco de recorrência e melhores taxas de sobrevida quando utilizam o tamoxifeno para o tratamento adjuvante do câncer de mama. No último consenso de St. Gallen, que ocorreu no ano de 2009, o painel de especialistas considerou ainda que a pesquisa do polimorfismo do CYP2D6, embora disponível no mercado, ainda não deve ser considerada na decisão terapêutica, quanto a favorecer o uso de inibidores da aromatase em pacientes metabolizadores pobres do tamoxifeno. Sem dúvida, estudos prospectivos devem ser elaborados para validar este novo fator preditivo de atividade do tamoxifeno, bem como o seu valor prognóstico no câncer de mama.<sup>1,2</sup>

Outra informação muito interessante é o índice de massa corpórea (IMC), outra característica do hospedeiro associada à outra hormonioterapia utilizada no tratamento adjuvante do câncer de mama: os inibidores da aromatase. No congresso americano de oncologia clínica deste ano, Pfeiler *et al.* apresentaram os dados do estudo ABCSG-12 que avaliou a eficácia do uso de goserelina em combinação com anastrozol ou tamoxifeno associado ou não ao ácido zoledrônico, em pacientes pré-menopausa

com câncer de mama hormônio-responsivo<sup>3</sup>. Em uma análise não planejada, observou-se que o IMC influenciou no resultado da hormonioterapia adjuvante. Os pacientes que utilizaram tamoxifeno não apresentaram nenhuma diferença estatística em termos de taxas de sobrevida livre de doença quando analisados sob a ótica do IMC. Entretanto, no grupo dos pacientes que receberam anastrozol/goserelina com um IMC > 25 Kg/m<sup>2</sup> apresentaram um impacto negativo com um risco aumentado de recorrência metastática como também uma menor sobrevida global. Desta forma sugerindo que a obesidade pode configurar uma possível resistência aos inibidores da aromatase periférica. Novamente, este dado merece validação com análises prospectivas. De qualquer forma, me arrisco a postular que, em um futuro próximo, os estudos prospectivos de hormonioterapia adjuvante não somente considerem como critérios de inclusão o perfil de expressão dos receptores hormonais, como também, além das características prognósticas tradicionais, deva levar em consideração a importância de que todos os grupos a serem analisados tenham proporções muito semelhantes de pacientes com o mesmo perfil de metabolização do tamoxifeno e IMC. Caso contrário, os resultados poderão ser influenciados por eventuais desproporções entre grupos de pacientes com diferentes características incluídos.

Daniel Luiz Gimenes  
Editor – Chefe

#### Referências bibliográficas:

1. Abraham JE, Maranian MJ, Driver KE, 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 Aug 23;12(4):R64. [Epub ahead of print]
2. Higgins MJ, Stearns V. CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen metabolism: clinical relevance. *Curr Oncol Rep.* 2010 Jan;12(1):7-15. Review.
3. G. Pfeiler, R. Königsberg, C. F. Singer, Impact of body mass index (BMI) on endocrine therapy in premenopausal breast cancer patients: An analysis of the ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 512)